

Даний винахід стосується похідних арилметил-карбоніламінотіазолу і, більш конкретно, стосується похідних 2-(арилметил-карбоніламіно)-1,3-тіазолу, способу їх одержання, фармацевтичних композицій, які їх містять, а також їх застосування у якості терапевтичних агентів, особливо у лікуванні раку та клітинних проліферативних розладів.

Декілька цитотоксичних лікарських засобів, таких як фторурацил, доксорубіцин та камфототецини, викликають ушкодження ДНК або впливають на клітинні метаболічні шляхи і, таким чином, в багатьох випадках опосередковано викликають блокування клітинного циклу. Тому, необоротно ушкоджуючи нормальні та ракові клітини, ці агенти є достатньо токсичними та мають багато побічних дій.

Зважаючи на це, бажаними є сполуки, які можуть діяти як дуже специфічні протипухлинні агенти через їх здатність селективно викликати пригнічення та апоптоз клітин пухлини, порівняно ефективні, але зі зменшеною токсичністю, ніж лікарські засоби, які доступні на даний момент.

Відомо, що проходження клітинного циклу керується рядом точок контролю, які ще називаються обмежувальними точками, які регулюються видом ензимів, які відомі як залежні від циклінкінази (зцк).

В свою чергу, залежні від циклінкінази самі регулюються на багатьох рівнях, таких як, наприклад, зв'язування з циклінами.

Координувана активація та інактивація різних комплексів циклін/зцк необхідна для нормального проходження клітинного циклу. Обидві критичні G1-S і G2-M транзиції контролюються активацією різних дій циклін/зцк. Вважають, що у випадку G1, циклін D/зцк4 і циклін E/зцк2 опосередковують включення S-фази. Проходження S-фази вимагає дії цикліну A/зцк2, в той час як активація цикліну A/зцк2 (зцк1) та цикліну B/зцк2 необхідна для включення метафази. Загальним посиланням на цикліни та залежні від циклінкінази є, [наприклад, Kevin R. Webster et al, в Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, Vol.7(6), 865-887.2].

Точки контролю ушкоджені в клітинах пухлини частково через ушкоджену регуляцію активності зцк. Наприклад, змінена експресія цикліну E і циклін залежних кіназ спостерігається в клітинах пухлини, а видалення інгібітору зцк гена p27 KIP у мишей викликало збільшення випадків раку.

Показники, які збільшились, обґрунтовують думку, що циклін залежні кінази є ферментами, які обмежують швидкість проходження клітинного циклу та, таким чином, є молекулярними об'єктами для терапевтичного втручання. Особливо безпосереднє інгібування активності зцк/циклінкінази може стати у нагоді у обмеженні нерегульованої проліферації клітин пухлини.

Метою даного винаходу є одержання сполук, корисних у лікуванні проліферативних розладів в клітині, асоційованих з активністю кінази змінених клітин. Ще одною метою даного винаходу є одержання сполук, які мають інгібуючу зцк/циклінкінази активність.

Ще одною метою даного винаходу є одержання сполук, корисних у терапії у якості протипухлинних агентів, але у яких відсутні, беручи до уваги токсичність та побічні дії, недоліки, властиві наявним на даний момент протипухлинним лікарським засобам, які були описані вище.

Дані винахідники виявили, що похідні 2-аміно-1,3-тіазолу мають інгібуючу зцк/циклінкінази активність і тому є корисними у терапії у якості протипухлинних агентів у яких відсутні, беручи до уваги токсичність та побічні дії, недоліки, властиві наявним на даний момент протипухлинним лікарським засобам, які були описані вище.

Більш конкретно, сполуки згідно з даним винаходом корисні у лікуванні багатьох ракових захворювань, які включають, але не обмежуються ними: карциному, таку як міхура, грудина, товстої кишки, нирок, печінки, легень, включно з дрібноклітинним раком легень, стравоходу, жовчного міхура, яєчників, підшлункової залози, шлунку, шийки, щитовидної залози, простати та шкіри, включно з карциномою лускатих клітин; гемопоетичні пухлини лімфоїдного походження включно з лейкозом, гострим лімфоцитарним лейкозом, гострим лімфобластним лейкозом, лімфоною В-клітин, лімфоною Т-клітин, лімфоною Ходжкіна, не-ходжкінською лімфоною, лімфоною волосатих клітин та лімфоною Беркітта, гемопоетичні пухлини мієлоїдного походження, включно з гострими та хронічними мієлогенними лейкозами, мієлодиспластичним синдромом та промієлоїдним лейкозом; пухлини мезенхімного походження, включно з фібросаркомою та рабдоміосаркомою; пухлини центральної та периферійної нервової системи, включно з астроцитомою, нейробластомою, гліомою та шваномою; іншими пухлинами, включно з меланомою, семіномою, тератоканціномою, тироїдним фолікулярним раком та саркомою Капоші.

Через провідну роль залежних від цикліну кіназ в регуляції клітинної проліферації, похідні 2-аміно-1,3-тіазолу також корисні у лікуванні рядку клітинних проліферативних розладів, таких як, наприклад, доброякісної гіперплазії простати, сімейного аденоматозного поліпозу, нейрофіброматозу, псоріазу, проліферації клітин гладком'язової судинної стінки, асоційованої з атеросклерозом, легеневого фіброзу, артритного гломерулонефриту та післяопераційного стенозу та повторного стенозу.

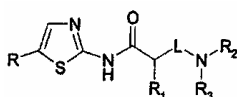
Сполуки згідно з даним винаходом також можуть бути корисними у лікуванні хвороби Альцгеймера, що передбачається тим фактом, що зцк5 включена в фосфорилування τ -протеїну [J.Biochem. 117,741-749, 1995].

Сполуки згідно з даним винаходом у якості модуляторів апоптозу можуть також бути корисними у лікуванні раку, вірусних інфекцій, запобіганню розвитку СНІДу у ВІВ-інфікованих осіб, аутоімунних захворювань та нейродегенеративних розладів.

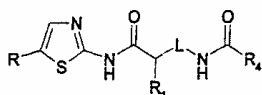
Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути корисними у інгібуванні ангіогенезису та метастаз пухлини.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть також виступати як інгібітори інших протеїнкіназ, наприклад, протеїнкінази C, her2, raf1, MEK1, MAP кінази, EGF рецептора, PDGF рецептора, IGF рецептора, PIS кінази, вілкінази, Src, Abl, і тому бути ефективними у лікуванні хвороб, пов'язаних з іншими протеїнкіназами.

Відповідно, даний винахід включає спосіб лікування клітинних проліферативних розладів, пов'язаних з активністю кінази, пов'язаної зі зміненими клітинами, шляхом призначення ссавцю, якому необхідне таке лікування, ефективної кількості 2-аміно-1,3-тіазолу, представленого формулою (I) або (II):



(I)



(II)

де

L є фенільною групою або 5 або 6-членним ароматичним гетероциклом з одним або більше гетероатомами, вибраними групи, яка складається з азоту, кисню і сірки;

R є (i) атомом галогену, нітро групою, або він вибраний з групи, яка складається з піролідіно, морфоліно, піперазино, N-алкіл піперазино, N-арил-піперазино, N-арилалкіл-піперазино, піперидино і азабіцикло[3.2.2]нонану; або

(ii) аміно групою, необов'язково, у свою чергу заміщеною одною або більше групами, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з групи, яка складається з алкілу, арилу, арилалкілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, арилалкілсульфонілу, алкілкарбонілу, арилкарбонілу і арилалкілкарбонілу, в якій алкільні групи, необов'язково, у свою чергу заміщені одною або більше гідрокси або аміно групами; або

(iii) а C₃-C₆циклоалкілом, необов'язково, заміщеним нерозгалуженою або розгалуженою C₁-C₆алкільною групою; або

(iv) нерозгалуженою або розгалуженою C₁-C₆алкільною групою або арилалкільною групою, яка, необов'язково, заміщена одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано, карбокси, гідрокси, нітро, алкілтіо, алкокси, нерозгалуженого або розгалуженого C₁-C₆алкілу, арилтіо, арилокси, аміно, алкіламіно, диалкіламіно, ариламіно, арилалкіламіно, гідроксиамінокарбонілу, алкоксиамінокарбонілу, C₂-C₄алкенілу, C₂-C₄алкінілу, C₃-C₆циклоалкілу, алкіл-C₃-C₆циклоалкілу, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, арилалкілкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, арилалкілсульфонілу, амінсульфонілу, алкіламіносульфонілу, диалкіламіносульфонілу, алкілкарбоніламіно, арилалкілкарбоніламіно, ариламіносульфонілу, арилалкіламіносульфонілу, арилкарбоніламіно, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, арилалкілсульфоніламіно, алкоксикарбонілу, арилоксикарбонілу, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, ариламінокарбонілу, диалкіламінокарбонілу, арилалкіламінокарбонілу, піролідіно, морфоліно, піперазино, N-алкілпіперазино, N-арилпіперазино, N-арилалкілпіперазино, піперидино, і азабіцикло[3.2.2]нонану; або

(v) арильною групою, яка, необов'язково, заміщена одним або більше замісниками вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано, карбокси, гідрокси, нітро, алкілтіо, алкокси, нерозгалуженого або розгалуженого C₁-C₆алкілу, арилтіо, арилокси, аміно, алкіламіно, диалкіламіно, ариламіно, арилалкіламіно, гідроксиамінокарбонілу, алкоксиамінокарбонілу, C₂-C₄алкенілу, C₂-C₄алкінілу, C₃-C₆циклоалкілу, алкіл-C₃-C₆циклоалкілу, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, арилалкілкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, арилалкілсульфонілу, амінсульфонілу, алкіламіносульфонілу, диалкіламіносульфонілу, алкілкарбоніламіно, арилалкілкарбоніламіно, ариламіносульфонілу, арилалкіламіносульфонілу, арилкарбоніламіно, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, арилалкілсульфоніламіно, алкоксикарбонілу, арилоксикарбонілу, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, ариламінокарбонілу, диалкіламінокарбонілу, арилалкіламінокарбонілу, піролідіно, морфоліно, піперазино, N-алкілпіперазино, N-арилпіперазино, N-арилалкілпіперазино, піперидино і азабіцикло[3.2.2]нонану;

R₁ є атомом водню або нерозгалуженою або розгалуженою C₁-C₄алкільною групою, необов'язково, заміщеною одною або більше гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, або диалкіламіно групами;

R₂ і R₃, які можуть бути однаковими або різними, є атомом водню, циклоалкільною групою, нерозгалуженою або розгалуженою C₁-C₆алкільною групою або арильною групою, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною як описано вище для R; або

R₂ і R₃, разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 4-морфолінільне, 1-піперазинільне, N-алкілпіперазинільне, N-арилпіперазинільне, N-арилалкілпіперазинільне, піперидинільне, піролідинільне, 2-оксо-1-піролідинільне, імідазолільне або 3-азабіцикло[3.2.2]нонільне кільце;

R₄ є карбокси, перфторованою алкільною групою, C₂-C₄алкінільною групою, 2-оксопіролідинільною, піперидинільною або нерозгалуженою або розгалуженою C₁-C₆алкільною групою, або арильною групою, яка, необов'язково, заміщена як описано вище для R;

або її фармацевтично прийнятною сіллю.

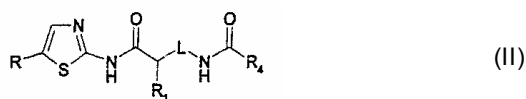
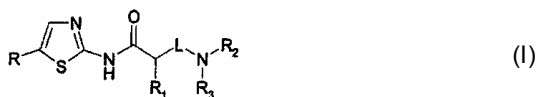
У переважному втіленні даного винаходу клітинний проліферативний розлад вибраний з групи, яка складається з раку, хвороби Альцгеймера, вірусних інфекцій, аутоімунних захворювань або нейродегенеративних розладів.

Окремими видами раку, які можуть лікуватись, є карциноми, карциноми лускатих клітин, гемопоетичні пухлини мієлоїдного або лімфоїдного походження, пухлини мезенхімного походження, пухлини центральної та периферійної нервової системи, меланома, семінома, тератоканцинома, остеосаркома, пігментна ксенодермома, кератокантома, тироїдний фолікулярний рак і саркома Капоші.

В іншому переважному втіленні вищеописаного способу клітинний проліферативний розлад вибраний з групи, яка складається з доброякісної гіперплазії простати, сімейного аденоматозного поліпозу, нейрофіброматозу, псоріазу, проліферації клітин гладком'язової судинної стінки, асоційованої з атеросклерозом, легеневого фіброзу, артритного гломерулонефриту та післяопераційного стенозу та повторного стенозу.

Крім того, спосіб згідно з даним винаходом включає інгібування ангіогенезису та метастаз пухлини. Спосіб згідно з даним винаходом може також передбачати інгібування клітинного циклу або зці/циклін залежного інгібування.

Даний винахід також включає 2-аміно-1,3-тіазол, представлений формулою (I) або (II):



де

L є фенільною групою або 5 або 6 членним ароматичним гетероциклом з одним або більше гетероатомами, вибраними з групи, яка складається з азоту, кисню і сірки;

R є (i) атомом галогену, нітро групою, або він вибраний з групи, яка складається з піролідіно, морфоліно, піперазино, N-алкілу, піперазино, N-арил-піперазино, N-арилалкілпіперазино, піперидино, і азабіцикло[3.2.2]нонану; або

(ii) аміно групою, необов'язково, у свою чергу заміщеною одною або більше групами, які є однаковими або різними, вибраними з групи, яка складається з алкілу, арилу, арилалкілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, арилалкілсульфонілу, алкілкарбонілу, арилкарбонілу і арилалкілкарбонілу, в якій алкільна група, необов'язково, у свою чергу заміщена одною або більше гідрокси або аміно групами; або

(iii) C₃-C₆циклоалкілом, необов'язково, заміщеним нерозгалуженою або розгалуженою C₁-C₆алкільною групою; або

(iv) нерозгалуженою або розгалуженою C₁-C₆алкільною групою або арилалкільною групою, необов'язково, заміщеною одним або більше галогеном, ціано, карбокси, гідрокси, нітро, алкілтіо, алкокси, нерозгалуженим або розгалуженим C₁-C₆алкілом, арилтіо, арилокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, арилалкіламіно, гідроксиамінокарбонілом, алкоксиамінокарбонілом, C₂-C₄алкенілом, C₂-C₄алкінілом, C₃-C₆циклоалкілом, алкіл-C₃-C₆циклоалкілом, алкілкарбонілом, арилкарбонілом, арилалкілкарбонілом, алкілсульфонілом, арилсульфонілом, арилалкілсульфонілом, амінсульфонілом, алкіламіносульфонілом, ариламиносудьфонілом, діалкіламіносульфонілом, алкілкарбоніламіно, арилалкіламіносульфонілом, арилкарбоніламіно, арилалкілкарбоніламіно, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, арилалкілсульфоніламіно, алкоксикарбонілом, арилоксикарбонілом, амінокарбонілом, алкіламінокарбонілом, діалкіламінокарбонілом, ариламинокарбонілом, арилалкіламінокарбонілом, піролідіно, морфоліно, піперазино, N-алкілпіперазино, N-арилпіперазино, N-арилалкілпіперазино, піперидино або азабіцикло[3.2.2]нонаном; або

(v) арильної групою, необов'язково, заміщеною одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано, карбокси, гідрокси, нітро, алкілтіо, алкокси, нерозгалуженого або розгалуженого C₁-C₆алкілу, арилтіо, арилокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, арилалкіламіно, гідроксиамінокарбонілу, алкоксиамінокарбонілу, C₂-C₄алкенілу, C₂-C₄алкінілу, C₃-C₆циклоалкілу, алкіл-C₃-C₆циклоалкілу, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, арилалкілкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, арилалкілсульфонілу, амінсульфонілу, алкіламіносульфонілу, ариламиносудьфонілу, діалкіламіносульфонілу, алкілкарбоніламіно, арилалкіламіносульфонілу, арилкарбоніламіно, арилалкілкарбоніламіно, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, арилалкілсульфоніламіно, алкоксикарбонілу, арилоксикарбонілу, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, ариламинокарбонілу, арилалкіламінокарбонілу, піролідіно, морфоліно, піперазино, N-алкілпіперазино, N-арилпіперазино, N-арилалкілпіперазино, піперидино і азабіцикло[3.2.2]нонану;

R₁ є атомом водню або нерозгалуженою або розгалуженою C₁-C₄алкільною групою, необов'язково, заміщеною одним або більше гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, або діалкіламіно групою;

R₂ і R₃, які можуть бути однаковими або різними, є атомом водню, циклоалкільною групою, нерозгалуженою або розгалуженою C₁-C₆алкільною групою або арильною групою, кожна з яких, необов'язково, заміщена як описано вище для R; або

R₂ і R₃, разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 4-морфолінільне, 1-піперазинільне, N-алкілпіперазинільне, N-арилпіперазинільне, N-арилалкілпіперазинільне, піперидинільне, піролідинільне, 2-оксо-1-піролідинільне, імідазолільне або 3-азабіцикло[3.2.2]нонільне кільце;

R₄ є карбокси, перфторованою алкільною групою, C₂-C₄алкенільною групою, C₂-C₄алкінільною групою, 2-оксопіролідинільною, піперидинільною або нерозгалуженою або розгалуженою C₁-C₆алкільною групою або арильною групою, необов'язково, заміщеною як описано вище для R;

або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Даний винахід також включає спосіб одержання описаної вище похідної 2-аміно-1,3-тіазолу, або її фармацевтично прийнятої солі, шляхом:

реакції сполуки, представленої формулою (III):



з сполукою, представленою формулою (IV):



де

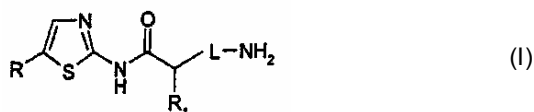
R, L, R₁, R₂ і R₃ мають вказані вище значення, і

Z є гідрокси або відповідною відхідною групою, з одержанням похідної 2-аміно-1,3-тіазолу, представленою

формулою (I), де R, L, R₁, R₂ і R₃ мають вказані вище значення.

Даний винахід також включає спосіб одержання описаної вище похідної 2-аміно-1,3-тіазолу, або її фармацевтично прийнятої солі, шляхом:

реакції сполуки, представленої формулою (I);



зі сполукою, представленою формулою (V):



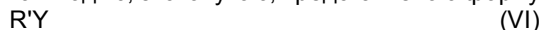
де

R, R₁, L і R₄ мають вказані вище значення, і

X є гідрокси або відповідною відхідною групою, такою як хлор або бром, з одержанням похідної 2-аміно-1,3-тіазолу, представленої формулою (II), де R, L, R₁ і R₄ мають вказані вище значення.

Даний винахід також включає спосіб одержання описаної вище похідної 2-аміно-1,3-тіазолу, або її фармацевтично прийнятої солі, шляхом:

реакції похідної 2-аміно-1,3-тіазолу, представленої формулою (I), де обидва або принаймні один з R₂ і R₃ є атомом водню, зі сполукою, представленою формулою (VI):



де

R¹ має значення R₂ або R₃, але не є воднем, і

Y є відповідною відхідною групою,

з одержанням похідної 2-аміно-1,3-тіазолу формули (I), де обидва або принаймні один з R₂ і R₃ не є воднем; і, необов'язково, перетворення похідної 2-аміно-1,3-тіазолу, представленою формулою (I) або (II), в іншу похідну 2-аміно-1,3-тіазолу, представленою формулою (I) або (II), і/або в її сіль.

Даний винахід також включає фармацевтичну композицію, яка містить описану вище похідну 2-аміно-1,3-тіазолу і принаймні один фармацевтично прийнятний носій і/або розріджувач.

Більш повне розуміння даного винаходу та багато його супутніх переваг можна одержати та зрозуміти з наступного детального опису.

Деякі 2-аміно-1,3-тіазоли є відомими у якості гербіцидів, проміжних сполук синтезу або навіть у якості терапевтичних агентів. Поміж них є, наприклад, 2-бензамідо-1,3-тіазоли відомі як протиалергічні агенти (EP-A-261503, Valeas S.P.A.); 5-алкіл-2-фенілалкілкарбоніламіно-1,3-тіазоли відомі як інгібітори протеїнкінази C (WO 98/04536, Otsuka Pharmaceutical Co.); 5-арилтіо-2-ациламіно-1,3-тіазоли відомі як протипухлинні агенти (EP-A-412404, Fujisawa Pharm. Co.); 4-аміно-2-карбоніламіно-1,3-тіазоли відомі як інгібітори залежної від циклінкінази (WO 99/21845, Agouron Pharmaceuticals Inc.).

Як вживається тут, якщо не вказано інше, термін атом галогену стосується атому фтору, хлору, броду або йоду.

Як вживається тут і якщо не зазначено інше, терміни алкіл і алкокси включають C₁-C₆алкільну і C₁-C₆алкокси групи. Термін нерозгалужений або розгалужений включає C₁-C₆алкільну або C₁-C₆алкокси групу, вибрану з метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, сек-бутилу, трет, н-пентил, н-гексил, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси і тому подібне.

Таким чином, термін N-алкілпіперазиніл, алкілсульфоніл, алкілкарбоніл, алкілтіо, діалкіламіно, алкоксиаміно, арилалкіл, алкіламіно, алкілциклоалкіл, алкоксикарбоніл, алкоксикарбоніламіно і тому подібне, включає вищезазначені групи, де алкіл і алкокси фрагменти мають, наприклад, C₁-C₆алкільну або алкокси групи.

Якщо не вказано інше, термін циклоалкіл стосується C₃-C₆циклоалкільної групи, такої як циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил, а також циклоалкільних і з'єднаних містечковим зв'язком циклоалкільних груп, які мають до 10 атомів вуглецю, такі як, наприклад, адамантанна група.

Термін арил включає моно-, бі- або полі- карбоциклічні або гетероциклічні вуглеводні, які мають від 1 до 4 циклічні системи, в яких принаймні одне з кілець є ароматичним, або конденсованим або з'єднаним одне з одним одинарним зв'язком. Таким чином, ці групи можуть мати від 5 до 20 атомів вуглецю, переважно від 6 до 20 атомів вуглецю.

Термін гетероцикл, який відповідно включає гетероароматичні кільця, включає 5 або 6 членні насичені або ненасичені карбоцикли, в яких один або більше атомів вуглецю заміщені одним або більше атомами вибраними, з азоту, кисню і сірки.

Прикладами переважних арильних груп є феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, інданіл, інденіл, біфеніл, бензоциклоалкіл, наприклад, біцикло[4.2.0]окта-1,3,5,-триєн, бензогетероцикліл, наприклад, бензодіоксоліл, хіноксаліл, індоліл, необов'язково, бензоконденсований піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тетразоліл, піридил, піразиніл, піримідил і тому подібне.

Термін C₂-C₄алкеніл або алкініл включає групу, вибрану з вінілу, алілу, 1-пропенілу, ізопропенілу, 1-бутанолу, 2-бутенілу, 3-бутенілу, етинілу, пропінілу, бутинілу і тому подібне.

Термін перфторований алкіл і алкокси група стосується C₁-C₄алкілу або алкокси групи у свою чергу заміщеної більше ніж одним атомом фтору, таким як, наприклад, трифторметил, 2,2,2-трифторетил, 1,1,2,2,2-пентафторетил, трифторметокси і тому подібне.

Фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I) або (II) включають кислотні адитивні солі включно з органічними або неорганічними, наприклад, азотну, соляну, бромводневу, сірчану, перхлорну, фосфорну, оцтову, трифтороцтову, пропіонову, гліколеву, молочну, цвелеву, малоневу, яблуневу, малеїнову, винну, лимонну, бензойну, коричну, мандельну, метансульфонову, ізетіонову і саліцилову кислоту, а також солі з органічними та неорганічними основами, наприклад, лужні або лужноземельні метали, особливо натрію, калію, кальцію або магнію гідроксиди, карбонати або бікарбонати, ациклічні або циклічні аміни, переважно

метиламін, етиламін, диетиламін, триетиламін або піперидин.

Сполуки формули (I) або (II) можуть мати асиметричні атоми вуглецю і тому можуть існувати або в рацемічних домішках або як окремі оптичні ізомери.

Відповідно, застосування у якості протипухлинних агентів усіх можливих ізомерів та їх домішок, а також метаболітів та фармацевтично прийнятних прекурсорів (по-іншому називають проліки) сполук формули (I) або (II) також включено до даного винаходу.

Переважаючими сполуками згідно з даним винаходом формули (I) або (II) є ті, в яких L є фенілом, тіазолом, імідазолом, оксазолом, піразолом, ізоксазолом, тіофеном, піридином або піримідином;

R є (i) атомом галогену, (ii) групою, вибраною з ариламіно, алкіламіно або діалкіламіно, в якій алкільний замісник може бути у свою чергу заміщеним одним або більше гідрокси або аміно групами» (iii) C₃-C₆циклоалкільною групою, необов'язково, заміщеною алкільною групою, (iv) нерозгалуженою або розгалуженою C₈C₄алкільною або арилалкільною групою, кожна, необов'язково, заміщена як визначено вище, (v) необов'язково, заміщеною арильною групою; R₁ є воднем або C₁-C₄алкільною групою, необов'язково, заміщеною гідрокси або аміно.

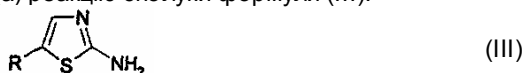
Ще більш переважними сполуками у цьому класі є сполуки формули (I) або (II) де L є фенілом або тіазолом; R вибраний з групи, яка складається з алкіламіно або діалкіламіно, в якій алкільний замісник може у свою чергу бути заміщеним одною або більше гідрокси або аміно групами, C₁-C₆циклоалкілом, нерозгалуженим або розгалуженим C₁-C₄алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більше гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, піролідіно, морфоліно, N-алкілпіперазіно, азабіцикло[3.2.2]нонаном; R₁ є воднем; R₂ і R₃ є однаковими або різними і є воднем, адамантилом, нерозгалуженим або розгалуженим C₁-C₆алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більше гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, піролідіно, морфоліно, N-алкіл-піперазіно, імідазолом, 3-азабіцикло[3.2.2]нонаном, амінокарбонілом, діалкіламінокарбонілом; або, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, R₂ і R₃ утворюють 4-морфолінільне, N-алкілпіперазинільне, піролідінільне, 2-оксо-1-піролідінільне, імідазолільне або 3-азабіцикло[3.2.2]нонільне кільце; і R₄ є карбоксі, перфторованим алкілом, C₂-C₄-алкенілом, C₂-C₄-алкінілом, 2-оксопіролідінілом, піперидінілом, арилом, необов'язково, заміщеним галогеном, діалкіламіно, аміносультонілом, амінокарбонілом, алкокси, гідрокси, алкілкарбоніламіно, аміно, піролідіно, N-алкіл-піперазіно, морфоліно; або R₄ є нерозгалуженою або розгалуженою C₁-C₆алкільною групою, необов'язково, заміщеною галогеном, гідрокси, алкокси, алкілтіо, арилтіо, C₃-C₆циклоалкілом, ціано, карбоксі, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, піролідіно, морфоліно, N-алкілпіперазіно, азабіцикло[3.2.2]нонаном, амінокарбонілом, алкіламінокарбонілом, діалкіламінокарбонілом, арилом, необов'язково, заміщеним галогеном, діалкіламіно, аміносультонілом, амінокарбонілом, алкокси, гідрокси, алкілкарбоніламіно, аміно, алкіламіно, піролідіно, N-алкілпіперазіно або морфоліно.

Прикладами переважних сполук формули (I) або (II) згідно з даним винаходом, які можуть бути у формі фармацевтично прийнятних солей, наприклад, гідроброміду або гідрохлориду, є наступні:

N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)акриламід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-метилпропанамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-нафтамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)бензамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-фенілацетамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-3-піридиніл)ацетамід;
2,2,3,3,3-пентафтор-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)пропанамід;
2-{[4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоцтова кислота;
2-фтор-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
2-хлор-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
2-ціано-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-3-оксо-бета-аланін;
N'-1'-4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)малонамід;
4-{[4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-4-оксо-бутанова кислота;
2-[2-(гліколіламіно)-1,3-тіазол-4-іл]-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
3-гідрокси-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)пропанамід;
3-аміно-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)пропанамід;
2-аміно-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
4-гідрокси-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)бутанамід;
4-аміно-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)бутанамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-(4-метил-1-піперазиніл)ацетамід;
2-(4-бензил-1-піперазиніл)-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-(1-піперидиніл)ацетамід;
N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-2-[2-(2-оксо-1-піролідініл)-1,3-тіазол-4-іл]ацетамід;
2-[4-(диметиламіно)феніл]-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-іл)ацетамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-5-оксо-2-піролідінкарбоксамід;
N'-1'-4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)сукцинамід;
3-(1H-бензімідазол-2-іл)-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)пропанамід;
1-ацетил-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-4-піперидінкарбоксамід;
2-[2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
4-хлор-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)бутанамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-метоксіяцетамід;
3,3,3-трифтор-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)пропанамід;

Сполуки формули (I) або (II) і їх солі можуть бути одержані, наприклад, способом, який включає:

(a) реакцію сполуки формули (III):

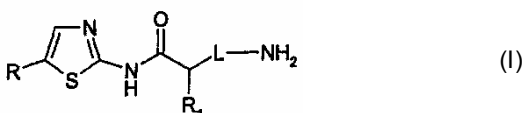


з сполукою формули (IV):

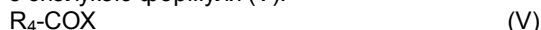


де R, L, R₁, R₂ і R₃ мають вказані вище значення, і Z є гідрокси або відповідною відхідною групою для одержання сполуки формули (I) в якій R, L, R₁, R₂ і R₃ мають вказані вище значення;
або

(b) реакцію сполуки формули (I):



з сполукою формули (V):



де R, R₁, L і R₄ мають вказані вище значення, і X є гідрокси або відповідною відхідною групою, такою як хлор або бром, таким чином одержуючи сполуку формули (II), де R, L, R₁ і R₄ мають вказані вище значення;
або

(c) реакцію сполуки вищенаведеної формули (I), де обидва або принаймні один з R₂ і R₃ є атомом водню, з сполукою формули (VI):



де R¹ має значення R₂ або R₃, але не є воднем, і Y є відповідною відхідною групою, такою як бром, хлор, мезил, тозил, гідрокси, або форміл (CHO), таким чином одержуючи сполуку формули (I), в якій обидва або принаймні один з R₂ і R₃ не є воднем;

і, необов'язково, перетворення сполуки формули (I) або (II) в іншу сполуку формули (I) або (II), і/або в її сіль.

Фахівці у цій галузі високо б оцінили, якщо б сполука формули (I) або (II), одержана відповідно до вищенаведеного способу, одержувалась у вигляді домішок ізомерів, їх розділення у окремі ізомери формули (I) або (II) згідно з відомою методикою включене до даного винаходу. Подібним чином, перетворення у вільну сполуку (I) або (II) її відповідної солі відповідно до добре відомих методик у цій галузі включене до даного винаходу.

Вищенаведені способи (a), (b), (c) є аналогічні методикам, які можуть проводитись добре відомими у цій галузі методиками.

Реакція між сполукою формули (III) з сполукою формули (IV), де Z є гідрокси групою відповідно до способу (a), або між сполукою формули (I), в якій обидва R₂ і R₃ представляють атоми водню, та карбоною кислотою формули (V), в якій X є гідрокси групою, відповідно до способу (b), може проводитись у присутності конденсуючого агента, такого як, наприклад, карбодіїмід, тобто, 1,3-дициклогексилкарбодіїмід, 1,3-диізопропілкарбодіїмід, або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід, застосовуючи закріплений на полімері карбодіїмід, такий як N-циклогексилкарбодіїмід, N'-метил полістирол, в придатному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрагідрофуран, диетиловий етер, 1,4-діоксан, ацетонітрил, толуол, або N,N-диметилформамід, при температурі у межах від приблизно -10°C до кипіння на протязі відповідного часу, тобто, від приблизно 30хв. до приблизно 8 днів.

Реакція між сполукою формули (III) і сполукою формули (IV), в якій Z є гідрокси, або між сполукою формули (I), в якій R₂ і R₃ є атомами водню, і сполукою формули (V), в якій X є гідрокси, також може проводитись, наприклад, способом змішаних ангідридів, застосовуючи алкілхлорформіат, такий як етил, ізобутіл, або ізопропілхлорформіат, у присутності третинної основи, такої як триетиламін, N,N-диізопропілетиламін, або піридин, в придатному розчиннику, такому як, наприклад, толуол, дихлорметан, хлороформ, тетрагідрофуран, ацетонітрил, диетиловий етер, 1,4-діоксан, або N,N-диметилформамід, при температурі у межах від приблизно -30°C до кімнатної температури.

Реакція між сполукою формули (III) і похідною карбонової кислоти формули (IV), де Z є відповідною відхідною групою, відповідно до способу (a), або між сполукою формули (I), в якій обидва R₂ і R₃ є атомами водню, і похідною карбонової кислоти формули (V), в якій X є відповідною відхідною групою, відповідно до способу (b), може проводитись у присутності третинної основи, такої як триетиламін, N,N-диізопропілетиламін, або піридин, в придатному розчиннику, такому як толуол, дихлорметан, хлороформ, диетиловий етер, тетрагідрофуран, ацетонітрил, або N,N-диметилформамід, при температурі у межах від приблизно -10°C до кипіння.

Реакція між сполукою формули (I) і сполукою формули (VI), в якій Y є відповідною відхідною групою, відповідно до способу (c), може проводитись у присутності придатної основи, такої як карбонат калію, триетиламін, N,N-диізопропілетиламін, або піридин, в придатному розчиннику, такому як етанол, ацетонітрил, N,N-диметилформамід, 1,4-діоксан, або тетрагідрофуран, при температурі у межах від кімнатної температури до кипіння.

Реакція між сполукою формули (I) і сполукою формули (VI), в якій Y є гідрокси, відповідно до способу (c), може проводитись в умовах Мітсунобу, у присутності трифенілфосфіну і диетилазидодикарбоксилату, в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі у межах від 0°C до кімнатної температури.

Реакція між сполукою формули (I) і сполукою формули (VI), в якій Y є CHO відповідно до способу (с), може проводитись у присутності відомих відновних агентів, таких як, наприклад, боргідрид натрію, цианоборгідрид натрію або триацетоксиборгідрид натрію, в придатному розчиннику, наприклад, метанол або етанол, при температурі у межах від приблизно 0°C до кипіння.

Також, необов'язково, перетворення сполуки формули (I) або (II) в іншу сполуку формули (I) або (II) може проводитись згідно з відомими методиками.

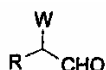
У якості прикладу, наведений вище спосіб (с) може бути розцінений як можливе перетворення сполуки згідно з даним винаходом в іншу сполуку згідно з даним винаходом.

Необов'язкове висолювання сполуки формули (I) або (II), або перетворення солі в вільну сполуку, а також відділення суміші ізомерів в окремі ізомери може проводитись відомими методиками.

Сполуки формули (III), (IV), (V) і (VI) відповідно до способу, який є об'єктом згідно з даним винаходом, є відомими сполуками, або можуть бути одержані згідно з відомими методиками.

Сполукою формули (IV) або формули (V), в якій Z або X є відхідною групою як було визначено вище, можуть бути одержані згідно з відомою методикою з відповідних карбонових кислот формули (IV) або (V), в якій Z або X є гідрокси.

Сполуки формули (III), в якій R має визначене вище значення, можуть бути одержані, наприклад, шляхом реакції сполуки формули (VII):



де R має визначене вище значення і W є бромом або хлором, з тіосечовиною в придатному розчиннику, такому як метанол, етанол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або толуол, при температурі, яка варіюється у межах від кімнатної температури до кипіння протягом відповідного часу, у межах від приблизно години до приблизно 24 годин.

Сполуки формул від (IV) до (VII) є, у деяких випадках, комерційно доступними продуктами, або можуть бути одержані відомими у цій галузі способами.

Коли одержують сполуки формули (I), необов'язково, функціональні групи, що присутні як у вихідних матеріалах, так і в проміжних сполуках, які можуть викликати небажані сторонні реакції, захищають використовуючи загально відомі методики. Крім того, перетворення цих захищених сполук у вільні сполуки, в яких відсутній захист, можна проводити згідно з добре відомими методиками.

Фармакологія

Сполуки формули (I) або (II) проявляють активність інгібіторів зцк/циклін, що підтверджується позитивними результатами досліджень, що приведені далі.

Інгібуючу активність потенційних інгібіторів зцк/циклін і ефективність сполук визначали за методом дослідження, що ґрунтується на використанні 96 лункової платівки MultiScreen-PH (Millipore), в якій фосфоцелюлозний паперовий фільтр поміщають на кожне дно лунки, що робить можливим зв'язування позитивно зарядженого субстрату після стадії промивання/фільтрування.

В сцинтиляційному лічильнику вимірюють емісію світла, коли радіоактивномічений фосфатний замісник завдяки seg/thgeo кінзи переноситься до фільтрзв'язаного гістону.

Дослідження інгібування зцк2/циклін А активності проводили згідно з наступним протоколом:

Реакція кінзи: до кожної U-подібної лунки 96 луночної платівки додавали 1,5·М гістон H1 субстрату, 25·М АТФ (0,5мкCi P33g-АТФ), 100нг комплексу циклін А/зцк2, 10·М інгібітору в кінцевому об'ємі 100·1 буферу (Tris HCl10mM pH7,5, MgCl₂10mM, 7,5mM DTT). Через 10хв. інкубування при 37°C, реакцію завершували за допомогою 20·1 EDTA 120mM.

Захоплення: 100·1 переноситься з кожної лунки платівки Multiscreen до фосфоцелюлозного фільтру, що зв'язує субстрат. Потім платівки тричі промивали 150·1/комірку PBS вільним від Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ і фільтрували крізь фільтраційну систему Multiscreen.

Детекція: фільтри залишали для висушування при 37°C, потім додавали 100·1/лунку сцинтиляту і детектували 33Р мічені гістони H1 шляхом визначення радіоактивності за допомогою приладу Top-Count.

Результати: дані аналізували і виражали у % інгібування відносно до загальної активності ферменту (=100%).

Всі сполуки, що показали >50 % інгібування в подальшому аналізували для того щоб дослідити і визначити кінетичний профіль інгібітору через визначення K_i.

Використовували той же самий протокол, що і описаний вище, за винятком концентрацій АТФ і субстрату. Змінювали кожен з концентратів АТФ і субстрату гістону H1: 4, 8, 12, 24, 48·М для АТФ (що містить пропорційні розведення P33g-АТФ) і 0,4, 0,8, 1,2, 2,4, 4,8·М для гістону використовували у відсутності і присутності двох різних підходяще вибраних концентрацій інгібітору.

Експериментальні дані аналізували для визначення K_i за допомогою комп'ютерної програми "SigmaPlot", використовуючи випадкове рівняння біреактантної системи:

$$v = \frac{V_{\max} \cdot (A)(B)}{K_{AKB} + (A) + (B) + (A)(B)}$$

де A=АТФ і B= гістон H1

У якості прикладу описується інгібуюча активність щодо комплексу зцк2/циклін А виражена значенням IC₅₀ сполуки згідно з даним винаходом, а саме 2-[2-(ацетиламіно)1,3-тіазол-4-іл]-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-

in)ацетаміду [0.5 (M)].

На додаток, інгібуючу активність потенційних інгібіторів зцк/циклін і ефективність вибраних сполук визначали за методом дослідження, що ґрунтується на використанні для дослідження 96 лункової платівки SPA (Scintillation Proximity Assay). Дослідження ґрунтується на здатності SPA кульок з нанесеним на них стрептавідином захоплювати біотинильовані пептиди модифіковані в місці фосфорилування гістону.

Коли радіоактивномічений фосфатний замісник завдяки ser/threo кіназі переноситься до пептиду з біотинильованим гістоном, в сцинтиляційному лічильнику вимірюють емісію світла.

Дослідження інгібування зцк2/p25 активності проводили згідно з наступним протоколом:

Реакція кінازی: до кожної U-подібної лунки 96 луночної платівки додавали 1,0-М пептиду з біотинильованим гістоном, 0,25мкCi P33g-АТФ, 100нМ комплексу зцк2/p25, 0-100-М інгібітору в кінцевому об'ємі 100-1 буферу (Hepes 20мМ рН7,5, MgCl₂15мМ, 1мМ DTT) . Через 20хв. інкубування при 37°C, реакцію завершували додаючи 500мкг кульок SPA в фосфатному буфері саліну, що містить 0,1% Triton X-100, 50М АТФ і 5мМ ЕДТА. Кульки залишали для фіксування, і визначали радіоактивність абсорбованого ³³P-міченого пептиду використовуючи сцинтилятор Top Count.

Результати: Аналізували дані і виражали як % інгібування використовуючи формулу:

$$100 \times (1 - (\text{Unknown-Bkgd}) / (\text{Enz. Control-Bkgd}))$$

Розраховували значення IC₅₀ використовуючи варіації логістичного рівняння чотирьох параметрів:

$$Y = 100 / [1 + 10^{\{(\text{LogEC}_{50} - X) \times \text{Slope}\}}]$$

де X=Iод(мкМ) і Y=% інгібування.

Сполуки формули (I) або (II) є тому корисними для обмеження нерегульованої проліферації клітин пухлини, тому у лікуванні багатьох пухлин, таких як, наприклад, карциноми, наприклад, карциноми молочної залози, карциноми легень, карциноми жовчного пухиря, карциноми товстої кишки, пухлини яєчника та ендометрію, саркоми, наприклад, саркоми м'яких тканин та кісток, а також гематологічні злоякісні утворення, наприклад лейкози.

Крім того, сполуки формули (I) або (II) також корисні у лікуванні інших клітинних проліферативних розладів, таких як псоріаз, проліферація клітин гладком'язової судинної стінки, асоційованої з атеросклерозом, а також післяопераційних стенозів та повторних стенозів, а також у лікуванні хвороби Альцгеймера.

Сполуки формули (I) або (II) згідно з даним винаходом придатні для призначення свавцям, наприклад, людям, і можуть вводитись звичайними шляхами, а також рівень дозування залежить від віку, ваги, стану пацієнта та шляху введення.

Наприклад, прийнятною дозою, яка застосовується для перорального введення сполуки формули (I) або (II) може бути у межах від приблизно 10 до приблизно 500 мг на дозу від 1 до 5 разів на день.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть призначатися або як окремі агенти, або, альтернативно, у комбінації з відомими протираковими засобами лікування, такими як лікування опромінюванням, або хіміотерапією, у комбінації з цитостатичними або цитотоксичними агентами, агентами з виду антибіотиків, алкілюючими агентами, антиметаболітами, гормональними агентами, імунологічними агентами, агентами з виду інтерферону, інгібіторами циклооксигенази (наприклад COX-2 інгібітори), інгібіторами металоматрікспротеази, інгібіторами теломерази, інгібіторами тирозинкінази, антиагентами рецептора фактора росту, антиагентами HER, антиагентами EGFR, протиангіогенними агентами, інгібіторами фARNезилтрансферази, інгібіторами шляхів трансдукції сигналу ras-raf, інгібіторами клітинного циклу, інгібіторами інших залежних від цикліну кіназ, зв'язуючими тубулін агентами, інгібіторами топоізомерази I, інгібіторами топоізомерази II, і тому подібне.

Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом можуть призначатись у комбінації з одним або декількома хіміотерапевтичними агентами, такими як, наприклад, таксан, похідні таксану, капсульовані таксани, CPT-11, похідні таксану, похідні каптотецину, антрациклінові глікозиди, наприклад, доксорубіцин, ідарубіцин, епірубіцин, етопозид, навелбін, вінбластин, карбоплатин, цисплатин, естрамустин, целекоксиб, Sugen SU-5416, Sugen SU-6668, Herceptin, і тому подібне, необов'язково в їх ліпосомних композиціях.

Якщо виготовлені у вигляді фіксованої дози, комбінаційні речовини включають сполуки згідно з даним винаходом у межах дозування, які описані вище, а також інші фармацевтично активні агенти у прийнятих межах дозування.

Сполуки формули (I) можуть застосовуватись послідовно з відомими протираковими агентами, коли комбінаційна композиція не є прийнятною.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть призначатись у різних дозованих формах, наприклад, перорально у формі таблеток, капсул, покритих цукром або оболонкою таблеток, рідких розчинів або суспензій; ректально у формі супозиторіїв; парентерально, наприклад, внутрішньом'язові або внутрішньовенні і/або інтратекальні і/або інтраспінальні ін'єкції або вливання.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятну сіль в об'єднанні з фармацевтично активним екципієнтом (яким може бути носій або розріджувач).

Фармацевтичні композиції, які містять сполуки згідно з даним винаходом, звичайно одержують відповідно до відомих способів і призначаються у фармацевтично прийнятній формі.

Наприклад, тверді пероральні форми можуть містити, разом з активною сполукою, розріджувачі, наприклад, лактозу, дексторозу, сахарозу, цукрозу, целюлозу, рисовий крохмаль або картопляний крохмаль; лубриканти, наприклад, силіку, тальк, стеаринову кислоту, стеарат магнію або кальцію, і/або поліетиленгліколі; зв'язуючі агенти, наприклад, крохмалі, гуміарабік, желатин, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу або полівінілпіролідон; дезінтегранти, наприклад, крохмаль, альгінову кислоту, альгірати або крохмаль глюконат натрію; шипучі суміші; барвники; підсолоджувачі; зволожуючі агенти, такі як лецитин, полісорбати, лаурилсульфати; і, загалом, нетоксичні і фармакологічно неактивні речовини, які застосовуються у фармацевтичних композиціях. Ці фармацевтичні форми можуть виготовлятися відомим способом, наприклад, шляхом змішування, гранулювання, способами нанесення цукру або оболонки. Рідкими дисперсіями для

перорального призначення, для формування у таблетки, можуть бути, наприклад, сиропи, емульсії і суспензії. Сиропи можуть містити у якості носія, наприклад, сахарозу або сахарозу з гліцирином і/або манітол і сорбітол.

Суспензії і емульсії можуть містити у якості носія, наприклад, природну гуму, агар, альгінат натрію, пектин, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, або полівініловий спирт.

Суспензії або розчини для внутрішньом'язових ін'єкцій можуть містити, разом з активною сполукою, фармацевтично прийнятний носій, наприклад, стерильну воду, оливкову олію, етилолеат, гліколі, наприклад, пропіленгліколь, і, якщо бажано, прийнятну кількість гідрохлориду лідокаїну.

Розчини для внутрішньовенних ін'єкцій або вливань можуть містити у якості носія, наприклад, стерильну воду, або переважно вони можуть бути у формі стерильних, водних, ізотонічних, соляних розчинів, або вони можуть містити у якості носія пропіленгліколь.

Супозиторії можуть містити разом з активною сполукою фармацевтично активний носій, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, поліоксиетилен, ефір сорбіту та жирної кислоти, сурфактант, або лецитин.

Наступні приклади ілюструють, але не обмежують даний винахід.

Загально описавши винахід, зрозуміти його також можна за допомогою певних окремих прикладів, які тут наведені лише з метою ілюстрації, і не передбачені для обмеження винаходу, якщо не вказано інше.

Приклад 1

Одержання 2-аміно-5-ізопропіл-1,3-тіазолу

2мл (18.6ммоль) 3-метилбутиральдегіду розчинювали в 15мл 1,4-діоксану. 40.4мл (18.6ммоль) розчину 2% об./об. броду в 1,4-діоксані додавали по краплях при 0°C. Суміш підтримували при кімнатній температурі перемішуючи протягом 2 годин, потім додавали 2.83г (37.2ммоль) тіосечовини і 5мл етанолу.

Через 6 годин при кімнатній температурі розчин випарювали до сухого залишку, залишок розчиняли в CH_2Cl_2 і продукт екстрагували 1М соляною кислотою; водний шар робили основним застосовуючи 30% гідрат амонію і знову екстрагували CH_2Cl_2 . Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і випарювали у вакуумі. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю циклогексан-етилацетат з одержанням 1.1г (42% виходу) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) м.ч.: 6.6 (с, 2H, NH₂); 6.58 (с, 1H, тіазол CH); 2.9 (м, 1H, CHMe₂); 1.18 (с, 3H, MeCHMe); 1.17 (с, 3H, MeCHMe).

Аналогічно, починаючи з відповідного альдегіду, може бути одержаний наступний продукт: 2-аміно-5-циклопропіл-1,3-тіазол.

Приклад 2

Одержання трет-бутил 4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-ілкарбамату

EDCI (20.6г, 107ммоль) додавали до розчину 2-{2[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1,3-тіазол-4-іл}оцтової кислоти (25г, 97ммоль) в CHCl_3 (200мл) охолоджуючи льодом.

Після перемішування протягом однієї години, розчин 2-аміно-5-ізопропіл-1,3-тіазолу (13.7г, 97ммоль) в CHCl_3 (150мл) додавали по краплях, і всю суміш тримали при 0°C протягом однієї години, потім при кімнатній температурі протягом ночі.

Розчин промивали водою, 5% лимонною кислотою, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і розчином солі.

Шляхом висушування над сульфатом натрію і випарюванням одержували тверду речовину, яку хроматографували на силікагелі застосовуючи CH_2Cl_2 :MeOH 95:5 у якості елюента з одержанням зазначеної у назві сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (22г; 59%)

температура плавлення 196-197°C

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) м.ч.: 12 (с, широкий, 1H, NH); 11.4 (с, широкий, 1H, NH₂); 7.14 (с, 1H, H4-тіазол); 6.9 (с, 1H, H5-тіазол); 3.7 (с, 2H, CH₂); 3.08 (м, 1H, CHMe₂); 1.42 (с, 9H, t-Bu); 1.22(д, 6H, CHMe₂).

Аналогічно, починаючи з відповідної карбонової кислоти, може бути одержаний наступний продукт: трет-бутил 4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил} фенілкарбамат;

температура плавлення 179-180°C

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) м.ч.: 12.1 (с, широкий, 1H, NH); 9.22 (с, широкий, 1H, NH₂); 7.35 (д, 2H, Ph); 7.19 (с, 1H, H4-тіазол); 7.15 (д, 2H, Ph); 3.6 (с, 2H, CH₂); 3.08 (м, 1H, CHMe₂); 1.43 (с, 9H, t-Bu); 1.11 (д, 6H, CHMe₂).

Приклад 3

Одержання 2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду

Трифтороцтову кислоту (168мл) додавали до розчину трет-бутил 4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-ілкарбамату (22г, 57.51ммоль) в CH_2Cl_2 (750мл) і анізолу (9.33мл, 86.27ммоль) в умовах охолодження льодом.

Після перемішування протягом 2 годин при 0°C, розчин тримали при кімнатній температурі протягом ночі і потім випарювали. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 і розчинник випарювали (500мл×3).

Залишок потім розділяли між CH_2Cl_2 і водою. Органічний шар потім промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і розчином солі.

Висушуванням над сульфатом натрію і випарюванням одержували тверду речовину, яку розтирали з сумішшю ізопропіловий етер/циклогексан з одержанням зазначеної у назві сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (13г; 81%) температура плавлення 201-203°C

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) м.ч.: 11.98 (с, широкий, 1H, NH); 7.13 (с, широкий, 1H, NH₂); 7-6.6 (м, 4, Ph); 5.9 (с, широкий, 2H, NH₂); 3.55 (с, 2H, CH₂); 3.08 (м, 1H, CHMe₂); 1.12 (д, 6H, CHMe₂).

Аналогічно можуть бути одержані наступні продукти:

2-(4-амінофеніл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід

температура плавлення 165-166°C

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) м.ч.: 11.98 (с, широкий, 1H, NH); 7.13 (с, 1H, H4-тіазол); 7-6.6 (м, 4H, Ph); 5.9 (с, широкий, 2H, NH₂); 3.55 (с, 2H, CH₂); 3.08 (м, 1H, CHMe₂); 1.12 (д, 6H, CHMe₂);

4-аміно-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)бутанамід;
3-аміно-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)пропанамід; і
2-аміно-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід.

Приклад 4

Одержання 2-хлор-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду
EDCI (0.49г, 2.54ммоль) додавали до розчину 2-хлороцтової кислоти (0.24г, 2.54ммоль) в CHCl_3 (10мл) в умовах охолодження льодом.

Після перемішування протягом однієї години при 0°C , розчин 2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (0.6г, 2.12ммоль) в CHCl_3 (10мл) додавали по краплях, і всю суміш тримали при 0°C протягом однієї години, потім при кімнатній температурі протягом ночі.

Розчин промивали водою, 5% лимонною кислотою, water, насиченим розчином бікарбонату натрію і розчином солі.

Висушуванням над сульфатом натрію і випарюванням одержали тверду речовину, яку хроматографували на силікагелі із застосуванням CH_2Cl_2 і потім $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 99:1 у якості елюенту з одержанням зазначеної у назві сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0.49г; 65%).

температура плавлення $176-178^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) м.ч.: 11 (с, широкий, 2H, 2NH); 7.01 (с, 1H, H4-тіазол); 6.83 (с, 1H, H5-тіазол); 4.23 (с, 2H, CH_2Cl); 3.83 (с, 2H, CH_2CO); 3.1 (м, 1H, CHMe_2); 1.35 (д, 6H, CHMe_2).

Аналогічно можуть бути одержані наступні продукти:

2-[2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;

температура плавлення $174-176^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) м.ч.: 12.1 (2s, широкий, 2H, 2NH); 7.15 (с, 1H, H4-тіазол); 6.93 (с, 1H, H5-тіазол¹); 3.77 (с, 2H, CH_2); 3.3 (с, 3H, CH_3); 3.1 (м, 1H, CHMe_2); 1.22 (д, 6H, CHMe_2);

4-хлор-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)бутанамід

температура плавлення $170-172^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) м.ч.: 12.15 (с, широкий, 1H, NH); 12.05 (с, широкий, 1H, NH); 7.12 (с, 1H, H4-тіазол); 6.95 (с, 1H, H5-тіазол); 3.76 (с, 2H, CH_2CO); 3.62 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 3.08 (м, 1H, CHMe_2); 2.55 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 2 (тт, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 1.1 (д, 6H, CHMe_2).

N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-метоксіяцетамід

температура плавлення $147-149^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) м.ч.: 12.03 (с, широкий, 1H, NH); 7.11 (с, 1H, H4-тіазол); 6.98 (с, 1H, H5-тіазол); 4.09 (с, 3H, OMe); 3.79 (с, 2H, CH_2); 3.1 (м, 1H, CHMe_2); 1.21 (д, 6H, CHMe_2);

3,3,3-трифтор-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)пропанамід

температура плавлення $214-216^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) м.ч.: 12.5 (с, широкий, 1H, NH); 12.1 (с.широкий, 1H, NH); 7.15 (с, 1H, H4-тіазол); 7.02 (с, 1H, H5-тіазол); 3.79 (с, 2H, CH_2); 3.6 (к, 2H, CH_2CF_3); 3.1 (м, 1H, CHMe_2); 1.11 (д, 6H, CHMe_2);

2-[4-(диметиламіно)феніл]-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-ацетамід;

температура плавлення $136-137^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ $^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) м.ч.: 12 (с, широкий, 1H, NH); 7.11 (с, 1H, H4-тіазол); 7.1 (д, 2H, Ph); 6.65 (д, 2H, Ph); 3.55 (с, 2H, CH_2); 3.1 (м, 1H, CHMe_2); 2.82 (с, 6H, NMe₂); 1.21 (д, 6H, CHMe_2);

2-[4-(ацетиламіно)феніл]-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-ацетамід;

температура плавлення $186-187^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) м.ч.: 12.09 (с, широкий, 1H, NH); 9.9 (с, широкий, 1H, NH); 7.6-7.2 (м, 4H, Ph); 7.15 (с, 1H, H4-тіазол); 3.62 (с, 2H, CH_2); 3.08 (м, 1H, CHMe_2); 2-(с, 3H, CH_3); 1.21 (д, 6H, CHMe_2);

трет-бутил 2-[(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетилкарбамат;

трет-бутил 3-[(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-3-оксопропілкарбамат;

трет-бутил 4-[(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-4-оксобутилкарбамат;

2-[4-(диметиламіно)феніл]-N-(5-нітро-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;

2-[2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]-N-(5-нітро-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід; і

N-(5-циклопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-2-[4-(диметиламіно)феніл]ацетамід.

Приклад 5

Одержання N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-метилпропанаміду

До розчину ізомасляної кислоти (49мл, 0.53 ммоль) в CH_2Cl_2 (1.5мл) додавали N-циклогексилкарбодіімід, N'-метилполістирол (0.4г, завантаження 2ммоль/г, 0.798ммоль), N-гідроксибензотриазол (0.072г, 0.53ммоль) і розчин 2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (0.075г, 0.266ммоль) в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (0.4мл/0.6мл). Реакційну суміш підтримували, перемішуючи, при кімнатній температурі протягом приблизно 8 днів. Після цього додавали PS-трисамін (0.44г, завантаження 3.62ммоль/г, 1.596ммоль), перемішування продовжувалося протягом приблизно 6 годин і потім суміш фільтрували. Смола промивали CH_2Cl_2 (1млx5), органічні шари об'єднували і випарювали до сухого залишку з одержанням, після розтирання з диізопропіловим етером зазначеної у назві сполуки.

Аналогічно, починаючи з відповідних карбонових кислот, можуть бути одержані наступні сполуки:

N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-імдазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)акриламід;

N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-нафтамід;

N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)бензамід;

N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-фенілацетамід;

N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-(3-піридиніл)ацетамід;

2,2,3,3,3-пентафтор-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)пропанамід;

2-фтор-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 2-ціано-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-(4-метил-1-піперазиніл)ацетамід;
 2-(4-бензил-1-піперазиніл)-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-(1-піперидиніл)ацетамід;
 2-[4-(диметиламіно)феніл]-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-іл)ацетамід;
 N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-5-оксо-2-піролідинкарбоксамід;
 N'-1'-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)малонамід;
 N'-1'-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)сукцинамід;
 3-(1H-бензімідазол-2-іл)-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)пропанамід;

i

1-ацетил-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-4-піперидинкарбоксамід;
 2-циклопропіл-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-5-метил-2-піразинкарбоксамід;
 N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-пропінамід;
 N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамід;
 N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-3,3-диметилбутанамід;
 N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-3-метил-2-бутенамід;
 3-циклопентил-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)пропанамід;
 N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-(3-тієніл)ацетамід;
 N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-(3-піридиніл)ацетамід;
 2,2,2-трифтор-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-3-(2-тієніл)пропанамід;
 N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-(4-піридинілсульфаніл)ацетамід;
 N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-2-(3-піридиніл)-1,3-тіазол-4

карбоксамід;

2-[2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]-N-(5-циклопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;

Приклад 6

Одержання етил 2-[(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоацетату

Розчин етилового етеру оксалілхлориду (1.2мл, 10.6ммоль) в CHCl_3 (3мл) додавали по краплям до розчину 2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (2.5г, 8.85ммоль) і триетиламіну (1.85мл, 13.28ммоль) в CHCl_3 /ДМФ (50мл/15мл) при охолодженні при 0°C . Реакційну суміш перемішували протягом приблизно однієї години при 0°C і при кімнатній температурі протягом ночі, потім промивали водою, 5% лимонною кислотою, насиченим розчином бікарбонату натрію, розчином солі, сушили над сульфатом натрію і випарювали до сухого залишку з одержанням зазначеної у назві сполуки, яку застосовували без наступного очищення (1.2г).

Аналогічно, починаючи з відповідного хлорангідриду кислоти, одержували наступні сполуки, які застосовувались як неочищені матеріали:

етил 3-[(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-3-оксопропаноат; і

етил 4-[(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-4-оксобутаноат.

Приклад 7

Одержання 2-[(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксооцтової кислоти

Неочищений матеріал, одержаний в Прикладі 6 (0.5г; 1.31ммоль), розчиняли в суміші 1,4-діоксан/метанол (10мл/5мл) і оброблювали 1N NaOH (1.5мл, 1.5ммоль) при температурі приблизно 48 годин. 1N HCl (1.5мл) при охолодженні на льодяній бані і одержану речовину фільтрували, промивали метанолом і висушували до виходу сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0.25г, 54%).

температура плавлення $214-215^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6) м.ч.: 12.65 (с, широкий, 1H, NH); 12.1 (с, широкий, 1H, NH); 7.15 (с, 1H, H4-тіазол); 7.1 (с, 1H, H5-тіазол); 4.8 (с, 2H, CH_2); 3.1 (м, 1H, CHMe_2); 1.21 (д, 6H, CHMe_2);

Аналогічно можуть бути одержані наступні сполуки:

N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)-3-оксо-бета-апанін

температура плавлення $186-188^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6) м.ч.: 12.77 (с, широкий, 1H, COOH); 12.22 (с, широкий, 1H, NH); 12.05 (с, широкий, 1H, NH); 7.25 (с, 1H, H4-тіазол); 6.98 (с, 1H, H5-тіазол); 3.8 (с, 2H, CH_2COOH); 3.42 (с, 2H, CH_2); 3.2 (м, 1H, CHMe_2); 1.22 (д, 6H, CHMe_2); і

4-[(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-4-оксобутанова кислота.

Приклад 8

Одержання 2-[2-(глікололаміно)-1,3-тіазол-4-іл]-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду

Неочищений матеріал, одержаний у Прикладі 6 (0.7г, 1.8ммоль), частково розчиняли в суміші диетиловий етер/тетрагідрофуран (65мл/30мл) і оброблювали метанолом (0.13мл, 3.15ммоль) і LiBH_4 (0.07г, 3.15ммоль). Реакційну суміш перемішували при 45°C протягом приблизно 20 хвилин, додавали тетрагідрофуран (20мл) і через ще 1 годину додавали додаткову кількість метанолу (0.03мл) і LiBH_4 (0.018г). Перемішування продовжувалось протягом однієї години, суспензію гасили 1N HCl, розводили водою і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали 1N HCl, розчином солі, сушили і випарювали. Залишок розтирали з діізопропіловим етером і послідовно хроматографували на силікагелі із застосуванням CHCl_3 :MeOH:30% NH₄OH 97:3:0.3 у якості елюенту з одержанням зазначеної у назві сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0.154г, 28%).

температура плавлення 173-175°C
1H-ЯМР (CDCl₃) м.ч.: 6.95 (с, 1H, H4-тіазол); 6.7 (с, 1H, H5-тіазол); 4.26 (с, 2H, CH₂OH); 3.8 (с, 2H, CH₂); 3.1 (м, 1H, CHMe₂); 1.21 (д, 6H, CHMe₂);

Аналогічно, починаючи з відповідних похідних естеру, можуть бути одержані наступні сполуки:

3-гідрокси-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)пропанамід; і

4-гідрокси-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)бутанамід.

Приклад 9

Одержання 2-(диметиламіно)-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду

Суміш 2-хлор-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (0.5г, 1.4ммоль), 2M диметиламіну в метанолі (3.5мл, 7ммоль) і йодиду калію (0.116г, 0.7ммоль) кип'ятили протягом приблизно 6 годин. Після охолодження розчин розводили водою, підкислювали 1N HCl і екстрагували диетиловим етером для видалення продуктів, які не прореагували. Водний розчин потім робили основним 1N NaOH і екстрагували диетиловим етером. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і випарювали. Залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі із використанням CH₂Cl₂:MeOH 97:3 і потім 95:5 у якості елюенту. Зазначена у назві сполука була одержана у 20% виходу (0.1г) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, температура плавлення 70-71°C

1H-ЯМР (DMCO-d6) м.ч.: 12.1 (с, широкий, 1H, NH); 11.8 (с, широкий, 1H, NH); 7.17 (с, 1H, H4-тіазол); 6.95 (с, 1H, H5-тіазол); 3.75 (с, 2H, CH₂NMe₂); 3.17 (с, 2H, CH₂); 3.1 (м, 1H, CHMe₂); 2.12 (с, 6H, NMe₂); 1.22 (д, 6H, CHMe₂).

Приклад 10

Одержання 2-(2-{2-(диметиламіно)-2-оксоетиламіно}-1,3-тіазол-4-іл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду

Суміш 2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (0.6г, 2.12ммоль), 2-хлор-N-диметилацетаміду (0.27мл, 1.96ммоль) і сухого карбонату калію (0.54г, 3.92ммоль) в сухому ДМФ (5мл) перемішували при 60°C протягом приблизно 4 годин. Після охолодження розчин розводили водою, екстрагували CHCl₃. Органічний шар промивали розчином солі, сушили і випарювали. Залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі із використанням CH₂Cl₂ з наступним CH₂Cl₂:MeOH 95:5 у якості елюенту. Зазначену у заголовку сполуку одержували у 62% виходу (0.5г) у вигляді безбарвної твердої речовини, температура плавлення 211-213°C.

1H-ЯМР (DMCO-d6) м.ч.: 7.02 (с, 1H, H4-тіазол); 6.75 (с, 1H, H5-тіазол); 5 (с, 2H, NHCH₂); 3.43 (с, 2H, NHCOCH₂); 3.55 (с, 2H, CH₂); 3.1 (с, 3H, NMe); 2.98 (м, 1H, CHMe₂); 2.82 (с, 3H, NMe); 1.2 (д, 6H, CHMe₂).

Аналогічно можуть бути одержані наступні продукти починаючи з відповідного галідалкіл:

2-{2-[2-аміно-2-оксоетил]аміно}-1,3-тіазол-4-іл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід

температура плавлення 172-174°C

1H-ЯМР (DMCO-d6) м.ч.: 7.6 (с, широкий, 1H, NHCO); 7.2 (с, широкий, 1H, NH); 7.09 (с, 1H, H4-тіазол); 6.72 (с, 1H, H5-тіазол); 4.7 (с, 2H, NHCH₂); 3.45 (с, 2H, NHCOCH₂); 2.95 (м, 1H, CHMe₂); 1.2 (д, 6H, CHMe₂);

N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-2-(2-{[2-(4-морфолініл)етил]аміно}-1,3-тіазол-4-іл)ацетамід;

2-{2-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-1,3-тіазол-4-іл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;

2-{2-{1-адамантиламіно}-1,3-тіазол-4-іл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-2-(2-{[2-(4-метил-1-піперазиніл)етил]аміно}-1,3-тіазол-4-іл)ацетамід;

2-(2-{[3-(диметиламіно)-2-гідроксипропіл]аміно}-1,3-тіазол-4-іл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-2-[4-(4-метил-1-піперазиніл)феніл]ацетамід;

N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-2-[4-(4-морфолініл)феніл]ацетамід;

N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-2-[4-(1-піролідиніл)феніл]ацетамід;

N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-2-(4-{[2-(4-метил-1-піперазиніл)етил]аміно}феніл)ацетамід;

N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-2-(4-{[2-(4-морфолініл)етил]аміно}феніл)ацетамід;

2-{4-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]феніл}-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;

2-(4-{[3-(диметиламіно)-2-гідроксипропіл]аміно}феніл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;

2-[4-(1-адамантиламіно)феніл]-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;

2-{4-[(2-аміно-2-оксоетил)аміно]феніл}-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід; і

2-(4-{[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]аміно}феніл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід.

Приклад 11

Одержання N-(5-ізопропіл-1,3-імідазол-2-іл)-2-(2-{метил[2-(4-метил-1-піперазиніл)етил]аміно}-1,3-тіазол-4-іл)ацетаміду

N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-2-(2-{[2-(4-метил-1-піперазиніл)етил]аміно}-1,3-тіазол-4-іл)ацетамід (1г, 2.45ммоль) і 40% формальдегід у воді (0.17мл, 2.45ммоль) перемішували з CHCl₃ (10мл) і потім оброблювали триацетоксиборгідрідом натрію (0.727г, 3.43ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 5 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання водного насиченого розчину бікарбонату натрію і продукт екстрагували CHCl₃. Органічний шар промивали розчином солі, сушили і випарювали. Зазначену у назві сполуку одержували за допомогою очищення шляхом хроматографії з 75% виходу.

Аналогічно, можуть бути одержані наступні продукти:

2-{2-[(2,3-дигідроксипропіл)(метил)аміно]-1,3-тіазол-4-іл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-2-(2-{метил[2-(4-морфолініл)етил]аміно}-1,3-тіазол-4-іл)ацетамід;

N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-2-(4-{метил[2-(4-морфолініл)етил]аміно}феніл)ацетамід;

N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-2-(4-{метил-1-піперазиніл)етил]аміно}феніл)ацетамід;

2-{4-[(2,3-дигідроксипропіл)(метил)аміно]феніл}-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;

3-{[2-[(2-4-(диметиламіно)феніл)ацетил]аміно]-1,3-тіазол-5-іл}(метил)аміно]пропіл ацетат;

2-{[2-[(2-4-(диметиламіно)феніл)ацетил]аміно]-1,3-тіазол-5-іл}(метил)аміно]етил ацетат;

2-[[2-((2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл)ацетил) аміно)-1,3-тіазол-5-іл](метил)аміно]етил ацетат; і
3-[[2-((2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл)ацетил) аміно)-1,3-тіазол-5-іл](метил)аміно]пропіл ацетат.
Приклад 12

Одержання N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)-2-метоксиацетаміду

До розчину 2-метоксиоцтової кислоти (41мкл, 0.53ммоль) в CH_2Cl_2 (1.5мл), додавали N-циклогексилкарбодіімід, N'-метилполістирол (0.53г, завантаження 2ммоль/г, 1.064ммоль), попередньо промитий CH_2Cl_2 (5мл×3), 4-DMAP (0.032г, 0.266ммоль) і розчин 2-(4-амінофеніл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (0.076г, 0.266ммоль) в CH_2Cl_2 /ДМФ (0.4мл/0.6мл). Реакційну суміш підтримували перемішуючи при кімнатній температурі протягом приблизно 72 годин, смолу фільтрували, промивали CH_2Cl_2 (10мл×3), відфільтроване об'єднували, промивали водою, 5% соляною кислотою, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і водою, сушили і випарювали.

Аналогічно, починаючи з відповідних карбонових кислот, можуть бути одержані наступні сполуки:

N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)нікотинамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)-5-метил-2-тіофенкарбоксамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)-5-метил-2-піразинкарбоксамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)-5-метил-4-ізоксазолкарбоксамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)-3,5-диметил-4-ізоксазолкарбоксамід;
(диметиламіно)-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил} феніл)бензамід;
4-(ацетиламіно)-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил} феніл)бензамід;
4-(диметиламіно)-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил} феніл)бензамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)-1,3-бензодіоксол-5-карбоксамід;
4-(аміносультфоніл)-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)бензамід;
2-хлор-2,2-дифтор-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)ацетамід;
2-ціано-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)ацетамід;
1-ацетил-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)-4-піперидинкарбоксамід;
N'-4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)сукцинамід;
3,3,3-трифтор-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)пропанамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)-2-фенілацетамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)-2-метокси-2-фенілацетамід;
2-[4-(диметиламіно)феніл]-N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)ацетамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)-2-(3-піридиніл)ацетамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)-2-(3-тієніл)ацетамід;
N-(4-{2-[(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-2-оксоетил}феніл)-2-[5-(1-піролідиніл)-2H-1,2,3,4-тетраазол-2-іл]ацетамід.

Приклад 13

Одержання N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)-2-[2-(2-оксо-1-піролідиніл)-1,3-тіазол-4-іл]ацетаміду

Суміш 2.8г (0.01ммоль) 2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-(5-ізопропіл-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду, 4.84г (0.02ммоль) етильодбутирату і 2.76г (0.02ммоль) карбонату калію в 50мл чистого етанолу перемішували при кипінні протягом 5 годин. Суміш охолоджували і фільтрували, і солі промивали двома порціями по 20мл етанолу. Етанол видаляли при зниженому тискові і залишок розчиняли в 100мл CH_2Cl_2 . Розчин промивали 30мл води, сушили і розчинник випарювали. Залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі із застосуванням CH_2Cl_2 :MeOH 95:5 у якості елюенту з одержанням зазначеної у назві сполуки в 30% виходу (1.05г).

Приклад 14

Одержання 1-(2,2-диетоксиетил)циклопропану

Діазометан (6.17г, 147ммоль) додавали по краплях до 3.02г (21ммоль) бутенальдиетилацетатів в 10мл сухого етеру інтенсивно перемішуючи при 0°C. Потім додавали одразу всі 70мг (0.312ммоль) ацетату паладію (II) в 50мл сухого етеру. Потім перемішування при 0°C продовжувалось до припинення (10хв.) виділення N_2 . Етер відганяли з одержанням зменшеного об'єму реакційної суміші приблизно 10мл. Осад відфільтрували на воронці з фріттового скла і фільтрат випарювали. Неочищений продукт (2.57г) містив 97% зазначеної в заголовку сполуки (GC) і був застосований без наступного очищення.

Приклад 15

Одержання 2-циклопропілацетальдегіду

1-(2,2-диетоксиетил)циклопропан (2.57г, 16ммоль) суспендували у водному розчині HCl (0.1M, 120мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30год., після чого аналіз шляхом ТШХ показав повне перетворення продукту з одержанням мутного розчину. Реакційну суміш потім екстрагували етером. Розчин етеру промивали водою, сушили і розчинник випарювали. Залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі застосовуючи суміш петролейний етер:етилацетат 95:5 у якості елюенту з одержанням зазначеної у назві сполуки у вигляді масла (1.07г, 80%).

Приклад 16

Одержання 2-[2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]-N-(5-аміно-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду

Розчин 2-[2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]-N-(5-нітро-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (1г, 3.23ммоль) в етанолі (150мл) гідрували у присутності 10% Pd/C (0.1г, 10% об.об.) при кімнатній температурі протягом приблизно 5 годин. Реакційну суміш фільтрували і випарювали. Залишок розтирали з діізопропіловим етером з одержанням зазначеної, у назві сполуки в 89% виходу (0.8г).

Аналогічно можуть бути одержані наступні сполуки, починаючи з відповідної нітро похідної:

2-[4-(диметиламіно)феніл]-N-(5-аміно-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід.

Приклад 17

Одержання 3-[[2-((2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл)ацетил) аміно)-1,3-тіазол-5-іл]аміно]пропілацетату

Розчин 2-[2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]-N-(5-аміно-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (0.5г, 1.79ммоль), 3-бромпропілацетату (0.4г, 2.15ммоль), 2,6-лутидину (0.25мл, 2.15ммоль) в ДМФ (10мл) нагрівали при 70°C

протягом приблизно 72 годин. Реакційну суміш розводили водою, підкислювали 0.5N HCl і екстрагували CH_2Cl_2 . Водний шар доводили до рівня pH 7/8 0.5N NaOH і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали розчином солі, сушили і випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі із застосуванням суміші CH_2Cl_2 :MeOH 95:5 у якості елюенту з одержанням зазначеної у назві сполуки у 45% виходу.

Аналогічно можуть бути одержані наступні сполуки: 2-[[2-({2-[2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]ацетил}аміно)-1,3-тіазол-5-іл]аміно]етилацетат;

2-[[2-({2-[4-(диметиламіно)феніл]ацетил}аміно)-1,3-тіазол-5-іл]аміно]етил ацетат; і 3-[[2-({2-[4-(диметиламіно)феніл]ацетил}аміно)-1,3-тіазол-5-іл]аміно]пропіл ацетат.

Приклад 18

Одержання 2-[2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]-N-{5-[(3-гідроксипропіл)(метил)аміно]-1,3-тіазол-2-іл}ацетаміду

3-[[2-({2-[2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]ацетил}аміно)-1,3-тіазол-5-іл](метил)аміно]пропілацетат (0.5г, 1.27ммоль) розчиняли в метанолі (50мл) і оброблювали 1N NaOH (1.4мл, 1.4ммоль) при 0°C протягом приблизно 24 годин. Розчинник випарювали і залишок розчиняли в суміші CH_2Cl_2 /вода. Органічний шар промивали водою, розчином солі, сушили і випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі із застосуванням суміші CH_2Cl_2 :MeOH 95:5 у якості елюенту з одержанням зазначеної у назві сполуки у 40% виходу.

Аналогічно можуть бути одержані наступні сполуки:

2-[2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]-N-{5-[(3-гідроксипропіл)аміно]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід;

2-[2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]-N-{5-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід;

2-[2-(ацетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]-N-{5-[(2-гідроксиетил)аміно]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід; і

2-[4-(диметиламіно)феніл]-N-{5-[(2-гідроксиетил)аміно]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід;

2-[4-(диметиламіно)феніл]-N-{5-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід;

2-[4-(диметиламіно)феніл]-N-{5-[(3-гідроксипропіл)(метил)аміно]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід; і

2-[4-(диметиламіно)феніл]-N-{5-[(3-гідроксипропіл)аміно]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід.

Очевидно, що можливо багато модифікацій і змін даного винаходу у світлі вищевикладеного. Через те повинно бути зрозуміло, що винахід у межах доданої формули може бути застосований по іншому, ніж описано у цьому описі.