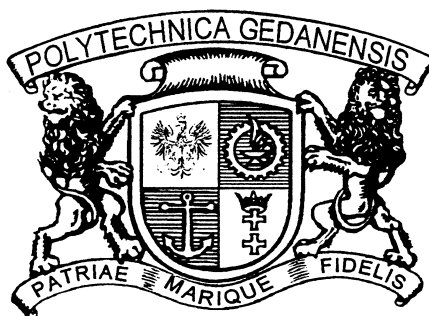


**POLITECHNIKA GDAŃSKA  
WYDZIAŁ CHEMICZNY**



**mgr inż. ADAM P. TREDER**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

**SYNTEZA ORAZ WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE  
POCHODNYCH 4(5)-(2-AMINOETYLO)IMIDAZOLINY**

**PRACA WYKONANA  
W KATEDRZE TECHNOLOGII LEKÓW I BIOCHEMII**

**Promotor:  
Prof. dr hab. inż. R. Andruszkiewicz**

**Gdańsk 2008**

*Serdecznie dziękuję mojemu Promotorowi,  
Panu Profesorowi Ryszardowi Andruszkiewiczowi,  
za wielką życzliwość, opiekę naukową i wszechstronną pomoc  
podczas realizacji niniejszej pracy doktorskiej.*

*Serdecznie dziękuję dr Włodzimierzowi Zgodzie  
właścicielowi firmy Dr Włodzimierz Zgoda Chemical Research  
Consultig & Production  
Za pomysł i współfinansowanie badań.*

*Dziękuję dr inż. Aleksandrze Walkowiak  
za rozpoczęcie badań naukowych  
nad pochodnymi triaminobutanu i dihydrohistaminy.*

*Dziękuję dr Tomaszowi Wierzbie i dr Alanowi L. Hudsonowi  
za przeprowadzenie badań zamieszczonych w tej pracy.*

*Składam również podziękowania Pracownikom,  
Koleżankom i Kolegom  
Z Katedry Technologii Leków i Biochemii  
za kilkuletnią współpracę i okazaną życzliwość.*

*Moim rodzicom*

# SPIS TREŚCI

<b>WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>10</b>
<b>2. CZĘŚĆ TEORETYCZNA.....</b>	<b>11</b>
2.1. IMIDAZOLINY – STRUKTURA.....	11
2.2. RECEPTORY $\alpha_2$ -ADRENERGICZNE I IMIDAZOLINOWE .....	11
2.3. NATURALNE LIGANDY RECEPTORÓW IMIDAZOLINOWYCH.....	15
2.3.1. <i>Agmatyna</i> .....	15
2.3.2. <i><math>\beta</math>-Karbonyl</i> .....	21
2.3.3. <i>Rybotyd/rybozyd kwasu imidazolo-4-ocowego</i> .....	23
2.4. NAJWAŻNIEJSZE SYNTETYCZNE ZWIĄZKI ZAWIERAJĄCE PIERŚCIEŃ IMIDAZOLINY LUB O UDOKUMENTOWANYM POWINOWACTWIE DO RECEPTORÓW IMIDAZOLINOWYCH. ....	24
2.5. WYBRANE METODY SYNTEZY IMIDAZOLIN ORAZ IMIDAZOLIDYN .....	32
2.5.1. <i>Otrzymywanie <math>N^2</math>-podstawionych 2-aminoimidazolin oraz 2-iminoimidazolidyn</i> . 32	
2.5.2. <i>Otrzymywanie 2-aminoimidazolin (2-iminoimidazolidyn)</i> .....	38
2.5.3. <i>Otrzymywanie imidazolin niepodstawionych w pozycji 2 pierścienia imidazoliny</i> 40	
2.5.4. <i>Metody syntezy 2-alkilo- oraz 2-aryloimidazolin</i> .....	43
<b>3. CEL I ZAKRES BADAŃ .....</b>	<b>53</b>
<b>4. OMÓWIENIE UZYSKANYCH WYNIKÓW.....</b>	<b>56</b>
4.1. SYNTEZA ZWIĄZKÓW .....	56
4.1.1. <i>Planowanie syntezy selektywnie <math>N^4</math>-chronionej pochodnej (2S)- lub (2R)-1,2,4-triaminobutanu</i> .....	56
4.1.2. <i>Synteza amidu kwasu (2S)- (3a) lub (R)-<math>N^4</math>-benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (3b)</i> .....	59
4.1.3. <i>Synteza (2S)- (4a) lub (2R)-<math>N^4</math>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b)</i> . 60	
4.1.4. <i>Otrzymywanie <math>N^4</math>-acetylowych oraz <math>N^4, N^4</math>-dimetylowej pochodnych (2S)- oraz (2R)-1,2,4-triaminobutanu</i> .....	61
4.1.5. <i>Otrzymywanie dibromowodorków [4(5)S]- (12a) i [4(5)R]-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny (12b) (dibromowodorków [4(5)S]- i [4(5)R]-4,5-dihydrohistaminy) oraz ich pochodnych N-acylowych i N-alkilowych</i> .....	64
4.1.6. <i>Otrzymywanie dibromowodorków [4(5)S]- (16a) i [4(5)R]-2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny (16b) (dibromowodorków [4(5)S]- i [4(5)R]-2-amino-4,5-dihydrohistaminy) oraz ich pochodnych N-acylowych i N-alkilowych</i> .....	66
4.1.7. <i>Synteza 2-aryloalkiloaminoimidazolin oraz 2-aryloaminoimidazolin</i> .....	68
4.1.8. <i>Synteza guanidynowego analogu rilmenidyny</i> .....	74
4.1.9. <i>Synteza dibromowodorku [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-metyloimidazoliny ([4(5)S]-2-metylo-4,5-dihydrohistaminy) (39)</i> .....	76
4.1.10. <i>Synteza analogów tolazoliny (dibromowodorku [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-benzyloimidazoliny) (43) oraz nafazoliny (dibromowodorek [4(5)S]- (47a) lub [4(5)R]- (2-aminoetylo)-2-[(naftylo-1)metyleno]imidazoliny) (47b)</i> .....	77
4.1.11. <i>Synteza analogów efaroksanu (50a,b)</i> .....	80
4.1.12. <i>Synteza analogów idazoksanu</i> .....	82
4.1.13. <i>Synteza analogu antazoliny (55d)</i> .....	84
4.1.14. <i>Synteza dibromowodorku [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenylimidazoliny (56c)</i> .....	85

4.1.15. Synteza dibromowodorku [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2-fluorofenilo)-imidazoliny (57b) oraz dibromowodorku [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(E)-2-feniloetylo]imidazoliny (analogu tracizoliny) (58b).....	86
4.2. WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE POCHODNYCH DIHYDROHISTAMINY:.....	88
4.2.1. Powinowactwo do receptorów imidazolinowych oraz $\alpha_2$ -adrenergicznych.....	88
4.2.2. Wpływ na ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca.....	92
<b>5. WNIOSKI I KOMENTARZE.....</b>	<b>101</b>
<b>6. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA .....</b>	<b>104</b>
6.1. SYNTEZY CHEMICZNE.....	104
6.1.1. Materiały i metody .....	104
6.1.1.1. Kwas (2S)-N <sup>4</sup> -benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowy (2a).....	106
6.1.1.2. Kwas (2R)-N <sup>4</sup> -benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowy (2b).....	107
6.1.1.3. Amid kwasu (2S)-N <sup>4</sup> -benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (3a).....	108
6.1.1.4. Amid kwasu (2R)-N <sup>4</sup> -benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (3b).....	108
6.1.1.5. (2S)-N <sup>4</sup> -benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (4a).....	109
6.1.1.6. (2R)-N <sup>4</sup> -benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (4b).....	109
6.1.1.7. (2S)-N <sup>4</sup> -benzyloksykarbonylo-N <sup>1</sup> ,N <sup>2</sup> -di-tert-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (5a).....	110
6.1.1.8. (2R)-N <sup>4</sup> -benzyloksykarbonylo-N <sup>1</sup> ,N <sup>2</sup> -di-tert-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (5b).....	110
6.1.1.9. (2S)-N <sup>1</sup> ,N <sup>2</sup> -di-tert-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (6a).....	111
6.1.1.10. (2R)-N <sup>1</sup> ,N <sup>2</sup> -di-tert-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (6b).....	111
6.1.1.11. (2S)-N <sup>4</sup> -acetylo-N <sup>1</sup> ,N <sup>2</sup> -di-tert-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (7a).....	112
6.1.1.12. (2S)-N <sup>4</sup> -acetylo-1,2,4-triaminobutan (8a).....	112
6.1.1.13. (2R)-N <sup>4</sup> -acetylo-N <sup>1</sup> ,N <sup>2</sup> -di-tert-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (7b).....	113
6.1.1.14. (2R)-N <sup>4</sup> -acetylo-1,2,4-triaminobutan (8b).....	113
6.1.1.15. (2S)-N <sup>4</sup> ,N <sup>4</sup> -dimetylo-1,2,4-triaminobutan (10).....	113
6.1.1.16. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (11a).....	114
6.1.1.17. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny (dibromowodorek [4(5)S]-4,5-dihydrohistaminy) (12a).....	115
6.1.1.18. Dibromowodorek [4(5)R]-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny (dibromowodorek [4(5)R]-4,5-dihydrohistaminy) (12b).....	115
6.1.1.19. [4(5)S]-4(5)-(N-acetylo-2-aminoetylo)imidazolina (13).....	116
6.1.1.20. Dichlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N,N-dimetylo-2-aminoetylo)imidazoliny (14).....	117
6.1.1.21. Bromowodorek [4(5)S]-2-amino-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (15a).....	117
6.1.1.22. Dibromowodorek [4(5)S]-2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny (dibromowodorek [4(5)S]-2-amino-4,5-dihydrohistaminy) (16a).....	117
6.1.1.23. Dibromowodorek [4(5)R]-2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny (dibromowodorek [4(5)R]-2-amino-4,5-dihydrohistaminy) (16b).....	118
6.1.1.24. Bromowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-acetylo-2-aminoetylo)-2-aminoimidazoliny (17a).....	118
6.1.1.25. Bromowodorek [4(5)R]-4(5)-(N-acetylo-2-aminoetylo)-2-aminoimidazoliny (17b).....	119
6.1.1.26. Dibromowodorek [4(5)S]-2-amino-4(5)-(N,N-dimetylo-2-aminoetylo)imidazoliny (18).....	119

6.1.27. Jodowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-etylmerkaptomidazoliny (20).....	120
6.1.28. Chlorowodorek [4(5)S]-2-benzyloamino-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (21) .....	121
6.1.29. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-benzyloaminoimidazoliny (22) .....	121
6.1.30. Jodowodorek N-fenilo-S-metyloizotiomocznika (23b).....	122
6.1.31. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenylaminoimidazoliny (23c).....	122
6.1.32. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenylaminoimidazoliny (23d) .....	122
6.1.33. Jodowodorek N-(2-bromofenilo)-S-metyloizotiomocznika (24b) .....	123
6.1.34. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(2-bromofenilo)amino]imidazoliny (24c).....	123
6.1.35. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2-bromofenilo)amino]imidazoliny (24d) .....	124
6.1.36. Jodowodorek N-(2,6-difluorofenilo)-S-metyloizotiomocznika (25b).....	124
6.1.37. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(2,6-difluorofenilo)amino]imidazoliny (25c) .....	124
6.1.38. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,6-difluorofenilo)amino]imidazoliny (25d).....	125
6.1.39. Jodowodorek N-(4-bromofenilo)-S-metyloizotiomocznika (26b) .....	125
6.1.40. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(4-bromofenilo)amino]imidazoliny (26c).....	126
6.1.41. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(4-bromofenilo)amino]imidazoliny (26d).....	126
6.1.42. Jodowodorek N-(4-metoksyfenilo)-S-metyloizotiomocznika (27b).....	127
6.1.43. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(4-metoksyfenilo)amino]imidazoliny (27c) .....	127
6.1.44. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(4-metoksyfenilo)amino]imidazoliny (27d).....	128
6.1.45. Jodowodorek N-(3-chlorofenilo)-S-metyloizotiomocznika (28b) .....	128
6.1.46. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(3-chlorofenilo)amino]imidazoliny (28c).....	129
6.1.47. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(3-chlorofenilo)amino]imidazoliny (28d).....	130
6.1.48. Jodowodorek N-(pirydylo-3)-S-metyloizotiomocznika (29b) .....	130
6.1.49. Dichlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(pirydylo-3)amino]imidazoliny (29c) .....	131
6.1.50. Tribromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(pirydylo-3)amino]imidazoliny (29d) .....	131
6.1.51. Jodowodorek N-(6-metylopirydylo-2)-S-metyloizotiomocznika (30b).....	132
6.1.52. Dichlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(6-metylopirydylo-2)amino]imidazoliny (30c).....	132
6.1.53. Tribromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(6-metylopirydylo-2)amino]imidazoliny (30d).....	133
6.1.54. Tribromowodorek [4(5)R]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(6-metylopirydylo-2)amino]imidazoliny (30f).....	133
6.1.55. Jodowodorek N-(2,4-dichlorofenilo)-S-metyloizotiomocznika (31b).....	134

6.1.56. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(2,4-dichlorofenylo)amino]imidazoliny (31c).....	134
6.1.57. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,4-dichlorofenylo)amino]-imidazoliny (31d).....	135
6.1.58. Dibromowodorek [4(5)R]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,4-dichlorofenylo)amino]-imidazoliny (31f) .....	135
6.1.59. Jodowodorek N-(3-trifluorometylofenylo)-S-metyloizotiomocznika (32b) .....	135
6.1.60. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(3-trifluorometylofenylo)amino]imidazoliny (32c).....	136
6.1.61. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(3-trifluorometylofenylo)amino]imidazoliny (32d).....	136
6.1.62. Dibromowodorek [4(5)R]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(3-trifluorometylofenylo)amino]imidazoliny (32f).....	137
6.1.63. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,6-dichlorofenylo)amino]-imidazoliny (35a).....	137
6.1.64. Dibromowodorek [4(5)R]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,6-dichlorofenylo)amino]-imidazoliny (35b).....	138
6.1.65. Oksym ketonu dicyklopropylowego (36a) .....	138
6.1.66. Dicyklopropylometyloamina (36b).....	139
6.1.67. Jodowodorek N-(dicyklopropylometylo)-S-metyloizotiomocznika (36e) .....	139
6.1.68. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[dicyklopropylometylo]aminoimidazoliny (36f) .....	140
6.1.69. Dichlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(dicyklopropylometylo)amino]-imidazoliny (36g).....	140
6.1.70. Chlorowodorek iminooctanu etylu (37) .....	141
6.1.71. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-metyloimidazoliny (38).....	141
6.1.72. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-metyloimidazoliny (39) .....	141
6.1.73. Chlorowodorek fenylominooctanu etylu (41).....	142
6.1.74. Chlorowodorek [4(5)S]-2-benzylo-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-imidazoliny (42).....	142
6.1.75. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-benzyloimidazoliny (43).....	143
6.1.76. Chlorowodorek (naftylo-1)iminooctanu etylu (45) .....	143
6.1.77. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(naftylo-1)metyleno]imidazoliny (46a) .....	143
6.1.78. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(naftylo-1)metyleno]imidazoliny (47a) .....	144
6.1.79. Dibromowodorek [4(5)R]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(naftylo-1)metyleno]imidazoliny (47b) .....	144
6.1.80. Ester metylowy kwasu 2-etylo-3-(2-fluorofenylo)oksyran-2-karboksylowego (48a) .....	145
6.1.81. Ester metylowy kwasu 2-(2-fluorobenzylo)-2-hydroksybutanowego (48b).....	145
6.1.82. Kwas 2-(2-fluorobenzylo)-2-hydroksybutanowy (48c).....	146
6.1.83. Kwas 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowy (48d).....	146
6.1.84. Ester metylowy kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowego. ....	146
6.1.85. Amid kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowego.....	147
6.1.86. Nityl kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowego (48e).....	147
6.1.87. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2)imidazoliny (49a) .....	148

6.1.88. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofura-no-2)imidazoliny (50a).....	148
6.1.89. Dibromowodorek [4(5)R]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2)imidazoliny (50b).....	149
6.1.90. Nityl kwasu 2,3-dihydro-1,4-benzodioksano-2-karboksylowego (51).....	149
6.1.91. Chlorowodorek iminoestru etylowego kwasu 2,3-dihydro-1,4-benzodioksano-2-karboksylowego (52).....	150
6.1.92. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioksano-2)imidazoliny (53a).....	150
6.1.93. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioksano-2)imidazoliny (54a).....	150
6.1.94. Dibromowodorek [4(5)R]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioksano-2)imidazoliny (54b).....	151
6.1.95. Chlorowodorek iminoestru etylowego kwasu chlorooctowego (55a).....	151
6.1.96. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(chlorometylo)imidazoliny (55b).....	152
6.1.97. Dichlorowodorek [4(5)S]-2-[(N-benzylo-N-fenilo)aminometylo]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (55c).....	152
6.1.98. Tribromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(N-benzylo-N-fenilo)aminometylo]imidazoliny (55d).....	153
6.1.99. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-feniloimidazoliny (56b).....	153
6.1.100. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-feniloimidazoliny (56c).....	154
6.1.101. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(2-fluorofenilo)imidazoliny (57a).....	154
6.1.102. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2-fluorofenilo)imidazoliny (57b).....	155
6.1.103. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(E)-2-feniloetylo]imidazoliny (58a).....	155
6.1.104. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(E)-2-feniloetylo]imidazoliny (58b).....	156
6.2. OZNACZENIA AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ POCHODNYCH DIHYDROHISTAMINY.....	157
6.2.1. Oznaczanie powinowactwa do receptorów $I_1$ , $I_2$ oraz $\alpha_2$ -adrenergicznych.....	157
6.2.1.1. Oznaczanie powinowactwa do receptorów $I_1$ .....	157
6.2.1.2. Oznaczanie powinowactwa do receptorów $\alpha_2$ -adrenergicznych oraz $I_2$ .....	158
6.2.2. Oznaczanie wpływu na ciśnienie tętnicze oraz akcję serca.....	159
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>161</b>
<b>WYKAZ DOROBKU NAUKOWEGO</b> .....	<b>163</b>
<b>LITERATURA</b> .....	<b>164</b>



## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

$[\alpha]_D^T$	-	skręcalność właściwa w temperaturze T przy długości fali 589 nm
A <sub>2</sub> bu	-	kwasy 2,4-diaminobutanowy
A <sub>2</sub> bu(Z)	-	kwasy N <sup>1</sup> -benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowy
Boc <sub>2</sub> O	-	diwęglan-di- <i>tert</i> -butylu
Boc	-	grupa <i>tert</i> -butoksykarbonylowa
BPAO	-	wołowa cytoplazmatyczna oksydaza amin
<i>i</i> -Bu	-	grupa izobutylova
CDS	-	ang. <i>Clonidine Displacing Substance</i> , substancja wypierająca klonidynę z receptorów imidazolinowych
d	-	dublet
dd	-	dublet dubletów
ddd	-	dublet dubletów dubletów
DHH	-	4,5-dihydrohistamina
DMAP	-	<i>N,N</i> -dimetylo-4-aminopirydyna
DMF	-	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
EDTA	-	kwasy wersenowy
FAB	-	bombardowanie szybkimi atomami (ang. <i>Fast Atom Bombardment</i> )
HMDS	-	heksametylodisilazyna
[ <sup>3</sup> H]PAC	-	[ <sup>3</sup> H]2-(4-amino-2,6-dichlorofenylo)imidazolina
[ <sup>3</sup> H]RX821002-	-	[ <sup>3</sup> H]2-(2-metoksy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxano-2)imidazolina
[ <sup>3</sup> H]MK-912	-	[ <sup>3</sup> H](2 <i>S</i> - <i>trans</i> )-1,3,4,5',6,6',7,12b-oktahydro-1',3'-dimetylospiro[2 <i>H</i> -benzofuro[2,3- <i>a</i> ]chinolizyno-2,4'(1' <i>H</i> )-pirymidyno]-2'(3' <i>H</i> )-one
[ <sup>125</sup> I]LNP912	-	[ <sup>125</sup> I]2-(2-chloro-4-jodofenyloamino)-5-metylopirolina
[ <sup>125</sup> I]PIC	-	[ <sup>125</sup> I]2-(2,6-dichloro-4-jodofenylo)imidazolina
<i>J</i>	-	stała sprzężenia w spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego
MAO A	-	monoaminooksydaza A
MAO B	-	monoaminooksydaza B
MS	-	spektroskopia masowa
NMDA	-	D- <i>N</i> -metyloasparaginian
NMR	-	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> )
NOS	-	syntaza tlenku azotu
iNOS	-	ang. <i>inducible NOS</i> , jej ekspresja zachodzi tylko, gdy komórki są wystawione na działanie bakteryjnej endotoksyny lipopolisacharydowej (LPS), interferonu- $\gamma$ , interleukiny-1, TNF- $\alpha$
PPSE	-	trimetylosililopolifosforan
RVLM	-	ang. <i>Rostral Ventrolateral Medulla</i> , inaczej NRL – <i>Nucleus Reticularis Lateralis</i> – jądro siateczkowate boczne, część rdzenia przedłużonego
SSAO	-	semikarbazydowrażliwa oksydaza amin
SuX	-	<i>N</i> -halogenosukcynoimid
TFA	-	kwasy trifluorooctowy
THF	-	tetrahydrofuran
TMSI	-	jodek trimetylosilanu
tt.	-	temperatura topnienia
Z	-	grupa benzyloksykarbonylowa
ZCl	-	chloromrówczan benzylu

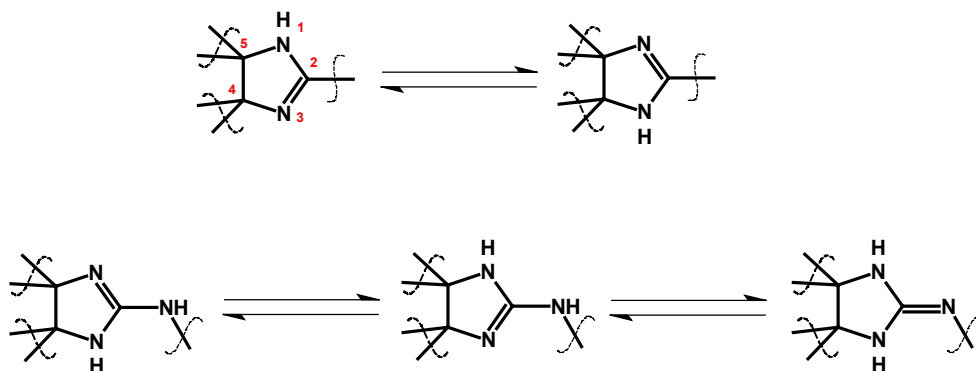
## 1. WSTĘP

Imidazoliny stanowią liczną grupę związków biologicznie czynnych o szerokim spektrum działania. W ogólnym ujęciu aktywność ich obejmuje receptory imidazolinowe oraz  $\alpha$ -adrenergiczne. Znalazły zastosowanie w leczeniu chorób typowo cywilizacyjnych i związanych ze starzeniem się społeczeństwa: chorób układu krążenia, stanów alergicznych, cukrzycy, a niektóre również w chorobach psychicznych i degeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego (choroba Alzheimera i Parkinsona).<sup>1-4</sup> Częstsze występowania tego typu schorzeń wiąże się to ze zwiększonym zapotrzebowaniem na leki, w tym również należące do grupy imidazolin. Rozwój nauki w ciągu ostatnich lat przyniósł natomiast wiele informacji na temat przyczyn tych chorób, a także sposobów i miejsc oddziaływania już istniejących leków. Imidazoliny, mimo znacznego wyeksploatowania jako grupa chemiczna, stanowią więc wciąż źródło nowych substancji biologicznie czynnych.

## 2. CZĘŚĆ TEORETYCZNA

### 2.1. Imidazoliny – struktura

Imidazoliny zawierają w swej strukturze pierścień 4,5-dihydro-1*H*-imidazolu. W zależności od podstawnika w pozycji 2 pierścienia możliwych jest kilka form tautomerycznych:



Schemat 1. Tautomeria pierścienia imidazoliny oraz 2-iminoimidazolidyny.

- dwie w przypadku podstawnika w postaci wodoru lub o charakterze węglowodoru;
- trzy w przypadku podstawnika zawierającego związaną z pierścieniem grupę –SH, –OH, –NH<sub>2</sub> lub podstawioną grupę aminową –NHR. Struktura nie zawierająca wiązania podwójnego w pierścieniu nosi nazwę imidazolidyny;

Tautomeria pierścienia sprzyja stabilności imidazolin, szczególnie w postaci soli.

### 2.2. Receptory $\alpha_2$ -adrenergiczne i imidazolinowe

Imidazoliny stanowią grupę związków o wielu celach molekularnych w organizmach ssaków. W większości znajdują się one w centralnym układzie nerwowym, choć są spotykane również w tkankach obwodowych. Obejmują one w ogólnym ujęciu dwie grupy receptorów:  $\alpha_2$ -adrenergiczne ( $\alpha_{2a}$ ,  $\alpha_{2b}$ ,  $\alpha_{2c}$ ) oraz imidazolinowe (I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>3</sub>). Na tej podstawie zaproponowano dwie koncepcje działania leków imidazolinowych:  $\alpha_2$ -adrenergiczną oraz imidazolinową.<sup>1</sup> Starsza z nich, koncepcja  $\alpha_2$ -adrenergiczna, popularna jest nadal wśród klinicystów zajmujących się badaniami nad klonidyną. Lek ten bowiem oprócz oddziaływania z receptorami imidazolinowymi oddziałuje przede wszystkim z receptorami  $\alpha_2$ -adrenergicznymi. Receptory te występują w części presynaptycznej zakończeń noradrenergicznych układu współczulnego, pełniąc funkcję autoreceptorów. Są one pobudzane przez adrenalinę i noradrenalinę, czego skutkiem jest zmniejszenie ich uwalniania.<sup>2,5</sup> Teoria ta tłumaczy działanie leków imidazoli-

nowych oraz ich skutki uboczne poprzez wpływ na poszczególne typy receptora  $\alpha_2$ -adrenergicznego:

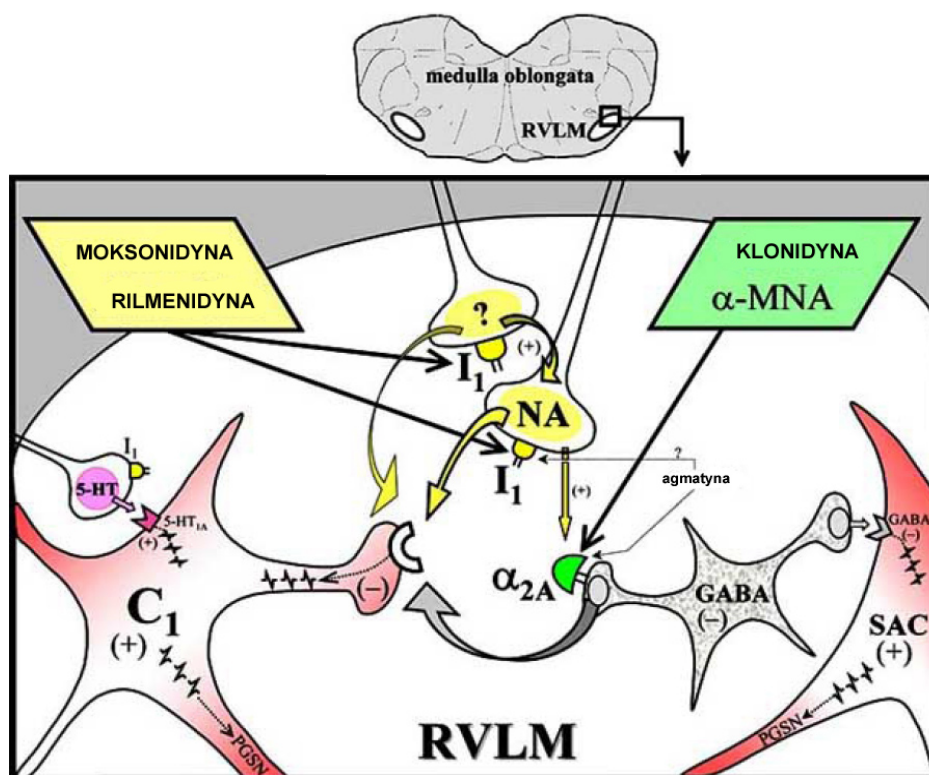
- $\alpha_{2a}$  - odpowiedzialny za działanie analgetyczne i sympatolityczne  $\alpha_2$ -agonistów oraz za obniżenie ciśnienia krwi i akcji serca.<sup>6-11</sup>
- $\alpha_{2b}$  - odpowiedzialny za krótkotrwałe podwyższenie ciśnienia krwi po podaniu  $\alpha_2$ -agonistów,<sup>6,7</sup> a także za podwyższenie ciśnienia krwi przy zwiększonym spożyciu chlorku sodu.<sup>9</sup>
- $\alpha_{2c}$  - odpowiedzialny za działanie  $\alpha_2$ -agonistów w zaburzeniach zachowania i komunikacji zewnętrznej, jak: schizofrenia, nadpobudliwość, stres powypadkowy, stany podwykowe.<sup>6,7,9,10,11</sup>

Druga z koncepcji opiera mechanizm działania leków imidazolinowych na trzech typach receptorów imidazolinowych i na ich współdziałaniu z receptorami  $\alpha_2$ -adrenergicznymi. Skutki uboczne działania leków przypisuje tutaj głównie oddziaływaniu z receptorami  $\alpha_2$ -adrenergicznymi zlokalizowanymi w *locus coeruleus* (miejsce sinawe):

**I<sub>1</sub>** – odpowiedzialne za hamowanie układu współczulnego, regulację ciśnienia krwi i akcji serca, występują przede wszystkim na błonach synaptycznych komórek nerwowych w RVLM, gdzie zmniejszają aktywność nerwową.<sup>1,3,4,12-18</sup> Obecne są również w tkankach peryferyjnych.<sup>14,19,20,21</sup> (patrz Tabele 1-6) Receptory I<sub>1</sub> wykazują powinowactwo do klonidyny, rilmenidyny, moksonidyny (agoniści) i idazoksanu (antagonista).<sup>1,3,4,12,14,17,22</sup>

Receptory I<sub>1</sub> w grupie receptorów imidazolinowych zostały odkryte jako pierwsze. Koncepcja o istnieniu specyficznych miejsc wiązania ligandów imidazolinowych pojawiła się po przeprowadzeniu eksperymentu związanego z podaniem klonidyny oraz  $\alpha_2$ -agonistów domózgowo do RVLM. Klonidyna wywoływała efekt hipotensyjny, którego nie powodowały inne związki z grupy  $\alpha$ -agonistów.<sup>23</sup>

Receptory I<sub>1</sub> wyizolowane zostały po raz pierwszy z nadnerczy wołowych jako proteina o masie 70 kDa.<sup>24</sup> Z innych źródeł izolowane również jako białka o masach 31, 33, 43, 45, 85, 90, 95 kDa.<sup>1,3,14,22</sup> Potencjalny receptor I<sub>1</sub> został również sklonowany z cDNA pochodzącego z hipokampu ludzkiego pod nazwą IRAS-1.<sup>1,4,16,17,22,25</sup> Białko to jest jednocześnie homologiem mysiej niszariny,<sup>26</sup> która jest funkcjonalnym receptorem I<sub>1</sub>.<sup>27</sup> W ostatnich badaniach wykazano również, że zatrzymanie ekspresji niszariny w RVLM szczurów prowadzi do znacznego zmniejszenia aktywności hipotensyjnej leków imidazolinowych.<sup>28</sup>



Schemat 2. Anatomiczne połączenie receptorów  $\alpha_{2a}$  i  $I_1$  w rdzeniu przedłużonym królika.

Komórka adrenergiczna  $C_1$  wysyła sygnały wzbudzające do preganglionowych neuronów układu współczulnego (PGSN) w środkowobocznej kolumnie komórek rdzenia kręgowego, a następnie sygnał biegnie do tkanek peryferyjnych. Jej aktywność może być hamowana przez neurotransmitery uwalniane w wyniku aktywacji receptora  $I_1$  zlokalizowanego na noradrenergicznych oraz niepoznanych dotąd (?) zakończeniach nerwowych, lub w wyniku stymulacji terminalnych  $\alpha_{2a}$ -adrenoreceptorów zlokalizowanych na interneuronie zawierającym GABA. Interneuron GABA łączy się jednocześnie synapsą z spontanicznie aktywną nieadrenergiczną komórką (SAC). Unerwienie serotoninoergiczne (5-HT) może wzmocnić sygnały wzbudzające z komórki  $C_1$ . Zaznaczono oddziaływanie agonistyczne moksolidyny, rilmenidyny z receptorami  $I_1$ , klonidyny i  $\alpha$ -metylonoradrenaliny ( $\alpha$ -MNA) z  $\alpha_2$ -adrenoreceptorami oraz agmatyny z obiema grupami. (+) – sygnały lub komórki wzbudzające; (-) – sygnały lub komórki hamujące;  $\alpha_{2a}$  – receptory  $\alpha_{2a}$ ;  $I_1$  – receptory  $I_1$ ; 5-HT<sub>1A</sub> – receptory 5-HT<sub>1A</sub>;  $\ominus$  – receptor hamujący na komórce  $C_1$ ;  $\ominus$  – GABA receptor; Strzałki reprezentują neurotransmitery uwalniane z zakończeń nerwowych.<sup>4</sup>

$I_2$  – szeroko rozpowszechnione w OUN (prążkowie, kora mózgowa), jak i w tkankach peryferyjnych. W komórkach  $I_2$  zlokalizowane są przede wszystkim na enzymach MAO A i B na zewnętrznej błonie mitochondrialnej.<sup>1,4,14,17</sup> Enzymy te odpowiedzialne są za metabolizm endogennych amin, m.in. epinefryny, norepinefryny, dopaminy, serotoniny i fenyloetyloaminy. Receptory  $I_2$  wykazują powinowactwo do idazoksanu, 2-BFI i w niewielkim stopniu do klonidyny.<sup>1,3,4,12,14,18,22</sup> Ze względu na powinowactwo do amyloridu lub jego brak podzielone zostały na dwie podgrupy:  $I_{2A}$  i  $I_{2B}$ .<sup>12</sup>

$I_2$  zidentyfikowano jako odrębne od  $\alpha_2$  miejsca wiązania ligandów imidazolinowych podczas badań z zastosowaniem [<sup>3</sup>H]idazoksanu i  $\alpha_2$ -agonistów na tkankach nerki królika. Związki o działaniu  $\alpha_2$ -agonistów nie były w stanie wyprzeć związanego z tkanką idazoksanu.<sup>29</sup> Podczas badań nad hepatocytami ludzkimi i króliczymi  $I_2$  zlokalizowano na zewnętrznej błonie mitochondrium i skojarzono z MAO.<sup>30</sup>

Z błon mitochondrialnych nerek króliczych I<sub>2</sub> izolowano jako białko o masie 60 kDa,<sup>31</sup> później opisaną jako MAO A i MAO B.<sup>32</sup> Z wątroby szczurzej wyodrębniono z kolei białka o masach 55 kDa i 61 kDa.<sup>33</sup> Z innych źródeł izolowano frakcje białkowe o masach 59 i 63 kDa,<sup>34</sup> 29/30 kDa,<sup>14,16</sup> 47 i 79 kDa.<sup>14</sup>

Późniejsze badania wykazały, że rozmieszczenie miejsc powinowactwa I<sub>2</sub> nie pokrywa się z miejscami występowania MAO A i B,<sup>34</sup> co dowiodło istnienia również innych miejsc wiązania ligandów I<sub>2</sub>. Wykazano ponadto, że miejsce wiązania ligandów imidazolinowych na MAO jest różne od miejsca aktywnego MAO.<sup>34-40</sup> Ligandy receptora I<sub>2</sub> mogą być inhibitorami tego enzymu,<sup>35-39</sup> choć do inhibicji MAO konieczne jest znacznie wyższe stężenie ligandu niż do wysycenia I<sub>2</sub>.<sup>14,17,35,37,38,40-42</sup> Wysłunięto wówczas hipotezę, że mogą istnieć dwa różne miejsca wiązania ligandów I<sub>2</sub>.<sup>38,42</sup> I<sub>2</sub> przypisano rolę miejsca regulatorowego MAO,<sup>32</sup> które wpływa na aktywność tego enzymu.<sup>39</sup> W wyniku innych eksperymentów z zastosowaniem myszy transgenicznych pozbawionych MAO A lub MAO B, pojawiła się hipoteza, iż I<sub>2</sub> jest związane z MAO B (wysokie powinowactwo do idazoksanu, rzędu nM), ale prawdopodobnie nie z MAO A (niskie powinowactwo do idazoksanu, rzędu μM), lub jest to inna grupa I<sub>2</sub>.<sup>40,43,44</sup> Potwierdzenie tej tezy otrzymano dla oczyszczonej MAO A - wykazano, że powinowactwo 2-BFI i idazoksanu do MAO A jest rzędu μM i istnieje tylko jedno miejsce oddziaływania ligandów I<sub>2</sub> z enzymem.<sup>42</sup>

Miejsca wiązania ligandów I<sub>2</sub> odkryto również na innych enzymach, jak: kinaza kreatynowa,<sup>4,17,45</sup> SSAO,<sup>4,17,46</sup> BPAO.<sup>46</sup>

I<sub>3</sub> – związany jest z ATP wrażliwym kanałem K<sup>+</sup> w komórkach β-trzustki, którego inhibicja powoduje depolaryzację błony komórkowej, wpływ Ca<sup>2+</sup> do komórki i prowadzi do wydzielania insuliny.<sup>47,48,49</sup> Niektóre imidazoliny wpływają również bezpośrednio na egzocytotę i wydzielanie insuliny.<sup>1,4,47,48</sup>

I<sub>3</sub> odkryto podczas badań nad efaroksanem i jego wpływem na zwiększenie wydzielania insuliny z komórek Langerhansa. Wykazano, że oddziałuje on z ATP wrażliwym kanałem K<sup>+</sup>,<sup>50</sup> a miejsce jego wiązania jest niepoznanym dotąd receptorem, odrębnym od α<sub>2</sub>, I<sub>1</sub> i I<sub>2</sub>.<sup>51,52</sup> I<sub>3</sub> okazał się cennym celem molekularnym, ponieważ imidazoliny powodują egzocytotę insuliny tylko przy podniesionym poziomie glukozy,<sup>4,48,53</sup> zatem nie powodują hipoglikemii. Ostatnie prace wskazują, że działanie imidazolin powoduje nie tylko wydzielanie insuliny, ale też wpływa na ekspresję białek związanych z patologią cukrzycy.<sup>54</sup>

## 2.3. Naturalne ligandy receptorów imidazolinowych

### 2.3.1. Agmatyna

Agmatyna – *N*-(4-aminobutylo)guanidyna, została odkryta na początku XX w. przez L. K. M. L. Albrechta Kossela w spermie śledzia.<sup>55,56</sup> Początkowo znana była głównie z występowania u bakterii, roślin, bezkręgowców i ryb.<sup>56,57</sup> W połowie lat 90-tych została odkryta w mózgu<sup>4,56,58,59,63</sup> i innych tkankach ssaków.<sup>56,63</sup> W szczególnie wysokim stężeniu występuje w żołądku (około 10-krotnie większym niż w mózgu).<sup>56,63,59</sup> Zidentyfikowana została jako jeden z prawdopodobnych naturalnych ligandów receptorów imidazolinowych (CDS - *Clonidine Displacing Substance*),<sup>58</sup> choć wzbudza to kontrowersje.<sup>60,61</sup>

Agmatyna może być pobierana przez organizm wraz z pożywieniem, syntezowana przez florę układu pokarmowego, jak i syntezowana *in situ* z argininy przez enzym dekarboksylazę argininy.<sup>59,62-65,72</sup> Rozkładana jest do putrescyny i mocznika przez agmatynazę,<sup>4,59,62-64</sup> lub utleniana do kwasu guanidynobutanowego przez oksydazę diamin.<sup>59,62,63</sup> Mikroorganizmy posiadają również zdolność rozkładu agmatyny do *N*-karbamoiloputrescyny przez iminohydrolazę agmatynową.<sup>64</sup>

Wnikanie agmatyny do komórek zostało opisane kilkoma mechanizmami. W synaptosomach szczurzych jest to kation dzielony z jonem  $\text{Ca}^{2+}$ , ale nie z innymi aminami.<sup>59</sup> Co do innych tkanek przypuszcza się, że agmatyna jest transportowana przez dwa systemy transportu poliamin. Pierwszy z nich jest zależny od jonów  $\text{Na}^+$ ; drugi natomiast – niezależny od  $\text{Na}^+$ , ale z kolei częściowo zależny od ATP.<sup>59</sup> Opisano również kilka specyficznych systemów transportu agmatyny przez ludzkie błony cytoplazmatyczne z zastosowaniem modeli komórkowych<sup>59,66,67</sup> oraz mitochondrialnych.<sup>68</sup>

Agmatyna została uznana za neuroprzekaznik o szerokim spektrum działania w ośrodkowym układzie nerwowym.<sup>4,13,14,59,62,63,65,69-83</sup> Jest obecna w dużym stężeniu w pniu mózgu,<sup>63</sup> korze mózgowej,<sup>63</sup> podwzgórzu,<sup>63</sup> wzgórzu wzrokowym,<sup>63</sup> miejscu sinawym,<sup>63</sup> hipokampie.<sup>13</sup> Są to przede wszystkim części mózgu odpowiedzialne za kontrolę nad układem krwionośnym, wewnątrzwydzielniczym, percepcją, postrzeganiem i emocjami. Jej zawartość w tkance mózgowej określa się na poziomie 2,5-15,5 ng/mg.<sup>56,62</sup> Uwalniana jest z zakończeń nerwowych po depolaryzacji związanej z uwolnieniem ligandów w postaci jonów  $\text{Ca}^{2+}$ <sup>13,62,63,69,72</sup> lub po depolaryzacji w wyniku uwolnienia jonów  $\text{K}^+$ .<sup>62</sup> Dezaktywacja agmatyny zachodzi przez wychwyty lub rozkład enzymatyczny z udziałem agmatynazy.<sup>4,62,63,69</sup> Istnieją sprzeczne poglądy na temat przenikania przez agmatynę bariery krew/mózg. Niektóre źródła podają, że ze względu na swoją polarność nie przenika ona bariery krew/mózg,<sup>84,85,86</sup> w innych z kolei można znaleźć twierdzenia, że jest to możliwe.<sup>4,87,88</sup>

Agmatyna oddziałuje z wieloma celami molekularnymi w organizmach ssaków. Należą do nich receptory imidazolinowe,<sup>4,13,14,58-63,79,81-84,86,89-100</sup> a także receptory  $\alpha_2$ -adrenergiczne (Patrz Tabela 1).<sup>4,14,58,60-63,80-84,86,92,93,96,97,101</sup> Opisano, iż agmatyna oddziałuje z nimi jako agonista,<sup>62,60</sup> bądź też ani jako agonista ani antagonistą.<sup>92,93</sup> W zależności od miejsca oddziaływania obniża bądź też podwyższa poziomy adrenaliny oraz noradrenaliny.<sup>14,62,79,80,83</sup> Agmatyna blokuje ponadto receptor NMDA,<sup>4,13,14,59,63,69,70,72,73,75,76,78,81,83,88,90,91,94,102,103</sup> jest kompetytywnym inhibitorem syntazy tlenku azotu NOS (w szczególności iNOS),<sup>4,13,14,59,63,69,70,72,73,81-84,88,91,94,103-106</sup> oraz blokuje receptor nikotynowy.<sup>14,62,76,79,83,103,107</sup> Oddziałuje także z receptorami serotoninowymi 5-HT<sub>3</sub>,<sup>71,79,83</sup> 5-HT<sub>2</sub>,<sup>102</sup> HT<sub>2A</sub>,<sup>83</sup> 5-HT<sub>1A/1B</sub>.<sup>102</sup>

Agmatyna wykazuje działanie modulujące względem analgetyków opioidowych oddziałujących na receptory  $\mu$  i  $\delta$  oraz nieco słabiej względem opiatów działających na receptor  $\kappa_1$ .<sup>62,63,102,107</sup> Zwiększa i przedłuża skuteczność morfiny<sup>4,59,62,63,70,79,81-83,102</sup> oraz zapobiega objawom głodu narkotycznego,<sup>4,62,63,70,78,79,81-83</sup> choć inne źródła podają z kolei, że taka zależność ma miejsce tylko dla dużych dawek agmatyny zaburzających jednocześnie funkcje układu krążenia.<sup>86</sup> Opisano również wpływ podawania morfiny na obniżenie naturalnego poziomu agmatyny w mózgu i innych tkankach gryzoni, co wskazuje na znaczącą rolę naturalnie produkowanej agmatyny w tolerancji/uzależnieniu od morfiny.<sup>78</sup> Efekt modulatorowy względem analgetyków opioidowych związany jest prawdopodobnie z redukowaniem nadmiernego pobudzenia szlaków informacyjnych w mózgu wykorzystujących cAMP,<sup>70</sup> oddziaływaniem agmatyny z receptorami  $\alpha_2$ ,<sup>4,78,91</sup> receptorami I,<sup>4,91</sup> inhibicją receptora NMDA,<sup>70,78,91</sup> wpływem na NOS<sup>4,82,91</sup> oraz poziom L-cytruliny.<sup>73</sup>

Wykazano również, że sama agmatyna nie łączona z opiatami posiada działanie analgetyczne w odniesieniu do modeli bólu tonicznego,<sup>83,101</sup> bólów neuropatycznych i nadwrażliwości bólowej związanej z cukrzycą.<sup>91</sup> Jest jednak nieskuteczna w przypadku bólu krótkotrwałego.<sup>101</sup> Za działanie przeciwbólowe agmatyny odpowiada jej oddziaływanie z receptorami  $\alpha_2$ -adrenergicznymi,<sup>83,101</sup> imidazolinowymi,<sup>83,91</sup> opiatowymi,<sup>83</sup> serotoninowymi<sup>83</sup> (5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>) oraz wpływem na NOS.<sup>83</sup>

Oprócz zmniejszania objawów odstawienia opiatów, opisano również dla agmatyny efekt redukujący symptomy odstawienia alkoholu.<sup>78,81</sup> Mechanizm działania tłumaczy się przez oddziaływanie z receptorami  $\alpha_2$ -adrenergicznymi, imidazolinowymi, NMDA oraz inhibicją NOS.<sup>81</sup>



Agmatyna wykazuje również działanie przeciwdrgawkowe,<sup>79,108</sup> zarówno po podaniu podskórnym jak i domózgowym.<sup>108</sup> Związane jest to prawdopodobnie z oddziaływaniem z receptorem NMDA.<sup>108</sup>

Wykazano również wpływ agmatyny na regulację temperatury ciała, choć sama w sobie nie wykazuje takich właściwości.<sup>79</sup> Powstrzymuje hipotermię wywołaną stresem oraz działaniem bakteryjnej endotoksyny lipopolisacharydowej (LPS).<sup>79</sup> Z agonistami receptora kanabinoidowego wykazuje z kolei działanie synergistyczne - pogłębia efekt hipotermiczny.<sup>79</sup> Jako że skutek ten niweluje podanie antagonisty receptora I<sub>1</sub> idazoksanu, związane jest to z aktywacją receptorów imidazolinowych.<sup>79</sup>

Inna ważna rola agmatyny w układzie nerwowym, to ścisły związek ze stanami depresyjnymi - stwierdzono podwyższony poziom agmatyny u pacjentów z depresją.<sup>4</sup> Ponadto opisano działanie antydepresyjne agmatyny dla kilku modeli depresji u gryzoni,<sup>4,69,88,90,94,109</sup> co związane jest prawdopodobnie z oddziaływaniem tej poliaminy na receptory NMDA,<sup>4,69,88,90</sup> NOS,<sup>4,69,90</sup> oraz  $\alpha_2$ -adrenoreceptory.<sup>4,69,90</sup> Inne źródła podają z kolei, iż za antydepresyjne działanie agmatyny odpowiadają receptory  $\mu$  i  $\delta$  opiatowe, których pobudzenie następuje poprzez oddziaływanie agmatyny z receptorami serotoninowymi: 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1A/1B</sub>.<sup>90,109</sup> Najnowsze publikacje dotyczące badań nad depresją donoszą z kolei o oddziaływaniu agmatyny z receptorami imidazolinowymi.<sup>90</sup>

W zależności od stężenia i miejsca oddziaływania wykazano dla agmatyny działanie indukujące apoptozę,<sup>4,68,75,94</sup> cytotatyczne<sup>110</sup> lub też ochronne przed śmiercią komórkową. Działanie hamujące podział komórkowy wykazano m.in. dla komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych szczura,<sup>14,111</sup> hepatocytów szczurzych,<sup>112</sup> komórkach ludzkiego nowotworu dwunastnicy.<sup>113</sup> Wykazano, iż agmatyna indukuje spadek zawartości poliamin w komórkach poprzez indukcję spermino/spermidyno acetylotransferazy SSAT,<sup>59,110,112,114</sup> a ostatecznie prowadzi do apoptozy po aktywacji kaskady kaspaz.<sup>59,112</sup> Spadek zawartości poliamin w komórkach poddanych działaniu agmatyny może mieć również związek z inhibicją ODC<sup>72,111</sup> lub indukowaniem przez agmatynę antyzymu ODC, który zmniejszając aktywność ODC zmniejsza pulę poliamin w komórce.<sup>59,114,115</sup> W innej pracy zaobserwowano zahamowanie ekspresji ODC, cyklin A i B<sub>1</sub> oraz zmniejszenia ilości putrescyny oraz spermidyny na rzecz N<sup>1</sup>-acetylospermidyny, co sumarycznie prowadziło do nagromadzenia komórek w fazach S oraz G<sub>2</sub> / M.<sup>110,113</sup> Działanie ochronne przed śmiercią komórkową dotyczy przede wszystkim neuronów. Wykazano, iż agmatyna działa neuroochronnie,<sup>4,63,69,75,76,79,88,103</sup> bądź też neurotoksyczne<sup>75</sup> w zależności od warunków i miejsca oddziaływania.<sup>75</sup> Mechanizm działania przypisuje się blokadzie receptora NMDA,<sup>4,69,75,76</sup> inhibicji NOS,<sup>4</sup> redukcji wychwytu dopa-

miny.<sup>103</sup> Uważa się, że dzięki takim własnościom może mieć znaczącą rolę w chorobach degeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego, udarach oraz w rozwoju embrionalnym mózgu.<sup>75,107</sup>

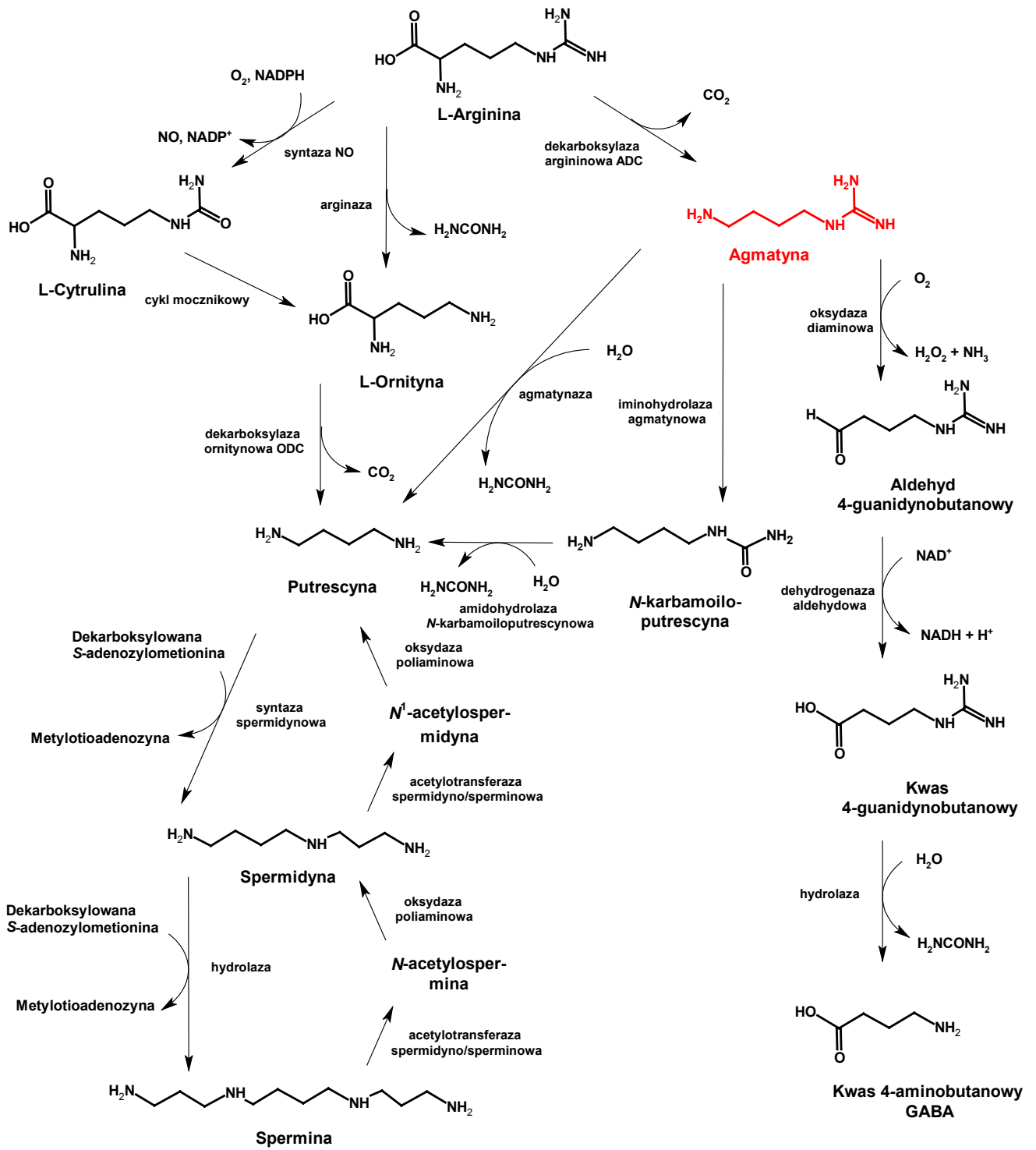
Agmatyna oddziałuje również na receptory odpowiedzialne za regulację ciśnienia krwi, zarówno po podaniu do ośrodkowego układu nerwowego,<sup>6,14,60,77,92,102,116</sup> jak i dożylnie.<sup>14,72,84,86,116</sup> Podana domózgowo królikom w dawkach  $\mu\text{g}$  słabo wpływa na ciśnienie krwi i wywołuje lekką bradykardię,<sup>14,60,116</sup> z kolei w większych dawkach podwyższa ciśnienie krwi.<sup>72,92</sup> Inne nowsze źródła podają z kolei, że agmatyna po podaniu domózgowym (RVLM) wywołuje efekt bardziej krótkotrwały, ale podobny do klonidyny - obniża ciśnienie krwi i wywołuje bradykardię.<sup>77</sup> Dodatkowo efekt ten jest niwelowany przez podanie idazoksanu - częściowego antagonisty receptora  $I_1$ ,<sup>77</sup> co wskazuje na oddziaływanie agmatyny z receptorami  $I_1$ .

Opisano również działanie agmatyny na poziom glukozy we krwi w badaniach na tkankach<sup>189</sup> oraz żywych zwierzętach po podaniu obwodowym<sup>117</sup> i domózgowym.<sup>118</sup> Niektóre źródła literaturowe podają jej wpływ na uwalnianie insuliny z komórek  $\beta$ -trzustki,<sup>14,62,72,75,79,103,110,111,118,189</sup> poprzez blokowanie  $K^+$ -ATP wrażliwego kanału w wyspach Langerhansa.<sup>103</sup> Inne z kolei jako przyczynę obniżenia poziomu glukozy wskazują na mechanizm insulino-niezależny - wpływ na receptory  $\mu$ -opiatowe, co skutkuje uwalnianiem  $\beta$ -endorfin i przyspieszeniem metabolizmu glukozy.<sup>79,117</sup> Ponadto agmatyna zapobiega glikozylacji protein podczas cukrzycy i chorób neurodegeneracyjnych.<sup>103</sup> Oddziałuje również na gospodarkę elektrolitami dzięki regulacji wydalania sodu i wody przez nerki.<sup>14,79</sup>

Inne działanie agmatyny na układ wewnątrzwydzielniczy to wpływ na zwiększenie wydzielania z podwzgórza hormonu uwalniającego hormon luteinizujący LHRH,<sup>14,62,79,89</sup> co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia wydzielania hormonu luteinizującego LH.<sup>89</sup> Agmatyna hamuje również wydzielanie wazopresyny z podwzgórza przez regulowanie potencjałozależnego kanału  $Ca^{2+}$ .<sup>71</sup>

Agmatyna wpływa również na zwiększenie wydzielania soku żołądkowego.<sup>62</sup> Fakt ten powiązany został z występowaniem choroby wrzodowej i możliwością, że agmatyna może być czynnikiem zjadliwości *H. pylori*.<sup>119</sup>

Agmatyna oraz jej rola w receptorach imidazolinowych opisane zostały w kilku artykułach przeglądowych.<sup>4,13,59,62,63,72,84,85,120</sup>



59,62-64

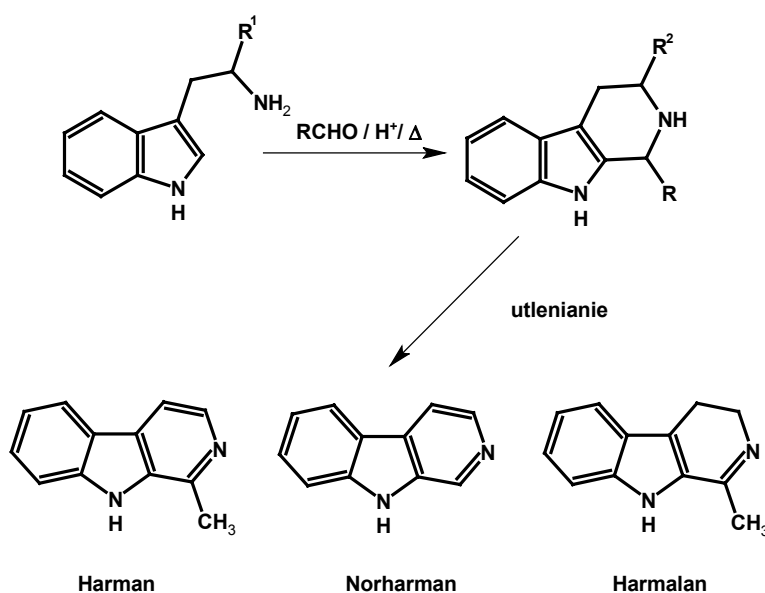
Schemat 3. Metabolizm agmatyny.

Tabela 1. Powinowactwo agmatyny do receptorów  $\alpha_2$ , I<sub>1</sub> oraz I<sub>2</sub>.

Agmatyna			Tkanka	Radioligand	Lit.
$\alpha_2$	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>			
K <sub>1</sub> lub IC <sub>50</sub> [nM]					
4 000	850+150	850+150	RVLM wołowy	[ <sup>3</sup> H]PAC [ <sup>3</sup> H]ldazoksan	58
5,10±0,05 (pK <sub>i</sub> ) 4,77±0,38 (pK <sub>i</sub> )			kora mózgowa szczura wołowa kora mózgowa	[ <sup>3</sup> H]Klonidyna	93
46980±2600 164400±21412 26300±3969	33±19 284600±37903 127±33 275500±51900 >10000	74400±14152	linie kom.: AUA-C <sub>10</sub> ANN-C <sub>2</sub> ABE-C <sub>4</sub> płytki krwi człowieka  wołowe komórki rdzenia nadnerczy	[ <sup>125</sup> I]PIC  [ <sup>3</sup> H]ldazoksan	60
		>10000	prądkowie cielęce	[ <sup>3</sup> H]Klonidyna [ <sup>3</sup> H]ldazoksan	95
		103015±14139	mózg królika	[ <sup>3</sup> H]2-BFI	98
$\alpha_{2a}$ 6980±2600 $\alpha_{2b}$ 164400±21412 $\alpha_{2c}$ 26300±3969	33±19 284600±37903		linie komórkowe: AUA-C <sub>10</sub> ANN-C <sub>2</sub> ABE-C <sub>4</sub> płytki krwi ludzkie	[ <sup>125</sup> I]PIC	96
		>100000	nerki królika	[ <sup>3</sup> H]2-BFI	99
		55000	wątroba szczura	[ <sup>3</sup> H]Klonidyna	37
		>100000	mózg szczura	[ <sup>3</sup> H]2-BFI	100
31700±11000	36532±3080	416700±118800	mózg szczura nerki szczura mózg szczura	[ <sup>3</sup> H]RX821002 [ <sup>3</sup> H]Klonidyna [ <sup>3</sup> H]2-BFI	97

### 2.3.2. $\beta$ -Karbolicy

**$\beta$ -Karbolicy (Harman, Norharman, Harmalan)** – naturalne związki odkryte w: owocach i sokach owocowych,<sup>121,122</sup> czekoladzie i kakako,<sup>123</sup> kawie,<sup>124</sup> fermentowanych napojach alkoholowych,<sup>125</sup> mięsie poddanym obróbce termicznej,<sup>126,127</sup> a także w dymie papierosowym.<sup>127-130</sup> Zostały zidentyfikowane, jako naturalne ligandy receptorów imidazolinowych, składniki ekstraktu komórkowego CDS.<sup>97,131</sup> Powstają poprzez utlenienie z tetrahydro- $\beta$ -karbolin, które są z kolei produktem reakcji Pictet-Spenglera pomiędzy pochodnymi tryptofanu lub tryptaminy, a aldehydami:<sup>121,123,125</sup>



Schemat 4. Synteza  $\beta$ -karbolin.

Harman i norharman wywołują wiele efektów biologicznych. Wykazano ich nanomolarne powinowactwo do receptorów I<sub>1</sub> oraz I<sub>2</sub> (Patrz Tabela 2).<sup>97,132,133</sup> [<sup>3</sup>H]Harman znalazł tym samym zastosowanie, jako radioligand w badaniach powinowactwa do receptorów imidazolinowych i MAO.<sup>138</sup> Dla próbek harmanu oraz norharmanu wyizolowanych z dymu papierosowego<sup>128</sup> oraz kawy<sup>124</sup> udowodniono, że wykazują działanie hamujące względem MAO A i B.<sup>124,128</sup> Dla harmanu wykazano, że posiada on wysokie powinowactwo do MAO A, a niskie do MAO B.<sup>17</sup> W stężeniach [ $\mu$ M]  $\beta$ -karbolicy oddziałują ponadto z receptorami serotoninowymi 5-HT<sub>2</sub>, dopaminowymi i benzodiazepinowymi,<sup>121,134,135</sup> oraz wpływają na poziom dopaminy i serotoniny w mózgu.<sup>97,135</sup> Norharman wpływa na zmniejszenie objawów odstawienia morfiny,<sup>135,136</sup> choć po podaniu doustnym norharmanu zdrowym ochotnikom nie

zaobserwowano żadnych zmian w ich zachowaniu.<sup>137</sup> Dla harmanu z kolei opisano, iż jego poziom jest zwiększony u uzależnionych od alkoholu i opiatów.<sup>135,136</sup> Harman przenika barierę krew/mózg i jest akumulowany w mózgu<sup>138</sup> Po podaniu domózgowym do RVLN obniża ciśnienie krwi.<sup>4,139</sup> Opublikowano również jego wpływ na regulację temperatury ciała u ssaków<sup>97,140</sup> i wydzielanie insuliny z komórek  $\beta$  trzustki.<sup>4,141</sup>

Wykazano również, że  $\beta$ -karboliny mogą posiadać działanie mutagenne,<sup>122,142</sup> jak również działać jako antyoksydanty i łapacze wolnych rodników.<sup>121</sup>

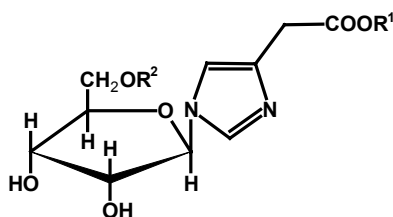
Tabela 2. Powinowactwo  $\beta$ -karbolin do receptorów  $\alpha_2$ ,  $I_1$ ,  $I_2$ .

Harman			Norharman			Harmalan			Tkanka	Radioligand	Lit.
$\alpha_2$	$I_1$	$I_2$	$\alpha_2$	$I_1$	$I_2$	$\alpha_2$	$I_1$	$I_2$			
$K_i$ lub $IC_{50}$ [nM]											
>10000	31±6,5	49±17	>10000	637±96	87±24				mózg szczura nerki szczura mózg szczura	[ <sup>3</sup> H]RX821002 [ <sup>3</sup> H]Klonidyna [ <sup>3</sup> H]2-BFI	132
17600±2400	30,1±6,8	49,4±17,4				10200±2800	46±14	148±50	mózg szczura nerki szczura mózg szczura	[ <sup>3</sup> H]RX821002 [ <sup>3</sup> H]Klonidyna [ <sup>3</sup> H]2-BFI	97
		238,8±196,6 9188,5±2974,9			156,8±180,7 11639±4170,8				mózg świni	[ <sup>3</sup> H]2-BFI	133

### 2.3.3. Rybotyd/rybozyd kwasu imidazolo-4-octowego

Kwas imidazolo-4-octowy powstaje z histaminy poprzez jej transaminację lub utlenianie.<sup>143</sup> Związek ten jest agonistą receptora GABA A i częściowym agonistą receptora GABA C.<sup>143</sup> Opisano jego działanie analgetyczne, uspokajające jak i wywołujące agresję, hipnotyczne i hipotensyjne.<sup>143</sup> Może podlegać rybozylacji do rybotydu kwasu imidazolo-4-octowego, jak i dalszym przemianom metabolicznym. W wyniku defosforylacji zostaje przekształcony do rybozydu kwasu imidazolo-4-octowego.

Rybotyd kwasu imidazolo-4-octowego został zidentyfikowany jako prawdopodobny składnik CDS i neuroprzebiegacz o nanomolarnym powinowactwie do receptorów imidazolinowych.<sup>143</sup> Jest obecny w częściach mózgu i tkanek, gdzie występują receptory I<sub>1</sub> (RVLM).<sup>143-145</sup> Powoduje *in vitro* efekty podobne do ligandów receptorów I.<sup>143</sup> Podany domózgowo do RVLM wywołuje efekt hipotensyjny,<sup>143</sup> choć działanie takie znane jest również dla samego kwasu imidazolo-4-octowego.<sup>146,193</sup> Wykazuje również działanie insulinotropowe.<sup>143</sup>



Rybotyd kwasu imidazooctowego, IAA-RP, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = PO<sub>3</sub>H  
 Rybozyd kwasu imidazolo-4-octowego, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H

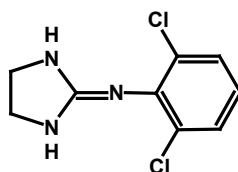
Tabela 3. Powinowactwo kwasu imidazolo-4-octowego oraz jego rybotydu do receptorów α<sub>2</sub>, I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub>.

Kwas imidazolo-4-octowy			Rybotyd kwasu imidazolo-4-octowego			Tkanka	Radioligand	Lit.
α <sub>2</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	α <sub>2</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>			
K <sub>i</sub> lub IC <sub>50</sub> [nM]								
	22000±6900					RVLM wołowy	[ <sup>3</sup> H]PAC	147
>100000						kora mózgowa szczura	[ <sup>3</sup> H]Rilmendyna	148
		>10000				kora mózgowa człowieka	[ <sup>3</sup> H]Idazosan	149
		>100000				RVLMowiewka		
				100±19		nerki królika	[ <sup>3</sup> H]2-BFI	99
				60000±48000		RVLM szczura	[ <sup>125</sup> I]PIC	143

## 2.4. Najważniejsze syntetyczne związki zawierające pierścień imidazoliny lub o udokumentowanym powinowactwie do receptorów imidazolinowych.

Wśród znanych związków chemicznych zawierających pierścień imidazoliny lub oddziałujących z receptorami imidazolinowymi istnieje wiele substancji o szerokim zastosowaniu terapeutycznym lub też naukowym, jako ligandy receptorów imidazolinowych lub  $\alpha_2$ -adrenergicznych. Najpopularniejsze z nich przedstawiono pokrótce poniżej:

**Klonidyna**<sup>150</sup> – ośrodkowo działający lek hipotensyjny, agonista presynaptycznego receptora adrenergicznego  $\alpha_2$  oraz receptora  $I_1$  (patrz Tabela 4). Hamuje uwalnianie noradrenaliny z obwodowych i ośrodkowych zakończeń nerwowych, co prowadzi do rozkurczu naczyń krwionośnych i obniżenia ciśnienia tętniczego.<sup>1-5,12-15,23,94,151-154,193,213</sup> Zwiększa wydalanie wody i jonów sodu z organizmu.<sup>4</sup> Powoduje znaczne efekty uboczne pacjentów leczonych na nadciśnienie – suchość w ustach, sedatywność, ograniczenie zdolności psychomotorycznych. Dzięki oddziaływaniu na ośrodki psychomotoryczne, klonidyna znalazła również zastosowanie jako lek przeciwbólowy, przeciwłękowy i anestetyk.<sup>6,7,9,155,156</sup> Działa ochronnie na serce<sup>9,157</sup> i śluzówkę żołądka.<sup>158</sup> Stosowana jest też w leczeniu jaskry, migreny, uzależnienia od alkoholu i opiatów.<sup>159</sup> Jako lek hipotensyjny może być stosowana zarówno doustnie jak i w postaci plastrów na skórę, dzięki czemu można zredukować efekty uboczne.<sup>160</sup> Historyczne pierwsze zastosowanie klonidyny to środek pilomotoryczny – dodatek do kremów i past do golenia.<sup>161</sup> Jako [<sup>3</sup>H]-klonidyna znalazła również zastosowanie w badaniach powinowactwa do receptorów  $I_1$  (patrz Tabele 1-6).

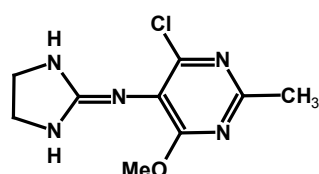


Klonidyna

**Moksonidyna**<sup>162</sup> – ośrodkowo działający lek hipotensyjny, selektywny agonista receptorów imidazolinowych  $I_1$  i  $\alpha_2$  (bardziej selektywny względem  $I_1$  niż klonidyna – patrz Tabela 4) w rdzeniu przedłużonym (RVLM), związanych z regulacją układu współczulnego i ośrodka naczyniowego. Działanie moksonidyny prowadzi do redukcji oporu naczyniowego oraz obniżenia ciśnienia krwi.<sup>1-4,13-15,94,151-153,163-169,213</sup> Wykazuje również działanie przeciwarytmiczne.<sup>3</sup> Opisano wpływ moksonidyny na receptory imidazolinowe  $I_1$  bezpośrednio w mięśniu serco-

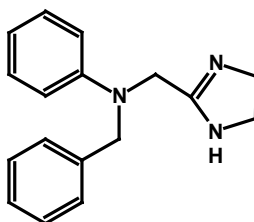


wym<sup>19,20</sup> oraz potencjalne zastosowanie w chorobach tego organu.<sup>19,20,170,171</sup> Wykazuje również działanie przeciwlękowe i uspokajające.<sup>167</sup> Obniża stężenie noradrenaliny w surowicy krwi. Oddziaływanie z receptorami I<sub>1</sub> w nerkach prowadzi do hamowania retencji sodu.<sup>13,169</sup> Wpływa na obniżenie poziomu cukru we krwi<sup>4,14,165,166,168</sup> oraz obniżenie poziomu cholesterolu i triglicerydów<sup>172</sup> u pacjentów z metabolicznym syndromem X.<sup>4,14,168,172,169</sup> Wywołuje znacznie mniej efektów ubocznych niż klonidyna,<sup>1,2,4,13,15,94,163-165,169</sup> choć przypisuje się to mniejszej lipofilowości tego związku i związanej z tym mniejszej zdolności do przenikania bariery krew/mózg.<sup>1</sup> Posiada również potencjalne zastosowanie w leczeniu osteoporozy, chorób psychicznych, choroby Alzheimera,<sup>173</sup> a także uzależnień od alkoholu, nikotyny i opiatów.<sup>174</sup>



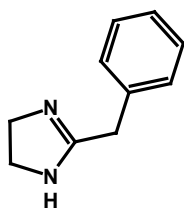
Moksonidyna

**Antazolina**<sup>175</sup> – jeden ze starszych leków przeciwhistaminowych i miejscowo znieczulających. Ze względu na dużą toksyczność zwykle stosowana miejscowo.<sup>5</sup> Często łączona z nafazoliną w kroplach do oczu stosowanych w jaskrze lub stanach uczuleniowych. Wywołuje efekt insulintropowy.<sup>176</sup>



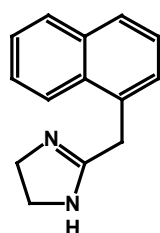
Antazolina

**Tolazolina**<sup>177,178</sup> – należy do grupy  $\alpha$ -adrenolityków, oddziałuje również z receptorami imidazolinowymi (patrz Tabela 6). Rozszerza obwodowe naczynia krwionośne, powoduje wydzielanie histaminy oraz silnie działa bezpośrednio porażająco na mięśnie naczyń krwionośnych. Silnie rozszerza małe tętnice i żyły.<sup>5,14</sup> Najstarsza z imidazolin o działaniu terapeutycznym, praktycznie już nie stosowana.<sup>1</sup>

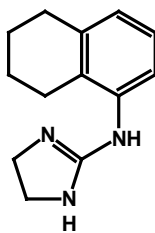


Tolazolina

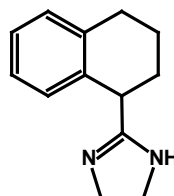
**Nafazolina, Tramazolina,<sup>179-181</sup> Tetryzolina** – grupa pokrewnych strukturalnie leków  $\alpha$ -adrenergicznych działających bezpośrednio na receptory  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$ -adrenergiczne, a także na receptory imidazolinowe (patrz Tabele 5-6). Stosowane miejscowo powodują zwężenie obwodowych naczyń krwionośnych przez co usuwają przekrwienie błony śluzowej nosa, zatok i spojówek w niebakteryjnych stanach zapalnych.<sup>2,5,14</sup>



Nafazolina

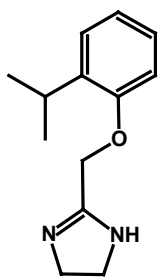


Tramazolina

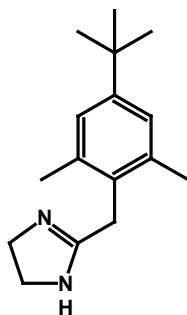


Tetryzolina

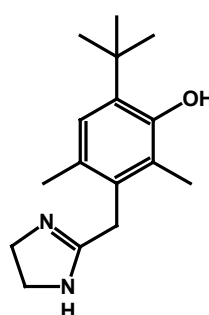
**Ksylometazolina, Oksymetazolina, Fenoksazolina** – grupa leków działających bezpośrednio na receptory  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$ -adrenergiczne (agoniści),<sup>44</sup> a także na receptory imidazolinowe<sup>172</sup> (patrz Tabela 4), podobnie jak ma to miejsce w przypadku opisanych powyżej nafazoliny, tramazoliny oraz tetryzoliny. Znalazły zastosowanie w leczeniu stanów zapalnych błon śluzowych nosa, zatok i spojówek.<sup>2</sup>



Fenoksazolina

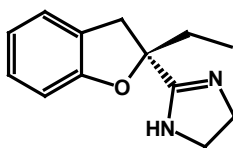


Ksylometazolina



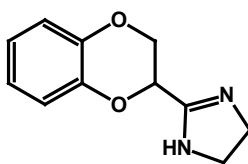
Oksymetazolina

**Efaroksan** – oddziałuje z receptorami: I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub>, α<sub>2</sub>-adrenergicznymi (patrz Tabela 5) jako antagonistą.<sup>1,3</sup> Pierwotnie syntezowany jako racemat,<sup>182</sup> aktywną formą jest jednak enancjomer (*R*) zwany deksefaroksanem.<sup>14,15,183-186</sup> Ze względu na oddziaływanie z receptorem I<sub>2</sub> ma potencjalne zastosowanie w leczeniu depresji<sup>14,15,184</sup> oraz w chorób degeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego: chorób Alzheimera oraz Parkinsona.<sup>14,183,184</sup> Wykazuje działanie neuroochronne.<sup>187</sup> Znosi efekt hipotensyjny klonidyny<sup>1,15,151,153</sup> rilmenidyny<sup>4,151</sup> i moksonidyny.<sup>4,15,151,153</sup> Wykazuje efekt insulintropowy,<sup>4,14,22,47,49-53,151,176,185,188-191</sup> dzięki czemu może być potencjalnym lekiem w terapii cukrzycy. Wykazano jednak, że może być cytotoksyczny względem komórek β-trzustki.<sup>176</sup>



Deksefaroksan

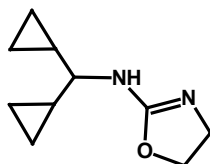
**Idazoksan**<sup>192</sup> – podobnie jak efaroksan oddziałuje z receptorami: I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub>, α<sub>2</sub>-adrenergicznymi (patrz Tabela 5) jako antagonistą,<sup>1,3,4,13-15,22</sup> Znosi efekt hipotensyjny klonidyny,<sup>1,4,15,193</sup> rilmenidyny<sup>4,13,15,22</sup> i moksonidyny.<sup>4,13</sup> Wywołuje efekt insulintropowy,<sup>47,49,176</sup> choć wykazano, że działa cytotoksycznie względem komórek β-trzustki.<sup>176</sup> W stosunku do komórek nerwowych opisano jego działanie neuroochronne.<sup>187</sup> Zwiększa wydzielanie dopaminy w mózgu gryzoni<sup>194,195</sup> oraz działa przeciwdepresyjnie.<sup>196</sup> Posiada potencjalne zastosowanie w terapii choroby Parkinsona.<sup>197</sup> Stosowany jako [<sup>3</sup>H]-idazoksan w badaniach powinowactwa do I<sub>2</sub>,<sup>1,3,4,17,22,24,29,32,43,44</sup> W eksperymentach na zwierzętach zapobiega patologii niedokrwienia. Hamuje podział komórek mięśni gładkich, co prawdopodobnie jest związane z oddziaływaniem z receptorem I<sub>2</sub>.<sup>14</sup>



Idazoksan

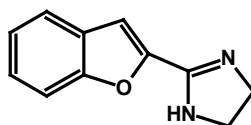
**Rilmenidyna** – lek hipotensyjny zawierający pierścień oksazoliny o wysokim powinowactwie do receptorów imidazolinowych I<sub>1</sub> w rdzeniu przedłużonym i nerkach, selektywnie (bardziej niż klonidyna) względem α<sub>2</sub>-adrenergicznych.<sup>1,3-5,13-15,22,151,152,164,165,198</sup> Obniża skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi jako skutek obniżenia oporu obwodowego.<sup>1,3-5,13-</sup>

<sup>15,22,152,164,165,213</sup> Zmniejsza resorbcję sodu w nerkach,<sup>13</sup> obniża stężenie noradrenaliny we krwi.<sup>1,3,5,13,22</sup> Zanotowano również jej działanie antyarytmiczne<sup>3,164,198</sup> Powoduje znacznie mniej efektów ubocznych niż klonidyna<sup>1,4,15,165</sup> choć przypisuje się to mniejszej lipofilowości tego związku i związanej z tym mniejszej zdolności do przenikania bariery krew/mózg.<sup>1</sup> Obniża tolerancję na glukozę<sup>4,22</sup> oraz poziom triglicerydów i cholesterolu u pacjentów z metabolicznym syndromem X.<sup>172</sup> Posiada również potencjalne zastosowanie w leczeniu osteoporozy, chorób psychicznych i choroby Alzheimera,<sup>173</sup> oraz uzależnienia od opiatów.<sup>159</sup>



Rilmenidyna

**2-BFI** – wykazuje silne powinowactwo do I<sub>2</sub>, selektywnie względem I<sub>1</sub> i α<sub>2</sub>, stosowany głównie jako radioligand [<sup>3</sup>H]-2-BFI do badań powinowactwa imidazolin do receptorów I<sub>2</sub> (patrz Tabele 1-5).<sup>14,17,40,97-100,199-201</sup>



2-BFI



Tabela 5. Powinowactwo Nafazolinu, 2-BFI, Idazoksanu oraz Efaroksanu do receptorów  $\alpha_2$ , I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub>.

Nafazolina		2-BFI			Idazoksan			Efaroksan			Tkanka	Radioligand	Lit.
$\alpha_2$	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	$\alpha_2$	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	K <sub>1</sub> lub IC <sub>50</sub> [nM]	$\alpha_2$	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	$\alpha_2$			
	240±100						78±21			1,5±0,3		[ <sup>3</sup> H]PAC	147
							61±18	33±4				[ <sup>3</sup> H]Rauwolescyra [ <sup>3</sup> H]Idazoksan	29
29±4,8 7,1±2,7	203±40						3,6±0,85	186±17				[ <sup>3</sup> H]Klonidyna [ <sup>3</sup> H]PAC	202 193
							0,56±0,02 2,4±0,1 1,9±0,03 4,7±0,02			5,9±0,8 2,9±0,8		[ <sup>3</sup> H]Idazoksan	30
0,89±0,7 19,5±4,5	22800±8580						10,5±2,01 10,2±0,4	10300±1830				[ <sup>3</sup> H]Rauwolescyra [ <sup>3</sup> H]Johimbina	204
		90±0,8									17500±7500	[ <sup>3</sup> H]Rimendyna [ <sup>3</sup> H]RX821002 [ <sup>3</sup> H]Idazoksan	148 205
	21	6250						1020				[ <sup>3</sup> H]Idazoksan	149
	734±150							152±46 86,3±34,0		52	44800	[ <sup>125</sup> I]PIC [ <sup>3</sup> H]Idazoksan [ <sup>3</sup> H]Klonidyna	21 207
												[ <sup>3</sup> H]Klonidyna [ <sup>3</sup> H]Idazoksan	209
6,6±0,8		30,1±12,7					1,61±0,06 7,16±1,72 17,2±3,4 5,36±0,80 13,9±1,2		25,4±8,2			[ <sup>3</sup> H]RX 821002	210
								570±180				[ <sup>3</sup> H]RX 821002	35
		41,3±15,1 7,2±3,4 2320±419										[ <sup>3</sup> H]Idazoksan [ <sup>3</sup> H]Klonidyna [ <sup>3</sup> H]Idazoksan	95
												[ <sup>3</sup> H]Idazoksan	98
$\alpha_{2a}$ 14,3±10,5 $\alpha_{2b}$ 96,1±68,2 $\alpha_{2c}$ 331,0±256,0												[ <sup>3</sup> H]2-BFI	211
												[ <sup>125</sup> I]PIC	96
	121,6±80,5 36323±22956											[ <sup>125</sup> I]PIC	99
												[ <sup>3</sup> H]Klonidyna	37
												[ <sup>3</sup> H]RX821002 [ <sup>3</sup> H]Idazoksan	216
												[ <sup>3</sup> H]Klonidyna	217
												[ <sup>3</sup> H]Idazoksan	100
$\alpha_{2a}$ 21 $\alpha_{2b}$ 407 $\alpha_{2c}$ 407												[ <sup>3</sup> H]2-BFI	212
												[ <sup>125</sup> I]LNP911	214
												[ <sup>3</sup> H]2-BFI	133
	610±48 523±85											[ <sup>125</sup> I]PIC	172

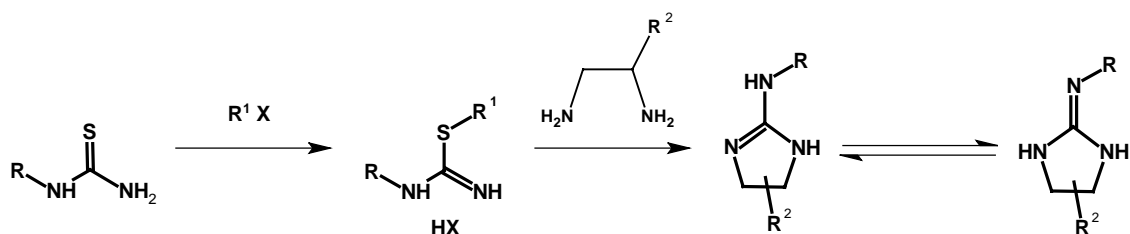
Tabela 6. Powinowactwo Tramazoliny, Ksylometazoliny oraz Tolazoliny do receptorów  $\alpha_2$ , I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub>.

Tramazolina			Ksylometazolina			Tolazolina			Tkanka	Radioligand	Lit.
$\alpha_2$	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	$\alpha_2$	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	$\alpha_2$	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>			
K <sub>i</sub> lub IC <sub>50</sub> [nM]											
								166,7±14,1 276±33,5	wątroba człowieka wątroba szczura	[ <sup>3</sup> H]dazoksan	30
						222±123 24±4 113±5			linia kom. OK linia kom. HT29 płuca szczura	[ <sup>3</sup> H]Rauwolscyna [ <sup>3</sup> H]Johimbina	204
0,86±0,20	720±270					60,4±6,34	20500±230		kora mózgowa szczura	[ <sup>3</sup> H]Rilmenidyna	148
		323±59						197±40 393±108	kora mózgowa człowieka RVLM człowieka	[ <sup>3</sup> H]dazoksan]	149
							510±20		RVLM człowieka	[ <sup>3</sup> H]Klonidyna	207
								302±83	pień mózgu człowieka	[ <sup>3</sup> H]Klonidyna [ <sup>3</sup> H]dazoksan	209
$\alpha_{2a}$ 32 $\alpha_{2b}$ 138 $\alpha_{2c}$ 275			$\alpha_{2a}$ 15 $\alpha_{2b}$ 1047 $\alpha_{2c}$ 129			$\alpha_{2a}$ 229 $\alpha_{2b}$ 3162 $\alpha_{2c}$ 3715			linia kom. HEK 293	[ <sup>3</sup> H]MK-912	212

## 2.5. Wybrane metody syntezy imidazolin oraz imidazolidyn

### 2.5.1. Otrzymywanie $N^2$ -podstawionych 2-aminoimidazolin oraz 2-iminoimidazolidyn

W najczęściej spotykanej w literaturze metodzie syntezy  $N^2$ -podstawionego pierścienia 2-aminoimidazolin (2-iminoimidazolidyny) stosuje się wicynalne diaminy oraz izotiomoczniki. Reakcja przebiega z wydzieleniem merkaptanu podczas ogrzewania substratów w rozpuszczalnikach typu alkohole. Wadą tej metody jest jednak konieczność stosowania dużych – często kilkukrotnych nadmiarów diaminy. Izotiomoczniki można otrzymać poprzez alkilowanie tiomoczników, np. za pomocą jodku metylu<sup>218-243</sup> lub innego halogenku alkilu<sup>150,224,233</sup> a także siarczanu dimetylu.<sup>233</sup> Istnieje bogate zaplecze literaturowe opisujące wykorzystanie tego typu związków do syntezy imidazolin. W szczególności dotyczy to 2-aryloiminoimidazolidyn<sup>150,180,218-221,223,225-257</sup> w tym również popularnej w farmakologii *Klonidyny*.<sup>150,220,234,255</sup> Pochodne 2-alkoksykarbonyloaminoimidazolin<sup>258</sup> 2-aryloalkiloaminoimidazolin<sup>233</sup> nieco rzadziej występują w literaturze. W przypadku zastosowania chiralnej diaminy, np. enancjomeru 1,2-diaminopropanu, reakcja zachodzi z zachowaniem konfiguracji absolutnej. Pozwala to na otrzymanie chiralnych pochodnych podstawionych w pozycji 4(5) pierścienia imidazolin.<sup>256</sup>

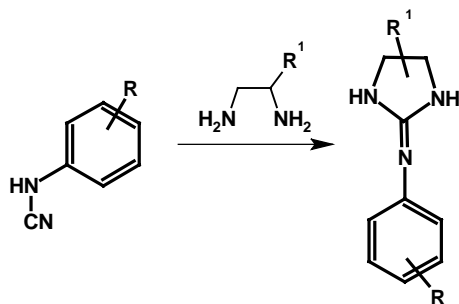


**R** = aryl, alkil, aryloalkil, alkoksykarbonyl;  
**R<sup>1</sup>X** - odczynnik alkilujący; **R<sup>2</sup>** = H, alkil, aryl

Schemat 5. Synteza  $N^2$ -podstawionych 2-iminoimidazolidyn z zastosowaniem izotiomoczników.

$N$ -Podstawione cyjanamidy reagują analogicznie do izotiomoczników dając w reakcji z wicynalnymi diaminami  $N^2$ -podstawione 2-iminoimidazolidyny.<sup>255,259</sup> Związki te są jednak znacznie mniej reaktywne w kierunku tworzenia imidazolin, stąd też niewielka kilkuprocentowa wydajność tego typu syntezy.

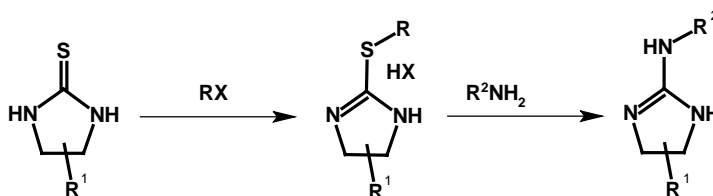




**R = H, 2,6-dichloro; R<sup>2</sup> = H, Me;**

Schemat 6. Synteza *N*<sup>2</sup>-podstawionych 2-iminoimidazolidyn z zastosowaniem cyjanamidów.

Inną ciekawą metodą syntezy 2-aryloiminoimidazolidyn oraz 2-alkiloaminoimidazolidyn jest zastosowanie *S*-podstawionej-2-merkptoimidazolidyny:



**R = alkil, benzyl; R<sup>1</sup> = alkil, aryl; R<sup>2</sup> = alkil, aryloalkil, aryl;**

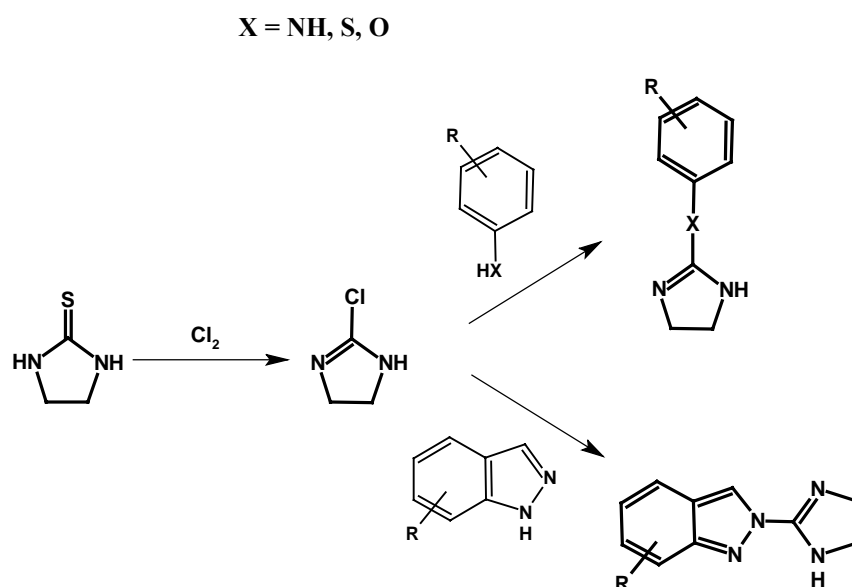
Schemat 7. Synteza *N*<sup>2</sup>-podstawionych 2-iminoimidazolidyn z zastosowaniem *S*-podstawionej 2-merkptoimidazolidyny.

Odczynnik stosowany w tej metodzie syntezy - *S*-podstawioną-2-merkptoimidazolidynę (lub odpowiednio jej pochodną w pozycji 4(5)) - otrzymuje się z imidazolidyno-2-tionu poprzez reakcję z odczynnikami alkilującymi, takim jak jodek metylu.<sup>221,260-264</sup> lub inny halogenek alkilu,<sup>261,263,265</sup> siarczan dimetylu,<sup>264,266</sup> a także tetrafluoroboran trialkooksoniowy.<sup>263,267</sup> Znane są również w literaturze przykłady zastosowania halogenków benzylowych,<sup>260,261,268</sup> podstawionych w pierścieniu aromatycznym halogenków benzylowych,<sup>261,263,268,269</sup> a także allilowych.<sup>263</sup> Związek wyjściowy – imidazolidyno-2-tion otrzymuje się z wicynalnych diaminy, poprzez działanie CS<sub>2</sub>,<sup>221,262,267,270-272</sup> etylenotritiowęglanu<sup>273</sup> lub tritiowęglanu sodu.<sup>274</sup>

*S*-Podstawione 2-merkptoimidazolidyny podczas ogrzewania z aminami alifatycznymi<sup>262,275,276</sup> benzyloaminami<sup>277,278</sup> oraz (choć znacznie trudniej) z podstawionymi anilina-<sup>219,238,259,264,276,279-287</sup> ulegają substytucji z wydzieleniem merkaptanu. W przeważającej liczbie przypadków jako substrat stosuje się 2-metylomerkptoimidazolidynę. Produktem reakcji jest *N*<sup>2</sup>-pochodna 2-aminoimidazolidyny. W przypadku podstawionych anilin stosuje się

niecو odmienny substrat – 1-acylo-2-metylomerkptoimidazolinę (acyl = np. metoksykarbonyl). Związek ten reaguje znacznie szybciej i wydajniej.<sup>288,289</sup>

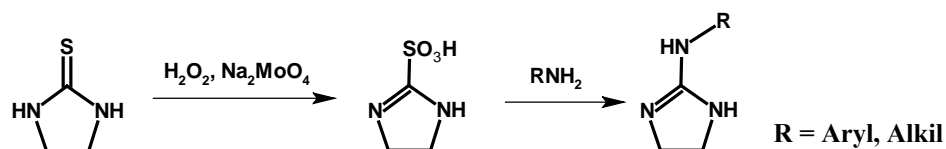
2-Chloroimidazolina ulega łatwo podstawieniu w pozycji 2 analogicznie jak *S*-podstawiona 2-merkptoimidazolina:



Schemat 8. Synteza *N*<sup>2</sup>-podstawionych 2-iminoimidazolidyn z zastosowaniem 2-chloroimidazoliny.

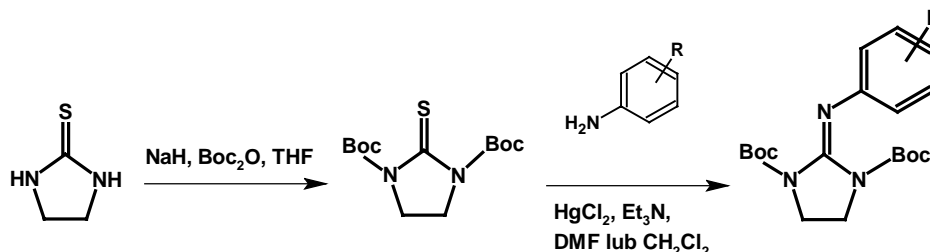
Związek ten powstaje z imidazolidyno-2-tionu w roztworze wodnym podczas nasycania Cl<sub>2</sub>.<sup>290</sup> Metody otrzymywania imidazolidyno-2-tionu opisano już powyżej w fragmencie dotyczącym syntezy *S*-podstawionej-2-merkptoimidazoliny. 2-Chloroimidazolina reaguje z anilinami, indazolami i fenolami w wyniku czego powstają odpowiednio 2-aryloiminoimidazolidyny,<sup>242,243,290-295</sup> 2-indazoimidazoliny<sup>200</sup> oraz 2-aryloksyimidazoliny.<sup>290</sup> Reakcja z arylomerkaptanami prowadzi do 2-arylomerkptoimidazolin.<sup>290</sup>

Kwas imidazolino-2-sulfonowy również łatwo ulega substytucji aminami i podstawionymi anilinami w pozycji 2 pierścienia imidazoliny. Związek ten otrzymuje się podczas utleniania imidazolidyno-2-tionu 30 % wodą utlenioną w obecności molibdenianu sodu.<sup>296,297</sup>



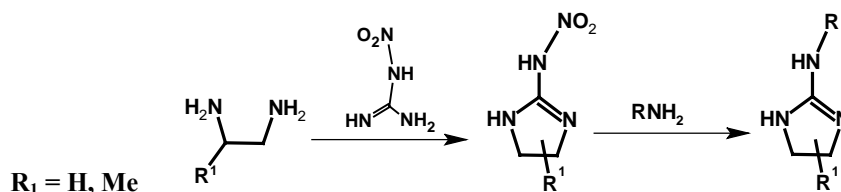
Schemat 9. Synteza *N*<sup>2</sup>-podstawionych 2-iminoimidazolidyn z zastosowaniem kwasu imidazolino-2-sulfonowego.

Imidazolidyno-2-tion można również zaktywować na substytucję w pozycji 2 pierścienia imidazolidyny wprowadzając grupy *tert*-butoksykarbonylowe na oba atomy azotu. Powstały związek, *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-di-*tert*-butoksykarbonyloimidazolidyno-2-tion, reaguje z podstawionymi anilinami w wyniku czego otrzymuje się 2-aryloiminoimidazolidyny.<sup>298</sup>



Schemat 10. Synteza *N*<sup>2</sup>-podstawionych 2-iminoimidazolidyn z zastosowaniem *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-diacylowanego imidazolidyno-2-tionu.

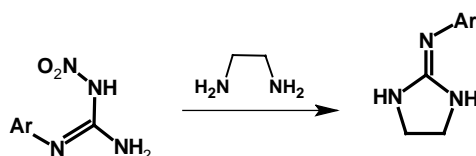
2-Nitroaminoimidazolina jest kolejnym związkiem łatwo ulegającym substytucji w pozycji 2 pierścienia imidazolidyny:



Schemat 11. Synteza *N*<sup>2</sup>-podstawionych 2-aminoimidazolidyn z zastosowaniem 2-nitroaminoimidazolidyny.

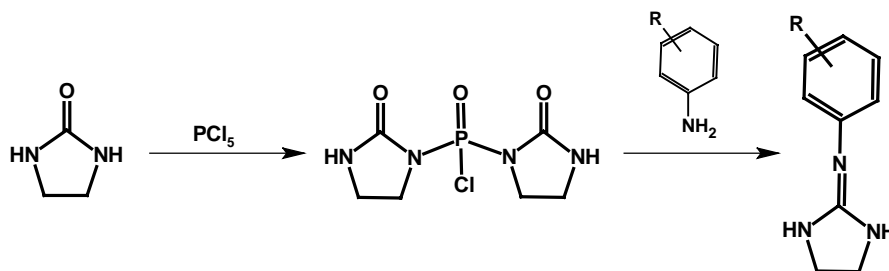
Powstaje ona podczas reakcji wicynalnej diaminy z nitroguanidyną<sup>299-301</sup> W reakcjach z aminami alifatycznymi<sup>302-304</sup> lub aryloalifatycznymi<sup>302</sup> pozwala na otrzymanie *N*<sup>2</sup>-podstawionej 2-aminoimidazolidyny.

Aby otrzymać 2-aryloiminoimidazolidynę używając nitroguanidyn jako substratu, zastosowano nieco inne podejście. Wykorzystano 1-arylo-3-nitroguanidyny,<sup>300,305-307</sup> które w reakcji z wicynalnymi diaminami dają właściwy produkt:



Schemat 12. Synteza 2-aryloiminoimidazolidyn z zastosowaniem podstawionych 1-arylo-3-nitroguanidyn.

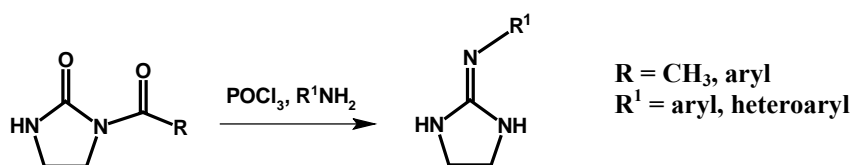
2-Aryloimidazolidyny można również otrzymywać stosując jako substrat imidazolidyno-2-on:



Schemat 13. Synteza 2-aryliminoimidazolidyn z zastosowaniem imidazolidyno-2-onu.

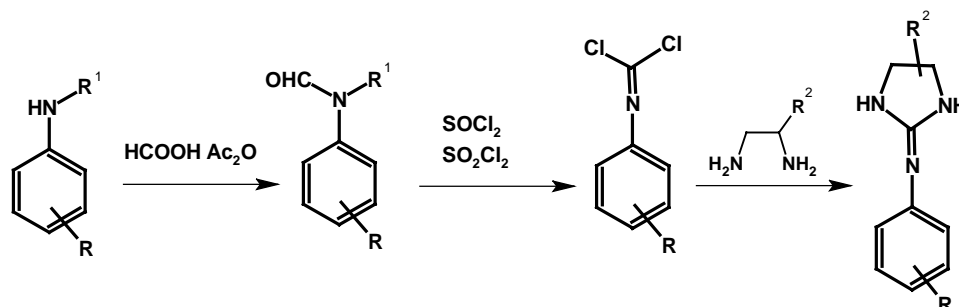
Działając pięciochlorkiem fosforu na imidazolidyno-2-on uzyskuje się *N,N'*-di(1-imidazolidyno-2-on)chlorofosfodiamid.<sup>219</sup> Związek ten reaguje z podstawionymi anilinami, dając jako produkty 2-aryliminoimidazolidyny.<sup>219</sup>

W analogicznym podejściu do syntezy imidazolin stosuje się *N*<sup>1</sup>-acylowany imidazolidyno-2-on, który reaguje z aminami alifatycznymi i podstawionymi anilinami w obecności  $\text{POCl}_3$  dając *N*<sup>2</sup>-podstawiony pierścień 2-aminoimidazolidyny.<sup>163,308-313</sup>



Schemat 14. Synteza *N*<sup>2</sup>-podstawionych 2-iminoimidazolidyn z zastosowaniem *N*-acylowanego imidazolidyno-2-tionu.

Do syntezy 2-aryloiminoimidazolidyn często stosuje się metodę z zastosowaniem dichloroizonitryli:

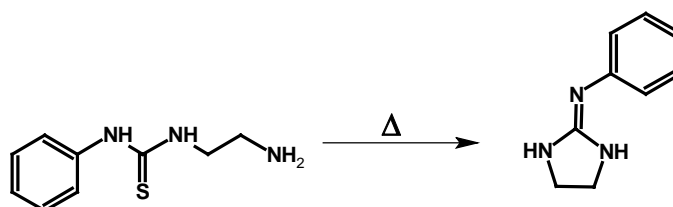


$R^1 = \text{H, OH}, R^2 = \text{H lub alkil},$

Schemat 15. Synteza 2-aryloiminoimidazolidyn z zastosowaniem dichloroizonitryli.

Dichloroizonitryle powstają podczas reakcji *N*-formylo-*N*-hydroksyoanilin<sup>314</sup> lub *N*-formyloanilin<sup>220,238,240,315,316</sup> z  $\text{SOCl}_2$  a następnie z mieszaniną  $\text{SOCl}_2$  i  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ . Stanowią one silny odczynnik reagujący z wicynalnymi diaminami z wytworzeniem produktu cyklicznego w postaci 2-aryloaminoimidazolidyn.<sup>220,229,238,240,245,250,314-322</sup> Analogiczny związek: dibromoizonitryl wykorzystano również w syntezie imidazolinowych pochodnych cefalosporyn.<sup>323</sup>

Nieco starszą metodą otrzymywania 2-aryloiminoimidazolidyn i bardziej drastyczną pod względem warunków reakcji jest reakcja z zastosowaniem *N*-(2-aminoetylo)-*N'*-arylotiomoczników:

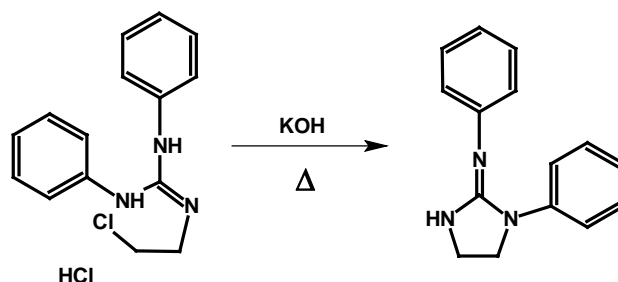


Schemat 16. Synteza 2-aryloiminoimidazolidyn z zastosowaniem aminoetylotiomoczników.

Podczas pirolizy *N*-(2-aminoetylo)-*N'*-fenyloiminoimidazolidyn jednym z produktów reakcji jest 2-fenyloiminoimidazolidyna.<sup>219,235,279,324</sup> Finalny związek powstaje z niewielką, zaledwie kilkuprocentową wydajnością. Lepsze wyniki otrzymuje się podczas ogrzewania *N*-(2-aminoetylo)-*N'*-arylotiomocznika z  $\text{HgO}$ ,<sup>228,325,326</sup>  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ,<sup>327,328</sup>  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ <sup>327,328</sup> lub dodając tetrafluoroboran trietylooksoniowy.<sup>322</sup>

Do otrzymywania konkretnych związków z grupy imidazolin stosowano niekiedy metody odbiegające od wymienionych powyżej – np. do syntezy 1-fenyl-2-fenyloiminoimidazolidyn zastosowano chlorowodorek 2-(2-chloroetylo)-1,3-difenylo-

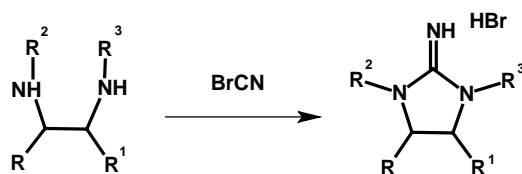
anidyny. Związek ten po przeniesieniu do alkalicznego środowiska reakcji łatwo cyklizuje do 1-fenyl-2-fenyliminoimidazolidyny.<sup>307</sup> Substrat do reakcji można otrzymać w dwuetapowej reakcji z azyrydyny i difenylkarbodiimidu.<sup>307</sup>



Schemat 17. Synteza 1,2-dipodstawionych imidazolidyn z zastosowaniem chloroetyloguanidyny.

### 2.5.2. Otrzymywanie 2-aminoimidazolin (2-iminoimidazolidyn)

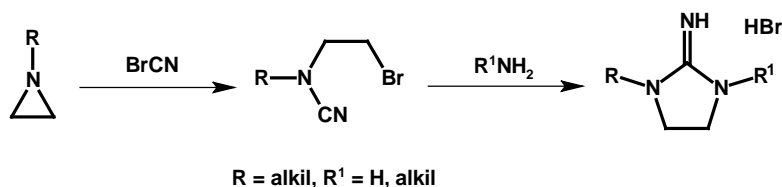
Najczęściej stosowaną metodą otrzymywania 2-iminoimidazolidyn jest synteza z zastosowaniem bromocyjanu. Odczynnik ten reaguje z wicynalnymi diaminami podstawionymi zarówno we fragmencie alkilowym<sup>258,329-331</sup> jak i na atomie azotu.<sup>258,329,332</sup> Mechanizm reakcji zapewnia zachowanie konfiguracji absolutnej, w przypadku zastosowania chiralnych diamin.<sup>331</sup>



$R = \text{alkil, aryl}; R^1, R^2, R^3 = \text{H, alkil, aryl};$

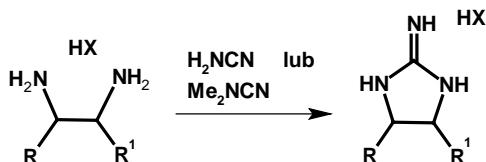
Schemat 18. Synteza 2-aminoimidazolin z zastosowaniem bromocyjanu.

Znana jest również metoda otrzymywania 1,3-podstawionych 2-iminoimidazolidyn z zastosowaniem bromoetylocyjanamidów.<sup>333,334</sup> Bromocyjan jest w tym przypadku stosowany jako czynnik przygotowujący substrat do cyklizacji – rozszczepiający pierścień *N*-podstawionej azyrydyny w reakcji von Brauna.<sup>333</sup>



Schemat 19. Synteza 2-aminoimidazolin z zastosowaniem *N*-(2-bromoetylo)cyjanamidów.

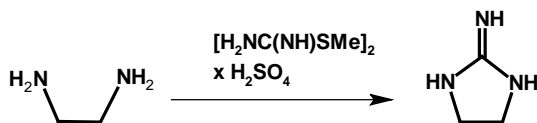
Analogicznie do otrzymywania 2-iminoimidazolidyn z zastosowaniem BrCN, stosuje się cyjanamid lub dimetylocyjanamid. Stąpienie tych odczynników z wicynalnymi diaminami prowadzi do analogicznych produktów. Znane są zastosowania tej reakcji zarówno do otrzymywania 4(5)-podstawionych imidazolin grupami alkilowymi, jak i w syntezie 2-aminobenzimidazolu<sup>259</sup> (w tym przypadku stosuje się wyłącznie cyjanamid, zastosowanie dimetylocyjanamidu prowadzi do otrzymania 2-dimetyloaminobenzimidazolu).



$R = \text{H}, \text{alkil}, R' = \text{H}$  lub  $R^1-R^2 = -(\text{CH}_2)_4-, =\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=-$ ;  $\text{HX} = \text{pTSA}$

Schemat 20. Synteza 2-aminoimidazolin z zastosowaniem cyjanamidów.

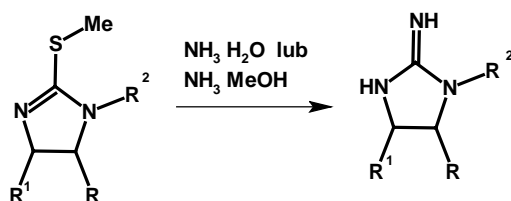
Kolejnym odczynnikiem reagującym z wicynalnymi diaminami z utworzeniem 2-iminoimidazolidyn jest *S*-metyloizotiomocznik.<sup>259</sup> Reakcja zachodzi analogicznie jak ma to miejsce w przypadku 2-aryloiminoimidazolidyn z zastosowaniem odpowiednio podstawionych izotiomoczników:



Schemat 21. Synteza 2-aminoimidazolin z zastosowaniem *S*-metyloizotiomocznika.

2-Metylomerkaptoimidazolinę (możliwe do otrzymania zgodnie z metodami opisanymi powyżej w punkcie 2.5.1.) również można wykorzystać do otrzymywania 2-iminoimidazolidyn. Związki te ulegają substytucji nie tylko w reakcji z aminami (patrz fragment dotyczący *S*-podstawionej merkaptoimidazolin), ale również z amoniakiem w środowisku wodnym lub alkoholu metyloвого z utworzeniem 2-iminoimidazolidyn. Reakcje tego

typu przeprowadzono zarówno dla 2-metylmerkaptimidazolin podstawionych na atomie azotu ( $R, R^1 = H, R^2 = \text{aryl}$ ) jak i dla 2-metylmerkaptobenzimidazoli.<sup>221</sup>



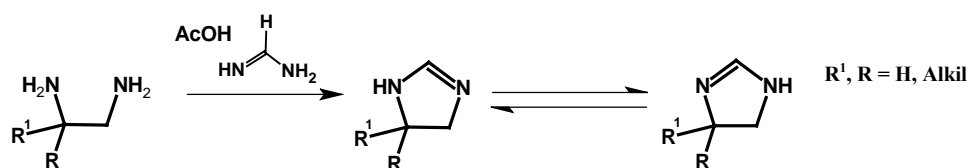
$R, R^1 = H \text{ lub } =\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{; } R^2 = H \text{ lub aryl}$

Schemat 22. Synteza 2-iminoimidazolin z zastosowaniem 2-metylmerkaptimidazolin oraz amoniaku.

### 2.5.3. Otrzymywanie imidazolin niepodstawionych w pozycji 2 pierścienia imidazolin

Imidazolin podstawione w pozycji 4(5), oraz bez podstawnika w pozycji 2 otrzymać można na kilka sposobów, z których wszystkie opierają się na reakcjach z udziałem wicynalnych diamin.

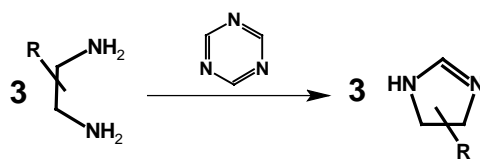
Jednym ze stosowanych odczynników jest octan formamidyny. W przypadku stosowania chiralnych diamin reakcja z tym odczynnikiem prowadzi do otrzymania chiralnej imidazolin z zachowaniem konfiguracji absolutnej na asymetrycznym atomie węgla.<sup>330,331</sup>



Schemat 23. Synteza imidazolin z zastosowaniem octanu formamidyny.



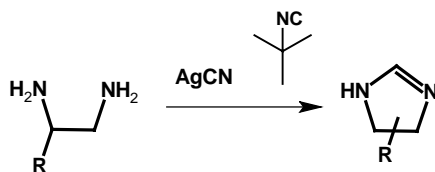
Analogicznie do octanu formamidyny wykorzystać można 1,3,5-triazynę:



Schemat 24. Synteza imidazolin z zastosowaniem 1,3,5-triazyny.

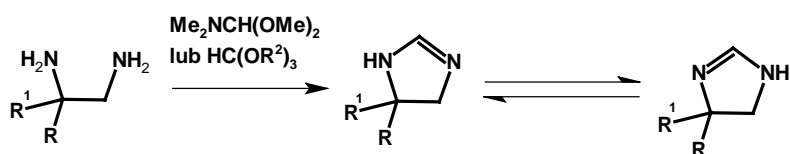
Opisano zastosowanie tego odczynnika zarówno w przypadku amin alifatycznych, jak i *o*-diaminoaryli.<sup>335</sup>

Innym odczynnikiem stosowanym w tego typu syntezach jest *tert*-butyloizonitryl. Odczynnik ten stapiany z diaminą w obecności cyjanku srebra jako katalizatora prowadzi, podobnie jak w przypadku reakcji z octanem formamidyny, do utworzenia pierścienia imidazolinu.<sup>336,337</sup> W przypadku stosowania chiralnych amin konfiguracja absolutna również zostaje zachowana.<sup>336</sup>



Schemat 25. Synteza imidazolin z zastosowaniem izonitrylu *tert*-butylu.

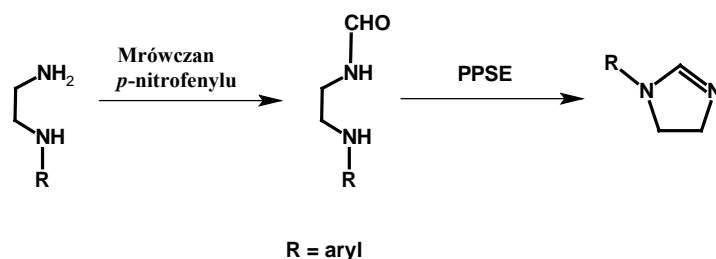
Inne odczynniki stosowane w otrzymywaniu imidazolin z atomem wodoru w pozycji 2 to dimetyloacetal dimetyloformamidu<sup>338</sup> oraz ortomrówczan metylu<sup>339</sup> lub etylu.<sup>340-343</sup> Podobnie jak odczynniki opisane powyżej, reagują one z wicynalnymi diaminami dając analogiczne produkty cykliczne i również w tym przypadku reakcja zachodzi z zachowaniem konfiguracji absolutnej w przypadku stosowania chiralnych diamin:



$R^1, R = \text{H, Alkil, COOMe}; R^2 = \text{Me, Et};$

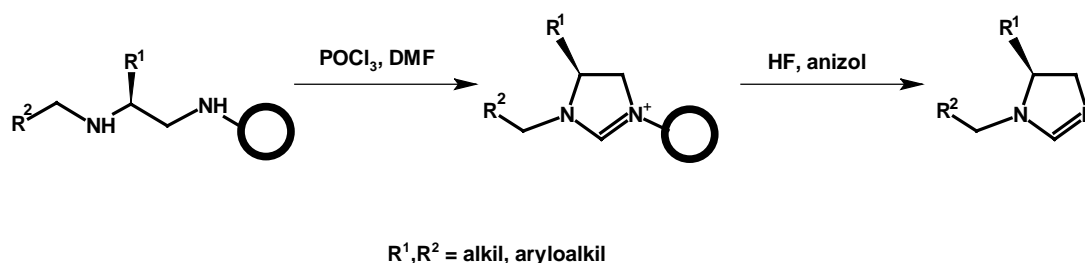
Schemat 26. Synteza imidazolin z zastosowaniem dimetyloacetalu dimetyloformaldehydu lub ortomrówczanów.

W przypadku otrzymywania  $N^1$ -aryloimidazolin opisano również zastosowanie  $N^1$ -arylo- $N^2$ -formyloetylenodiamin, które cyklizują do pierścienia imidazoliny pod wpływem trimetylosililopolifosforanu (PPSE).<sup>344</sup>



Schemat 27. Synteza imidazolin z zastosowaniem  $N^1$ -arylo- $N^2$ -formyloetylenodiamin.

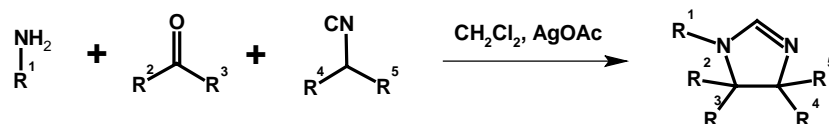
Synteza 1,5-dipodstawionych imidazolin jest również możliwa na nośniku stałym z zastosowaniem immobilizowanego fragmentu  $N$ -alkilo lub  $N$ -aryloalkiloetylenodiaminowego oraz odczynnika Vilsmeiera  $[(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CHCl}, \text{PO}_2\text{Cl}_2^-]$  otrzymywanego z DMF oraz  $\text{POCl}_3$ . Uwolnienie imidazoliny z nośnika stałego przeprowadza się z zastosowaniem fluorowodoru w obecności anizolu.<sup>345</sup>



Schemat 28. Synteza imidazolin na nośniku stałym.

Synteza immobilizowanego fragmentu etylenodiaminowego opisana jest w cytowanej publikacji.

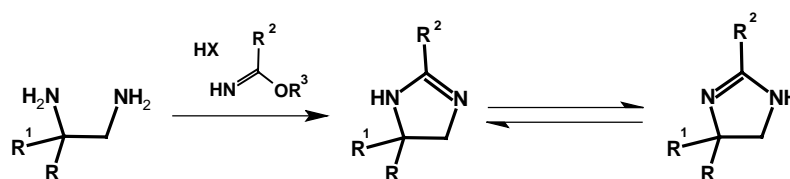
Do otrzymywania bardziej złożonych związków zawierających pierścienie imidazoliny podstawiony w pozycji 1,4,5 opracowano metodę wykorzystującą aminy, aldehydy lub ketony oraz izonitryle.<sup>346,347</sup> Dla zwiększenia wydajności syntezy stosuje się opcjonalnie katalizator w postaci octanu srebra.<sup>347</sup>



Schemat 29. Wieloskładnikowa synteza 1,4,5-podstawionych imidazolin.

#### 2.5.4. Metody syntezy 2-alkilo- oraz 2-aryloimidazolin

Najpopularniejszą metodą syntezy imidazolin z podstawnikiem w pozycji 2 o charakterze węglowodoru jest synteza wykorzystująca iminoestry:

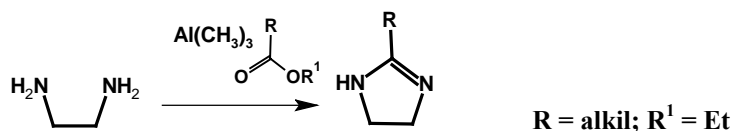


**R = H; R<sup>1</sup> = H, alkil, benzyl; R<sup>2</sup> = alkil, aryl, aryloalkil; R<sup>3</sup> = Me, Et;**

Schemat 30. Synteza imidazolin z zastosowaniem iminoestrów.

Iminoestry otrzymuje się z nityli poprzez działanie bezwodnym alkoholem (metanol, etanol) w obecności chlorowodoru<sup>182,192,256,348-356</sup> lub też alkoholanu.<sup>182,186,354</sup> Znana jest też metoda otrzymywania iminoestrów z amidów kwasów karboksylowych z zastosowaniem tetrafluoroboranu trietylooksoniowego.<sup>357</sup> Związki te w reakcji z wicynalnymi diaminami ulegają cyklizacji do imidazolin podstawionych w pozycji 2 podstawnikiem o charakterze alkilu,<sup>177,356,358-362</sup> arylu,<sup>177,221,363,364</sup> aryloalkilu,<sup>177,182,256,348-352,355,358,365,366</sup> aryloaminoalkilu,<sup>367</sup> aryloksyalkilu.<sup>192,353,354</sup> Opisano także zastosowanie iminoestrów do syntezy 2-podstawionych benzimidazoli<sup>368</sup> wykorzystując *o*-fenylodiaminę. Reakcja zapewnia zachowanie konfiguracji absolutnej na asymetrycznym atomie węgla w przypadku zastosowania chiralnych diamin.<sup>256,348,350</sup>

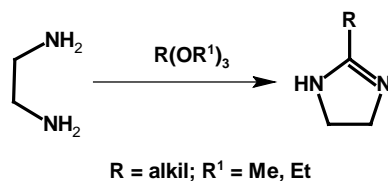
Kolejną często stosowaną metodą otrzymywania 2-alkilo-, 2-aryloalkilo-, 2-aryloimidazolin jest synteza wykorzystująca estry kwasów karboksylowych oraz trimetyloglin:



Schemat 31. Synteza imidazolin z zastosowaniem estrów i trimetyloglinu.

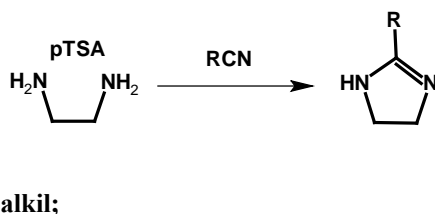
Etylenodiamina aktywowana trimetyloglinem reaguje z estrami dając jako produkt 2-podstawioną imidazolinę.<sup>312,348,369-372</sup> Metodę tą zastosowano m.in. do syntezy efaroksanu.<sup>45</sup>

Analogicznie do przypadku opisanego w punkcie 2.3.3. do otrzymywania 2-alkyloimidazolin można również zastosować ortoestry wyższych kwasów alkilowych:<sup>373</sup>



Schemat 32. Synteza imidazolin z zastosowaniem ortoestrów.

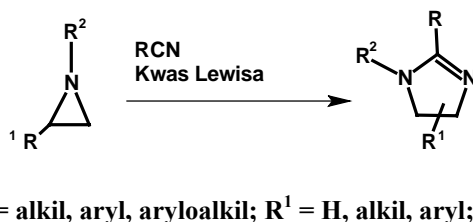
W nieco starszych recepturach dla otrzymywania 2-alkylo- lub 2-aryloalkyloimidazolin stosowano nityrle oraz monosole etylenodiaminy:



Schemat 33. Synteza imidazolin z zastosowaniem nityrli i monosoli etylenodiaminy.

Monotoluenosulfonian etylenodiaminy (choć również wolna etylenodiamina) stapiany z nityrlem reaguje z utworzeniem 2-podstawionej imidazoliny.<sup>374-376</sup> Obecność silnego kwasu katalizuje reakcję oraz pozwala na zubożnienie wydzielającego się podczas reakcji amoniaku.

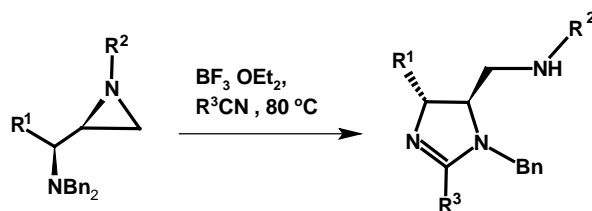
Nityrle alifatycznych kwasów karboksylowych jak i aromatycznych reagują również z pochodnymi azyrydyny - pod wpływem silnego kwasu Lewisa w postaci  $\text{BF}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{OBF}_4$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{In}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  dochodzi do utworzenia 2-podstawionych imidazolin.<sup>377-379</sup>



Schemat 34. Synteza imidazolin z zastosowaniem nityrli i azyrydyny.

Mechanizm reakcji polega na cykloaddycji [3+2] azyrydyny i nityrli. Powstały produkt addycji jest racemiczny niezależnie od zastosowanej chiralnej azyrydyny.<sup>378</sup> Sytuacja zmienia się

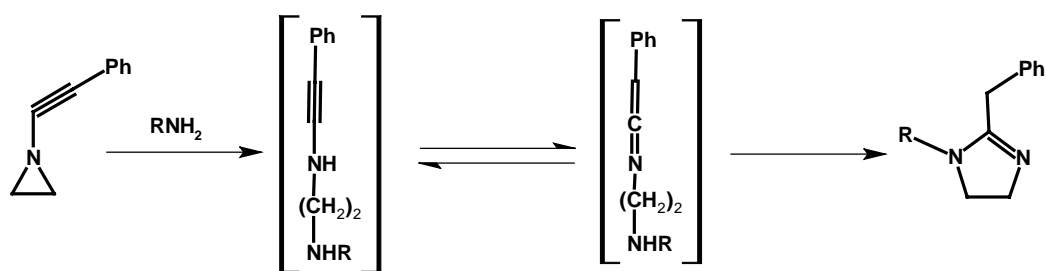
jednak diametralnie w przypadku 2-[1-(*N,N*-dibenzyloamino)alkilo]azyrydyny. W przypadku zastosowania chiralnej azyrydyny, powstały produkt jest czysty optycznie.<sup>380</sup>



$R^1$  = alkil, aryloalkil;  $R^2$  = aryloalkil, alil;  $R^3$  = alkil, aryl.

Schemat 35. Synteza imidazolin z zastosowaniem nitryli i 2-[1-(*N,N*-dibenzyloamino)alkilo]azyrydyny.

Azyrydyny zastosowano także w syntezie tolazoliny oraz jej pochodnych:

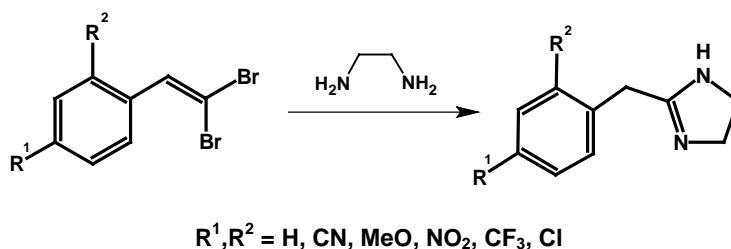


$R$  = H, alkil, aryloalkil;

Schemat 36. Synteza imidazolin z zastosowaniem *N*-fenyloetynyloazyrydyny.

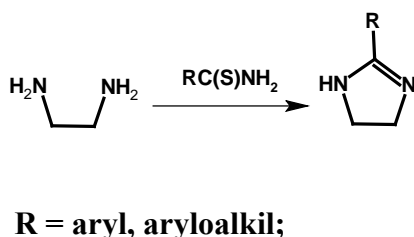
*N*-fenyloetynyloazyrydyna reaguje z aminami lub amoniakiem dając nietrwały produkt pośredni inaminę oraz jej drugą formę tautomeryczną - fenyloetenylidenyloaminę, cyklizującą do pierścienia imidazoliny.<sup>381</sup>

Do syntezy pochodnych tolazoliny opracowano również metodę wykorzystującą 2-arylo-1,1-dibromoeteny, które w reakcji z etylenodiaminą cyklizują do pierścienia imidazoliny.<sup>382</sup>



Schemat 37. Synteza imidazolin z zastosowaniem 2-arylo-1,1-dibromoetenów.

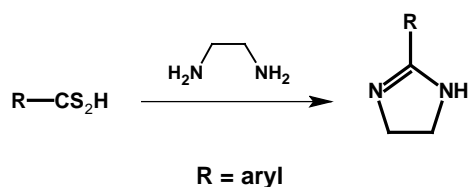
Tioamidy również znalazły zastosowanie w syntezie 2-podstawionych imidazolin:



Schemat 38. Synteza imidazolin z zastosowaniem tioamidów.

Tioamidy otrzymuje się z nityli poprzez działanie siarczkiem amonu<sup>383</sup> lub siarkowodorem.<sup>226</sup> Podczas ogrzewania lub stapiania z etylenodiaminą reagują one z wytworzeniem 2-arylo-, 2-aryloalkiloimidazolin<sup>226,383-385</sup> oraz 2-aryloaminalkiloimidazolin.<sup>367</sup> W innych pracach stosowano nieco odmienne, choć analogiczne podejście - tioamid generowano *in situ*: mieszaninę nitylu oraz etylenodiaminy nasycano gazowym siarkowodorem<sup>386,387,388</sup> lub stosowano siarkowodorek etylenodiaminy,<sup>387</sup> do mieszaniny nitylu i diaminy dodawano katalitycznych ilości  $P_2S_5$ ,<sup>387-390</sup> dodawano kilka kropli  $CS_2$ ,<sup>387,388,391,392</sup> stosowano dodatki siarki,<sup>393</sup> siarczków:  $NaS$ ,  $Al_2S_3$ ,  $Fe_2S_3$ <sup>387,388</sup> lub też reakcję przeprowadzano w obecności cysteiny.<sup>394,395</sup>

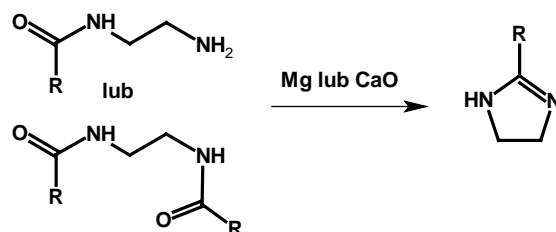
Opisano także syntezę 2-podstawionych imidazolin z zastosowaniem ditiowęglanów oraz etylenodiaminy, która służy w tej reakcji również jako rozpuszczalnik:<sup>372</sup>



Schemat 39. Synteza imidazolin z zastosowaniem ditiowęglanów.

W literaturze znaleźć można również metody oparte na cyklizacji mono-<sup>178,396-399</sup> oraz diacylowanych<sup>400-402</sup> etylenodiamin. Stapianie i destylowanie diacylowanych etylenodiamin

to najstarsza z metod otrzymywania pierścienia imidazoliny opracowana przez A. W. Hofmanna.<sup>402</sup> Związki te stapiane,<sup>402</sup> opcjonalnie w obecności pyłu magnezowego,<sup>400,401</sup> tlenku wapnia<sup>396,398</sup> lub pięciotlenku fosforu<sup>178</sup> cyklizują do 2-alkilo-,<sup>396,398,400-402</sup> 2-aryloaminoalkilo-,<sup>398</sup> 2-aryloimidazolin<sup>398,402</sup> lub też 2-aryloalkiloimidazolin.<sup>178,399</sup> Reakcje te wymagają jednak drastycznych warunków – temperatury rzędu 150-250 °C.



Schemat 40. Synteza imidazolin z zastosowaniem mono- lub diacylowanych etylenodiamin.

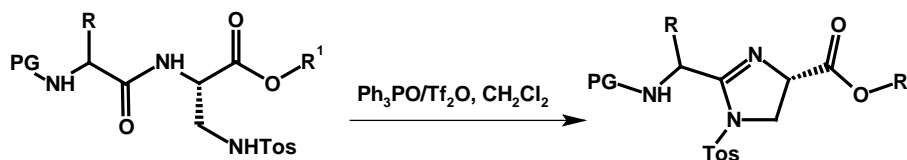
W nowszych metodach do cyklizacji monoacylowanej etylenodiaminy stosuje się jodek trimetylosilanu (TMSI),<sup>312,372,403</sup> heksametylodisilazynę (HMDS).<sup>312,372,403</sup> lub POCl<sub>3</sub>.<sup>312,372</sup>



**R = aryl, aryloalkil;**

Schemat 41. Synteza imidazolin z zastosowaniem aminoetyloamidów.

Dla aminoetyloamidów z grupą aminową osłoniętą grupą *p*-toluenosulfonową, opracowano metodę cyklizacji z zastosowaniem trifluorometanosulfonianu bis(trifenyl)-oksidofosfoniowego, co prowadzi do otrzymania imidazoliny związanej z grupą *Tos* przez atom azotu w pozycji 1 pierścienia. Reakcja biegnie z zachowaniem absolutnej konfiguracji związku.<sup>404</sup>

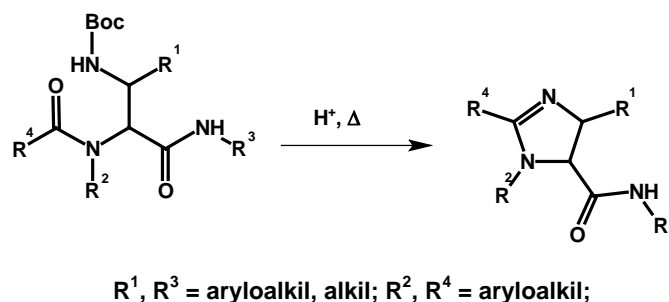


**R = *i*-Pr, Bn; R<sup>1</sup> = Me, Bn; PG = Fmoc lub Z**

Schemat 42. Synteza imidazolin z zastosowaniem *N*-(*p*-toluenosulfonylo)aminoetyloamidów.

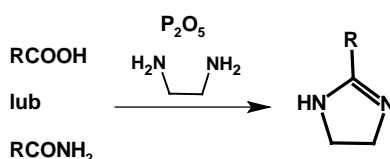
Podobnie dla aminoetyloamidów z grupą aminową osłoniętą grupą *tert*-butoksykarbonylową opracowano procedurę cyklizacji do pierścienia imidazoliny. Reakcja

zachodzi podczas ogrzewania w środowisku kwaśnym z jednoczesnym usunięciem osłony *tert*-butoksykarbonylowej.<sup>405</sup>



Schemat 43. Synteza imidazolin z zastosowaniem *N*-(*tert*-butoksykarbonylo)aminoetyloamidów.

W innej, jednej z najstarszych metod syntezy imidazolin, próbowano stosować takie związki jak sole kwasów karboksylowych, które stapiane z chlorowodorkiem etylenodiaminy i destylowane prowadziły do 2-alkyloimidazolin.<sup>406-408</sup> W kolejnym analogicznym podejściu, zastosowanym i opatentowanym m.in. do syntezy tolazoliny oraz innych 2-aryloalkyloimidazolin, wykorzystano kwasy karboksylowe i amidy.<sup>178,409</sup>

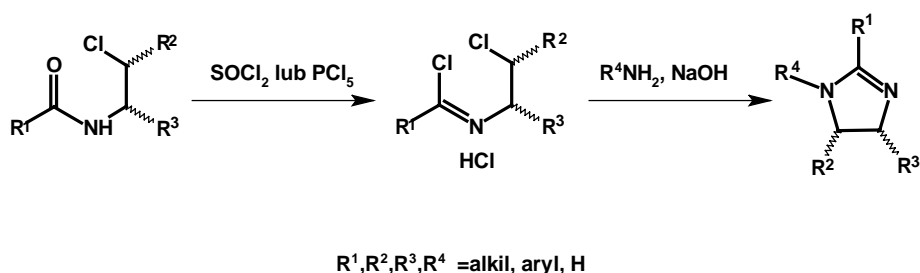


Schemat 44. Synteza imidazolin z zastosowaniem kwasów lub amidów.

Reakcja zachodzi pod wpływem stapiania kwasów karboksylowych lub ich amidów z etylenodiaminą, opcjonalnie w obecności  $P_2O_5$  jako czynnika odwadniającego. Warunki podczas reakcji etylenodiaminy z wymienionymi powyżej odczynnikami są jednak bardzo drastyczne (200-250 °C) a wydajność niewielka. Produktem pośrednim w tej syntezie jest monoacylowa pochodna etylenodiaminy.



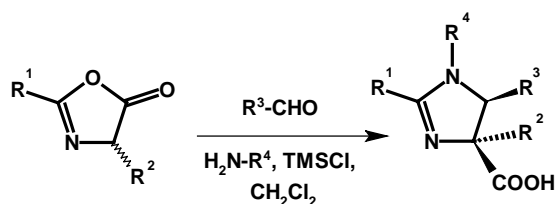
Znana jest również metoda syntezy imidazolin z zastosowaniem 2-chloroetyloamidów:



Schemat 45. Synteza imidazolin z zastosowaniem 2-chloroetyloamidów.

W wyniku reakcji 2-chloroetyloamidu z chlorkiem tionylu lub pięcioletkiem fosforu powstaje chlorek amidyny, który reaguje z aminami dając 1,2,4,5-podstawiony pierścień imidazolinowy.<sup>410-412</sup>

Imidazolinę otrzymać można również z oksazolonów oraz imin. Związki cyklizują do układu 1,3-diaza-2-cyklopentenu pod wpływem  $\text{TMSCl}$ :<sup>413,414</sup>

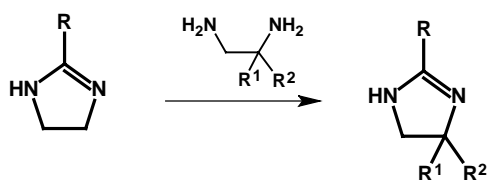


$R^1 = \text{aryl}; R^2 = \text{alkil, aryloalkil, aryl}; R^3 = \text{aryl}; R^4 = \text{alkil, aryl, aryloalkil}.$

Schemat 46. Synteza imidazolin z zastosowaniem oksazolonów.

Jako produkt powstaje pierścień imidazolinowy podstawiony w pozycjach 1,2,4,5.

Opisano również syntezę 2-alkilo- oraz 2-aryloimidazolin polegającą na wymianie fragmentu etylenodiaminowego na inny, np. 1,2-diaminopropanowy. Reakcja zachodzi podczas ogrzewania imidazolin z odpowiednią 1,2-diaminą. Analogicznie imidazolinę wykorzystać można w syntezie tetrahydropirydyn (stosując 1,3-diaminy) oraz benzimidazoli (stosując podstawione *o*-fenyldiaminy):<sup>415</sup>



R = alkil, aryl R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>= H, alkil lub alkil, alkil

Schemat 47. Wymiana fragmentu etylenodiaminowego w pierścieniu imidazolini.

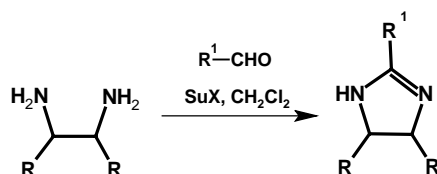
Synteze 2,4,5-triaryloimidazolin, gdzie wszystkie podstawniki arylowe są identyczne, przeprowadzono z zastosowaniem aryloaldehydów oraz HMDS w jednoetapowej bezrozpuszczalnikowej reakcji:<sup>416</sup>



Schemat 48. Synteza imidazolin z zastosowaniem aryloaldehydów oraz HMDS.

Powstały produkt jest optycznie czysty, podstawniki na atomach węgla w pozycji 4(5) produktu są w pozycji *cis*.

W jednej z nowszych metod otrzymywania 2-arylo- 2-aryloalkiloimidazolin do cykliczacji wicynalnych diamin wykorzystano aldehydy oraz *N*-halogenosukcynoimidy:<sup>417</sup>

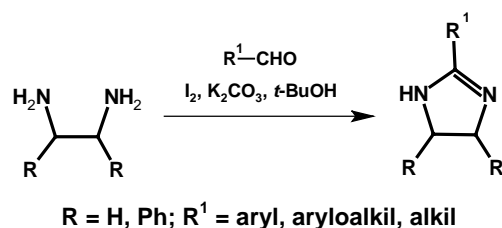


R = H, Ph, R<sup>1</sup> = aryl, aryloalkil, alkil

Schemat 49. Synteza imidazolin z zastosowaniem aldehydów oraz halogenosukcynoimidów.

Reakcja ta jest stosunkowo szybka i wydajna. Konfiguracja absolutna fragmentu związku pochodzącego z wicynalnej diaminy zostaje zachowana podczas reakcji.

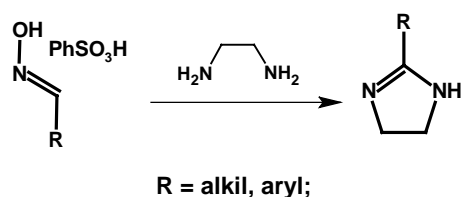
W podobnym do wyżej wymienionego podejściu do cyklizacji wicynalnych amin zastosowano jod oraz węglan potasu:<sup>418</sup>



Schemat 50. Synteza imidazolin z zastosowaniem aldehydów oraz I<sub>2</sub>.

Reakcja ta jest również wydajna, choć nieco bardziej wymagająca – konieczna jest atmosfera argonu oraz kilkugodzinne ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną. Konfiguracja absolutna fragmentu pochodzącego z wicynalnej diaminy zostaje zachowana.

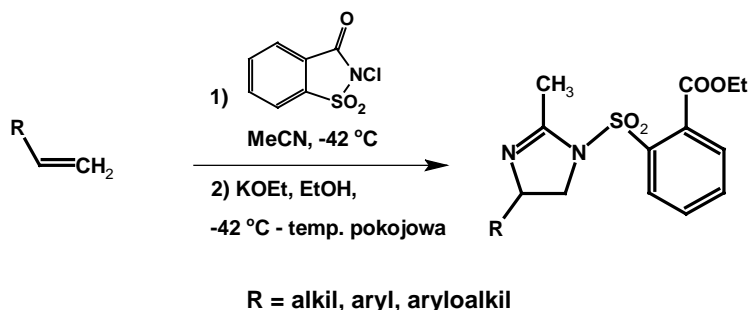
Pochodne aldehydów – oksymy również znalazły zastosowanie w syntezie imidazolin:<sup>188</sup>



Schemat 51. Synteza imidazolin z zastosowaniem oksymów.

Reakcja zachodzi podczas ogrzewania oksymów z etylenodiaminą.<sup>419</sup>

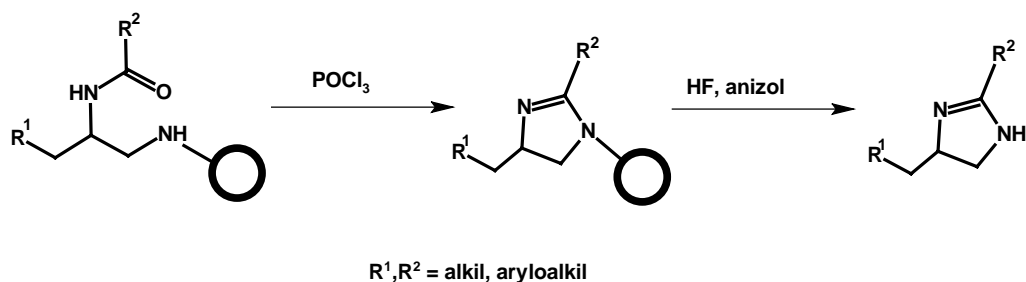
Do uzyskiwania pochodnych *N*<sup>1</sup>-arylosulfonowych pierścienia imidazolin opracowano metodę polegającą na diaminacji alkenów w reakcji typu Rittera z acetonitrylem oraz *N*-chlorosacharyną:<sup>420</sup>



Schemat 52. Reakcja diaminacji alkenów z zastosowaniem *N*-chlorosacharyny.

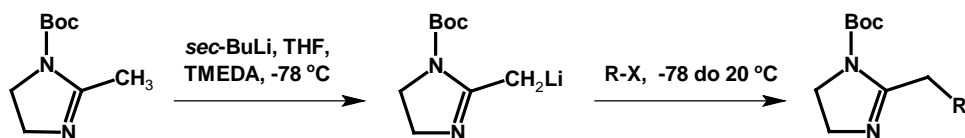
Możliwa jest również analogiczna reakcja z alkenami podstawionymi w pozycjach, 1,1; 1,1,2,2.

Synteza 2,4(5)-dipodstawionych imidazolin możliwa jest również na nośniku stałym z zastosowaniem  $N^1$ -immobilizowanego- $N^2$ -acylowanego fragmentu etylenodiaminowego. Cyklizacja zachodzi pod wpływem  $\text{POCl}_3$ , natomiast uwolnienie powstałej imidazoliny z nośnika stałego następuje z zastosowaniem fluorowodoru w obecności anizolu.<sup>421,422,423</sup>



Schemat 53. Synteza imidazolin na nośniku stałym.

Do syntezy 2-podstawionych imidazolin opracowano również metodę wykorzystującą pochodną litową  $N^1$ -(*tert*-butoksykarbonylo)-2-metyloimidazoliny:<sup>424</sup>

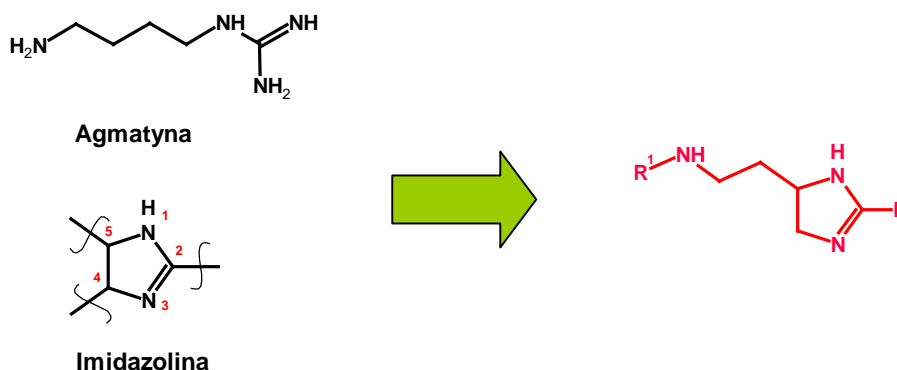


Schemat 54. Synteza 2-podstawionych imidazolin z zastosowaniem związków litoorganicznych.

Pochodna metaloorganiczna jako nukleofil może reagować np. z halogenkami alkilowymi lub aryloalkilowymi. Związek ten może służyć również do otrzymywania pochodnych fosfonowych, siarkowych, selenowych, a osłonę *tert*-butoksykarbonylową można łatwo usunąć w warunkach acydolizy z użyciem TFA.<sup>424</sup>

### 3. CEL I ZAKRES BADAŃ

Na początku lat 90-tych XX w. odkryto, że jedna z dawno znanych poliamin – agmatyna - występującą głównie z organizmach niższych, typu rośliny, bezkręgowce oraz ryby, obecna jest również w organizmach ssaków, gdzie pełni rolę neuroprzekaźnika oraz jest jednym z prawdopodobnych naturalnych ligandów receptorów imidazolinowych (patrz punkt 2.3.1.). Było to zapoczątkowaniem pomysłu na projekt obejmujący stworzenie nowej grupy związków, które stanowiłyby swego rodzaju kompilację struktury agmatyny oraz pierścienia imidazoliny, o którym wiadomo było od dawna, że jest podstawowym farmakoforem odpowiedzialnym za powinowactwo związków chemicznych do receptorów imidazolinowych. Wynikiem dokonanej kompilacji była nowa rodzina związków imidazolinowych, pochodnych 4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny. Biorąc pod uwagę jedną z najprostszych z zaplanowanych struktur – 2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazolinę – jest ona bezpośrednim analogiem agmatyny, powstałym wskutek usztywnienia ugrupowania guanidynowego w postaci pierścienia imidazoliny.



Schemat 55. Struktury 4,5-dihydrohistaminy oraz agmatyny, histaminy i pierścienia imidazoliny.

Związki tego typu nie pojawiły się jak do tej pory w literaturze. Istniało natomiast duże prawdopodobieństwo, że połączenie w strukturze endogennej aminy oraz pierścienia imidazoliny stworzy nową grupę substancji biologicznie czynnych o oddziaływaniu zarówno na ośrodkowy układ nerwowy (receptory imidazolinowe,  $\alpha$ -adrenergiczne, inne cele molekularne agmatyny), jak i o możliwym działaniu obwodowym na analogiczne receptory rozmieszczone odpowiednio w innych tkankach.

Celem pracy doktorskiej było:

- otrzymanie grupy związków chemicznych, analogów 4(5)-(2-aminoetylo)imidazolin (dihydrohistaminy, *DHH*), gdzie:  
R = -H, -NH<sub>2</sub>, -NH-aryl-, -NH-alkiloaryl, -alkiloaryl, -aryl; R<sup>1</sup> = -H, alkil, -acyl;
- zbadanie powinowactwa otrzymanych związków do receptorów imidazolinowych I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> oraz α<sub>2</sub>-adrenergicznych;
- zbadanie wpływu otrzymanych/wybranych związków na układ sercowo-naczyniowy;

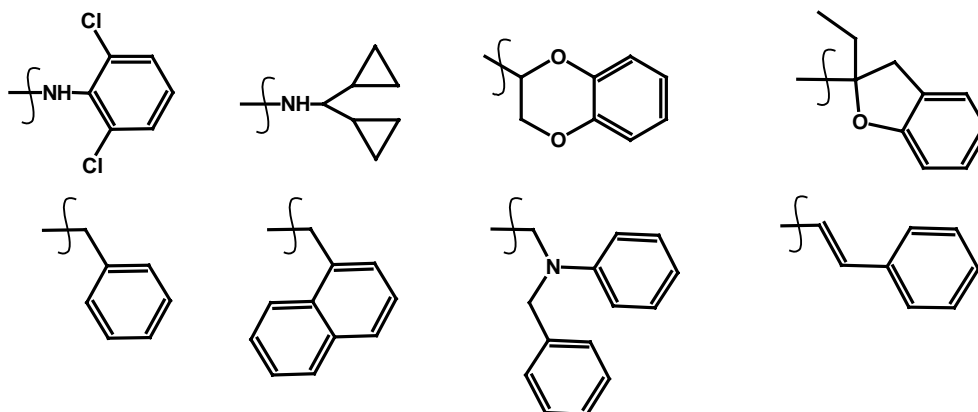
Ze względu na oczywistą, nieskończenie wielką ilość kombinacji struktur chemicznych, które mogą bazować na strukturze dihydrohistaminy, niniejsza praca jest etapem rozpoznawczym w celu zweryfikowania postawionej hipotezy. Skupiono się głównie na hydrofilowych analogach dihydrohistaminy (najbliższych analogach agmatyny):

R =

**-H, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = -Me, -Ac**

oraz na analogach 4(5)-(2-aminoetylowych) znanych już ligandów receptorów imidazolinowych oraz α<sub>2</sub>-adrenergicznych (klonidyny, rilmenidyny, idazoksanu, efaroksanu, tolazoliny, nafazoliny, antazoliny, tracizoliny):

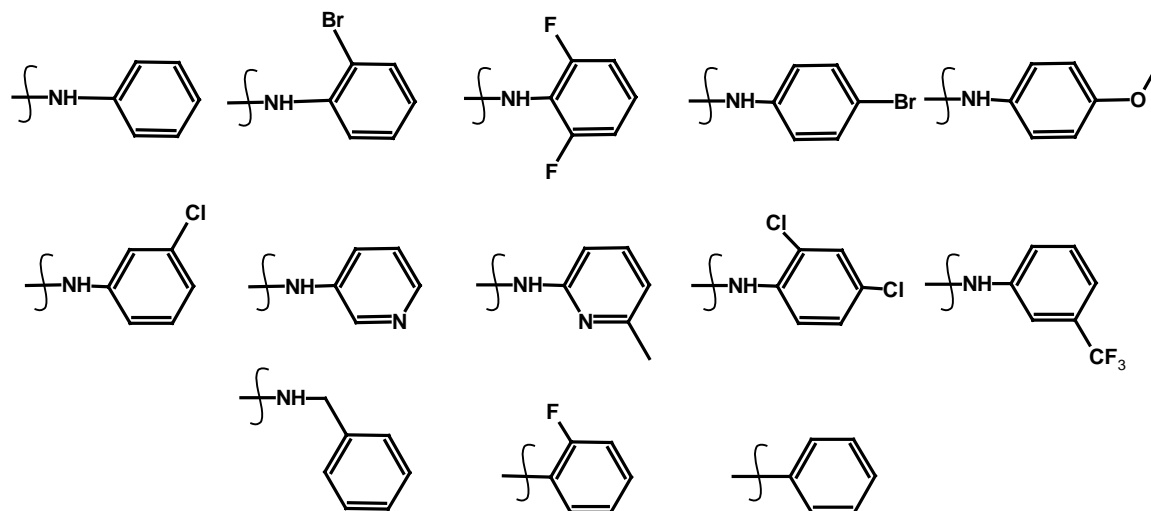
R =



Miało to na celu sprawdzenie wpływu podstawnika 4(5)-(2-aminoetylowego) na powinowactwo imidazolin do receptorów I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> oraz α<sub>2</sub>-adrenergicznych.

Jednocześnie poszerzono grupę badanych związków o kilka losowo wybranych struktur, gdzie:

**R =**



W przypadku interesujących wyników otrzymanych w trakcie badań biologicznych, dla najciekawszych związków otrzymano oba enancjomery lub odpowiednio obie mieszaniny diastereomerów: [4(5)*S*] oraz [4(5)*R*].

Wyniki niniejszej pracy mają przede wszystkim dostarczyć nowych informacji na temat zależności między strukturą związków chemicznych, a ich powinowactwem do receptorów imidazolinowych i  $\alpha_2$ -adrenergicznych, a także wywoływaną przez nie odpowiedzią ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zależności te mogą posłużyć poszukiwaniu nowych leków z grupy ligandów receptorów imidazolinowych oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznych.

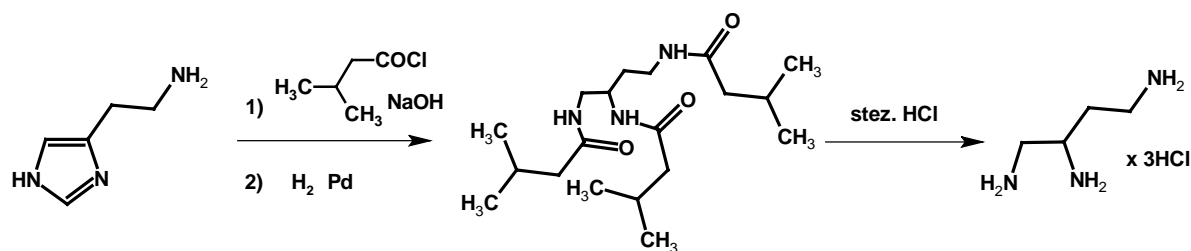
## 4. Omówienie uzyskanych wyników

### 4.1. Synteza związków

#### 4.1.1. Planowanie syntezy selektywnie $N^4$ -chronionej pochodnej (2*S*)- lub (2*R*)-1,2,4-triaminobutanu

Zgodnie z przedstawionym przeglądem metod otrzymywania pierścienia imidazoliny, w większości przypadków do syntezy imidazolin konieczna jest wycyna diamina. W tym przypadku  $N^4$ -chroniony-1,2,4-triaminobutan. Ze względów praktycznych wybrano osłonę benzyloksykarbonylową – odporna zarówno na warunki zasadowe jak i kwaśne, powinna być stabilna w warunkach tworzenia pierścienia imidazoliny, jak i podczas tworzenia soli produktów, np. chlorowodorków. Jednocześnie jest łatwa do usunięcia na drodze wodorolizy (katalizator: Pd / C) lub z zastosowaniem HBr w AcOH.

Istnieje kilka literaturowych metod otrzymywania selektywnie ochronionego 1,2,4-triaminobutanu. Kilka projektów syntezy triaminobutanu z selektywnie chronionymi grupami aminowymi powstało w zespole badawczym zajmującym się otrzymywaniem kompleksów platyny – kolejnej generacji leków odpowiadających *cis*-platynie o właściwościach sieciujących DNA. Do syntezy racemicznego 1,2,4-triaminobutanu stosowano metodę wzorującą się na opracowanym przez Windausa<sup>425</sup> rozszczepieniu pierścienia histaminy z zastosowaniem chlorku kwasu izowalerianowego. W wyniku późniejszej wodorolizy na katalizatorze palladowym oraz hydrolizy steż. HCl otrzymał on racemiczny chlorowodorek 1,2,4-triaminobutanu:

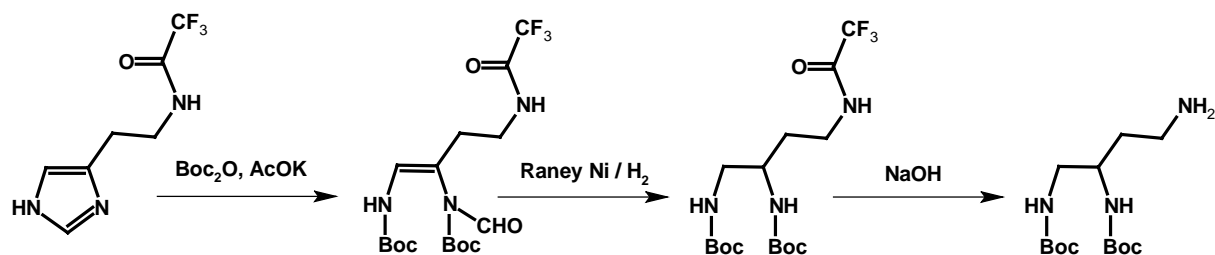


Schemat 56. Synteza 1,2,4-triaminobutanu z histaminy z zastosowaniem chlorku kwasu izowalerianowego.

W przypadku syntezy racemicznego 1,2,4-triaminobutanu na cele syntezy kompleksów platyny, jako substratu użyto *N*-(trifluoroacetylohistaminy). Pod wpływem diwęglanu di-*tert*-butylu oraz octanu potasu następuje rozszczepienie pierścienia histaminy oraz wprowadzenie osłon *tert*-butoksykarbonylowych na powstałą enaminę. Stosując wodorolizę z katali-



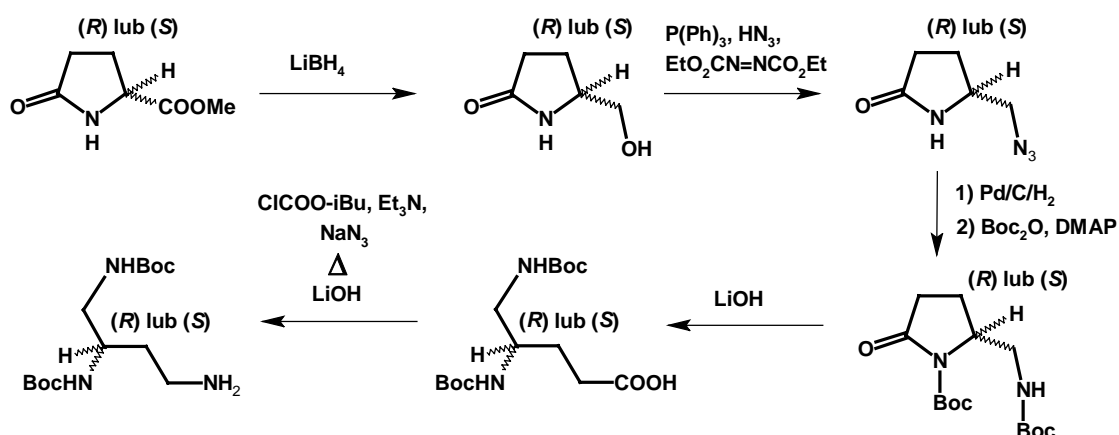
zotorem w postaci niklu Raneya, zredukowano enaminę oraz usunięto grupę formylową. W ostatnim etapie usunięto osłonę trifluoroacetylową stosując roztwór NaOH.<sup>426,427</sup>



Schemat 57. Synteza racemicznego  $N^1,N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu.

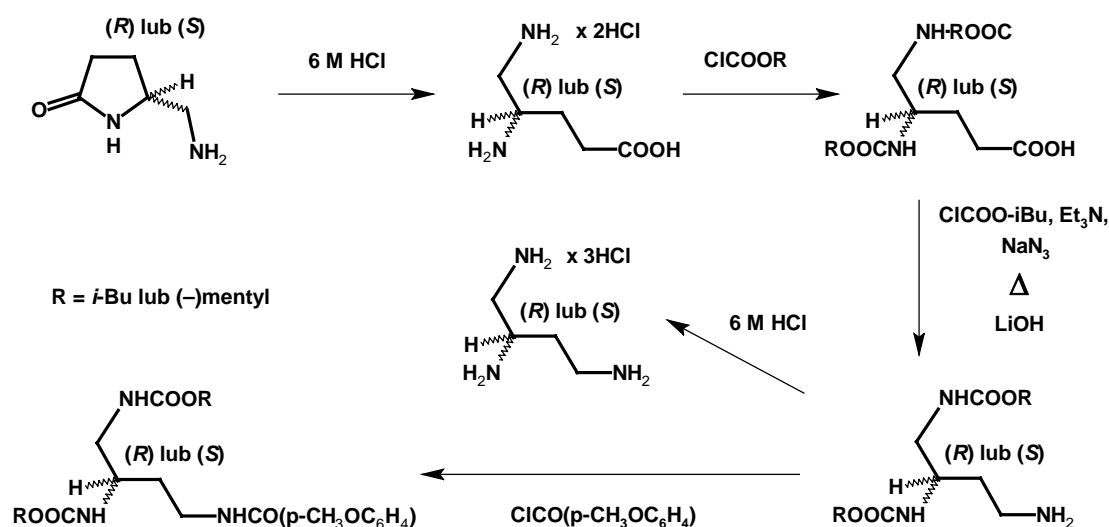
Opublikowano również analogiczne reakcje dla *N*-acylowanej histaminy grupami: tozylową,<sup>428</sup> dansylową,<sup>428</sup> 2-metylopropionową,<sup>428</sup> acetylową,<sup>427</sup> benzoilową,<sup>427</sup> kaproilową,<sup>427</sup> cyklobutylokarboilową,<sup>427</sup> cykloheksylokarboilową.<sup>427</sup>

Jako substratu do otrzymania selektywnie chronionego enancjomeru ( $2S$ ) oraz ( $2R$ )-1,2,4-triaminobutanu użyto odpowiednio obu enancjomerów estru metylowego kwasu piroglutaminowego.<sup>429</sup> Na drodze redukcji oraz reakcji Mitsunobu przekształcono substrat w 5-aminometylopirolidon. W kolejnych etapach wprowadzono osłony *Boc* na grupy aminową oraz amidową. Hydroliza zasadowa wodorotlenkiem litu pozwoliła na rozszczepienie pierścienia pirolidonu do kwasu  $N^4,N^5$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-4,5-diaminopentanowego. Otrzymany kwas przeprowadzono w azydek, poddano przegrupowaniu Curtiusa do izocyjanianu, a następnie uzyskany związek poddano hydrolizie zasadowej wodorotlenkiem litu do  $N^1,N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu.<sup>430,431</sup>



Schemat 58. Synteza chiralnego  $N^1,N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu.

Opublikowano również analogiczną syntezę chiralnych pochodnych 1,2,4-triaminobutanu z chiralnych estrów metylowych kwasu piroglutaminowego,<sup>429</sup> różniącą się głównie na etapie rozszczepienia pierścienia 5-aminometylopirolidonu do kwasu 4,5-diaminopentanowego:



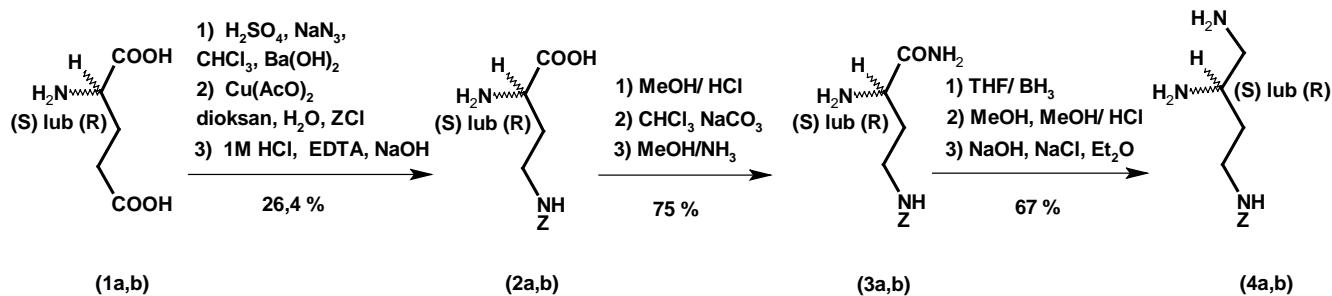
Schemat 59. Synteza chiralnego  $N^1,N^2,N^4$ -triacylowanego-1,2,4-triaminobutanu.

5-Aminometylopirolidon hydrolizowano 6 M HCl do dichlorowodoru kwasu 4,5-diaminopentanowego, którego grupy aminowe acylowano chloromrówczanem izobutyli lub chloromrówczanem (-)-mentyli. Otrzymany kwas przeprowadzono w azydek, poddano przegrupowaniu Curtiusa do izocyjanianu, a następnie hydrolizie wodorotlenkiem litu. Powstały  $N^1,N^2$ -diacylowany 1,2,4-triaminobutan hydrolizowano 6 M HCl do trichlorowodoru 1,2,4-triaminobutanu lub acylowano wolną grupę aminową chlorkiem *para*-metoksybenzoilu.<sup>432</sup>

W literaturze opisano również kilka innych metod syntezy *N*-pochodnych 1,2,4-triaminobutanu, w których wykorzystano jako substraty: 1,2,4-butantriol,<sup>433</sup> 1,4-dibromobutan-2-ol,<sup>434</sup>  $N^1,N^4$ -dialkilowane pochodne 1,4-diaminobutan-2-olu,<sup>435</sup> kwas  $N^2,N^4$ -diflailo-2,4-diaminobutanowy<sup>436</sup> oraz pochodne amidu asparaginy.<sup>437-440</sup> Metody te nie prowadziły jednak do otrzymania pożądanego w bieżącym projekcie selektywnie chronionych pochodnych triaminobutanu.

Po rozważeniu literaturowych metod syntezy pochodnych 1,2,4-triaminobutanu zaproponowano alternatywny schemat syntezy oparty na redukcji amidu kwasu (2*S*)- (3a) lub (2*R*)- $N^4$ -benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (3b) do odpowiednio (2*S*)- (4a) lub (2*R*)- $N^4$ -benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b).<sup>441</sup> Syntezę opracowano przy współ-

pracy z dr inż. Aleksandrą Walkowiak z Katedry Technologii Leków i Biochemii Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej.



Schemat 60. Synteza (2S)- oraz (2R)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu.

#### 4.1.2. Synteza amidu kwasu (2S)- (3a) lub (R)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (3b)

Do syntezy enancjomerycznie czystego kwasu 2,4-diaminobutanowego (*A*<sub>2</sub>*bu*) zastosowano opisaną w literaturze reakcję wykorzystującą kwas glutaminowy (odpowiednio L lub D) jako korzystny ekonomicznie substrat.<sup>442-445</sup> W wyniku przegrupowania Schmidta uzyskuje się kwas (2S)- lub (2R)-2,4-diaminobutanowy z wydajnością literaturową 33-41 %. Mieszanina poreakcyjna zawiera produkt wraz z substratem rozpuszczone w kwasie siarkowym. W celu izolacji mieszaniny aminokwasów jony siarczanowe usunięto w postaci osadu siarczanu baru, a przesącz zateżono.

Kolejny etap – syntezę kwasu *N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (2a,b) przeprowadzono stosując metodę kompleksu miedziowego<sup>443,445-449</sup> jednak bez izolacji kwasu 2,4-diaminobutanowego z przesączu. Zastosowany nadmiar soli miedzi pozwolił na otrzymanie mieszanych kompleksów miedziowych kwasu glutaminowego oraz 2,4-diaminobutanowego. Przy takim składzie kompleksów reakcja z chloromrówczanem benzylu możliwa jest tylko w przypadku *A*<sub>2</sub>*bu*, z mieszaniny poreakcyjnej wytrąca się jednak również kompleks mieszany – kwasu glutaminowego oraz *N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (*A*<sub>2</sub>*bu*(Z)). Izolacja czystego *A*<sub>2</sub>*bu*(Z) zachodzi na etapie rozkładania kompleksu miedziowego z zastosowaniem czynnika kompleksującego jony Cu<sup>2+</sup> – EDTA.<sup>448</sup> Z mieszaniny poreakcyjnej, przy doprowadzaniu jej do pH = 4-5 wytrąca się wyłącznie kwas *N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowy (2a,b).

Ester metylowy kwasu *N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego<sup>446,450</sup> otrzymano stosując standardową metodę estryfikacji – metanol nasycony chlorowodem.

Amid kwasu  $N^4$ -benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (3a,b) otrzymano stosując metanol nasycony amoniakiem wzorując się na danych literaturowych dla amidów innych aminokwasów.<sup>256,350</sup> Reakcja amonolizy jest stosunkowo długotrwała – w temperaturze pokojowej trwa około 48-72 godzin (kontrola TLC). Otrzymany amid po odparowaniu frakcji lotnych stosowano do kolejnych etapów bez dalszego oczyszczania.

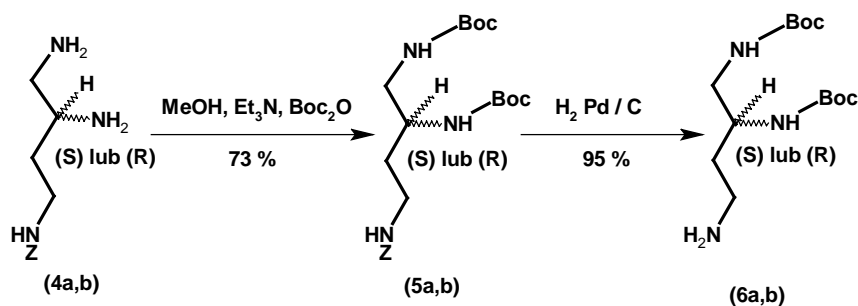
#### 4.1.3. Synteza (2*S*)- (4a) lub (2*R*)- $N^4$ -benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b)

Do redukcji amidu kwasu  $N^4$ -benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (3a) zastosowano diboran. Odczynnik ten posiada zdolność redukcji amidów<sup>256,350,451-459</sup> w obecności grup alkoksykarbonylowych,<sup>451,452,456,457</sup> w tym również benzyloksykarbonylowych.<sup>456,457</sup> Zastosowanie opisanych metod redukcji amidów aminokwasów diboranem we wrzącym THF<sup>256,350</sup> nie przyniosło jednak pożądanych rezultatów. Redukcja amidu faktycznie zachodziła, jednak w dużej mierze następowało również usunięcie osłony benzyloksykarbonylowej, wskutek czego powstawał prawdopodobnie 1,2,4-triaminobutan (kontrola TLC podczas reakcji). Doświadczalnie dobrano optymalne warunki reakcji – temperaturę redukcji około 55 °C przy czasie redukcji 5 godzin. Kompleksy boru w mieszaninie poreakcyjnej rozkładano stosując bezwodny MeOH oraz bezwodny MeOH nasycony HCl – pozwala to na pozbycie się związków boru w postaci lotnych pochodnych. Izolacja  $N^4$ -benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a,b) z mieszaniny poreakcyjnej na drodze ekstrakcji jest nieco problematyczna. Związek ten zarówno w postaci wolnej aminy jak i chlorowodoru, doskonale rozpuszcza się w warstwie wodnej. Stąd też zastosowano wielokrotną ekstrakcję Et<sub>2</sub>O przy jednoczesnym zatężeniu, zalkalizowaniu i wysoleniu warstwy wodnej. Diaminę stosowano zwykle po ekstrakcji bez dalszego oczyszczania.

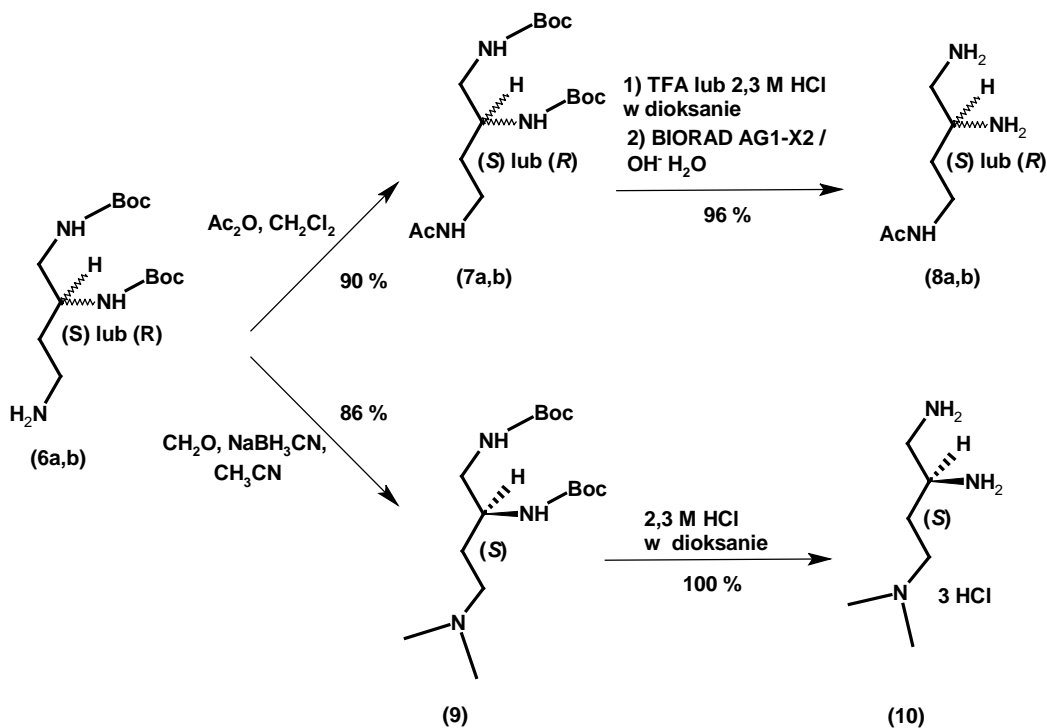
Małe próbki (kilkadziesiąt do kilkuset miligramów)  $N^4$ -benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a,b) jako wolnej aminy oczyszczano z użyciem chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20 stosując jako eluent wodę. Produkt w postaci chlorowodoru separowano również z zastosowaniem kationitu Amberlit IRC 50/NH<sub>4</sub><sup>+</sup> stosując jako eluent gradient stężenia Et<sub>3</sub>N w wodzie (0,005-0,4 M). Pracochłonność tych metod jest jednak niewspółmierna do uzyskanych wyników – diamina uzyskana w wyniku ekstrakcji posiadała wystarczającą czystość zarówno do analizy (widmo <sup>1</sup>H NMR), jak i do dalszych etapów syntezy.

#### 4.1.4. Otrzymywanie $N^4$ -acetylowych oraz $N^4, N^4$ -dimetylowej pochodnych (2*S*)- oraz (2*R*)-1,2,4-triaminobutanu

$N^4$ -pochodne 1,2,4-triaminobutanu otrzymano w celu uzyskania dogodnego substratu to syntezy  $N$ -pochodnych 4(5)-(2-aminoetylo)imidazolidyny we fragmencie aminoetylowym. W pierwszym etapie należało uzyskać  $N^1, N^2$ -selektywnie osłoniętą pochodną 1,2,4-triaminobutanu. W tym celu (2*S*)- (4a) lub (2*R*)- $N^4$ -benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (4b) poddano reakcji z diwęglanem di-*tert*-butylu ( $Boc_2O$ ) w obecności trietyloaminy, w wyniku czego powstała w pełni chroniona pochodna (2*S*)- (5a) lub (2*R*)-1,2,4-triaminobutanu (5b). Po odparowaniu frakcji lotnych oraz izolacji związku na drodze ekstrakcji, produkt oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym. Aby usunąć osłonę benzyloksykarbonylową z (2*S*)- (5a) lub (2*R*)- $N^4$ -benzyloksykarbonylo- $N^1, N^2$ -*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (5b) zastosowano wodorolizę na katalizatorze Pd / C. Produkt po odparowaniu frakcji lotnych izolowano na drodze ekstrakcji. (2*S*)- (6a) lub (2*R*)- $N^1, N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (6b) krystalizował z oleju podczas dłuższego przechowywania. Produkt izolowany był także w postaci octanu – poprzez rozpuszczenie w  $Et_2O$  i dodanie odpowiedniego ekwiwalentu AcOH. Octan  $N^1, N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu krystalizował w postaci białego osadu.



Schemat 61. Synteza (2*S*)- oraz (2*R*)- $N^1, N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu



Schemat 62. Synteza  $N^4$ -pochodnych triaminobutanu.

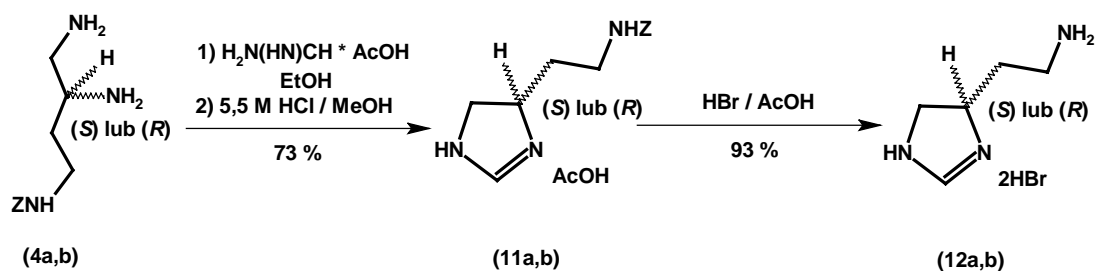
Kolejne etapy polegały na wykorzystaniu uzyskanego (2*S*)- (6a) lub (2*R*)- $N^1, N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (6b) w reakcjach acylowania oraz alkilowania, a następnie usunięciu osłon *tert*-butoksykarbonylowych w warunkach acydolitycznych.

(2*S*)- (7a) lub (2*R*)- $N^4$ -acetylo- $N^1, N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (7b) otrzymano z odpowiednio (2*S*)- (6a) lub (2*R*)- $N^1, N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (6b) poprzez reakcję z bezwodnikiem octowym. Produkty (7a,b) izolowano poprzez ekstrakcję, a następnie oczyszczano z zastosowaniem krystalizacji z układu AcOEt / heksan. Osłony *tert*-butoksykarbonylowe usunięto z zastosowaniem kwasu trifluorooctowego lub dioksanu nasyconego HCl, otrzymując odpowiednio (2*S*)- (8a) lub (2*R*)- $N^4$ -acetylo-1,2,4-triaminobutan (8b) w postaci soli. (2*S*)- (8a) lub (2*R*)- $N^4$ -acetylo-1,2,4-triaminobutan (8b) w postaci wolnych diamin otrzymywano na dwa sposoby. Pierwszy z nich polegał na zastosowaniu chromatografii jonowymiennej na silnym anionicie BIORAD AG1-X2 / OH<sup>-</sup> z wodą jako eluentem. Drugi natomiast, wykorzystywany w przypadku dichlorowodorków (8a,b) polegał na zobojętnieniu rozpuszczonych w bezw. EtOH soli diamin z zastosowaniem mianowanego roztworu EtONa w EtOH. Powstały roztwór odstawiano do krystalizacji, a następ-

nie odsączano osad NaCl i odparowywano przesącz pod próżnią. Uzyskane wolne diaminy (8a,b) stosowano w kolejnych etapach bez dalszego oczyszczania.

(2*S*)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-Di-*tert*-butoksykarbonylo-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>4</sup>-dimetylo-1,2,4-triaminobutan (9) otrzymano z (2*S*)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (6a) stosując zmodyfikowaną metodę z zastosowaniem formaldehydu oraz cyjanoborowodoru sodu.<sup>460</sup> Standardowo do aminy rozpuszczonej w acetonitrylu dodaje się formaldehyd i cyjanoborowodorek sodu, a po kilkunastu minutach wkrapla się lodowaty kwas octowy do zobojętnienia roztworu. W przypadku (2*S*)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (6a) jakiegokolwiek dodatk kwasu octowego (również w postaci octanu, jeżeli stosowany był octan (2*S*)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu zobojętniony Et<sub>3</sub>N), skutkowało niejednoznacznością przebiegu reakcji z kilkoma lipofilowymi produktami i jedynie śladową ilością (2*S*)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>4</sup>-dimetylo-1,2,4-triaminobutanu, rozpoznawaną wśród wielu produktów na chromatogramie TLC. W przypadku stosowania (2*S*)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (6a) jako wolnej aminy bez dodatku kwasu octowego podczas reakcji, dimetylacja zachodziła z wysoką wydajnością. Produkt po usunięciu frakcji lotnych izolowano z zastosowaniem ekstrakcji, a następnie oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na silanizowanym żelu krzemionkowym. Osłony *tert*-butoksykarbonylowe usunięto stosując HCl w dioksanie. Uzyskanie (2*S*)-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>4</sup>-dimetylo-1,2,4-triaminobutanu (10) jako wolnej aminy stosując anionit BIORAD AG1-X2 / OH<sup>-</sup>, okazało się mało skuteczne. (2*S*)-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>4</sup>-dimetylo-1,2,4-triaminobutan jako wolna amina jest związkiem lotnym i nie udało się jej bez znaczących strat wyodrębnić z roztworu wodnego przez odparowanie. W przypadku konieczności stosowania (2*S*)-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>4</sup>-dimetylo-1,2,4-triaminobutanu (10) jako wolnej aminy, stosowano podejście polegające na zobojętnieniu zawiesiny trichlorowodoru aminy w bezw. EtOH mianowanym roztworem EtONa w EtOH. Reakcje przeprowadzano w przesączu po usunięciu osadu NaCl.

**4.1.5. Otrzymywanie dibromowodorków [4(5)*S*]- (12a) i [4(5)*R*]-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny (12b) (dibromowodorków [4(5)*S*]- i [4(5)*R*]-4,5-dihydrohistaminy) oraz ich pochodnych *N*-acylowych i *N*-alkilowych.**



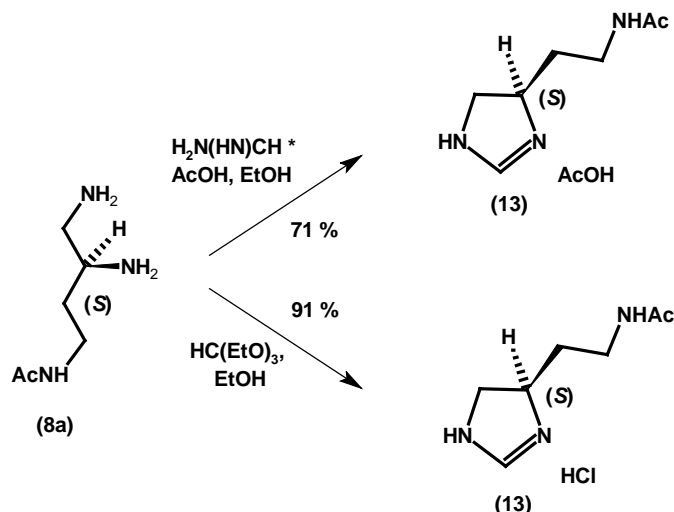
Schemat 63. Synteza [4(5)*S*]- oraz [4(5)*R*]-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny.

Syntezę [4(5)*S*]- (11a) lub [4(5)*R*]-4(5)-(N-benzyluksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (11b) przeprowadzono na podstawie opublikowanej metody wykorzystującej octan formamidyny do cyklizacji chiralnych wicynalnych diamin do pierścienia imidazoliny niepodstawionego w pozycji 2 (patrz punkt 2.5.3.). Związek po izolacji na drodze ekstrakcji przeprowadzono w chlorowodorek stosując MeOH nasycony HCl, a następnie oczyszczono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym. Uzyskano w ten sposób oba enancjomery imidazoliny (11a,b) w postaci krystalicznej. Początkowo próbowano również izolować związek (11a) w postaci fumaranu a następnie oczyszczać z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20 z MeOH jako eluentem. Jednak metoda ta była znacznie mniej wydajna i produktu ostatecznie nie udało się izolować w formie krystalicznej, a jedynie w postaci oleju.

Oslonę benzyloksykarbonylową z obu enancjomerów (11a,b) usunięto z zastosowaniem HBr w AcOH. Produkty (12a,b) oczyszczono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20, a następnie strącono z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O otrzymując bardzo higroskopijny osad. Zastosowanie wodorolizy nie było w tym przypadku możliwe – w warunkach reakcji (MeOH, kilka kropli AcOH, 5% Pd/C, H<sub>2</sub>) następował rozkład związku, prawdopodobnie z rozpadem pierścienia imidazoliny (potwierdzono widmem <sup>1</sup>H NMR).

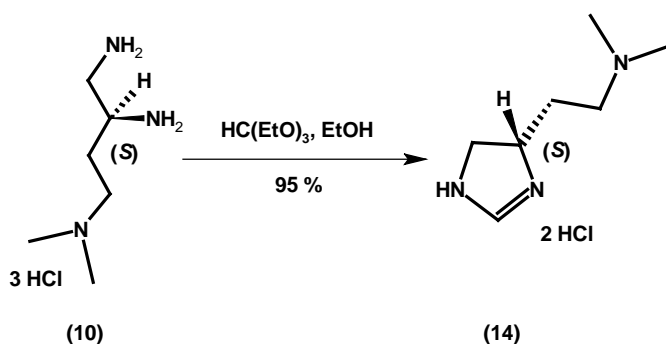
Pochodne *N*-acetylowe oraz *N*-alkilowe 4,5-dihydrohistaminy otrzymano w celu modyfikacji lipofilowości, ładunku cząsteczki i ewentualnej zmiany właściwości transportowych przez błony biologiczne. Po rozważeniu możliwych dróg syntezy i oczyszczania końcowych produktów syntezy zdecydowano się na metodę polegającą na cyklizacji *N*<sup>4</sup>-pochodnych-1,2,4-triaminobutanu do odpowiednio podstawionego pierścienia imidazoliny. Otrzymano kilka pochodnych z tej grupy związków dla enancjomeru [4(5)*S*].





Schemat 64. Synteza acetylowej pochodnej [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny

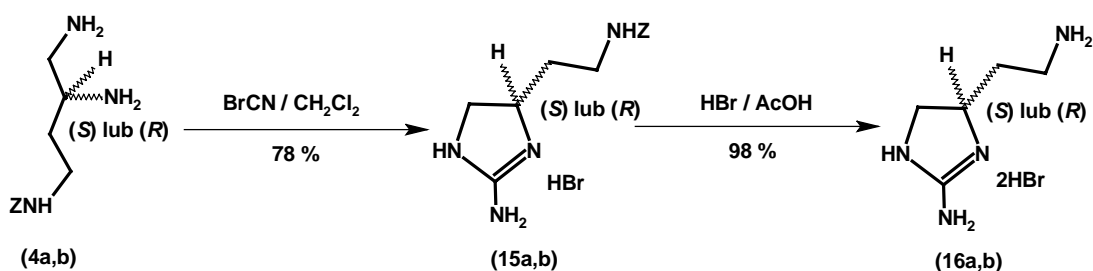
[4(5)*S*]-4(5)-(N-acetylo-2-aminoetylo)imidazolinę w postaci octanu oraz chlorowodoru otrzymano stosując dwie metody. Octan (13) otrzymano z (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-acetylo-1,2,4-triaminobutanu (8a) poprzez cyklizację wicynalnej diaminy octanem formamidyny. Produkt jest jednak trudny do oczyszczenia z nadmiaru odczynnika cyklizującego i pozostałości (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-acetylo-1,2,4-triaminobutanu. Do oczyszczania zastosowano chromatografię kolumnową na złożu Sephadex LH-20. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(N-acetylo-2-aminoetylo)imidazoliny (13) otrzymano stosując dichlorowodorek diaminy oraz ortomrówczan etylu jako odczynnik cyklizujący (patrz pkt 2.5.3.). Produkt jest łatwiejszy do oczyszczenia niż miało to miejsce w przypadku zastosowania octanu formamidyny. Ortomrówczan etylu można dodać w większym nadmiarze, który można odparować po zakończeniu reakcji. W tym przypadku nie ma również konieczności stosowania wolnej diaminy co znacznie upraszcza syntezę. Do oczyszczania produktu podobnie jak poprzednio stosowano chromatografię kolumnową na złożu Sephadex LH-20.



Schemat 65. Synteza [4(5)*S*]-4(5)-(N,N-dimetylo-2-aminoetylo)imidazoliny.

[4(5)*S*]-4(5)-(N,N-dimetylo-2-aminoetylo)imidazolinę (14) otrzymano stosując metodę z zastosowaniem ortomrówczanu etylu (patrz pkt 2.5.3.). Mieszanina reakcyjna była początkowo nieco mętna, ze względu na słabą rozpuszczalność trichlorowodoru (2*S*)-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>4</sup>-dimetylo-1,2,4-triaminobutanu (10) w bezw. EtOH, jednak sklarowała się podczas dłuższego ogrzewania. Produkt po odparowaniu frakcji lotnych oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20. W tym przypadku najlepszym wywoływaczem chromatogramów TLC był siarczan amonu.

#### 4.1.6. Otrzymywanie dibromowodorków [4(5)*S*]- (16a) i [4(5)*R*]-2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny (16b) (dibromowodorków [4(5)*S*]- i [4(5)*R*]-2-amino-4,5-dihydrohistaminy) oraz ich pochodnych *N*-acylowych i *N*-alkilowych.

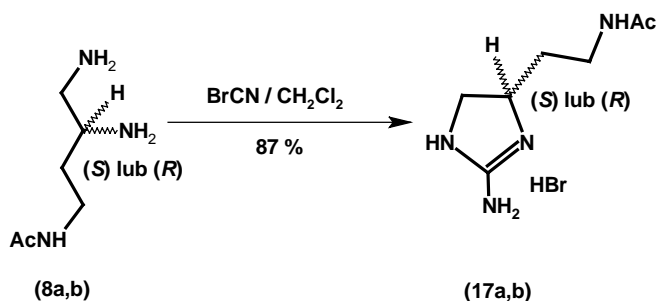


Schemat 66. Synteza [4(5)*S*]- oraz [4(5)*R*]-2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny.

Syntezę bromowodorków [4(5)*S*]- (15a) oraz [4(5)*R*]-2-amino-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (15b) wykonano na podstawie opublikowanej metody wykorzystującej BrCN jako odczynnik cyklizujący chiralne wicynalne diaminy do chiralnego pierścienia imidazoliny podstawionego w pozycji 2 grupą -NH<sub>2</sub> (patrz pkt 2.5.2.). Reakcję prowadzono w temp. od 0 °C do temp. pokojowej, w warunkach bezwodnych. Po dodaniu roztworu BrCN do roztworu (2*S*)- (4a) lub (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b), produkt częściowo wytrącał się z mieszaniny reakcyjnej w postaci oleju. Po zakończeniu reakcji i odparowaniu frakcji lotnych produkty (15a,b) oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym. Alternatywnie stosowano również chromatografię kolumnową na złożu Sephadex LH-20.

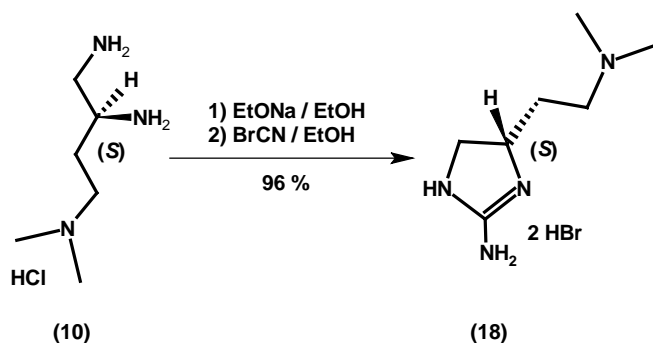
Oslonę benzyloksykarbonylową ze związków (15a,b) usunięto z zastosowaniem HBr w AcOH, a po odparowaniu frakcji lotnych pozostałość poddano krystalizacji z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O. Oba enancjomery (16a,b) uzyskano w formie krystalicznej.

Pochodne *N*-acetylowe oraz *N*-alkilowe 2-amino-4,5-dihydrohistaminy (2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny) otrzymano w celu modyfikacji lipofilowości, ładunku cząsteczki i ewentualnej zmiany właściwości transportowych przez błony biologiczne. Po rozważeniu możliwych dróg syntezy i oczyszczania końcowych produktów syntezy, analogicznie jak miało to miejsce w przypadku pochodnych 4,5-dihydrohistaminy, zdecydowano się na metodę polegającą na cyklizacji *N*<sup>4</sup>-pochodnych-1,2,4-triaminobutanu do odpowiednio podstawionego pierścienia imidazoliny. Otrzymano kilka pochodnych z tej grupy związków dla obu enancjomerów 2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny.



Schemat 67. Synteza acetylowych pochodnych [4(5)*S*]- oraz [4(5)*R*]-2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny.

Bromowodorki [4(5)*S*]- (17a) oraz [4(5)*R*]-4(5)-(N-acetylo-2-aminoetylo)-2-aminoimidazoliny (17b) otrzymano z odpowiednich enancjomerów *N*<sup>4</sup>-acetylo-1,2,4-triaminobutanu (8a,b) wykorzystując metodę z zastosowaniem BrCN (patrz pkt 2.5.2.). Diaminę rozpuszczono w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i poddano reakcji z BrCN w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Produkt szybko wytrąca się po dodaniu bromocyjanu. Po usunięciu frakcji lotnych imidazoliny (17a,b) oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20.



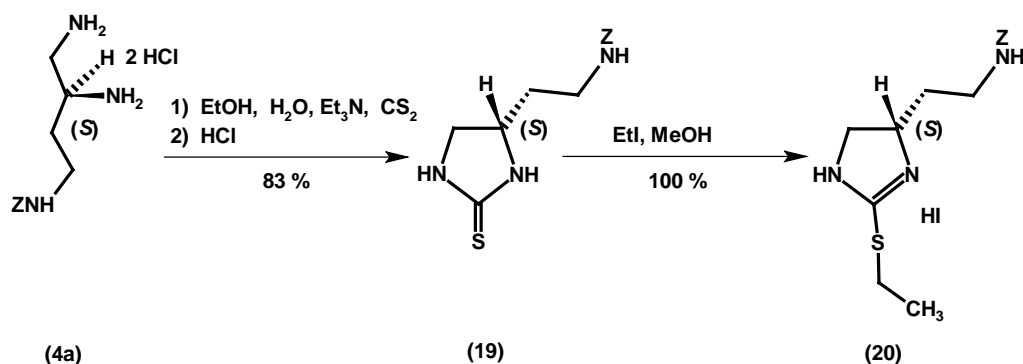
Schemat 68. Synteza [4(5)*S*]-2-amino-4(5)-(N,N-dimetylo-2-aminoetylo)imidazoliny.

[4(5)*S*]-2-amino-4(5)-(N,N-dimetylo-2-aminoetylo)imidazolinę (18) otrzymano stosując metodę z BrCN (patrz pkt 2.5.2.). (2*S*)-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>4</sup>-dimetylo-1,2,4-triaminobutan (10) jako monochlorowodorek uzyskano poprzez zobojętnienie chlorowodoru w/w aminy EtONa w bezw. EtOH. Pozwoliło to na usunięcie NaCl, słabo rozpuszczalnego w bezw. EtOH. Reakcję z BrCN przeprowadzono w przesączu. Produkt po odparowaniu frakcji lotnych przeprowadzono w dibromowodorek a następnie oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20.

#### 4.1.7. Synteza 2-aryloalkiloaminoimidazolin oraz 2-aryloaminoimidazolin

W początkowych studiach nad syntezą 2-aryloalkiloaminoimidazolin oraz 2-aryloaminoimidazolin zaplanowano schemat syntezy oparty o wykorzystanie jodowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-etylmerkptoimidazolidyny (20) (patrz punkt 2.5.1.) wzorując się na danych literaturowych dla syntezy pierścienia imidazolin niepodstawionego w pozycji 4(5). Związek (20) miał z założenia służyć jako uniwersalny substrat do syntezy 2-aryloalkiloaminoimidazolin oraz 2-aryloaminoimidazolin, aktywny na substytucję nukleofilową w pozycji 2 pierścienia imidazolin.

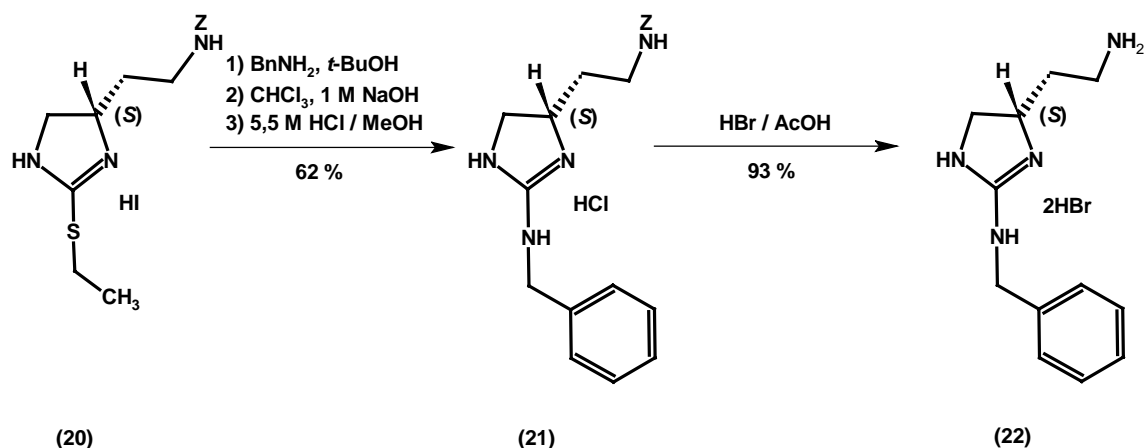
Syntezę [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazolidyno-2-tionu przeprowadzono wzorując się na danych literaturowych dotyczących syntezy imidazolidyno-2-tionu.<sup>51</sup> (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzylksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan poddano reakcji z CS<sub>2</sub>, w wyniku czego w pierwszym etapie powstał tiokarbaminian, który po zakwaszeniu środowiska reakcji cyklizował do cyklicznego tiomocznika (19). Ze względu na małą rozpuszczalność otrzymywanego związku w wodzie, reakcję przeprowadzano w mieszaninie wody i EtOH w stosunku 1 : 2. Po odparowaniu frakcji lotnych produkt izolowano na drodze ekstrakcji, a następnie oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej.



Schemat 69. Synteza [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-etylmerkptoimidazolidyny

Uzyskany związek (19) poddano reakcji alkilowania EtI wzorując się na literaturowych reakcjach alkilowania imidazolidyno-2-tionu (patrz punkt 2.5.1.). Przebieg reakcji monitorowano z zastosowaniem TLC. Otrzymany produkt - jodowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-etylmerkptoimidazolidyny (20) po odparowaniu frakcji lotnych pod próżnią był stosowany do kolejnych etapów bez dalszego oczyszczania.

W kolejnym etapie sprawdzono reaktywność uzyskanego związku (20) względem benzyloaminy, wzorując się na literaturowych danych dla syntezy analogicznego związku niepodstawionego w pozycji 4(5) pierścienia imidazolidyny – 2-benzyloaminoimidazolidyny.<sup>278</sup> Związek (20) poddano reakcji z nadmiarem benzyloaminy, podczas której zaobserwowano wydzielanie etantiolu. Po zakończeniu reakcji frakcje lotne odparowano pod próżnią, a produkt (21) izolowano na drodze ekstrakcji. Po przeprowadzeniu imidazolidyny (21) w chlorowodorek związek oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.



Schemat 70. Synteza [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-benzyloaminoimidazolidyny.

Oslonę benzyloksykarbonylową usunięto stosując standardową reakcję z HBr w AcOH. Po odparowaniu frakcji lotnych produkt strącano z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O w postaci bardzo higroskopijnego osadu.

Zastosowanie analogicznej procedury do otrzymywania 2-aryloaminoimidazolidin nie przyniosło oczekiwanego rezultatu. Mimo iż znane są w literaturze przykłady syntez 2-aryloaminoimidazolidin z jodowodorku 2-metylmerkptoimidazolidyny oraz anilin (patrz punkt 2.5.1.), reakcja związku (20) z aniliną nie zachodziła (brak ubytku substratów stwierdzony za pomocą TLC). Przy kilkudziesięciogodzinnym ogrzewaniu mieszaniny reakcyjnej do wrzenia jedynym izolowanym związkiem, który wytrącał się po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej był produkt rozkładu [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-

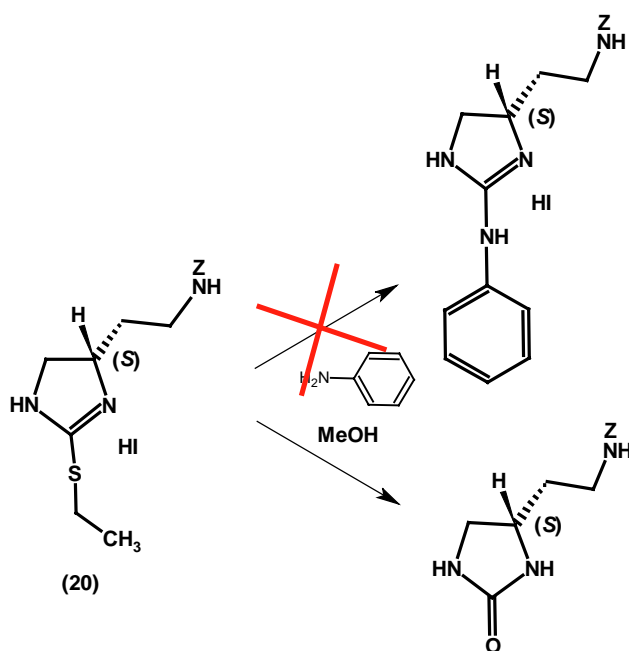
etylmerkptoimidazoliny (20) – [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazolidyno-2-on, zidentyfikowany poprzez badania  $^1\text{H}$  NMR:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 1,55-1,60 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,92-3,05 (m, 3H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,35-3,40 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,55-3,63 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 4,97 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6,02 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 6,28 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 7,20-7,40 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ );

W celu dokładniejszej identyfikacji związku produkt poddano reakcji z HBr w AcOH, aby usunąć osłonę benzylloksykarbonylową, a następnie otrzymany związek – bromowoderek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)imidazolidyno-2-onu poddano powtórnie badaniu NMR:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 1,60-1,80 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,70-2,95 (m, 3H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,38-3,43 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,60-3,70 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 7,60-8,40 (szeroki sygnał, 5H,  $\text{NH}$ );

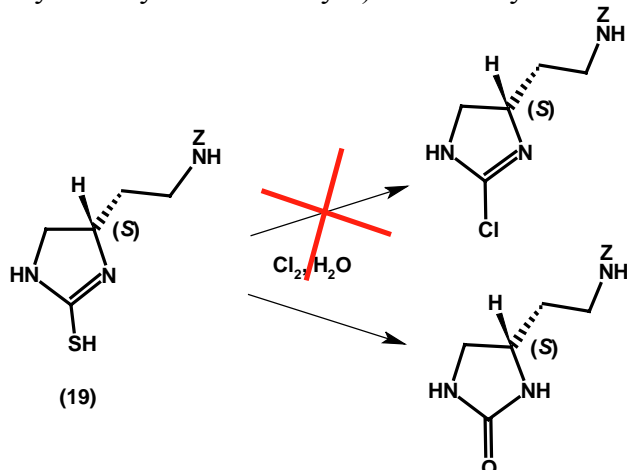
$^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 33,4, 35,9, 45,6, 49,3, 163,1.



Schemat 71. Próba syntezy [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenylaminoimidazoliny.

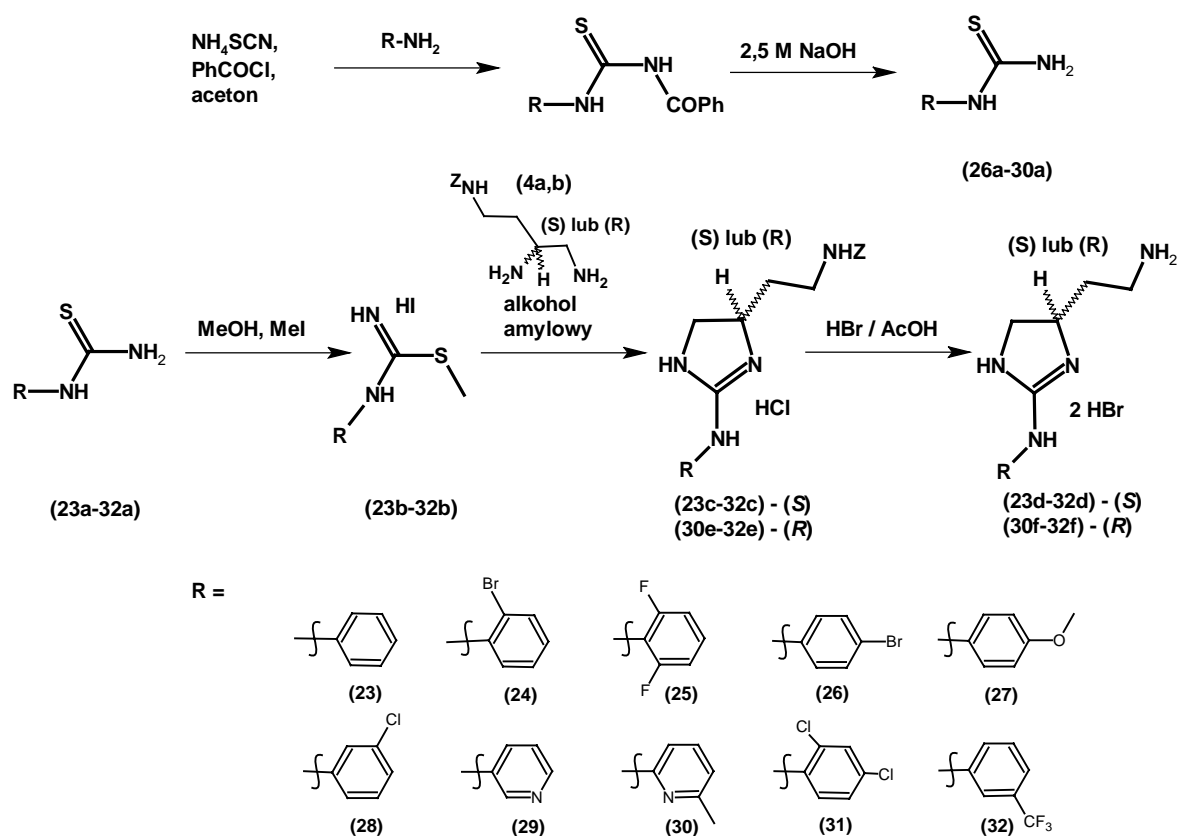
Niepowodzeniem zakończyło się również uzyskanie analogu 2-chloroimidazoliny – [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-chloroimidazoliny. Związek ten podobnie jak analog 2-etylmerkptoimidazoliny (20) miał z założenia być uniwersalnym substratem do syntezy 2-aryloalkiloimidazolin oraz 2-aryloaminoimidazolin. Zgodnie z opublikowaną procedurą syntezy<sup>290</sup> 2-chloroimidazolina powstaje z imidazolidyno-2-ionu podczas nasycania wodnego roztworu tego związku gazowym  $\text{Cl}_2$ . Jednak jedynym rozpoznawalnym produktem w przypadku reakcji przeprowadzonej zgodnie z opisaną procedurą dla [4(5)*S*]-

4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazolidyno-2-tionu był opisany już powyżej [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazolidyno-2-on.



Schemat 72. Próba syntezy [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-chloroimidazolin

Metodą, która okazała się skuteczna przy syntezie 2-aryloamino-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazolin, było wykorzystanie jodowodorków *N*-arylo-*S*-metyloizotiomoczników jako związków cyklizujących wicynalną diaminę (patrz punkt 2.5.1.), w tym przypadku *N*<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (4a,b).



Schemat 73. Synteza [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-aryloaminoimidazolin.

Część *N*-pochodnych tiomocznika pozyskano ze źródeł komercyjnych (23a-25a, 31a, 32a), pozostałe natomiast (26a-30a) uzyskano na potrzeby zaplanowanych syntez z odpowiednich pochodnych aniliny, stosując metodę wykorzystującą izotiocyjanian benzoilu jako aktywny na substytucję aminami reagent.<sup>162,228-230,232,242,243,246,461,462</sup> Izotiocyjanian benzoilu otrzymywano *in situ* poprzez reakcję rodanku amonu z chlorkiem benzoilu we wrzącym acetonie. Do tak przygotowanego substratu dodawano rozpuszczoną w acetonie podstawioną anilinę i mieszaninę reakcyjną nadal ogrzewano do wrzenia. Produkty reakcji *N*-arylo-*N*-benzoiłotiomoczniki wypadały z roztworu po wylaniu mieszaniny reakcyjnej do wody. Usunięcie grupy benzoilowej wykonano poprzez ogrzewanie pochodnej benzoilowej w 2,5 M NaOH. Tiomocznik wypadał z roztworu po zakwaszeniu, a następnie doprowadzeniu pH roztworu do około 8,0 za pomocą wody amoniakalnej. Osad większości tiomoczników pojawiał się jeszcze przed odstawieniem do krystalizacji w obniżonej temp. z wyjątkiem *N*-(pirydyl-3)tiomocznika, który zaczynał krystalizować dopiero po kilkugodzinnym pozostawieniu w temp. około 4 °C.

Jodowodorki izotiomoczników (23b-32b) zostały otrzymane poprzez reakcję tiomoczników z jodkiem metylu podczas ogrzewania w MeOH. Produkty reakcji, po usunięciu pod próżnią frakcji lotnych, były oczyszczane poprzez krystalizację. Nie powiodło się to w przypadku jodowodorku *N*-(3-chlorofenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (28b) oraz jodowodorku *N*-(3-trifluorofenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (32b). Oba związki izolowane były w postaci olejów. Na podstawie widm <sup>1</sup>H NMR potwierdzono jednak strukturę otrzymanych związków.

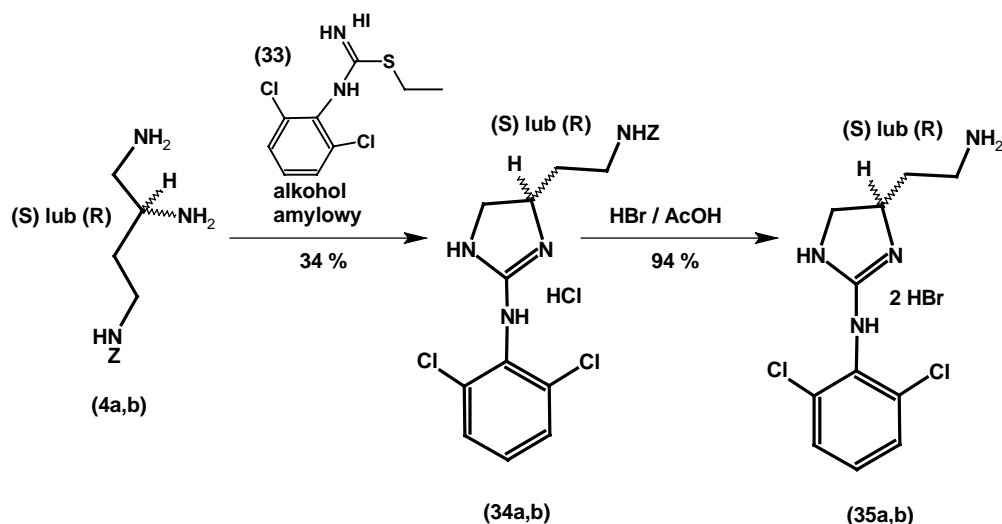
Cyklizacja (2*S*)- lub (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-benzylotioaminylo-1,2,4-triaminobutanu (4a,b) z zastosowaniem izotiomoczników prowadziła do właściwych związków - [4(5)*S*]- lub [4(5)*R*]-2-arylo-4(5)-(2-benzylotioaminyloaminoetylo)imidazolin (23c-32c, 30e-32e). Reakcję przeprowadzano poprzez ogrzewanie do wrzenia obu substratów rozpuszczonych w alkoholu amyłowym. Zastosowanie opisanego w syntezie z zastosowaniem izotiomoczników (patrz punkt 2.5.1. synteza 2-aryloaminoimidazolin) dużego, często kilkukrotnego nadmiaru diami-ny okazało się zbyt duże. Aby podwyższyć temperaturę, w której przebiegała reakcja, a tym samym ułatwić cyklizację, jako rozpuszczalnik zamiast zwykle stosowanego MeOH zastosowano alkohol amyłowy. Związki po usunięciu frakcji lotnych izolowano na drodze ekstrakcji, przeprowadzano w chlorowodorki, a następnie oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym. Wszystkie związki izolowane były w postaci olejów.

Oslony benzylotioaminylo- usunięto z zastosowaniem HBr w AcOH. Po odparowaniu frakcji lotnych pod próżnią di- lub tribromowodorki otrzymanych imidazolin (23d-32d,



30f-32f) wytrącano z układów *i*-PrOH lub/i MeOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymane związki to zwykle bardzo higroskopijne, łatwo rozpuszczające się na powietrzu po usunięciu eteru, osady.

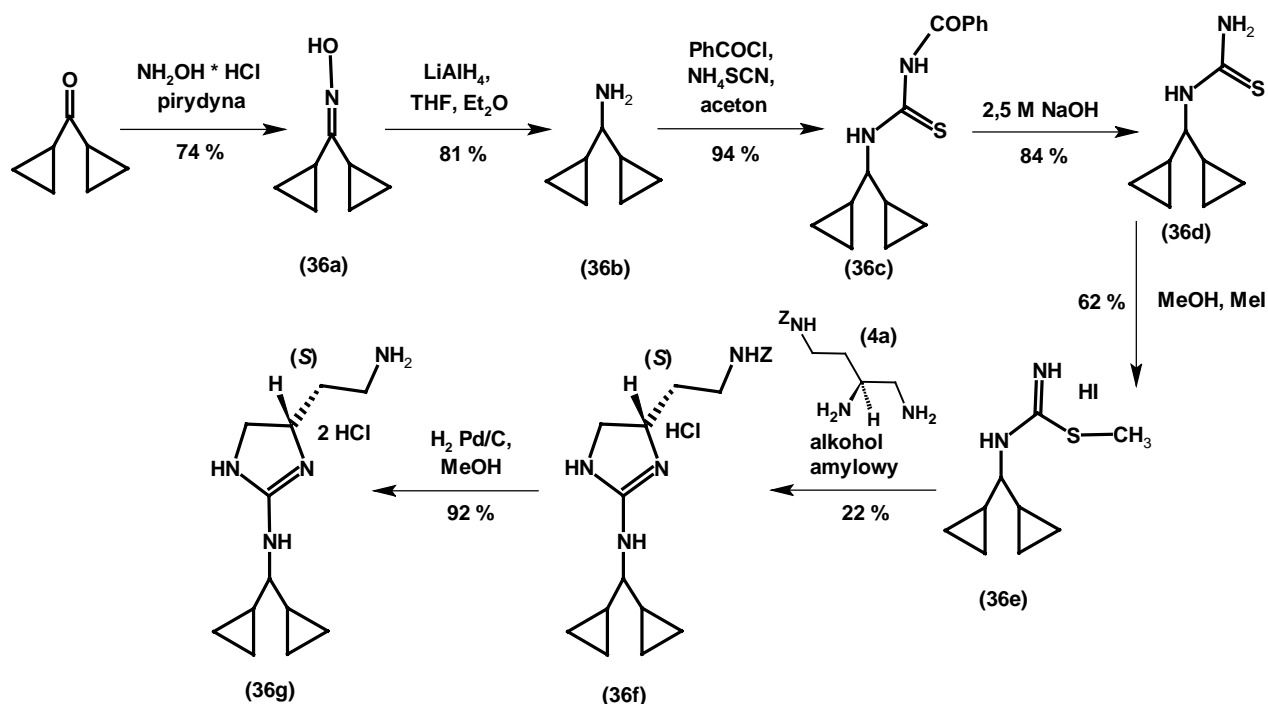
Analog klonidyny - dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]imidazoliny (35a) otrzymany został dr inż. Aleksandrę Walkowiak z Katedry Technologii Leków i Biochemii Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej. Enancjomer [4(5)*R*] (35b) otrzymany został na podstawie procedury opracowanej dla enancjomeru [4(5)*S*]. Do cyklizacji (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu zastosowany został w tym przypadku jodowodorek *N*-(2,6-dichlorofenyl)-*S*-etyloizotiomocznika (33). Izolację, oczyszczanie oraz usuwanie osłony benzyloksykarbonylowej przeprowadzano analogicznie do powyższych syntez 2-aryloimidazolin (23d-32d, 30f-32f).



Schemat 74. Synteza [4(5)*S*]- oraz [4(5)*R*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,6-dichlorofenyl)amino]imidazoliny.

#### 4.1.8. Synteza guanidynowego analogu rilmenidyny

Syntezę guanidynowego analogu rilmenidyny zaplanowano zgodnie z opublikowanymi metodami syntezy 2-alkyloaminoimidazolin (patrz punkt 2.5.1.) wykorzystującymi pochodne 2-etylotioimidazolin, bądź też wicynalne diaminy i izotiomoczniki. Zastosowanie [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-etylmerkaptimidazolin (20) w reakcji z dicyklopropyloaminą nie przyniosło jednak zamierzonych rezultatów – powstawało wiele produktów ubocznych, co w połączeniu z pozostałościami [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-etylmerkaptimidazolin (20), powodowało, iż oczyszczenie związku finalnego było praktycznie niewykonalne. W drugim podejściu zastosowano syntezę wykorzystującą jako substraty (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan oraz odpowiednią pochodną izotiomocznika.



Schemat 75. Synteza analogu rilmenidyny: [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[dicyklopropylometylo]aminoimidazolin.

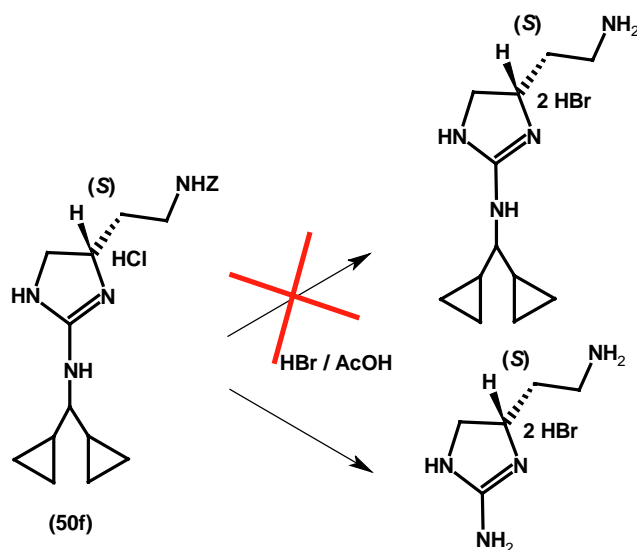
Syntezę dicyklopropylometyloaminy (36b) wykonano wzorując się na opublikowanej metodzie otrzymywania tej aminy wychodzącej z dicyklopropyloketonu.<sup>463</sup> W pierwszym etapie otrzymano oksym (36a) podczas ogrzewania dicyklopropyloketonu z chlorowodorkiem hydroksyloaminy w bezw. pirydynie. Oksym wytrącał się bezpośrednio po wylaniu mieszaniny poroakcyjnej do wody. Otrzymany związek oczyszczano z zastosowaniem krystalizacji z układu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / heksan.

Oksym dicyklopropyloketonu (36a) poddano redukcji  $\text{LiAlH}_4$  w mieszaninie THF i  $\text{Et}_2\text{O}$ . Nadmiar czynnika redukującego rozłożono z zastosowaniem wody, a następnie roztwór zakwaszono i odmyto  $\text{Et}_2\text{O}$  produkty uboczne oraz resztki substratu. Produkt izolowano z zastosowaniem ekstrakcji z silnie zalkalizowanej i nasyconej  $\text{NaCl}$  warstwy wodnej. Podczas odparowywania eteru pod próżnią należy zachować ostrożność ze względu na znaczną lotność dicyklopropylometyloaminy (36b). Otrzymaną aminę można bowiem zgodnie z literaturą poddawać destylacji:  $55\text{-}65\text{ }^\circ\text{C} / 11\text{ mm Hg}$ .<sup>306</sup> W przeprowadzonej syntezie ze względu na małą skalę, uzyskanej aminy nie destylowano, a jedynie izolowano poprzez ekstrakcję w postaci oleju lub do celów przechowywania przeprowadzano w chlorowodorek poprzez rozpuszczenie w  $\text{Et}_2\text{O}$  i dodanie odpowiedniego ekwiwalentu 2 M  $\text{HCl}$  w  $\text{Et}_2\text{O}$  (dicyklopropyloamina podczas przechowywania łatwo krystalizuje w postaci węglanu).

*N*-dicyklopropylometylotiomocznik (36d) uzyskano z zastosowaniem metody wykorzystującej benzoiloizotiocyjanian, podobnie jak miało to miejsce w przypadku *N*-arylotiomoczników. *N*-benzoilo-*N'*-dicyklopropylometylotiomocznik (36c) izolowano poprzez wylanie mieszaniny poreakcyjnej do wody, a następnie ekstrakcję  $\text{CHCl}_3$ . Grupę benzoilową usunięto poprzez ogrzewanie w 2,5 M  $\text{NaOH}$ . *N*-dicyklopropylometylotiomocznik wytrącił się w postaci lepkiego osadu po zakwaszeniu, a następnie zalkalizowaniu środowiska reakcji. Otrzymany tiomocznik (36d), stosowany dalej bez oczyszczania, poddano reakcji z jodkiem metylu w wyniku czego uzyskano krystaliczny *N*-dicyklopropylometylo-*S*-metyloizotiomocznik (36e).

Izotiomocznik (36e) reaguje podczas ogrzewania z (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanem (4a) z wytworzeniem [4(5)*S*]-4(5)-(*N*-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[dicyklopropylometylo]aminoimidazoliny (36f). Związek izolowano z zastosowaniem ekstrakcji, a następnie przeprowadzano w chlorowodorek. Uzyskana imidazolina (36f) powstaje jednak z niewielką wydajnością i jest bardzo trudna w oczyszczaniu – konieczne były 2 kolumny chromatograficzne – oczyszczanie na żelu krzemionkowym i złożu Sephadex LH-20.

Oslonę benzyloksykarbonylową usunięto stosując wodorolizę na katalizatorze palladowym, otrzymując imidazolinowy/guanidynowy analog rilmenidyny (36g). Zastosowanie  $\text{HBr}$  w  $\text{AcOH}$  nie było tutaj możliwe, ponieważ podczas reakcji dochodziło nie tylko do usunięcia osłony benzyloksykarbonylowej, ale również do odszczepienia grupy dicyklopropylometylowej. Produktem reakcji była zatem [4(5)*S*]-2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazolina ([4(5)*S*]-2-amino-4,5-dihydrohistamina), co potwierdzono widmem  $^1\text{H NMR}$ .



Schemat 76. Próba usunięcia osłony benzyloksykarbonylowej z analogu rilmenidyny z zastosowaniem HBr w AcOH.

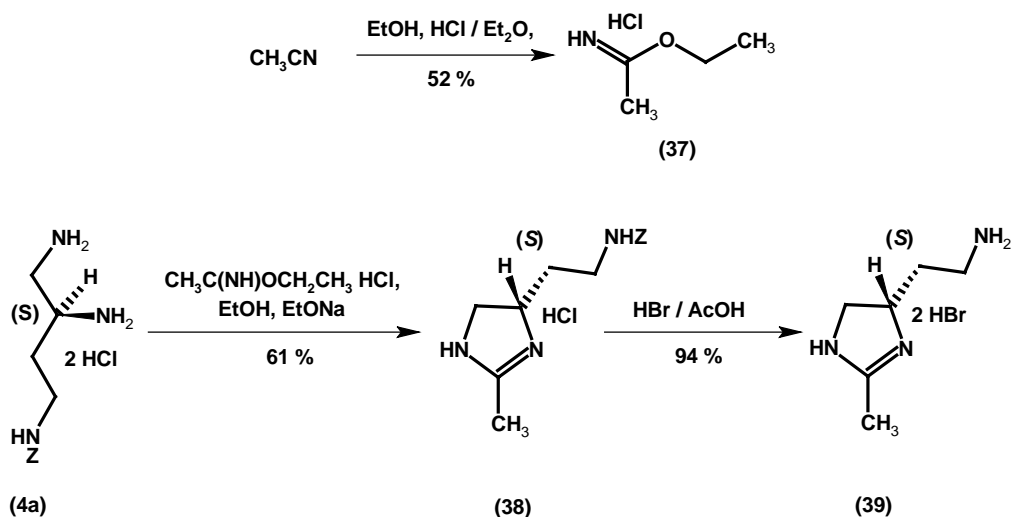
#### 4.1.9. Synteza dibromowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-metyloimidazoliny ([4(5)*S*]-2-metylo-4,5-dihydrohistaminy) (39)

Związek (39) otrzymano jako kolejny z analogów [4(5)*S*]-2-amino-4,5-dihydrohistaminy. Do cyklizacji (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) zastosowano metodę wykorzystującą chlorowodorki iminoestrów (patrz punkt 2.5.4.). Chlorowodorek iminooctanu etylu (37) otrzymano z acetonitrylu oraz bezw. EtOH poprzez działanie Et<sub>2</sub>O nasyconym HCl, zamiast nasycania środowiska reakcji gazowym HCl, jak to opisano w literaturze. Produkt wypadł ze środowiska reakcji w postaci krystalicznej po kilku dniach przechowywania mieszaniny reakcyjnej w temp. około 4 °C.

Cyklizację przeprowadzono poprzez ogrzewanie do wrzenia chlorowodorku (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) z chlorowodorkiem iminoestru (37) w bezw. EtOH. Monochlorowodorek (4a) otrzymano z odpowiedniego dichlorowodorku poprzez działanie EtONa w EtOH, a następnie odsączono wytrącony NaCl. Reakcję z chlorowodorkiem iminoestru przeprowadzano w przesączu. Po odparowaniu frakcji lotnych, środowisko reakcji zakwaszono poprzez dodatek 5,5 M HCl w MeOH, a następnie powtórnie odparowano pod próżnią. Produkt (38) w postaci chlorowodorku oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej. Na etapie cyklizacji próbowano również zastosować dodatek

Et<sub>3</sub>N zamiast EtONa, ale produkt cyklizacji był wówczas znacznie trudniejszy do oczyszczenia z pozostałości Et<sub>3</sub>N.

Ośłonę benzyloksykarbonylową usunięto z zastosowaniem HBr w AcOH, a po odparowaniu frakcji lotnych pod próżnią, produkt strącono z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O w postaci higroskopijnego osadu (39).



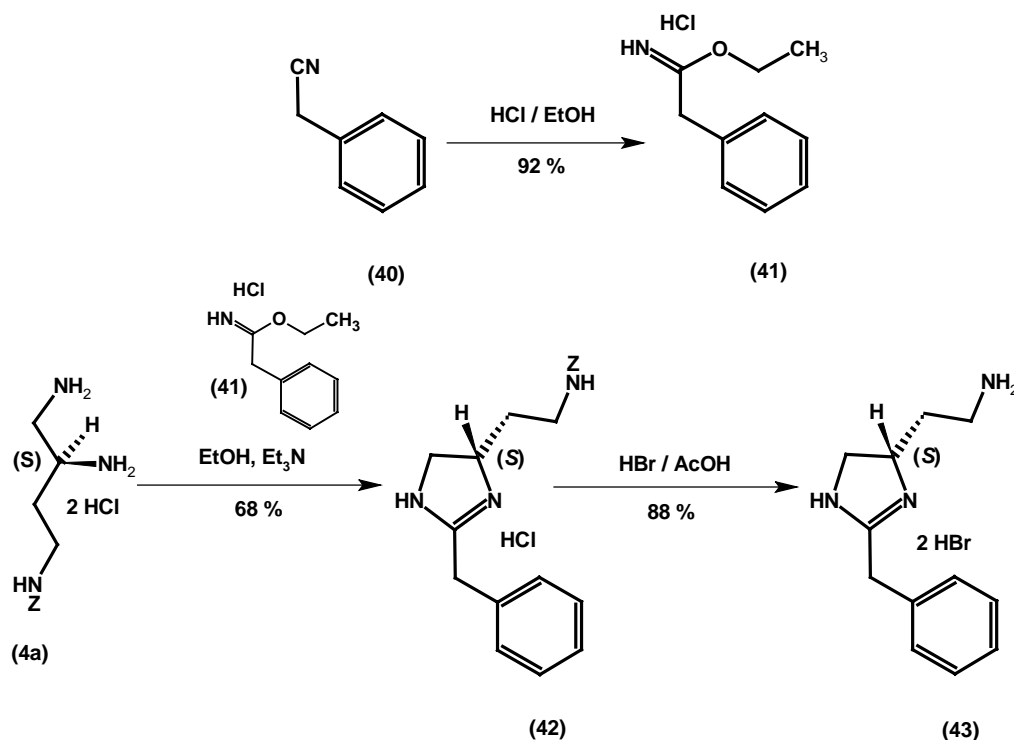
Schemat 77. Synteza [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-metyloimidazolinu

#### 4.1.10. Synteza analogów tolazoliny (dibromowodorku [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-benzyloimidazolinu) (43) oraz nafazoliny (dibromowodorek [4(5)S]- (47a) lub [4(5)R]-(2-aminoetylo)-2-[(naftylo-1)metyleno]imidazolinu) (47b)

Syntezę analogów tolazoliny oraz nafazoliny zaplanowano poprzez metodę wykorzystującą jako substraty wicynalne diaminy oraz chlorowodorki iminoestów (patrz punkt 2.5.4.). Zatem, w odniesieniu do poniższych syntez, jako substratów użyto (2S)- lub (2R)-N<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a,b) oraz odpowiednich arylowych pochodnych nitrylu kwasu octowego.

Na potrzeby syntezy zmodyfikowano nieco literaturową metodę otrzymywania chlorowodorków iminoestrów (41, 45) polegającą na nasycaniu gazowym chlorowodem niemal równomolowej mieszaniny nitrylu i EtOH. Chlorowodorek fenyliminooctanu etylu (41) otrzymano z odpowiedniego nitrylu (40) poprzez działanie EtOH nasyconym HCl, natomiast chlorowodorek iminoestru (45) otrzymano poprzez działanie Et<sub>2</sub>O nasyconym HCl na mieszaninę nitrylu (44) i EtOH. Podczas otrzymywania chlorowodorku (naftylo-1)iminooctanu etylu (45) zwykle działanie EtOH nasyconym HCl nie przyniosło zamierzonych rezultatów.

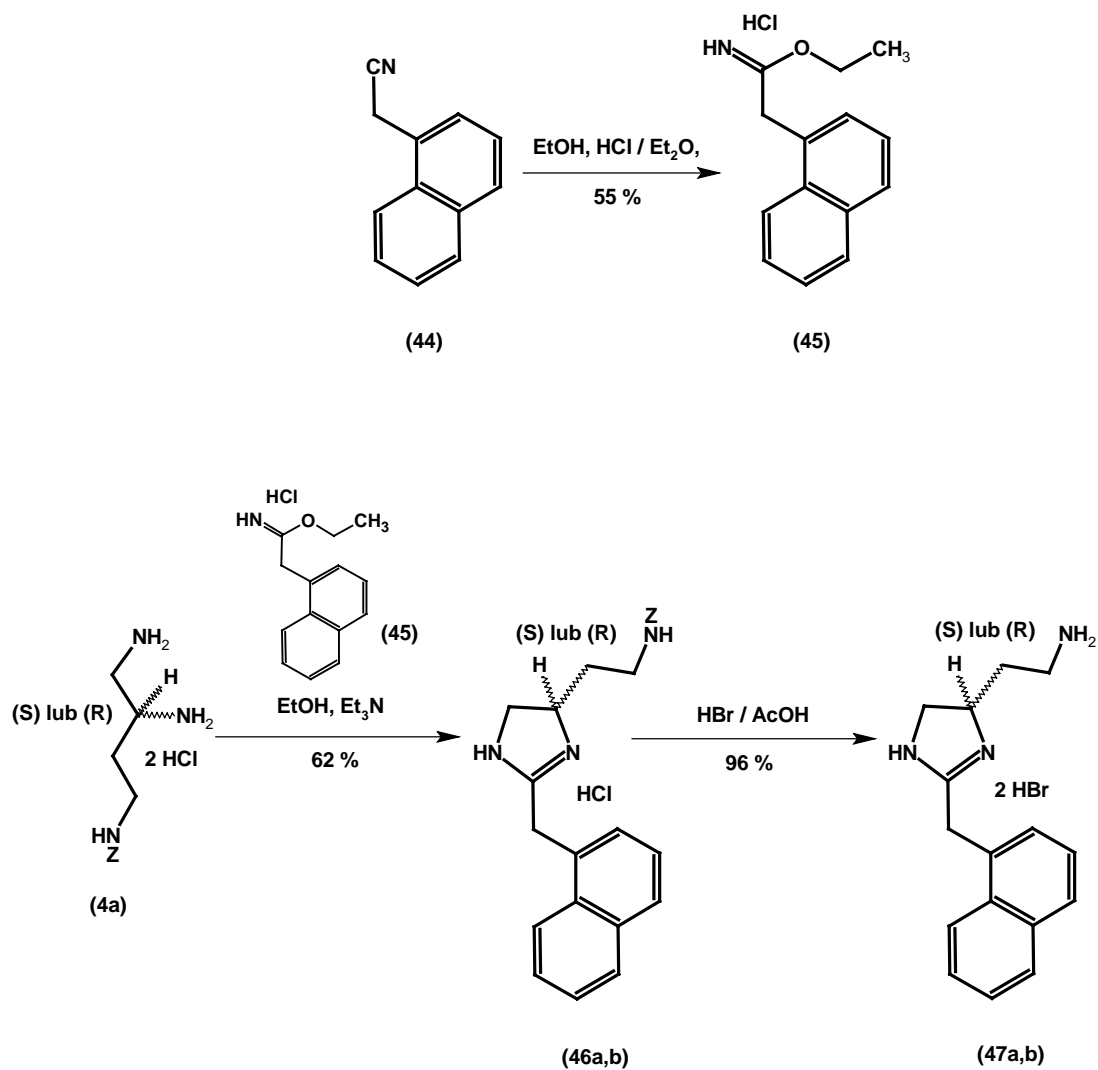
Chlorowodorek iminoestru (41) wypadł ze środowiska reakcji w postaci krystalicznej po kilku dniach przechowywania mieszaniny reakcyjnej w temp. około 4 °C, lub bezpośrednio po dodaniu bezw. Et<sub>2</sub>O. Natomiast produkt (45) wypadł z mieszaniny reakcyjnej w postaci oleju po kilku dniach przechowywania w obniżonej temperaturze.



Schemat 78. Synteza [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-benzylimidazoliny

Reakcje cyklizacji pomiędzy dichlorowodorkami (2*S*)- (4a) lub (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b), a chlorowodorkami iminoestrów (41, 45) etylu przeprowadzano poprzez ogrzewanie obu substratów do wrzenia w bezw. EtOH, w obecności Et<sub>3</sub>N. Produkty (42, 46a,b) izolowano na drodze ekstrakcji, przeprowadzano w chlorowodorki, a następnie oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej.

Do usunięcia osłon benzyloksykarbonylowych zastosowano HBr w AcOH. Po odparowaniu frakcji lotnych pod próżnią produkty (43, 47a,b) Oczyszczano poprzez krystalizację.



Schemat 79. Synteza [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(naftylo-1)metyleno]imidazoliny

#### 4.1.11. Synteza analogów efaroksanu (50a,b)

Do syntezy efaroksanu, praktycznie niezależnie od obranej metody cyklizacji wycinalnej diaminy, konieczne są pochodne kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksyowego (48d). W przypadku *N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a,b), jako jednego z substratów, najlepszą metodą prowadzącą do otrzymania analogów efaroksanu jest synteza z wykorzystaniem iminoestrów. Konieczne było zatem otrzymanie nitrylu w/w kwasu (48e).

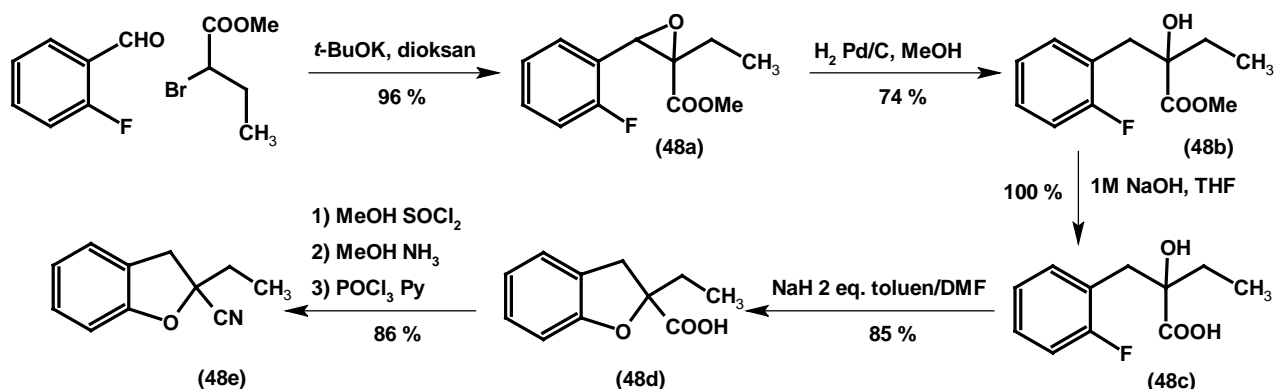
Spośród kilku opublikowanych metod syntezy kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksyowego<sup>182-184,464</sup> wybrano jedną, ze względu na dostępność substratów, jak i na warunki reakcji.<sup>184</sup> Wadą wybranej metody był jedynie bardzo skrócony ogólny opis kolejnych przejść syntezy, ograniczający się praktycznie jedynie do rozpuszczalnika, czasu reakcji i temperatury. Opracowano zatem szczegółowe warunki reakcji i w miarę konieczności oczyszczania produktów na poszczególnych etapach syntezy.

W pierwszym etapie syntezy w atmosferze argonu, w obecności *t*-BuOK następuje kondensacja Darzensa między estrem metylowym kwasu 2-bromobutanowego a aldehydem 2-fluorobenzoesowym. Jako produkt reakcji powstaje epoksyester (48a) w postaci mieszaniny diastereoizomerów. Otrzymany związek po odparowaniu frakcji lotnych i izolacji z zastosowaniem ekstrakcji, był dostatecznie czysty zarówno do dalszych etapów syntezy, jak i do analizy spektroskopowej (<sup>1</sup>H NMR).

Epoksyester (48a) poddano wodorolizie z zastosowaniem katalizatora Pd / C w wyniku czego powstał 2-hydroksykwas (48b) w postaci racemicznej. Po odsączeniu katalizatora i odparowaniu pod próżnią frakcji lotnych produkt oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

Zgodnie z opisem literaturowym<sup>184</sup> najlepsze wydajności w cyklizacji do układu 2,3-dihydro-1-benzofuranu otrzymuje się dla 2-hydroksykwasu (48c). Otrzymany 2-hydroksyester (48b) poddano zatem hydrolizie zasadowej w mieszaninie 1 M NaOH i THF, a następnie izolowano z zastosowaniem ekstrakcji. Otrzymany 2-hydroksykwas (48c) ogrzewano w obecności NaH w mieszaninie DMF i toluenu, w wyniku czego związek uległ reakcji cyklizacji do kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksyowego (48d). Produkt po usunięciu frakcji lotnych izolowano na drodze ekstrakcji, a następnie oczyszczano z zastosowaniem krystalizacji.



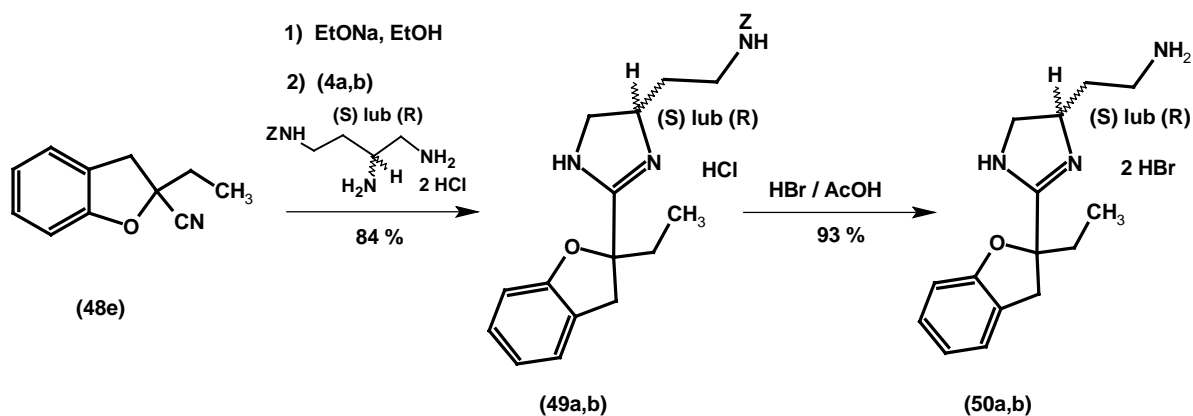


Schemat 80. Schemat syntezy nitrylu kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowego.

Otrzymany kwas 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowy (48d) przeprowadzono w ester metylowy poprzez reakcję z MeOH w obecności  $\text{SOCl}_2$ , a następnie w amid w reakcji z  $\text{NH}_3$  w MeOH. Produkt oczyszczano z zastosowaniem krystalizacji.

Nitryl kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowego (48e) uzyskano z wykorzystaniem  $\text{POCl}_3$  w pirydynie jako standardowej metody odwadniania amidów.<sup>182,465</sup> Produkt reakcji, po odparowaniu frakcji lotnych, izolowano z zastosowaniem ekstrakcji, a następnie oczyszczano poprzez wytrącenie zanieczyszczeń z układu AcOEt / heksan.

Próbowano uzyskać chlorowodorek iminoestru etylowego kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowego poprzez działanie na mieszaninę nitrylu (48e) EtOH HCl w  $\text{Et}_2\text{O}$ , jednak bez rezultatów. Ostatecznie iminoester etylowy kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowego otrzymano bezpośrednio przed syntezą analogów efaroksanu poprzez reakcję nitrylu (48e) z EtONa w bezw. EtOH. Uzyskany iminoester podczas ogrzewania z dichlorowodorkiem (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a), bądź też jego drugiego enancjomeru (2*R*) (4b) ulega reakcji z wytworzeniem analogów efaroksanu, odpowiednio (49a) lub (49b), jako mieszaniny diastereoizomerów (wszystkie pochodne kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowego były racemiczne). Produkt reakcji po odparowaniu frakcji lotnych oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.



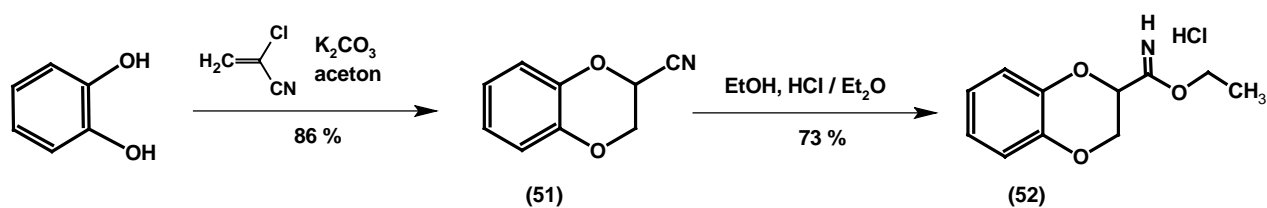
Schemat 81. Synteza analogów efaroksanu.

Oslony benzyloksykarbonylowe ze związków (49a,b) usunięto z zastosowaniem HBr w AcOH, a po usunięciu frakcji lotnych produkty (50a,b) oczyszczano z zastosowaniem kryształizacji.

#### 4.1.12. Synteza analogów idazoksanu

Syntezę analogów idazoksanu z obu enancjomerów *N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu zaplanowano z zastosowaniem iminoestru etylowego kwasu 2,3-dihydro-1,4-benzodioksano-2-karboksylowego. Literaturowe metody syntezy w/w kwasu bądź też jego pochodnych i analogów zaczynają się od reakcji katecholu z odczynnikami, takimi jak: ester etylowy kwasu 2,3-dibromopropanowego,<sup>466-469</sup> 3-chloro-1,2-epoksypropan,<sup>354,470,471</sup> oraz 2-chloroakrylonitryl.<sup>192</sup> Wybrano ostatnią z metod, z zastosowaniem 2-chloroakrylonitrylu, z tego względu, iż prowadzi ona bezpośrednio do otrzymania nitylu kwasu 2,3-dihydro-1,4-benzodioksano-2-karboksylowego (51).

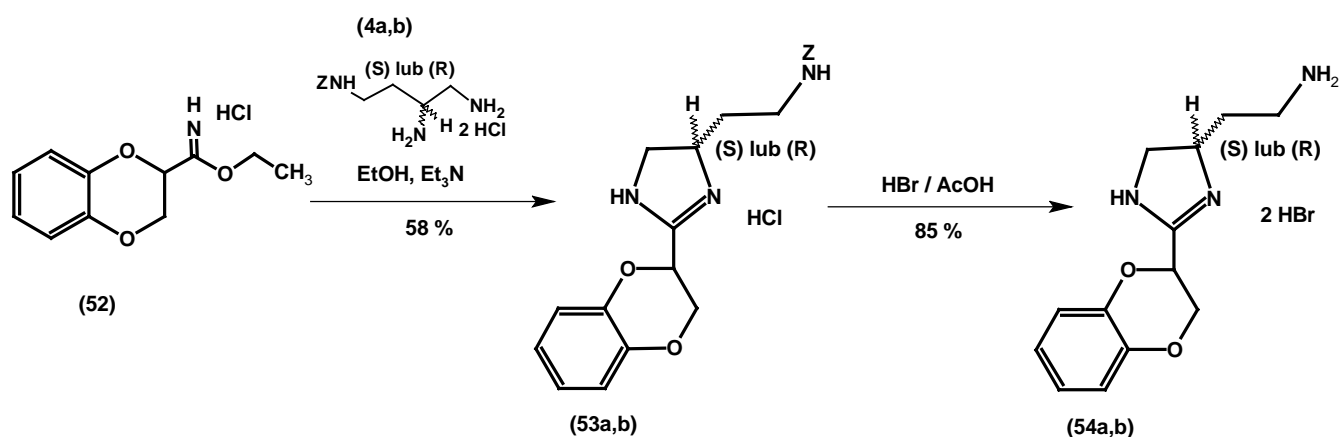
Nityl (51) powstaje podczas ogrzewania katecholu, 2-chloroakrylonitrylu oraz nadmiaru bezw. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> w acetonie. Produkt po odparowaniu frakcji lotnych izolowano z zastosowaniem ekstrakcji, a następnie oczyszczano przez wytrącenie produktów ubocznych z układu Et<sub>2</sub>O / eter naftowy. Po odsączeniu zanieczyszczeń i odparowaniu rozpuszczalników pod próżnią uzyskano gotowy produkt (51). Otrzymany nityl (51) przeprowadzono w chlorowodorek iminoestru etylowego kwasu 2,3-dihydro-1,4-benzodioksano-2-karboksylowego (52) poprzez reakcję z bezw. EtOH w obecności HCl w Et<sub>2</sub>O.



Schemat 82. Synteza iminoestru etylowego kwasu 2,3-dihydro-1,4-benzodioxano-2-karboksylowego

Analogi idazoksanu uzyskano poprzez ogrzewanie otrzymanego chlorowodoru iminoestru (52) z dichlorowodorkiem (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) bądź też odpowiednio z drugim enancjomerem pochodnej triaminobutanu (4b), w bezw. EtOH w obecności Et<sub>3</sub>N. Produkt po odparowaniu frakcji lotnych izolowano z zastosowaniem ekstrakcji, przeprowadzano w chlorowodorek, a następnie oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, otrzymując odpowiednio do konfiguracji absolutnej *N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu związki (53a) lub (53b).

Oslony benzyloksykarbonylowe z otrzymanych związków (53a,b) usunięto w reakcji z HBr w AcOH, a po odparowaniu frakcji lotnych pod próżnią, produkty (54a,b) oczyszczano z zastosowaniem krystalizacji.

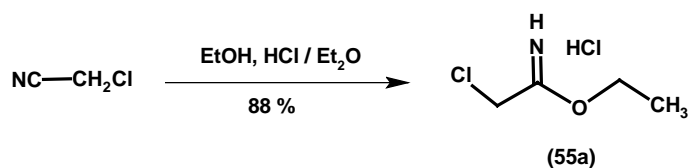


Schemat 83. Synteza analogów idazoksanu.

#### 4.1.13. Synteza analogu antazoliny (55d)

Do otrzymania analogu antazoliny zastosowano literaturową metodę syntezy antazoliny<sup>175</sup> wykorzystującą jako substrat 2-(chlorometylo)imidazolinę.<sup>361</sup>

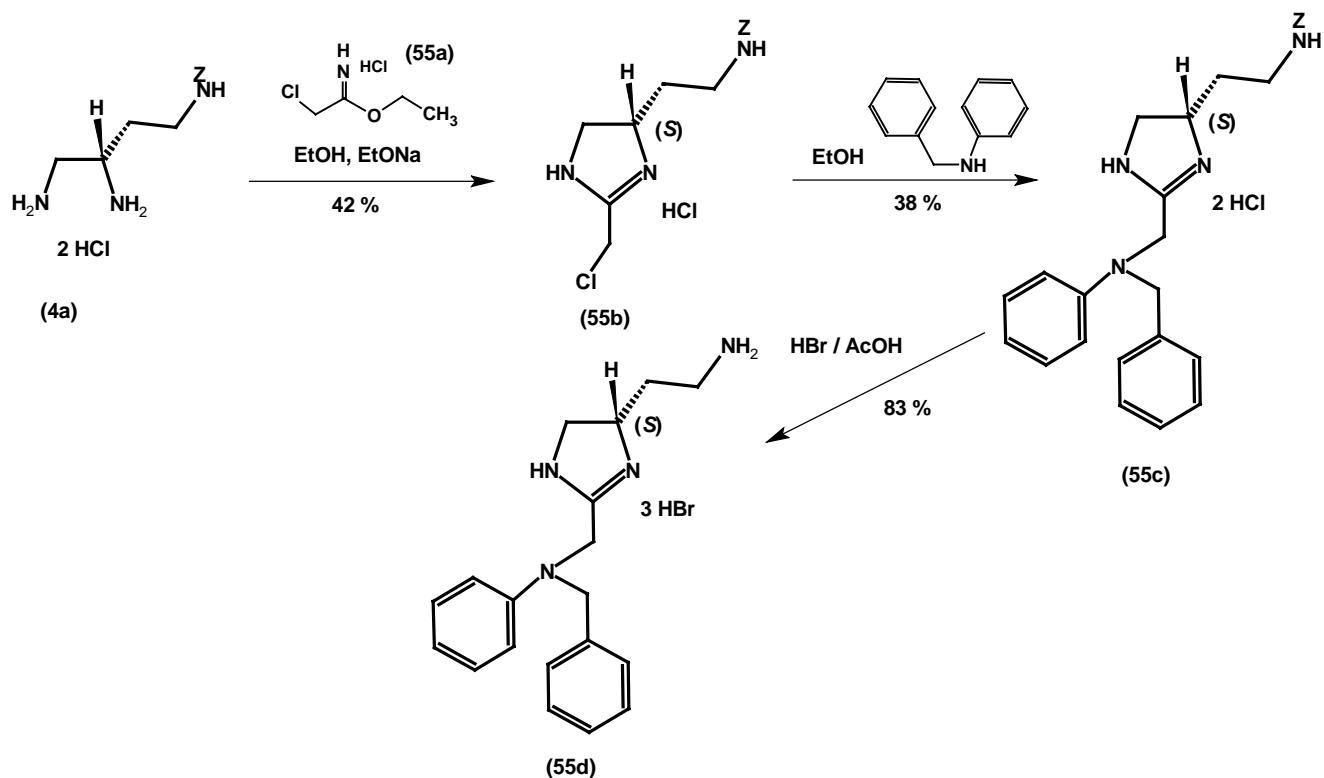
W pierwszym etapie uzyskano chlorowoderek iminoestru etylowego kwasu chlorooctowego (55a) poprzez reakcję nitrilu kwasu chlorooctowego z bezw. EtOH w obecności HCl w Et<sub>2</sub>O.



Schemat 84. Synteza chlorowodoru iminoestru etylowego kwasu chlorooctowego.

W kolejnym etapie otrzymany chlorowoderek iminoestru (55a) wykorzystano do reakcji z dichlorowodorkiem (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) w bezw. EtOH. Jako zasady do zobojętnienia 1 ekwiwalentu HCl z pochodnej triaminobutanu użyto roztworu EtONa, dzięki czemu możliwe było uproszczenie etapu oczyszczania związku i ominięcie ekstrakcji. Mieszaninę poreakcyjną po usunięciu frakcji lotnych poddano oczyszczaniu z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, uzyskując [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(chlorometylo)imidazolinę (55b).

[4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(chlorometylo)imidazolinę (55b), ogrzewano z nadmiarem *N*-benzylloaniliny w bezw. EtOH. Po zakończeniu reakcji do środowiska reakcji dodano nadmiaru HCl w MeOH, a następnie usunięto frakcje lotne pod próżnią. Produkt, dichlorowoderek [4(5)*S*]-2-[(*N*-benzyllo-*N*-fenylo)aminometylo]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (55c), oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.



Schemat 85. Synteza analogu antazoliny.

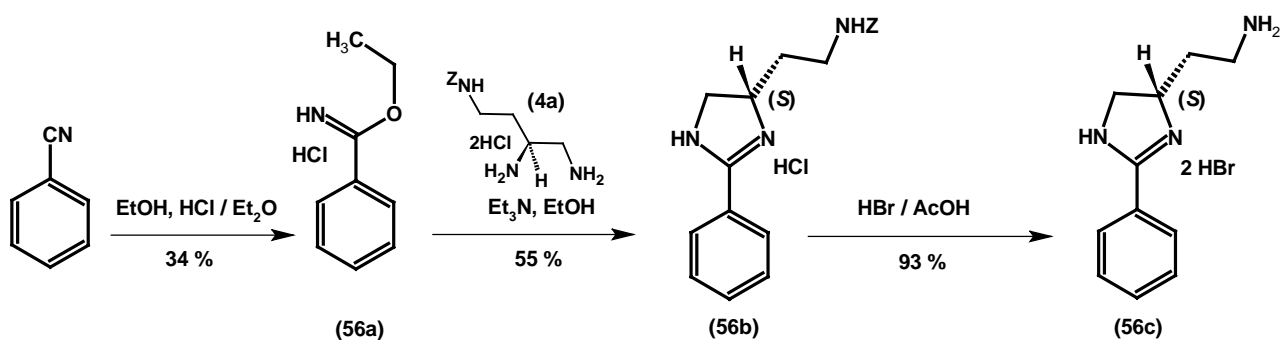
Oslonę benzyloksykarbonylową usunięto stosując HBr w AcOH, a po odparowaniu pod próżnią frakcji lotnych związków (55d) oczyszczano poprzez krystalizację.

#### 4.1.14. Synteza dibromowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenylimidazoliny (56c)

Syntezę związku zaplanowano z wykorzystaniem metody cyklizacji wicynalnej diamininy z chlorowodorkiem odpowiedniego iminoestru (patrz punkt 2.5.4.)

W pierwszym etapie syntezy otrzymano chlorowodorek iminoestru etylowego kwasu benzoowego (56a) w wyniku reakcji benzonitrylu z bezw. EtOH w obecności HCl w Et<sub>2</sub>O. Następnie otrzymany chlorowodorek iminoestru wykorzystano w reakcji z chlorowodorkiem (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu do otrzymania chlorowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenylimidazoliny (56b). Związek, po odparowaniu pod próżnią frakcji lotnych, izolowano na drodze ekstrakcji, a po przeprowadzeniu w chlorowodorek oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej.

Oslonę benzyloksykarbonylową usunięto stosując HBr w AcOH, a otrzymany dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenylimidazoliny (56c) oczyszczono poprzez strącenie z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O.

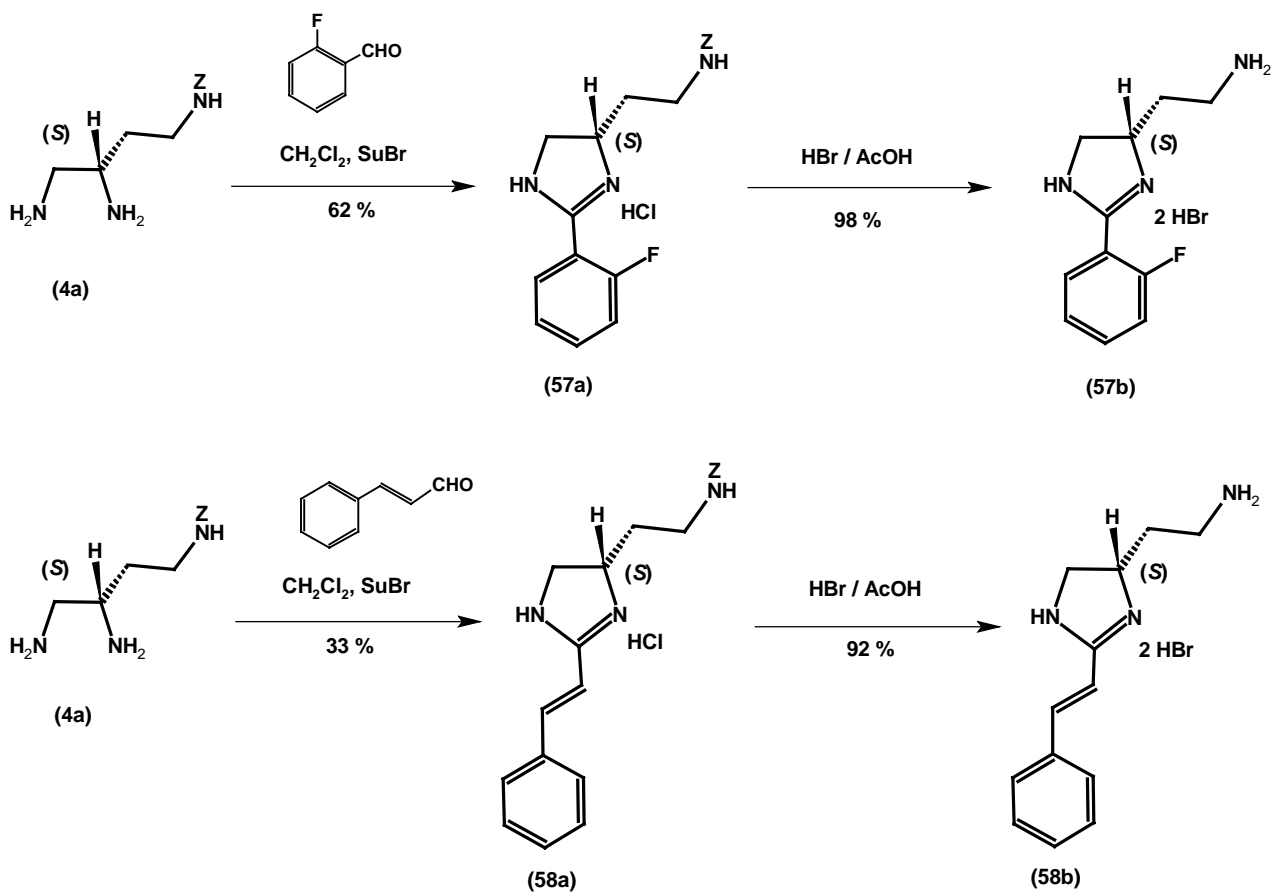


Schemat 86. Synteza dibromowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-amino)-2-fenylimidazoliny.

#### 4.1.15. Synteza dibromowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-amino)-2-(2-fluorofenyl)-imidazoliny (57b) oraz dibromowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-amino)-2-[(*E*)-2-fenyletenyl]imidazoliny (analogu tracizoliny) (58b)

W przypadku wymienionych w podtytule związków do cyklizacji (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) wykorzystano niedawno opublikowaną metodę, w której w reakcji z wicynalnymi aminami wykorzystuje się aldehydy oraz *N*-bromosukcynoimid.<sup>417</sup> W obu przypadkach w pierwszym etapie najpierw rozpuszczano związek (4a) w bezw. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i w temp. łaźni lodowej dodawano aldehyd, odpowiednio: 2-fluorobenzoesowy w przypadku (57a) oraz cynamonowy w przypadku (58a). Następnie do środowiska reakcji dodawano *N*-bromosukcynoimid i dalszą reakcję prowadzono w temp. pokojowej. Po odparowaniu frakcji lotnych oba związki izolowano na drodze ekstrakcji, przeprowadzano w chlorowodorki, a następnie oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

W obu przypadkach osłony benzyloksykarbonylowe usunięto z zastosowaniem HBr w AcOH. Dla pochodnej tracizoliny skrócono czas reakcji, aby uniknąć ewentualnej addycji HBr do wiązania podwójnego. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-amino)-2-(2-fluorofenyl)imidazoliny (57b) oczyszczono poprzez strącenie z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O, natomiast dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-amino)-2-[(*E*)-2-fenyletenyl]imidazoliny (58b) krystalizowano z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O.



Schemat 87. Synteza dibromowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2-fluorofenylo)imidazoliny oraz dibromowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(*E*)-2-fenylotenylo]imidazoliny (analogu tracizoliny).

## 4.2. Właściwości biologiczne pochodnych dihydrohistaminy:

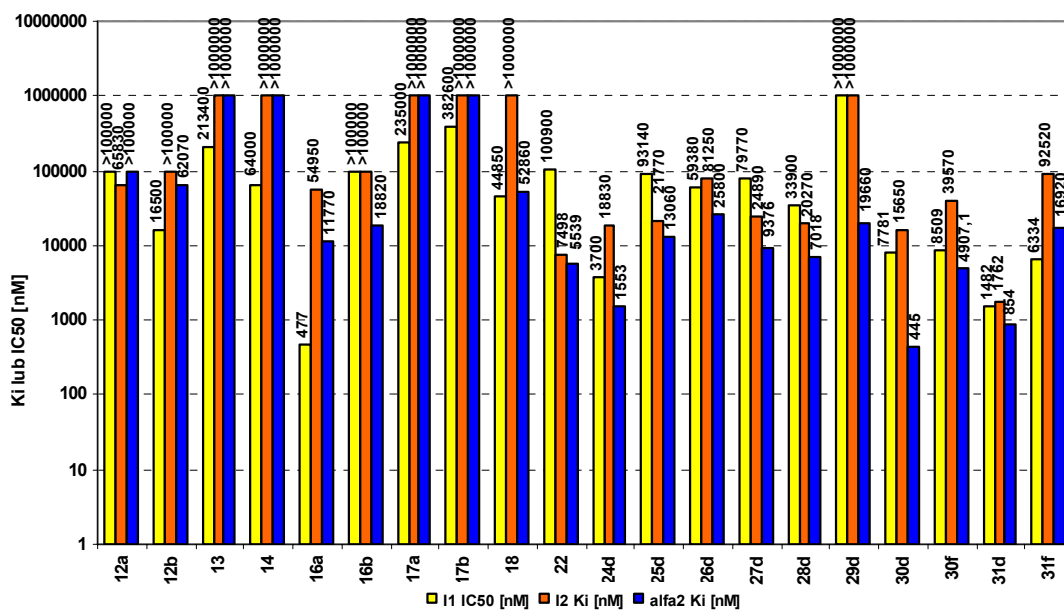
### 4.2.1. Powinowactwo do receptorów imidazolinowych oraz $\alpha_2$ -adrenergicznych

Dla wszystkich uzyskanych produktów końcowych – imidazolin – wykonano testy powinowactwa do receptorów imidazolinowych oraz  $\alpha_2$ -adrenoreceptorów na frakcjach błonowych P<sub>2</sub> izolowanych z mózgow oraz nerek szczurów. Badania powinowactwa otrzymanych pochodnych dihydrohistaminy do receptorów imidazolinowych I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> oraz do  $\alpha_2$ -adrenoreceptorów zostały przeprowadzone w zespole dr Alana L. Hudsona (Associate Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, Canada). Jako związek kontrolny do zestawu badanych imidazolin dołączono chlorowoderek klonidyny. Przedstawiono tutaj również wynik literaturowy dla agmatyny<sup>97</sup> uzyskany w identycznych warunkach eksperymentalnych, jak wyniki dla związków z bieżącego projektu. Powinowactwa (IC<sub>50</sub> dla receptora I<sub>1</sub> oraz K<sub>i</sub> dla receptorów I<sub>2</sub> oraz receptora  $\alpha_2$  adrenergicznego) przedstawiono w formie graficznej.

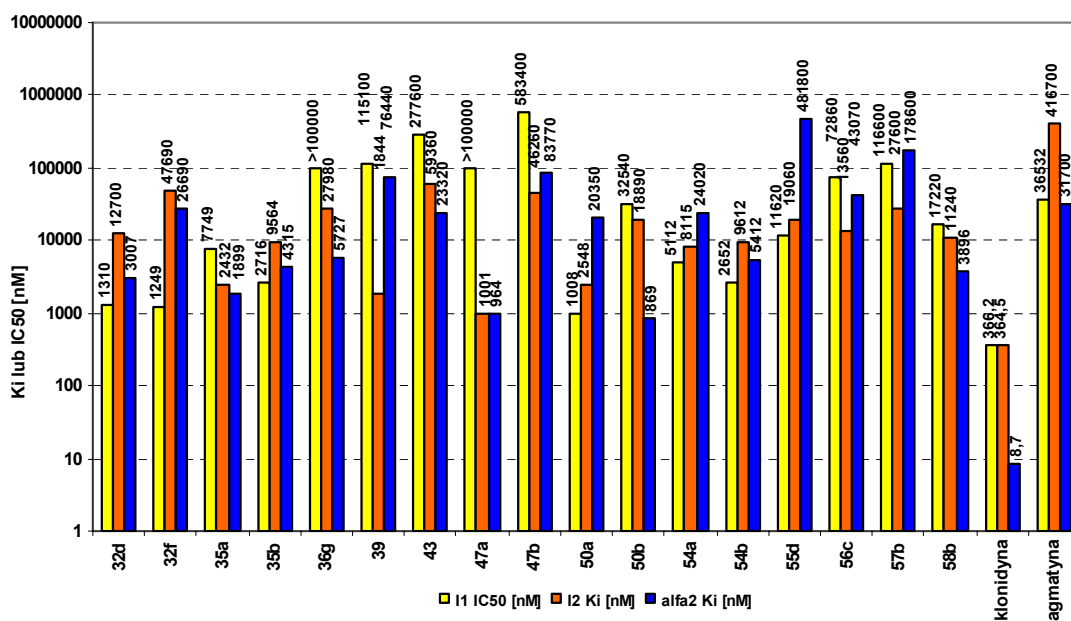
Analizując Tabele 4-6 można zauważyć, że powinowactwo związków do receptorów imidazolinowych wykazuje dużą zmienność w zależności od zastosowanego radioligandu, jak i pochodzenia receptorów (tkanka, gatunek). Wymienione w Tabelach 4-6 związki należą do opisanych ligandów receptorów imidazolinowych lub  $\alpha_2$ -adrenergicznych, zatem można przyjąć, iż termin „związek posiada powinowactwo do receptora” oznacza, iż stała powinowactwa K<sub>i</sub> lub IC<sub>50</sub> zostały oznaczone na poziomie rzędu 1000 nM lub poniżej tej wartości. O wysokim powinowactwie można z kolei mówić, gdy wartości te są rzędu kilku do kilkudziesięciu nM. W bieżącym projekcie uzyskano zatem kilka związków o umiarkowanym powinowactwie do receptorów tak imidazolinowych jak i  $\alpha_2$ -adrenergicznych.

W przypadku powinowactwa do receptorów I<sub>1</sub> na szczególną uwagę zasługuje związek (16a) oraz w nieco mniejszym stopniu związki (31d, 32d, 32f, 50a). Z kolei, w przypadku powinowactwa do receptorów I<sub>2</sub> najlepsze wyniki uzyskano dla (31d, 39) oraz (47a). Kilka z uzyskanych związków posiada również umiarkowane powinowactwo do receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych, jak: (31d, 30d, 47a, 50b) oraz w mniejszym stopniu (24d i 35a). Pozostałe związki oddziałują z receptorami I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> oraz  $\alpha_2$  bardzo słabo, bądź też nie oddziałują w ogóle (K<sub>i</sub>, IC<sub>50</sub> > 100000 lub >1000000 nM).





Wykres 1. Powinowactwo pochodnych 4(5)-(2-aminoetylo)imidazolinowych oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznych.



Wykres 2. Powinowactwo pochodnych 4(5)-(2-aminoetylo)imidazolinowych oraz klonidyny i agmatyny do receptorów imidazolinowych oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznych.

Analizując wyniki, ocenę powinowactwa do receptorów imidazolinowych oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznych oprócz można na dwóch związkach odniesienia – klonidynie oraz agmatynie. Żaden z otrzymanych związków nie przekroczył poziomu powinowactwa do receptorów imidazolinowych oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznych wyznaczonego dla klonidyny. Również w przypadku

najbliższych analogów klonidyny (35a,b) widać wyraźnie, że obecność podstawnika aminoetylowego w pozycji 4(5) pierścienia imidazolinowego zdecydowanie negatywnie wpływa na powinowactwo otrzymanych związków, tak do receptorów imidazolinowych jak i  $\alpha_2$ -adrenergicznych. W przypadku pozostałych analogów znanych już ligandów receptorów imidazolinowych, porównać można ich powinowactwo z opublikowanymi wynikami (Tabele 4-6) dla właściwych imidazolin, pamiętając jednak o wspomnianej znacznej zmienności powinowactwa w odniesieniu do pochodzenia tkanki oraz zastosowanego w badaniach radioliganu. Widać tutaj również wyraźne spadki powinowactwa, szczególnie do receptora  $I_2$ , w przypadku analogów nafazolin (47a,b), idazoksanu (54a,b). Podobne wnioski można wyciągnąć względem powinowactwa do receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych. Analogi nafazolin (47a,b), idazoksanu (54a,b) oraz efaroksanu (50a,b) posiadają znacznie niższe powinowactwo do receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych niż oryginalne ligandy.

W przypadku bezpośrednich analogów agmatyny (12a,b, 16a,b, 39) wyniki wyglądają nieco bardziej pozytywnie. Zgodnie z Tabelą 1. powinowactwo agmatyny do receptorów tak imidazolinowych jak i  $\alpha_2$ -adrenergicznych w porównaniu, np. do klonidyny jest stosunkowo niskie. Nie przeszkodziło to jednak w uznaniu agmatyny za naturalny ligand receptorów imidazolinowych. Wśród analogów agmatyny na największą uwagę zasługuje związek (16a), którego powinowactwo do receptorów  $I_1$  można określić jako wysokie, nawet względem klonidyny. Związek ten jest również znacznie bardziej selektywny względem receptorów  $I_2$  oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznych niż klonidyna. Związek (39) posiada natomiast niewielkie, aczkolwiek znacznie wyższe od agmatyny, powinowactwo do receptorów  $I_2$ .

W przypadku analogów agmatyny testom na powinowactwo do receptorów imidazolinowych i  $\alpha_2$ -adrenergicznych poddano również kilka pochodnych z podstawnikami metylowymi oraz acetylowymi na atomie azotu fragmentu aminoetylowego (13,14, 17a,b, 18). Wyniki wskazują wyraźnie, że podstawienie w/w atomu azotu ma zdecydowanie negatywny wpływ tak na powinowactwo do receptorów imidazolinowych, jak i  $\alpha_2$ -adrenergicznych.

W kilku przypadkach badaniu poddano oba enencjomery/mieszanki diastereomerów 4(5)-(2-aminoetylo)imidazolin (związki: 12a,b, 16a,b, 30d,f, 31d,f, 32d,f, 35a,b, 47a,b, 50a,b, 54a,b). Interesujące są różnice w powinowactwach pomiędzy poszczególnymi enencjomerami czy też mieszaninami diastereomerów [4(5)*S*]/[4(5)*R*]. Wyniki wskazują na wyraźny wpływ konfiguracji przy atomie węgla 4(5) pierścienia imidazolinowego. W przypadku powinowactwa do receptora  $I_1$  dla większości związków wyższe powinowactwo wykazują związki o konfiguracji [4(5)*S*]. Wyjątki stanowią związki (12a,b) oraz analogi idazoksanu (54a,b), gdzie wyższe

powinowactwo wykazują enancjomery/diastereomery o konfiguracji [4(5)*R*]. Analizując wpływ konfiguracji na powinowactwo do receptorów I<sub>2</sub>, widać z kolei wyraźnie, że w zdecydowanej większości lepsze wyniki uzyskano dla związków o konfiguracji [4(5)*S*]. Podobne wnioski można wyciągnąć w przypadku powinowactwa do receptorów α<sub>2</sub>-adrenergicznych, z wyjątkiem analogów idazoksanu oraz efaroksanu, w przypadku których najlepsze wyniki uzyskano dla mieszanin diastereomerów o konfiguracji absolutnej [4(5)*R*].

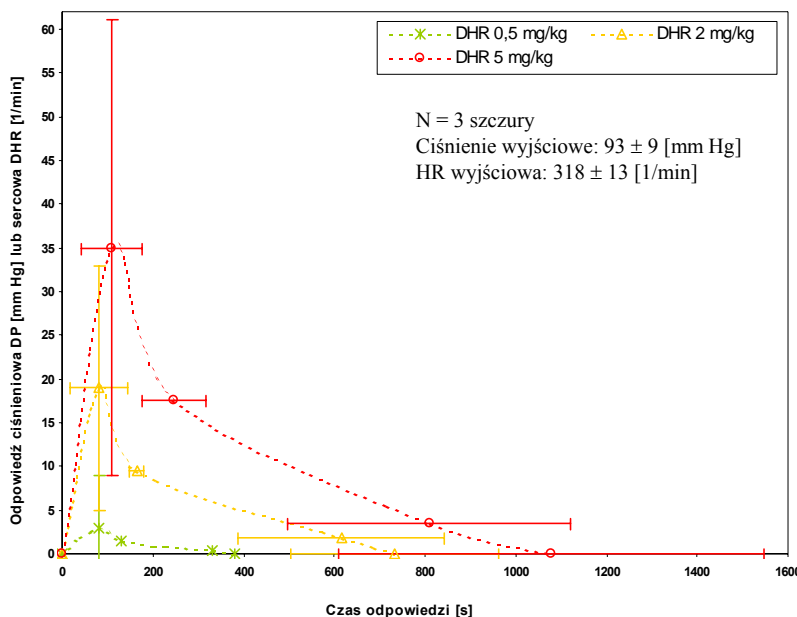
Pod względem powinowactwa do receptorów imidazolinowych oraz α<sub>2</sub>-adrenergicznych bieżący projekt nie doprowadził zatem do znalezienia nowych analogów znanych ligandów zawierających pierścień imidazoliny o wyższym powinowactwie. Poprzez usztywnienie grupy guanidynowej w postaci pierścienia imidazoliny, uzyskano jednak nieznanne dotąd analogi agmatyny o wyższym powinowactwie do receptorów imidazolinowych, z których jeden (16a) może się równać względem powinowactwa do receptora I<sub>1</sub> nawet z klonidyną. Ponadto przewyższa on klonidynę pod względem selektywności α<sub>2</sub>/I<sub>1</sub> oraz I<sub>1</sub>/I<sub>2</sub>. Wykazano również wyraźny wpływ konfiguracji przy atomie węgla 4(5) pierścienia imidazoliny na powinowactwo do receptorów imidazolinowych.

#### 4.2.2. Wpływ na ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca

Równolegle do badań receptorowych, wybrane związki poddano badaniom wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Badania oraz interpretacja wyników zostały wykonane przez dr Tomasza Wierzbę z Katedry i Zakładu Fizjologii Akademii Medycznej w Gdańsku. Ze względu, iż sama agmatyna wywołuje niewielkie odpowiedzi w dużym stężeniu<sup>86</sup> (patrz pkt 2.3.1.), skupiono się na pochodnych 4(5)-(2-aminoetylo)imidazolinie posiadających podstawnik aryloaminowy lub aryloalkilowy w położeniu 2 pierścienia imidazolinie. Poniżej przedstawiono kinetykę odpowiedzi sercowej DHR oraz ciśnieniowej DP wykonaną dla czternastu związków, na N zwierzętach doświadczalnych, dla pięciu dawek: 0,02, 0,1, 0,5, 2,0 oraz 5,0 mg/kg.

#### Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,6-difluorofenylo)amino]imidazolinie (25d):

W wysokich dawkach związek przyspiesza rytm serca bez wpływu na ciśnienie tętnicze. Gdyby przy obserwowanym umiarkowanym przyspieszeniu rytmu serca, związek poprawiał kurczliwość serca, to powinien wystąpić wzrost ciśnienia tętniczego. Stąd obserwowany efekt należy wstępnie traktować jako działanie pobudzające endogenne rozrusznik serca.

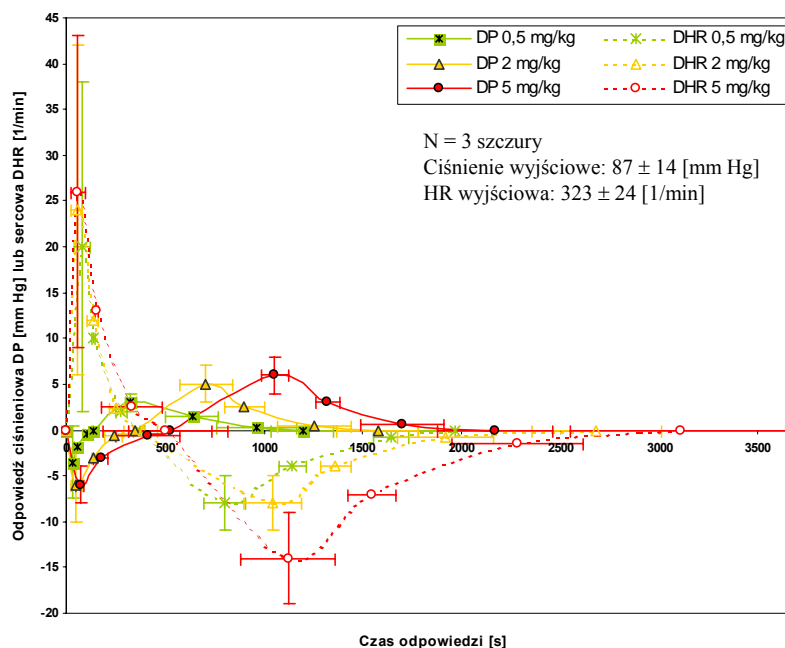


Wykres 3. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 25d.

### Tribromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(pirydylo-3)amino]imidazoliny (29d):

Dla niskich dawek: 0,02, oraz 0,1 mg/kg nie zaobserwowano znaczących odpowiedzi.

Związek wywołuje małe do umiarkowanych odpowiedzi krążeniowe w stosunkowo dużych dawkach. Nieznaczna odpowiedź hipotensyjna o czasie trwania rzędu 5 min, z towarzyszącym proporcjonalnym przyspieszeniem rytmu serca, poprzedza II fazę, polegającą na nieznacznym wzroście ciśnienia tętniczego, z towarzyszącym, najpewniej odruchowym zwolnieniem rytmu serca. Ta nieznaczna faza presyjna trwa do 20 min. Przebieg odpowiedzi krążeniowej sugeruje złożone, co najmniej dwuczynnikowe podłoże obserwowanych reakcji.

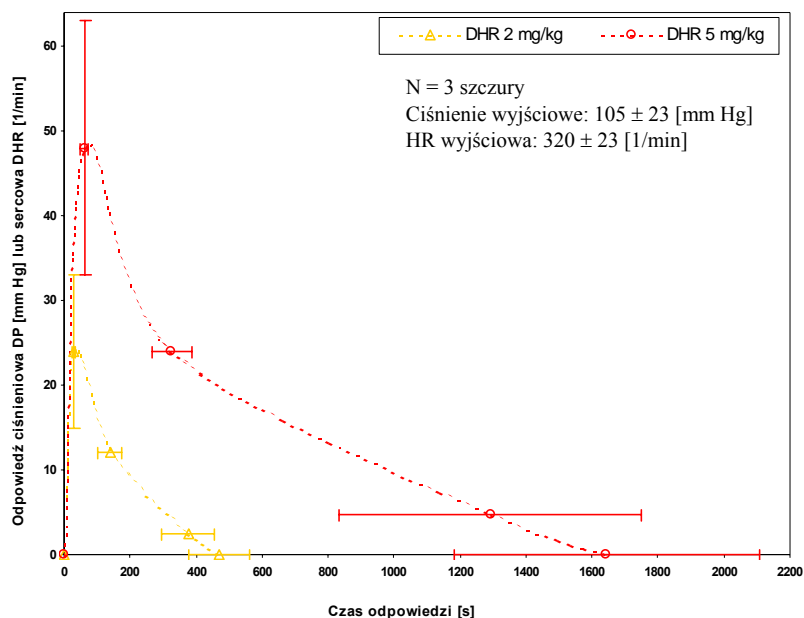


Wykres 4. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 29d.

### Tribromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(6-metylopirydylo-2)amino]imidazoliny (30d):

Dla niskich dawek: 0,02, 0,1 oraz 0,5 mg/kg nie zaobserwowano znaczących odpowiedzi.

W wysokich dawkach związek znacznie przyspiesza rytm serca nie wywierając znaczącego wpływu na ciśnienie tętnicze. Gdyby przy obserwowanym umiarkowanym przyspieszeniu rytmu serca, związek poprawiał kurczliwość serca, to powinien wystąpić istotny wzrost ciśnienia tętniczego. Stąd obserwowany efekt należy wstępnie traktować jako działanie pobudzające endogenne rozrusznik serca.

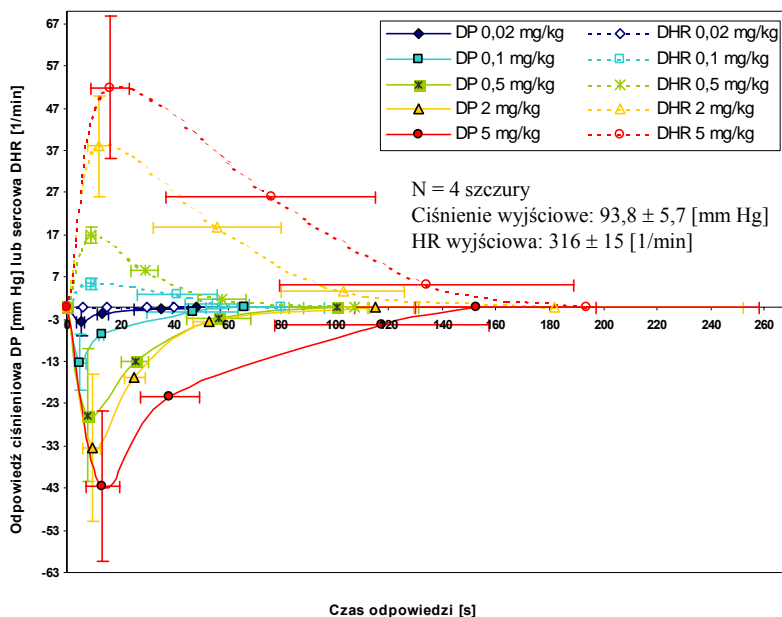


Wykres 5. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 30d.

**Dibromowoderek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(3-trifluorometylofenylo)amino]imidazolin (32d):**

Związek aktywny, nawet w małych dawkach.

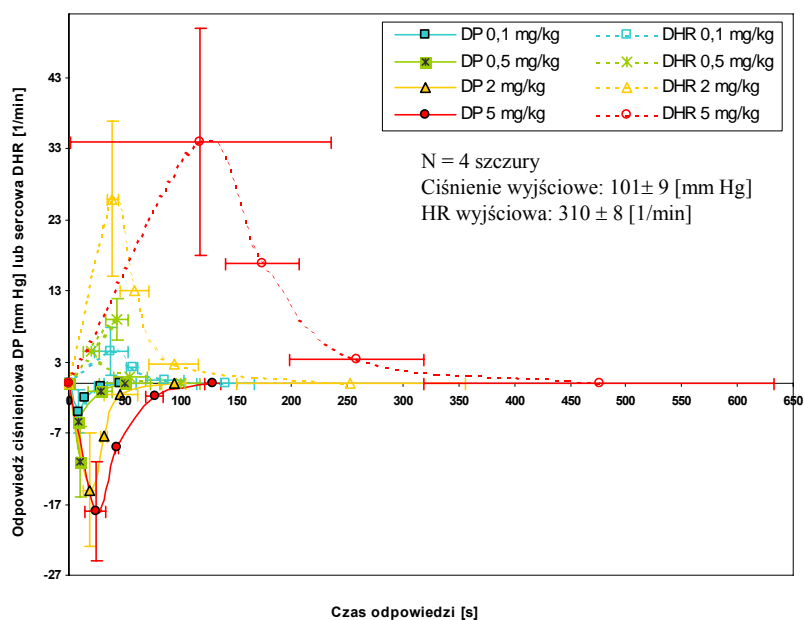
Wywołuje zależną od dawki odpowiedź krążeniową jednofazową - obniżenie ciśnienia tętniczego z towarzyszącym przyspieszeniem akcji serca. Odpowiedzi są bardzo dynamiczne i stosunkowo krótkotrwałe, po maksymalnej dawce całkowity czas odpowiedzi ciśnieniowej wynosił nieco ponad 2 minuty.



Wykres 6. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 32d.

**Dibromowoderek [4(5)R]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(3-trifluorometylofenylo)amino]imidazolin (32f):**

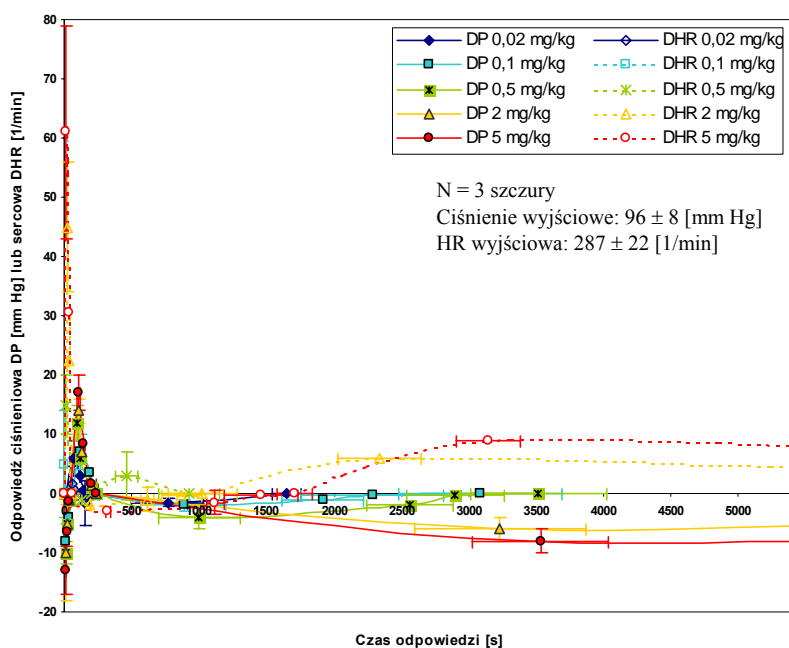
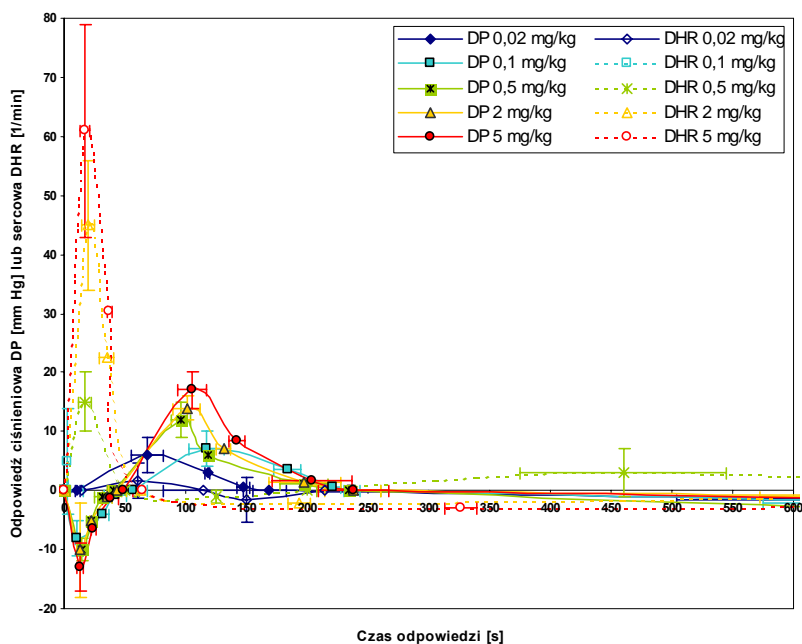
Związek aktywny, o nieco mniejszej aktywności niż forma [4(5)S]. Dla dawki 0,02 mg/kg nie zaobserwowano znaczących odpowiedzi. Związek wywołuje zależną od dawki odpowiedź krążeniową jednofazową - obniżenie ciśnienia tętniczego z towarzyszącym przyspieszeniem akcji serca. Dynamika odpowiedzi jest nieco mniejsza niż związku o konfiguracji [4(5)S]. Odpowiedzi stosunkowo krótkotrwałe, po maksymalnej dawce całkowity czas odpowiedzi ciśnieniowej wynosił poniżej 2 minut. Odpowiedź sercowa jest nieco dłuższa, po najwyższej z testowanych dawek trwa do 6 minut.



Wykres 7. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 32f.

**Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,6-dichlorofenylo)amino]imidazolinyl (35a):**  
 (przedstawiono pierwsze 10 min. eksperymentu oraz poniżej – całkowite odpowiedzi DHR oraz DP w założonym czasie obserwacji).

Związek aktywny o złożonym obrazie i zapewne mechanizmie działania. Występują 3 wyraźne fazy odpowiedzi (zwłaszcza ciśnieniowej): I – umiarkowany, szybki (do 36 s) spadek ciśnienia tętniczego, z bardzo istotnym przyspieszeniem akcji serca (HR); II – trwający nieco ponad 2 minuty umiarkowany wzrost ciśnienia ze śladowym zwolnieniem HR i końcowy, zapewne wielogodzinne (trwające znacznie dłużej niż doświadczenia) nieznaczne obniżenie ciśnienia z towarzyszącym przyspieszeniem HR.



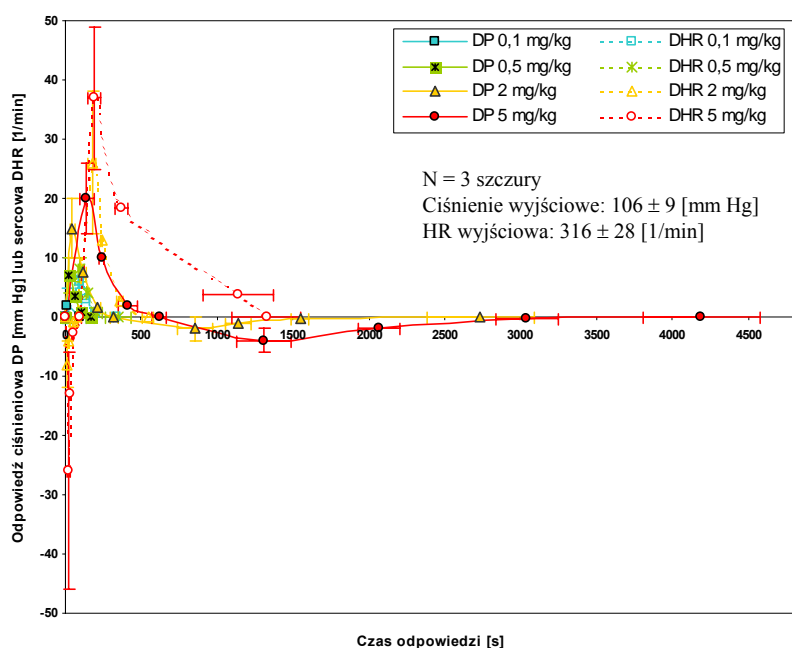
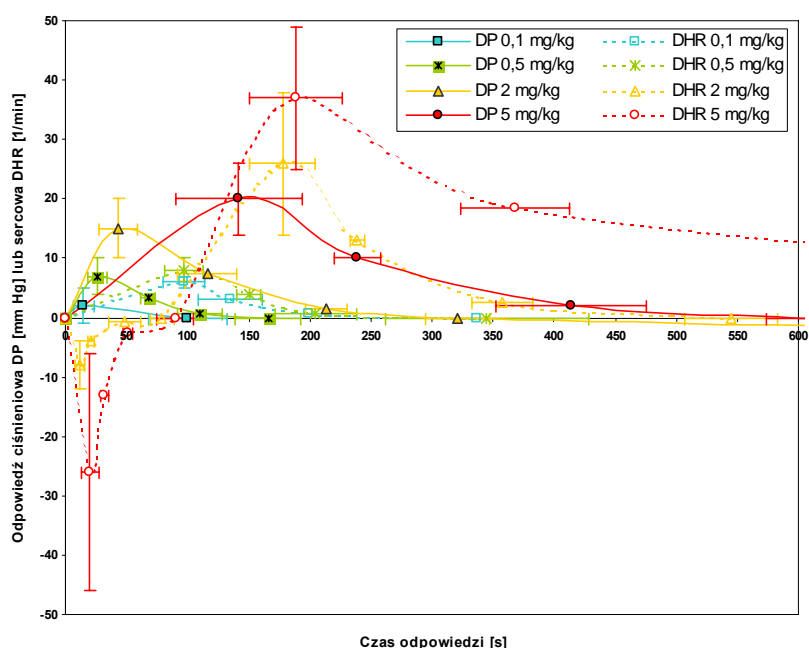
Wykresy 8 i 9. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 35a.

**Dibromowodorek [4(5)*R*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,6-dichlorofenylo)amino]imidazolinie (35b):**  
(przedstawiono pierwsze 10 min. eksperymentu oraz poniżej – całkowite odpowiedzi DHR oraz DP)

Związek aktywny o złożonym działaniu. Dla dawki 0,02 mg/kg nie zaobserwowano znaczących odpowiedzi.

W odróżnieniu do formy [4(5)*S*] występują jedynie 2 wyraźne fazy odpowiedzi ciśnieniowej. Nie występuje początkowy, krótkotrwały spadek ciśnienia tętniczego (dla związku o konfiguracji [4(5)*S*] faza I).

Początkowa faza wzrostu ciśnienia ma amplitudę zbliżoną do związku o konfiguracji, jest natomiast nieco dłuższa i towarzyszy jej znacznie mniejsza, choć nieco dłuższa odpowiedź sercowa. Następną fazą odpowiedzi krążeniowej ma ogólny kierunek podobny do formy [4(5)*S*], ale wyraźnie inny charakter: jest odpowiedzią przede wszystkim sercową, zmiana ciśnienia tętniczego jest ledwie zauważalna. Odpowiedź sercowa jest silniejsza niż związku o konfiguracji [4(5)*S*], ale też wyraźnie krótsza.

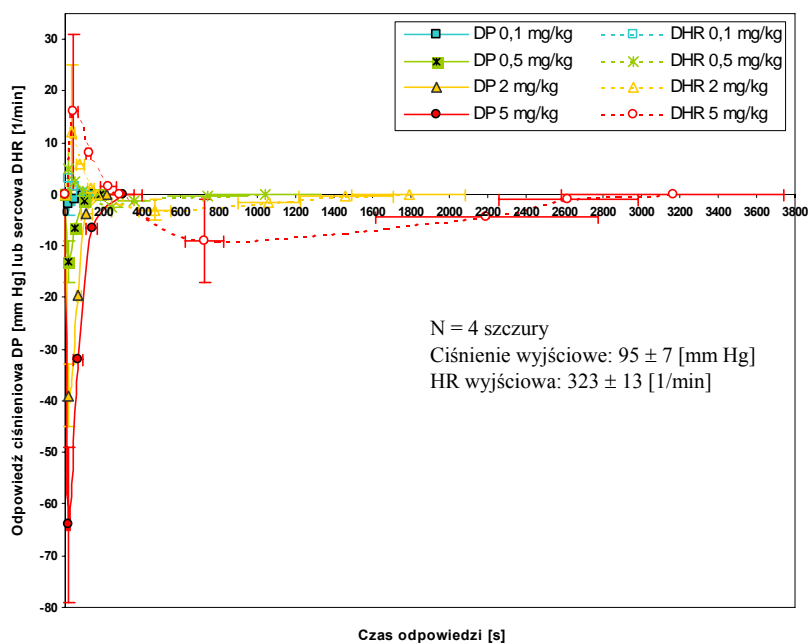
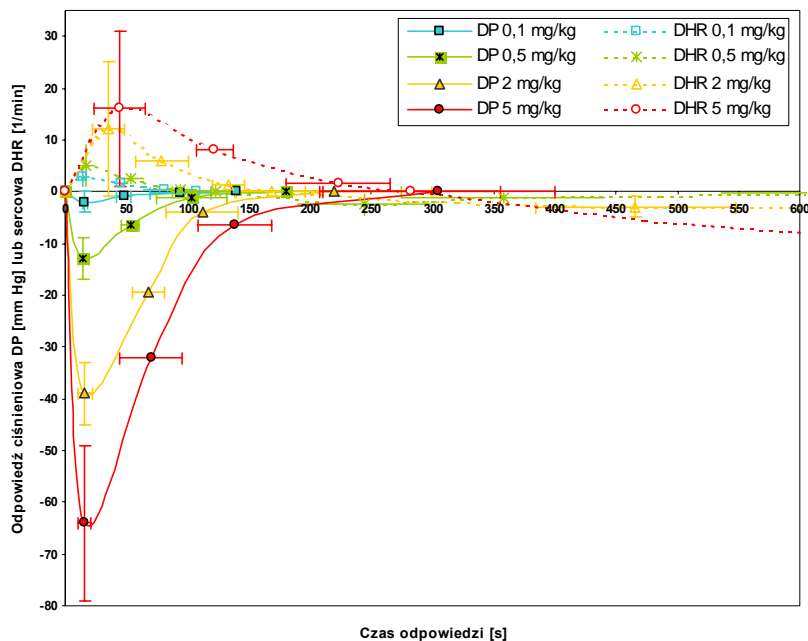


Wykresy 10 i 11. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 35b.



**Dichlorowodorek [4(5S)-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(dicyklopropylometylo)amino]imidazolin (36g):** (przedstawiono pierwsze 10 min. eksperymentu oraz poniżej – całkowite odpowiedzi DHR oraz DP)

Związek o bardzo silnym, choć krótkotrwałym (poniżej 5 minut) działaniu hipotensyjnym. Dla dawki 0,02 mg/kg nie zaobserwowano jednoznacznej odpowiedzi. Występują dwie fazy odpowiedzi sercowej. Faza pierwsza ma kierunek odpowiadający zmianie ciśnienia (tzn. dochodzi do przyspieszenia HR), choć trwa nieco dłużej. Faza II, trwająca nawet ponad 1/2 godziny, polegająca na zwolnieniu HR, jest widoczna po zastosowaniu dużych dawek związku i sugeruje (przy braku równoczesnej reakcji ciśnieniowej) bezpośredni efekt kardiodepresyjny związku. To działanie kardiodepresyjne może też tłumaczyć stosunkowo małe przyspieszenie rytmu serca w fazie I - towarzyszące spadkowi ciśnienia tętniczego.

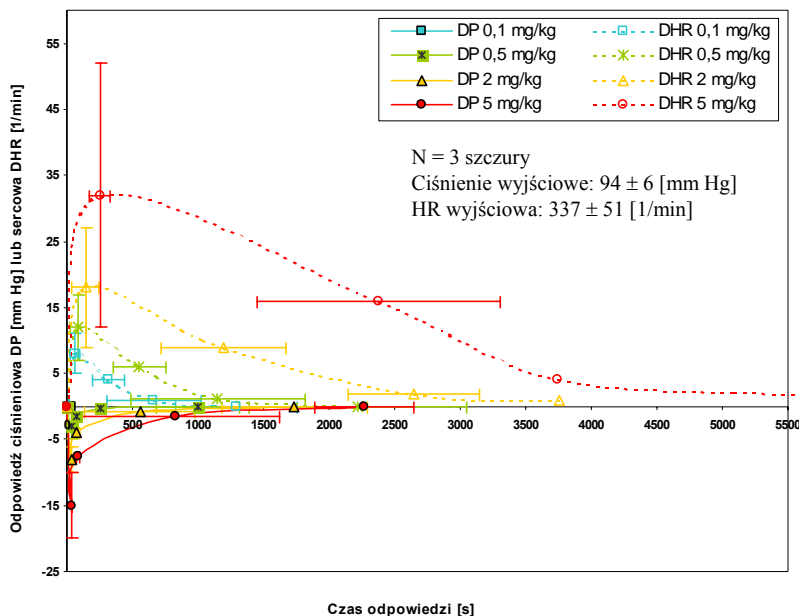


Wykresy 12 i 13. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 36g.

## Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2)imidazoli-ny (50a):

Dla dawki 0,02 mg/kg nie zaobserwowano znaczących odpowiedzi.

Związek umiarkowanie obniża ciśnienie tętnicze w sposób zależny od dawki, z towarzyszącym przyspieszeniem rytmu serca. Odpowiedź sercowa być może nie jest jedynie odpowiedzią regulacyjną na zmianę ciśnienia, gdyż występuje już przy mniejszej dawce związku i trwa znacznie dłużej - zapewne do kilku godzin - niż zmiana ciśnienia. Stąd sugestia o bezpośrednim działaniu pobudzającym na serce (być może niezbyt silnym), który to efekt może być niezależny od reakcji ciśnieniowej.



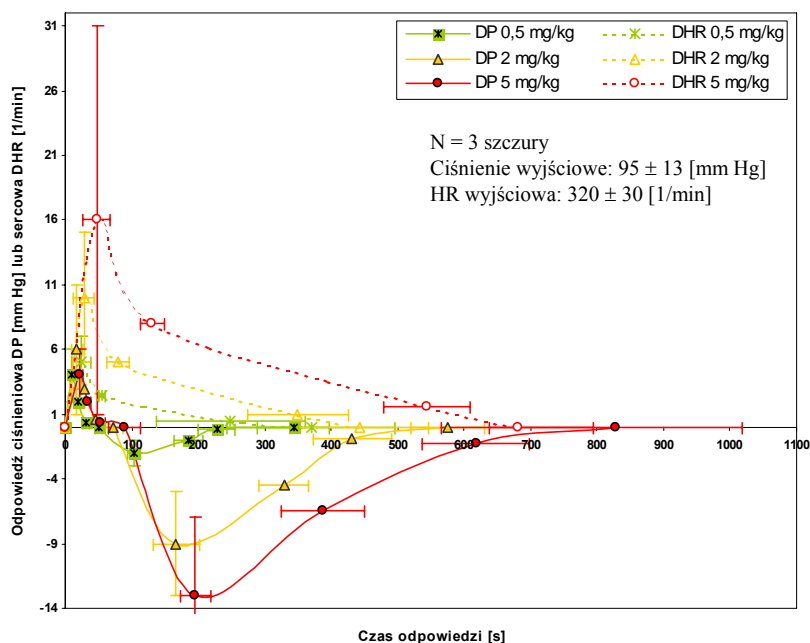
Wykres 14. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 50a.

## Dibromowodorek [4(5)*R*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2)imidazoli-ny (50b):

Dla dawek 0,02 oraz 0,1 mg/kg nie zaobserwowano znaczących odpowiedzi.

Związek umiarkowanie obniża ciśnienie tętnicze w sposób zależny od dawki, z towarzyszącym przyspieszeniem rytmu serca i amplituda odpowiada związkowi o konfiguracji [4(5)*S*]. Odpowiedź ciśnieniowa, a zwłaszcza sercowa trwają istotnie krócej. Czas reakcji sercowej odpowiada odpowiedzi ciśnieniowej.

W przeciwieństwie do związku o konfiguracji [4(5)*S*], po podaniu występuje krótkotrwały, w przybliżeniu do około 1 minuty nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego, bez zmiany rytmu serca. Można spekulować, czy brak początkowej depresyjnej odpowiedzi sercowej o charakterze regulacyjnym nie wynika z bezpośredniego działania pobudzającego serce, co zresztą zdaje się sugerować wcześniejsza analiza odpowiedzi na związek o konfiguracji [4(5)*S*].

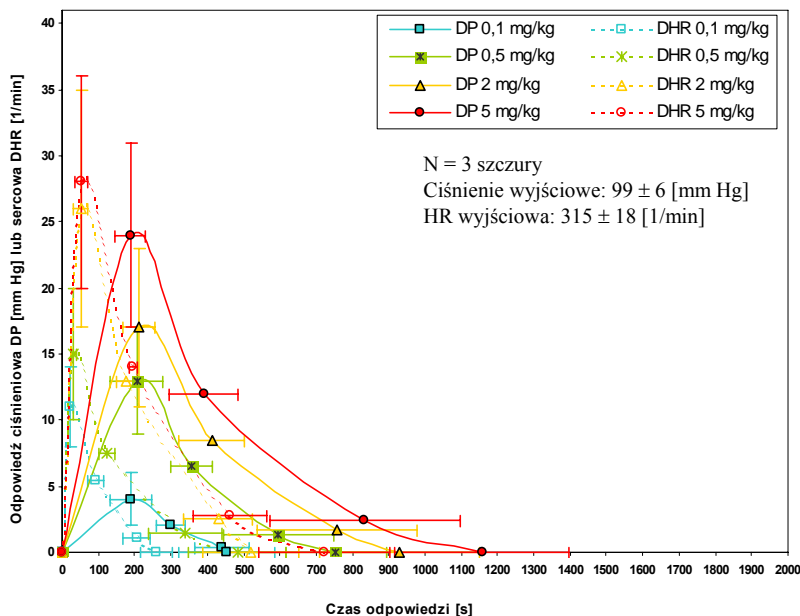


Wykres 15. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 50b.

Wykres 15. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 50b. Wykres liniowy z punktami danych i słupkami błędów. Oś pionowa: Odpowiedź ciśnieniowa DP [mm Hg] lub sercowa DHR [1/min]. Oś pozioma: Czas odpowiedzi [s]. Legenda: DP 0,5 mg/kg (niebieski kwadrat), DP 2 mg/kg (żółty trójkąt), DP 5 mg/kg (czerwone koło), DHR 0,5 mg/kg (niebieski gwiazdka), DHR 2 mg/kg (żółty trójkąt), DHR 5 mg/kg (czerwone koło). Wykres pokazuje, że dla dawki 5 mg/kg (DP i DHR) obserwujemy gwałtowny wzrost ciśnienia i DHR, który powoli wraca do wartości wyjściowych. Dla niższych dawek zmiany są minimalne. Parametry wyjściowe: N = 3 szczury, Ciśnienie wyjściowe: 95 ± 13 [mm Hg], HR wyjściowe: 320 ± 30 [1/min].

### Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxano-2)imidazolin (54a):

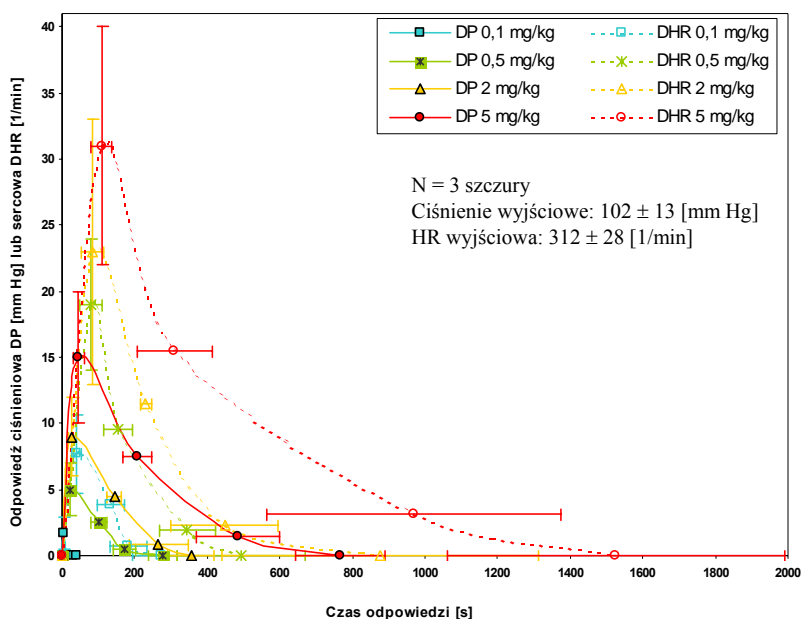
Dla dawki 0,02 mg/kg nie zaobserwowano znaczących odpowiedzi. Związek wywołuje zależny od dawki wzrost ciśnienia tętniczego z towarzyszącym przyspieszeniem akcji serca. Gdyby reakcja sercowa była konsekwencją regulacyjną ciśnieniowej to po wzroście ciśnienia tętniczego, następowaloby zwolnienie rytmu serca. Tak jednak nie jest. Co prawda czas trwania odpowiedzi ciśnieniowej i sercowej są podobne, to dynamika odpowiedzi sercowej jest wyraźnie większa. Taki profil działania sugeruje: 1) pobudzenie centralnych ośrodków naczynioruchowych, np. z pobudzeniem układu współczulnego (co można by sprawdzić wykonując analizę zmienności rytmu serca - HRV), lub/i 2) bezpośrednie działanie pobudzające na serce, gdzie odpowiedź ciśnieniowa jest konsekwencją zwiększonego rzutu serca. Z tego punktu widzenia związek może być interesujący, jeżeli okazałoby się, że poprawia kurczliwość/siłę skurczu serca.



Wykres 16. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 54a.

### Dibromowodorek [4(5)R]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxano-2)imidazolin (54b):

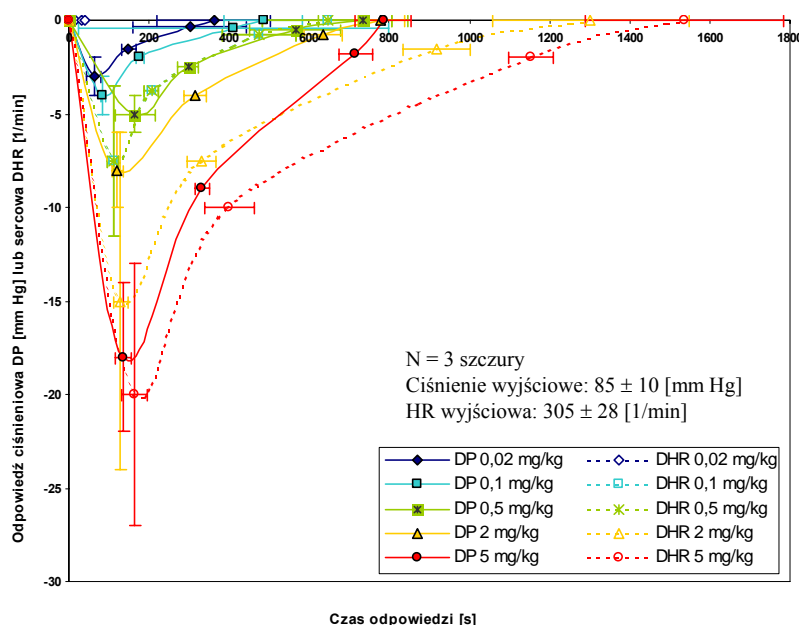
Działa podobnie do formy [4(5)S]. Związek wywołuje zależny od dawki wzrost ciśnienia tętniczego z towarzyszącym przyspieszeniem akcji serca. W porównaniu do związku o konfiguracji [4(5)S] reakcja ciśnieniowa jest słabsza i wykazuje nieco większą dynamikę, zaś odpowiedź sercowa ma z kolei nieco mniejszą dynamikę i trwa około dwukrotnie dłużej.



Wykres 17. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 54b.

### Tribromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(N-benzyl-N-fenyl)aminometylo]-imidzolininy (55d):

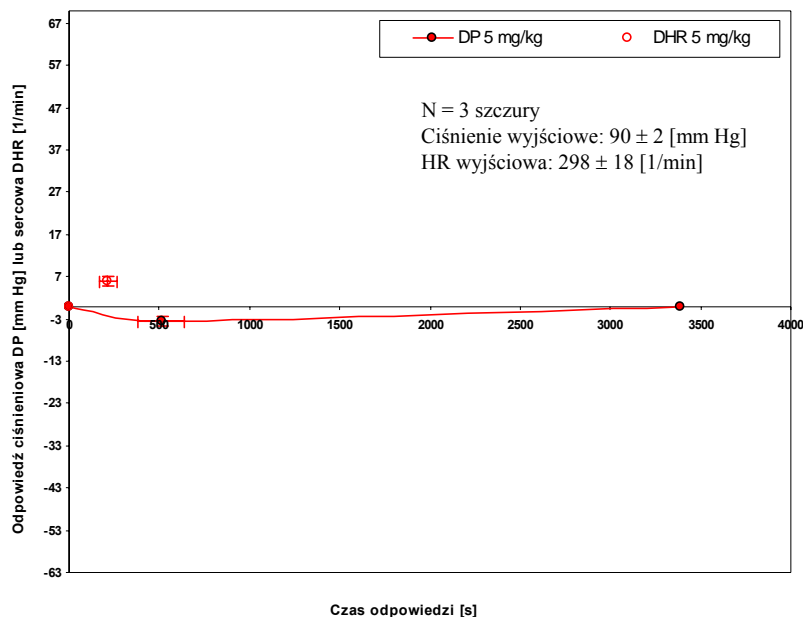
Związek o słabym działaniu hipotensyjnym i zapewne kardio-depresyjnym. Obniżeniu ciśnienia tętniczego nie tylko nie towarzyszy przyspieszenie rytmu serca, ale przeciwnie rytm serca ulega zwolnieniu. Odpowiedź sercowa trwa wyraźnie dłużej niż ciśnieniowa, co reasumując sugeruje, że związek może nie tylko pierwotnie działać na serce zwalniając jego rytm, ale także zmniejszać siłę jego skurczu (brak dowodów eksperymentalnych po tym cyklu doświadczeń). Przy takim sposobie działania związku odpowiedź sercowa byłaby jedynie konsekwencją zmniejszonego rzutu serca. Czyli, przy ewentualnych dalszych badaniach należałoby najpierw ocenić wpływ związku na serce, a dopiero potem na układ naczyniowy i regulację krążenia.



Wykres 18. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 55d.

### Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(E)-2-fenylotenylo]imidzolininy (58b):

Związek o bardzo słabym, wątpliwym działaniu hipotensyjnym. Śladowemu obniżeniu ciśnienia tętniczego towarzyszy proporcjonalne przyspieszenie rytmu serca, co zdaje się potwierdzać rzeczywisty charakter obserwowanej odpowiedzi. Interesujący wydaje się stosunkowo długi, ponad 45 minutowy czas odpowiedzi ciśnieniowej dla najwyższej z dawek.



Wykres 19. Kinetyka odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej dla związku 58b.

## 5. WNIOSKI I KOMENTARZE

1. Synteza  $N^4$ -benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu z kwasu L-glutaminowego poprzez selektywnie chronione pochodne kwasu 2,4-diaminomasłowego jest dogodną, prostą i wydajną metodą otrzymywania  $N^4$ -chronionego 1,2,4-triaminobutanu w skali preparatywnej.
2. W otrzymywaniu 4(5)-(2-aminoetylo)imidazolin podstawionych w pozycji 2 pierścienia imidazolini, sprawdzonymi i wydajnymi metodami są syntezy z zastosowaniem wycynalnej diaminy w postaci (2*S*)- lub (2*R*)- $N^4$ -benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu oraz:
  - izotiomoczników w przypadku 2-aryloamino- lub 2-alkiloaminoimidazolin;
  - iminoestrów lub aldehydów (w obecności bromku sukcynoimidu) w przypadku 2-arylo-, 2-aryloalkilo- oraz 2-alkiloimidazolin;
  - octanu formamidyny w syntezie imidazolin niepodstawionych w pozycji 2;
  - BrCN podczas otrzymywania 2-aminoimidazolin;Sprawdzoną i skuteczną metodą oczyszczania soli pochodnych 4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazolini w skali preparatywnej jest chromatografia kolumnowa na żelu krzemionkowym.
3. Usunięcie osłony benzyloksykarbonylowej z pochodnych 4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazolini, w związkach nieposiadających labilnych w warunkach kwasowych podstawników w pozycji 2 pierścienia imidazolini, najlepiej przeprowadzić z zastosowaniem HBr w AcOH. Pierścień imidazolini jest w pełni odporny na warunki deprotekcji w środowisku reakcji.
4. Kompilacja struktury agmatyny oraz pierścienia imidazolini prowadzi do otrzymania nowej klasy analogów agmatyny o znacznie wyższym od agmatyny (Tabela 1.) powinowactwie do receptorów imidazolinowych oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznych. Najcenniejszym odkryciem jest związek (16a), którego powinowactwo do receptorów  $I_1$  jest o prawie dwa rzędy wielkości wyższe od agmatyny i niemal sięga poziomu klonidyny. Związek (16a) jest ponadto znacznie bardziej selektywny względem receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych oraz  $I_2$ .

5. Wprowadzenie podstawników metylowych oraz acetylowych na atom azotu fragmentu aminoetylowego najbliższych analogów agmatyny (12a,b, 16a,b, 39) prowadzi do zmniejszenia/zaniku powinowactwa do receptorów I oraz w większości przypadków do zaniku powinowactwa do receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych (związki: 13, 14, 17a,b, 18).
6. Wprowadzenie podstawnika aminoetylowego w pozycję 4(5) pierścienia imidazolinoliny znanych już ligandów receptorów imidazolinowych i  $\alpha_2$ -adrenergicznych prowadzi do znacznego spadku powinowactwa uzyskanych pochodnych tak względem receptorów imidazolinowych jak i  $\alpha_2$ -adrenergicznych. (patrz Tabele 4-6. oraz wyniki uzyskane dla klonidyny). Niemniej kilka z uzyskanych 2-aryloamino-2-aryloalkilopochodnych 4(5)-(2-aminoetylo)imidazolinoliny wykazuje umiarkowane powinowactwo do receptorów: I<sub>1</sub> (31d, 32d, 32f, 50a), I<sub>2</sub> (31d, 39, 47a) oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznych (30d, 31d, 47a, 50b, 24d, 35a).
7. Konfiguracja absolutna na atomie węgla w pozycji 4(5) pierścienia imidazolinoliny ma wyraźny wpływ na powinowactwo do receptorów tak imidazolinowych jak i  $\alpha_2$ -adrenergicznych. W przypadku powinowactwa do receptora I<sub>1</sub> wyższe powinowactwo wykazują związki o konfiguracji [4(5)S]. Wyjątki stanowią związki (12a,b) oraz analogi idazoksanu (54a,b), gdzie wyższe powinowactwo wykazują enancjomery/diastereomery o konfiguracji [4(5)R]. Analizując wpływ konfiguracji na powinowactwo do receptorów I<sub>2</sub> oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznych wyraźnie lepsze wyniki uzyskano również dla związków o konfiguracji [4(5)S]. Wyjątek stanowią analogi idazoksanu oraz efaroksanu, w przypadku których najlepsze wyniki powinowactwa do receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych uzyskano dla diastereomerów o konfiguracji absolutnej [4(5)R].
8. Wprowadzenie podstawnika aminoetylowego do pierścienia imidazolinoliny prowadzi do otrzymania nowej grupy związków aktywnych względem układu sercowo-naczyniowego. Niektórym z przebadanych związków należy się szczególna uwaga ze względu na wielkość lub/i czas odpowiedzi (przewyższający czas eksperymentu): (32d, 35a, 36g, 50a). W dalszym etapie konieczna byłaby analiza zmienności rytmu serca oraz ciśnienia krwi, a także analiza wielogodzinna wywoływanych efektów – w przypadku leków działających na ośrodkowy układ nerwowy często ujawniają one swoją

aktywność dopiero po kilku dniach od rozpoczęcia ich stosowania. Efekty długofalowe w wykonanym doświadczeniu mogły zatem zostać przeoczone.

9. Wywołanie odpowiedzi sercowo-ciśnieniowej u szczurów przez pochodne 4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny wymaga podania znacznie większej dawki otrzymanych związków (rzędu mg/kg) niż ma to miejsce np. w przypadku klonidyny (rzędu  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).<sup>154</sup> Mimo wszystko, podczas badań wpływu imidazolin na układ sercowo-naczyniowy, dawki rzędu mg/kg pojawiają się w doświadczeniach na gryzoniach np. dla: moksonidyny i rilmenidyny.<sup>213,472</sup> Należy zauważyć, że moksonidyna i rilmenidyna należą do kolejnej generacji imidazolinowych leków przeciwnadciśnieniowych o mniej poważnych efektach ubocznych. Istnieje hipoteza mówiąca, że mniejsze efekty uboczne w przypadku rilmenidyny i moksonidyny wiążą się z ich mniejszą lipofilowością i tym samym zmniejszoną zdolnością do penetracji bariery krew/mózg.<sup>1</sup> Biorąc pod uwagę, że pochodne 4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny są również aktywne i znacznie bardziej hydrofilowe niż klonidyna, można by mieć przesłanki do dalszych badań nad efektami ubocznymi substancji aktywnych z grupy imidazolin zawierających podstawnik 4(5)-2-aminoetylowy.
  
10. Dotychczasowe doświadczenia nie wykazują znaczącej korelacji pomiędzy powinowactwem otrzymanych związków do receptorów imidazolinowych czy też  $\alpha_2$ -adrenergicznych, a wywoływanymi odpowiedziami sercowo-ciśnieniowymi. Więcej wniosków dotyczących tego zagadnienia można by wyciągnąć po przebadaniu szerszej grupy pochodnych 4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny względem ich wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Należałoby zatem poddać badaniom na zwierzętach pozostałe związki. W celu standaryzacji badań należałoby również wykonać analizę porównawczą efektów wywoływanych przez leki imidazolinowe oraz przez ich analogi otrzymane w tym projekcie .

## 6. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

### 6.1. Syntezy chemiczne

#### 6.1.1. Materiały i metody

Analog klonidyny (34a) został otrzymany przez dr inż. Aleksandrą Walkowiak z Katedry Technologii Leków i Biochemii Wydziału Chemicznego. Procedury syntezy *N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a,b) zostały opracowane przy współpracy z dr inż. Aleksandrą Walkowiak.

Zmierzone temperatury topnienia otrzymanych związków nie były korygowane. Widma <sup>1</sup>H NMR wykonano na aparacie Gemini Varian 200 MHz oraz Varian Unity Plus 500 MHz. Widma <sup>13</sup>C NMR wykonano na aparacie Gemini Varian 200 MHz. Skręcalność optyczną zmierzono na polarymetrze Autopol II firmy Rudolph Research. Analiza elementarna wykonana została na aparacie Carlo Erba CHNS-O-EA1180 dla C, H, N.

Widma MS zostały wykonane na aparacie Trio-3 firmy VG Wielka Brytania (jonizacja metodą FAB, gaz nośny – argon, matryca – gliceryna).

Do chromatografii kolumnowej stosowano:

- żel krzemionkowy – Silica Gel 60 (0,063-0,200 mm) firmy Merck;
- żel krzemionkowy silanizowany – Silica Gel 60 Silanized (0,063-0,200 mm) firmy Merck;
- Sephadex LH-20 firmy Pharmacia Fine Chemicals;
- Kationit Amberlit IRC-50;
- Anionit BIORAD AG1-X2;

Skład faz ruchomych podano w stosunku objętościowym.

Do chromatografii cienkowarstwowej używano płytek aluminiowych pokrytych żelem krzemionkowym – DC-Alufolien Kiesegel 60 firmy Merck. Stosowane układy rozwijające:

- układ 1 – *n*-propanol : woda (1 : 1);
- układ 2 – octan etylu : metanol : woda (5 : 1 : 0,75);
- układ 3 – *n*-butanol : kwas octowy : woda (4 : 1 : 1);
- układ 4 – *n*-propanol : 20 % NH<sub>3</sub> : chloroform (12 : 8 : 1);
- układ 5 – *n*-butanol : pirydyna : kwas octowy : woda (15 : 10 : 3 : 12);
- układ 6 – chloroform : metanol : woda (20 : 8 : 1);
- układ 7 – chloroform : metanol : woda (30 : 8 : 1);



- układ 8 – octan etylu : *n*-heksan (1 : 1);
- układ 9 – octan etylu : eter naftowy (tw. = 40-60 °C) (1 : 3);
- układ 10 – chloroform : metanol (10 : 1);
- układ 11 – chloroform : metanol (15 : 1);
- układ 12 – chloroform : metanol (4 : 1);
- układ 13 – chloroform : metanol : kwas octowy (4 : 1 : 0,1);
- układ 14 – chloroform : metanol : kwas octowy (6 : 1 : 0,1);
- układ 15 – chloroform : metanol (6 : 1);
- układ 16 – chloroform : metanol (5 : 1);
- układ 17 – octan etylu : *n*-heksan (1 : 4);
- układ 18 – toluen : eter dietylowy : metanol (4 : 4 : 1);
- układ 19 – chloroform : metanol (7 : 1);
- układ 20 – octan etylu : *n*-heksan (1 : 3);
- układ 21 – octan etylu : *n*-heksan (5 : 1);
- układ 22 – octan etylu : *n*-heksan (2 : 1);
- układ 23 – octan etylu : eter naftowy (tw. = 40-60 °C) (1 : 20);
- układ 24 – aceton : eter naftowy (tw. = 40-60 °C) (1 : 40);
- układ 25 – octan etylu : *n*-heksan (6 : 1);
- układ 26 – octan etylu : eter naftowy (tw. = 40-60 °C) (1 : 1);
- układ 27 – octan etylu : *n*-heksan (1 : 10);
- układ 28 – chloroform : metanol (20 : 1);
- układ 29 – octan etylu : eter naftowy (tw. = 40-60 °C) (1 : 6);
- układ 30 – chloroform : metanol (3 : 1);
- układ 31 – *n*-butanol : pirydyna : kwas octowy : woda (6 : 2 : 3 : 5);
- układ 32 – chloroform : aceton (7 : 3);
- układ 33 – chloroform : metanol (5 : 2);
- układ 34 – chloroform : metanol (20 : 3);

Odczynniki wywołujące:

- wywołувacz ninhydrynowy (dla związków z wolną grupą aminową):
  - ◆ 800 mg ninhydryny;
  - ◆ 400 ml metanolu;
  - ◆ 80 ml kwasu octowego;
  - ◆ 4 ml kolidyny;
- wywołувacz cerowo – molibdenowy o składzie:
  - ◆ 3,74 g  $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ;
  - ◆ 1,215 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ;
  - ◆ 6,27 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (95-96 %);
  - ◆ 83,5 ml wody;
- wywołувacz Dragendorffa (do wykrywania amin drugorzędowych, związków z pierścieniem imidazoliny):

Roztwór A:

  - ◆ 0,85 g  $\text{Bi}(\text{OH})(\text{NO}_3)_2$ ;
  - ◆ 10 ml kwasu octowego;
  - ◆ 40 ml wody;

Roztwór B:

  - ◆ 16 g KI;
  - ◆ 40 ml wody;

Oba roztwory zmieszano w stosunku 1:1.
- siarczan amonu:
  - ◆ 20 % roztwór wodny zawierający  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  oraz  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  w stosunku 1 : 1, do 100 ml tak przygotowanego roztworu dodaje się 4 ml stęż.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

### 6.1.1. Kwas (2S)-*N*<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowy (2a)

125 g (0,85 mola) kwasu L-glutaminowego (1a) rozpuszczono w 425 ml stężonego kwasu siarkowego i dodano 255 ml chloroformu. Kolbę podłączono do pochłaniacza z NaOH i wolno przez około 3 h dodawano 68 g (1,05 mola)  $\text{NaN}_3$  (silne pienienie i reakcja egzotermiczna). Następnie mieszaninę ogrzewano przez 5-6 godzin pod chłodnicą zwrotną w temperaturze około 50-60 °C. Po ochłodzeniu roztwór wylano na lód i oddzielono warstwę organiczną. Warstwę wodną zubożniono gorącym roztworem  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  a powstały osad odsączono i

przemyto dokładnie wodą. Przesącz zobojętniono do objętości około 500 ml. Kontrola chromatograficzna wykazała, iż jest to mieszanina substratu oraz kwasu 2,4-diaminobutanowego (TLC: układ 1: kwas glutaminowy:  $R_f = 0,67$ ; kwas 2,4-diaminobutanowy:  $R_f = 0,05$ ).

Do zatężonego przesączu dodano 100 g (0,5 mola)  $\text{Cu}(\text{AcO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  i powstały roztwór ogrzewano do wrzenia przez 1 h. Po ochłodzeniu ciemnogrnatowy roztwór doprowadzono do  $\text{pH} = 7,4$  i odsączono pozostałości octanu miedzi. Do przesączu dodano 500 ml dioksanu i przy silnym mieszaniu wolno wkropiono 62,5 ml chloromrówczanu benzylu. Jednocześnie roztwór zobojętniano stałym NaOH. Mieszanie kontynuowano przez noc. Odsączono powstały osad kompleksu miedziowego aminokwasów i przemyto wodą, etanolem oraz eterem dietylowym.

Następnie przeprowadzono rozkład kompleksu miedziowego - rozpuszczono 63,2g (0,17 mola) wersenianu dwusodowego w 1000 ml 1 M HCl i wolno, przy silnym mieszaniu dodawano kompleks miedziowy. Nierozpuszczony osad odsączono i odrzucono, natomiast przesącz wolno doprowadzono do  $\text{pH} = 4-5$  za pomocą 10 N NaOH. Pozostawiono do krystalizacji. Powstały osad odsączono i powtórzono operację rozkładania kompleksu miedziowego stosując 700 ml 1 M HCl oraz 14,88 g (0,04 mola) wersenianu disodowego. Otrzymano 56,5 g (26,4 %) kwasu (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (2) w postaci białego osadu (tt. = 225-227 °C), lit. (235-236 °C),<sup>443</sup> (234-236 °C),<sup>444</sup> (223 °C),<sup>445</sup> (238-240 °C),<sup>446</sup> (240-242 °C).<sup>447</sup> TLC: układ 2,  $R_f = 0,31$ ; układ 4,  $R_f = 0,66$ .  $[\alpha]_D^{24} +20,2$  (*c* 2, 0,1 M HCl).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,82-2,00 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,15 (ddd,  $J_1 = 7,4$ ,  $J_2 = 13,7$ ,  $J_3 = 8,3$ , 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,92 (dd,  $J_1 = 5,3$ ,  $J_2 = 10,9$ , 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)COOH), 5,05 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,28-7,33 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH), 8,08-8,17 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O + TFA): 32,7, 39,1, 53,2, 70,0, 130,6, 131,2, 131,6, 139,1, 161,4, 174,4.

Anal. Elemen. dla C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 57,13, H, 6,39, N, 11,10. Znaleziono: C, 57,04, H, 6,43, N, 10,97.

### 6.1.2. Kwas (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowy (2b)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą na syntezę kwasu (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (2a). Wychodząc z 50 g (0,34 mola) kwasu D-glutaminowego (1b) uzyskano 19,7 g (23 %) produktu (tt. = 231-232 °C). TLC: układ 2,  $R_f = 0,31$ ; układ 4,  $R_f = 0,66$ .  $[\alpha]_D^{24} -20,2$  (*c* 2, 0,1 M HCl).

### 6.1.3. Amid kwasu (2S)-N<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (3a)

51,3 g (0,204 mola) kwasu (2S)-N<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (2a) rozpuszczono w 270 ml 5,7 M HCl w absolutnym MeOH i 150 ml absolutnego MeOH. Mieszaninę szczelnie zamkniętą pozostawiono na 48 h w temperaturze pokojowej. Następnie odparowano frakcje lotne a pozostały osad rozpuszczono w 2 l CHCl<sub>3</sub> i przemywano nasyconym wodnym roztworem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> do pH alkalicznego około 9. Warstwę organiczną oddzielono, osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub> i odparowano otrzymując 40,7 g (75 %) estru w postaci żółtawego oleju. TLC: układ 2, R<sub>f</sub> = 0,60; układ 3, R<sub>f</sub> = 0,76;

Otrzymany oleisty ester rozpuszczono w 400 ml 24 % NH<sub>3</sub> w MeOH i pozostawiono pod kontrolą TLC na 72 h w temperaturze pokojowej. Następnie odparowano otrzymując biały osad amidu (3a): 38,4 g (100 %) (tt. = 112-114 °C). TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,63; układ 4, R<sub>f</sub> = 0,81.  $[\alpha]_D^{24} +4,3$  (c 2, EtOH).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,80-1,92 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,03-3,17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,72 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,8, *J*<sub>2</sub> = 11,8, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOH), 5,03 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,95 (s, 1H, NH), 7,28-7,39 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,61 (s, 1H, NH), 7,87 (s, 1H, NH), 8,11 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 35,5, 38,0, 52,9, 65,5, 128,0, 128,6, 137,5, 156,4, 177,6.

Anal. Elemen. dla C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 57,36; H, 6,82; N, 16,72. Znaleziono: C, 57,23; H, 6,70; N, 16,65.

### 6.1.4. Amid kwasu (2R)-N<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (3b)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą na syntezę amidu kwasu (2S)-N<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (3a). Wychodząc z 17,00 g (67,5 mmola) kwasu (2R)-N<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanowego (2b) uzyskano 12,53 g amidu (74 %), (tt. = 112-114 °C). TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,63; układ 4, R<sub>f</sub> = 0,81.  $[\alpha]_D^{24} -4,3$  (c 2, EtOH).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,80-1,92 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,04-3,16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,73 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,7, *J*<sub>2</sub> = 11,8, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOH), 5,03 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,93 (s, 1H, NH), 7,26-7,39 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,61 (s, 1H, NH), 7,87 (s, 1H, NH), 8,14 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>).

### 6.1.5. (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (4a)

20,9 g (83,3 mmola) amidu kwasu (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (3a) zawieszono w 480 ml bezwodnego THF. W atmosferze bezwodnego argonu roztwór ochłodzono w łaźni z lodem, a następnie wolno dodano 150 ml 2,8 M (420 mmoli) borowodoru w THF. Roztwór powoli doprowadzono do temperatury pokojowej, a następnie ogrzewano w temperaturze ok. 55 °C przez 5 h. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej w łaźni z lodem wolno dodano 160 ml absolutnego MeOH i pozostawiono na około 12 h (przez noc) w temperaturze pokojowej. Następnie dodano 36,5 ml 5,7 M HCl w absolutnym MeOH i odparowano otrzymany roztwór pod próżnią. Otrzymany olej rozpuszczono w 150 ml absolutnego MeOH i ponownie odparowano pod próżnią. Ostatnią czynność powtórzono trzykrotnie. Uzyskany żółtawy olej rozpuszczono w 100 ml H<sub>2</sub>O, zakwaszono stęż. HCl do pH = 2 i przemyto 3 x 50 ml Et<sub>2</sub>O. Następnie warstwę wodną nasycono stałym NaCl, zalkalizowano 10 N NaOH do pH = 12 - 13 i ekstrahowano 8 x 150 ml Et<sub>2</sub>O. Warstwę organiczną osuszone bezw. MgSO<sub>4</sub> i odparowano uzyskując 13,23 g (67 %) (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a), stosowanego do kolejnych reakcji bez dalszego oczyszczania. Związek w miarę potrzeb oraz do przechowywania przeprowadzano w chlorowodorek stosując 5,5 M HCl w MeOH. TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,47; układ 4, R<sub>f</sub> = 0,66. [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -3,4 (c 2, EtOH).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,68-1,82 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,02-3,07 (m, 2H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,12-3,17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,34-3,43 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 7,25-7,40 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH), 7,83-8,25 (szeroki sygnał, 6H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 30,7, 36,5, 41,1, 47,3, 65,7, 128,0, 128,7, 137,3, 156,4.

Anal. Elemen. dla C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 46,46; H, 6,82; N, 13,55. Znaleziono: C, 46,50; H, 6,74; N, 13,67.

### 6.1.6. (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (4b)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą na syntezę (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a). Wychodząc z 10 g (39,8 mmola) amidu kwasu (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-2,4-diaminobutanowego (3b) otrzymano 7,90 g (64 %) dichlorowodoru (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b). TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,47; układ 4, R<sub>f</sub> = 0,66. [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +3,4 (c 2, EtOH).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,68-1,82 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,02-3,07 (m, 2H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,12-3,17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,34-3,43 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 7,25-7,40 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH), 7,83-8,25 (szeroki sygnał, 6H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>).

### 6.1.7. (2S)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (5a)

Do 1,55 g (6,54 mmola) (2S)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) rozpuszczonego w 30 ml MeOH dodano 2,85 g (13,06 mmola) diwęglanu di-*tert*-butylu oraz 1,82 ml (13,06 mmola) Et<sub>3</sub>N. Roztwór mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h, a następnie odparowano pod próżnią. Oleistą pozostałość rozpuszczono w 100 ml AcOEt i przepłukano 3 x 30 ml 1 M KHSO<sub>4</sub>. Warstwę organiczną osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub> i odparowano uzyskując biały osad. Produkt oczyszczano na kolumnie z żelem krzemionkowym w układzie AcOEt : eter naftowy 1 : 1,5, a następnie przekrystalizowano z układu AcOEt / heksan. Otrzymano 2,0 g produktu (5a) (70 %) w postaci białego osadu (tt. = 118-120 °C), Lit.<sup>430</sup>(122-123 °C). TLC: układ 8, R<sub>f</sub> = 0,53; układ 9, R<sub>f</sub> = 0,24. [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -23,9 (c 2, EtOH) (Lit.<sup>430</sup> [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -23,8, (c 2, EtOH)).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1,42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C) 1,65-1,74 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,95-3,04 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,08-3,27 (m, 2H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,44-3,54 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,63-3,72 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 4,76-4,85 (szeroki sygnał, 1H, NH), 4,96-5,03 (szeroki sygnał, 1H, NH), 5,10 (układ AB, J<sub>1</sub> = 12,2, J<sub>2</sub> = 23,4, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,63-6,71 (szeroki sygnał, 1H, NH), 7,28-7,38 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 29,1, 33,9, 39,1, 45,7, 50,3, 67,7, 80,4, 129,1, 129,2, 129,7, 138,7, 158,7, 158,9, 159,0.

Anal. Elemen. dla C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C, 60,39; H, 8,06; N, 9,60. Znaleziono: C, 60,24; H, 8,00; N, 9,71.

### 6.1.8. (2R)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (5b)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą na otrzymywanie (2S)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (5a). Wychodząc z 1,50 g (6,33 mmola) (2R)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b) otrzymano 2,02 g (73 %) produktu (tt. = 118-120 °C) (5b). TLC: układ 8, R<sub>f</sub> = 0,53; układ 9, R<sub>f</sub> = 0,24. [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +23,8.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1,42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C) 1,67-1,75 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,95-3,05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,10-3,30 (m, 2H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,44-3,54 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,63-3,72 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 4,75-4,85 (szeroki sygnał, 1H, NH), 4,96-5,05 (szeroki sygnał, 1H, NH), 5,10 (układ AB, J<sub>1</sub> = 12,2, J<sub>2</sub> = 23,4, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,63-6,70 (szeroki sygnał, 1H, NH), 7,28-7,38 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

### 6.1.9. (2S)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (6a)

1,70 g (3,89 mmola) (2S)-N<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (5a) rozpuszczono w 40 ml MeOH oraz dodano 0,8 ml AcOH. Roztwór poddano 4 h wodorolizacji z zastosowaniem 5 % Pd / C (150 mg), przy nadciśnieniu wodoru rzędu 0,1 atm. Katalizator odsączono, mieszaninę reakcyjną odparowano pod próżnią. Oleistą pozostałość rozpuszczono w 1 M KHSO<sub>4</sub> (40 ml) i przepłukano Et<sub>2</sub>O (20 ml). Warstwę wodną nasycono NaCl, zalkalizowano 1 M NaOH i ekstrahowano Et<sub>2</sub>O (4 x 40 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub> i odparowano pod próżnią uzyskując oleisty produkt (6a), krystalizujący podczas dłuższego przechowywania. Otrzymano: 1,12 g (95 %), (tt. = 75-77 °C), lit.(78-80 °C),<sup>430</sup> (76-78 °C).<sup>431</sup> Produkt był także izolowany w postaci octanu, poprzez rozpuszczenie w Et<sub>2</sub>O i dodanie odpowiedniego ekwiwalentu AcOH. Octan (2S)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu krystalizował z Et<sub>2</sub>O w postaci białego osadu, (tt. = 130-131 °C). TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,69; układ 4, R<sub>f</sub> = 0,83. [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -7,2 (c 2, EtOH).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1,43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C) 1,52-1,58 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,81-1,90 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>), 2,82-2,88 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 2,95-3,05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,15-3,30 (m, 2H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,65-3,78 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 4,95-5,20 (szeroki sygnał, 4H, NH), 5,43-5,48 (szeroki sygnał, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 24,4, 29,0, 32,3, 38,3, 45,3, 49,3, 80,6, 80,8, 159,0, 180,4.

Anal. Elemen. dla C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C, 52.87; H, 9.15; N, 11.56. Znaleziono: C, 52.90; H, 9.05; N, 11.48.

### 6.1.10. (2R)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (6b)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą na otrzymywanie (2S)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu. Wychodząc z 1 g (2,29 mmola) (2R)-N<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu, otrzymano 638 mg (92 %) produktu. (tt. = 74-76 °C), lit.(78-80 °C),<sup>430</sup> (76-78 °C).<sup>431</sup>

TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,70; układ 4, R<sub>f</sub> = 0,85. [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +7,0 (c 2, EtOH).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1,42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C) 1,52-1,58 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,80-1,90 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>), 2,84-2,90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 2,95-3,05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,15-3,30 (m, 2H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,65-3,80 (m,

1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 4,95-5,20 (szeroki sygnał, 4H, NH), 5,45-5,48 (szeroki sygnał, 1H, NH).

#### 6.1.11. (2S)-N<sup>4</sup>-acetylo-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (7a)

265 mg (0,87 mmola) (2S)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (6a) rozpuszczono w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oraz dodano 0,12 ml (0,87 mmola) Et<sub>3</sub>N. Po ochłodzeniu roztworu w łaźni z lodem, wolno wkroplono 0,165 ml (1,75 mmola) Ac<sub>2</sub>O. Mieszano przez 2 h w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu rozpuszczalników pod próżnią oleistą pozostałość rozpuszczono w 30 ml AcOEt i przepłukano 1 x 20 ml nasyconego roztworu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oraz 1 x 20 ml 1 M NaHSO<sub>4</sub>. Warstwę organiczną osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub> i zatężono do wytrącenia osadu. Przekrystalizowano z układu AcOEt / heksan. Otrzymano 269 mg (90 %) (7a) (tt. = 132-134 °C), lit.<sup>427</sup> (tt. = 130-131 °C – dla racematu). TLC: układ 2, R<sub>f</sub> = 0,74. [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> –27.0 (c 2, EtOH).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (s, 18H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1,60-1,83 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,77-2,98 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,05-3,32 (m, 2H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,55-3,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 4,70-4,88 (szeroki sygnał, 1H, NH), 5,05-5,20 (szeroki sygnał, 1H, NH), 6,55-6,72 (szeroki sygnał, 1H, NH).

#### 6.1.12. (2S)-N<sup>4</sup>-acetylo-1,2,4-triaminobutan (8a)

Do 269 mg (0,78 mmola) (2S)-N<sup>4</sup>-acetylo-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (7a) dodano 3 ml schłodzonego do około 5 °C kwasu trifluorooctowego i pozostawiono na 1 h w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu uzyskano oleisty produkt w postaci soli ditrifluorooctanowej.

Analogicznie stosowano 2,3 N roztwór HCl w dioksanie do otrzymania dichlorowodorku (2S)-N<sup>4</sup>-acetylo-1,2,4-triaminobutanu. Produkt krystalizował z oleju jako bardzo higroskopijny biały osad. Lit.<sup>427</sup> (tt. = 224-226 °C – dla racematu).

Wolne diaminy w obu przypadkach uzyskiwano w identyczny sposób: sól (2S)-N<sup>4</sup>-acetylo-1,2,4-triaminobutanu rozpuszczono w 1 ml H<sub>2</sub>O i naniesiono na złoże BIORAD AG1-X2 / HO<sup>-</sup>. (2S)-N<sup>4</sup>-Acetylo-1,2,4-triaminobutan w postaci wolnej diaminy eluowano wodą. Po odparowaniu otrzymano 109 mg (96 %) oleistego produktu.

Dla dichlorowodorku (2S)-N<sup>4</sup>-acetylo-1,2,4-triaminobutanu stosowano również metodę polegającą na zobojętnieniu soli diaminy rozpuszczonej w bezw. EtOH poprzez dodanie 582 μl (1,56 mmola) 2,68 M roztworu EtONa w EtOH. Następnie odsączano wytrącony NaCl i od-



parowywano rozpuszczalnik pod próżnią. Do dalszych etapów związek był stosowany bez dalszego oczyszczania. TLC: układ 4,  $R_f = 0,58$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$  + TFA): 1,57-1,80 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,82 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3,03-3,22 (m, 4H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ) 3,30-3,38 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 7,78-8,25 (szeroki sygnał, 7H,  $\text{NH}$ ).

#### 6.1.13. (2R)- $N^4$ -acetylo- $N^1,N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutan (7b)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą syntezy (2S)- $N^4$ -acetylo-1,2,4-triaminobutanu (7a). Wychodząc z 250 mg (0,82 mmola) (2R)- $N^1,N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (6b) otrzymano 256 mg (90 %) (2R)- $N^4$ -acetylo- $N^1,N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (7b). (tt. = 131-133 °C), lit.<sup>427</sup> (132-133 °C – dla racematu). TLC: układ 2,  $R_f = 0,74$ .  $[\alpha]_D^{24} +27.3$  (c 2, EtOH).

#### 6.1.14. (2R)- $N^4$ -acetylo-1,2,4-triaminobutan (8b)

Usuwanie osłony *tert*-butoksykarbonylowej przeprowadzono zgodnie z procedurą syntezy (2S)- $N^4$ -acetylo-1,2,4-triaminobutanu. Wychodząc z 200 mg (0,58 mmola) (2R)- $N^4$ -acetylo- $N^1,N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (7b) uzyskano 127 mg (95 %) produktu (8b) w postaci oleju. TLC: układ 4,  $R_f = 0,64$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$  + TFA): 1,55-1,80 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,81 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3,00-3,25 (m, 4H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ) 3,30-3,40 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 7,80-8,25 (szeroki sygnał, 7H,  $\text{NH}$ ).

#### 6.1.15. (2S)- $N^4,N^4$ -dimetylo-1,2,4-triaminobutan (10)

Do 785 mg (2,59 mmola) (2S)- $N^1,N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (6a) rozpuszczonego w 8 ml acetonitrylu dodano 2,08 ml (25,90 mmola) 37 % formaliny oraz 550 mg (8,28 mmola) 95 %  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ . Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 5-6 h w temperaturze pokojowej. Frakcje lotne usunięto przez odparowanie pod próżnią, natomiast pozostałość rozpuszczono w 200 ml 1 M  $\text{KHSO}_4$  i przepłukano  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 100 ml). Warstwę organiczną odrzucono, natomiast warstwę wodną zalkalizowano 10 M  $\text{NaOH}$ , nasycono  $\text{NaCl}$ , a następnie ekstrahowano  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 150 ml). Warstwę eterową osuszono bezw.  $\text{MgSO}_4$  i odparowano pod próżnią. Produkt oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na silanizowanym żelu krzemionkowym, stosując jako eluent *i*-PrOH. Otrzymano 735 mg (86 %) (2S)-

$N^1, N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo- $N^4, N^4$ -dimetylo-1,2,4-triaminobutanu. (9) TLC: układ 3,  $R_f = 0,50$ .  $[\alpha]_D^{24} -5,2$  ( $c$  2, EtOH)

Do 700 mg (2,11 mmola) (2*S*)- $N^1, N^2$ -di-*tert*-butoksykarbonylo- $N^4, N^4$ -dimetylo-1,2,4-triaminobutanu (9) dodano 10 ml 2,3 M HCl w dioksanie i pozostawiono na 30 min. w temperaturze pokojowej. Następnie frakcje lotne odparowano, a pozostałość przemyto Et<sub>2</sub>O. Czystość produktu: trichlorowodoru (2*S*)- $N^4, N^4$ -dimetylo-1,2,4-triaminobutanu (10) była wystarczająca do zastosowania otrzymanego związku w kolejnych etapach syntezy. Otrzymano: 507 mg (100 %). TLC: układ 4,  $R_f = 0,63$ ; układ 31,  $R_f = 0,32$ .  $[\alpha]_D^{24} -2,3$  ( $c$  2, EtOH).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,87-2,08 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,78 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,03-3,24 (m, 4H, HNCH<sub>2</sub>CH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,37-3,50 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)CH<sub>2</sub>), 8,00-8,30 (szeroki sygnał, 6H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 9,70-9,90 (szeroki sygnał, 1H, NH).

#### 6.1.16. Chlorowodorek [4(5*S*)-4(5)-(N-benzyluksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazolin] (11a)

1114 mg (3,6 mmola) dichlorowodoru (2*S*)- $N^4$ -benzyluksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) rozpuszczono w 7 ml 99,5% EtOH. Do powstałego roztworu dodano 1 ml (7,2 mmola) Et<sub>3</sub>N i 412 mg 3,96 mmola) octanu formamidyny. Reakcję prowadzono przez 24 h w temperaturze pokojowej. Po usunięciu rozpuszczalnika przez odparowanie do oleistej pozostałości dodano 40 ml H<sub>2</sub>O, 1M NaOH doprowadzono do pH = 12, a następnie ekstrahowano CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 30 ml). Warstwę organiczną osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i odparowano. Uzyskany produkt przeprowadzono w chlorowodorek z zastosowaniem 5,5 M HCl w MeOH, a następnie oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent układ CHCl<sub>3</sub> : MeOH : H<sub>2</sub>O 20 : 8 : 1. Produkt przekrystalizowano z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O, otrzymano 952 mg (73 %) chlorowodoru imidazolin (11a) (tt. = 149-151 °C). TLC: układ 3,  $R_f = 0,51$  układ 4,  $R_f = 0,70$ ; układ 5,  $R_f = 0,64$ ; układ 6,  $R_f = 0,19$ .

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,55-1,80 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,00-3,28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,42 (dd,  $J_1 = 8,2$ ,  $J_2 = 11,4$ , 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,83 (t,  $J = 11,4$ , 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,08-4,22 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,00 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 7,25-7,95 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH), 8,36 (s, 1H, HNCHN).

#### 6.1.17. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny (dibromowodorek [4(5)*S*]-4,5-dihydrohistaminy) (12a)

Do 48 mg (0,17 mmola) chlorowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (11a) dodano 0,5 ml HBr w AcOH i pozostawiono na 2 h w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowano pod próżnią i oczyszczono oleisty produkt z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20 stosując jako eluent MeOH. Produkt (14a) strącono z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O otrzymano 43 mg (93 %) bardzo higroskopijnego osadu (12a). TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,14.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,75-1,95 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,78-3,00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,54 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,4, *J*<sub>2</sub> = 11,5; 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,91 (t, *J* = 11,5, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,25-4,38 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,70-8,20 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8,57 (s, 1H, HNCHN), 10,24 (s, 1H, NH), 10,40 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (500 MHz, MeOD): 33,6, 36,7, 50,4, 55,9, 158,3.

MS FAB MH<sup>+</sup> 114 (Obl. dla C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> M = 113,2).

#### 6.1.18. Dibromowodorek [4(5)*R*]-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny (dibromowodorek [4(5)*R*]-4,5-dihydrohistaminy) (12b)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą syntezy chlorowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (11a) oraz [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny (12a). Wychodząc z 1200 mg (3,87 mmola) (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b) otrzymano 763 mg (70 %) chlorowodorku [4(5)*R*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (11b) (tt. = 149-151 °C). TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,51; układ 4, R<sub>f</sub> = 0,70; układ 5, R<sub>f</sub> = 0,64; układ 6, R<sub>f</sub> = 0,19.

Usuwanie osłony benzylloksykarbonylowej przeprowadzono zgodnie z procedurą syntezy dibromowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny (12a). Wychodząc z 200 mg (0,70 mmola) chlorowodorku [4(5)*R*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny otrzymano 180 mg (93 %) produktu (12b) w postaci bardzo higroskopijnego osadu. TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,14.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,78-1,95 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,80-2,97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,55 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,4, *J*<sub>2</sub> = 11,5; 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,92 (t, *J* = 11,5, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,25-4,35 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,70-8,20 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8,53 (s, 1H, HNCHN), 10,25 (s, 1H, NH), 10,42 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (500 MHz, MeOD): 33,6, 36,7, 50,4, 55,9, 158,3.

MS FAB MH<sup>+</sup> 114 (Obl. dla C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> M = 113,2).

### 6.1.19. [4(5)*S*]-4(5)-(N-acetylo-2-aminoetylo)imidazolina (13)

#### Metoda A. Octan [4(5)*S*]-4(5)-(2-acetyloaminoetylo)imidazoliny

58 mg (0,4 mmola) (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-acetylo-1,2,4-triaminobutanu (8a) rozpuszczono w 0,8 ml 99,9 % EtOH i dodano 47 mg (0,45 mmola) octanu formamidyny. Roztwór mieszano przez 24 h w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu frakcji lotnych pod próżnią produkt strącono w postaci oleju z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O a następnie oczyszczono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20 stosując jako eluent MeOH. Otrzymano 61 mg (71 %) octanu imidazoliny (13) w postaci oleju. TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,70 ; układ 3, R<sub>f</sub> = 0,28.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, MeOD): 1,70-2,05 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) 1,91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,15-3,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,56 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,7, *J*<sub>2</sub> = 11,5, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,96 (t, *J* = 11,5, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,15-4,40 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 8,20 (s, 1H, NCHNH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 22,9, 36,4, 36,7, 51,3, 57,2, 158,3, 173,9, 180,5.

MS FAB MH<sup>+</sup> 156 (Obl. dla C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O M = 155,2).

#### Metoda B. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-acetyloaminoetylo)imidazoliny

Do 172 mg (0,79 mmola) dichlorowodoru (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-acetylo-1,2,4-triaminobutanu (8a) dodano 7 ml bezw. EtOH i 0,3 ml (1,70 mmola) 98 % ortomrówczanu etylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez noc. Następnie frakcje lotne odparowano pod próżnią, a pozostałość oczyszczono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20 stosując jako eluent MeOH. Otrzymano 137 mg (91 %) chlorowodoru imidazoliny (13). TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,70; układ 3, R<sub>f</sub> = 0,28; układ 31, R<sub>f</sub> = 0,62.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,60-1,78 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) 1,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,05-3,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,45 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,0, *J*<sub>2</sub> = 11,4, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,85 (t, *J* = 11,4, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,10-4,29 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 8,49 (s, 1H, NCHNH), 9,70-10,45 (szeroki sygnał, 3H, NH).

#### 6.1.20. Dichlorowodorek [4(5S)-4(5)-(N,N-dimetylo-2-aminoetylo)imidazoliny (14)

Do 47 mg (0,195 mmola) trichlorowodoru (*2S*)-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>4</sup>-dimetylo-1,2,4-triaminobutanu (10) dodano 1,5 ml bezw. EtOH oraz 65  $\mu$ l (0,290 mmola) ortomrówczanu etylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 5 h. Frakcje lotne odparowano pod próżnią, a następnie oczyszczono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20 stosując jako eluent MeOH. Otrzymano: 40 mg (95 %) produktu (14) w postaci oleju. TLC: układ 4:  $R_f = 0,70$ ; układ 31,  $R_f = 0,40$ .

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,97 (q,  $J_1 = 7,3$ ,  $J_2 = 15,1$ , 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,73 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,74 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,05-3,22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,54 (dd,  $J_1 = 7,3$ ,  $J_2 = 11,7$ , 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,90 (t,  $J = 11,7$ , 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,28-4,38 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 8,54 (s, 1H, NCHNH), 10,18-10,35 (szeroki sygnał, 3H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 31,2, 43,9, 51,2, 55,2, 56,0, 158,9.

MS FAB MH<sup>+</sup> 142 (Obl. dla C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> M = 141,2).

#### 6.1.21. Bromowodorek [4(5S)-2-amino-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (15a)

Do 532 mg (2,24 mmola) (*2S*)-*N*<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) rozpuszczonego w 10 ml bezw. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i schłodzonego w łaźni z lodem dodano 0,9 ml (2,70 mmola) 3 M roztworu BrCN w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reakcję prowadzono przez 2 h w temperaturze pokojowej, a następnie usunięto frakcje lotne pod próżnią. Oleistą pozostałość oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent układ CHCl<sub>3</sub> : MeOH : H<sub>2</sub>O 30 : 8 : 1. Otrzymano 434 mg (78%) bromowodoru [4(5S)-2-amino-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (15a) w postaci oleju. TLC: układ 3,  $R_f = 0,66$ ; układ 4,  $R_f = 0,68$ , układ 7,  $R_f = 0,20$ .

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,50-1,80 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,95-3,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,18 (dd,  $J_1 = 6,9$ ,  $J_2 = 9,4$ , 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,64 (t,  $J = 9,4$ , 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,82-4,05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,03 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 7,15-7,55 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,69 (s, 2H, NH), 7,82 (s, 1H, NH), 8,05 (s, 1H, NH).

#### 6.1.22. Dibromowodorek [4(5S)-2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny (dibromowodorek [4(5S)-2-amino-4,5-dihydrohistaminy) (16a)

Do 247 mg (0,72 mmola) bromowodoru [4(5S)-2-amino-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (15a) dodano 2 ml HBr w AcOH i po rozpuszczeniu pozostawiono na

3 h w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowano z frakcji lotnych, a produkt krystalizowano z układu MeOH/*i*-PrOH/Et<sub>2</sub>O otrzymując 204 mg (98 %) dibromowodorku [4(5)*S*]-2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazolin (16a) (tt. = 175-177 °C). TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,10; układ 4, R<sub>f</sub> = 0,11.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,65-2,10 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,65-3,00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,21 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6,6, *J*<sub>2</sub> = 9,5, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,65 (t, *J* = 9,5, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,85-4,20 (szeroki sygnał, 3H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>, NH), 7,78 (s, 1H, NH), 7,85-8,10 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8,25 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 34,1, 37,6, 49,5, 54,5, 161,3.

MS FAB MH<sup>+</sup> 129 (Obl. dla C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub> M = 128,2).

#### 6.1.23. Dibromowodorek [4(5)*R*]-2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazolin (dibromowodorek [4(5)*R*]-2-amino-4,5-dihydrohistaminy) (16b)

Reakcję przeprowadzono zgodnie z procedurą syntezy bromowodorku [4(5)*S*]-2-amino-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-amino)imidazolin (15a) oraz dibromowodorku [4(5)*S*]-2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazolin (16a). Wychodząc z 300 mg (1,61 mmola) (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b) otrzymano 249 mg (75 %) bromowodorku [4(5)*R*]-2-amino-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazolin (15b) w postaci oleju. TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,66; układ 4, R<sub>f</sub> = 0,68, układ 7, R<sub>f</sub> = 0,20.

Ośłonę benzyloksykarbonylową usunięto analogicznie jak miało to miejsce w przypadku enancjomeru [4(5)*S*]. Wychodząc z 249 mg (0,72 mmola) bromowodorku [4(5)*R*]-2-amino-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazolin (15b) otrzymano 206 mg (98 %) produktu (16b). (tt. = 175-177 °C). TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,10; układ 4, R<sub>f</sub> = 0,11.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,72-1,88 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,75-2,93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,24 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6,5, *J*<sub>2</sub> = 9,8, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,68 (t, *J* = 9,8, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,95-4,05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,65-7,92 (szeroki sygnał, 5H, NH), 7,95 (s, 1H, NH), 8,34 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 33,8, 37,2, 49,2, 54,2, 160,9.

MS FAB MH<sup>+</sup> 129 (Obl. dla C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub> M = 128,2).

#### 6.1.24. Bromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(N-acetylo-2-aminoetylo)-2-aminoimidazolin (17a)

Do 53 mg (0,366 mmola) (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-acetylo-1,2,4-triaminobutanu (8a) dodano 1 ml bezwodnego CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i schłodzono powstałą mieszaninę w łaźni z lodem. Następnie wkroplono 146 μl

(0,439 mmola) 3 M roztworu BrCN w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez noc. Po odparowaniu frakcji lotnych pod próżnią produkt oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20 stosując jako eluent MeOH. Otrzymano 80 mg (87 %) bromowodorku [4(5*S*)]-4(5)-(2-acetyloaminoetylo)-2-aminoimidazoliny (17a) w postaci oleju. TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,35.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,53-1,75 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,03-3,16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,17-3,29 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,64-3,76 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,82-4,03 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,60-8,05 (szeroki sygnał, 5H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 22,9, 36,2, 36,9, 49,2, 55,1, 161,3, 174,0.

MS FAB MH<sup>+</sup> 171 (Obl. dla C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O M = 170,2).

#### 6.1.25. Bromowodorek [4(5*R*)]-4(5)-(N-acetylo-2-aminoetylo)-2-aminoimidazoliny (17b)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą syntezy [4(5*S*)]-4(5)-(N-acetylo-2-aminoetylo)-2-aminoimidazoliny (17a). Wychodząc z 100 mg (0,69 mmola) (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-acetylo-1,2,4-triaminobutanu (8b) uzyskano 138 mg (80 %) produktu (17b) w postaci oleju. TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,35.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,53-1,70 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,03-3,16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,19 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6,8, *J*<sub>2</sub> = 9,8 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,66 (t, *J* = 9,8, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,83-3,94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,60-8,05 (szeroki sygnał, 5H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 22,9, 36,2, 36,9, 49,2, 55,1, 161,3, 174,0.

MS FAB MH<sup>+</sup> 171 (Obl. dla C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O M = 170,2).

#### 6.1.26. Dibromowodorek [4(5*S*)]-2-amino-4(5)-(N,N-dimetylo-2-aminoetylo)imidazoliny (18)

Do 133 mg (0,553 mmola) trichlorowodorku (2*S*)-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>4</sup>-dimetylo-1,2,4-triaminobutanu (10) dodano 3 ml bezw. EtOH oraz 413 μl (1,106 mmola) 2,68 M EtONa w EtOH. Powstały osad odsączono i przemyto 1 ml bezw. EtOH. Przesącz i popłuczyny połączone i do uzyskanego w ten sposób roztworu monochlorowodorku (2*S*)-1,2,4-triaminobutanu dodano 222 μl (0,664 mmola) 3 M BrCN w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Powstały roztwór mieszano przez noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowano pod próżnią. Pozostałość strącono z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O. Produkt przeprowadzono w dibromowodorek stosując HBr w AcOH, a następnie oczyszczono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20, stosując jako eluent

MeOH. Otrzymano 169 mg (96 %) imidazoliny (16). TLC: układ 4,  $R_f = 0,65$ ; układ 31,  $R_f = 0,49$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$  + TFA): 1,81-1,99 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,74 (s, 3H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,76 (s, 3H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,95-3,35 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,60-3,77 (t,  $J = 9,5$ , 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,90-4,10 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 7,65-8,30 (szeroki sygnał, 5H,  $\text{NH}$ ), 9,65-10,16 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz, MeOD): 31,3, 44,1, 44,2, 50,2, 54,6, 55,4, 161,2.

MS FAB  $\text{MH}^+$  157 (Obl. dla  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_4$   $M = 156,2$ ).

#### 6.1.27. Jodowoderek [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-etylomerkaptomidazoliny (20)

388 mg (1,25 mmola) dichlorowodoru (2*S*)- $N^4$ -benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) rozpuszczono w 4 ml  $\text{H}_2\text{O}$  i 8 ml EtOH. Dodano 0,35 ml (2,5 mmola)  $\text{Et}_3\text{N}$ . Po schłodzeniu mieszaniny w łaźni z lodem, silnie mieszając wkroplono 0,38 ml (5 mmoli)  $\text{CS}_2$ . Mieszaninę reakcyjną ogrzewano 5 h w temperaturze 60 °C. Po schłodzeniu dodano 0,2 ml stężonego HCl, kolbę podłączono do pochłaniacza ze stałym NaOH (silne wydzielanie  $\text{H}_2\text{S}$ ) i ogrzewano roztwór przez 9 h w temperaturze 100 °C.

Po ochłodzeniu i odparowaniu rozpuszczalników, do mieszaniny poreakcyjnej dodano 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  i doprowadzono roztwór do  $\text{pH} = 2$  za pomocą 1 M  $\text{KHSO}_4$ . Produkt ekstrahowano  $\text{CHCl}_3$  (3 x 30 ml), Warstwę organiczną osuszono bezw.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a następnie odparowano uzyskując [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazolidyno-2-tion (19) w postaci żółtawego oleju. Produkt oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent układ chloroform : aceton 5 : 1. Otrzymano 289 mg (83 %) produktu (19) w postaci żółtawego oleju (83 %). TLC: układ 32,  $R_f = 0,57$ .

788 mg (2,82 mmola) [4(5)*S*]-4(5)-(2-benzylloksykarbonyloaminoetylo)imidazolidyno-2-tionu (19) rozpuszczono w 20 ml MeOH i dodano 340  $\mu\text{l}$  (4,2 mmola) jodku etylu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 2 h. Przebieg reakcji kontrolowano za pomocą TLC: układ 32,  $R_f = 0,24$ ; układ 2,  $R_f = 0,55$ . Po ochłodzeniu mieszaninę poreakcyjną odparowano pod próżnią, uzyskując 1229 mg (100%) produktu (20) w postaci żółtawego oleju, który był stosowany w kolejnym etapie bez dalszego oczyszczania.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1,36 (t,  $J = 7,0$ , 3H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,85-2,00 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 3,05-3,40 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,45-3,60 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ),



3,95-4,10 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,20-4,40 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,05 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,05 (s, 1H, NH), 7,15-7,40 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9,10-9,40 (szeroki sygnał, 2H, NH).

#### 6.1.28. Chlorowodorek [4(5)S]-2-benzyloamino-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (21)

1087 mg (2,50 mmola) jodowodorku [4(5)S]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-etylmerkaptoimidazoliny (20) rozpuszczono w 18 ml *t*-BuOH i dodano 0,44 ml (5 mmoli) benzyloaminy. Układ podłączono do pochłaniacza ze stałym NaOH. Mieszaninę ogrzewano przez 5 h w temperaturze wrzenia. Następnie odparowano frakcje lotne pod próżnią otrzymując oleistą pozostałość. Do oleju dodano 50 ml H<sub>2</sub>O, zalkalizowano 1 M NaOH i ekstrahowano CHCl<sub>3</sub> (4 x 30 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub> i odparowano pod próżnią. Otrzymany związek przeprowadzono w chlorowodorek stosując 5,5 M HCl w MeOH. Produkt oczyszczono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent układ CHCl<sub>3</sub> : MeOH 7 : 1. Otrzymano 0,743 g (62 %) produktu (21) w postaci oleju. TLC: układ 2, R<sub>f</sub>=0,43; układ 16, R<sub>f</sub> = 0,25; układ 19, R<sub>f</sub> = 0,18.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,40-1,90 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,90-3,35 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,45-3,70 (m, 1H, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,75-4,05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 4,41 (d, *J* = 5,5, 2H, HNCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,01 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,80-6,20 (szeroki sygnał, 1H, NH), 7,15-7,45 (m, 10H, HNCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,10-8,70 (szeroki sygnał, 2H, NH).

#### 6.1.29. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-benzyloaminoimidazoliny (22)

Do 660 mg (1,70 mmola) chlorowodorku [4(5)S]-2-benzyloamino-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (21) dodano 5 ml HBr w AcOH. Mieszaninę pozostawiono w temperaturze pokojowej przez 3 h, a następnie odparowano. Produkt (28) rozpuszczono w *i*-PrOH i strącono Et<sub>2</sub>O w postaci kremowego, bardzo higroskopijnego osadu. Otrzymano 600 mg (93%) produktu (22) (tt. = 103-106) °C). TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,63; układ 2, R<sub>f</sub> = 0,16.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, MeOD): 1,90-2,15 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,93-3,22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,44 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6,6, *J*<sub>2</sub> = 9,7, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,88 (t, *J* = 9,7, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,14-4,33 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 4,48 (s, 2H, HNCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,25-7,55 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 34,1, 37,5, 47,7, 49,5, 54,6, 128,8, 129,4, 130,3, 137,8, 160,6.

MS FAB MH<sup>+</sup> 219 (Obl. dla C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub> M = 218,3).

### 6.1.30. Jodowodorek *N*-fenylo-*S*-metyloizotiomocznika (23b)

608 mg (4 mmole) *N*-fenylotiomocznika (23a) rozpuszczono w 12 ml MeOH i dodano 0,3 ml (4,8 mmola) jodku metylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3 h. Frakcje lotne odparowano pod próżnią, natomiast pozostałość przekrystalizowano z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 1070 mg (91 %) krystalicznego produktu (23b) (tt. = 134-135 °C), Lit.<sup>225</sup> (tt. = 145-147 °C). TLC: układ 2, R<sub>f</sub> = 0,51.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 7,32-7,55 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9,05-9,60 (szeroki sygnał, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 10,80-11,50 (szeroki sygnał, 1H, NH).

### 6.1.31. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenyloaminoimidazolin (23c)

Do 400 mg (1,69 mmola) (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) dodano 472 mg (1,69 mmola) jodowodoru *N*-fenylo-*S*-metyloizotiomocznika (23b) i 4 ml alkoholu amylowego (*n*-pentanolu). Mieszaninę reakcyjną połączono z pochłaniaczem ze stałym NaOH (pochłanianie wydzielającego się MeSH) i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 24 h. Następnie frakcje lotne odparowano pod próżnią, a do oleistej pozostałości dodano 20 ml H<sub>2</sub>O. Stosując 1 M NaOH doprowadzono pH roztworu do około 12 i ekstrahowano Et<sub>2</sub>O (4 x 30 ml). Warstwę organiczną osuszono bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i odparowano otrzymując oleisty produkt. Otrzymaną imidazolinę rozpuszczono w ok. 5 ml MeOH i przeprowadzono w chlorowodorek przez dodanie 5,5 M HCl w MeOH. Oczyszczanie produktu prowadzono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie CHCl<sub>3</sub> : MeOH 6 : 1. Otrzymano 395 mg (62 %) chlorowodoru imidazolin (23c) w postaci oleju. TLC: układ 2, R<sub>f</sub> = 0,47.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,60-1,95 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,15-3,45 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,70-3,90 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,95-4,15 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,01 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5,55-5,85 (szeroki sygnał, 1H, NH) 7,15-7,45 (m, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,80-8,30 (szeroki sygnał, 2H, NH), 10,71 (s, 1H, NH).

### 6.1.32. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenyloaminoimidazolin (23d)

127 mg (0,34 mmol) chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenyloaminoimidazolin (23c) rozpuszczono w 3 ml HBr w AcOH i pozostawiono na 3 h w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowano pod próżnią otrzymując oleisty produkt. Po rozpuszczeniu w ok. 1 ml *i*-PrOH i dodaniu 30 ml Et<sub>2</sub>O wytrąca się

lepki, łatwo rozplývający się po usunięciu eteru osad (23d). Otrzymano 121 mg (97 %) produktu. TLC: układ 4,  $R_f = 0,67$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 1,75-1,95 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,77-2,95 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,35-3,45 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,70-3,83 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,05-4,15 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 7,25-7,50 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,73-7,90 (szeroki sygnał, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 8,34 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 8,58 (s, 1H,  $\text{NH}$ ) 10,41 (s, 1H,  $\text{NH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz, MeOD): 34,1, 37,6, 49,7, 54,7, 125,6, 128,9, 131,5, 136,8, 159,4.

MS FAB  $\text{MH}^+$  205 (Obl. dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4$   $M = 204,3$ ).

### 6.1.33. Jodowodorek *N*-(2-bromofenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (24b)

Związek otrzymano zgodnie z opisem syntezy jodowodoru *N*-fenylo-*S*-metyloizotiomocznika (23b). Jako substratu użyto 1 g (4,33 mmola) *N*-(2-bromofenylo)tiomocznika (24a). Produkt przekrystalizowano z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 1,46 g (94 %) krystalicznego produktu (24b) (tt. = 146-148 °C), lit.<sup>225</sup> (tt. = 154-156 °C). TLC: układ 2,  $R_f = 0,40$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 2,70 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{S}$ ), 7,34-7,63 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 7,76-7,89 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 8,95-9,50 (szeroki sygnał, 2H,  $\text{NH}_2^+$ ), 11,05-11,60 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ).

### 6.1.34. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(*N*-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(2-bromofenylo)amino]imidazoliny (24c)

Reakcję oraz oczyszczanie przeprowadzono zgodnie z opisem syntezy chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(*N*-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenyloaminoimidazoliny (23c). Jako substratu użyto 610 mg (1,70 mmola) jodowodoru *N*-(2-bromofenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (24b). Otrzymano 386 mg (50 %) chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(*N*-benzyloksykarbonylo-2-aminoaminoetylo)-2-[(2-bromofenylo)amino]imidazoliny (24c) w postaci oleju. TLC: układ 2,  $R_f = 0,56$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,65-1,87 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 3,15-3,40 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,78-3,80 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,02-4,15 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 5,03 (układ AB,  $J_1 = 12,2$ ,  $J_2 = 21,5$ , 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5,75-5-95 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ) 7,10-7,65 (m, 9H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 7,85-8,65 (szeroki sygnał, 2H,  $\text{NH}$ ), 10,10-10,25 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ).

### 6.1.35. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2-bromofenylo)amino]-imidazolininy (24d)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą syntezy dibromowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenyloaminoimidazolininy (23d). Użyto 154 mg (0,34 mmola) chlorowodorku imidazolininy (24c). Otrzymano 139 mg (92 %) produktu (24d). TLC: układ 4,  $R_f = 0,70$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,72-2,03 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,75-3,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,32-3,58 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,72-3,80 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,05-4,23 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,30-7,95 (m, 7H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8,38 (s, 1H, NH), 8,60 (s, 1H, NH), 10,36 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz, MeOD): 34,1, 37,4, 49,7, 54,9, 123,3, 130,7, 130,8, 132,0, 135,3, 135,4, 159,8.

MS FAB MH<sup>+</sup> 283, 285 (Obl. dla C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub> M = 282,0, 284,0).

### 6.1.36. Jodowodorek *N*-(2,6-difluorofenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (25b)

Związek otrzymano zgodnie z opisem syntezy jodowodorku *N*-fenylo-*S*-metyloizotiomocznika (23b). Jako substratu użyto 1 g (5,32 mmola) *N*-(2,6-difluorofenylo)tiomocznika (25a). Produkt przekrystalizowano z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 1,60 mg (95 %) krystalicznego produktu (tt. = 152-155 °C). TLC: układ 2,  $R_f = 0,48$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 6,95-7,15 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 7,30-7,55 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>).

### 6.1.37. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(2,6-difluorofenylo)amino]imidazolininy (25c)

Związek otrzymano zgodnie z opisem syntezy chlorowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenyloaminoimidazolininy (23c). Jako substratu użyto 537 mg (1,70 mmola) jodowodorku *N*-(2,6-difluorofenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (25b). Po przeprowadzeniu w chlorowodorek (stosując 5,5 M HCl w MeOH) imidazolinę oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20 stosując jako eluent MeOH. Otrzymano 363 mg (52 %) chlorowodorku imidazolininy (25c) w postaci oleju. TLC: układ 2,  $R_f = 0,49$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,60-2,00 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,15-2,45 (szeroki sygnał, 1H, NH), 3,20-3,70 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,85-4,10 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,15-4,40

(m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 4,85-5,00 (szeroki sygnał, 1H, NH), 5,07 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 6,75-7,05 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 7,30-7,50 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

#### 6.1.38. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,6-difluorofenylo)amino]imidazoliny (25d)

Reakcję przeprowadzono zgodnie z procedurą otrzymywania dibromowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenylaminoimidazoliny (23d). Użyto 140 mg (0,34 mmola) chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(2,6-difluorofenylo)amino]imidazoliny (25c). Strącanie przeprowadzono z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 131 mg (96 %) produktu (25d) w postaci higroskopijnego osadu. TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,73.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,70-2,05 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,70-3,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,25-3,50 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,70-3,95 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,05-4,30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,20-8,10 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8,70 (s, 1H, NH), 8,89 (s, 1H, NH), 10,31 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 34,0, 37,4, 50,0, 55,1, 113,1, 113,4, 113,7, 113,9, 114,0, 114,3, 114,4, 132,2, 132,4, 132,6, 157,6, 157,7, 159,9, 162,6, 162,7.

MS FAB MH<sup>+</sup> 241 (Obl. dla C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub> M = 240,2).

#### 6.1.39. Jodowodorek *N*-(4-bromofenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (26b)

1,28 g (16,84 mmola) NaSCN rozpuszczono w 8 ml acetonu i dodano 1,89 ml (16,84 mmola) chlorku benzoilu i powstałą mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 30 min. Następnie wkroplono roztwór 2,75 g (16 mmoli) 4-bromoaniliny w 15 ml acetonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia przez 1,5 h, a po ochłodzeniu wylano do 150 ml wody. Wytrącony szary osad produktu reakcji – *N*-benzoilo-*N'*-(4-bromofenylo)tiomocznika odsączono otrzymując 4,80 g (90 %) (tt. = 132-134 °C). TLC: układ 17, R<sub>f</sub> = 0,48.

Do 4,68 g (14,00 mmola) *N*-benzoilo-*N'*-(4-bromofenylo)tiomocznika dodano 40 ml 2,5M NaOH i ogrzewano przez 40 min. w temp. 90 °C. Po ochłodzeniu zakwaszono do pH < 2 stęż. HCl, a następnie doprowadzono do pH około 8,0 z zastosowaniem 20 % wody amoniakalnej i odstawiono do krystalizacji. Powstały osad odsączono i wysuszono pod próżnią otrzymując 3,12 g (96 %) *N*-(4-bromofenylo)tiomocznika (26a) (tt. = 143-147 °C). TLC: układ 18, R<sub>f</sub> = 0,55.

924 mg (4 mmole) *N*-(4-bromofenylo)tiomocznika (26a) rozpuszczono w 12 ml MeOH i dodano 0,3 ml (4,8 mmola) jodku metylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3 h. Frakcje lotne odparowano pod próżnią, natomiast pozostałość przekrystalizowano z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 985 mg (66 %) krystalicznego białego produktu (26b) (tt. = 184-186 °C). TLC: układ 2, R<sub>f</sub> = 0,47.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 7,30 (d, *J* = 8,7, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7,70 (d, *J* = 8,7, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 8,90-10,50 (szeroki sygnał, 3H, NH).

#### 6.1.40. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(4-bromofenylo)amino]imidazolin (26c)

Reakcję oraz izolację przeprowadzono zgodnie z opisem syntezy chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenylaminoimidazolin (23c). Jako substratu użyto 634 mg (1,70 mmola) jodowodoru *N*-(4-bromofenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (26b). Produkt w postaci chlorowodoru oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent układ CHCl<sub>3</sub> : MeOH 5 : 1. Otrzymano 324 mg (42 %) chlorowodoru imidazolin (26c) w postaci oleju. TLC: układ 2, R<sub>f</sub> = 0,50; układ 16, R<sub>f</sub> = 0,36.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,60-2,00 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,15-3,50 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,76-3,97 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,98-4,20 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,03 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5,60-5,95 (szeroki sygnał, 1H, NH), 7,10-7,60 (m, 9H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7,95-8,40 (szeroki sygnał, 2H, NH), 10,78 (s, 1H, NH).

#### 6.1.41. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(4-bromofenylo)amino]imidazolin (26d)

Reakcję przeprowadzono zgodnie z przepisem na otrzymywanie dibromowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenylaminoimidazolin (23d). Użyto 154 mg (0,34 mmola) chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(4-bromofenylo)amino]imidazolin (26c). Strącanie przeprowadzono z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 144 mg (95 %) produktu (26d) (tt. = 167-170 °C). TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,73.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,75-2,05 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,75-3,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,32 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,0, *J*<sub>2</sub> = 9,9, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,41 (t, *J* = 9,9, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,05-4,25 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,21 (d, *J* = 8,7, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7,58 (d, *J* = 8,7, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7,70-8,10 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8,50 (s, 1H, NH), 8,76 (s, 1H, NH), 10,62 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz, MeOD): 34,1, 37,4, 49,7, 54,8, 122,2, 127,7, 134,4, 136,1, 159,5.  
MS FAB  $\text{MH}^+$  283, 285 (Obl. dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_4$   $M = 282,0, 284,0$ ).

#### 6.1.42. Jodowodorek *N*-(4-metoksyfenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (27b)

1,28 g (16,84 mmola) NaSCN rozpuszczono w 8 ml acetonu i dodano 1,89 ml (16,84 mmola) chlorku benzoilu i powstałą mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 30 min. Następnie wkropiono roztwór 1,97 g (16 mmoli) 4-metoksyaniliny w 15 ml acetonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia przez 1,5 h, a po ochłodzeniu wylano do 150 ml wody. Wytrącony jasno żółty osad produktu reakcji *N*-benzoilo-*N'*-(4-metoksyfenylo)tiomocznika odsączono otrzymując 4,24 g (93 %) (tt. = 144-146 °C), lit.<sup>461</sup> (tt. = 150-154 °C). TLC: układ 17,  $R_f = 0,37$ .

Do 4 g (13,99 mmola) *N*-benzoilo-*N'*-(4-metoksyfenylo)tiomocznika dodano 27 ml 2,5 M NaOH i ogrzewano przez 40 min. w temp. 90 °C. Po ochłodzeniu roztwór zakwaszono stęż. HCl, a następnie doprowadzono pH do około 8,0 z zastosowaniem 20 % wody amoniakalnej i odstawiono do krystalizacji. Powstały osad odsączono i wysuszono pod próżnią otrzymując 2,50 mg (98 %) *N*-(4-metoksyfenylo)tiomocznika (27a) (tt. = 199-200 °C), lit.<sup>461</sup> (tt. = 210-211 °C). TLC: układ 18,  $R_f = 0,56$ .

728 mg (4 mmole) *N*-(4-metoksyfenylo)tiomocznika (27a) rozpuszczono w 12 ml MeOH i dodano 0,3 ml (4,8 mmola) jodku metylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3 h. Frakcje lotne odparowano pod próżnią, natomiast pozostałość przekryształizowano z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 1114 mg (86 %) krystalicznego białego produktu (27b) (tt. = 154-155 °C, MeOH / Et<sub>2</sub>O), lit.<sup>225</sup> (tt. = 162-163 °C) TLC: układ 2,  $R_f = 0,59$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,67 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{S}$ ), 3,79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7,04 (d,  $J = 8,9$ , 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 7,25 (d,  $J = 8,9$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 8,90-10,50 (szeroki sygnał, 3H,  $\text{NH}$ ).

#### 6.1.43. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(*N*-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(4-metoksyfenylo)amino]imidazoliny (27c)

Reakcję przeprowadzono zgodnie z opisem syntezy chlorowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(*N*-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenylaminoimidazoliny (23c). Jako substratu użyto 551 mg (1,70 mmola) jodowodorku *N*-(4-metoksyfenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (27b).

Produkt ekstrahowano  $\text{CHCl}_3$  (3 x 20 ml, osuszanie bezw.  $\text{MgSO}_4$ ) ze zalkalizowanej warstwy wodnej (20 ml). Po przeprowadzeniu w chlorowodorek (stosując 5,5 M  $\text{HCl}$  w  $\text{MeOH}$ ) imidazolinę oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent układ  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH}$  6 : 1. Otrzymano 213 mg (31 %) chlorowodoru imidazoliny (27c) w postaci oleju. TLC: układ 2,  $R_f = 0,45$ ; układ 15,  $R_f = 0,42$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,60-1,95 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,15-2,45 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ), 3,15-3,45 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,70-3,90 (m, 4H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3,95-4,20 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 5,01 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5,55-5,90 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ), 6,85 (d,  $J = 8,9$ , 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,15 (d,  $J = 8,9$ , 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,25-7,45 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 10,25-10,45 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ).

#### 6.1.44. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(4-metoksyfenylo)amino]-imidazoliny (27d)

Reakcję przeprowadzono zgodnie z przepisem na otrzymywanie dibromowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenylaminoimidazoliny (23d). Użyto 138 mg (0,34 mmola) chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylotykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(4-metoksyfenylo)amino]-imidazoliny (27c). Strącanie przeprowadzono z układu *i*-PrOH /  $\text{Et}_2\text{O}$ . Otrzymano 128 mg (95 %) produktu (27d) w postaci bardzo higroskopijnego osadu. (tt. = 147-151 °C). TLC: układ 4,  $R_f = 0,68$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  + TFA): 1,70-2,10 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,70-3,05 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,24-3,42 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,65-3,85 (m, 4H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3,95-4,20 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 6,96 (d,  $J = 8,9$ , 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,17 (d,  $J = 8,9$ , 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ), 7,60-8,10 (szeroki sygnał 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 8,23 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 8,51 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 10,27 (s, 1H,  $\text{NH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz,  $\text{MeOD}$ ): 34,1, 37,6, 49,7, 54,7, 56,6, 116,6, 128,1, 129,1, 160,0, 160,9.  
MS FAB  $\text{MH}^+$  235 (Obl. dla  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$   $M = 234,3$ ).

#### 6.1.45. Jodowodorek *N*-(3-chlorofenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (28b)

1,28 g (16,84 mmola)  $\text{NaSCN}$  rozpuszczono w 8 ml acetonu, a następnie dodano 1,89 ml (16,84 mmola) chlorku benzoilu i powstałą mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 30 min. Następnie wkroplono roztwór 1685  $\mu\text{l}$  (16 mmoli) 3-chloroaniliny w 15 ml acetonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia przez 1,5 h, a po ochłodzeniu wylano do 150 ml wody.



Wytrącony osad produktu reakcji – *N*-benzoilo-*N'*-(3-chlorofenylo)tiomocznika odsączono otrzymując 4,34 mg (93 %) (tt. = 113-115 °C), lit. <sup>461</sup> (tt. = 127-128 °C).

TLC: układ 17,  $R_f = 0,47$ .

Do 4,0 g (13,77 mmola) *N*-benzoilo-*N'*-(3-chlorofenylo)tiomocznika dodano 27 ml 2,5 M NaOH i ogrzewano przez 40 min. w temp. 90 °C. Po ochłodzeniu zakwaszono stęż. HCl, a następnie doprowadzono do pH około 8,0 z zastosowaniem 20 % wody amoniakalnej i odstawiono do lodówki do krystalizacji. Powstały osad odsączono i wysuszono pod próżnią otrzymując 2431 mg (95 %) *N*-(3-chlorofenylo)tiomocznika (28a) (tt. = 133-136 °C), lit. <sup>461</sup> (tt. = 138-139 °C). TLC: układ 18,  $R_f = 0,60$ .

748 mg *N*-(3-chlorofenylo)tiomocznika (28a) (4 mmole) rozpuszczono w 12 ml MeOH i dodano 0,3 ml (4,8 mmola) jodku metylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3 h. Frakcje lotne odparowano pod próżnią, natomiast pozostałość strącono z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 1237 mg (94 %) izotiomocznika (28b) w postaci oleju. TLC: układ 2,  $R_f = 0,46$ .

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 7,28-7,57 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 9,00-10,10 (szeroki sygnał, 2H, NH).

#### 6.1.46. Chlorowoderek [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(3-chlorofenylo)amino]imidazolin (28c)

Reakcję przeprowadzono zgodnie z opisem syntezy chlorowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenylaminoimidazolin (23c). Jako substratu użyto 558 mg (1,70 mmola) jodowodorku *N*-(3-chlorofenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (28b). Produkt ekstrahowano CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 ml, osuszanie bezw. MgSO<sub>4</sub>) ze zalkalizowanej warstwy wodnej (20 ml). Po przeprowadzeniu w chlorowoderek (stosując 5,5 M HCl w MeOH) imidazolinę oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent układ CHCl<sub>3</sub> : MeOH 6 : 1. Otrzymano 292 mg (42 %) chlorowodorku imidazolin (28c) w postaci oleju. TLC: układ 2,  $R_f = 0,36$ ; układ 15,  $R_f = 0,52$ .

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,80-2,00 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,10-3,45 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,70-3,90 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,95-4,25 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,03 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5,80-6,00 (szeroki sygnał, 1H, NH), 7,10-7,40 (m, 9H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 8,09 (s, 1H, NH), 8,24 (s, 1H, NH), 10,81 (s, 1H, NH).

#### 6.1.47. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(3-chlorofenylo)amino]-imidazoliny (28d)

Reakcję przeprowadzono zgodnie z przepisem na otrzymywanie dibromowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenyloaminoimidazoliny (23d). Użyto 139 mg (0,34 mmola) chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(3-chlorofenyloamino)-imidazoliny (28c). Strącanie przeprowadzono z układu MeOH / *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 128 mg (94 %) produktu (28d). (tt. = 203-205 °C) TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,72.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,75-2,10 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,75-3,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,33 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,0, *J*<sub>2</sub> = 9,8, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,77 (t, *J* = 9,9, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,02-4,24 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,16-7,48 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 7,65-8,10 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8,56 (s, 1H, NH), 8,81 (s, 1H, NH), 10,70 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 34,1, 37,5, 49,7, 54,8, 124,1, 125,7, 128,9, 132,7, 136,6, 138,3, 159,4.

MS FAB MH<sup>+</sup> 239, 241 (Obl. dla C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub> M = 238,1, 240,1).

#### 6.1.48. Jodowodorek *N*-(pirydylo-3)-*S*-metyloizotiomocznika (29b)

1,28 g (16,84 mmola) NaSCN rozpuszczono w 13 ml acetonu, a następnie dodano 1,89 ml (16,84 mmola) chlorku benzoilu i powstałą mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 30 min. Następnie wkroplono roztwór 1,50 g (16 mmoli) 3-aminopirydyny w 15 ml acetonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia przez 1,5 h, a po ochłodzeniu wylano do 400 ml wody. Wytrącony osad produktu reakcji *N*-benzoilo-*N'*-(pirydylo-3)tiomocznika odsączono otrzymując 3,54 mg (84 %) (tt. = 162-164 °C), lit. <sup>461</sup> (tt. = 167-168, 168-170 °C).

TLC: układ 17, R<sub>f</sub> = 0,10.

Do 3,25 mg (12,66 mmola) *N*-benzoilo-*N'*-(pirydylo-3)tiomocznika dodano 78 ml 2,5 M NaOH i ogrzewano przez 30 min. w temp. 90 °C. Po ochłodzeniu roztwór zakwaszono stęż. HCl, a następnie doprowadzono pH do około 8,0 z zastosowaniem 20 % wody amoniakalnej i odstawiono do lodówki do krystalizacji. Powstały osad odsączono i wysuszono pod próżnią otrzymując 1,40 mg (72 %) *N*-(pirydylo-3)tiomocznika (28a) (tt. = 156-158 °C).

TLC: układ 18, R<sub>f</sub> = 0,23.

612 mg (4 mmole) *N*-(pirydylo-3)tiomocznika (28a) rozpuszczono w 12 ml MeOH i dodano 0,3 ml (4,8 mmola) jodku metylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą

zwrotną przez 3 h. Frakcje lotne odparowano pod próżnią, natomiast pozostałość przekryształizowano z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 1109 mg (94 %) krystalicznego żółtawego produktu (28b) (tt. = 153-155 °C). TLC: układ 2, R<sub>f</sub> = 0,48.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 7,57-7,68 (m, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 7,82-7,92 (m, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8,55-8,65 (m, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8,70-9,80 (szeroki sygnał, 2H, NH).

#### 6.1.49. Dichlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(pirydylo-3)amino]imidazoliny (29c)

Reakcję przeprowadzono zgodnie z opisem syntezy chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenylaminoimidazoliny (23c). Jako substratu użyto 502 mg (1,70 mmola) jodowodoru *N*-(pirydylo-3)-*S*-metyloizotiomocznika (29b). Produkt ekstrahowano CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 ml, osuszanie bezw. MgSO<sub>4</sub>) ze zalkalizowanej warstwy wodnej (20 ml). Po przeprowadzeniu w chlorowodorek (stosując 5,5 M HCl w MeOH) imidazolinę oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent układ CHCl<sub>3</sub> : MeOH : AcOH 4 : 1 : 0,1, a następnie z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20 stosując jako eluent MeOH. Otrzymano 154 mg (22 %) chlorowodoru imidazoliny (29c) w postaci oleju. TLC: układ 13, R<sub>f</sub> = 0,42.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,65-1,95 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,15-3,45 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,75-3,95 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,00-4,20 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,04 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5,65-5,85 (szeroki sygnał, 1H, NH), 7,28-7,38 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,50-7,75 (m, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8,25-8,75 (szeroki sygnał, 4H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, NH).

#### 6.1.50. Tribromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(pirydylo-3)amino]imidazoliny (29d)

Reakcję przeprowadzono zgodnie z przepisem na otrzymywanie dibromowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenylaminoimidazoliny (23d). Użyto 128 mg (0,31 mmola) dichlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(pirydylo-3)amino]imidazoliny (29c). Produkt krystalizowano z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 101 mg (73 %) produktu (29d) (tt. = 257-259 °C). TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,69.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,70-2,10 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,75-3,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,37 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,1, *J*<sub>2</sub> = 9,8, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,80 (t, *J* = 9,8, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,05-4,30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,65-8,25 (m, 6H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8,62-8,72 (m, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8,79 (s, 1H, NH), 9,01 (s, 1H, NH), 10,70-11,10 (szeroki sygnał, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O): 34,9, 38,7, 50,1, 56,1, 131,3, 138,8, 140,1, 142,7, 143,9, 160,2.

MS FAB MH<sup>+</sup> 206 (Obl. dla C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub> M = 205,3).

#### 6.1.51. Jodowodorek *N*-(6-metylopirydylo-2)-*S*-metyloizotiomocznika (30b)

1,28 g (16,84 mmola) NaSCN rozpuszczono w 8 ml acetonu, a następnie dodano 1,89 ml (16,84 mmola) chlorku benzoilu i powstałą mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 30 min. Następnie wkroplono roztwór 1,73 g (16 mmoli) 2-amino-6-metylopirydyny w 15 ml acetonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia przez 1,5 h, a po ochłodzeniu wylano do 150 ml wody. Wytrącony żółty osad produktu reakcji *N*-benzoilo-*N'*-(6-metylopirydylo-2)tiomocznika odsączono otrzymując 3,45 g (80 %) (tt. = 121-126 °C). TLC: układ 17, R<sub>f</sub> = 0,40.

Do 3,34 g (12,36 mmola) *N*-benzoilo-*N'*-(6-metylopirydylo-2)tiomocznika dodano 40 ml 2,5 M NaOH i ogrzewano przez 40 min. w temp. 90 °C. Po ochłodzeniu zakwaszono stęż. HCl, a następnie doprowadzono do pH około 8,0 z zastosowaniem 20 % wody amoniakalnej i odstawiono do lodówki do krystalizacji. Powstały osad odsączono i wysuszono pod próżnią otrzymując 1,70 g (82 %) *N*-(6-metylopirydylo-2)tiomocznika (30a) (tt. = 157-160 °C).

TLC: układ 18, R<sub>f</sub> = 0,55.

668 mg (4 mmole) *N*-(6-metylopirydylo-2)tiomocznika (30a) rozpuszczono w 12 ml MeOH i dodano 0,3 ml (4,8 mmola) jodku metylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3 h. Frakcje lotne odparowano pod próżnią, natomiast pozostałość przekrystalizowano z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 779 mg (63 %) krystalicznego białego produktu (30b) (tt. = 196-197 °C). TLC: układ 2, R<sub>f</sub> = 0,55.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 7,05 (d, *J* = 8,4, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 7,19 (d, *J* = 7,7, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 7,87 (t, *J* = 7,9, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 11,20-12,50 (szeroki sygnał, 2H, NH).

#### 6.1.52. Dichlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(*N*-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(6-metylopirydylo-2)amino]imidazoliny (30c)

Reakcję przeprowadzono zgodnie z opisem syntezy chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(*N*-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-feniloaminoimidazoliny (23c). Jako substratu użyto 525 mg (1,70 mmola) jodowodoru *N*-(3-metylopirydylo-2)-*S*-metyloizotiomocznika (30b). Produkt ekstrahowano CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 ml, osuszanie bezw. MgSO<sub>4</sub>) ze zalkalizowanej war-

stwy wodnej (20 ml). Po przeprowadzeniu w chlorowodorek (stosując 5,5 M HCl w MeOH) imidazolinę oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent układ CHCl<sub>3</sub> : MeOH 7 : 1. Otrzymano 271 mg (37 %) dichlorowodoru imidazoliny (30c) w postaci oleju. TLC: układ 2, R<sub>f</sub> = 0,59; układ 16, R<sub>f</sub> = 0,56; układ 19, R<sub>f</sub> = 0,39.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,70-2,05 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,15-3,65 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,75-4,00 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,15-4,35 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,09 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5,30-5,85 (szeroki sygnał, 1H, NH), 6,82-7,06 (m, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 7,27-7,42 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,51 (t, *J* = 7,8, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 8,30-9,10 (szeroki sygnał, 1H, NH), 9,35-10,25 (szeroki sygnał, 1H, NH), 11,97 (s, 1H, NH).

#### 6.1.53. Tribromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(6-metylopirydylo-2)amino]imidazoliny (30d)

Reakcję przeprowadzono zgodnie z przepisem na otrzymywanie dibromowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenylaminoimidazoliny (23d). Użyto 132 mg (0,31 mmola) dichlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylotykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(6-metylopirydylo-2)amino]imidazoliny (30c). Związek krystalizowano z układu MeOH / *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 122 mg (85 %) produktu (30d) (tt. = 228-230 °C). TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,66.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,80-2,10 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,75-3,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,43 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6,6, *J*<sub>2</sub> = 10,3, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,87 (t, *J* = 10,3, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,10-4,30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 6,90 (d, *J* = 8,1, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 7,01 (d, *J* = 7,6, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 7,69 (t, *J* = 7,8, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 7,80-8,10 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 9,07 (s, 2H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 24,2, 34,0, 37,4, 49,6, 54,1, 111,4, 121,1, 141,4, 151,6, 157,6, 158,8.

MS FAB MH<sup>+</sup> 220 (Obl. dla C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub> M = 219,3).

#### 6.1.54. Tribromowodorek [4(5)*R*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(6-metylopirydylo-2)amino]imidazoliny (30f)

Reakcję oraz oczyszczanie przeprowadzono zgodnie z procedurą na otrzymywanie Dichlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylotykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(6-metylopirydylo-2)amino]imidazoliny (30c) oraz tribromowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(6-metylopirydylo-2)amino]imidazoliny (30d). Wychodząc z 470 mg (1,98 mmola) (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-

benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b), otrzymano 400 mg (43 %) produktu (30f). (tt. = 232-235 °C) TLC: układ 4,  $R_f = 0,65$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, MeOD): 2,00-2,24 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,58 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,02-3,22 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,62 (dd,  $J_1 = 6,6$ ,  $J_2 = 10,3$ , 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,04 (t,  $J = 10,3$ , 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,27-4,48 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 6,97 (d,  $J = 8,1$ , 1H,  $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_3)$ ), 7,08 (d,  $J = 7,5$ , 1H,  $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_3)$ ), 7,74 (t,  $J = 7,9$ , 1H,  $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_3)$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz, MeOD): 24,2, 34,1, 37,4, 49,6, 54,2, 111,5, 121,1, 141,5, 151,5, 157,6, 158,8.

MS FAB  $\text{MH}^+$  220 (Obl. dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5$   $M = 219,3$ ).

#### 6.1.55. Jodowodorek *N*-(2,4-dichlorofenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (31b)

Związek otrzymano zgodnie z opisem syntezy jodowodoru *N*-fenylo-*S*-metyloizotiomocznika (23b). Jako substratu użyto 1,0 g (4,52 mmola) *N*-(2,4-dichlorofenylo)tiomocznika (31a). Krystalizację przeprowadzono z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 1,5 g (95 %) krystalicznego produktu (30b) (tt. = 167-169 °C). TLC: układ 2,  $R_f = 0,47$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,70 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{S}$ ), 7,50-7,65 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$ ), 7,92 (d, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$ ), 9,10-9,50 (szeroki sygnał, 2H,  $\text{NH}_2^+$ ).

#### 6.1.56. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(2,4-dichlorofenylo)amino]imidazoliny (31c)

Reakcję oraz oczyszczanie przeprowadzono zgodnie z opisem syntezy chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenyloaminoimidazoliny (23c). Jako substratu użyto 593 mg (1,70 mmola) jodowodoru *N*-(2,4-dichlorofenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (31b). Otrzymano 279 mg (37 %) chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(2,4-dichlorofenylo)amino]imidazoliny (31c) w postaci oleju. TLC: układ 2,  $R_f = 0,64$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,75-2,00 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 3,10-3,50 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,85-4,00 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,00-4,30 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 5,00 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5,70-6,10 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ), 7,10-7,60 (m, 8H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$ ), 8,10-8,60 (szeroki sygnał, 2H,  $\text{NH}$ ), 9,90-10,40 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ).

#### 6.1.57. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,4-dichlorofenylo)amino]-imidazolininy (31d)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą syntezy dibromowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenyloaminoimidazolininy (23d). Użyto 151 mg (0,34 mmola) chlorowodorku imidazolininy (31c). Strącanie przeprowadzono z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 133 mg (90 %) produktu (31d) (tt. = 260-263 °C). TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,72.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,72-2,05 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,70-3,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,32-3,46 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,70-3,92 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,05-4,25 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,42-7,66 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>), 7,75-8,06 (szeroki sygnał, 4H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>), 8,47 (s, 1H, NH), 8,68 (s, 1H, NH), 10,43 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 33,8, 37,1, 49,3, 54,6, 130,0, 131,3, 131,5, 132,5, 133,8, 136,2, 159,5.

MS FAB MH<sup>+</sup> 273, 275 (Obl. dla C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> M = 272,1, 274,1).

#### 6.1.58. Dibromowodorek [4(5)*R*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,4-dichlorofenylo)amino]-imidazolininy (31f)

Związek otrzymano oraz izolację i oczyszczanie przeprowadzono zgodnie z procedurą syntezy chlorowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenyloaminoimidazolininy (23c) oraz dibromowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenyloaminoimidazolininy (23d). Wychodząc z 390 mg (1,65 mmola) (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b), otrzymano 244 mg (34 %) produktu (31f). Strącanie przeprowadzono z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O. (tt. = 263-265 °C) TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,70.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, MeOD): 1,96-2,24 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,94-3,22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,52 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6,6, *J*<sub>2</sub> = 10,1, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,94 (t, *J* = 9,9, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,20-4,40 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,45-7,59 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>), 7,66-7,74 (m, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 34,1, 37,4, 49,3, 54,9, 130,3, 131,6, 131,8, 132,8, 134,0, 136,5, 159,8.

#### 6.1.59. Jodowodorek *N*-(3-trifluorometylofenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (32b)

Związek otrzymano zgodnie z opisem syntezy jodowodorku *N*-fenylo-*S*-metyloizotiomocznika (23b). Jako substratu użyto 1,5 g (6,82 mmola) *N*-(3-trifluorometylofenylo)tiomocznika (32a). Otrzymano 2,23 g (94 %) produktu (32b) strącone-

go z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O w postaci jasno żółtawego oleju, ciemniejącego podczas przechowywania. Lit. <sup>225</sup> (tt. = 120-122 °C). TLC: układ 2, R<sub>f</sub> = 0,47.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S), 7,55-7,70 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 9,10-9,80 (szeroki sygnał, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 10,70-11,80 (szeroki sygnał, 1H, NH).

#### 6.1.60. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(3-trifluorometylofenylo)amino]imidazolin (32c)

Związek otrzymano zgodnie z opisem syntezy chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenyloaminoimidazolin (23c). Jako substratu użyto 592 mg (1,70 mmola) jodowodoru *N*-(3-trifluorometylofenylo)-*S*-metyloizotiomocznika (32b). Otrzymano 308 mg (41 %) chlorowodoru imidazolin (32c) w postaci oleju. TLC: układ 2, R<sub>f</sub> = 0,56.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,68-1,93 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,17-3,45 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,70-3,92 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,06-4,25 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,00 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5,68-5,80 (szeroki sygnał, 1H, NH) 7,20-7,55 (m, 9H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 8,15-8,35 (szeroki sygnał, 2H, NH), 11,00-11,12 (szeroki sygnał, 1H, NH).

#### 6.1.61. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(3-trifluorometylofenylo)amino]imidazolin (32d)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą syntezy dibromowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenyloaminoimidazolin (23d). Użyto 150 mg (0,34 mmola) chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(3-trifluorometylofenylo)amino]imidazolin (32c). Strącanie przeprowadzono z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 134 mg (91 %) produktu (32d) w postaci bardzo higroskopijnego osadu. TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,34, układ 4, R<sub>f</sub> = 0,69.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,78-1,98 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,78-2,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,35-3,45 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,80 (t, *J* = 9,8, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,08-4,16 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,55-7,75 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 7,77-7,95 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8,57 (s, 1H, NH), 8,77 (s, 1H, NH), 10,62 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 34,1, 37,5, 49,7, 54,9, 122,3, 122,4, 122,5, 122,6, 122,7, 125,2, 125,3, 125,4, 125,5, 128,0, 129,5, 132,5, 133,1, 133,8, 137,8, 159,6.

MS FAB MH<sup>+</sup> 273 (Obl. dla C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub> M = 272,3).



### 6.1.62. Dibromowodorek [4(5)*R*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(3-trifluorometylofenylo)amino]imidazoliny (32f)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą na otrzymywanie chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-feniloaminoimidazoliny (23c) oraz dibromowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-feniloaminoimidazoliny (23d). Wychodząc z 202 mg (0,852 mmola) (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b), otrzymano 156 mg (36 %) produktu (32f) w postaci higroskopijnego osadu. TLC: układ 4,  $R_f = 0,69$ .

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,78-1,98 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,78-2,98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,37 (dd,  $J_1 = 7,3$ ,  $J_2 = 9,8$ , 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,81 (t,  $J = 9,8$ , 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,08-4,20 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,55-7,75 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 7,77-8,00 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8,65 (s, 1H, NH), 8,89 (s, 1H, NH), 10,80 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 34,1, 37,5, 50,1, 54,9, 122,3, 122,4, 122,5, 122,6, 122,7, 125,3, 125,4, 125,4, 125,5, 128,0, 129,5, 132,5, 133,1, 133,8, 137,8, 159,6.

MS FAB MH<sup>+</sup> 273 (Obl. dla C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub> M = 272,3).

### 6.1.63. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,6-dichlorofenylo)amino]imidazoliny (35a)

Do 580 mg (2,45 mmola) (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) dodano 924 mg (2,45 mmola) jodowodoru *N*-(2,6-dichlorofenylo)-*S*-etyloizotiomocznika (33) oraz 6 ml alkoholu amyloвого (*n*-pentanolu). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 24 h w temperaturze wrzenia. Frakcje lotne odparowano pod próżnią, a produkt izolowano poprzez ekstrakcję Et<sub>2</sub>O (4 x 20 ml) ze zalkalizowanego 1 M NaOH roztworu wodnego (20 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub> i odparowano pod próżnią. Oleistą pozostałość rozpuszczono w kilku ml MeOH i przeprowadzono w chlorowodorek stosując 5,5 M HCl w MeOH. Po odparowaniu frakcji lotnych chlorowodorek produktu oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie CHCl<sub>3</sub> : MeOH 6 : 1. Otrzymano 370 mg (34 %) produktu (34a) w postaci oleju. TLC: układ 15,  $R_f = 0,40$ ; układ 12,  $R_f = 0,58$ ;

Do 260 mg (0,586 mmola) chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(2,6-dichlorofenylo)amino]imidazoliny (34a) dodano 8 ml HBr w AcOH i pozostawiono na 3 h w temperaturze pokojowej. Frakcje lotne odparowano pod próżnią a oleistą pozostałość strącono z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O otrzymując 240 mg (94 %) kremowego

bardzo higroskopijnego osadu dibromowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,6-dichlorofenylo)amino]imidazoliny (35a). TLC: układ 4,  $R_f = 0,76$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 1,76-1,93 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,78-2,95 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,37-3,45 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,77-3,87 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,04-4,18 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 7,42-7,65 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$ ), 7,67-7,95 (szeroki sygnał, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 8,59 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 8,78 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 10,55 (s, 1H,  $\text{NH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz, MeOD): 34,1, 37,3, 49,7, 55,0, 130,9, 132,8, 136,3, 159,5.

MS FAB  $\text{MH}^+$  273, 275 (Obl. dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4$   $M = 272,1, 274,1$ ).

#### 6.1.64. Dibromowodorek [4(5)*R*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,6-dichlorofenylo)amino]imidazoliny (35b)

Reakcję oraz oczyszczanie przeprowadzono zgodnie z procedurami na otrzymywanie chlorowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,6-dichlorofenylo)amino]imidazoliny (34a) oraz dibromowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(2,6-dichlorofenylo)amino]imidazoliny (35a). Wychodząc z 200 mg (0,844 mmola) (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b), otrzymano 111 mg (30 %) produktu (35b). TLC: układ 4,  $R_f = 0,74$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{TFA}$ ): 1,75-1,92 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,75-2,95 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,37-3,45 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,77-3,87 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,08-4,20 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 7,42-7,67 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$ ), 7,70-8,00 (szeroki sygnał, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 8,66 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 8,75-9,00 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ), 10,63 (s, 1H,  $\text{NH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz, MeOD): 34,1, 37,3, 49,7, 55,0, 130,9, 132,8, 136,3, 159,6.

MS FAB  $\text{MH}^+$  273, 275 (Obl. dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4$   $M = 272,1, 274,1$ ).

#### 6.1.65. Oksym ketonu dicyklopropylowego (36a)

Do mieszaniny 8,31 g (120 mmoli) chlorowodorku hydroksyloaminy oraz 11,2 ml (94,4 mmola) 95 % ketonu dicyklopropylowego dodano 14,5 ml bezwodnej pirydyny i całość ogrzewano przez 4 h w temperaturze około 100 °C. Frakcje lotne odparowano pod próżnią, a do oleistej pozostałości dodano około 30 ml wody. Powstałe kryształy pozostawiono przez noc w lodówce, a następnie odsączono i przemyto wodą. Produkt (36a) krystalizowano z układu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / heksan. Otrzymano 8,69 g (74 %) (tt. = 68-69 °C) lit.<sup>463</sup> (tt. = 76 °C).

TLC: układ 20,  $R_f = 0,51$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (w formie dicyklopropylnitrozometanu) 0,59-0,72 (m, 4H,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}$ ), 0,85-1,02 (m, 6H,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}$ , 2 x  $\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}$ ), 2,40-2,48 (m, 1H,  $(\text{C}_3\text{H}_5)_2\text{CH}$ ).

#### 6.1.66. Dicyklopropylometyloamina (36b)

Do roztworu 3,0 g (79 mmoli)  $\text{LiAlH}_4$  w mieszaninie 20 ml bezw. THF oraz 20 ml bezw.  $\text{Et}_2\text{O}$  wkroplono roztwór 8,0 g (64 mmole) oksymu ketonu dicyklopropylowego (36a) w 40 ml bezw. THF. Powstałą mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 6 h w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu nadmiar  $\text{LiAlH}_4$  rozłożono wkraplając wodę a następnie stęż. HCl. Mieszaninę rozcieńczono wodą do około 150 ml, a następnie przemyto  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 ml). Warstwę organiczną odrzucono, natomiast warstwę wodną silnie zalkalizowano 10 N NaOH i ekstrahowano  $\text{Et}_2\text{O}$  (7 x 70 ml). Warstwę organiczną odparowano pod próżnią otrzymując oleistą dicyklopropylometyloaminę (36b). Jeżeli produkt był przechowywany aminę przeprowadzano w chlorowoderek poprzez rozpuszczenie w  $\text{Et}_2\text{O}$  i dodanie odpowiedniego ekwiwalentu 2 M HCl w  $\text{Et}_2\text{O}$ . Otrzymano 7,84 g (81 %) chlorowodoru dicyklopropylometyloaminy (tt. = 278-280 °C), lit.<sup>463</sup> (tt. = 263-265 °C). TLC: układ 3,  $R_f = 0,63$ .

#### 6.1.67. Jodowoderek *N*-(dicyklopropylometylo)-*S*-metyloizotiomocznika (36e)

1,23 g (16,18 mmola) NaSCN rozpuszczono w 40 ml acetonu, a następnie dodano 1,81 ml (16,18 mmola) chlorku benzoilu i powstałą mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 40 min. Następnie wkroplono roztwór 1,71 g (15,41 mmola) dicyklopropylometyloaminy (36b) w 40 ml acetonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia przez 1,5 h, a po ochłodzeniu wylano do 400 ml wody. Produkt reakcji *N*-benzoilo-*N'*-(dicyklopropylometylo)tiomocznik (36c) ekstrahowano w warstwy wodnej  $\text{CHCl}_3$  (4 x 75 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw.  $\text{MgSO}_4$  i odparowano pod próżnią otrzymując 3,98 g (94 %) surowego produktu (36c) w postaci żółtawego oleju. TLC: układ 17,  $R_f = 0,61$ .

Do 3,98 g (14,49 mmola) *N*-benzoilo-*N'*-(dicyklopropylometylo)tiomocznika (36c) dodano 180 ml 2,5 M NaOH i powstałą mieszaninę ogrzewano w 90 °C przez 1,5 h. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zakwaszono stęż. HCl a następnie zalkalizowano 20 % wodą amoniakalną. Powstały lepki osad tiomocznika (36d) odsączono i wysuszono. Otrzymano 2,07 g (84 %) *N*-(dicyklopropylometylo)tiomocznika (36d) w postaci lepkiego osadu, który był stosowany do dalszych etapów bez oczyszczania. TLC: układ 8,  $R_f = 0,40$ ; układ 21,  $R_f = 0,81$ ; układ 22,  $R_f = 0,67$ .

680 mg (4,0 mmole) *N*-(dicyklopropylometylo)tiomocznika (36d) rozpuszczono w 12 ml MeOH i dodano 0,3 ml (4,8 mmola) jodku metylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3 h. Frakcje lotne odparowano pod próżnią, natomiast pozostałość przekrystalizowano z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 774 mg (62 %) krystalicznego produktu (36e) (tt. = 145-147 °C). TLC: układ 2, R<sub>f</sub> = 0,53; układ 12, R<sub>f</sub> = 0,36.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,20-0,65 (m, 8H, 2 x C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CH), 0,95-1,18 (m, 2H, 2 x C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CH), 2,61 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,95-3,10 (t, *J* = 7,7, 1H, (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CH), 8,30-9,80 (szeroki sygnał, 3H, NH).

#### 6.1.68. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[dicyklopropylometylo]aminoimidazoliny (36f)

Reakcję przeprowadzono zgodnie z opisem syntezy chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenylaminoimidazoliny (23). Jako substratu użyto 530 mg (1,70 mmola) jodowodoru *N*-(dicyklopropylometylo)-*S*-metyloizotiomocznika (36e). Związek (36f) w postaci chlorowodoru oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent układ CHCl<sub>3</sub> : MeOH 4 : 1, oraz chromatografii kolumnowej na złożu Sephadex LH-20 stosując jako eluent MeOH. Otrzymano 147 mg (22 %) chlorowodoru imidazoliny (36f) w postaci oleju. TLC: układ 12, R<sub>f</sub> = 0,50; układ 2, R<sub>f</sub> = 0,46.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,20-0,70 (m, 8H, 2 x C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CH), 0,80-1,13 (m, 2H, 2 x C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CH), 1,55-2,00 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,86-3,08 (m, 1H, (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CH), 3,10-3,48 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,54-3,78 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,85-4,10 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,07 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5,80-6,30 (szeroki sygnał, 1H, NH), 7,20-7,45 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,55-8,40 (szeroki sygnał, 3H, NH).

#### 6.1.69. Dichlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(dicyklopropylometylo)amino]imidazoliny (36g)

122 mg (0,311 mmola) chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(dicyklopropylometylo)amino]imidazoliny (36f) rozpuszczono w 15 ml MeOH i poddano wodorolizie z zastosowaniem 10 % Pd / C (20 mg) jako katalizatora przez 4 h. Po odsączeniu katalizatora związek przeprowadzono w dichlorowodorek stosując 5,5 M HCl w MeOH, a następnie strącono z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 84 mg (92 %) produktu (36g) w postaci oleju. TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,30; układ 4, R<sub>f</sub> = 0,72.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0,15-0,60 (m, 8H, 2 x  $\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}$ ), 0,95-1,05 (m, 2H, 2 x  $\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}$ ), 1,65-1,78 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,65-2,83 (m, 3H,  $(\text{C}_3\text{H}_5)_2\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,21 (dd,  $J_1 = 6,8$ ,  $J_2 = 9,3$ , 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,66 (t,  $J = 9,3$ , 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,97-4,05 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 5,90-8,90 (szeroki sygnał, 6H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz, MeOD): 2,9, 3,0, 3,9, 4,0, 16,5, 16,6, 34,1, 37,5, 49,8, 54,4, 62,7, 160,0.  
MS FAB  $\text{MH}^+$  223 (Obl. dla  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_4$  M = 222,3).

#### 6.1.70. Chlorowodorek iminooctanu etylu (37)

Do 262  $\mu\text{l}$  (5 mmoli) acetonitrylu dodano 291  $\mu\text{l}$  (5 mmoli) bezw. EtOH oraz 10 ml 2 M HCl w  $\text{Et}_2\text{O}$ . Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na 4 doby w temperaturze około 4 °C. Następnie odsączono powstały osad i przemyto kryształami 2 x 5 ml bezw.  $\text{Et}_2\text{O}$ . Otrzymano 321 mg (52 %) produktu (37), (tt. = 105-108 °C).

#### 6.1.71. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-metyloimidazoliny (38)

383 mg (1,24 mmola) dichlorowodoru (2*S*)- $N^4$ -benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) rozpuszczono w 5 ml bezw. EtOH, a następnie dodano 460  $\mu\text{l}$  (1,24 mmola) 2,68 M EtONa w EtOH. Odsączono powstały osad NaCl, a do przesączu dodano 153 mg (1,24 mmola) chlorowodoru iminooctanu etylu (37). Mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 2 h. Następnie frakcje lotne odparowano pod próżnią, a oleistą pozostałość przeprowadzono w chlorowodorek 5,5 M HCl w MeOH. Po odparowaniu frakcji lotnych produkt (38) oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując układ  $\text{CHCl}_3$  : MeOH : AcOH 4 : 1 : 0,1 jako eluent. Otrzymano 226 mg (61 %). TLC: układ 13,  $R_f = 0,16$ ; układ 4,  $R_f = 0,68$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz DMSO- $d_6$  + TFA): 1,60-2,00 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,18 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ), 2,95-3,25 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,40-3,60 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,82-4,00 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,10-4,30 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 5,04 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 7,20-7,55 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 10,28 (s, 1H, NH), 10,44 (s, 1H, NH).

### 6.1.72. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-metyloimidazoliny (39)

Do 200 mg (0,67 mmola) chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-metyloimidazoliny (52) dodano 2 ml HBr w AcOH i mieszaninę pozostawiono na 2 h w temperaturze pokojowej. Następnie odparowano frakcje lotne pod próżnią, a pozostałość przekrystalizowano z układu MeOH / *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O otrzymując 182 mg (94 %) krystalicznego produktu (39) (tt. = 210-213 °C). TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,10.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,75-2,05 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C), 2,75-3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,52 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,4, *J*<sub>2</sub> = 11,2, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,91 (t, *J* = 11,2, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,20-4,50 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,70-8,20 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 10,10 (s, 1H, NH), 10,29 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 13,0 34,1, 37,3, 51,3, 56,6, 169,9.

MS FAB MH<sup>+</sup> 128 (Obl. dla C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> M = 127,2).

### 6.1.73. Chlorowodorek fenyloiminooctanu etylu (41)

Do 0,2 ml (1,74 mmola) fenyloacetonitrylu (40) dodano 0,3 ml 6,1 M HCl w bezwodnym EtOH i na 4 doby mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze około 3 °C. Następnie dodano 5 ml bezwodnego eteru dietylowego i odsączono powstały biały osad (41) 319 mg (92 %), (tt. = 101-102 °C (mięknie przy około 70 °C)), lit.<sup>256</sup> (tt. = 105-106 °C (mięknie przy 60 °C)).

### 6.1.74. Chlorowodorek [4(5)*S*]-2-benzylo-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-imidazoliny (42)

319 mg (1,6 mmola) chlorowodoru fenyloiminooctanu etylu (41) dodano do roztworu zawierającego: 388 mg (1,25 mmola) dichlorowodoru (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) oraz 0,17 ml (1,25 mmola) Et<sub>3</sub>N w 3 ml bezwodnego EtOH. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 2 h do wrzenia. Następnie frakcje lotne odparowano pod próżnią. Do otrzymanej pozostałości dodano 20 ml wody, zalkalizowano 1 M NaOH i ekstrahowano CHCl<sub>3</sub> (3 x 15 ml). Warstwę organiczną osuszone bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i odparowano uzyskując oleisty produkt. Stosując 5,5 M HCl w MeOH przeprowadzono otrzymany związek w chlorowodorek, a następnie produkt oczyszczono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent układ CHCl<sub>3</sub> : MeOH 7 : 1. Otrzymano 320 mg (68 %) produktu (42) w postaci oleju. TLC: układ 3, R<sub>f</sub> = 0,63; układ 16, R<sub>f</sub> = 0,32; układ 33, R<sub>f</sub> = 0,53.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,50-1,95 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 3,10-3,45 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,65-4,25 (m, 4H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ,  $\text{CCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,04 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5,90-6,30 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ), 6,95-7,75 (m, 10H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8,40-9,10 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ), 10,20-10,60 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ).

#### 6.1.75. Dibromowoderek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-benzyloimidazoliny (43)

Do 320 mg (0,86 mmola) chlorowodoru [4(5)*S*]-2-benzylo-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (42) dodano 2 ml HBr w AcOH i odstawiono na 3 h w temperaturze pokojowej. Frakcje lotne odparowano pod próżnią, a otrzymany oleisty produkt przekrystalizowano z układu MeOH / *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O. Uzyskano biały krystaliczny osad produktu (43), 314 mg (88%), (tt. = 222-225 °C). TLC: układ 4,  $R_f = 0,57$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD): 1,95-2,25 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,90-3,25 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 3,67 (dd,  $J_1 = 7,4$ ,  $J_2 = 11,4$ , 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,00 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4,07 (t,  $J = 11,4$ , 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,40,4,60 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 7,20-7,60 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz, MeOD): 34,0, 34,2, 37,3, 51,4, 56,7, 129,7, 130,6, 130,7, 133,6, 171,4.  
MS FAB  $\text{MH}^+$  204 (Obl. dla  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3$   $M = 203,3$ ).

#### 6.1.76. Chlorowoderek (naftylo-1)iminooctanu etylu (45)

Do 532 mg (3,19 mmola) (naftylo-1)acetonitrylu (44) dodano 193  $\mu\text{l}$  (3,19 mmola) bezwodnego EtOH i 3 ml 2,0 M HCl w bezw. Et<sub>2</sub>O. Mieszaninę pozostawiono na 10 dni w lodówce w temperaturze ok. 4 °C. Następnie zdekantowano warstwę eterową znad wytrąconego oleju. Olej przemyto bezwodnym Et<sub>2</sub>O (3 x 2 ml) i wysuszono pod próżnią. Otrzymano oleisty iminoester (45), 437 mg (55 %), który stosowano do kolejnej reakcji bez dalszego oczyszczania.

#### 6.1.77. Chlorowoderek [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(naftylo-1)metyleno]imidazoliny (46a)

Do 380 mg (1,52 mmola) chlorowodoru (naftylo-1)iminooctanu etylu (45) dodano 464 mg (1,50 mmola) dichlorowodoru (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a), 208  $\mu\text{l}$  (1,50 mmola) Et<sub>3</sub>N oraz 8 ml bezwodnego EtOH. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 3h do wrzenia, a następnie odparowano pod próżnią. Do otrzymanej oleistej pozostałości dodano 15 ml wody i zalkalizowano 1 M NaOH do pH = 11-12. Produkt (46a) ekstrahowano  $\text{CHCl}_3$  (4 x 20 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw.  $\text{MgSO}_4$  i odparowano otrzymując oleistą pozostałość. Olej rozpuszczono w MeOH i przeprowadzono w chlorowoderek 5,5 M

HCl w MeOH. Związek oczyszczono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując układ  $\text{CHCl}_3$  : MeOH 20 : 3 jako eluent. Otrzymano 391 mg (62 %) produktu (46a) w postaci oleju. TLC: układ 33,  $R_f = 0,49$ ; układ 34,  $R_f = 0,28$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,48-1,84 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 3,00-3,20 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,27-3,43 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,70-3,85 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,00-4,12 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 4,34 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$ ), 4,92 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5,80-6,05 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ), 7,16-7-25 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,33-8,05 (m, 7H,  $\text{C}_{10}\text{H}_7$ ), 10,00-10,40 (szeroki sygnał, 2H,  $\text{NH}$ ).

#### 6.1.78. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(naftylo-1)metyleno]imidazoliny (47a)

Do 42 mg (0,1 mmola) chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonyl-2-aminoetylo)-2-[(naftylo-1)metyleno]imidazoliny (46a) dodano 2 ml HBr w AcOH i pozostawiono na 3 h w temperaturze pokojowej. Frakcje lotne odparowano pod próżnią, a otrzymany produkt (47a) krystalizowano z układu MeOH /  $\text{Et}_2\text{O}$ . Uzyskano 40 mg (96 %). (tt. = 294-297 °C) TLC: układ 4,  $R_f = 0,64$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,70-2,00 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,75-3,05 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 3,55 (dd,  $J_1 = 7,6$ ,  $J_2 = 11,4$ , 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,92 (t,  $J = 11,4$ , 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,25-4,47 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ),  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2$ , 7,55-8,15 (m, 10H,  $\text{C}_{10}\text{H}_7$ ,  $\text{NH}_3^+$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz, MeOD): 31,7, 34,0, 37,2, 51,3, 56,7, 124,1, 127,1, 127,7, 128,7, 129,1, 130,1, 130,5, 130,8, 133,2, 135,8, 171,8.

MS FAB  $\text{MH}^+$  254 (Obl. dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3$   $M = 253,3$ ).

#### 6.1.79. Dibromowodorek [4(5)*R*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(naftylo-1)metyleno]imidazoliny (47b)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą na otrzymywanie chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-[(naftylo-1)metyleno]imidazoliny (46a) oraz dibromowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(naftylo-1)metyleno]imidazoliny (47a). Wychoząc z 533 mg (1,72 mmola) dichlorowodoru (2*R*)- $N^4$ -benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b), otrzymano 414 mg (58 %) produktu (47b). (tt. = 307-309 °C) TLC: układ 4,  $R_f = 0,64$ .



$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, MeOD): 1,90-2,20 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,90-3,18 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 3,65 (dd,  $J_1 = 7,4$ ,  $J_2 = 11,6$ , 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,04 (t,  $J = 11,4$ , 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,35-4,55 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ),  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2$ , 7,45-7,72 (m, 4H,  $\text{C}_{10}\text{H}_7$ ), 7,86-8,40 (m, 3H,  $\text{C}_{10}\text{H}_7$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz, MeOD): 31,8, 34,0, 37,1, 51,3, 56,7, 124,1, 127,1, 127,7, 128,7, 129,1, 130,1, 130,5, 130,8, 133,2, 135,8, 171,8.

#### 6.1.80. Ester metylowy kwasu 2-etylo-3-(2-fluorofenylo)oksyran-2-karboxylowego (48a)

2,06 ml (19,03 mmola) 2-fluorobenzaldehydu (97 %) oraz 2,19 ml (19,03 mmola) estru metylowego kwasu 2-bromobutanowego 2,19 ml (19,03 mmola) rozpuszczono w bezw. dioksanie. W atmosferze argonu kolbę schłodzono w łaźni z lodem, a następnie dodano 2270 mg (19,03 mmola) *t*-BuOK. Reakcję prowadzono w atmosferze argonu w temperaturze pokojowej przez około 18 h. Następnie odparowano frakcje lotne pod próżnią, a oleistą pozostałość rozpuszczono w 150 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  i przemyto 1 M  $\text{KHSO}_4$  (2 x 50 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw.  $\text{MgSO}_4$  a następnie odparowano. Otrzymano 4,08 g (96 %) produktu (48a) w postaci oleju, który był stosowany do kolejnych etapów bez dalszego oczyszczania. TLC: układ 23,  $R_f = 0,55$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), (mieszanina diastereoizomerów): 0,94 (t,  $J = 7,4$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,07 (t,  $J = 7,4$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,20-1,44 (m, 1H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,69-2,00 (m, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,24-2,46 (m, 1H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,50 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3,84 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4,21 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{FCH}^{\Delta}\text{C}$ ), 4,44 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{FCH}^{\Delta}\text{C}$ ), 6,95-7,45 (m, 2 x 4H, 2 x  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ).

#### 6.1.81. Ester metylowy kwasu 2-(2-fluorobenzyl)-2-hydroksybutanowego (48b)

4,08 g (18,21 mmola) estru metylowego kwasu 2-etylo-3-(2-fluorofenylo)oksyran-2-karboxylowego (48a) rozpuszczono w MeOH, dodano 180 mg 10 % Pd/C i poddano wodorolizie przez 24 h przy nadciśnieniu wodoru rzędu 0,1 atm. Następnie katalizator odsączono, a przesącz odparowano pod próżnią uzyskując oleistą pozostałość. Produkt (62b) oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie eter naft. (tw. = 40-60 °C) : aceton 40 : 1. Otrzymano 2,86 g (70 %) produktu (48b) w postaci oleju. TLC: układ 23,  $R_f = 0,32$ ; układ 24,  $R_f = 0,19$ .

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,86 (t,  $J = 7,3$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,65-2,10 (m, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,93 (dd,  $J_1 = 13,6$ ,  $J_2 = 36,7$ , 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{FCH}_2\text{C}$ ), 3,11 (s, 1H,  $\text{COH}$ ), 3,77 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 6,93-7,34 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ).

### 6.1.82. Kwas 2-(2-fluorobenzyl)-2-hydroksybutanowy (48c)

Do 2,86 g (12,65 mmola) estru metylowego kwasu 2-(2-fluorobenzyl)-2-hydroksybutanowego (48b) dodano 25 ml 1 M NaOH i THF do rozpuszczenia substratu. Roztwór mieszano przez 24 h w temperaturze pokojowej. Następnie odparowano frakcje organiczne, a pozostałość zakwaszono do pH = 2 1 M KHSO<sub>4</sub> i ekstrahowano Et<sub>2</sub>O (4 x 150 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub> i odparowano pod próżnią. Otrzymano 2,68 g (100 %) produktu (48c) w postaci białego osadu, który był stosowany do kolejnych etapów bez dalszego oczyszczania. TLC: układ 25, R<sub>f</sub> = 0,28; układ 26, R<sub>f</sub> = 0,22.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,86 (t, *J* = 7,4, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,65-1,88 (m, 1H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,90-2,15 (m, 1H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,93 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13,8, *J*<sub>2</sub> = 21,8, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>FCH<sub>2</sub>C), 6,93-7,40 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F).

### 6.1.83. Kwas 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksyłowy (48d)

2,36 g (11,11 mmola) kwasu 2-(2-fluorobenzyl)-2-hydroksybutanowego (48c) rozpuszczono w mieszaninie bezw. DMF (10 ml) i bezw. toluenu (40 ml), a następnie dodano 1,07 g (22,29 mmola) 50 % NaH w oleju mineralnym. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 110-120 °C przez 16 h. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną przeniesiono do rozdzielacza, dodano 100 ml AcOEt i przemywano 1 M KHSO<sub>4</sub> (4 x 50 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub> i odparowano pod próżnią. Produkt (48d) krystalizowano z układu AcOEt / heksan. Otrzymano: 1,81 g (85 %) kremowego osadu (48d), (tt. = 97-99 °C), Lit.<sup>464</sup> (tt. = 99-101 °C). TLC: układ 25, R<sub>f</sub> = 0,18; układ 10, R<sub>f</sub> = 0,23

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,05 (t, *J* = 7,6, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,98-2,08 (m, 1H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,10-2,19 (m, 1H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,24 (d, *J* = 16,1, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(O)CH<sub>2</sub>C), 3,60 (d, *J* = 16,1, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(O)CH<sub>2</sub>C), 6,89-6,95 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(O)CH<sub>2</sub>), 7,14-7,21 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(O)CH<sub>2</sub>).

### 6.1.84. Ester metylowy kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksyłowego

1,98 mg (10,33 mmola) kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksyłowego (48d) rozpuszczono w 70 ml MeOH, schłodzono w łaźni z lodem i dodano 0,9 ml (12,33 mmola) SOCl<sub>2</sub>. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na 24 h w temperaturze pokojowej. Następnie frakcje lotne odparowano pod próżnią, a pozostałość rozpuszczono w 200 ml AcOEt i przemyto 1 M NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub>, a następnie

odparowano pod próżnią uzyskując żółtawy olej produktu stosowany do kolejnego etapu bez dalszego oczyszczania. Otrzymano: 2,06 g (97 %). TLC: układ 27,  $R_f = 0,44$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,96 (t,  $J = 7,4$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,85-2,20 (m, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,15 (d,  $J = 16,2$ , 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ ), 3,55 (d,  $J = 16,2$ , 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ ), 3,79 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 6,82-6,93 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2$ ), 7,14-7,21 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2$ ).

#### 6.1.85. Amid kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowego

Do 2,05 g (9,95 mmola) estru metylowego kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowego dodano 60 ml 24 %  $\text{NH}_3$  w MeOH i pozostawiono na 48 h w temperaturze pokojowej. Następnie frakcje lotne odparowano pod próżnią, a pozostałość przekryształizowano z układu AcOEt / heksan. Otrzymano 1,73 g (91 %) amidu w postaci kremowego osadu. (tt. = 95-96 °C). TLC: układ 28,  $R_f = 0,58$ ; układ 10,  $R_f = 0,79$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,96 (t,  $J = 7,5$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,91-1,98 (m, 1H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,10-2,17 (m, 1H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,18 (d,  $J = 16,1$ , 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ ), 3,58 (d,  $J = 16,1$ , 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ ), 5,61-5,78 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 6,61-6,76 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 6,83-6,95 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2$ ), 7,13-7,20 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2$ ).

#### 6.1.86. Nityl kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowego (48e)

Do 1,70 g (8,90 mmola) amidu kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowego dodano 20 ml bezwodnej pirydyny i całość schłodzono w łaźni z lodem. Następnie wolno wkroplono 2,75 ml (30,01 mmola)  $\text{POCl}_3$ . Powstałą mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 3 h. Następnie frakcje lotne odparowano pod próżnią, a do oleistej pozostałości dodano 40 ml 1 M  $\text{KHSO}_4$  i warstwę wodną ekstrahowano  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 40 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw.  $\text{MgSO}_4$  i odparowano pod próżnią. Pozostały olej rozpuszczono w minimalnej ilości układu heksan : AcOEt 10 : 1 i pozostawiono do krystalizacji przez noc. Powstały ciemny osad odsączono, przemyto heksanem i odrzucono. Przesącz oraz popłuczyny odparowano pod próżnią uzyskując żółtawy olej produktu (48e). Otrzymano: 1,46 g (95 %). TLC: układ 27,  $R_f = 0,41$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,23 (t,  $J = 7,3$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,03-2,22 (m, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,31 (d,  $J = 16,1$ , 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ ), 3,63 (d,  $J = 16,1$ , 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ ), 6,84-6,99 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2$ ), 7,18-7,24 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2$ ).

**6.1.87. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2)imidazoliny (49a)**

216 mg (1,25 mmola) nitrylu kwasu 2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2-karboksylowego (48e), rozpuszczono w 2 ml bezw. EtOH i dodano 70  $\mu$ l (0,188 mmola) 2,68 M EtONa w EtOH. Mieszaninę pozostawiono w temperaturze pokojowej przez noc. (TLC: iminoester układ 27,  $R_f = 0,21$ ). Powstały iminoester dodano do 387 mg (1,25 mmola) dichlorowodoru (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) w 5 ml bezw. EtOH. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 4 h. Następnie frakcje lotne odparowano pod próżnią, a oleistą pozostałość oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie  $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} 7 : 1$ . Otrzymano 451 mg (84 %) produktu (49a) w postaci oleju. TLC: układ 19,  $R_f = 0,20$ .

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,95-1,05 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,63-1,79 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,91-2,02 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,13-2,27 (m, 1H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,35-2,52 (m, 1H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,27-3,39 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,43-3,53 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,56-3,63 (m, 2H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ ), 3,71-3,82 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ ), 3,98-4,08 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,20-4,38 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 5,03 (układ AB,  $J_1 = 12,2$ ,  $J_2 = 26,4$ , 2H,  $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,05-6,23 (szeroki sygnał, 1H,  $\text{NH}$ ), 6,89-6,98 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2$ ), 7,10-7,19 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2$ ), 7,26-7,40 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

**6.1.88. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2)imidazoliny (50a)**

Do 400 mg (0,931 mmola) chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2)imidazoliny (49a) dodano 5 ml HBr w AcOH i pozostawiono na 3 h w temp. pokojowej. Następnie frakcje lotne odparowano pod próżnią, a pozostałość przekrystalizowano z układu  $\text{MeOH} / i\text{-PrOH} / \text{Et}_2\text{O}$ . Otrzymano 364 mg (93 %) produktu (50a) (tt. = 207-210 °C). TLC : układ 4,  $R_f = 0,78$ .

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{TFA}$ ): 0,91 (t,  $J = 7,3$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,78-1,98 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,99-2,19 (m, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,78-3,03 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,38 (d,  $J = 16,6$ , 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ ), 3,56 (d,  $J = 16,1$ , 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2\text{C}$ ), 3,61-3,72 (m, 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 3,98 (dd,  $J_1 = 11,2$ ,  $J_2 = 22,5$ , 1H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}$ ), 4,33-4,46 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\text{CH}_2$ ), 6,85-6,97 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2$ ), 7,12-7,27 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\text{CH}_2$ ), 7,70-8,10 (szeroki sygnał, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 10,40-10,65 (szeroki sygnał, 2H,  $\text{NH}$ ).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 8,3, 33,5, 33,6, 34,0, 34,1, 37,2, 41,4, 41,6, 51,5, 57,2, 87,8, 111,4, 123,6, 125,8, 126,4, 130,1, 159,0, 175,0.

MS FAB  $\text{MH}^+$  260 (Obl. dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  M = 259,3).

### 6.1.89. Dibromowodorek [4(5)*R*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2)imidazoliny (50b)

Związek otrzymano zgodnie z procedurą na otrzymywanie chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2)imidazoliny (49a) oraz dibromowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2-etylo-2,3-dihydro-1-benzofurano-2)imidazoliny (50a). Wychodząc z 360 mg (1,16 mmola) dichlorowodoru (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b), otrzymano 355 mg (73 %) produktu (50b) (tt. = 206-208 °C). TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,76.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 0,91 (t, *J* = 7,3, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,80-1,97 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,98-2,19 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,79-3,04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,38 (d, *J* = 16,6, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(O)CH<sub>2</sub>C), 3,57 (d, *J* = 16,1, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(O)CH<sub>2</sub>C), 3,62-3,70 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,98 (dd, *J*<sub>1</sub> = 11,2, *J*<sub>2</sub> = 22,4, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,33-4,48 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 6,85-6,98 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(O)CH<sub>2</sub>), 7,12-7,28 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(O)CH<sub>2</sub>), 7,70-8,10 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 10,40-10,65 (szeroki sygnał, 2H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 8,3, 33,5, 33,6, 34,0, 34,1, 37,3, 41,5, 41,7, 51,6, 57,2, 87,8, 87,9, 111,4, 123,6, 125,9, 126,5, 130,1, 159,0, 175,0.

MS FAB MH<sup>+</sup> 260 (Obl. dla C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O M = 259,3).

### 6.1.90. Nityl kwasu 2,3-dihydro-1,4-benzodioxano-2-karboksylowego (51)

2,79 g (25,4 mmola) katecholu rozpuszczono w bezw. acetonie, a następnie dodano 2,03 ml (25,4 mmola) 2-chloroakrylonitrylu oraz 10,52 g (76,2 mmola) bezw. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temp. wrzenia przez 18 h. Następnie odparowano frakcje lotne, a do pozostałości dodano 200 ml H<sub>2</sub>O i ekstrahowano CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 100 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub> i odparowano pod próżnią. Oleistą ciemno brązową pozostałość rozpuszczono w Et<sub>2</sub>O (50 ml) i dodano eter naftowy do wytrącenia brązowego osadu. Pozostawiono przez noc do krystalizacji. Powstały osad odsączono i odrzucono, a przesącz odparowano pod próżnią uzyskując żółtawy olej produktu (51). Otrzymano 3,51 g (86 %). TLC: układ 29, R<sub>f</sub> = 0,45.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,31 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,6, *J*<sub>2</sub> = 11,8, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 4,40 (dd, *J*<sub>1</sub> = 3,6, *J*<sub>2</sub> = 11,8, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 5,11 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,6, *J*<sub>2</sub> = 3,6, 1H, OCH(C)CH<sub>2</sub>), 6,96 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>).

#### 6.1.91. Chlorowodorek iminoestru etylowego kwasu 2,3-dihydro-1,4-benzodioxano-2-karboksyowego (52)

Do 700 mg (4,35 mmola) nitrylu kwasu 2,3-dihydro-1,4-benzodioxano-2-karboksyowego (51) dodano 253  $\mu$ l bezw. EtOH i 10 ml bezw. 2 M HCl w Et<sub>2</sub>O. Mieszaninę pozostawiono na 3 dni w temperaturze 4 °C. Następnie odsączono powstały osad, przemyto bezw. Et<sub>2</sub>O i wysuszono w eksykatorze próżniowym. Otrzymano 771 mg (73 %) (52) (tt. = 122-125 °C).

#### 6.1.92. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxano-2)imidazoliny (53a)

Do 360 mg (1,16 mmola) dichlorowodoru (2S)-N<sup>4</sup>-benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) dodano 5 ml bezw. EtOH oraz 162  $\mu$ l (1,16 mmola) Et<sub>3</sub>N. Po rozpuszczeniu składników powstałej mieszaniny w temp. pokojowej dodano 283 mg (1,16 mmola) chlorowodoru iminoestru etylowego kwasu 2,3-dihydro-1,4-benzodioxano-2-karboksyowego (52). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 4 h. Następnie frakcje lotne odparowano, a do pozostałości dodano 20 ml 1 M NaOH i ekstrahowano Et<sub>2</sub>O (4 x 40 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub> i odparowano pod próżnią. Powstały produkt (53a) przeprowadzono w chlorowodorek poprzez rozpuszczenie w MeOH i dodanie odpowiedniego ekwiwalentu 5,5 M HCl w MeOH, poczym ponownie frakcje lotne odparowano pod próżnią. Produkt oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym z zastosowaniem układu CHCl<sub>3</sub> : MeOH 7 : 1. Otrzymano 281 mg (58 %) chlorowodoru imidazoliny (53a) w postaci oleju. TLC: układ 19, R<sub>f</sub> = 0,29; układ 16, R<sub>f</sub> = 0,42.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,55-1,95 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,15-3,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,65-3,78 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,95-4,15 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,18-4,35 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 4,45-4,60 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 4,90-5,03 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 5,09 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,45-5,55 (m, 1H, OCH(C)CH<sub>2</sub>), 6,80-7,00 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>), 7,25-7,40 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

#### 6.1.93. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxano-2)imidazoliny (54a)

Do 327 mg chlorowodoru (0,782 mmola) [4(5)S]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxano-2)imidazoliny (53a) dodano 6 ml HBr w AcOH i pozostawiono na 3 h w temperaturze pokojowej. Następnie frakcje lotne odparowano

pod próżnią, a pozostałość przekrystalizowano z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 272 mg produktu (54a) (85 %), (tt. = 188-190 °C). TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,74.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,70-2,03 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,78-3,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,62 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,1, *J*<sub>2</sub> = 19,2, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,00 (t, *J* = 11,7, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,35-4,05 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH), 5,57-5,65 (m, 1H, OCH(C)CH<sub>2</sub>), 6,80-7,05 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>), 7,75-8,10 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 10,56 (s, 1H, NH), 10,66 (d, *J* = 12,7, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 33,9, 37,1, 51,6, 57,2, 65,9, 66,0, 69,9, 70,0, 119,0, 119,1, 124,0, 124,3, 142,8, 144,5, 168,6.

MS FAB MH<sup>+</sup> 248 (Obl. dla C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M = 247,3).

#### 6.1.94. Dibromowodorek [4(5)*R*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxano-2)imidazoliny (54b)

Otrzymano zgodnie z procedurą na otrzymywanie chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxano-2)imidazoliny (53a) oraz dibromowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxano-2)imidazoliny (54a). Wychodząc z 381 mg (1,23 mmola) dichlorowodoru (2*R*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4b), otrzymano 256 mg (51 %) produktu (54b) (tt. = 191-193 °C). TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,75.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,79-2,03 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,77-3,03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,60-3,73 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,00 (t, *J* = 11,7, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,37-4,05 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH), 5,57-5,65 (m, 1H, OCH(C)CH<sub>2</sub>), 6,80-7,05 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>), 7,75-8,10 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 10,56 (s, 1H, NH), 10,65 (d, *J* = 13,7, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 33,9, 37,1, 51,6, 57,2, 66,0, 66,1, 69,9, 70,0, 119,0, 119,1, 124,0, 124,3, 142,8, 144,5, 168,6.

MS FAB MH<sup>+</sup> 248 (Obl. dla C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M = 247,3).

#### 6.1.95. Chlorowodorek iminoestru etylowego kwasu chlorooctowego (55a)

Do 316 μl (5 mmoli) chloroacetonitrylu dodano 291 μl (5 mmoli) bezw. EtOH oraz 10 ml bezw. 2 M HCl w Et<sub>2</sub>O. Mieszaninę pozostawiono na 2 dni w temp. 4 °C. Powstały osad iminoestru (55a) odsączono, przemyto bezw. Et<sub>2</sub>O i wysuszono pod próżnią. Otrzymano 699 mg (88 %) (tt. = 85-86 °C).

**6.1.96. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(chlorometylo)imidazoliny (55b)**

Do 318 mg (1,02 mmola) dichlorowodorku (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) dodano 5 ml bezw. EtOH oraz 380  $\mu$ l (1,02 mmola) 2,68 M EtONa. Do powstałej mieszaniny dodano 161 mg (1,02 mmola) chlorowodorku iminoestru etylowego kwasu chlorooctowego (55a). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 1,5 h. Następnie odparowano frakcje lotne pod próżnią, a produkt (55b) oczyszczono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując układ CHCl<sub>3</sub> : MeOH 3 : 1. Otrzymano 144 mg (42 %) produktu (55b) w postaci oleju. TLC: układ 30, R<sub>f</sub> = 0,31.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,77-1,98 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,25-3,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,52-3,62 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,97-4,08 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,27-4,39 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 4,61 (s, 2H, ClCH<sub>2</sub>C), 5,02 (układ AB, J<sub>1</sub> = 12,8, J<sub>2</sub> = 17,7, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,22-6,33 (szeroki sygnał, 1H, NH), 7,25-7,40 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 10,75-10,95 (szeroki sygnał, 2H, NH).

**6.1.97. Dichlorowodorek [4(5)*S*]-2-[(N-benzylo-N-fenilo)aminometylo]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)imidazoliny (55c)**

Do 155 mg (0,467 mmola) chlorowodorku [4(5)*S*]-4(5)-(N-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(chlorometylo)imidazoliny (55b) dodano 564 mg (3,08 mmola) *N*-benzyloaniliny oraz 5 ml bezw. EtOH. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 24 h w temp. wrzenia. Po ochłodzeniu dodano 1,5 ml 5,5 M HCl w MeOH i odparowano frakcje lotne pod próżnią. Dichlorowodorek produktu (55c) oczyszczano z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent układ CHCl<sub>3</sub> : MeOH 6 : 1. Otrzymano 90 mg (38 %) produktu (55c). TLC: układ 15, R<sub>f</sub> = 0,44.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,40-2,15 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,93-3,22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,25-3,50 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,75-3,93 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,95-4,18 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 4,28-4,78 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>C, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,00 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,78-6,00 (szeroki sygnał, 1H, NH), 6,63-6,98 (m, 3H, NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,07-7,60 (m, 12H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 10,04 (s, 1H, NH), 10,68 (s, 1H, NH).



### 6.1.98. Tribromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(*N*-benzylo-*N*-fenylo)aminometylo]imidazoliny (55d)

Do 78 mg (0,151 mmola) dichlorowodoru [4(5)*S*]-2-[(*N*-benzylo-*N*-fenylo)aminometylo]-4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny (55c) dodano 1,5 ml HBr w AcOH i pozostawiono na 3 h w temp. pokojowej. Następnie odparowano frakcje lotne, a pozostałość przekrystalizowano z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 69 mg (83 %) produktu (55d), (tt. = 205-207 °C). TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,76.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,75-2,10 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,75-3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,57 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,3, *J*<sub>2</sub> = 11,4, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,94 (t, *J* = 11,4, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,28-4,48 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 4,61 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,72 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>C), 6,55-6,85 (m, 3H, NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,18-7,50 (m, 7H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,80-8,15 (szeroki sygnał, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 10,20 (s, 1H, NH), 10,33 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 33,9, 37,2, 49,9, 51,4, 56,4, 56,6, 56,9, 115,2, 116,8, 120,5, 128,8, 130,1, 130,8, 133,5, 149,4, 172,2.

MS FAB MH<sup>+</sup> 309 (Obl. dla C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub> M = 308,4).

### 6.1.99. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(*N*-benzyloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenylo]imidazoliny (56b)

Do 164 μl (1,60 mmola) benzonitrylu dodano 93 μl (1,60 mmola) bezw. EtOH oraz 1,5 ml 2 M HCl w Et<sub>2</sub>O. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono przez 10 dni w temperaturze około 4-5 °C, co skutkowało pojawieniem się osadu na dnie naczynia reakcyjnego. Ciecz z nad powstałego osadu usunięto przez dekantację, a osad przemyto bezw. Et<sub>2</sub>O i wysuszono pod próżnią. Otrzymano 100 mg (34 %) chlorowodoru iminoestru etylowego kwasu benzoowego (56a). Do otrzymanego chlorowodoru iminoestru (56a) dodano 167 mg (0,54 mmola) dichlorowodoru (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) w 5 ml bezw. EtOH oraz 75 μl (0,54 mmola) Et<sub>3</sub>N. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia przez 3 h. Frakcje lotne usunięto pod próżnią, a do pozostałości dodano 10 ml 1 M NaOH. Roztwór ekstrahowano CHCl<sub>3</sub> (4 x 10 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub> i odparowano pod próżnią. Produkt (56b) przeprowadzono w chlorowodorek 5,5 M HCl w MeOH, a następnie oczyszczono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent układ CHCl<sub>3</sub> : MeOH 5 : 1. Otrzymano 107 mg (55 %) (56b). TLC: układ 16, R<sub>f</sub> = 0,25.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,60-2,00 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,15-2,45 (szeroki sygnał, 1H, NH), 3,20-3,70 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,85-4,10 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,15-4,40

(m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,05 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,20-6,45 (szeroki sygnał, 1H, NH), 7,20-8,30 (m, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 10,62 (s, 1H, NH), 10,93 (s, 1H, NH).

#### 6.1.100. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-fenylimidazolin (56c)

Do 75 mg (0,21 mmola) chlorowodoru [4(5)S]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-fenylimidazolin (56b) dodano 2 ml HBr w AcOH i pozostawiono na 2,5 h w temperaturze pokojowej. Następnie frakcje lotne odparowano pod próżnią a pozostałość strącono z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 68 mg (93 %) imidazolin (56c) (tt. = 195-197 °C) . TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,69.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,65-1,85 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,10-3,45 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,55-3,75 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,80-4,00 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,54-8,14 (m, 8H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 10,70 (s, 2H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 34,2, 37,4, 51,5, 56,9, 130,0, 130,8, 131,0, 136,5, 167,6.

MS FAB MH<sup>+</sup> 190 (Obl. dla C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> M = 189,3).

#### 6.1.101. Chlorowodorek [4(5)S]-4(5)-(N-benzylloksykarbonylo-2-aminoetylo)-2-(2-fluorofenyl)imidazolin (57a)

271 mg (1,14 mmola) (2S)-N<sup>t</sup>-benzylloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) rozpuszczono w 4 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i schłodzono w łaźni z lodem. Do uzyskanego roztworu wkroplono 115 μl (1,09 mmola) 2-fluorobenzaldehydu i pozostawiono w temp. 0 °C przez 40-50 min., następnie dodano 194 mg (1,09 mmola) N-bromosukcynoimidu. Dalej reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 12 h. Następnie frakcje lotne odparowano pod próżnią, a do pozostałości dodano 20 ml 1 M NaOH i ekstrahowano CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 40 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub> i odparowano pod próżnią. Produkt (56a) przeprowadzono w chlorowodorek stosując 5,5 M HCl w MeOH, a następnie oczyszczono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym jako eluent stosując układ CHCl<sub>3</sub> : MeOH 7 : 1. Otrzymano 254 mg (62 %) (57a). TLC: układ 19, R<sub>f</sub> = 0,15.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,70-2,15 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,15-3,75 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,95-4,20 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,25-4,50 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,07 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,10-6,30 (szeroki sygnał, 1H, NH), 7,10-7,70 (m, 9H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 8,25-8,50 (szeroki sygnał, 2H, NH).

### 6.1.102. Dibromowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2-fluorofenylo)imidazoliny (57b)

Do 221 mg (0,585 mmola) chlorowodoru [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-(2-fluorofenylo)imidazoliny (56a) dodano 5 ml HBr w AcOH i pozostawiono na 3 h w temp. pokojowej. Następnie frakcje lotne odparowano pod próżnią, a pozostałość strącono z układu *i*-PrOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 212 mg (98 %) produktu (57b) (tt. = 238-240 °C). TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,72.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,80-2,25 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,83-3,18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,75 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,5, *J*<sub>2</sub> = 11,4, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,13 (t, *J* = 11,4, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,47-4,68 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 7,42-8,28 (m, 7H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 10,63 (s, 1H, NH), 10,73 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 34,1, 37,3, 51,5, 56,8, 112,2, 112,6, 118,3, 118,8, 127,0, 127,1, 132,0, 138,5, 138,7, 159,7, 163,3, 164,8.

MS FAB MH<sup>+</sup> 208 (Obl. dla C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub> M = 207,2).

### 6.1.103. Chlorowodorek [4(5)*S*]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(*E*)-2-fenyletenylo]imidazoliny (58a)

496 mg (2,09 mmola) (2*S*)-*N*<sup>4</sup>-benzyloksykarbonylo-1,2,4-triaminobutanu (4a) rozpuszczono w 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i schłodzono w łaźni z lodem. Do uzyskanego roztworu wkroplono 251 μl (1,99 mmola) aldehydu cynamonowego, pozostawiono w temp. 0 °C przez 40-50 min., następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano 373 mg (2,09 mmola) *N*-bromosukcynoimidu. Dalejszą reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 12 h. Frakcje lotne odparowano pod próżnią, a do pozostałości dodano 20 ml 1 M NaOH i ekstrahowano CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 20 ml). Warstwę organiczną osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub> i odparowano pod próżnią. Produkt przeprowadzono w chlorowodorek stosując 5,5 M HCl w MeOH, a następnie oczyszczono z zastosowaniem chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent układ CHCl<sub>3</sub> : MeOH 7 : 1. Otrzymano 254 mg (33 %) (58a). TLC: układ 19, R<sub>f</sub> = 0,19.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,55-2,05 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,10-3,55 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,75-3,95 (m, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,05-4,25 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 5,05 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,10-6,15 (m, 1H, NH), 6,85 (d, *J* = 16,5, 1H, CHCHC), 7,18-7,58 (m, 10H, CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,25 (d, *J* = 16,5, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCH), 10,00-10,80 (szeroki sygnał, 2H, NH).

**6.1.104. Dibromowodorek [4(5)S]-4(5)-(2-aminoetylo)-2-[(E)-2-fenyletenylo]imidazolinylu (58b)**

Do 240 mg (0,623 mmola) chlorowodoru [4(5)S]-4(5)-(N-benzylloksykabonylo-2-aminoetylo)-2-[(E)-2-fenyletenylo]imidazolinylu (58a) dodano 5 ml HBr w AcOH i pozostawiono na 30 min. w temperaturze pokojowej. Następnie odparowano frakcje lotne pod próżnią, a pozostałość przekryształizowano z układu MeOH / Et<sub>2</sub>O. Otrzymano 216 mg (92 %) produktu (58b) (tt. = 264-266 °C). TLC: układ 4, R<sub>f</sub> = 0,60.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): 1,80-2,15 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,80-3,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3,64 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,4, *J*<sub>2</sub> = 11,4, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 3,75-3,95 (t, *J* = 11,4, 1H, HNCH<sub>2</sub>CH), 4,35-4,60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(NH)CH<sub>2</sub>), 6,83 (d, *J* = 16,5, 1H, CHCHC), 7,20-8,40 (m, 9H, CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCH, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 10,36 (s, 1H, NH), 10,51 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, MeOD): 34,2, 37,4, 51,1, 56,5, 109,8, 130,1, 130,7, 133,3, 135,0, 149,1, 165,9.

MS FAB MH<sup>+</sup> 216 (Obl. dla C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> M = 215,3).

## 6.2. Oznaczenia aktywności biologicznej pochodnych dihydrohistaminy

### 6.2.1. Oznaczanie powinowactwa do receptorów I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> oraz α<sub>2</sub>-adrenergicznych

Badania powinowactwa otrzymanych pochodnych dihydrohistaminy do receptorów imidazolinowych I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> oraz do α<sub>2</sub>-adrenoreceptorów zostały przeprowadzone w zespole dr Alana L. Hudson'a (Associate Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, Canada).

#### 6.2.1.1. Oznaczanie powinowactwa do receptorów I<sub>1</sub>

Fracja błonowa P<sub>2</sub> została pozyskana zgodnie z opublikowaną metodą<sup>100</sup> z nerek samców szczurów rasy Sprague-Dawley (250-280 g). Badania powinowactwa przeprowadzono z zastosowaniem [<sup>3</sup>H]klonidyny (3 nM, Perkin Elmer) w obecności 10 μM rauwolscyny, aby wykluczyć wiązanie z α<sub>2</sub>-adrenoreceptorami. Wiązanie specyficzne znakowanego radioaktywnie ligandu zostało wyznaczone z zastosowaniem 10 μM rilmenidyny. W powyższych warunkach miejsce wiązania [<sup>3</sup>H]klonidyny na frakcji błonowej P<sub>2</sub> jest modelem receptora I<sub>1</sub> w centralnym układzie nerwowym.<sup>473</sup> Roztwory frakcji błonowych o identycznym stężeniu białka (400 μl, 0,2-0,5 mg białka) były inkubowane w obecności [<sup>3</sup>H]klonidyny i rauwolscyny z jedenastoma roztworami testowanego związku z przedziału stężeń: 0,01 μM-100 mM. Inkubacje przeprowadzono w 50 mM buforze Tris-HCl (pH 7,4) w temperaturze pokojowej przez 45 min. Następnie mieszaninę inkubacyjną poddawano szybkiej filtracji przez wcześniej nasączony 0,5% polietylenoaminą filtr z włókna szklanego (Whatman GFB). Ilość związanego ligandu oznaczano z zastosowaniem cieczowego licznika scyntylicyjnego, a uzyskane dane były analizowane z zastosowaniem programu GraphPad Prism 3.02 dla Windows (GraphPad Software, San Diego CA) w celu uzyskania wartości IC<sub>50</sub> (stężenie związku, które wypiera 50% specyficznie związanej [<sup>3</sup>H]klonidyny).

### 6.2.1.2. Oznaczanie powinowactwa do receptorów $\alpha_2$ -adrenergicznych oraz $I_2$

Fracje błonowe  $P_2$  pozyskano z mózgow samców szczurów rasy Sprague-Dawley (250-280 g). Jeżeli nie zaznaczono inaczej, wszystkie operacje przeprowadzano w temperaturze 4 °C. Mózgi zostały shomogenizowane w dziesięciu objętościach schłodzonego w lodzie buforu (50 mM Tris-HCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 320 mM cukrozy, pH 7,4). Homogenat poddano wirowaniu (1000g przez 10 min.), a następnie odrzucono osad. Supernatant poddano powtórnie wirowaniu (32000g przez 20 min). Uzyskany supernatant odrzucono uzyskując surową frakcję błonową  $P_2$  w postaci osadu. Otrzymany osad dwukrotnie poddano przemywaniu (30 ml buforu 50 mM Tris-HCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>) w temperaturze pokojowej i wirowaniu (32000g, 20 min.). Tak uzyskana frakcja błonowa  $P_2$  była przechowywana w -70 °C do czasu wykorzystania w badaniach. Przed użyciem frakcja błonowa była poddana powtórnie dwukrotnemu przemyciu i wirowaniu, tak jak zostało to opisane powyżej. Roztwory frakcji błonowych o identycznym stężeniu białka (400µl, 0,2-0,5 mg białka) były inkubowane z jedenastoma stężeniami badanych związków z przedziału: 0,01nM do 100 µM w obecności 1 nM [<sup>3</sup>H]2BFI (selektywny ligand receptora  $I_2$ )<sup>216</sup> lub 1 nM [<sup>3</sup>H]RX821002 (selektywny ligand  $\alpha_2$ -adrenoreceptorów).<sup>474</sup> Ostateczna objętość roztworów wynosiła 500 µl. Wiązanie specyficzne radioligandu zostało wyznaczone z zastosowaniem 10 µM BU224<sup>475</sup> (w przypadku oznaczania powinowactwa do receptorów  $I_2$ ) lub 10 µM rauwolscyny (w przypadku oznaczania powinowactwa do  $\alpha_2$ -adrenoreceptorów). Inkubacje były przeprowadzane w temperaturze pokojowej przez 45 min., a następnie mieszaniny inkubacyjne poddawano szybkiej filtracji przez wcześniej nasączone 0,5% polietylenoaminą filtry z włókna szklanego (Whatman GFB). Osad na filtrach przemywano dwukrotnie 5 ml schłodzonego buforu, a następnie oznaczano związaną z frakcją błonową  $P_2$  radioaktywność z zastosowaniem cieczowego licznika scyntylicyjnego. Uzyskane dane zanalizowano z zastosowaniem nieliniowej regresji w programie GraphPad Prism 3.02 dla Windows (GraphPad Software, San Diego, CA). Każdy z eksperymentów był analizowany indywidualnie, a stałe dysocjacji ( $K_i$ ) oznaczano metodą Cheng'a i Parusoff'a.<sup>476</sup>

### 6.2.2. Oznaczanie wpływu na ciśnienie tętnicze oraz akcję serca

Badania oraz interpretacja wyników zostały wykonane przez dr Tomasza Wierzbę z Katedry i Zakładu Fizjologii Akademii Medycznej w Gdańsku.

Badania zostały przeprowadzone na dorosłych szczurach, samcach rasy Wistar o masie (470-535 g). Badania wykonano zgodnie z obowiązującymi standardami dotyczącymi badań eksperymentalnych na zwierzętach za zgodą Lokalnej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach. Szczury zostały poddane 10-dniowemu okresowi adaptacji do warunków eksperymentalnych. Umożliwiło to wykonywanie późniejszych doświadczeń bez użycia narkozy. Szczury na 3 dni przed planowanymi badaniami zainstrumentowano chirurgicznie. Wprowadzono dren elastomerowy wykonany na bazie poliuretanu do żyły szyjnej lewej (MRE-040, Braintree Scientific, USA) oraz elastomerowa kaniulę (dren) o wybitnych właściwościach przenoszenia fali tętna i powierzchni wewnętrznej zapobiegającej wykrzepianiu wewnątrznaczyniowemu (drożność drenu) (RenaPulse® High Fidelity Pressure Tubing; RPT-040 z końcówką Micro-Renanthane MRE-040, Braintree Scientific, USA) do tętnicy biodrowej prawej. Ponadto wszczepiono podskórnie trzy srebrne elektrody płaszczyznowe do rejestracji EKG: na przedniej powierzchni klatki piersiowej (2 elektrody rejestrujące) i w okolicy międzyłopatkowej (elektroda odniesienia). Zabiegi wykonano w narkozie pentobarbitalowej (40-50 mg/kg i.p). Dren polietylenowy oraz końcówki elektrod przeprowadzono podskórnie do okolicy ciemieniowo-potylicznej i wyprowadzono na zewnątrz. Linia żylna (dren żylny) był wykorzystywany do podawania testowanych substancji, zaś linia tętnicza do rejestracji ciśnienia tętniczego. Zapis EKG służył do dokładnego wyznaczenia częstości akcji serca.

Po zabiegu szczury poddane były 3-dniowemu okresowi rekonwalescencji. W dniu eksperymentu szczury zostały umieszczone w klatkach eksperymentalnych wykonanych z przezroczystego materiału. Zwierzęta miały zapewnioną swobodę ruchów. Badania na N szczurach rozpoczęto od dożylnego podania dwóch dawek: 0,2 i 0,4 ml izotonicznego (0,9%) NaCl, dla oceny ewentualnych odpowiedzi ciśnieniowych i sercowych wywołanych podaniem obu objętości płynu. Następnie, w odstępach 60 min podawano kolejne dawki testowanych substancji: 0,02 mg; 0,1 mg, 0,5 mg, 2 mg, 5 mg/kg masy ciała. Ciśnienie tętnicze i EKG (częstość próbkowania 12 kHz) rejestrowano w sposób ciągły do 90 min po podaniu ostatniej z dawek. Ciśnienie tętnicze było rejestrowane przez czujnik tensometryczny (Gould-Statham 23-ID; Gould, Cleveland, Ohio, USA) połączony z linia tętniczną. Sygnał rejestrowany częstością próbkowania 1,5 kHz, był wzmacniany, i przetwarzany przy użyciu Zestawu do Badań Bio-

medycznych (UNI-BIO, Kared, Polska). Wartości średniego ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca (uzyskane z zapisu EKG) były wyznaczone przy użyciu dedykowanego oprogramowania ( Analiza e-p, Kared, Polska).

Obliczono wartości średniej arytmetycznej  $\pm$  SD poszczególnych zmiennych. Wnioskowanie oparto o analizę statystyczną. Do porównania wartości zmiennych uzyskanych podczas infuzji dawek z wartościami kontroli wstępnej wykorzystano test t-Studenta dla wartości powiązanych z poprawką Bonferroniego dla 3 lub 4 powtórzeń. Jako różnice statystycznie istotne przyjęto  $P < 0,05$ .

W spoczynku u wszystkich szczurów ciśnienie tętnicze mieściło się w granicach normy (nie było szczurów z nadciśnieniem tętniczym), a częstość akcji serca HR była poniżej 350 uderzeń/min, średnio od 290-330 uderzeń/min. w poszczególnych przypadkach. Spoczynkowa HR poniżej 350 uderzeń/min. wskazuje na względny dobrostan zwierząt i brak niepokoju.



## STRESZCZENIE

Imidazoliny należą do licznej i znanej od dawna rodziny związków chemicznych o szerokim zastosowaniu terapeutycznym. Są składnikami aktywnymi wielu leków antyalergicznymi, przeciwnadciśnieniowymi, przeciwcukrzycowymi, sympatolitycznymi, analgetycznymi oraz przeciwłękowymi. Imidazoliny wykazują tak bogate działanie terapeutyczne dzięki oddziaływaniu z dwoma rodzajami receptorów – receptorami imidazolinowymi oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznymi. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami trzy typy receptorów imidazolinowych ( $I_1$ ,  $I_2$ ,  $I_3$ ) w RVLN odpowiadają za właściwe działanie imidazolin,  $\alpha_2$ -adrenoreceptory odpowiedzialne są natomiast głównie za efekty uboczne.

W latach 90 XX w. odkryto, że jedna z dawno znanych poliamin – agmatyna – której występowanie opisywano głównie w roślinach, bakteriach, bezkręgowcach i grzybach, jest obecna również w tkankach ssaków. Została ona opisana jako endogenny ligand receptorów imidazolinowych oraz neuroprzebiegacz.

Agmatyna oddziałuje również z kilkoma innymi receptorami (NMDA, nikotynowy), oraz enzymami (NOS, ODC). Ta różnorodność celów molekularnych jest odpowiedzialna za bogate właściwości biologiczne agmatyny. Należą do nich działania: przeciwnadciśnieniowe, przeciwcukrzycowe, przeciwdrgawkowe, przeciwdepresyjne, regulujące szlaki prowadzące do apoptozy komórek.

W niniejszej pracy doktorskiej zaprojektowano nową rodzinę imidazolin, pochodnych 4(5)-(2-aminoetylo)imidazolin, poprzez kompilację pierścienia imidazolinowego oraz struktury agmatyny. Zaprojektowana grupa liczy trzydzieści siedem nowych związków wśród których wyróżnić można:

- bliskie analogi agmatyny powstałe poprzez usztywnienie ugrupowania guanidynowego w postaci pierścienia imidazolinowego;
- alkilowe oraz acetylowe pochodne na atomie azotu ugrupowania aminoetylowego;
- analogi znanych już ligandów receptorów imidazolinowych i  $\alpha_2$ -adrenergicznych (klonidyny, tolazolin, nafazolin, efaroksan, idazoksan, antazolin, rilmenidyny, tracizolin);
- kilka losowo wybranych pochodnych 2-aryloaminowych i 2-arylowych 4(5)-(2-aminoetylo)imidazolin.

Projekt obejmuje zarówno związki o konfiguracji [4(5)*S*] jak i [4(5)*R*].

Do otrzymywania 4(5)-(2-aminoetylo)imidazolin opracowano metody bazujące na wykorzystaniu  $N^4$ -pochodnych (2*S*)- lub (2*R*)-1,2,4-triaminobutanu, otrzymanych z kwasu L

lub D-glutaminowego poprzez pochodne kwasu 2,4-diaminomasłowego. Cyklizację wicinalnych diamin w postaci  $N^4$ -pochodnych 1,2,4-triaminobutanu przeprowadzano z zastosowaniem zmodyfikowanych metod opublikowanych w literaturze wykorzystujących:

- octan formamidyny lub ortoestry kwasu mrówkowego;
- BrCN;
- izotiomoczniki;
- iminoestry;
- aldehydy;

Otrzymane związki poddano badaniom biologicznym na tkankach szczurzych oraz szczurach, które obejmowały sprawdzenie powinowactwa związków do receptorów imidazolinowych oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznych względem znakowanych radioaktywnie ligandów, a także aktywność względem układu sercowo naczyniowego.

Uzyskane wyniki wskazują wyraźnie, że obecność podstawnika aminoetylowego w pozycji 4(5) pierścienia imidazoliny znanych już imidazolin zdecydowanie negatywnie wpływa na ich powinowactwo od receptorów tak imidazolinowych, jak i  $\alpha_2$ -adrenergicznych. Wśród otrzymanych związków odkryto jednak kilka o umiarkowanym powinowactwie do receptorów imidazolinowych ( $I_1$ ,  $I_2$ ) oraz  $\alpha_2$ -adrenergicznych. Usztywnienie ugrupowania guanidynowego w postaci pierścienia imidazoliny wpływa jednak zdecydowanie pozytywnie na powinowactwo najbliższych analogów agmatyny do w/w receptorów. Na szczególną uwagę zasługuje [4(5)*S*]-2-amino-4(5)-(2-aminoetylo)imidazolina, której powinowactwo do receptorów  $I_1$  jest o prawie 2 rzędy wyższe niż samej agmatyny i sięga niemal poziomu klonidyny. Związek ten przewyższa również klonidynę względem selektywności wobec receptorów  $I_2$  oraz  $\alpha_2$ .

Kilka z uzyskanych związków wywołuje również wyraźną i długotrwałą odpowiedź ze strony układu sercowo-naczyniowego w postaci wpływu na akcję serca i ciśnienie krwi. W porównaniu do klonidyny konieczne są jednak znacznie wyższe dawki substancji aktywnej.

Dotychczasowe badania nie wykazały znaczącej korelacji pomiędzy powinowactwem pochodnych 4(5)-(2-aminoetylo)imidazoliny do receptorów imidazolinowych/ $\alpha_2$ -adrenergicznych, a ich działaniem na układ sercowo-naczyniowy.

# WYKAZ DOROBKU NAUKOWEGO

## Publikacje

- ◆ R. Andruszkiewicz; A. Treder; A convenient synthesis of (*S*)-(*O*)-benzyl-*N*-tert-butoxycarbonyl- $\beta$ -tyrosine. *Polish J. Chem.* **2004**; 78; 1081 – 1084;
- ◆ A. P. Treder; A. Walkowiak; W. Zgoda; R. Andruszkiewicz; A New Approach to the Synthesis of Selectively Protected (*2S*)-1,2,4-Triaminobutane Derivatives. *Synthesis*; **2005**; 14; 2281 – 2283;
- ◆ Adam P. Treder; Ryszard Andruszkiewicz; Włodzimierz Zgoda; Alan L. Hudson; New analogues of agmatine with higher affinity to imidazoline receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (w przygotowaniu).

## Komunikaty kongresowe

- ◆ A. P. Treder; W. Zgoda; A. Walkowiak; R. Andruszkiewicz; Synteza pochodnych (*2S*)-1,2,4-triaminobutanu. *XLVII Zjazd PTChem i SITPChem*; Wrocław 12-17 IX 2004; Materiały zjazdowe Tom 1, str. 103;
- ◆ A. P. Treder; W. Zgoda; A. Walkowiak; R. Andruszkiewicz; Synthesis of *N*<sup>4</sup>-substituted (*2S*)-1,2,4-triaminobutane derivatives. Last minute contribution. *European Congress of Young Chemists „YoungChem 2004”*, Jurata 13-17 X 2004;
- ◆ A. P. Treder; W. Zgoda; R. Andruszkiewicz; Dipeptidic derivatives of (*2S*)-1,2,4-triaminobutane. *18<sup>th</sup> Polish Peptide Symposium*; Wrocław 4-8 IX 2005; Materiały zjazdowe, str. 266;
- ◆ A. P. Treder; R. Andruszkiewicz; W. Zgoda; Preparatywna synteza estru metylowego kwasu 2-etylo-2,3-dihydrobenzofurano-2-karboksylowego, podstawowego substratu do otrzymywania efaroksanu. *XLIX Zjazd PTChem i SITPChem*; Gdańsk 18-22 IX 2006; Materiały zjazdowe, str. 78;
- ◆ A. P. Treder; A. Walkowiak; W. Zgoda; R. Andruszkiewicz; Selectively protected triaminobutane, synthesis and applications. *5<sup>th</sup> Joint Meeting on Medicinal Chemistry*; Słowenia, Portorož 17-21 VI 2007 2007; *Pharm. J. Slov.* **2007**; 58; str. 191;
- ◆ A. P. Treder; R. Andruszkiewicz; W. Zgoda; A. L. Hudson; T. Wierzba; A. Walkowiak; Synthesis and biological properties of a new family of agmatine analogues. The 6<sup>th</sup> Multidisciplinary Conference on Drug Research; Przemysł/Krasiczyn 26-28 V 2008; str. 58.

## Projekty badawcze

Projekt nr N405 041 32/2806 finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, pt.: Synteza i właściwości biologiczne nowych chiralnych 2,4(5)-pochodnych imidazoliny; okres realizacji: 10.04.2007-30.10.2008; rodzaj: promotorski; kierownik: Prof. dr hab. inż. Ryszard Andruszkiewicz.

# LITERATURA

- <sup>1</sup> B. Szabo; H. Bönisch; Imidazoline antihypertensive drugs: a critical view on their mechanism of action. *Pharmacol. Ther.* **2002**; 93; 1 – 35;
- <sup>2</sup> A. Zejca; M. Gorczyca; *Chemia Leków*; Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1999;
- <sup>3</sup> P. Bousquet; V. Bruban; S. Schann; J. Feldman; Imidazoline receptors: a challenge. *Pharm. Acta. Helv.* **2000**; 74; 205 – 209;
- <sup>4</sup> G. A. Head; D. N. Mayorov; Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* **2006**; 4; 17 – 32;
- <sup>5</sup> W. Kostowski; *Farmakologia Podstawy Farmakoterapii*; Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001;
- <sup>6</sup> T. Kamibayashi; M. Maze; Clinical uses of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists. *Anesthesiology*; **2000**; 93; 1345 – 1349;
- <sup>7</sup> J. Scholz; P. H. Tonner;  $\alpha_2$ -Adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **2000**; 13; 437 – 442;
- <sup>8</sup> V. Bruban; V. Estato; S. Schann; J.-D. Ehrhardt; L. Monassier; P. Renard; E. Scalbert; J. Feldman; P. Bousquet; Evidence for synergy between  $\alpha_2$ -adrenergic and nonadrenergic mechanisms in central blood pressure regulation. *Circulation*; **2002**; 105; 1116 – 1121;
- <sup>9</sup> I. Gavras; A. J. Manolis; H. Gavras; The  $\alpha_2$ -adrenergic receptors in hypertension and heart failure: experimental and clinical studies. *J. Hypertens.* **2001**; 19; 2115 – 2124;
- <sup>10</sup> M. Brede; F. Wiesmann; R. Jahns; K. Hadamek; C. Arnolt; S. Neubauer; M. J. Lohse; L. Hein; *Circulation*; **2002**; 106; 2491 – 2496;
- <sup>11</sup> F. Duflo; D. Conklin; X. Li; J. C. Eisenach; Spinal adrenergic and cholinergic receptor interactions activated by clonidine in postincisional pain. *Anesthesiology*; **2003**; 98; 1237 – 1242;
- <sup>12</sup> P. Bousquet; Imidazoline receptors. *Neurochem. Int.* **1997**; 30; 3 – 7;
- <sup>13</sup> G. A. Head; A. L. Gundlach; I. F. Musgrave; Recent advances in imidazoline receptor research: ligands-localization and isolation-signaling-functional and clinical studies. *J. Auton. Nerv. Sys.* **1998**; 72; 74 – 79;
- <sup>14</sup> C. Farsang; J. Kopoeci; Imidazoline receptors: from discovery to antihypertensive therapy (facts and doubts). *Brain Res. Bull.* **1999**; 49; 317 – 331;
- <sup>15</sup> P. Bousquet; Identification and Characterization of  $I_1$  imidazoline receptors: Their role in blood pressure regulation. *AJH*; **2000**; 13; 84 – 88;
- <sup>16</sup> J. E. Piletz; H. Zhu; G. Ordway; C. Stockmeier; G. Dilly; D. Reis; A. Halaris; Imidazoline receptors are decreased in the hippocampus of individuals with major depression. *Biol. Psychiatry*; **2000**; 48; 910 – 919;
- <sup>17</sup> N. J. Anderson; I. Seif; D. J. Nutt; A. L. Hudson; E. S. J. Robinson; Autoradiographical distribution of imidazoline binding sites in monoamine oxidase A deficient mice. *J. Neurochem.* **2006**; 96; 1551 – 1559;
- <sup>18</sup> F. M. J. Heemskerk; M. Dontenwill; H. Grenay; C. Vonthron; P. Bousquet; Evidence for the existence of imidazoline-specific binding sites in synaptosomal plasma membranes of the bovine brainstem. *J. Neurochem.* **1998**; 71; 2193 – 2202;
- <sup>19</sup> S. Mukaddam-Daher; J. Gutkowska; Imidazoline receptors in the heart: a novel target and a novel mechanism of action that involves atrial natriuretic peptides. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2004**; 37; 1239 – 1245;
- <sup>20</sup> R. El-Ayoubi; J. Gutkowska; S. Regunathan; S. Mukaddam-Daher; imidazoline receptors in the heart, distribution, and regulation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2002**; 39; 875 – 883;
- <sup>21</sup> J. E. Piletz; K. Sletten; Nonadrenergic imidazoline binding sites on human platelets. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**; 267; 1493 – 1502;
- <sup>22</sup> P. Bousquet;  $I_1$  Receptors, cardiovascular function, and metabolism. *AJH*; **2001**; 14; 317 – 321;
- <sup>23</sup> P. Bousquet; J. Feldman; J. Schwartz; Central cardiovascular effects of alpha adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1984**; 230; 232 – 236;
- <sup>24</sup> H. Wang; S. Regunathan; M. P. Meeley; D. J. Reis; Isolation and characterization of imidazoline receptor protein from bovine adrenal chromaffin cells. *Mol. Pharmacol.* **1992**; 42; 792 – 801;
- <sup>25</sup> J. E. Piletz; T. R. Ivanov; J. D. Sharp; J. E. Piletz; Ch.-H. Chang; R. T. Pickard; P. Ernstmerger; G. Gold. Imidazoline receptors antisera-selected (IRAS) cDNA: Cloning and characterization. *DNA Cell Biol.* **2000**; 19; 319 – 329;
- <sup>26</sup> J. E. Piletz; G. Wang; H. Zhu; Cell signaling by imidazoline-1 receptor candidate, IRAS, and the nischarin homologue. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**; 1009; 392 – 399;
- <sup>27</sup> J. Zhang; A. A. Abdel-Rahman; Nischarin as a functional ( $I_1$ ) receptor. *FEBS Lett.* **2006**; 580; 3070 – 3074;
- <sup>28</sup> J. Zhang; A.-A. Abdel-Rahman; Inhibition of nischarin expression attenuates rilmenidine-evoked hypotension and phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2 production in the rostral ventrolateral medulla of rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**; 324; 72 – 78;
- <sup>29</sup> A. Parini; I. Coupry; R. M. Graham; I. Uzielli; D. Atlas; S. M. Lanier; Characterization of an imidazoline/guanidinium receptive site distinct from the  $\alpha_2$ -adrenergic receptor. *J. Biol. Chem.* **1989**; 264; 11874 – 11878;
- <sup>30</sup> F. Tesson; C. Prip-Buus; A. Lemoine; J.-P. Pegorier; A. Parini; Subcellular distribution of imidazoline-guanidinium-receptive sites in human and rabbit liver. Major localization to the mitochondrial outer membrane. *J. Biol. Chem.* **1991**; 266; 155 – 160;
- <sup>31</sup> I. Limon; I. Coupry; S. M. Lanier; A. Parini; Purification and characterization of mitochondrial imidazoline-guanidinium receptive site from rabbit kidney. *J. Biol. Chem.* **1992**; 267; 21645 – 21649;
- <sup>32</sup> F. Tesson; I. Limon-Boulez; P. Urban; M. Puype; J. Vandekerckhove; I. Coupry; D. Pompon; A. Parini; Location of  $I_2$ -imidazoline binding sites on monoamine oxidases. *J. Biol. Chem.* **1995**; 270; 9856 – 9861;
- <sup>33</sup> S. M. Lanier; B. Ivkovic; I. Singh; J. L. Neumeyer; V. Bakha-vachalam; Visualization of multiple imidazoline/guanidinium-receptive sites. *J. Biol. Chem.* **1993**; 268; 16047 – 16051;
- <sup>34</sup> R. Raddatz; A. Parini; S. M. Lanier; Imidazoline/Guanidinium binding domains on monoamine oxidases. *J. Biol. Chem.* **1995**; 270; 27961 – 27968;
- <sup>35</sup> C. Carpené; P. Collon; A. Remaury; A. Cordi; A. Hudson; D. Nutt; M. Lafontan; Inhibition of amine oxidase activity by derivatives that recognize imidazoline  $I_2$  sites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**; 272; 681 – 688;
- <sup>36</sup> L. M. Paterson; R. J. Tyacke; D. J. Nutt; A. L. Hudson; Relationship between imidazoline sites and monoamine oxidase. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**; 1009; 353 – 356;
- <sup>37</sup> A. Ozaita; G. Olmos; M. A. Boronat; J. M. Lizcano; M. Unzeta; J. A. Garcia-Sevilla; Inhibition of monoamine oxidase A and B activity by imidazol(ine)/guanidine drugs, nature of the

- interaction and distinction from I<sub>2</sub>-imidazoline receptors in rat liver. *Br. J. Pharmacol.* **1997**; 121; 901 – 912;
- <sup>38</sup> R. Raddatz; S. L. Savic; V. Bakthavachalam; J. Lesnick; J. R. Jasper; Ch. R. McGrath; A. Parini; S. M. Lanier; Imidazoline-binding domains on monoamine oxidase B and subpopulations of enzyme. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**; 292; 1135 – 1145;
- <sup>39</sup> R. Raddatz; A. Parini; S. M. Lanier; Localization of the imidazoline binding domain on monoamine oxidase B. *Mol. Pharmacol.* **1997**; 52; 549 – 553;
- <sup>40</sup> L. M. Peterson; R. J. Tyacke; E. S. J. Robinson; D. J. Nutt; A. L. Hudson; In vitro and in vivo effect of BU99006 (5-isothiocyanato-2-benzofuranyl-2-imidazoline) on I<sub>2</sub> binding in relation to MAO: Evidence for two distinct I<sub>2</sub> binding sites. *Neuropharmacol.* **2007**; 52; 395 – 404;
- <sup>41</sup> S. Bour; M.-C. Iglesias-Osma; L. Marti; P. Duro; M.-J. Garcia-Barrado; M.-F. Pastor; D. Prévot; V. Visentin; P. Valet; J. Moratinos; Ch. Carpené; The imidazoline I<sub>2</sub>-site ligands BU 224 and 2-BFI inhibit MAO A and MAO B activities, hydrogen peroxide production, and lipolysis in rodent and human adipocytes. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**; 552; 20 – 30;
- <sup>42</sup> T. Z. E. Jones; L. Giurato; S. Guccione; R. R. Ramsay; Interaction of imidazoline ligands with the active site purified monoamine oxidase A. *FEBS J.* **2007**; 274; 1567 – 1575;
- <sup>43</sup> A. Remaury; C. Ordener; J. Shih; A. Parini; Relationship between I<sub>2</sub> imidazoline binding sites and monoamine oxidase B in liver. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1999**; 881; 32 – 34;
- <sup>44</sup> A. Remaury; R. Raddatz; C. Ordener; S. Savic; J. C. Shin; K. Chen; I. Seif; E. de Maeyer; S. M. Lanier; A. Parini; Analysis of the pharmacological and molecular heterogeneity of I<sub>2</sub>-imidazoline-binding proteins using monoamine oxidase-deficient mouse models. *Mol. Pharmacol.* **2000**; 58; 1085 – 1090;
- <sup>45</sup> A. L. Hudson; R. J. Tyacke; M. D. Lallies; N. Davies; D. P. Finn; O. Marti; E. Robinson; S. Husbands; M. C. W. Minchin; A. Kimura; D. J. Nutt; Novel ligands for the investigation of imidazoline receptors and their binding proteins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**; 1009; 302 – 308;
- <sup>46</sup> A. Holt; A. Wieland; G. B. Baker; Allosteric modulation of semicarbazide-sensitive amine oxidase activities in vitro by imidazoline receptor ligands. *Br. J. Pharmacol.* **2004**; 143; 495 – 507;
- <sup>47</sup> N. G. Morgan; S. L. F. Chan; Imidazoline binding sites in the endocrine pancreas: can they fulfil their potential as targets for the development of new insulin secretagogues? *Curr. Pharm. Des.* **2001**; 7; 1413 – 1431;
- <sup>48</sup> S. Efendic; A. M. Efanov; P.-O. Berggren; S. V. Zaitsev; Two generations of insulinotropic imidazoline compounds. *Diabetes*; **2002**; 51; S448 – S454;
- <sup>49</sup> A. Wienberger; C. Bleck; T. G. Lackmann; I. Rustenbeck; Antagonism of the insulinotropic action of first generation imidazolines by openers of K<sub>ATP</sub> channels. *Biochem. Pharmacol.* **2007**; 73; 94 – 102;
- <sup>50</sup> S. L. F. Chan; M. J. Dunne; M. R. Stillings; N. G. Morgan; The α<sub>2</sub>-adrenoceptor antagonist efaroksan modulates K<sub>ATP</sub> channels in insulin-secreting cells. *Eur. J. Pharmacol.* **1991**; 204; 41 – 48;
- <sup>51</sup> S. L. F. Chan; C. A. Brown; N. G. Morgan; Stimulation of insulin secretion by the imidazoline α<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist efaroksan is mediated by a novel, stereoselective, binding site. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**; 230; 375 – 378;
- <sup>52</sup> S. L. F. Chan; C. A. Brown; K. E. Scarpello; N. G. Morgan; The imidazoline site involved in insulin secretion: characteristics that distinguish it from I<sub>1</sub>- and I<sub>2</sub>-sites. *Br. J. Pharmacol.* **1994**; 112; 1065 – 1070;
- <sup>53</sup> C. Bleck; A. Wienberger; I. Rustenbeck; Essential role of the imidazoline moiety in the insulinotropic effect but not the K<sub>ATP</sub> channel-blocking effect of imidazolines; a comparison of the effects of efaroksan and its imidazole analogue, KU14R. *Diabetologia*; **2005**; 48; 2567 – 2575;
- <sup>54</sup> T. Jägerbrink; H. Lexander; C. Palmberg; J. Shafiqat; V. Sharoyko; P.-O. Berggren; S. Efendic; S. Zaitsev; H. Jörnvall; Differential protein expression in pancreatic islets after treatment with an imidazoline compound. *Cell Mol. Life Sci.* **2007**; 64; 1310 – 1316;
- <sup>55</sup> A. Kossel; Über das Agmatin. *Z. Physiol. Chem.* **1910**; 66; 257 – 261;
- <sup>56</sup> W. Raasch; S. Regunathan; G. Li; D. J. Reis; Agmatine, the bacterial amine, is widely distributed in mammalian tissues. *Life Sci.* **1995**; 56; 2319 – 2330;
- <sup>57</sup> C. W. Tabor; H. Tabor; Polyamines; *Ann. Rev. Biochem.* **1984**; 53; 749 – 790;
- <sup>58</sup> G. Li; S. Regunathan; C. J. Barrow; J. Eshraghi; R. Cooper; D. J. Reis; Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science*; **1994**; 263; 966 – 969;
- <sup>59</sup> A. Grillo; S. Colombatto; Metabolism and function in animal tissues of agmatine, a biogenic amine formed from arginine. *Amino Acids*; **2004**; 26; 3 – 8;
- <sup>60</sup> J. E. Piletz; D. N. Chikkala; P. Ernsberger; Comparison of the properties of agmatine and endogenous clonidine displacing substance at imidazoline and alpha-2-adrenergic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**; 272; 581 – 587;
- <sup>61</sup> G. A. Head; C. K. S. Chan; S. J. Godwin; Central cardiovascular actions of agmatine, a putative clonidine-displacing substance in conscious rabbits. *Neurochem. Int.* **1997**; 30; 37 – 45;
- <sup>62</sup> D. J. Reis; S. Regunathan; Agmatine: an endogenous ligand at imidazoline receptors may be a novel neurotransmitter in brain. *J. Auton. Nerv. Sys.* **1998**; 72; 80 – 85;
- <sup>63</sup> D. J. Reis; S. Regunathan; Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *TiPS*; **2000**; 21; 187 – 193;
- <sup>64</sup> C. S. Coleman; G. Hu; A. E. Pegg; Putrescine biosynthesis in mammalian tissues; *Biochem. J.* **2004**; 379; 849 – 855;
- <sup>65</sup> M.-Y. Zhu; A. Iyo; J. E. Piletz; S. Regunathan; Expression of human arginine decarboxylase, the biosynthetic enzyme for agmatine. *Biochim. Biophys Acta*; **2004**; 1670; 156 – 164;
- <sup>66</sup> G. J. Molderings; M. Bruss; H. Bonisch; M. Göthert; Identification and pharmacological characterization of a specific agmatine transport system in human tumor cell lines. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**; 1009; 75 – 81;
- <sup>67</sup> A. Heinen; M. Brüss; H. Bönisch; M. Göthert; G. J. Molderings; Pharmacological characteristics of the specific transporter for the endogenous cell growth inhibitor agmatine in six tumor cell lines. *Int. J. Colorectal. Dis.* **2003**; 18; 314 – 319;
- <sup>68</sup> M. Salvi; V. Battaglia; M. Mancon; S. Colombatto; C. Cravanzola; L. Calheiros; M. P. Marques; M. A. Grillo; A. Toninello; Agmatine is transported into liver by a specific electrophoretic mechanism. *Biochem. J.* **2006**; 396; 337 – 345;
- <sup>69</sup> M.-Y. Zhu; J. E. Piletz; A. Halaris; S. Regunathan; Effect of agmatine against cell death induced by NMDA and glutamate in neurons and PC12 cells. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2003**; 23; 865 – 872;
- <sup>70</sup> F. Arcioglu; A. Means; S. Regunathan; Effect of agmatine on the development of morphine dependence in rats: potential role of cAMP system. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**; 504; 191 – 197;
- <sup>71</sup> G. Wang; O. S. Gorbatyuk; G. Dayanithi; W. Ouyang; J. Wang; T. A. Milner; S. Regunathan; D. J. Reis; Evidence for endogenous agmatine in hypothalamo-neurohypophysial tract and its modulation on vasopressin release and Ca<sup>2+</sup> channels. *Brain Res.* **2002**; 932; 25-36;
- <sup>72</sup> S. A. V. Raghavan; M. Dikshit; Vascular regulation by L-arginine metabolites, nitric oxide and agmatine. *Pharmacol. Res.* **2004**; 49; 397 – 414;

- <sup>73</sup> H. Yananli; M. Z. Gören; K. Berkman; F. Arıcıoğlu; Effect of agmatine on brain L-citrulline production during morphine withdrawal in rats: A microdialysis study in nucleus accumbens. *Brain Res.* **2007**; 1132; 51 – 58;
- <sup>74</sup> A. D. E. Zomkowski; L. Hammes; J. Lin; J. B. Calixto; A. R. S. Santos; A. L. S. Rodrigues; Agmatine produces antidepressant-like effects in two models of depression in mice. *Cogn. Neurosci. Neuropsychol.* **2002**; 13; 387 – 391;
- <sup>75</sup> K. Abe; Y. Abe; H. Saito; Agmatine induces glutamate release and cell death in cultured rat cerebellar granule neurons. *Brain Res.* **2003**; 990; 165 – 171;
- <sup>76</sup> W.-P. Wang; A.-H. Iyo; J. Miguel-Hidalgo; S. Regunathan; M.-Y. Zhu; Agmatine protects against cell damage induced by NMDA and glutamate in cultured hippocampal neurons. *Brain Res.* **2006**; 1084; 210 – 216;
- <sup>77</sup> J. Yang; W.-Z. Wang; F.-M. Shen; D.-F. Su; Cardiovascular effects of agmatine within the rostral ventrolateral medulla are similar to those of clonidine in anesthetized rats. *Exp. Brain Res.* **2005**; 160; 467 – 472;
- <sup>78</sup> F. Arıcıoğlu-Kartal; S. Regunathan; Effect of chronic morphine treatment on the biosynthesis of agmatine in rat brain and other tissues. *Life Sci.* **2002**; 71; 1695 – 1701;
- <sup>79</sup> S. M. Rawls; R. J. Tallarida; J. Zisk; Agmatine and a cannabinoid agonist, WIN 55212-2, interact to produce a hypothermic synergy. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**; 553; 89 – 98;
- <sup>80</sup> N. H. Jurkiewicz; L. Garcez do Carmo; H. Hirata; W. da Costa Santos; A. Jurkiewicz; Functional properties of agmatine in rat vas deferens. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**; 307; 299 – 304;
- <sup>81</sup> T. Uzbay; Ö. Yeşilyurt; T. Çelik; H. Ergün; A. Işimer; Effects of agmatine on ethanol withdrawal in rats. *Behav. Brain Res.* **2000**; 107; 153 – 159;
- <sup>82</sup> M. A. Khoshnoodi; R. Motiei-Langroudi; P. Tahsili-Fahadan; N. Yahyavi-Firouz-Abadi; M. H. Ghahremani; A. R. Dehpour; Involvement of nitric oxide system in enhancement of morphine-induced conditioned place preference by agmatine in male mice. *Neurosci. Lett.* **2006**; 399; 234 – 239;
- <sup>83</sup> A. R. S. Santos; V. M. Gadotti; G. L. Oliveira; D. Tibola; A. F. Paszcuk; A. Neto; H. M. Spindola; M. M. Souza; A. L. S. Rodrigues; J. B. Calixto; Mechanisms involved in the antinociception caused by agmatine in mice. *Neuropharmacol.* **2005**; 48; 1021 – 1034;
- <sup>84</sup> G. J. Molderings; M. Göthert; Imidazoline Binding sites and receptors in cardiovascular tissue. *Gen. Pharmac.* **1999**; 32; 17 – 22;
- <sup>85</sup> H. Onah; X. Nguyen; C. J. Goracke-Postle; L. J. Kaminski; A. C. Overland; A. D. Morgan; C. A. Fairbanks; Neuropharmacokinetic and dynamic studies of agmatine (decarboxylated arginine). *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**; 1009; 82 – 105;
- <sup>86</sup> K. J. Bradley; P. M. Headley; Effect of agmatine on spinal nociceptive reflexes: Lack of interaction with  $\alpha_2$ -adrenoceptor or  $\mu$ -opioid receptor mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**; 331; 133 – 138;
- <sup>87</sup> J. E. Piletz; P. J. May; G. Wang; H. Zhu; Agmatine crosses the blood-brain barrier. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**; 1009; 64 – 74;
- <sup>88</sup> Y. F. Li; Z. H. Gong; J. B. Cao; H. L. Wang; Z. P. Luo; J. Li; Antidepressant-like effect of agmatine and its possible mechanism. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**; 469; 81 – 88;
- <sup>89</sup> S. P. Kalra; E. Pearson; A. Sahu; P. S. Kalra; Agmatine, a novel hypothalamic amine, stimulates pituitary luteinizing hormone release in vivo and hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone release in vitro. *Neurosci. Lett.* **1995**; 194; 165 – 168;
- <sup>90</sup> M. P. Zeidan; A. D. E. Zomkowski; A. O. Rosa; A. L. S. Rodrigues; N. H. Gabilan; Evidence for imidazoline receptors involvement in the agmatine antidepressant-like effect in the force swimming test. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**; 565; 125 – 131;
- <sup>91</sup> Ch. Courteix; A.-M. Privat; T. Pélissier; A. Harmandez; A. Eschalier; J. Fialip; Agmatine induces anti-hyperalgesic effects in diabetic rats and a superadditive interaction with D-CPG, a NMDA-receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther. Fast Forward* **2007**; 1 – 36;
- <sup>92</sup> B. Szabo; R. Urban; N. Limberger; K. Starke; Cardiovascular effects of agmatine, a clonidine displacing substance in conscious rabbits. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1995**; 351; 268 – 273;
- <sup>93</sup> D. Pinthong; I. K. Wright; C. Hanmer; P. Millns; R. Mason; D. A. Kendall; G. Wilson; Agmatine recognizes  $\alpha_2$ -adrenoceptor binding sites but neither activates nor inhibits  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1994**; 351; 10 – 16;
- <sup>94</sup> A. Holt; Imidazoline binding sites on receptors and enzymes: Emerging targets for novel antidepressant drugs? *J. Psychiatry Neurosci.* **2003**; 28; 409 – 414;
- <sup>95</sup> E. Czerwiec; J.-P. de Backer; A. Flamez; G. Vauquelin; Identification and characterization of imidazoline binding sites from calf striatum. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**; 315; 99 – 109;
- <sup>96</sup> J. E. Piletz; H. Zhu; D. N. Chikkala; Comparison of ligand binding affinities at human I<sub>1</sub>-imidazoline binding sites and the high affinity state of alpha-2 adrenoceptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**; 279; 694 – 702;
- <sup>97</sup> Ch. A. Parker; N. J. Anderson; E. S. J. Robinson; R. Price; R. J. Tyacke; S. M. Husbands; M. P. Dillon; R. M. Eglon; A. L. Hudson; D. J. Nutt; M. P. Crump; J. Crosby; Harmaline and harmalan are bioactive components of classical Clonidine-Displacing Substance. *Biochemistry*; **2004**; 43; 16385 – 16392;
- <sup>98</sup> L. A. Lione; D. J. Nutt; A. L. Hudson; [<sup>3</sup>H]2-(2-benzofuranyl)-2-imidazoline: a new selective high affinity radioligand for the study of rabbit brain imidazoline I<sub>2</sub> receptors. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**; 304; 221 – 229;
- <sup>99</sup> A. R. Hosseini; P. R. King; W. J. Louis; A. L. Gundlach; [<sup>3</sup>H]2-(2-Benzofuranyl)-2-imidazoline, a highly selective radioligand for I<sub>2</sub>-imidazoline receptor binding sites. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1997**; 355; 131 – 138;
- <sup>100</sup> L. A. Lione; D. J. Nutt; A. L. Hudson; Characterisation and localisation of [<sup>3</sup>H]2-(2-benzofuranyl)-2-imidazoline binding in rat brain: a selective ligand for imidazoline I<sub>2</sub> receptors. *Eur. J. Pharmacol.* **1998**; 353; 123 – 135;
- <sup>101</sup> A. Önal; N. Soykan; Agmatine produces antinociception in tonic pain in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2001**; 69; 93 – 97;
- <sup>102</sup> Y. Kolesnikov; S. Jain; G. W. Pasternak; Modulation of opioid analgesia by agmatine. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**; 296; 17 – 22;
- <sup>103</sup> G. M. Gilad; V. H. Gilad; J. P. M. Finberg; J. M. Rabey; Neurochemical evidence for agmatine modulation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) neurotoxicity. *Neurochem. Res.* **2005**; 30; 713 – 719;
- <sup>104</sup> K. Abe; Y. Abe; H. Saito; Agmatine suppresses nitric oxide production in microglia. *Brain Res.* **2000**; 872; 141 – 148;
- <sup>105</sup> E. Galea; S. Regunathan; V. Eliopoulos; D. L. Feinstein; D. J. Reis; Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. *Biochem. J.* **1996**; 316; 247 – 249;
- <sup>106</sup> P. Ascenzi; M. Fasano; M. Marino; G. Venturini; R. Federico; Agmatine oxidation by copper amine oxidase. *Eur. J. Biochem.* **2002**; 269; 884 – 892;
- <sup>107</sup> G. M. Gilad; V. H. Gilad; J. M. Rabey; Arginine and ornithine decarboxylation in rodent brain: coincidental changes during development and after ischemia. *Neurosci. Lett.* **1996**; 216; 33 – 36;
- <sup>108</sup> R.-B. Su; X.-L. Wei; J.-Q. Zheng; Y. Liu; X.-Q. Lu; J. Li; Anticonvulsive effect of agmatine in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2004**; 77; 345 – 349;

- <sup>109</sup> A. D. E. Zomkowski; A. R. S. Santos; A. L. S. Rodrigues; Evidence for the involvement of the opioid system in the agmatine antidepressant-like effect in the forced swimming test. *Neurosci. Lett.* **2005**; 381; 279 – 283;
- <sup>110</sup> G. Gardini; C. Cravanzola; R. Autelli; G. Testore; R. Cesa; L. Morando; S. P. Solinas; G. Muzio; M. A. Grillo; S. Colombatto; Agmatine inhibites the proliferation of rat hepatoma cells by modulation of polyamine metabolism. *J. Hepatol.* **2003**; 39; 793 – 799;
- <sup>111</sup> P. Babal; M. Ruchko; C. C. Campbell; S. P. Gilmour; J. L. Mitchell; J. W. Olson; M. N. Gillespie; Regulation of ornithine decarboxylase activity and polyamine transport by agmatine in rat pulmonary artery endothelial cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**; 296; 372 – 377;
- <sup>112</sup> G. Gardini; C. Cabella; C. Cravanzola; C. Vargiu; S. Belliardo; G. Testore; S. P. Solinas; A. Toninello; M. A. Grillo; S. Colombatto; Agmatine induces apoptosis in rat hepatocyte cultures. *J. Hepatol.* **2001**; 35; 482 – 489;
- <sup>113</sup> C. Mayeur; G. Veuillet; M. Michaud; F. Raul; H. M. Blotière; F. Blachier; Effect of agmatine accumulation in human colon carcinoma cells on polyamine metabolism, DNA synthesis and the cell cycle. *Biochim. Biophys. Acta*; **2005**; 1745; 111 – 123;
- <sup>114</sup> M. Dudkowska; J. Lai; G. Gardini; A. Stachurska; B. Grzelakowska-Sztaber; S. Colombatto; M. Manteuffel-Cymborowska; Agmatine modulates the in vivo biosynthesis and interconversion of polyamines and cell proliferation. *Biochim. Biophys. Acta*; **2003**; 1619; 159 – 166;
- <sup>115</sup> J. Satriano; S. Matsufuji; Y. Murakami; M. J. Lortie; D. Schwartz; C. J. Kelly; S. Hayashi; R. C. Blantz; Agmatine suppresses proliferation by frame shift induction of antienzyme and attenuation of cellular polyamine levels. *J. Biol. Chem.* **1998**; 273; 15313 – 15316;
- <sup>116</sup> D. Zhao; L.-M. Ren; Non-adrenergic inhibition at prejunctional sites by agmatine of purinergic vasoconstriction in rabbit saphenous artery. *Neuropharmacol.* **2005**; 48; 597 – 606;
- <sup>117</sup> S.-L. Hwang; I.-M. Liu; T.-F. Tzeng; J.-T. Cheng; Activation of imidazoline receptors in adrenal gland to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia*; **2005**; 48; 767 – 775;
- <sup>118</sup> S.-B. Jou; I.-M. Liu; J.-T. Cheng; Activation of imidazoline receptor by agmatine to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci. Lett.* **2004**; 358; 111 – 114;
- <sup>119</sup> G. J. Molderings; M. Burian; J. Homann; M. Nilius; M. Göthert; Potential relevance of agmatine as a virulence factor of *Helicobacter pylori*. *Dig. Dis. Sci.* **1999**; 44; 2397 – 2404;
- <sup>120</sup> M. Á. Medina; J. L. Urdiales; C. Rodriguez-Caso; F. J. Ramirez; F. Sánchez-Jiménez; Biogenic amines and polyamines: Similar biochemistry for different physiological missions and biomedical applications. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2003**; 38; 23 – 59;
- <sup>121</sup> T. Herraiz; J. Galisteo; Tetrahydro- $\beta$ -carboline alkaloids occur in fruits and fruit juices. Activity as antioxidants and radical scavengers. *J. Agric. Food Chem.* **2003**; 51; 7156 – 7161;
- <sup>122</sup> J. M. Boeira; A. F. Viana; J. N. Picada; J. A. P. Henriques; Genotoxic and recombinogenic activities of the two  $\beta$ -carboline alkaloids harman and harmine in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* **2002**; 500; 39-48;
- <sup>123</sup> T. Herraiz; Tetrahydro- $\beta$ -carbolines, potential neuroactive alkaloids in chocolate and cocoa. *J. Agric. Food Chem.* **2000**; 48; 4900 – 4904;
- <sup>124</sup> T. Herraiz; C. Chaparro; Human monoamine oxidase enzyme inhibition by coffee an  $\beta$ -carbolines norharman and harman from coffee. *Life Sci.* **2006**; 78; 795 – 802;
- <sup>125</sup> T. Herraiz; C. S. Ough; Chemical and technological factors determining tetrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylic acid content in fermented alcoholic beverages. *J. Agric. Food Chem.* **1993**; 41; 959 – 964;
- <sup>126</sup> B. G. Abdulkarim; J. S. Smith; Heterocyclic amines in fresh and processed meat products. *J. Agric. Food Chem.* **1998**; 46; 4680 – 4687;
- <sup>127</sup> Y. Totsuka; H. Ushiyama; J. Ishihara; R. Sinha; S. Goto; T. Sugimura; K. Wakabayashi; Quantification of the co-mutagenic  $\beta$ -carbolines, norharman and harman in cigarette smoke condensates and cooked foods. *Cancer Lett.* **1999**; 143; 139 – 143;
- <sup>128</sup> T. Herraiz; C. Chaparro; Human monoamine oxidase is inhibited by tobacco smoke:  $\beta$ -karboline alkaloids act as potent and reversible inhibitors. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **2005**; 326; 378 – 386;
- <sup>129</sup> R. L. Stedman; The chemical composition of tobacco and tobacco smoke; *Chem. Rev.* **1968**; 68; 153 – 207;
- <sup>130</sup> I. Schmeltz; D. Hoffmann; Nitrogen containing compounds in tobacco and tobacco smoke. *Chem. Rev.* **1977**; 77; 295 – 311;
- <sup>131</sup> E. S. J. Robinson; N. J. Anderson; J. Crosby; D. J. Nutt; A. L. Hudson; Endogenous  $\beta$ -carbolines as clonidine-displacing substances. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**; 1009; 157 – 166;
- <sup>132</sup> S. M. Husbands; R. A. Glennon; S. Gorgerat; R. Gough; R. Tyacke; J. Crosby; D. J. Nutt; J. W. Lewis; A. L. Hudson;  $\beta$ -Carboline binding to imidazoline receptors. *Drug Alcohol Depend.* **2001**; 64; 203 – 208;
- <sup>133</sup> N. J. Anderson; P. A. Lupo; D. J. Nutt; A. L. Hudson; E. S. J. Robinson; Characterisation of imidazoline I<sub>2</sub> binding sites in pig brain. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**; 519; 68 – 74;
- <sup>134</sup> R. A. Glennon; M. Dukat; B. Grella; S.-S. Hong; L. Costantino; M. Teitler; C. Smith; Ch. Egan; K. Davis; M. V. Mattson; Binding of  $\beta$ -carbolines and related agents at serotonin (5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>1A</sub>), dopamine (D<sub>2</sub>) and benzodiazepine receptors. *Drug Alcohol Depend.* **2000**; 60; 121 – 132;
- <sup>135</sup> S. S. Baum; R. Hill; H. Rommelspacher; Harman induced changes of extra cellular concentrations of neurotransmitters in the nucleus accubens of rats. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**; 314; 75 – 82;
- <sup>136</sup> A. Miralles; S. Esteban; A. Sastre-Coll; D. Moranta; V. J. Asensio; J. A. Garcia-Sevilla; High-affinity binding of  $\beta$ -carbolines to imidazoline I<sub>2B</sub> receptors and MAO-A in rat tissues: Norhaman block the effect of morphine withdrawal on DOPA/noradrenaline synthesis in the brain. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**; 518; 234 – 242;
- <sup>137</sup> D. Fekkes; A. Tuiten; I. Bom; L. Pepplinkhuizen; Pharmacokinetics of the  $\beta$ -carboline norharman in man. *Life Sci.* **2001**; 69; 2113 – 2121;
- <sup>138</sup> N. J. Anderson; R. J. Tyacke; S. M. Husbands; D. J. Nutt; A. L. Hudson; E. S. J. Robinson; *Neuropharmacol.* **2006**; 50; 269 – 276;
- <sup>139</sup> I. F. Musgrave; E. Badoer; Harmane produces hypotension following microinjection into the RVLM: possible role of I<sub>1</sub>-imidazoline receptors. *Br. J. Pharmacol.* **2000**; 129; 1057 – 1059;
- <sup>140</sup> A. Adell; T. A. Biggs; R. D. Myers; Action of harman (1-methyl- $\beta$ -carboline) on the brain: body temperature and *in vivo* efflux of 5-HT from hippocampus of the rat. *Neuropharmacol.* **1996**; 35; 1101 – 1107;
- <sup>141</sup> E. J. Cooper; A. L. Hudson; Ch. A. Parker; N. G. Morgan; Effects of  $\beta$ -carbolines, harmane and pinoline, on insulin secretion from isolated human islets of Langerhans. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**; 482; 189 – 196;
- <sup>142</sup> Y. Totsuka; N. Hada; K.-I. Matsumoto; N. Kawahara; Y. Murakami; Y. Yokoyama; T. Sigimura; K. Wakabayashi; Structure determination of a mutagenic aminophenylnorharman produced by the co-mutagen norharman with aniline. *Carcinogenesis*; **1998**; 19; 1995 – 2000;
- <sup>143</sup> G. D. Prell; G. P. Martinelli; G. R. Holstein; J. Matulić-Adamić; K. A. Watanabe; S. L. F. Chan; N. G. Morgan; M.

- A. Haxhiu; P. Ernsberger; Imidazoleacetic acid-ridotide: an endogenous ligand that stimulates imidazol(in)e receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**; 101; 13677 – 13682;
- <sup>144</sup> V. L. Friedrich; G. P. Martinelli; G. D. Prell; G. R. Holstein; Distribution and cellular localization of imidazoleacetic acid-ribotide, an endogenous ligand at (imidazol(in)e and adrenergic receptors in rat brain. *J. Chem. Neuroanat.* **2007**; 33; 53 – 64;
- <sup>145</sup> G. P. Martinelli; V. L. Friedrich; G. D. Prell; G. R. Holstein; Vestibular neurons in the rat contain imidazoleacetic acid-ribotide, a putative neurotransmitter involved in blood pressure regulation. *J. Comp. Neurol.* **2007**; 501; 568 – 581;
- <sup>146</sup> H. Karppanen; P. Paakkari; A.-L. Orma; I. Paakkari; Central hypotensive effects of imidazole acetic acid and rolipram (ZK 62 711) in rats. *Inflam. Res.* **1979**; 9; 84 – 86;
- <sup>147</sup> P. Ernsberger; M. P. Meeley; J. J. Mann; D. J. Reis; Clonidine binds to imidazole binding sites as well as  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the ventrolateral medulla. *Eur. J. Pharmacol.* **1987**; 134; 1 – 13;
- <sup>148</sup> P. R. King; A. L. Gundlach; B. Jarrott; W. J. Louis;  $\alpha_2$ -Adrenoceptor and catecholamine-insensitive binding sites for [<sup>3</sup>H]rilmenidine in membranes from rat cerebral cortex. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**; 218; 101 – 108;
- <sup>149</sup> G. Bricca; H. Grenay; M. Dontenwill-Kieffer; J. Zhang; A. Belcourt; P. Bousquet; Heterogeneity of the specific imidazole binding of [<sup>3</sup>H]idazoxan in the human cerebral cortex. *Neurochem. Int.* **1993**; 22; 153 – 163;
- <sup>150</sup> Patent amerykański, US 3202660;
- <sup>151</sup> C. K. Chan; F. Sannajust; G. A. Head; Role of imidazole receptors in the cardiovascular actions of moxonidine, rilmenidine and clonidine in conscious rabbits. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**; 276; 411 – 420;
- <sup>152</sup> S. J. Godwin; C. F. Tortelli; M. L. Parkin; G. A. Head; Comparison of the baroreceptor-heart rate reflex affects of moxonidine, rilmenidine and clonidine in conscious rabbits. *J. Auton. Nerv. Syst.* **1998**; 72; 195 – 204;
- <sup>153</sup> C. K. S. Chan; S. L. Burke; H. Zhu; J. E. Piletz; G. A. Head; Imidazole receptors associated with noradrenergic terminals in the rostral ventrolateral medulla mediate the hypotensive responses of moxonidine but not clonidine. *Neurosci.* **2005**; 132; 991 – 1007;
- <sup>154</sup> S. B. Gorzalczy; J. A. W. Opezzo; M. Del Carmen Garcia; C. A. Taira; Effects of clonidine on the experimental hypertension by abdominal aortic coarctation in rats. *Pharmacol. Res.* **2003**; 48; 17 – 24;
- <sup>155</sup> H. Smith; J. Elliott; Alpha<sub>2</sub> receptors in pain management. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **2001**; 14; 513 – 518;
- <sup>156</sup> A. Pertovaara; J. Kalmari; Comparison of the visceral antinociceptive effects of spinally administered MPV-2426 (fadolmidine) and clonidine in the rat. *Anesthesiology*; **2003**; 98; 189 – 194;
- <sup>157</sup> Ch. S. Simpson; W. A. Ghali; A. J. Sanfilippo; S. Moriz; H. Abdollah; Clinical assessment of clonidine in the treatment of new-onset rapid atrial fibrillation: A prospective randomized clinical trial. *Am. Heart J.* **2001**; 142:e3;
- <sup>158</sup> P. Holzer; E. Painsipp; Differential effects of clonidine; dopamine; dobutamine, and dopexamine on basal and acid-stimulated mucosal blood flow in the rat stomach. *Crit. Care Med.* **2001**; 29; 335 – 343;
- <sup>159</sup> S. Georges; S. Caillé; C. Vouillac; C. Le Moine; L. Stinus; Role of the imidazole receptors in the anti-aversive properties of clonidine during opiate withdrawal in rats. *Eur. J. Neurosci.* **2005**; 22; 1812 – 1816;
- <sup>160</sup> C. Venkata; S. Ram. Antihypertensive drugs. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*; **2002**; 2; 77 – 89;
- <sup>161</sup> Patent amerykański, US 3190802;
- <sup>162</sup> Patent amerykański, US 4323570;
- <sup>163</sup> D. D. Wirth; M. M. He; B. A. Czeskis; K. M. Zimmerman; U. Roettig; W. Stenzel; M. I. Steinberg; Identification, synthesis and pharmacological activity of moxonidine metabolites. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**; 37; 23 – 34;
- <sup>164</sup> P. Bousquet; L. Monassier; J. Feldman; Does it make sense to develop new centrally acting cardiovascular drugs? *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2001**; 28; 976 – 978;
- <sup>165</sup> P. A. van Zwieten; Centrally acting imidazoline I<sub>1</sub>-receptor agonist. Do They have a place in the management of hypertension? *Am. J. Cardiovasc. Drugs*; **2001**; 1; 321 – 326;
- <sup>166</sup> C. Fenton; G. M. Keating; K. A. Lyseng-Williamson; Moxonidine: a review of its use in essential hypertension. *Drugs*; **2006**; 66; 477 – 496;
- <sup>167</sup> R. R. Wenzel; A. Mitchell; W. Siffert; S. Buhrmann; T. Philipp; R. F. Schäfers; The I<sub>1</sub>-imidazoline agonist moxonidine decreases sympathetic tone under physical and mental stress. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2004**; 57; 545 – 551;
- <sup>168</sup> A. F. Sanjuliani; V. G. De Abreau; E. A. Francischetti; Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int. J. Clin. Pract.* **2006**; 60; 621 – 629;
- <sup>169</sup> P. Ernsberger; Pharmacology of moxonidine: an I<sub>1</sub>-imidazoline receptor agonist. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2000**; 35 (3 suppl 4); 27 – 41;
- <sup>170</sup> K. Swedberg; M. R. Bristow; J. N. Cohn; H. Dargie; M. Straub; C. Wiltse; T. J. Wright; Effects of sustained-release moxonidine, an imidazoline agonist, on plasma norepinephrine in patients with chronic heart failure. *Circulation*; **2002**; 105; 1797 – 1803;
- <sup>171</sup> R. Mobini; M. Fu; P.-A. Jansson; C.-H. Bergh; M. S. Täng; F. Waagstein; B. Anderson; Influence of central inhibition of sympathetic nervous activity on myocardial metabolism in chronic heart failure: acute effects of the imidazoline I<sub>1</sub>-receptor agonist moxonidine. *Clin. Sci.* **2006**; 110; 329 – 336;
- <sup>172</sup> R. A. Valiquette; R. Kossover; S. F. Previs; P. Ernsberger; Lipid-lowering actions of imidazoline antihypertensive agents in metabolic syndrome X. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2006**; 372; 300 – 312;
- <sup>173</sup> Patent światowy, WO 2004/000312A2;
- <sup>174</sup> Patent amerykański, US 5732717;
- <sup>175</sup> E. Urech; A. Marxer; K. Miescher; 2-Aminoalkyl-imidazoline. *Helv. Chim. Acta* **1950**; 182; 1386 – 1407;
- <sup>176</sup> H. Gao; M. Mourtada; N. G. Morgan; Effects of the imidazole binding site ligands, idazoxan and efaroxan, on the viability of insulin-secreting BRIN-BD11 cells. *J. Pancreas* **2003**; 4; 117 – 124;
- <sup>177</sup> Patent brytyjski, GB 460528;
- <sup>178</sup> Patent brytyjski, GB 514411;
- <sup>179</sup> Patent niemiecki, DE 1173904;
- <sup>180</sup> Patent niemiecki, DE 1191381;
- <sup>181</sup> Patent niemiecki, DE 1195323;
- <sup>182</sup> Ch. B. Chapleo; P. L. Myers; R. C. M. Butler; J. A. Davis; J. C. Doxey; S. D. Higgins; M. Myers; A. G. Roach; C. F. C. Smith; M. R. Stillings; A. P. Welbourn;  $\alpha$ -Adrenoreceptor reagents. 2. Effects of modification of the 1,4-benzodioxan ring system on  $\alpha$ -adrenoreceptor activity. *J. Med. Chem.* **1984**; 27; 570 – 576;
- <sup>183</sup> K. Couture; V. Gouverneur; C. Mioskowski; A new approach to the synthesis of Efaroxan. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**; 9; 3023 – 3026;
- <sup>184</sup> P. Mayer; P. Brunel; T. Imbert; A new efficient synthesis of Efaroxan; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**; 9; 3021 – 3022;
- <sup>185</sup> Patent światowy, WO 9205171;
- <sup>186</sup> Patent światowy, WO 9635682;
- <sup>187</sup> J.-C. Martel; P. Chopin; F. Colpaert; M. Marien; Neuroprotective effects of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonists, (+)-



- efaroxan and ( $\pm$ )-idazoxan, against quinolinic acid induced lesions of the rat striatum. *Exp. Neurol.* **1998**; 154; 595 – 601;
- <sup>188</sup> G. Mayer; P. V. Taberner; Effects of imidazoline ligands efaroxan and KU14R on blood glucose homeostasis in the mouse. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**; 454; 95 – 102;
- <sup>189</sup> D. Bordeu; R. Puech; M.-M. Loubatières-Mariani; G. Bertrand; Agmatine is not a good candidate as endogenous ligand for imidazoline sites of pancreatic B cells and vascular bed. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**; 308; 301 – 304;
- <sup>190</sup> T. L. Bridge; J. C. Doxey; A. G. Roach; Comparison of the effects of efaroxan and glibenclamid on plasma glucose and insulin levels in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**; 213; 213 – 218;
- <sup>191</sup> A. O. Abdel-Zaher; I. T. Ahmed; A. E. A. El-Koussi; The potential antidiabetic activity of some Alpha-2 adrenoceptor antagonist. *Pharmacol. Res.* **2001**; 44; 5; 397 – 409;
- <sup>192</sup> Ch. B. Chapleo; P. L. Myers; R. C. M. Butler; J. C. Doxey; A. G. Roach; C. F. C. Smith;  $\alpha$ -Adrenoreceptor reagents. I. Synthesis of some 1,4-benzodioxans as selective presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoreceptor antagonists and potential antidepressants. *J. Med. Chem.* **1983**; 26; 823 – 831;
- <sup>193</sup> P. Ernsberger; R. Giuliano; R. N. Willette; D. J. Reis; Role of imidazoline receptors in the vasodepressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1990**; 253; 408 – 418;
- <sup>194</sup> M. Matsumoto; M. Yoshioka; H. Togashi; K. Mori; K. Ueno; H. Saito; Effects of idazoxan on dopamine release in the prefrontal cortex of freely moving rats. *Eur. J. Pharmacol.* **1998**; 343; 165 – 170;
- <sup>195</sup> P. Hertel; G. G. Nomikos; T. H. Svensson; Idazoxan preferentially increases dopamine output in the rat medial prefrontal cortex at the nerve terminal level. *Eur. J. Pharmacol.* **1999**; 371; 153 – 158;
- <sup>196</sup> H. C. Jackson; S. Jordan; S. L. Handley; N. R. Mirza; D. J. Nutt; Antidepressant like effects of the I<sub>2</sub> ligands idazoxan and 2-BFI in the rat Porsolt test. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1996**; 6; 54;
- <sup>197</sup> T. H. Johnston; J. Lee; J. Gomez-Ramirez; S. H. Fox; J. M. Brotchie; A simple rodent assay for the in vitro identification of agents with potential to reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* **2005**; 191; 243 – 250;
- <sup>198</sup> S. Schann; V. Bruban; K. Pompermayr; J. Feldman; B. Pfeiffer; P. Renard; E. Scalbert; P. Bosquet; J.-D. Ehrhardt; Synthesis and biological evaluation of pyrrolinic isosteres of rilmenidine. Discovery of *cis-trans*-dicyclopropylmethyl-(4,5-dimethyl-4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)-amine (LNP-509), an I<sub>1</sub> imidazoline receptor selective ligand with hypotensive activity. *J. Med. Chem.* **2001**; 44; 1588 – 1593;
- <sup>199</sup> S. A. Wiest; M. I. Steinberg; Binding of [<sup>3</sup>H]2-(benzofuranyl)-2-imidazoline (BFI) to human brain: potentiation by trnylcypromine. *Life Sci.* **1997**; 60; 605 – 615;
- <sup>200</sup> F. Sączewski; A. L. Hudson; R. J. Tyacke; D. J. Nutt; J. Man; P. Tabin; J. Sączewski; 2-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)indazole (indazim) derivatives as selective I<sub>2</sub> imidazoline receptor ligands. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**; 20; 201 – 208;
- <sup>201</sup> F. Sączewski; P. Tabin; R. J. Tyacke; A. Maconie; J. Sączewski; A. Kornicka; D. J. Nutt; A. L. Hudson; 2-(4,5-Dihydroimidazol-2-yl)benzimidazoles as highly selective I<sub>2</sub>/adrenergic  $\alpha_2$  receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**; 14; 6679 – 6685;
- <sup>202</sup> G. Bricca; M. Dontenwill; A. Molines; J. Feldman; A. Belcourt; P. Bousquet; The imidazoline preferring receptors: binding studies in the bovine, rat and human brainstem. *Eur. J. Pharmacol.* **1989**; 162; 1 – 9
- <sup>203</sup> G. Bricca; M. Dontenwill; A. Molines; J. Feldman; E. Tibirica; A. Belcourt; P. Bousquet; Rilmenidine selectivity for imidazoline receptors in human brain. *Eur. J. Pharmacol.* **1989**; 163; 373 – 377;
- <sup>204</sup> H. S. Blaxall; T. J. Murphy; J. C. Baker; C. Ray; D. B. Bylund; Characterization of the alpha-2C adrenergic receptor subtype in the opossum kidney and in the OK cell line. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1991**; 259; 323 – 329;
- <sup>205</sup> A. Remaury; H. Paris; The insulin secreting cell line, RINm5F, expresses an alpha-2D adrenoceptor and nonadrenergic idazoxan-binding sites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1992**; 260; 417 – 426;
- <sup>206</sup> P. Ernsberger; T. H. Damon; L. M. Graff; S. G. Schafer; M. O. Christen; Moxonidine, a centrally acting antihypertensive agent, is a selective ligand for I<sub>1</sub>-imidazoline sites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**; 264; 172 – 182;
- <sup>207</sup> G. Bricca; H. Greney; J. Zhang; M. Dontenwill; J. Stutzmann; A. Belcourt; P. Bousquet; Human brain imidazoline receptors: further characterization with [<sup>3</sup>H]Clonidine. *Eur. J. Pharmacol.* **1994**; 266; 25 – 33;
- <sup>208</sup> D. Felsen; P. Ernsberger; P. M. Sutaria; R. J. Nejat; P. Nguyen; M. May; D. S. Breslin; D. N. Marion; E. D. Vaughan; Identification, localization and functional analysis of imidazoline and alpha adrenergic receptors in canine prostate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**; 268; 1063 – 1071;
- <sup>209</sup> H. Greney; G. Bricca; M. Dontenwill; J. Stutzmann; P. Bousquet; A. Belcourt; Characterization of imidazoline binding protein(s) solubilized from human brainstem: Studies with [<sup>3</sup>H]idazoxan and [<sup>3</sup>H]Clonidine. *Neurochem. Int.* **1994**; 25; 183 – 191
- <sup>210</sup> A. Renouard; P. S. Widdowson; M. J. Millan; Multiple alpha<sub>2</sub> adrenergic receptor subtypes. I. Comparison of [<sup>3</sup>H]RX821002-labeled rat R<sub>Alpha-2A</sub> adrenergic receptors in cerebral cortex to human H<sub>Alpha2A</sub> adrenergic receptor and other populations of Alpha-2 adrenergic subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**; 270; 946 – 957;
- <sup>211</sup> D. Separovic; M. Kester; P. Ernsberger; Coupling of I<sub>1</sub>-imidazoline receptors to diacylglyceride accumulation in PC12 rat pheochromocytoma cells. *Mol. Pharmacol.* **1996**; 49; 668 – 675;
- <sup>212</sup> J. R. Jasper; J. D. Lesnick; L. K. Chang; S. S. Yamanishi; T. K. Chang; S. A. O. Hsu; D. A. Daunt; D. W. Bonhaus; R. M. Eglén; Ligand efficacy and potency at recombinant  $\alpha_2$  adrenergic receptors. *Biochem. Pharmacol.* **1998**; 55; 1035 – 1043;
- <sup>213</sup> Q.-M. Zhu; J. D. Lesnick; J. R. Jasper; S. J. MacLennan; M. P. Dillon; R. M. Eglén; D. R. Blue; Cardiovascular effects of rilmenidine, moxonidine and clonidine in conscious wild-type and D79N  $\alpha_{2A}$ -adrenoceptor transgenic mice. *Br. J. Pharmacol.* **1999**; 126; 1522 – 1530;
- <sup>214</sup> H. Greney; D. Urosevic; S. Schann; L. Dupuy; V. Bruban; J.-D. Ehrhardt; P. Bousquet; M. Dontenwill; [<sup>125</sup>I]2-(2-Chloro-4-iodo-phenylamino)-5-methyl-pyrroline (LNP 911), a high-affinity radioligand selective for I<sub>1</sub> imidazoline receptors. *Mol. Pharmacol.* **2002**; 62; 181 – 191;
- <sup>215</sup> L. Römer; S. Wurster; J.-M. Savola; A. Rasmaja; Identification and characterization of the imidazoline I<sub>2b</sub>-binding sites in the hamster brown adipose tissue as a study model for imidazoline receptors. *Arch. Physiol. Biochem.* **2003**; 111; 159 – 166;
- <sup>216</sup> A. L. Hudson; C. B. Chapleo; J. W. Lewis; S. Husbands; K. Grivas; N. J. Mallard; D. J. Nutt; Identification of ligands selective for central I<sub>2</sub>-imidazoline binding sites. *Neurochem. Int.* **1997**; 30; 47 – 53;
- <sup>217</sup> A. Flamez; J.-P. de Backer; E. Czerwiec; P. Ladure; G. Vauquelin; Pharmacological characterization of I<sub>1</sub> and I<sub>2</sub> imidazoline receptors in human striatum. *Neurochem. Int.* **1997**; 30; 25 – 29;
- <sup>218</sup> A. Zafar; R. Melendez; S. J. Geib; A. D. Hamilton; Hydrogen bond controlled aggregation of guanidinium carboxylate derivatives in the solid state. *Tetrahedron*; **2002**; 58; 683 – 690;
- <sup>219</sup> H. Najer; R. Giudicelli; J. Sette; Une nouvelle synthèse des arylamino-2 imidazolines. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**; 2114 – 2126;

- <sup>220</sup> B. Rouot; G. Leclerc; C.-G. Wermuth; Clonidine and related analogues. Quantitative correlations. *J. Med. Chem.* **1976**; 19; 1049 – 1054;
- <sup>221</sup> T. Nakayama; S. Taira; M. Ikeda; H. Ashizawa; M. Oda; K. Arakawa; S. Fujii; Synthesis and structure-activity study of protease inhibitors. V. Chemical modifications of 6-amidino-2-naphthyl 4-guanidinobenzoate. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**; 41; 117 – 125;
- <sup>222</sup> L. Long; R. C. Clapp; F. H. Bissett; T. Hasselstorm; Isothiourenium, Alkylthiooxazolium, and alkylthiothiazolium picrates. *J. Org. Chem.* **1961**; 26; 85 – 88;
- <sup>223</sup> T. Hori; Ch. Yoshida; S. Murakami; Y. Kiba; R. Takeno; J. Nakano; J. Nitta; H. Tsuda; I. Saikawa; Studies of antitumor-active 2,3-dioxopiperazine derivatives. III. Synthesis and structure-antitumor activity relationship of 1-(4-aminobenzyl)-2,3-dioxopiperazine derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**; 5; 1253 – 1266;
- <sup>224</sup> B. G. Shearer; S. Lee; J. A. Oplinger; L. W. Frick; E. P. Garvey; E. S. Furfine; Substituted *N*-phenylisotioureas: potent inhibitors of human nitric oxide synthase with neuronal isoform selectivity. *J. Med. Chem.* **1997**; 40; 1901 – 1905;
- <sup>225</sup> C. R. Rasmussen; F. J. Villani; B. E. Reynolds; J. N. Plampin; A. R. Hood; L. R. Hecker; S. O. Nortey; A. Hanslin; M. J. Costanzo; R. M. Howse; A. J. Molinari; A versatile synthesis of novel *N,N,N'*-trisubstituted guanidines. *Synthesis*; **1988**; 460 – 466;
- <sup>226</sup> I. Sircar; R. E. Weishaar; D. Kobylarz; W. H. Moos; J. A. Bristol; Cardiotoxic Agents 7. Inhibition of separated forms of cyclic nucleotide phosphodiesterase from guinea pig cardiac muscle by 4,5-dihydro-6-[4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2*H*)-pyridazinones and related compounds. Structure-activity relationships and correlation with *in vivo* positive inotropic activity. *J. Med. Chem.* **1987**; 30; 1955 – 1962;
- <sup>227</sup> Patent francuski, FR 1566035;
- <sup>228</sup> Patent brytyjski, GB 1381979;
- <sup>229</sup> Patent brytyjski, GB 1595412;
- <sup>230</sup> Patent amerykański, US 3462433;
- <sup>231</sup> Patent amerykański, US 3595961;
- <sup>232</sup> Patent amerykański, US 4398028;
- <sup>233</sup> Patent amerykański, US 2899426;
- <sup>234</sup> Patent amerykański, US 3236857;
- <sup>235</sup> Patent amerykański, US 3622579;
- <sup>236</sup> Patent amerykański, US 3758476;
- <sup>237</sup> Patent amerykański, US 3843668;
- <sup>238</sup> Patent amerykański, US 3882229;
- <sup>239</sup> Patent amerykański, US 4108982;
- <sup>240</sup> Patent amerykański, US 4262005;
- <sup>241</sup> Patent światowy, WO 9630350;
- <sup>242</sup> Patent europejski, EP 0017484A1;
- <sup>243</sup> Patent europejski, EP 0017484B1;
- <sup>244</sup> T. Jen; H. Van Hoeven; W. Groves; R. A. McLean; B. Loev; Amidines and related compounds. 6. Studies on structure-activity relationships of antihypertensive and antisecretory agents related to Clonidine. *J. Med. Chem.* **1975**; 18; 90 – 99;
- <sup>245</sup> K.-H. Pook; H. Stähle; H. Daniel; Strukturuntersuchungen an 2-(Arylimino)imidazolidinen und 2-(Arylamino)imidazolidinen mit Hilfe der Protonen- und Kohlenstoff-13-Resonanz. *Ber.* **1974**; 107; 2644 – 2657;
- <sup>246</sup> Patent niemiecki, DE 2538620;
- <sup>247</sup> Patent niemiecki, DE 2806811;
- <sup>248</sup> Patent amerykański, US 3752810;
- <sup>249</sup> Patent amerykański, US 3288805;
- <sup>250</sup> Patent amerykański, US 4125620;
- <sup>251</sup> Patent amerykański, US 4166859;
- <sup>252</sup> Patent amerykański, US 4213995;
- <sup>253</sup> Patent amerykański, US 4250186;
- <sup>254</sup> Patent amerykański, US 4293564;
- <sup>255</sup> H. Stähle; H. J. Förster; K.-H. Pook; H. Daniel; Über eine ringoffene Zwischenstufe bei 2-(Arylimino)imidazolidin Synthesen. *Arch. Pharm.* **1978**; 311; 839 – 842;
- <sup>256</sup> F.-L. Hsu; A. Hamada; M. E. Booher; H. Fuder; P. N. Patil; D. D. Miller; Optically active derivatives of imidazolines.  $\alpha$ -Adrenergic blocking properties. *J. Med. Chem.* **1980**; 23; 1232 – 1235;
- <sup>257</sup> P. W. Manley; U. Quast; Structure-activity studies of potassium channel opening in pinacidil-type cyanoguanidines, nitroethenediamines, thioureas and ureas. *J. Med. Chem.* **1992**; 35; 2327 – 2340;
- <sup>258</sup> K. Weinhardt; C. C. Beard; Ch. Dvorak; M. Marx; J. Pettersson; A. Roszkowski; M. Schuler; S. H. Unger; P. J. Wagner; M. B. Wallach; Synthesis and central nervous system properties of 2-[(alkoxycarbonyl)amino]-4(5)phenyl-2-imidazolines. *J. Med. Chem.* **1984**; 27; 616 – 627;
- <sup>259</sup> B. Adcock; A. Lawson; D. H. Miles; 2-Amino-2-imidazolines and 2-amino-oxazolines. *J. Chem. Soc.* **1961**; 5120 – 5127;
- <sup>260</sup> S. R. Aspinall; E. J. Bianco; A synthesis of 2-alkylamino-4,5-dihydroimidazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**; 73; 602 – 603;
- <sup>261</sup> W. Wilson; 2-Alkylthio-4,5-dihydroglyoxalium salts. *J. Chem. Soc.* **1955**; 1389 – 1391;
- <sup>262</sup> A. F. McKay; W. G. Hatton; Amino acids II. Synthesis of cyclic guanidino acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**; 78; 1618 – 1620;
- <sup>263</sup> H. Kohn; M. J. Cravey; J. H. Arceneaux; R. L. Cravey; M. R. Willcott; Syntheses and spectral properties of substituted imidazolidones and imidazolines. *J. Org. Chem.* **1977**; 42; 941 – 948;
- <sup>264</sup> Patent brytyjski, GB 310534;
- <sup>265</sup> J. E. Baer; R. G. Lockwood; Acetylation and *S*-alkylation of ethylene thiourea. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**; 76; 1162 – 1164;
- <sup>266</sup> DE 539179
- <sup>267</sup> H. Flaster; H. Kohn; Syntheses and spectral properties of 2-thiobiotin and biotin derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**; 18; 1425 – 1436;
- <sup>268</sup> N. R. Easton; A. Hlynsky; H. Foster; Reactions of ethylene thiourea. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**; 73; 3507 – 3508;
- <sup>269</sup> R. R. King; Derivatization of ethylenethiourea with *m*-trifluoromethylbenzyl chloride for analysis by electron-capture gas chromatography. *J. Agric. Food Chem.* **1977**; 25; 73 – 75;
- <sup>270</sup> T. B. Johnson; C. O. Edens; Complex Formation between iodine and  $\mu$ -mercapto-dihydroglyoxalines. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**; 64; 2706 – 2708;
- <sup>271</sup> C. F. H. Allen; C. O. Edens; J. VanAllan; Ethylene thiourea. *Org. Synth.* **1946**; 26; 34 – 35;
- <sup>272</sup> M. Ballabeni; R. Ballini; F. Bigi; R. Maggi; M. Parrini; G. Predieri; G. Sartori; Synthesis of symmetrical *N,N'*-disubstituted thioureas and heterocyclic thiones from amines and CS<sub>2</sub> over a Zn/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> composite as heterogeneous and reusable catalyst. *J. Org. Chem.* **1999**; 64; 1029 – 1032;
- <sup>273</sup> J. A. Durden; H. A. Stansbury; W. H. Catlette; The preparation of Alkene Trithiocarbonates. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**; 82; 3082 – 3084;
- <sup>274</sup> Y. Takikawa; N. Inoue; R. Sato; S. Takizawa; A Convenient method for the preparation of *N,N'*-disubstituted thioureas using 2-chloropyridinium salt, sodium trithiocarbonate and amines. *Chem. Lett.* **1982**; 641 – 642;
- <sup>275</sup> Ch. Dardonville; I. Rozas; L. F. Callado; J. J. Meana; I<sub>2</sub>-Imidazoline binding site affinity of a structurally different type of ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**; 10; 1525 – 1533;
- <sup>276</sup> Patent amerykański, US 1912849;

- <sup>277</sup> F. Esser; K.-H. Pook; A. Carpy; J.-M. Léger; Cyclic guanidines; V. Synthesis of novel benzodiazepinoid and related systems by intramolecular electrophilic aromatic substitution. *Synthesis*; **1994**; 77 – 82;
- <sup>278</sup> B. Linton; A. D. Hamilton; Calorimetric investigation of guanidinium-carboxylate interactions. *Tetrahedron*; **1999**; 55; 6027 – 6038;
- <sup>279</sup> L. Helgen; O. Stoutland; C. L. Agre; Pyrolysis of *N*-phenylthiocarbamylethylenediamine and related materials; *J. Org. Chem.* **1959**; 24; 884 – 886;
- <sup>280</sup> V. K. Srivastava; S. Singh; G. Palit; K. Shanker; 1-[4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)aminophenyl]-3-(substituted phenyl)-2-propene-1-one as antiparkinsonian agents. *Pharmazie*; **1986**; 41; 598 – 599;
- <sup>281</sup> Ch. B. Chapleo; R. C. M. Butler; D. C. England; P. L. Myers; A. G. Roach; C. F. C. Smith; M. R. Stillings; I. F. Tulloch; Heteroaromatic analogues of the  $\alpha_2$ -adrenoreceptor partial agonist clonidine. *J. Med. Chem.* **1989**; 32; 1627 – 1630;
- <sup>282</sup> Patent brytyjski, GB 806060;
- <sup>283</sup> Patent brytyjski, GB 889706;
- <sup>284</sup> Patent amerykański, US 4374143;
- <sup>285</sup> Patent amerykański, US 4396617;
- <sup>286</sup> Patent amerykański, US 2938038;
- <sup>287</sup> Patent amerykański, US 3146240;
- <sup>288</sup> Patent światowy, WO 9823595;
- <sup>289</sup> S. R. Mundla; L. J. Wilson; S. R. Klopfenstein; W. L. Seibel; N. N. Nicolaides; A novel method for the efficient synthesis of 2-arylamino-2-imidazolines. *Tetrahedron Lett.* **2000**; 41; 6563 – 6566;
- <sup>290</sup> A. Trani; E. Bellasio; Synthesis of 2-chloroimidazoline and its reactivity with aromatic amines, phenols, and thiophenols. *J. Heterocyclic Chem.* **1974**; 11; 257 – 262;
- <sup>291</sup> Patent amerykański, US 4287201;
- <sup>292</sup> Patent amerykański, US 6184242;
- <sup>293</sup> Patent amerykański, US 6472536;
- <sup>294</sup> Patent amerykański, US 20030229123A1;
- <sup>295</sup> Patent europejski, EP 0902018A2;
- <sup>296</sup> Patent amerykański, US 5091528;
- <sup>297</sup> Patent amerykański, US 5130441;
- <sup>298</sup> Ch. Dardonville; P. Goya; I. Rozas; A. Alsasua; I. Martin; J. Borrego; New aromatic imidazoline derivatives as  $\alpha_1$ -adrenoreceptor antagonist: a novel synthetic approach and pharmacological activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**; 8; 1567 – 1577;
- <sup>299</sup> A. F. McKay; G. F. Wright; Preparation and properties of 2-nitramino- $\Delta^2$ -1,3-diazacycloalkanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**; 70; 430 – 431;
- <sup>300</sup> A. F. McKay; Nitroguanidines; *Chem. Rev.* **1952**; 51; 301 – 346;
- <sup>301</sup> Patent amerykański, US 2525927;
- <sup>302</sup> A. F. McKay; M. N. Buchanan; G. A. Grant; The reaction of primary amines with 2-nitramino- $\Delta^2$ -1,3-diazacycloalkanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**; 71; 766 – 770;
- <sup>303</sup> A. F. McKay; J. R. Coleman; G. A. Grant; The reaction of amines with 2-nitramino-1,3-diaza-2-cycloalkanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**; 72; 3205 – 3206;
- <sup>304</sup> H. Najer; R. Giudicelli; J. Sette; Guanidines douées d'activité antihypertensive, I mémoire: dialcoylaminoalcoylamino imidazolines. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**; 556 – 559;
- <sup>305</sup> A. F. McKay; G. F. Wright; Preparation and properties of *N*-nitroso-*N'*-nitroguanidine. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**; 69; 3028 – 3030;
- <sup>306</sup> R. A. Henry; Some derivatives of nitroguanidine. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**; 72; 5343 – 5345;
- <sup>307</sup> B. Adcock; A. Lawson; 2-Amino-2-imidazolines and 2-amino-2-oxazolines. *J. Chem. Soc.* **1965**; 474 – 479;
- <sup>308</sup> U. Hary; U. Roettig; M. Paal; Efficient synthesis of 3-(4,5-dihydro-1*H*-imidazole-2-yl)-1*H*-indoles; *Tetrahedron Lett.* **2001**; 42; 5187 – 5189;
- <sup>309</sup> Patent amerykański, US 3931216;
- <sup>310</sup> Patent amerykański, US 3988345;
- <sup>311</sup> Patent amerykański, US 4889868;
- <sup>312</sup> Patent amerykański, US 2004/0009976A1;
- <sup>313</sup> Patent niemiecki, DE 2505297;
- <sup>314</sup> N. R. Ayyangar; K. C. Brahme; K. V. Srinivasan; A novel synthesis of clonidine, an antihypertensive drug from *o*-chloronitrobenzene. *Synthesis*; **1987**; 64 – 65;
- <sup>315</sup> Patent amerykański, US 3468887;
- <sup>316</sup> Patent amerykański, US 4517199;
- <sup>317</sup> B. Rouot; G. Leclerc; Synthèse et réactivité de la *p*-aminoclonidine. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979**; 9 – 10; 520 – 528;
- <sup>318</sup> Patent francuski, FR 1577128;
- <sup>319</sup> Patent brytyjski, GB 1180766;
- <sup>320</sup> Patent amerykański, US 3752810;
- <sup>321</sup> Patent amerykański, US 3804833;
- <sup>322</sup> Patent amerykański, US 4244957;
- <sup>323</sup> F. Jung; C. Delvare; D. Boucherot; A. Hamon; Synthesis and structure-activity relationship of new cephalosporins with amino heterocycles at C-7. Dependence of the antibacterial spectrum and  $\beta$ -lactamase stability on the  $pK_a$  of the C-7 heterocycle. *J. Med. Chem.* **1991**; 34; 1110 – 1116;
- <sup>324</sup> Patent niemiecki, DE 842065;
- <sup>325</sup> Patent amerykański, US 3890319;
- <sup>326</sup> Patent amerykański, US 4029792;
- <sup>327</sup> Patent amerykański, US 5478858;
- <sup>328</sup> Patent amerykański, US 5541210;
- <sup>329</sup> Patent amerykański, US 4369325;
- <sup>330</sup> A. A. Cordi; I. Berque-Bestel; T. Persigand; J.-M. Lacoste; A. Newman-Tancredi; V. Audinot; M. J. Millan; Potential antidepressants displayed combined  $\alpha_2$ -adrenoreceptor antagonist and monoamine uptake inhibitor properties. *J. Med. Chem.* **2001**; 44; 787 – 805;
- <sup>331</sup> A. A. Cordi; J.-M. Lacoste; J.-J. Descombes; Ch. Courchay; P. M. Vanhoutte; M. Laubie; T. J. Verbeuren; Design, synthesis and structure-activity relationships of a new series of  $\alpha$ -adrenergic antagonists: spiro[(1,3-diazacyclopent-1-ene)-5,2'-(1',2',3',4'-tetrahydronaphtalene)]. *J. Med. Chem.* **1995**; 38; 4056 – 4069;
- <sup>332</sup> N. Zhang; M. Tomizawa; J. E. Casida; Structural features of azidopyridinylneonicotinoid probes conferring high affinity and selectivity for mammalian  $\alpha 4\beta 2$  and *Drosophila* nicotinic receptors. *J. Med. Chem.* **2002**; 45; 2832 – 2840;
- <sup>333</sup> R. C. Elderfield; H. A. Hageman; The von Braun cyanogenbromide reaction I. Application to pyrrolidines and ethylenimines. *J. Org. Chem.* **1949**; 605 – 637;
- <sup>334</sup> R. C. Elderfield; M. Green; Synthesis of some guanidino amino acids from cyanogen bromide. *J. Org. Chem.* **1952**; 442 – 452;
- <sup>335</sup> Ch. Grundmann; A. Kreutzenberger; Triazines XIII. The ring cleavage of *s*-triazine by primary amines. A new method for the synthesis of heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**; 77; 6559 – 6562;
- <sup>336</sup> C. Betschart; L. S. Hegedus; Synthesis of azapenams, diazepinones and dioksocyclams via the photolytic reaction of chromium alkoxycarbene complexes with imidazolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**; 114; 5010 – 5017;
- <sup>337</sup> Y. Ito; Y. Inubushi; M. Zenbayashi; S. Tomita; T. Saegusa; Synthetic reactions by complex catalysts. XXXI. A novel and

- versatile method of heterocycle synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**; 95; 13; 4447 – 4448;
- <sup>338</sup> Y. Hsiao; L. S. Hegedus; Synthesis of optically active imidazolines, azapenamams, dioxocyclams, and bis-dioxocyclams. *J. Org. Chem.* **1997**; 62; 3586 – 3591;
- <sup>339</sup> N. Defacqz; V. Tran-Trieu; A. Cordi; J. Marchand-Brynaert; Synthesis of C5-substituted imidazolines. *Tetrahedron Lett.* **2003**; 9111 – 9114;
- <sup>340</sup> P. K. Martin; H. R. Matthews; H. Rapoport; G. Thyagarajan; The synthesis of 1,4-substituted imidazoles. *J. Org. Chem.* **1968**; 33; 3758 – 3761;
- <sup>341</sup> R. Gust; R. Keilitz; K. Schmidt; M. von Rauch; (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolines: Ligand for the estrogen receptor with a novel binding mode. *J. Med. Chem.* **2002**; 45; 3356 – 3365;
- <sup>342</sup> R. C. F. Jones; K. J. Howard; J. S. Snaith; Cycloaddition of homochiral imidazolium Ylides: A route to optically active pyrrolimidazolines. *Tetrahedron Lett.* **1996**; 37; 1707 – 1710;
- <sup>343</sup> R. Gust; R. Keilitz; K. Schmidt; Investigation of new lead structures for the design of a selective estrogen receptor modulators. *J. Med. Chem.* **2001**; 44; 1963 – 1970;
- <sup>344</sup> I. Perillo; M. C. Caterina; J. López; A. Salerno; Synthesis and study of 1-aryl-1*H*-4,5-dihydroimidazoles. *Synthesis*; **2004**; 6; 851 – 856;
- <sup>345</sup> A. N. Acharya; C. Thai; J. M. Ostresh; R. A. Houghten; Use of Vilsmeier reagent for the solid phase synthesis of 1,5-disubstituted 4,5-dihydro-1*H*-imidazoles and disubstituted 4,5-dihydro-1*H*-imidazolylbenzimidazoles. *J. Comb. Chem.* **2002**; 4; 496 – 500;
- <sup>346</sup> R. S. Bon; Ch. Hong; M. J. Bouma; R. F. Schmitz; F. J. J. de Kanter; M. Lutz; A. L. Spek; R. V. A. Orru; Novel multicomponent reaction for the combinatorial synthesis of 2-imidazolines. *Org. Lett.* **2003**; 5; 3759 – 3762;
- <sup>347</sup> R. S. Bon; B. van Vliet; N. E. Sprenkels; R. F. Schmitz; F. J. J. de Kanter; Ch. V. Stevens; M. Swart; F. M. Bickelhaupt; M. B. Groen; R. V. A. Orru; Multicomponent synthesis of 2-imidazolines. *J. Org. Chem.* **2005**; 70; 3542 – 3553;
- <sup>348</sup> M. Pignini; P. Bosquet; A. Carotti; M. Döntenwill; M. Giannella; R. Moriconi; A. Piergentili; W. Quaglia; S. K. Tayebati; L. Brasili; Imidazoline receptors: qualitative relationships and discovery of Tracizoline and Benazoline. Two ligands with high affinity and unprecedented selectivity. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**; 5; 833 – 841;
- <sup>349</sup> D. D. Miller; A. Hamada; E. C. Craig; G. G. Christoph; J. C. Gallucci; P. J. Rice; J. W. Banning; P. N. Patil; Optically active catecholimidazolines: A study of steric interactions at  $\alpha$ -adrenoreceptors. *J. Med. Chem.* **1983**; 26; 957 – 963;
- <sup>350</sup> D. D. Miller; F.-L. Hsu; R. R. Ruffolo; P. N. Patil; Stereochemical studies of adrenergic drugs. Optically active derivatives of imidazolines. *J. Med. Chem.* **1976**; 19; 1382 – 1384;
- <sup>351</sup> S. Biniecki; W. Modrzejewska; E. Muszyński; Otrzymywanie chlorowodorku 2-(benzyl)-imidazoliny. *Acta Pol. Pharm.* **1955**; 12; 1 – 4.
- <sup>352</sup> M. A. Ирабян; P. A. Ароян; В. П. Акоюн; Л. А. Кюоян; А. А. Ароян; Производные имидазола. XV. Синтез и биологическая активность производных бензолина. *Хим.-Фарм. Ж.* **1980**; 14; 49 – 55;
- <sup>353</sup> C. Djerassi; C. R. Scholz; Aryloxyacetamidines and 2-(aryloxymethyl)-imidazolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**; 69; 1688 – 1692;
- <sup>354</sup> M. R. Stillings; Ch. B. Chapleo; R. C. M. Butler; J. A. Davis; C. D. England; M. Myers; P. L. Myers; N. Tweddle; A. P. Welbourn; J. C. Doxey; C. F. C. Smith;  $\alpha$ -Adrenoreceptors reagents. 3. Synthesis of some 2-substituted 1,4-benzodioxans as selective presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoreceptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1985**; 28; 1054 – 1062;
- <sup>355</sup> P. I. Dalko; Y. Langlois; Stereoselective synthesis of quaternary benzylic carbons using  $C_2$  symmetric imidazolines and tetrahydrofuran as electrophile. *J. Org. Chem.* **1998**; 63; 8107 – 8117;
- <sup>356</sup> J. M. Mitchell; N. S. Finney; An efficient method for the preparation of *N,N*-disubstituted 1,2-diamines. *Tetrahedron Lett.* **2000**; 41; 8431 – 8434;
- <sup>357</sup> L. Weintraub; S. R. Oles; N. Kalish; A convenient general synthesis of amidines. *J. Org. Chem.* **1968**; 33; 1679 – 1681;
- <sup>358</sup> U. Gruseck; M. Heuschmann; Alkylidenimidazolidine – Synthese, Basizität,  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren. *Chem. Ber.* **1987**; 120; 2053 – 2064;
- <sup>359</sup> Patent niemiecki, DE 512721;
- <sup>360</sup> Patent francuski, FR 671362;
- <sup>361</sup> W. Klarer; E. Urech; Über Oxyalkyl- bzw. Halogenalkylformamidine und -imidazoline. *Helv. Chim. Acta*; **1944**; 27; 1762 – 1776;
- <sup>362</sup> L. P. Kyrides; F. B. Zienty; G. W. Steahly; H. L. Morrill; Substituted imidazoles and 2-imidazolines. *J. Org. Chem.* **1947**; 12; 577 – 586;
- <sup>363</sup> R. J. Bergeron; J. Wiegand; W. R. Weimar; J. R. T. Vinson; J. Bussenius; G. W. Yao; J. S. McManis; Desazademetilides-ferrithiocin analogues as orally effective iron chelators. *J. Med. Chem.* **1999**; 42; 95 – 108;
- <sup>364</sup> В. И. Изагулянец; П. И. Феборова; А. Ю. Абжиев; Синтез и свойства 2-арилимидазолинов. *ЖИХ*; **1972**; 45; 379 – 383;
- <sup>365</sup> Patent niemiecki, DE 614596;
- <sup>366</sup> Patent niemiecki, DE 615227;
- <sup>367</sup> Patent amerykański, US 2252721;
- <sup>368</sup> F. E. King; R. M. Acheson; The synthesis of benzimidazoles from ortho-phenylenediamines and imino-ethers. *J. Chem. Soc.* **1949**; 1396 – 1400;
- <sup>369</sup> F. Gentili; P. Bousquet; L. Brasili; M. Döntenwill; J. Feldman; F. Ghelfi; M. Giannella; A. Piergentili; W. Quaglia; M. Pignini; Imidazoline binding sites (IBS) profile modulation: Key role of the bridge in determining  $I_1$ -IBS or  $I_2$ -IBS selectivity within a series of 2-phenoxyethylimidazoline analogues. *J. Med. Chem.* **2003**; 46; 2169 – 2176;
- <sup>370</sup> F. Rondu; G. Le Bihan; X. Wang; A. Lamouri; E. Touboul; G. Dive; T. Bellahsene; B. Pfeiffer; P. Renard; B. Guardiola-Lemaitre; D. Manechez; L. Penicaud; A. Ktorza; J.-J. Godfroid; Design and synthesis of imidazoline derivatives active on glucose homeostasis in a rat model of type II diabetes. 1. Synthesis and biological activities of *N*-benzyl-*N'*-(arylkil)-2-(4',5'-dihydro-1'*H*-imidazol-2'-yl)piperazines. *J. Med. Chem.* **1997**; 40; 3793 – 3803;
- <sup>371</sup> G. Neef; U. Eder; G. Sauer; One-step conversion of esters to 2-imidazolines, benzimidazoles, benzotiazoles by aluminium organic reagents. *J. Org. Chem.* **1981**; 46; 2824 – 2826;
- <sup>372</sup> Patent europejski, EP 0924209A1;
- <sup>373</sup> E. C. Taylor; W. A. Ehrhart; A convenient synthesis of *N,N'*-disubstituted formamidines and acetamidines. *J. Org. Chem.* **1963**; 28; 1108 – 1112;
- <sup>374</sup> P. Oxley; W. F. Short; Amidines. Part VI. Preparation of 2-substituted 4,5-dihydroglyoxalines end ring homologues from cyanides and alkylendiamines. *J. Chem. Soc.* **1947**; 497 – 505;
- <sup>375</sup> J. B. Ziegler; A. C. Shabica; Synthesis of isotopically labeled medicinals. II. 2-Benzylimidazoline-2- $C^{14}$  hydrochloride. *J. Org. Chem.* **1959**; 24; 1133 – 1134;
- <sup>376</sup> Patent amerykański, US 3287469;
- <sup>377</sup> E. Pfeil; U. Harder; Synthese von Imidazolinen und Imidazolidinen durch Reaktion von Aziridinium-tetrafluorborat mit Nitrilen und Benzylidenanilin. *Angew. Chem.* **1965**; 77; 505;
- <sup>378</sup> B. A. B. Prasad; G. Pandey; V. K. Singh; Synthesis of substituted imidazolines via [3+2]-cycloaddition of aziridines with nitriles. *Tetrahedron Lett.* **2004**; 45; 1137 – 1141;

- 379 S. Gandhi; A. Bisai; B. A. B. Prasad; V. K. Singh; Studies of the reactions of aziridines with nitriles and carbonyls: Synthesis of imidazolines and oxazolines. *J. Org. Chem.* **2007**; *72*; 2133 – 2142;
- 380 J. M. Concellón; E. Riego; J. R. Suárez; S. Garcia-Granda; R. Diaz; Synthesis of enantiopure imidazolines through a Ritter reaction of 2-(1-aminoalkyl)aziridines with nitriles. *Org. Lett.* **2004**; *6*; 24; 4499 – 4501;
- 381 Д. А. Тихомиров; Н. М. Порчинскя; А. В. Еремеев; 1-(Фенилэтинил)азиридины в реакциях с аминами. *XII*; **1989**; *5*; 600 – 603;
- 382 D. H. Huh; H. Ryu; Y. G. Kim; A novel synthetic method for 2-arylmethyl substituted imidazolines and imidazoles from 2-aryl-1,1-dibromoethenes. *Tetrahedron*; **2004**; *60*; 9857 – 9862;
- 383 L. J. Crane; M. Anastasiadou; J.-L. Stigliani; G. Baziard-Mousset; M. Payard; Reactions of some *ortho* and *para* halogenated aromatic nitriles with ethylenediamine: selective synthesis of imidazolines. *Tetrahedron*; **2004**; *60*; 5325 – 5330;
- 384 GB 608067
- 385 G. Forssell; Ueber die Einwirkung des Aethylendiamins auf Thioamide. I. *Ber.* **1892**; *25*; 2132 – 2142;
- 386 A. Marxer; The acylation and alkylation of imidazolines and some new types of imidazolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**; *79*; 467 – 472;
- 387 Patent brytyjski, GB 608295;
- 388 Patent amerykański, US 2505247;
- 389 Patent amerykański, US 5925665;
- 390 Patent amerykański, US 2004/0087638A1;
- 391 Patent amerykański, US 3483203;
- 392 Patent brytyjski, GB 1191963;
- 393 Patent amerykański, US 3932431;
- 394 Patent amerykański, US 3766203;
- 395 R. T. Stibrany; H. J. Schugar; J. A. Potenza; Hydrogen bonding in 2-phenylimidazoline. *Acta Cryst.* **2004**; *E60*; o527 – o529;
- 396 S. R. Aspinall; Preparation and cyclization of monoacylethylenediamines. II. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**; *61*; 3195 – 3197;
- 397 N. Sperber; R. Fricano; Cyclic derivatives of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted phenylacetone nitriles. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**; *75*; 2986 – 2988;
- 398 A. J. Hill; S. R. Aspinall; The preparation and cyclization of monoacylethylenediamines. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**; *61*; 822 – 825;
- 399 DE 830954
- 400 J. A. King; F. H. McMillan; The preparation of some monoalkyl- and symmetrical dialkylethylenediamines; *J. Am. Chem. Soc.* **1946**; *68*; 1774 – 1777;
- 401 H. C. Chitwood; E. E. Reid; Some alkyl-glyoxalines. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**; *57*; 2424 – 2426;
- 402 A. W. Hofmann; Notiz über Anhydrobasen der aliphatischen Diamine. *Ber.* **1888**; *21*; 2332 – 2339;
- 403 Patent europejski, EP 1266897A2
- 404 S.-L. You; J. W. Kelly; Highly efficient enantiospecific synthesis of imidazoline-containing amino acids using bis(triphenyl)oxodiphosphonium trifluoromethanesulfonate. *Org. Lett.* **2004**; *6*; 1681 – 1683;
- 405 Ch. Hulme; L. Ma; J. Romano; M. Morrisette; Remarkable three-step-one-pot solution phase preparation of novel imidazolines utilizing a UDC (Ugi/de-Boc/cyclize) strategy. *Tetrahedron Lett.* **1999**; *40*; 7925 – 7928;
- 406 A. Ladenburg; Ueber das Methylglyoxalidin oder Lysidin. *Ber.* **1894**; *27*; 2952 – 2957;
- 407 E. Klingenstein; Ueber Aethyl- und Propylglyoxalidin. *Ber.* **1895**; *28*; 1173 – 1176;
- 408 G. Baumann; Ueber ein Dimethyl- und Methyläthyl glyoxalidin sowie über die Spaltung des Propylendiamins in seine beiden optischen isomeren. *Ber.* **1895**; *28*; 1176 – 1180;
- 409 DE 687196
- 410 N. A. Boland; M. Casey; S. J. Hynes; J. W. Matthews; M. P. Smyth; A novel general route for the preparation of enantiopure imidazolines. *J. Org. Chem.* **2002**; *67*; 3919 – 3922;
- 411 M. W. Patridge; H. A. Turner; Derivatives of *n*-hexyl phenyl ether as antituberculous compounds. *J. Pharm. Pharmacol.* **1953**; *5*; 111 – 114;
- 412 F. Menges; M. Neuburger; A. Pfaltz; Synthesis and application of chiral phosphino-imidazoline ligands: Ir-catalyzed enantioselective hydrogenation. *Org. Lett.* **2002**; *4*; 4713 – 4716;
- 413 S. Peddibhotla; S. Jayakumar; J. J. Tepe; Highly diastereoselective multicomponent synthesis of unsymmetrically imidazolines. *Org. Lett.* **2002**; *4*; 3533 – 3535;
- 414 S. Peddibhotla; J. J. Tepe; Multicomponent synthesis of highly substituted imidazolines via a silicon mediated 1,3-dipolar cycloaddition. *Synthesis*; **2003**; *9*; 1433 – 1440;
- 415 R. N. Butler; K. J. Fitzgerald; 1,2 And 1,3-diamine exchange between substituted 4,5-dihydroimidazoles and 1,4,5,6-tetrahydropyrimidines: Routes to benzimidazoles, dihydroimidazoles, and tetrahydropyrimidines. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*; **1989**; 155 – 157;
- 416 H. Uchida; T. Shimizu; P. Yella Reddy; S. Nakamura; T. Toru; Solvent-free efficient synthesis of 2,4,5-triarylimidazolines from aromatic aldehydes and hexamethylsilazane. *Synthesis*; **2003**; *8*; 1236 – 1240;
- 417 H. Fujioka; K. Murai; Y. Ohba; A. Hiramatsu; Y. Kita; A mild and efficient one-pot synthesis of 2-dihydroimidazoles from aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2005**; *46*; 2197 – 2199;
- 418 M. Ishihara; H. Togo; An efficient preparation of 2-imidazolines and imidazoles from aldehydes with molecular iodine and (diacetoxyiodo)benzene. *Synlett*; **2006**; 227 – 230;
- 419 P. Oxley; W. F. Short; Amidines. Part XIII. Preparation of 2-substituted 4,5-dihydroglyoxalines and ring homologues from substituted amidines and alkylenediamines. *J. Chem. Soc.* **1950**; 859 – 864;
- 420 K. I. Booker-Milburn; D. J. Guly; B. Cox; P. A. Procopiu; Ritter type reactions of *N*-chlorosaccharin: A method for the electrophilic diamination of alkenes. *Org. Lett.* **2003**; *5*; 3313 – 3315
- 421 A. N. Acharya; J. M. Ostresh; R. A. Houghten; Solid phase synthesis of substituted imidazoline-tethered 2,3-diketopiperazines, cyclic ureas, and cyclic thioureas. *J. Comb. Chem.* **2001**; *3*; 612 – 623;
- 422 A. N. Acharya; J. M. Ostresh; R. A. Houghten; A novel approach for solid-phase synthesis of substituted imidazolines and bis-imidazolines. *J. Org. Chem.* **2001**; *66*; 8673 – 8676;
- 423 A. N. Acharya; J. M. Ostresh; R. A. Houghten; Novel approaches for the solid-phase synthesis of biheterocyclic dihydroimidazole analogues. *J. Comb. Chem.* **2002**; *4*; 214 – 222;
- 424 R. C. F. Jones; P. Dimopoulos; A new protocol for the synthesis of *N*(1)-unsubstituted 2-substituted 2-imidazolines; *Tetrahedron*; **2000**; *56*; 2061 – 2074;
- 425 A. Windaus; W. Dörries; H. Jensen; Über das Verhalten einiger aus Imidazolen bereiteter Bis-[acyl-amino]-äthylen-Derivative. *Chem. Ber.* **1921**; 2745 – 2755;
- 426 E. Schuhmann; J. Altman; K. Karaghiosoff; W. Beck; Bis[platinum(II)] and bis[palladium(II)] complexes of  $\alpha,\omega$ -dicarboxylic acid bis(1,2,4-triaminobutane-*N*<sup>4</sup>) amides. *Inorg. Chem.* **1995**; *34*; 2316 – 2322;
- 427 J. Altman; E. Schuhmann; K. Karaghiosoff; E. Eichin-Karaghiosoff; W. Beck; Platinum (II) and palladium (II) complexes of selectively acylated 1,2,4-butanetriamines. *Z. Naturforsch.* **1991**; *46b*; 1473 – 1488;

- <sup>428</sup> A. Warshawsky; J. Altman; N. Nahana; R. Arad-Yellin; A. Deshe; H. Hasson; N. Shoef; H. Gottlieb; Ring Cleavage of *N*-acyl- and *N*-(arylsulfonyl)histamines with di-*tert*-butyl dicarbonate. A one pot synthesis of 4-acylamino- and 4-arylsulfonylamino-1,2-diaminobutanes. *Synthesis*; **1989**; 825 – 829;
- <sup>429</sup> C. Nájera; M. Yus; Pyroglutamic acid: a versatile building block in asymmetric synthesis. *Tetrahedron Asymm.* **1999**; **10**; 2245 – 2303;
- <sup>430</sup> J. Altman; D. Ben-Ishai; W. Beck; Selectively protected chiral 1,2,4-triaminobutanes and chiral vicinal 1,2-diamines. *Tetrahedron Asymm.* **1994**; **5**; 887 – 894;
- <sup>431</sup> J. Altman; W. Beck; Chiral non-racemic bis(vicinal 1,2-diamines): 4,5-diamino-*N*-(3,4-diaminobutyl)pentamide tetrahydrochloride, *N,N'*-bis[3,4-bis-(*t*-butoxycarbonylamino)butyl]urea and *N,N'*-bis[3,4-bis-(*t*-butoxycarbonylamino)butyl]hexanamide. *Tetrahedron*; **1995**; **51**; 13309 – 13320;
- <sup>432</sup> J. Altman; D. Ben-Ishai; Synthesis of chiral 1,2,4-triaminobutanes. *Tetrahedron Asymm.* **1993**; **4**; 1; 91 – 100;
- <sup>433</sup> P. Comba; M. Maeder; L. Zipper; Energy-minimized structures and calculated and experimental isomer distributions in the hexamine-cobalt(III) system [Co(L)<sub>2</sub>]<sup>3+</sup> with the chiral facially-coordinating triamine (L = butane-1,2,4-triamine). *Helv. Chim. Acta*; **1989**; **72**; 1029 – 1037;
- <sup>434</sup> L. Covassin; M. Desjardins; D. Soulet; R. Charest-Gaudreault; M. Audette; R. Poulin; Xylylated dimers of putrescine and polyamines: Influence of the polyamine backbone on spermidine transport inhibition. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**; **13**; 3267 – 3271;
- <sup>435</sup> R. J. Bergeron; G. Huang; J. S. McManis; H. Yao; J. N. Nguyen; Synthesis and biological evaluation of aminopolyamines. *J. Med. Chem.* **2005**; **48**; 3099-3102;
- <sup>436</sup> Ch. Leschke; R. Storm; E. Breitweg-Lehmann; T. Exner; B. Nünberg; W. Schunack; Alkyl-Substituted amino acid amides and analogous di- and triamines: New non-peptide G protein activators. *J. Med. Chem.* **1997**; **40**; 3130 – 3139;
- <sup>437</sup> K. Takenouchi; M. Tabe; K. Watanabe; A. Hazato; Y. Kato; M. Shionoya; T. Koike; E. Kimura; Novel pendant-type macrocyclic bifunctional chelating agents: (carboxymethyl)amino derivatives of 2-(4-nitrobenzyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-*N,N',N'',N'''*-tetraacetic acid and their coplex formation with Yttrium (III). *J. Org. Chem.* **1993**; **58**; 6895 – 6899;
- <sup>438</sup> H.-D. Ambrosi; V. Hartmann; D. Pistorius; R. Reissbrodt; W. Trowitzsch-Kienast; Myxochelins B, C, D, E and F: A new structural principle for powerful siderophores imitating nature. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**; 541 – 551;
- <sup>439</sup> T. Nemoto; T. Matsumoto; T. Masuda; T. Hitomi; K. Hatano; Y. Hamada; P-Chirogenic diamminophosphine oxide: A new class of chiral phosphorus ligands for asymmetric catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**; **126**; 3690-3691;
- <sup>440</sup> T. Nemoto; T. Masuda; T. Matsumoto; Y. Hamada; Development of a new class of chiral phosphorus ligands: P-chirogenic diamminophosphine oxides. A unique source of enantioselection in Pd-catalyzed asymmetric construction of quaternary carbons. *J. Org. Chem.* **2005**; **70**; 7172 – 7178;
- <sup>441</sup> A. P. Treder; A. Walkowiak; W. Zgoda; R. Andruszkiewicz; A New Approach to the Synthesis of Selectively Protected (2*S*)-1,2,4-Triaminobutane Derivatives. *Synthesis*; **2005**; **14**; 2281 – 2283;
- <sup>442</sup> D. W. Adamson; New syntheses of Basic amino-acids and glycine. *J. Chem. Soc.* **1939**; 1564 – 1568;
- <sup>443</sup> B. C. Barrass; D. T. Elmore; The synthesis of peptide derivatives of basic amino-acids. *J. Chem. Soc.* **1955**; 3134 – 3139;
- <sup>444</sup> M. Zaoral; J. Rudinger; F. Šorm; Aminokyseliny a peptidy VIII. Peptidy kyseliny α,γ-diaminomáséline. *Chem. Listy*; **1952**; **47**; 427 – 439;
- <sup>445</sup> M. Hatano; M. Yoneyama; Side chain effect of the helix stability of poly-α-amino acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**; **92**; **5**; 1392 – 1395;
- <sup>446</sup> K. Vogler; P. Lanz; Synthesen in der Polymyxin-Reihe. Synthese eines Pentapeptid-Fragmentes. *Helv. Chim. Acta*; **1960**; **43**; 270 – 279;
- <sup>447</sup> M. J. Fridecky; W. H. McGregor; Poly-L-α,γ-diaminobutyric acid hydrochloride. *J. Med. Chem.* **1966**; **9**; 255 – 256;
- <sup>448</sup> A. D. Borthwick; S. J. Angier; A. J. Crame; A. M. Exall; T. M. Haley; G. J. Hart; A. M. Mason; A. M. K. Pennell; G. G. Weingarten; Design and synthesis of pyrrolidine-5,5-trans-lactams (5-oxo-hexahydro-pyrrolo[3,2-*b*]pyrroles) as novel mechanism-based inhibitors of human cytomegalovirus protease. 1. The alpha-methyl-trans-lactam template. *J. Med. Chem.* **2000**; **43**; 4452 – 4464;
- <sup>449</sup> Z.-Q. Tian; B. B. Brown; D. P. Mack; C. A. Hutton; P. A. Barlett; Potentially macrocyclic peptidyl boronic acids as chymotrypsin inhibitors. *J. Org. Chem.* **1997**; **62**; 514 – 522;
- <sup>450</sup> A. Nouvet; M. Binard; F. Lamaty; J. Martinez; R. Lazaro; Synthesis of perhydrodiazepinones as new putative peptidomimetics. *Tetrahedron*; **1999**; **55**; 4685 – 4698;
- <sup>451</sup> C. F. Lane; Reduction of organic compounds with diborane. *Chem. Rev.* **1976**; **76**; 773 – 799;
- <sup>452</sup> W. V. Curran; R. B. Angier; Selective borane reduction of a trifluoroacetamide substituent in the presence of a carbamate. *J. Org. Chem.* **1966**; **31**; 3867 – 3868;
- <sup>453</sup> M. J. Kornet; P. A. Thio; S. I. Tan; The borane reduction of amidoesters. *J. Org. Chem.* **1968**; **33**; 3637 – 3639
- <sup>454</sup> P. L. Russ; E. A. Caress; Synthesis of tertiary amines by selective diborane reduction. *J. Org. Chem.* **41**; **1976**; 149 – 151;
- <sup>455</sup> R. C. Northrop; P. L. Russ; Selective reduction of some *N*-formyl dipeptide esters with borane-tetrahydrofuran. *J. Org. Chem.* **1977**; **42**; 4148 – 4150;
- <sup>456</sup> Y. Sugano; J. A. Katzenellenbogen; Synthesis of tetradentate bisamino-bisthiol complexes of oxorhenium(V) as structural mimics of steroids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**; **6**; 361 – 366;
- <sup>457</sup> H. Harada; T. Morie; T. Suzuki; T. Yoshida; S. Kato; Efficient synthesis of (*R*)-6-benzyloxycarbonylamino-1-methyl-4-(3-methyl-benzyl)hexahydro-1,4-diazepine. 2. Novel formation of hexahydro-1,4-diazepine ring using 1,2,3-trisubstituted aminopropane derivative and glyoxal. *Tetrahedron*; **1998**; **54**; 10671 – 10676;
- <sup>458</sup> S. M. Yeh; D. G. Sherman; C. F. Meares; A new route to „bifunctional” chelating agents: conversion of amino acids to analogs of ethylenedinitrilotetraacetic acid. *Anal. Biochem.* **1979**; **100**; 152 – 159;
- <sup>459</sup> J. P. L. Cox; A. S. Craig; I. M. Helps; K. J. Jankowski; D. Parker; M. A. W. Eaton; A. T. Millican; K. Millar; N. R. A. Beeley; B. A. Boyce; Synthesis of *C*- and *N*-functionalised derivatives of 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triyltriacetic acid (NOTA), 1,4,7,10-tetra-azacyclododekane-1,4,7,10-tetra-yltetra-acetic acid (DOTA), and diethylenetriaminepenta-acetic acid (DTPA): bifunctional complexing agents for the derivatisation of antibodies. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*; **1990**; 2567 – 2576;
- <sup>460</sup> R. F. Borch; A. I. Hassid; A new method for the methylation of amines. *J. Org. Chem.* **1972**; **37**; 1673 – 1674;
- <sup>461</sup> C. R. Rasmussen; F. J. Villani; L. E. Weaner; B. E. Reynolds; A. R. Hood; L. R. Hecker; S. O. Nortey; A. Hanslin; M. J. Conzanzo; E. T. Powell; A. J. Molinari; Improved procedures for the preparation of cycloalkyl-, arylalkyl-, and arylthio-ureas. *Synthesis*; **1988**; 456 – 459;
- <sup>462</sup> M. Brands; Y. C. Grande; R. Endermann; R. Gahlmann; J. Krüger; S. Raddatz; Pyrimidinone antibiotics – heterocyclic analogues with improved antibacterial spectrum. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**; **13**; 2641 – 2645;

- <sup>463</sup> H. Conrod; Amide des Dicyclopropylmethyl-amins. *Helv. Chim. Acta*; **1963**; 46; 1059 – 1060;
- <sup>464</sup> C. R. Edwards; M. J. Readhead; N. J. Tweddle; A practical synthesis of 2,3-dihydro-2-benzofurancarboxylic acid: A general route to 2,3-dihydrobenzofurans. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**; 24; 495 – 496;
- <sup>465</sup> M. Hanack; G. Renz; J. Strähle; S. Schmid; Synthesis and characterization of substituted (1,2-naphthalocyaninato)iron compounds and bisaxially coordinated isocyanide complexes. *J. Org. Chem.* **1991**; 56; 3501 – 3509;
- <sup>466</sup> J. Koo; S. Avakian; G. J. Martin; Derivatives of 1,4-benzodioxan. I. 1,4-benzodioxan-2-carboxamides. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**; 77; 5373 – 5375;
- <sup>467</sup> A. W. Johnson; A. Langemann; J. Murray; The formation of phenoxyacetic acids from alkoxybenzenes and diazoacetic ester. *J. Chem. Soc.* **1955**; 2136 – 2140;
- <sup>468</sup> J. Koo; Derivatives of 1,4-benzodioxan. II. 3-Methyl-1,4-benzodioxan-2-carboxamides and corresponding amines. *J. Org. Chem.* **1961**; 26; 339 – 343;
- <sup>469</sup> R. Howe; B. S. Rao; M. S. Hodnekar;  $\beta$ -Adrenergic blocking agents. VII. 2-(1,4-benzodioxanyl) and pronethanol [2-isopropylamino-1-(2-naphthyl)ethanol]. *J. Med. Chem.* **1970**; 13; 169 – 176;
- <sup>470</sup> A. Salimbeni; E. Manghisi; (2-Alkyl-1,4-benzodioxan-2-yl)carboxylic acids as potential hypolipidemic agents. *J. Heterocyclic. Chem.* **1980**; 17; 489 – 492;
- <sup>471</sup> S. F. Campbell; M. J. Davey; J. D. Hardstone; B. N. Lewis; M. J. Palmer; 2,4-Diamino-6,7-dimethoxyquinazolines. 1. 2-[4-(1,4-benzodioxan-ylcarbonyl)piperazin-1-yl] derivatives as  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists and antihypertensive agents. *J. Med. Chem.* **1987**; 30; 49 – 57;
- <sup>472</sup> E. Koenig-Berard; C. Tierney; B. Beau; G. Delbarre; F. Lhoste; C. Labrid; Cardiovascular and central nervous system effects of rilmenidine (S 3341) in rats. *Am. J. Cardiol.* **1988**; 61; 22D – 31D;
- <sup>473</sup> P. Ernsberger; M. E. Graves; L. M. Graff; N. Zakieh; P. Nguyen; L. A. Collins; K. L. Westbrook; G. G. Johnson; 11-Imidazoline receptors. Definition, characterisation, distribution and transmembrane signaling. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1995**; 763; 22 – 43;
- <sup>474</sup> D. Langin; M. Lafontan; M. R. Stillings; H. Paris; [3H]RX821002: A new tool for the identification of  $\alpha_{2A}$ -adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* **1989**; 167; 95 – 104;
- <sup>475</sup> D. J. Nutt; N. French; S. Handley; A. L. Hudson; S. Husbands; H. Jackson; S. Jordan; M. Lalties; J. Lewis; L. Lione; N. Mallard; J. Pratt; Functional Studies of Specific Imidazoline-2 Receptor Ligands. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1995**; 763; 125 – 139;
- <sup>476</sup> Y. C. Cheng; W. H. Prusoff; Relationship between the inhibition constant ( $K_i$ ) and the concentration of Inhibitor Which Causes 50% Inhibition (IC<sub>50</sub>) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.* **1973**; 22; 3099 – 3108.