



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80572

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 7/04

A61P 7/06

C07D 277/20

C07D 417/06

C07D 417/10

C07D 417/14

C07D 471/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ ТІАЗОЛІДИНУ ЯК ІНГІБІТОРИ НУАКЗ

1

2

(21) а200504788

(22) 18.11.2003

(24) 10.10.2007

(86) PCT/US2003/037658, 18.11.2003

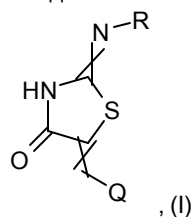
(31) 60/428,384

(32) 22.11.2002

(33) US

(72) ХАСЕГАВА МАСАІЧІ, ТАНГ ДЖУН, САТО
ХІДЕЮКІ

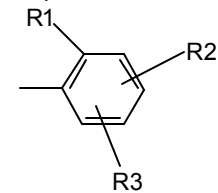
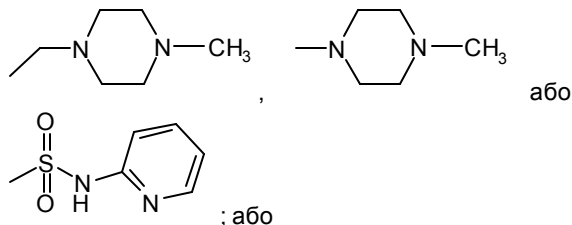
(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМКОРПОРЕЙШН

(56) EP, 1 142 885, A1, 2001
US, 3 704 296, A, 1972(57) 1. Спосіб інгібування hYAK3 у ссавців, що
включає введення ссавцеві терапевтично
ефективної кількості сполуки формули I, її солі,
сольвату або фізіологічно функціонального
похідного

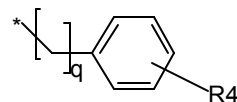
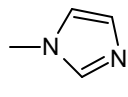
у якій

R представляє C₃₋₆циклоалкіл або нафтил, або

R представляє

у якій R1 представляє водень, галоген, -C₁₋₆алкіл,
-SC₁₋₆алкіл, -OC₁₋₆алкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁₋₆алкіл, -
OH, -CF₃, -CN,
-CO₂H, -OCF₃ або -CO₂C₁₋₆алкіл; іR2 і R3 представляють незалежно водень,
галоген, -C₁₋₆алкіл, -SC₁₋₆алкіл,
-OC₁₋₆алкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁₋₆алкіл, -OH,
-CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆алкіл, -CONH₂, -NH₂,
OCH₂(C=O)OH,
-OCH₂CH₂OCH₃, -SO₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -
NH(C=NH)CH₃; або R2 і R3 можуть незалежно
представляти радикал формули

R представляє

у якій q представляє один або два; R4
представляє водень, галоген або
-SO₂NH₂; абоR представляє -(CH₂)_n-NR^kR¹, у якій n представляє
два або три, і R^k і R¹ незалежно представляють -
C₁₋₆алкіл; або -NR^kR¹ разом утворюють

або R представляє

(13) C2

(11) 80572

(19) UA

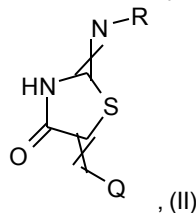
2-(2-трифторметилфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-бромфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 2-(2,6-дихлорфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2-метилсульфанілфеніліміно)тіазолідин-4-ону;
 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2-фторфеніліміно)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-метилсульфанілфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-бромфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 2-(2,3-диметилфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 2-(нафтален-1-іліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 5-(хінолін-6-ілметилен)-2-(2-трифторметилфеніліміно)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлор-5-трифторметилфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 2-(2,6-дихлорфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-бромфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 5-(бензо[1,3]діоксол-5-ілметилен)-2-(2-бромфеніліміно)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(хіноксалін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 2-(2,6-дихлорфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилен)-2-(2-нітрофеніліміно)тіазолідин-4-ону;
 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2-нітрофеніліміно)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлор-4-фтор-5-метилфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 метилового ефіру 3-хлор-4-[5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-4-оксотіазолідин-2-іліденаміно]бензойної кислоти;
 2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлор-4-трифторметилфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 2-(4-бром-2-хлорфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2-метансульфанілфеніліміно)тіазолідин-4-ону;
 3-хлор-4-[5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-4-оксотіазолідин-2-іліденаміно]бензойної кислоти;
 5-[2-(2-хлорфеніліміно)-4-оксотіазолідин-5-іліденметил]-1Н-піридин-2-ону;
 2-(2-метилсульфанілфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлор-4-фтор-5-метилфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлор-4-трифторметилфеніліміно)-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-ону;
 5-(бензотіазол-6-ілметилен)-2-хлорфеніліміно)тіазолідин-4-ону;

5-(бензо[1,2,5]тіадіазол-5-ілметилен)-2-(2-бромфеніліміно)тіазолідин-4-ону;
 5-(бензо[1,2,5]тіадіазол-5-ілметилен)-2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)тіазолідин-4-ону;
 5-(бензотіазол-6-ілметилен)-2-(2,6-дихлорфеніліміно)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(4-гідрокси-3-нітробензиліден)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(4-гідрокси-2-метоксибензиліден)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(4-гідроксибензиліден)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(4-метоксибензиліден)тіазолідин-4-ону;
 5-(3-хлор-4-гідроксибензиліден)-2-(2-хлорфеніліміно)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(3-фтор-4-метоксибензиліден)тіазолідин-4-ону;
 2-(2,6-дихлорфеніліміно)-5-(3-фтор-4-гідроксибензиліден)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(3-фтор-4-гідроксибензиліден)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)-5-(3-фтор-4-гідроксибензиліден)тіазолідин-4-ону;
 5-(3-фтор-4-гідроксибензиліден)-2-отолілімінотіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлорфеніліміно)-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-ону;
 5-хінолін-6-ілметилен-2-(2,4,6-триметилфеніліміно)тіазолідин-4-ону;
 5-хінолін-6-ілметилен-2-отолілімінотіазолідин-4-ону;
 2-(2-метоксифеніліміно)-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-ону;
 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2-диметиламіноетиламіно)тіазол-4-ону;
 N'-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилен-4,5-дигідротіазол-2-іл)гідразиду бензойної кислоти;
 2-(2-диметиламіноетиліміно)-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-ону;
 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(піперидин-1-іламіно)тіазол-4-ону;
 2-бензиламіно-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазол-4-ону;
 2-(4-трет-бутилтіазол-2-іламіно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазол-4-ону;
 4-[[5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іламіно]метил]бензолсульфонамід;
 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(3-диметиламінопропіламіно)тіазол-4-ону;
 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(3-імідазол-1-ілпропіламіно)тіазол-4-ону;
 N'-[5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іл]гідразиду фенілкарбамінової кислоти;
 N'-[5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іл]гідразиду бензойної кислоти;
 5-бензо[1,2,5]тіадіазол-5-ілметилен-2-(2,3,4-трифторфеніламіно)тіазол-4-ону;
 5-бензо[1,2,5]оксадіазол-5-ілметилен-2-(2-нітрофеніламіно)тіазол-4-ону;

2-(2,6-дихлорфеніламіно)-5-(4-[1,2,4]триазол-1-ілбензиліден)тіазол-4-ону;
 2-(2,6-дихлорфеніламіно)-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-ілметилен)тіазол-4-ону;
 5-бензо[1,2,5]тіадіазол-5-ілметилен-2-(2,6-дихлорфеніламіно)тіазол-4-ону;
 5-[2-(2-метокси-6-метилфеніламіно)-4-оксо-4H-тіазол-5-іліденметил]-1H-піридин-2-ону;
 5-бензо[1,2,5]тіадіазол-5-ілметилен-2-(2-нітрофеніламіно)тіазол-4-ону;
 2-(2-бром-6-фторфеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-ону;
 2-(2-метокси-6-метилфеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-ону;
 5-хінолін-6-ілметилен-2-(2,3,4-трифторфеніламіно)тіазол-4-ону;
 2-(2,6-дихлорфеніламіно)-5-(2-оксо-2H-хромен-6-ілметилен)тіазол-4-ону;
 2-(2-бромфеніламіно)-5-(5-піридин-2-ілтіофен-2-ілметилен)тіазол-4-ону;
 2-(2-бромфеніламіно)-5-(1-оксипіридин-4-ілметилен)тіазол-4-ону;
 2-(2-бромфеніламіно)-5-(3-п-толілбензо[с]ізоксазол-5-ілметилен)тіазол-4-ону;
 2-(2-бромфеніламіно)-5-(3,4-дигідро-2H-бензо[б][1-6]діоксепін-7-ілметилен)тіазол-4-ону;
 5-бензо[1,2,5]оксадіазол-5-ілметилен-2-(2-бромфеніламіно)тіазол-4-ону;
 2-(2,6-дихлорфеніламіно)-5-(2-метоксипіридин-3-ілметилентіазол-4-ону);
 2-(2-хлорфеніламіно)-5-(6-метоксипіридин-3-ілметилентіазол-4-ону);
 2-(2-хлор-5-трифторметилфеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-ону;
 2-(2-бромфеніламіно)-5-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)тіазол-4-ону;
 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2-метоксифеніламіно)тіазол-4-ону;
 2-(2-нітрофеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-ону;
 2-(2-бромфеніламіно)-5-(3,4-діамінобензиліден)тіазол-4-ону;
 5-[2-(2-хлорфеніліміно)-4-оксотіазолідин-5-іліденметил]-1-метил-1H-піридин-2-ону;
 2-(2-хлор-5-нітрофеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-ону;
 2-(5-аміно-2-хлорфеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-ону;
 гідрохлорид N-[4-хлор-3-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилен-4,5-дигідротіазол-2-іламіно)феніл]ацетамідину;
 4-[[4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно]бензаміду;
 3-[[4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно]бензолсульфонаміду;
 4-[[4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно]-N-2-піридинілбензолсульфонаміду;
 2-({4-[(4-метил-1-піперазиніл)метил]феніл}аміно)-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)ону;
 2-({4-[(метилсульфоніл)метил]феніл}аміно)-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)ону;
 2-({3-[(метилсульфоніл)метил]феніл}аміно)-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)ону;

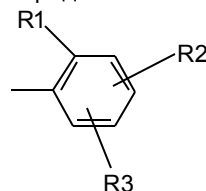
2-{{4-(4-метил-1-піперазиніл)феніл}аміно}-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)ону;
 2-{{2-(3-хлорфеніл)етил}аміно}-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)ону;
 4-(2-{{4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно}етил)бензолсульфонаміду;
 3-{{4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно}бензаміду;
 2-[[2,6-дифторфеніламіно]метилен]-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-ону;
 [2,6-дихлор-5-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-2-іліденаміно)феноксі]оцтової кислоти;
 [2,4-дихлор-5-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-2-іліденаміно)феноксі]оцтової кислоти;
 2-[[2,4-дихлор-5-(2-метоксіетокси)феніліміно]-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-ону;
 4-хлор-3-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-2-іліліденаміно)бензойної кислоти і
 [2,4-дихлор-5-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-2-іліденаміно)феноксі]оцтової кислоти.

6. Сполуки формули II або їх сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне формули

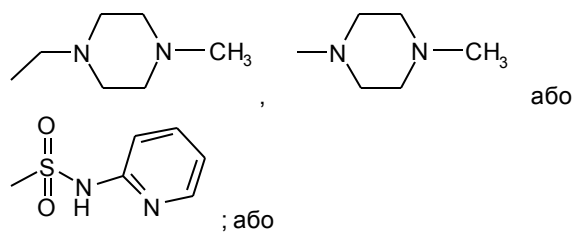


у якій

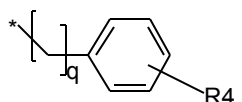
R представляє C₃₋₆циклоалкіл або нафтил; або
 R представляє



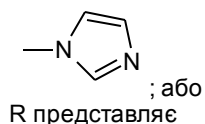
у якій R1 представляє водень, галоген, -C₁₋₆алкіл, -SC₁₋₆алкіл, -OC₁₋₆алкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁₋₆алкіл, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -OCF₃ або -CO₂C₁₋₆алкіл; і
 R2 і R3 представляють незалежно водень, галоген, -C₁₋₆алкіл, -SC₁₋₆алкіл, -OC₁₋₆алкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁₋₆алкіл, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆алкіл, -CONH₂, -NH₂, OCH₂(C=O)OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -SO₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -NH(C=NH)CH₃; або R2 і R3 можуть незалежно представляти радикал формули



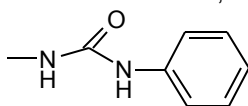
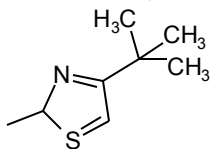
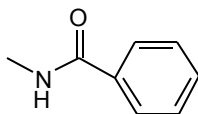
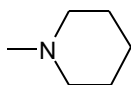
R представляє



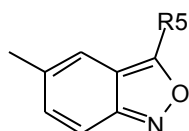
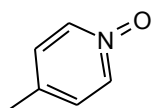
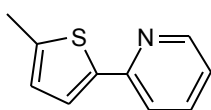
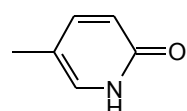
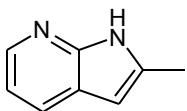
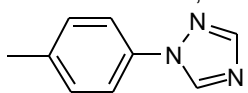
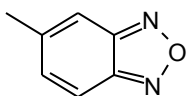
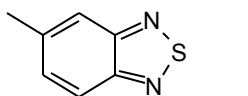
у якій q представляє один або два; R4 представляє водень, галоген або $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; або R представляє $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^k\text{R}^1$, у якій n представляє два або три, і R^k і R^1 незалежно представляють – C_{1-6} алкіл; або $-\text{NR}^k\text{R}^1$ разом утворюють



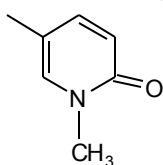
; або R представляє



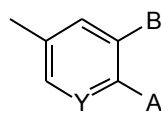
Q представляє



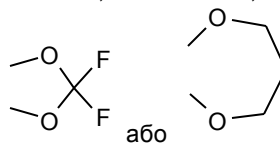
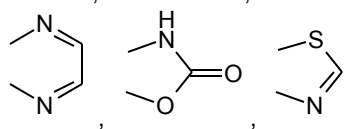
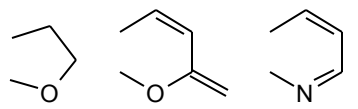
або



у якій R5 представляє водень, феніл, необов'язково заміщений у кількості до трьох C_{1-6} алкілом або галогеном, або C_{1-6} алкіл; або Q представляє

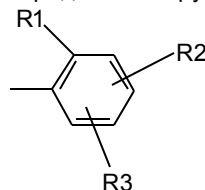


у якій Y представляє CH; і A і B разом представляють частину

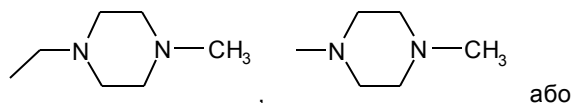


за умови, що орто-положення стосовно Y представляє N або O.

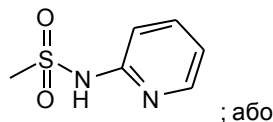
7. Сполуки формули II за п. 6, у якій R представляє C_{3-6} циклоалкіл або нафтил; або R представляє групу



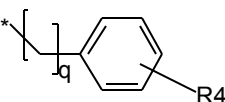
у якій R1 представляє водень, галоген, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{SC}_{1-6}$ алкіл, $-\text{OC}_{1-6}$ алкіл, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OCF}_3$ або $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкіл; і R2 і R3 представляють незалежно водень, галоген, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{SC}_{1-6}$ алкіл, $-\text{OC}_{1-6}$ алкіл, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2(\text{C}=\text{O})\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{CH}_3$; або R2 і R3 можуть незалежно представляти радикал формули



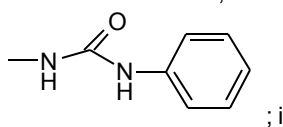
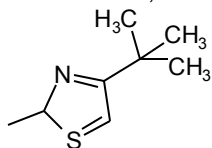
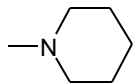
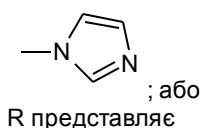
або



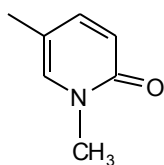
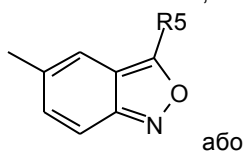
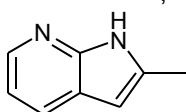
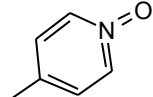
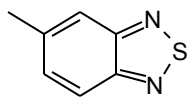
R представляє



у якій q представляє один або два; R4 представляє водень, галоген або $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; або R представляє $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^k\text{R}^1$, у якій n представляє два або три, і R^k і R^1 незалежно представляють – C_{1-6} алкіл; або $-\text{NR}^k\text{R}^1$ разом утворюють

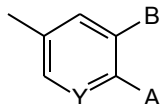


Q представляє

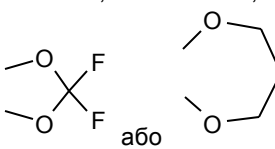
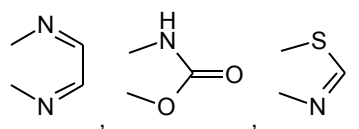
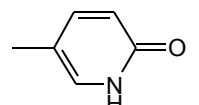
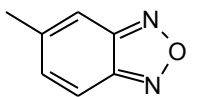
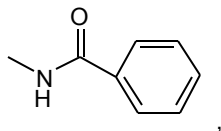
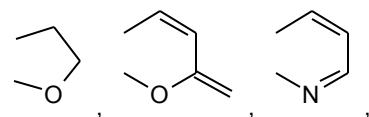


у якій R5 представляє водень, феніл, необов'язково заміщений у кількості до трьох C₁-алкілом або галогеном, або C₁₋₆алкіл; або

Q представляє

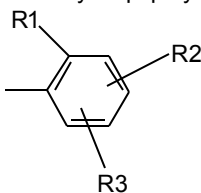


у якій Y представляє CH; і A і B разом представляють частину формули



за умови, що орто-положення стосовно Y представляє N або O.

8. Сполуки формули II за п. 7, у якій R представляє

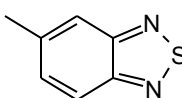


у якій R1 представляє галоген, -C₁₋₆алкіл, -SC₁₋₆алкіл, -OC₁₋₆алкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁₋₆алкіл, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H або -CO₂C₁₋₆алкіл; і

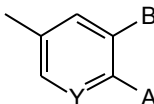
R2 і R3 представляють незалежно водень, галоген, -C₁₋₆алкіл, -SC₁₋₆алкіл, -OC₁₋₆алкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁₋₆алкіл, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆алкіл, -NH₂ або -NH(C=NH)CH₃;

і

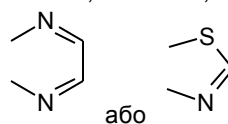
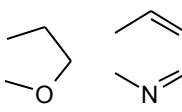
Q представляє



або Q представляє

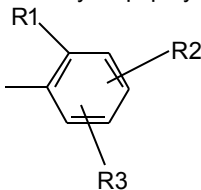


у якій Y представляє CH; і A і B разом представляють частину



за умови, що орто-положення стосовно Y представляє N або O.

9. Сполуки формули II за п. 8, у якій R представляє

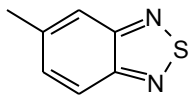


у якій R1 представляє галоген, -C₁₋₆алкіл, -SC₁₋₆алкіл, -OC₁₋₆алкіл, -NO₂,

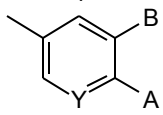
-S(=O)-C₁₋₆алкіл, -ОН, -CF₃, -CN, -CO₂H або -CO₂C₁₋₆алкіл; і

R₂ і R₃ представляють незалежно водень, галоген, -C₁₋₆алкіл, -SC₁₋₆алкіл, -OC₁₋₆алкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁₋₆алкіл, -ОН, -CF₃, CN, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆алкіл, -NH₂ або -NH(C=NH)CH₃;

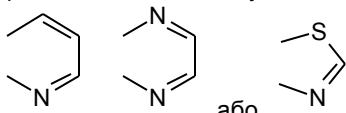
і
Q представляє



або Q представляє



у якій Y представляє CH; і A і B разом представляють частину



за умови, що орто-положення стосовно Y представляє N або O.

10. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 6, 7, 8 або 9 або її солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного й один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів і ексципієнтів.

11. Сполуки, вибрані із групи, що складається з 2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(2-оксо-2Н-хромен-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2,4,6-триметилфеніліміно)тіазолідин-4-ону; 2-циклогексиліміно-5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-циклогексиліміно-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-отолілімінотіазолідин-4-ону; 5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилен)-2-отолілімінотіазолідин-4-ону; 5-[2-(2-хлорфеніліміно)-4-оксотіазолідин-5-ілденметил]-3Н-бензооксазол-2-ону; 2-(2-трифторметилфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(2-бромфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(2,6-дихлорфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2-метилсульфанілфеніліміно)тіазолідин-4-ону; 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2-фторфеніліміно)тіазолідин-4-ону; 2-(2-метилсульфанілфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(2-бромфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону;

2-(2,3-диметилфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(нафтален-1-іліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 5-(хінолін-6-ілметилен)-2-(2-трифторметилфеніліміно)тіазолідин-4-ону; 2-(2-хлор-5-трифторметилфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(2,6-дихлорфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(2-бромфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(хінокалін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(2,6-дихлорфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилен)-2-(2-нітрофеніліміно)тіазолідин-4-ону; 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2-нітрофеніліміно)тіазолідин-4-ону; 2-(2-хлор-4-фтор-5-метилфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону; метилового ефіру 3-хлор-4-[5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-4-оксотіазолідин-2-ілденаміно]бензойної кислоти; 2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(2-хлор-4-трифторметилфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(4-бром-2-хлорфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2-метансульфанілфеніліміно)тіазолідин-4-ону; 3-хлор-4-[5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-4-оксотіазолідин-2-ілденаміно]бензойної кислоти; 5-[2-(2-хлорфеніліміно)-4-оксотіазолідин-5-ілденметил]-1Н-піридин-2-ону; 2-(2-метилсульфанілфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(2-хлор-4-фтор-5-метилфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилен)тіазолідин-4-ону; 2-(2-хлор-4-трифторметилфеніліміно)-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-ону; 5-(бензотіазол-6-ілметилен)-2-(2-хлорфеніліміно)тіазолідин-4-ону; 5-(бензо[1,2,5]тіадіазол-5-ілметилен)-2-(2-бромфеніліміно)тіазолідин-4-ону; 5-(бензо[1,2,5]тіадіазол-5-ілметилен)-2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)тіазолідин-4-ону; 5-(бензотіазол-6-ілметилен)-2-(2,6-дихлорфеніліміно)тіазолідин-4-ону; 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(4-гідрокси-3-нітробензиліден)тіазолідин-4-ону; 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)тіазолідин-4-ону; 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(4-гідроксибензиліден)тіазолідин-4-ону; 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(4-метоксибензиліден)тіазолідин-4-ону; 5-(3-хлор-4-гідроксибензиліден)-2-(2-хлорфеніліміно)тіазолідин-4-ону;

2-(2-хлорфеніліміно)-5-(3-фтор-4-метоксибензиліден)тіазолідин-4-ону;
 2-(2,6-дихлорфеніліміно)-5-(3-фтор-4-гідроксибензиліден)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлорфеніліміно)-5-(3-фтор-4-гідроксибензиліден)тіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)-5-(3-фтор-4-гідроксибензиліден)тіазолідин-4-ону;
 5-(3-фтор-4-гідроксибензиліден)-2-олілімінотіазолідин-4-ону;
 2-(2-хлорфеніліміно)-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-ону;
 5-хінолін-6-ілметилен-2-(2,4,6-триметилфеніліміно)тіазолідин-4-ону;
 5-хінолін-6-ілметилен-2-олілімінотіазолідин-4-ону;
 2-(2-метоксифеніліміно)-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-ону;
 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2-диметиламіноетиламіно)тіазол-4-ону;
 N'-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилен-4,5-дигідротіазол-2-іл)гідратида бензойної кислоти;
 2-(2-диметиламіноетиламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-ону;
 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(піперидин-1-іламіно)тіазол-4-ону;
 2-бензиламіно-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазол-4-ону;
 2-(4-трет-бутилтіазол-2-іламіно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазол-4-ону;
 4-[[5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іламіно]метил]бензолсульфонамід;
 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(3-диметиламінопропіламіно)тіазол-4-ону;
 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(3-імідазол-1-ілпропіламіно)тіазол-4-ону;
 N'-[5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іл]гідратида бензойної кислоти;
 5-бензо[1,2,5]тіадіазол-5-ілметилен-2-(2,3,4-трифторфеніламіно)тіазол-4-ону;
 5-бензо[1,2,5]оксадіазол-5-ілметилен-2-(2-нітрофеніламіно)тіазол-4-ону;
 2-(2,6-дихлорфеніламіно)-5-(4-[1,2,4]тріазол-1-ілбензиліден)тіазол-4-ону;
 2-(2,6-дихлорфеніламіно)-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-ілметилен)тіазол-4-ону;
 5-бензо[1,2,5]тіадіазол-5-ілметилен-2-(2,6-дихлорфеніламіно)тіазол-4-ону;
 5-[2-(2-метокси-6-метилфеніламіно)-4-оксо-4H-тіазол-5-іліденметил]-1H-піридин-2-ону;
 5-бензо[1,2,5]тіадіазол-5-ілметилен-2-(2-нітрофеніламіно)тіазол-4-ону;
 2-(2-бром-6-фторфеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-ону;
 2-(2-метокси-6-метилфеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-ону;
 5-хінолін-6-ілметилен-2-(2,3,4-трифторфеніламіно)тіазол-4-ону;
 2-(2,6-дихлорфеніламіно)-5-(2-оксо-2H-хромен-6-ілметилен)тіазол-4-ону;

2-(2-бромфеніламіно)-5-(5-піридин-2-ілтіофен-2-ілметилен)тіазол-4-ону;
 2-(2-бромфеніламіно)-5-(1-оксипіридин-4-ілметилен)тіазол-4-ону;
 2-(2-бромфеніламіно)-5-(3-п-толільбензо[с]ізоксазол-5-ілметилен)тіазол-4-ону;
 2-(2-бромфеніламіно)-5-(3,4-дигідро-2H-бензо[б][1-6]діоксепін-7-ілметилен)тіазол-4-ону;
 5-бензо[1,2,5]оксадіазол-5-ілметилен-2-(2-бромфеніламіно)тіазол-4-ону;
 2-(2,6-дихлорфеніламіно)-5-(2-метоксипіридин-3-ілметилен)тіазол-4-ону;
 2-(2-хлорфеніламіно)-5-(6-метоксипіридин-3-ілметилен)тіазол-4-ону;
 2-(2-хлор-5-трифторметилфеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-ону;
 2-(2-бромфеніламіно)-5-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)тіазол-4-ону;
 5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2-метоксифеніламіно)тіазол-4-ону;
 2-(2-нітрофеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-ону;
 2-(2-бромфеніламіно)-5-(3,4-діамінобензиліден)тіазол-4-ону;
 5-[2-(2-хлорфеніліміно)-4-оксотіазолідин-5-іліденметил]-1-метил-1H-піридин-2-ону;
 2-(2-хлор-5-нітрофеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-ону;
 2-(5-аміно-2-хлорфеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-ону;
 гідрохлорид N-[4-хлор-3-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилен-4,5-дигідротіазол-2-іламіно)феніл]ацетамідину;
 4-[[4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно]бензамід;
 3-[[4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно]бензолсульфонамід;
 4-[[4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно]-N-2-піридинілбензолсульфонамід;
 2-((4-[[4-метил-1-піперазиніл]метил]феніл)аміно)-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)ону;
 2-((4-[[метилсульфоніл]метил]феніл)аміно)-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)ону;
 2-((3-[[метилсульфоніл]метил]феніл)аміно)-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)ону;
 2-[[4-(4-метил-1-піперазиніл)феніл]аміно]-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)ону;
 2-[[2-(3-хлорфеніл)етил]аміно]-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)ону;
 4-(2-[[4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно]етил)бензолсульфонамід;
 3-[[4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно]бензамід;
 2-[[2,6-дифторфеніламіно]метилен]-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-ону;
 [2,4-дихлор-5-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-2-іліденаміно)феноксі]оцтової кислоти;
 2-[[2,4-дихлор-5-(2-метоксіетокси)феніліміно]-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-ону;
 4-хлор-3-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-2-іліденаміно)бензойної кислоти і

[2,4-дихлор-5-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-2-іліденаміно)фенокси]оцтової

кислоти.

Даний винахід належить до нещодавно ідентифікованих сполук для інгібування hYAK3-білків і до способів лікування захворювань, пов'язаних з дисбалансом або зміненою активністю hYAK3-білків.

Ряд поліпептидних факторів росту й гормонів опосередковує свою дію на клітини через шлях сигнальної трансдукції. Трансдукція сигналів від рецепторів, що перебувають на клітинній поверхні, для цих лігандів до внутрішньоклітинних ефекторів часто спричиняє фосфорилування або дефосфорилування деяких білкових субстратів під дією серин/треонінових протеїнкіназ (PSTK) і фосфатаз. Серин/треонінове фосфорилування є головним медіатором сигнальної трансдукції в багатоклітинних організмах. PSTK'и, пов'язані з рецептором, PSTK'и, пов'язані з мембраною, і внутрішньоклітинні PSTK'и регулюють проліферацію клітин, диференціювання клітин і сигнальні процеси в багатьох типах клітин.

Вважається, що активність серин/треонінової протеїнкінази залучена в ряд патологій, таких як ревматоїдний артрит, псоріаз, септичний шок, втрата кістки, деякі злоякісні пухлини і інші проліферативні захворювання. Відповідно, серин/треонінкінази і шляхи сигнальної трансдукції, частиною яких вони є, є потенційними мішенями для проектування ліків.

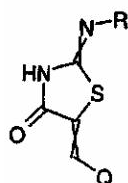
Підгрупа PSTK залучена в регуляцію клітинного циклу. Дані кінази є циклін-залежними кіназами, або CDK'ми (Peter and Herskowitz, Cell 1994: 79, 181-184). CDK'и активуються в результаті зв'язування з регуляторними білками, названими циклінами, і регулюють проходження клітини через специфічні ключові точки клітинного циклу. Наприклад, CDK2 у комплексі із цикліном E дозволяє клітинам здійснити перехід з G1 в S-фазу клітинного циклу. Комплекси CDK і циклінів піддані інгібуванню білками з низькою молекулярною вагою, такими як p16 [Serrano et al., Nature 1993: 366, 704], які зв'язуються з CDK4 і інгібують її. Делеції або мутації в p16 залучені в процес утворення різних пухлин [Kamb et al., Science 1994: 264, 436-440]. Тому проліферативний стан клітин і захворювання, пов'язані з даним станом, залежать від активності CDK і асоційованих з ними регуляторних молекул. При захворюваннях, таких як рак, при яких інгібування проліферації є бажаним, сполуки, які інгібують CDK'и, можуть бути корисними терапевтичними агентами. Навпроти, активатори CDK можуть бути корисні, коли є необхідність у посиленні проліферації, як, наприклад, при лікуванні імунodefіциту.

YAK1, PSTK з послідовністю, гомологічної CDK'и, спочатку була ідентифікована в дріжджах як медіатор зупинки клітинного циклу, визнаною інактивацією cAMP-залежною протеїнкіназою PKA

[Garrett et al., Mol Cell Biol. 1991: 11-6045-4052]. Активність YAK1-кінази є низкою в процесі росту дріжджів, але різко збільшується, коли клітини зупиняються на стадії перед S-G2-переходом. Підвищена експресія YAK1 викликає зупинку росту дріжджових клітин з дефіцитом PKA. Отже, YAK1 може діяти як агент, що придушує клітинний цикл у дріжджах.

[У патенті США №6323318] описуються два нових людських гомологи дріжджовий hYAK3-2 з кінцевою YAK1, у яких один білок довше, ніж інший, на 20 амінокислот. hYAK3-2-білки (інакше названі REDK-L і REDK-S в [Blood, 1 May 2000, Vol 95, No.9, pp.2838]) насамперед локалізовані в ядрі. hYAK-2-білки (нижче названі просто білками hYAK3 або hYAK3) присутні в гематопоетичних тканинах, таких як кістковий мозок і фетальна печінка, але РНК експресується в значній мірі тільки в еритроїдних або еритропоетин (EPO)-чутливих клітинах. Дві форми кДНК REDK, очевидно, є продуктами альтернативного сплайсинга. Антизначеннєві олігонуклеотиди REDK промотують утворення еритроїдного колонієутворення клітинами людського кісткового мозку, не впливаючи на кількість колонієутворюючих одиниць (CFU)-GM, CFU-G, або CFU-GEMM. Максимальна кількість CFU-E і еритроїдних бурстутворюючих одиниць було підвищено, а CFU-E проявляла підвищену чутливість до субоптимальних концентрацій EPO. Наведені дані вказують на те, що REDK діє як гальмо для затримки еритропоеза. Таким чином, передбачається, що інгібітори білків hYAK3 будуть стимулювати проліферацію клітин, у яких вони експресуються. Більш конкретно, інгібітори білків MYAK3 є корисними для лікування або профілактики захворювань еритроїдної і гематопоетичної систем, які опосередковані дисбалансом або зміненою активністю білків hYAK3, включаючи, але не обмежуючись ними, анемію внаслідок ниркової недостатності або хронічне захворювання, таке як аутоімунне захворювання, ВІЛ, або рак, а також викликану лікарським засобом або наркотиком анемію, мієлодиспластичний синдром, апластичну анемію й мієлосупресію, і цитопенії.

Відповідно до першого аспекту даний винахід відноситься до способу інгібування hYAK3 у ссавців, що включає введення ссавцеві терапевтично ефективною кількістю сполуки формули I або її солі, сольовату або фізіологічно функціонального похідного

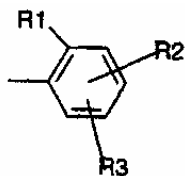


I

у якій

R представляє C_{3-6} циклоалкіл або нафтил, або

R представляє



у якій R1 представляє водень, галоген, $-C_{1-6}$ алкіл,

$-SC_{1-6}$ алкіл, $-OC_{1-6}$ алкіл, $-NO_2$, $-S(=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-OH$, $-CF_3$, $-CN$,

$-CO_2H$, $-OCF_3$, або $-CO_2C_{1-6}$ алкіл; і

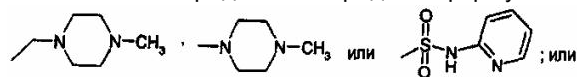
R2 і R3 представляють незалежно водень, галоген,

$-C_{1-6}$ алкіл, $-SC_{1-6}$ алкіл, $-OC_{1-6}$ алкіл, $-NO_2$, $-S(=O)-C_{1-6}$ алкіл, $-OH$, $-CF_3$, $-ON$,

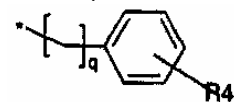
$-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ алкіл, $-CONH_2$, $-NH_2$, $-OCH_2(C=O)OH$,

$-OCH_2CH_2OCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-NH(C=NH)CH_3$; або R2 і R3 можуть

незалежно представляти радикал формули

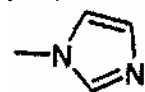


R представляє



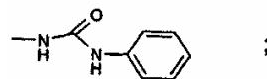
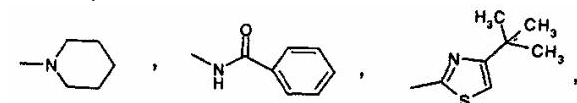
у якій q представляє один або два; R4 представляє водень, галоген або $-SO_2NH_2$; або

R представляє $-(CH_2)_n-NR^kR^1$, у якій n представляє два або три, і R^k і R^1 незалежно представляють $-C_{1-6}$ алкіл; або $-NR^kR^1$ разом утворюють



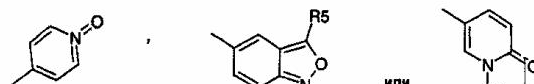
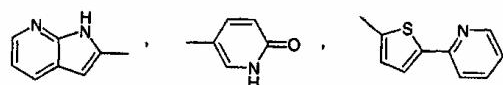
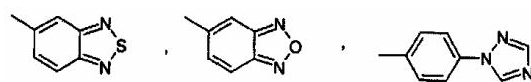
або

R представляє



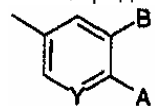
і

Q представляє

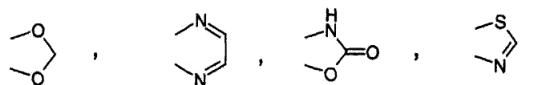
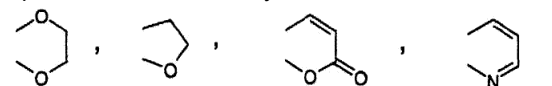


у якій R5 представляє водень, феніл, необов'язково заміщений у кількості до трьох C_{1-6} алкілом або галогеном, або C_{1-6} алкіл; або

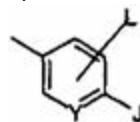
Q представляє



у якій Y представляє CH; і A і B разом представляють частину

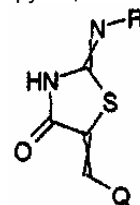


за умови, що орто-положення стосовно Y представляє N або O; або Q представляє



у якій Y представляє N або CH; J представляє водень, NH_2 , OH , або $-OC_{1-6}$ алкіл; і L представляє водень, NH_2 , галоген $-NO_2$, або $-OC_{1-6}$ алкіл.

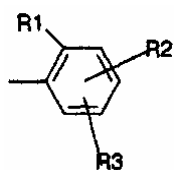
Ще одним об'єктом даного винаходу є сполуки формули II, або їх сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне



у якій

R представляє C_{3-6} циклоалкіл або нафтил; або

R представляє



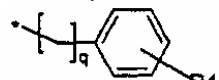
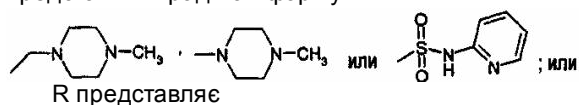
у якій R1 представляє водень, галоген, -C₁₋₆алкіл,

-SC₁₋₆алкіл, -OC₁₋₆алкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁₋₆алкіл, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -OCF₃ або -CO₂C₁₋₆алкіл; і

R2 і R3 представляють незалежно водень, галоген, -C₁₋₆алкіл, -SC₁₋₆алкіл,

-OC₁₋₆алкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁₋₆алкіл, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆алкіл, -CONH₂, -NH₂, OCH₂(C=O)OH,

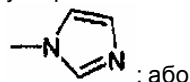
-OCH₂CH₂OCH₃, -SO₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -NH(C=NH)CH₃; або R2 і R3 можуть незалежно представляти радикал формули



у якій q представляє один або два; R4 представляє водень, галоген або

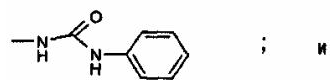
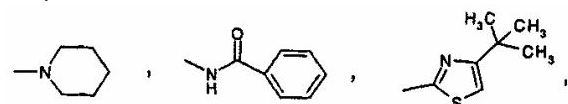
-SO₂NH₂; або

R представляє -(CH₂)_n-NR^kR¹, у якій n представляє два або три, і R^k і R¹ незалежно представляють -C₁₋₆алкіл; або -NR^kR¹ разом утворюють

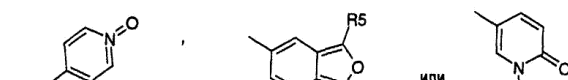
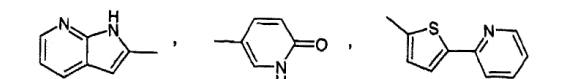
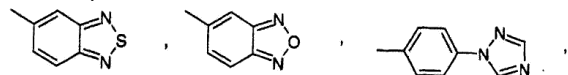


або

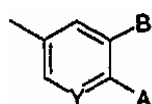
R представляє



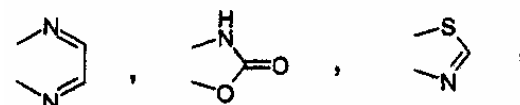
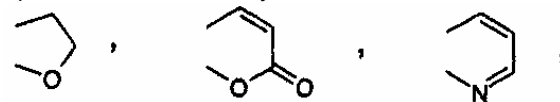
Q представляє



у якій R5 представляє водень, феніл, необов'язково заміщений у кількості до трьох C₁₋₆алкілом або галогеном, або C₁₋₆алкіл; або Q представляє



у якій Y представляє CH; і A і B разом представляють частину



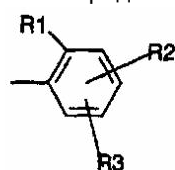
или

за умови, що орто-положення стосовно Y представляє N або O.

Відповідно до одного варіанта, у з'єднанні формули I або II

R представляє C₃₋₆циклоалкіл або нафтил; або

R представляє



у якій R1 представляє водень, галоген, -C₁₋₆алкіл,

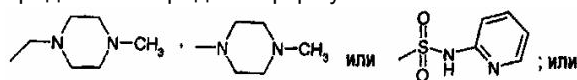
-SC₁₋₆алкіл, -OC₁₋₆алкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁₋₆алкіл, -OH, -CF₃, -CN,

-CO₂H, -OCF₃ або -CO₂C₁₋₆алкіл; і

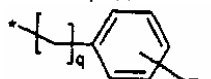
R2 і R3 представляють незалежно водень, галоген, -C₁₋₆алкіл, -SC₁₋₆алкіл,

-OC₁₋₆алкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁₋₆алкіл, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆алкіл, -CONH₂, -NH₂, OCH₂(C=O)OH,

-OCH₂CH₂OCH₃, -SO₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -NH(C=NH)CH₃; або R2 і R3 можуть незалежно представляти радикал формули



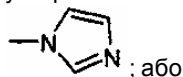
R представляє



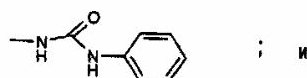
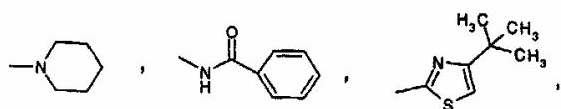
у якій q представляє один або два; R4 представляє водень, галоген або

-SO₂NH₂; або

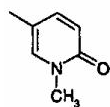
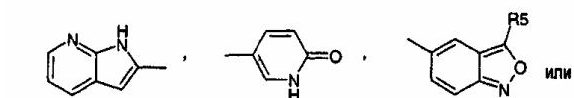
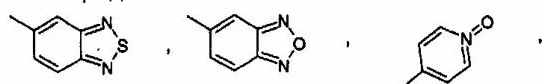
R представляє -(CH₂)_n-NR^kR¹, у якій n представляє два або три, і R^k і R¹ незалежно представляють -C₁₋₆алкіл; або -NR^kR¹ разом утворюють



R представляє

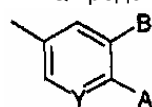


Q представляє

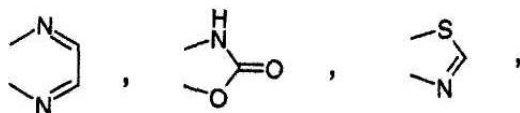
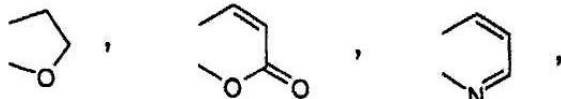


у якій R5 представляє водень, феніл, необов'язково заміщений у кількості до трьох C₁-галкілом або галогеном, або C₁-галкіл; або

Q представляє

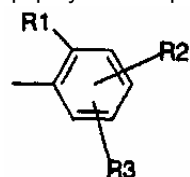


у якій Y представляє CH; і A і B разом представляють частину



за умови, що орто-положення стосовно Y представляє N або O.

Згідно ще одному варіанту радикал R сполук формули I і II представляє

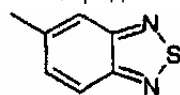


у якій R1 представляє галоген, -C₁-галкіл, -SC₁-галкіл, -OC₁-галкіл, -NO₂,

S(=O)-C₁-галкіл, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, або -CO₂C₁-галкіл; і

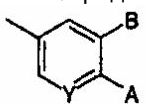
R2 і R3 представляють незалежно водень, галоген, -C₁-галкіл, -SC₁-галкіл, -OC₁-галкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁-галкіл, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁-галкіл, -NH₂, або -NH(C=NH)CH₃;

Q представляє

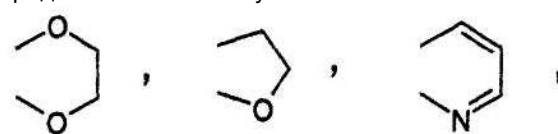


або

Q представляє

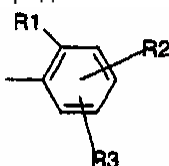


у якій Y представляє CH; і A і B разом представляють частину



за умови, що орто-положення стосовно Y представляє N або O.

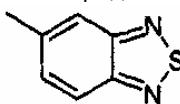
Згідно ще одному варіанту у формулі I або II R представляє



у якій R1 представляє галоген, -C₁-галкіл, -SC₁-галкіл, -OC₁-галкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁-галкіл, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, або -CO₂C₁-галкіл; і

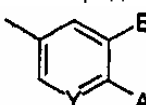
R2 і R3 представляють незалежно водень, галоген, -C₁-галкіл, -SC₁-галкіл, -OC₁-галкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁-галкіл, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁-галкіл, -NH₂, або -NH(C=NH)CH₃;

Q представляє

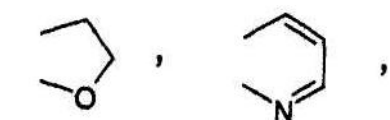


або

Q представляє



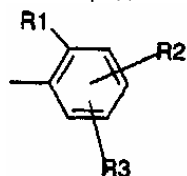
у якій Y представляє CH; і A і B разом представляють частину



за умови, що орто-положення стосовно Y представляє N або O.

Відповідно до подальшого варіанта в з'єднанні формули I або II

R представляє



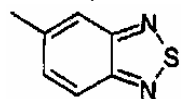
у якій R1 представляє галоген, -C₁₋₆алкіл, -SC₁₋₆алкіл, -OC₁₋₆алкіл, -NO₂,

-S(=O)-C₁₋₆алкіл, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, або -CO₂C₁₋₆алкіл; і

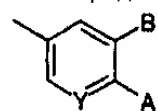
R2 і R3 представляють незалежно водень, галоген, -C₁₋₆алкіл, -SC₁₋₆алкіл,

-OC₁₋₆алкіл, -NO₂, -S(=O)-C₁₋₆алкіл, -OH, -CF₃, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆алкіл, -NH₂, або -NH(C(=NH)CH₃);

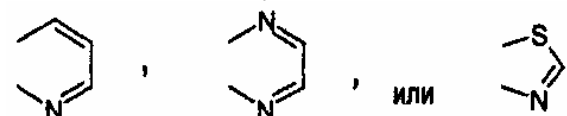
і Q представляє



або Q представляє



у якій Y представляє CH; і A і B разом представляють частину



за умови, що орто-положення стосовно Y представляє N.

Третім об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, що включає терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або II, або їх солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного й один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів і ексципієнтів.

Четвертим об'єктом даного винаходу є застосування сполуки формули I або II, або її солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного для лікування або профілактики розладів еритроїдної і гематopoетичної систем, які

опосередковані дисбалансом або зміненою активністю білків hYAK3, включаючи, але не обмежуючись ними, анемію внаслідок ниркової недостатності або хронічних захворювань, таких як аутоімунне захворювання, ВІЛ або рак, а також викликану лікарськими засобами або наркотиками анемію, мієлодиспластичний синдром, апластичну анемію й мієлосупресію й цитопенію.

Відповідно до п'ятого аспекту дійсний винахід відноситься до способу лікування або профілактики захворювань еритроїдної і гематopoетичної систем, викликаних нестійкістю або неналежною активністю білків hYAK3, включаючи, але не обмежуючись ними, анемію внаслідок ниркової недостатності або хронічних захворювань, таких як аутоімунне захворювання, ВІЛ або рак, а також викликану лікарськими засобами або наркотиками анемію, мієлодиспластичний синдром, апластичну анемію й мієлосупресію й цитопенію; ссавцеві, що включає введення, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або II, або її солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного, і одного або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів і ексципієнтів.

Відповідно до шостого аспекту дійсний винахід відноситься до способу лікування або профілактики анемії внаслідок ниркової недостатності або хронічних захворювань, таких як аутоімунне захворювання, ВІЛ або рак, а також викликану лікарськими засобами або наркотиками анемії, мієлодиспластичного синдрому, апластичної анемії й мієлосупресії й цитопенії, що включає введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або II, або її солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного, і одного або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів і ексципієнтів.


Термін "ефективна кількість", використаний в описі, означає кількість ліків або фармацевтичного агента, що викликає біологічну або медичну відповідну реакцію в тихоресцькій системі, тварині або людині, до якого прагне, наприклад, дослідник або клініцист. Більше того, термін "терапевтично ефективна кількість" означає будь-яку кількість, що у порівнянні з відповідним суб'єктом, що не одержував таку кількість, приводить у результаті до поліпшеного лікування, лікуванню, профілактиці або полегшенню захворювання, розладу або побічного ефекту, або до зниженої швидкості прогресування захворювання або розладу. Даний термін також включає у своєму обсязі кількості, ефективні для посилення нормальної фізіологічної функції.

Використаний термін "алкіл" відноситься до вуглеводню із прямим або розгалуженим ланцюгом. Крім того, використаний термін "C₁₋₆алкіл" відноситься до алкільної групи, вказаної вище, що містить, принаймні, 1 і, якнайбільше, 3 атомів вуглецю. Приклади "C₁₋₆алкільних" груп з розгалуженим або прямим ланцюгом, згідно із сьогоденням винаходу, включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил і аналогічні.

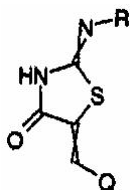
Використаний термін "галоген" відноситься до фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) або йоду (I).

Використаний термін "С₃₋₆циклоалкіл" відноситься до неароматичного циклічного вуглеводневого кільця, що має від трьох до шести атомів вуглецю. Для зразку "С₃₋₆циклоалкільні" групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Використаний термін "необов'язково" означає, що описувані згодом подія (події) можуть відбуватися або не відбуватися, і включає й подію, що відбувається, і події, які не відбуваються.

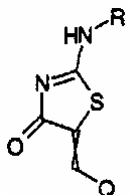
Використаний пересічений хрест-навхрест подвійний зв'язок, зазначений символом "", позначає Z і/або E стереохімію навколо подвійного зв'язку. Іншими словами, сполуки формули I або II можуть бути або в Z, або E стереохімії навколо даного подвійного зв'язку, або сполуки формули I або II можуть бути також у суміші Z і E стереохімії навколо подвійного зв'язку. Однак у формулах I або II кращі сполуки мають Z стереохімію навколо подвійного зв'язку, до якої примикає радикал Q.

Сполуки формул I і II природно можуть існувати в одній таутомерній формі або у вигляді суміші таутомерних форм. Наприклад, заради простоти сполуки формули I і II виражаються в одній таутомерній формі, звичайно, в екзо-формі, тобто



Екзо-форма

Однак звичайний фахівець легко може зрозуміти, що сполуки формул I і II можуть також існувати в ендо-формах.



Ендо-форма

Дійсний винахід передбачає всі можливі таутомерні форми.

Використаний термін "фізіологічно функціональне похідне" відноситься до будь-якого фармацевтично прийняттого похідного сполуки дійсного винаходу, наприклад, до складного ефіру або аміду, що після введення ссавцеві здатний утворювати (прямо або побічно) сполуки дійсного винаходу або їх активний метаболіт. Такі похідні відомі кваліфікованим фахівцям у даній області без надмірного експериментування, і можна послатися на розкриття в Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, зміст якого включено в даний опис для відомості, у тім ступені, у якій дане посилання розкриває фізіологічно функціональні похідні.

Використаний термін "сольват" відноситься до комплексу змінної стереохімії, утвореному розчиненою речовиною (у даному винаході сполукам формули I або II або їх сумішам або фізіологічно функціональним похідним) і розчинником. Дані розчинники для цілей дійсного винаходу не можуть бути перешкодою для біологічної активності розчину. Приклади підходящих розчинників включають, але не обмежуються ними, воду, метанол, етанол і оцтову кислоту. Кращим розчинником для використання є фармацевтично прийнятний розчинник. Приклади підходящих фармацевтично прийнятних розчинників включають, без обмеження, воду, етанол і оцтову кислоту. Найбільше переважно використовуваним розчинником є вода.

Використаний термін "заміщений" відноситься до заміщення названим заступником або заступниками, при цьому допускається багаторазовий ступінь заміщення, якщо не зазначене інше.

Деякі сполуки, описані тут, можуть містити один або більше хіральних атомів, або інакше можуть перебувати у вигляді двох енантіомерів або двох або більше діастереоізомерів. Відповідно сполуки даного винаходу включають суміші енантіомерів/діастереоізомерів, також як і очищені енантіомери/діастереоізомери або енантімерно/діастереоізомерно збагачені суміші. В обсяг винаходу включені також індивідуальні ізомери сполук, представлених формулою I або II, наведеної вище, а також їх будь-які повністю або частково рівноважні суміші. Дійсний винахід охоплює також індивідуальні ізомери сполук, представлених наведеними вище формулами, як і суміші з їхніми ізомерами, у яких один або більше хіральних центрів інвертовані. Так само, як вказувалося вище, маєсться на увазі, що всі таутомери й суміші таутомерів включені в обсяг сполук формули I або II.

Типово, солями дійсного винаходу є фармацевтично прийнятні солі. Солі, охоплювані терміном "фармацевтично прийнятні солі", відносяться до нетоксичних солей сполук даного винаходу. Солі сполук дійсного винаходу можуть включати кислотно-адитивні солі, що походять від азоту на заступнику в сполуді формули I або II. Представницькі приклади солей включають наступні солі: ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, бромід, кальційедетат, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едизилат, естолат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глютамат, гліколіларсанилат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, монокаліймалеат, мукат, напзилат, нітрат, N-метилглюкамін, оксалат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, калієву сіль, саліцилат, натрієву сіль, стеарат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат,

триетидид, триметиламонієва сіль і валерат. Інші солі, які не є фармацевтично прийнятними, можуть бути корисними при одержанні сполук даного винаходу, і вони утворюють наступний аспект винаходу.

Хоча можливо, що для використання в терапії терапевтично ефективні кількості сполуки формули I або II, так само, як і їхні солі, сольвати й фізіологічно функціональні похідні, можуть вводитися у вигляді індивідуальної хімічної речовини, а також як активний інгредієнт у вигляді фармацевтичної композиції. Відповідно, винахід далі стосується фармацевтичних композицій (названих інакше як фармацевтичні готові форми), які включають терапевтично ефективні кількості сполук формули I або II і їхніх солей, сольватів і фізіологічно функціональних похідних і один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів або ексципієнтів. З'єднаннями формули I або II і їхніми солями, сольватами й фізіологічно функціональними похідними є такі, як описані вище. Носій(чи), розріджувач(чи) або ексципієнт(и) можуть бути прийнятними в тому розумінні, що вони сумісні з іншими інгредієнтами готової форми й нешкідливі для їхнього реципієнта. Відповідно до ще одного аспекту винаходу пропонується також спосіб одержання фармацевтичних готових форм, що включає змішання сполук формули I або II або їхніх солей, сольватів і фізіологічно функціональних похідних з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або ексципієнтами.

Фармацевтичні готові форми можуть бути представлені у вигляді форм одиничних доз (або дозованих одиниць), що містять задану кількість активного інгредієнта на одиничну дозу. Такі одиниці можуть містити, наприклад, від 0,5 мг до 1 мг, переважно від 1 мг до 700 мг, більш переважно від 5 мг до 100 мг сполуки формули I або II залежно від стану, що піддає лікуванню, шляху введенні й віку, ваги й стану пацієнта, або фармацевтично готові форми можуть бути представлені у формі дозованих одиниць, що містять задану кількість активного інгредієнта на дозовану одиницю. Кращими готовими формами дозованих одиниць є форми, що містять добову дозу або під-дозу, яка зазначена тут вище, або її відповідну фракцію, активного інгредієнта. Крім того, такі фармацевтично готові форми можуть бути отримані за допомогою кожного з методів, добре відомих в області фармацевтики.

Фармацевтичні готові форми можуть бути призначені для введення будь-яким відповідним способом, наприклад, оральним (включаючи защічний і під'язичний), ректальним, назальним, топічним (включаючи защічний, під'язичний або трансдермальний), вагінальним або парентеральним (включаючи підшкірний, внутрім'язовий, внутрішньовенний або внутрішньодермальний) шляхом. Такі готові форми можуть бути отримані будь-яким методом, відомим в області фармацевтики, наприклад, приведенням активного інгредієнта в тісний контакт із носієм(ями) або ексципієнтом(ами).

Фармацевтичні готові форми для орального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць, таких як капсули або таблетки; порошоків або гранул; розчинів або суспензій у водній або неводній рідині; їстівних пін або кремів; рідких емульсій олій-у-воді або емульсій води-у-маслі.

Наприклад, для орального введення у формі таблеток або капсул активний лікарський компонент може комбінуватися з оральним нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як етанол, гліцерол, вода й аналогічні. Порошки виходять за допомогою здрібнювання сполуки до підходящого тонкого розміру й змішання з аналогічно здрібненим фармацевтичним носієм, таким як їстівний вуглевод, як, наприклад, крохмаль або маніт. Можуть також бути присутні смакові або ароматизуючі, консервуючі, диспергуючі й агенти, що офарблюють.

Капсули виготовляють за допомогою одержання порошкової суміші, як описано вище, і заповнення нею желатинових оболонкок. Перед операцією заповнення до порошкової суміші можуть додаватися гліданти (ковзні або сипучі агенти) і мастильні або сипучі агенти, такі як колоїдний двоокис кремнію, тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію або твердий поліетиленгліколь. Для поліпшення доступності медикаменту, коли капсула проковтується, може також додаватися дезінтегруючий або солюбілізуєчий агент, такий як агар-агар, карбонат кальцію або карбонат натрію.

Крім того, коли це бажано або необхідно, у суміш можуть вводитися підходящі зв'язуючі, мастильні, дезінтегруючі агенти й агенти, що офарблюють. Підходящі зв'язуючі включають крохмаль, желатин, натуральні або природні кукури, такі як глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяні підсолоджувателі, природні й синтетичні камеді, такі як камедь акації, трагакант або альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воски й аналогічні. Мастильні агенти, використані в даних дозованих одиницях, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію й аналогічні. Дезінтегратори включають, без обмеження, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову смолу й аналогічні. Таблетки формуються, наприклад, за допомогою приготування порошкової суміші, гранулювання або грудкування, додавання мастильного й дезінтегруючого агента й пресування в таблетки. Порошкова суміш виходить шляхом змішування сполуки, здрібненого підходящим шляхом з розріджувачем або основою, описаної вище, і, необов'язково, зі зв'язуючими, такими як карбоксиметилцелюлоза, альгінат, желатин або полівінілпіролідон, або інгібітором розчинення, таким як парафін, прискорювачем ресорбції, таким як четвертинна сіль, і/або агентом абсорбції, таким як бентоніт, каолін або дикальційфосфат. Порошкова суміш може гранулюватися за допомогою змочування зв'язуючим, таким як сироп, крохмальна паста, рослинний клей акації або розчини целюлозних або полімерних

матеріалів, і пропущення із силою через сито. Як альтернатива гранулюванню, порошкова суміш може пропускатися через таблетуючий пристрій, і грубі грудки, що утворилися в результаті, розбиваються на гранули. Гранули можуть змазуватися для запобігання прилипання до форм для утворення таблеток за допомогою додавання стеаринової кислоти, стеаратної солі, тальку або мінерального масла. Змазана суміш потім пресується в таблетки. Сполуки дійсного винаходу можуть також комбінуватися з вільно текучим інертним носієм і пресуватися в таблетки безпосередньо, не проходячи через стадії гранулювання або грудкування. Можуть забезпечуватися прозорі або непрозорі захисні покриття, що складаються з герметизуючого покритву із шелаку, покриття із цукру або полімерного матеріалу й полірувальні покриття з воску. Для того, щоб відрізнити різні дозовані одиниці, до цих покриттів можуть додаватися барвники.

Оральні текучі препарати, такі як розчини, сиропи й еліксири, можуть готуватися у формі дозованих одиниць так, що яка-небудь дана кількість містить задану кількість сполуки. Сиропи можуть готуватися шляхом розчинення сполуки в підходящому ароматизованому водяному розчині, при цьому еліксири готуються за допомогою використання нетоксичного спиртового носія. Суспензії можуть формуватися диспергуванням сполуки в нетоксичному носії. Можуть також додаватися солюбілізатори й емульгатори, такі як етоксильовані ізостеарилові спирти й ефіри поліоксидетиленсорбіту, консервуючі агенти, смакові добавки, такі як масло м'яти перцевої або природні підсолоджувачі або сахарин або інші штучні підсолоджувачі, і аналогічні.

Коли потрібно, готові форми дозованих одиниць для орального введення можуть мікроінкапсулюватися. Готові форми можуть характеризуватися пролонгуванням або відстроченим вивільненням активної речовини й виготовляти, наприклад, шляхом нанесення покриття або впровадження матеріалу у вигляді часток у полімери, віск або аналогічні.

Сполуки формули I або II і їхні солі, сольвати й фізіологічно функціональні похідні можуть також уводитися у формі ліпосомних доставочних систем, таких як дрібні одношарові пухирці, великі одношарові пухирці й багатшарові пухирці. Ліпосоми можуть утворюватися з різноманітних фосфоліпідів, таких як холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліні.

Сполуки формули I або II і їхні солі, сольвати й фізіологічно функціональні похідні можуть також доставлятися за допомогою використання моноклональних антитіл як індивідуальних носіїв, з якими з'єднуються молекули сполуки. Сполуки можуть також з'єднуватися з розчинними полімерами в якості здатних попадати в мету лікарських носіїв. Такі полімери можуть включати полівінілпіролідон, пірановий кополімер, полігідроксипропілметакриламідфенол, полігідроксидетиласпартамідфенол або поліетиленоксидполілізин, заміщений

пальмітоїльними залишками. Крім того, сполуки можуть зв'язуватися і; класом біорозкладних полімерів, корисних при досягненні регульованого вивільнення ліків, наприклад, полімолочною кислотою, полепсилонкапролактоном, полігідроксимасляною кислотою, складними поліортоєфірами, поліацеталами, полігідропіранами, поліціаноакрилатами й поперечно зшитими або амфіпатичними блок-кополімерами гідрогелів.

Фармацевтичні готові форми для трансдермального введення можуть бути представлені у вигляді дискретних шматочків наклеєного пластиру, призначеного для того, щоб залишатися в тісному контакті з епідермісом реципієнта протягом тривалого періоду часу. Наприклад, активний інгредієнт може доставлятися із пластиру за допомогою іонофорезу, [як описано в загальному в Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)].

Фармацевтичні готові форми для топічного введення можуть формуватися у вигляді мазей, кремів, суспензій, лосьйонів, порошків, розчинів, паст, гелів спреїв, аерозолів або масел.

Для лікування очей або інших зовнішніх тканин, наприклад, рота й шкіри, готові форми переважно застосовуються у вигляді топічної мазі або крему, коли він формується у вигляді мазі, активний інгредієнт може застосовуватися в парафіновій або водо-змішуваній основі мазі. Альтернативно, активний інгредієнт може формуватися у вигляді крему з основою крему олії-у-воді або основою воді-у-маслі.

Фармацевтичні готові форми для топічного введення в очі включають очні краплі, у яких активний інгредієнт розчинений або суспендований у підходящому носії, особливо у водному розчиннику.

Фармацевтичні готові форми для топічного введення в рот включають коржі, пастилки й полоскання для рота.

Фармацевтичні готові форми для ректального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторіїв або у вигляді клізм.

Фармацевтичні готові форми для назального введення, у яких носієм є тверда речовина, включають грубий порошок, що має розмір часток, наприклад, в інтервалі від 20 до 500 мікронів, що вводиться таким чином, при якому виробляється вдих, тобто за допомогою швидкої інгаляції через носовий прохід від контейнера з порошком, що тримають близько до носа. Підходящі готові форми, у яких носієм є рідина, для введення у вигляді назального спрею або у вигляді носових крапель, включають водні або масляні розчини активного інгредієнта.

Фармацевтичні готові форми для введення за допомогою інгаляції включають пили або тумани з тонких часток, які можуть виходити за допомогою різних типів дозованих, стислих аерозолів, небулайзерів (розпилювачів) або інсуффляторів.

Фармацевтичні готові форми для вагінального введення можуть бути представлені у вигляді песаріїв або вагінальних супозиторіїв, тампонів

кремів, гелів, паст, пін або готових форм, що розпорошуються, або спреїв.

Фармацевтичні готові форми для парентерального введення включають водні й неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити анти-оксиданти, буфери, бактеріостати й розчинені речовини, які роблять готову форму ізотонічною із кров'ю реципієнта, для якого вони призначені; і водні й неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуючі агенти й загущуючі агенти. Готові форми можуть бути представлені в одно-дозових або багато-дозових контейнерах, наприклад, герметизованих ампулах і пробірках, і можуть зберігатися у висушеному виморожуваному (ліофілізованому) стані, що вимагає лише додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед використанням. Імпровізовані ін'єкційні розчини й суспензії можуть бути приготовлені зі стерильних порошків, гранул і таблеток.

Варто розуміти, що на додаток до інгредієнтів, конкретно згаданих вище, готові форми можуть включати інші агенти, загальноприйняті в області, що має відношення до типу готової форми, про яку мова йде, наприклад, агенти, що підходять для орального введення, можуть включати смакові або ароматизуючі агенти.

Терапевтично ефективна кількість сполуки дійсного винаходу залежить від ряду факторів, що включають, наприклад, вік і вага пацієнта, точний стан, що вимагає лікування, і його вага, характер готової форми й спосіб введення, і, нарешті, перебуває на розсуді лікаря або ветеринара. Однак ефективна кількість сполуки формули I або II для лікування або профілактики захворювань еритроїдної і гематопоетичної систем, викликаних hYAK3 дисбалансом або зміненою активністю, що включають, але не обмежені ними, нейтропенію; анемії, що включають анемії внаслідок ниркової недостатності або хронічні захворювання, такі як аутоімунне захворювання або рак, і викликану лікарськими засобами або наркотиками анемію; поліцитемію; і мієлосупресію; звичайно становить в інтервалі від 0,1 до 100мг/кг ваги тіла реципієнта (ссавця) у день, і більш звичайно в інтервалі від 1 до 10мг/кг ваги тіла в день. Так, для дорослого ссавця вагою 70кг, активна кількість у день становить звичайно від 70 до 700мг, і дана кількість може даватися у вигляді разової дози в день, або більш звичайно у вигляді ряду (таких як двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести) під-доз у день, так щоб загальна денна доза була тією ж самою. Ефективна кількість солі або сольовату, або фізіологічно функціонального похідного сполуки може бути визначена як пропорція ефективної кількості сполуки формули I або II самої по собі. Мається на увазі, що подібні дози є відповідні йми для лікування інших станів, про які говориться вище.

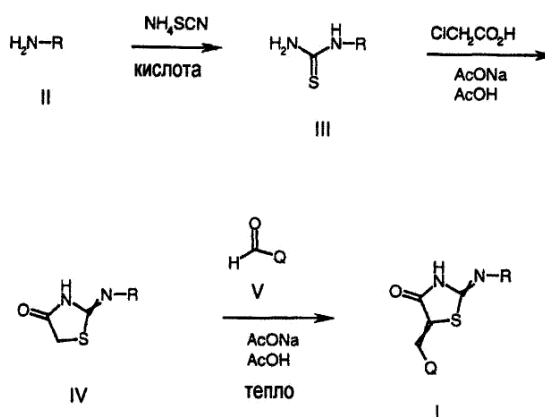
Спосіб одержання

Сполуки загальної формули I можуть бути отримані за допомогою методів, відомих в області органічного синтезу, як представлено частково наступними схемами синтезу. На всіх зі схем, наведених нижче, видно, що якщо буде потреба

відповідно до загальних принципів хімії, застосовуються захисні групи для чутливих або реакційноздатних груп. Захисні групи підбираються у відповідності зі стандартними методами органічного синтезу (T.W. Green and P.G.M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons). Дані групи видаляються на зручній стадії синтезу сполуки з використанням методів, які очевидні кваліфікованим фахівцям у даній області. Вибір процесів, а також умов реакції й послідовності їхнього проведення повинні узгоджуватися з одержанням сполук формули I. Кваліфікованим фахівцям у даній області зрозуміло, чи існує стереоцентр у сполуках формули I. Відповідно, дійсний винахід включає всі можливі стереоізмери й включає не тільки рацемічні сполуки, але також і індивідуальні енантіомери. Якщо бажано сполуки виділити у вигляді одного енантіомера, воно може бути отримане за допомогою стереоспецифічного синтезу або розщеплення або поділу кінцевого продукту або будь-якої зручної проміжної сполуки. Розщеплення кінцевого продукту, проміжного продукту або вихідного матеріалу може проводитися за допомогою будь-якого підходящого способу, відомого в даній області техніки. Дивіться, [наприклад, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E.L. Eliel, S.H. Wilen, і L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)].

Більш конкретно, сполуки формули I можуть бути отримані за допомогою процесу або Схеми А або В, або його варіанта. Будь-який кваліфікований фахівець у даній області може легко пристосувати процес або А або В так, щоб стехіометрія реагентів, температура, розчинники й інше оптимізували вихід бажаних продуктів.

Схема А

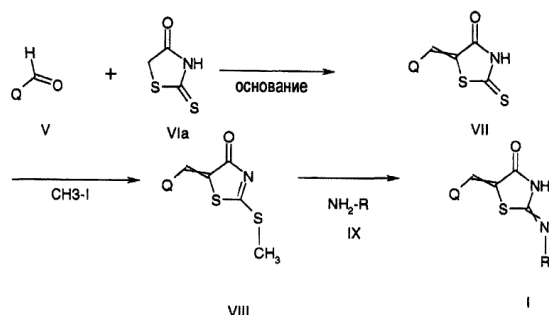


На схемі А суміш анілінового похідного формули II (1 еквівалент) і NH_4SCN (близько 1,3 еквіваленти) у кислоті (у типовому випадку 4N-HCl) нагрівається до кипіння зі зворотним холодильником при температурі близько 110°C протягом 6 годин. Після охолодження суміш обробляється водою, даний процес звичайно приводить до утворення твердої речовини, при наступному сушінні якого у вакуумі одержують сполуки формули II.

Суміш сполуки формули III, $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (1 еквівалент) і AcONa (1 еквівалент) в AcOH нагрівається до кипіння зі зворотним холодильником при температурі близько 110°C протягом 4 годин. Суміш виливається у воду, у результаті звичайно утвориться тверда речовина, що відділяється фільтруванням. Тверда речовина промивається розчинником, таким як метанол, даючи сполуки формули IV.

Суміш сполуки формули IV, альдегіду формули V (1 еквівалент), AcONa (3 еквіваленти) в AcOH нагрівається до кипіння зі зворотним холодильником при температурі близько 110°C протягом приблизно 10-48 годин. Після охолодження додається невелика порція води доти, поки не утвориться тверда речовина. Тверда речовина відфільтровується й промивається метанолом, при наступному сушінні якого у вакуумі одержують цільовий продукт формули I.

Схема B



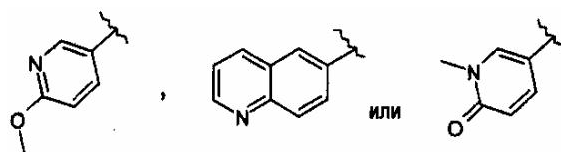
Відповідно до схеми B суміш альдегіду формули V (1 еквівалент), роданіна (1 еквівалент), ацетату натрію (близько 3 еквівалентів) і оцтової кислоти нагрівається при температурі близько 110°C протягом близько 48 годин. Реакційна суміш проохолоджується до кімнатної температури, даючи продукт формули VII.

Потім при кімнатній температурі до суспензії сполуки VII (1 еквівалент) у підходящому розчиннику, такому як етанол, додається підстава Hunig's (близько 2 еквівалентів) з наступним додаванням йодометану (близько 5 еквівалентів). Перемішування отриманої в результаті суспензії при кімнатній температурі протягом 3,5 годин приводить до утворення сполуки формули VIII.

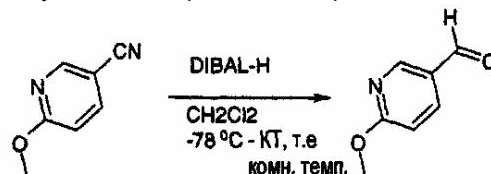
До суміші сполуки VIII і порошку MS4A додається амін формули IX (1-2 еквівалента) і етанол (дегідратований). Суміш нагрівається за допомогою мікрохвиль (SmithSynthesizer-Personal Chemistry) при температурі близько 110°C протягом близько 1200 секунд. Звичайно бажаний продукт формули I може виходити після очищення з виходом близько 20-90%.

На Схемах A і B значення R і Q є такими, як визначені у формулі I.

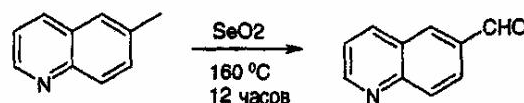
Всі вихідні матеріали є або відомими, промислово доступними, або можуть бути легко отримані за допомогою загальноприйнятих методів. Наприклад, альдегід формули V, у якому радикал Q має формулу



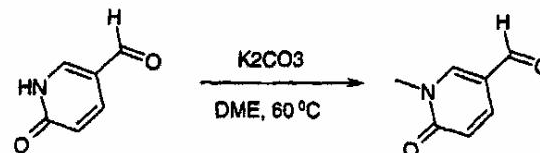
може бути вільно отриманий за допомогою наступних стандартних стадій реакції.



Дивіться Eur. J. Org. Chem., 1999, 2609-2621.



Дивіться J. Med. Chem., 2000, 43, 3878-3894.



[Дивіться J. Am. Chem. Soc., 1999, 121-6722-4723].

Відповідно до інших варіантів можуть бути також синтезовані додаткові сполуки винаходу, згідно яким спочатку виходять сполуки формули I за допомогою процесу схеми A або B (або його варіанта), і радикали Q і R у сполуках формули I, отриманих таким чином, далі перетворюються за допомогою загальноприйнятих прийомів органічних реакцій у різні Q і R групи. Що стосується таких альтернатив, дивіться схеми C, D і E.

Конкретні варіанти - приклади

Використані в даних процесах, схемах і прикладах символи й позначення погодяться з відповідними символами й позначеннями, використовуваними в сучасній науковій літературі, наприклад, в the Journal of the American Chemical Society або the Journal of Biological Chemistry. Стандартні однобуквені або трибуквені скорочення звичайно використовуються для позначення амінокислотних залишків, які передбачаються в L-конфігурації, якщо не зазначене інше. Якщо не зазначене інше, всі вихідні матеріали виходили від промислових постачальників і використалися без додаткового очищення.

Конкретно, у прикладах і в описі можуть використовуватися наступні скорочення:

г (грами);
мг (міліграми);
л (літри);
мл (мілілітри);
мкл (мікролітри);
psi (фунти на квадратний дюйм);
М (молярний);
мМ (мілімолярний);

i.v. або вв. (внутрішньовенно);
 Hz (герці);
 MHz (мегагерці);
 мол (молі);
 Ммол (мілімолі);
 rt або к.т. (кімнатна температура);
 хв. (хвилини);
 h або год. (години);
 mp (точка плавлення);
 TSC або TCX (тонкошарова хроматографія);
 Tr (час перебування);
 RP (зворотна фаза);
 MeOH (метанол);
 i-PrOH (ізопропанол);
 TEA (триетиламін);
 TFA (трифтороцтова кислота);
 TFAA (трифтороцтовий ангідрид);
 THF або ТГФ (тетрагідрофуран);
 DMSO або ДМСО (диметилсульфоксид);
 AcOEt (етилацетат);
 DME (1,2-диметоксигетан);
 DCM (дихлорметан);
 DCE (дихлоретан);
 DMF або ДМФ (N,N-диметилформамід);
 DMPU (N,N'-диметилпропіленсечовина);
 CDI (1,1-карбонілдіімідазол);
 IBCF (ізобутилхлорформат);
 HOAc (оцтова кислота);
 HOSu (N-гідроксисукцинімід);
 HOBT (1-гідроксибензотриазол);
 MCPBA (мета-хлорнадбензойна кислота);
 EDC (гідрохлорид етилкарбодіміда);
 BOC (трет-бутоксикарбоніл);
 PMOC (9-флуоренилметоксикарбоніл);
 DCC (дициклогексилкарбодімід);
 CBZ (бензилоксикарбоніл);
 Ac (ацетил);
 atm або атм. (атмосфери);
 TMSE (2-(триметилсиліл)етил);
 TMS (триметилсиліл);
 TIPS (триізопропілсиліл);
 TBS (т-бутилдиметилсиліл);
 DMAP (4-диметиламінопіридин);
 BSA (бичачий сироватковий альбумін);
 ATP (аденозинтрифосфат);
 HRP (пероксидаза хрому);
 DMEEM (Дульбекко модифіковане середовище Голка);
 HPLC (рідинна хроматографія високого тиску);
 BOP (біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфіновий хлорид);
 TBAF тетра-н-бутиламонійфторид);
 HBTU (гексафторфосфат О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію);
 HEPES (4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинетансульфонова кислота);
 DPPA (ди фенілфосфорилазид);
 fHNO₃ (димляча азотна кислота);
 EDTA (етиленадіамінтетраоцтова кислота).
 Всі посилання на ефір ставляться до диетилового ефіру, розсіл, або сольовий розчин відноситься до насиченого водяного розчину NaCl. Якщо не зазначене інше, всі температури виражені в °C (градусах Цельсія). Всі реакції проводяться в

інертній атмосфері при кімнатній температурі, якщо не зазначене інше.

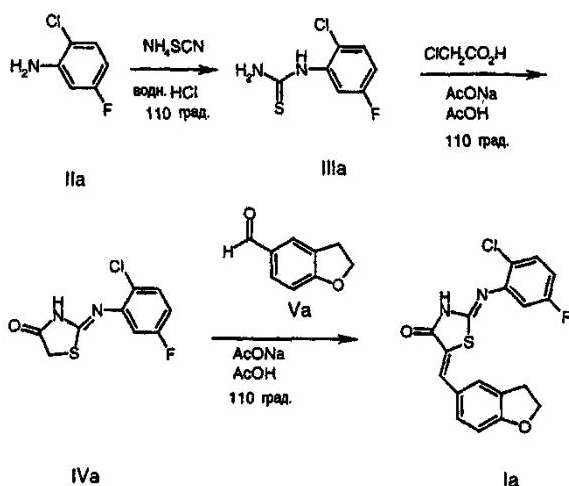
Спектри ¹H NMR (ЯМР) реєструвалися на приладі Varian VXR-300, Varian Unity-300, Varian-Unity-400, Bruker AVANCE-400 або General Electric QE-300. Хімічні зрушення виражені в частинах на мільйон (ppm, δ одиниці). Константи сполучення виражені в одиницях герців (Hz). Спектрограми розшаровування або розщеплення описують явні мультивалентності й позначаються як s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), quint (квінтет), m (мультиплет), br (розширений або широкий).

Мас-спектри низької роздільної здатності (MS) реєструвалися на JOEL JMS-AX505HA, JOEL SX-102, або SCIEX-APIiii спектрометри; LC-MS реєструвалися на micromass 2MD і Waters 2690; MS Мас-спектри високої роздільної здатності одержували з використанням JOEL SX-102A спектрометра. Всі мас-спектри виходили з використанням методів іонізації електророзпилення (ESit, хімічної іонізації (CI), електронного удару (EI) або бомбардування швидкими атомами (FAB). Інфрачервоні (IR або IK) спектри виходили на Nicolet FT-IR спектрометрі з використанням 1-мм NaCl комірки. Більшість реакцій контролювалося за допомогою тонкошарової хроматографії на 0,25мм E.Merck силікагельних пластинках (60F-254), візуалізувалися із використанням UV (УФ) світла, 5% етанольної фосфомолібденової кислоти або розчину п-анісового альдегіду. Флеш-солонічна хроматографія виконувалася на силікагелі (230-400меш, Merck).

Для ілюстрації регіохімія навколо подвійних зв'язків у хімічних формулах у Прикладах показана фіксованою для простоти подання; однак кваліфіковані фахівці в даній області добре розуміють, що сполуки природно допускають більше термодинамічно стабільну структуру навколо C=N (імінного) подвійного зв'язку, якщо вона існує в екзо-формі. Подальші сполуки можуть також існувати в ендо-формі. Як вказувалося вище, винахід охоплює, як ендо-, так і екзо-форми, так само, як і обидва регіоізомера навколо екзо-імінного зв'язку. Далі, передбачається, що навколо C=C подвійного зв'язку охоплюються й E , і Z ізомери.

Приклад 1

2(2-хлор-5-фторфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)ен) тіазолідин-4-он



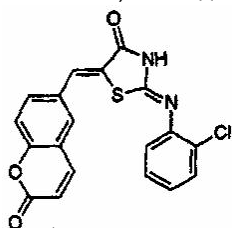
Суміш 2-хлор-5-фтораніліну Na (2,0г, 13,7ммоль) і 1,7г NH_4SCN в 4SJ-HCl (20мл) нагрівалася до кипіння зі зворотним холодильником при 110°C протягом 6 годин. Після охолодження суміш оброблялася водою, утворюючи тверду речовину, з наступним сушінням у вакуумі, даючи тіосечовину IIIa (870мг, 4,3ммоль). Суміш IIIa (870мг, 4,3ммоль), $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (400мг) і AcONa (350мг) в AcOH (5мл) нагрівалася до кипіння зі зворотним холодильником при 110°C протягом 4 годин. Суміш уливалася у воду, і тверда речовина, що утворюється, відділялася за допомогою фільтрування. Воно промивалося Меон, даючи імінотіазолідинон IVa (455мг, 1,9ммоль). Суміш IVa (98мг, 0,4ммоль), альдегіду Va (60мг, 0,4ммоль), AcONa (100мг) в AcOH (2мл) нагрівалася до кипіння зі зворотним холодильником при 120°C протягом 48 годин. Після охолодження невеликими порціями додавалася вода до утворення твердої речовини. Воно відфільтровувалося і промивалося Меон з наступним сушінням у вакуумі, даючи плановий продукт Ia (61мг, 0,16ммоль).

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3,21 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,06 (s br, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,58 (s br, 2H), 12,60 (s br, 1H) LC/MS m/z 375 ($M+1$), 377 ($M+3$)

Сполуки Прикладів 2-61,73-94 і 96 були отримані способом, описаним у Схемі А, аналогічним методом, описаному в Прикладі 1.

Приклад 2

2(2-хлорфеніліміно)-5-(2-оксо-2H-хромен-6-ілметилен)тіазолідин-4-он

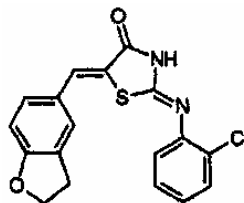


^1H NMR (DMSO-d_6) δ 6,52 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,13 (d,

1H), 12,73 (s br, 1H): LC/MS: m/z 383 ($M+1$), 385 ($M+3$)

Приклад 3

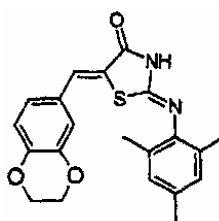
2(2-хлорфеніліміно)-5-(2-оксо-2H-хромен-6-ілметилен)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3,19 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,1-6 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 12,54 (brs, 1H): LC/MS: m/z 357 ($M+1$), 359 ($M+3$)

Приклад 4

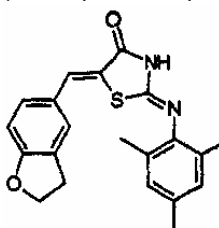
2(2-хлорфеніліміно)-5-(2-оксо-2H-хромен-6-ілметилен)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2,06 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 4,24 (dd, 4H), 6,94 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 12,5 (brs, 1H): LC/MS: m/z 381 ($M+1$)

Приклад 5

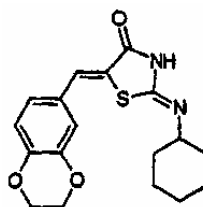
5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2,4,6-триметилфеніліміно)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2,05 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 12,5 (br s, 1H): LD/MS: m/z 365 ($M+1$)

Приклад 6

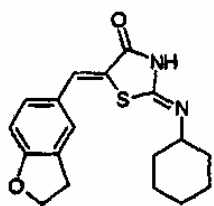
2-циклогексиліміно-5-(2,3-дигідробензо[1,6]діоксин-6-ілметилен)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1,18 (s br, 1H), 1,31 (m br, 2H), 1,59 (d br, 1H), 1,72 (s br, 2H), 1,93 (s br, 2H), 3,89 (br s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,50 (d br, 1H): LC/MS: m/z 345 ($M+1$)

Приклад 7

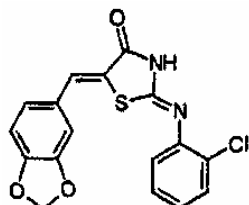
2-циклогексиліміно-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,19 (m br, 1H), 1,29 (m br, 2H), 1,57 (d br, 1H), 1,72 (s br, 2H), 1,91 (m br, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,89 (s br, 1H), 4,60 (t, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 9,45 (d, 1H); LC/MS: m/z 329 (M+1)

Приклад 8

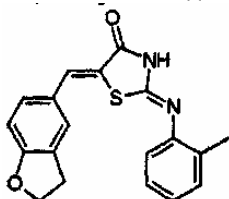
5-бензо[1,3]диоксол-5-ілметилєн-2-(2-хлорфєніліміно)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,08 (d, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,54 (s br, 1H); LC/MS: m/z 359 (M+1), 361 (M+3)

Приклад 9

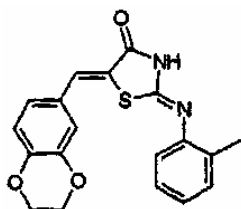
5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилєн)-2-о-толїлімінотіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,14 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 12,24 (s br, 1H); LC/MS: m/z 337 (M+1)

Приклад 10

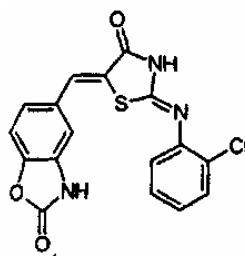
5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилєн)-2-о-толїлімінотіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,14 (s, 3H), 4,23 (d, 2H), 4,26 (d, 2H), 6,96 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 12,29 (s br, 1H); LC/MS: m/z 353 (M+1)

Приклад 11

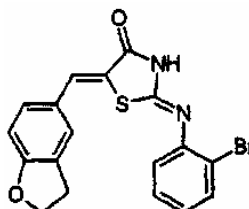
5-[2-(2-хлорфєніліміно)-4-оксотіазолідин-5-ілденметил]-3Н-бензооксазол-2-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,14 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 12,10 (s br, 1H); LC/MS: m/z 372 (M+1), 374 (M+3)

Приклад 12

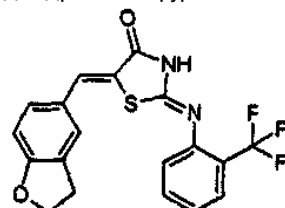
2-(2-бромфєніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилєн)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,19 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 12,51 (s br, 1H); LC/MS: m/z 401 (M), 403 (M+2)

Приклад 13

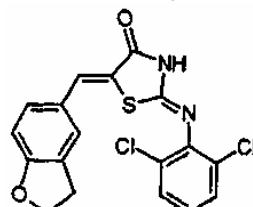
2-(2-трифторметилфєніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилєн)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,19 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 12,58 (s br, 1H); LC/MS: m/z 391 (M+1)

Приклад 14

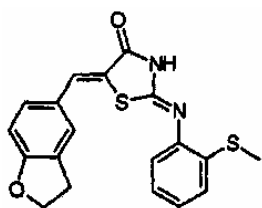
2-(2,6-дихлорфєніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилєн)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,20 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 12,77 (s br, 1H); LC/MS: m/z 391 (M+1), 393 (M+3)

Приклад 15

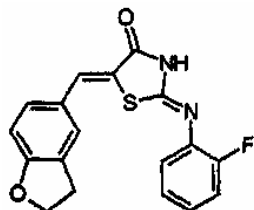
5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилєн)-2-(2-метилсульфанилфєніліміно)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,38 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 12,32 (s br, 1H); LC/MS: m/z 369 (M+1)

Приклад 16

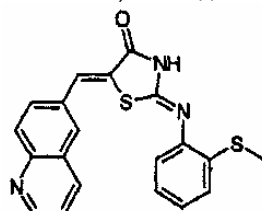
5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-2-(2-фторфеніліміно)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,20 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,61 (s, 1H); LC/MS: m/z 341 (M+1)

Приклад 17

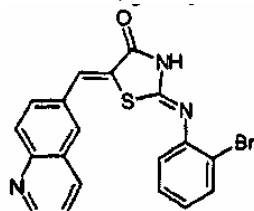
2-(2-метилсульфанилфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметил)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,40 (s, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,17-7,30 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,92 (m, 1H), 12,65 (s br, 1H); LC/MS: m/z 378 (M+1)

Приклад 18

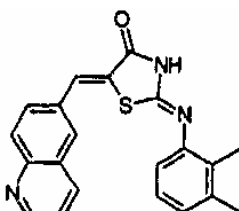
2-(2-бромфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметил)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,15 (t, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,1-6 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,93 (m, 1H), 12,77 (s br, 1H); LC/MS: m/z 410 (M), 412 (M+2)

Приклад 19

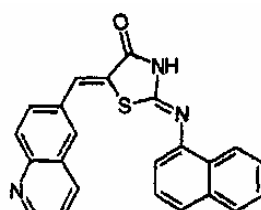
2-(2,3-диметилфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметил)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,07 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,92 (m, 1H); LC/MS: m/z 360 (M+1)

Приклад 20

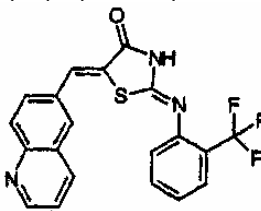
2-(нафтален-1-іліміно)-5-(хінолін-6-ілметил)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,17 (d, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,80 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,97 (t, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,90 (m, 1H); LC/MS: m/z 382 (M+1)

Приклад 21

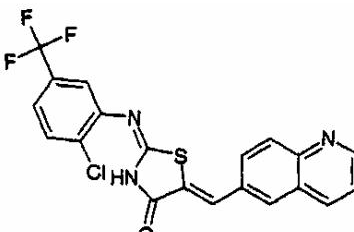
5-(хінолін-6-ілметил)-2-(2-трифторметилфеніліміно)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,23 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 12,80 (s br, 1H); LC/MS: m/z 400 (M+1)

Приклад 22

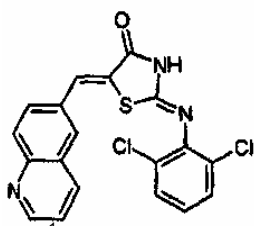
2-(2-хлор-5-трифторметилфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметил)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,50-7,60 (m br, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,70-7,95 (m br, 3H), 8,07 (d, 1H), 8,1-6 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,92 (m, 1H), 12,89 (s br, 1H); LC/MS: m/z 434 (M+1), 436 (M+3)

Приклад 23

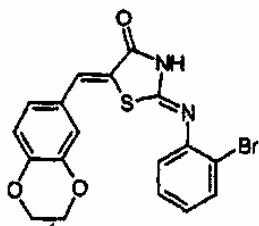
2-(2,6-дихлорфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметил)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,23 (t, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,84 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,1-6 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,93 (m, 1H), 13,01 (s br, 1H): LC/MS: m/z 400 (M+1), 402 (M+3)

Приклад 24

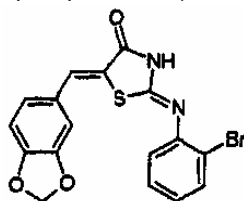
2-(2-бромфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилден)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4,25 (m, 4H), 6,97 (m, 3H), 7,13 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 12,60 (s br, 1H): LC/MS: m/z 417 (M), 419 (M+2)

Приклад 25

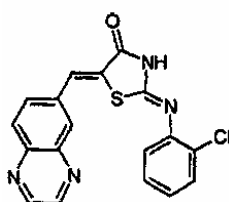
5-(бензо[1,3]діоксол-5-ілметилден)-2-(2-бромфеніліміно)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,09 (s, 2H), 7,03 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 12,60 (s br, 1H) 403

Приклад 26

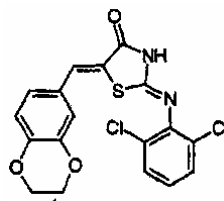
2-(2-хлорфеніліміно)-5-(хіноксалін-6-ілметилден)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,19 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,97 (s, 2H), 12,84 (s br, 1H): LC/MS: m/z 367 (M+1), 369 (M+3)

Приклад 27

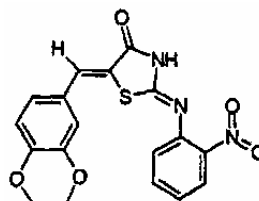
2-(2,6-дихлорфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилден)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4,25 (m, 4H), 6,97 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 12,84 (s br, 1H): LC/MS: m/z 407 (M+1), 409 (M+3)

Приклад 28

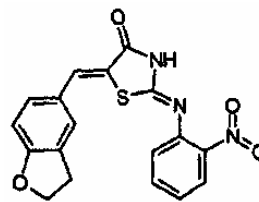
5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилден)-2-(2-нітрофеніліміно)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4,26 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 8,01 (d, 1H), 12,66 (s br, 1H): LC/MS: m/z 384 (M+1)

Приклад 29

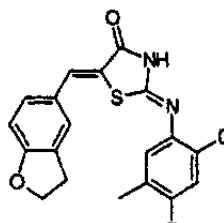
5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилден)-2-(2-нітрофеніліміно)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,20 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 12,63 (s br, 1H): LC/MS: m/z 368 (M+1)

Приклад 30

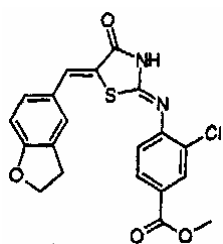
2-(2-хлор-4-фтор-5-метилфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилден)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,22 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,43 (s br, 1H): LC/MS: m/z 389 (M+1), 391 (M+3)

Приклад 31

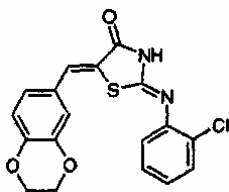
Метилловий ефір 3-хлор-4-[5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилден)-4-оксотіазолідин-2-іліденаміно]бензойної кислоти



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,20 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,57 (t, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,38 (m br, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,4 (s br, 1H); LC/MS: m/z 415 (M+1), 417 (M+3)

Приклад 32

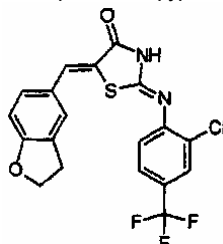
2-(2-хлорфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметил)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4,25 (dd, 4H), 6,94-7,01 (m, 3H), 7,1-6 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 12,6 (s br, 1H); LC/MS: m/z 373 (M+1), 375 (M+3)

Приклад 33

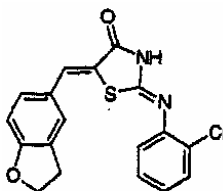
2-(2-хлор-4-трифторметилфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,20 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,37 (m, br), 7,40 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 12,68 (s br, 1H); LC/MS: m/z 425 (M+1), 427 (M+3)

Приклад 34

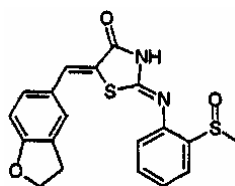
2-(4-бром-2-хлорфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,20 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,07 (s br, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,51 (m br, 2H), 7,76 (m br, 1H), 12,07 (s br, 1H); LC/MS: m/z 436 (M+1)

Приклад 35

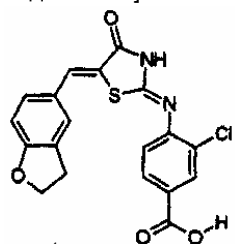
5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-2-(2-метансульфінілфеніліміно)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,68 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,80 (d, 1H); LC/MS: m/z 385 (M+1)

Приклад 36

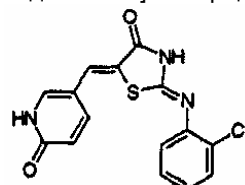
3-хлор-4-[5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-4-оксотіазолідин-2-ілденаміно]бензойна кислота



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,20 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,28 (m br, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,86 (s, 1H); LC/MS: m/z 401 (M+1), 403 (M-3)

Приклад 37

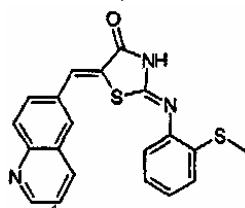
5-[2-(2-хлорфеніліміно)-4-оксотіазолідин-5-ілденметил]-1H-піридин-2-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,40 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,77 (s, 1H), 12,07 (s br, 1H); LC/MS: m/z 332 (M+1), 334 (M+3)

Приклад 38

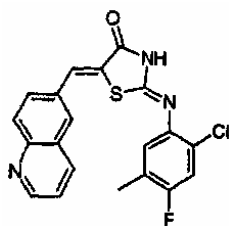
2-(2-метилсульфанілфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметил)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,40 (s, 3H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,92 (m, 1H), 12,56 (s br, 1H); LC/MS: m/z 378 (M+1)

Приклад 39

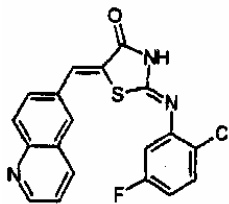
2-(2-хлор-4-фтор-5-метилфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметил)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,23 (s, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,1-6 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,93 (m, 1H), 12,39 (s br, 1H): LC/MS: m/z 398 (M+1), 400 (M+3)

Приклад 40

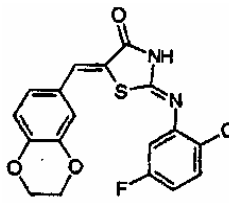
2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилєн)тіазолідин-4 он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,10 (s br, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,58 (m br, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,1-6 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 12,81 (s br, 1H), LC/MS: m/z 384 (M+1), 386 (M+3)

Приклад 41

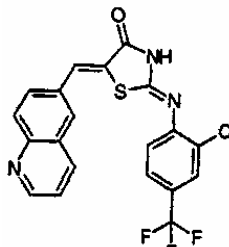
2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)-5-(2,3-дигідробензо[1-6]діоксин-6-ілметилєн)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4,26 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,05 (m br, 3H), 7,55 (m br, 2H), 12,65 (s br, 1H): LC/MS: m/z 391 (M+1), 393 (M+3)

Приклад 42

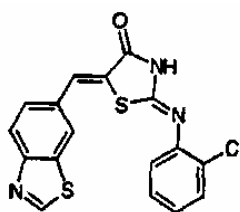
2-(2-хлор-4-трифторметилфеніліміно)-5-(хінолін-6-ілметилєн)тіазолідин-4 он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,41 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,94 (dd, 1H), 12,90 (s br, 1H): LC/MS: m/z 435 (M+1), 437 (M+3)

Приклад 43

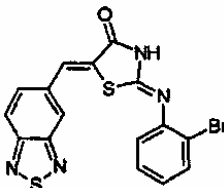
5-(Бензотіазол-6-ілметилєн)-2-(2-хлорфеніліміно)тіазолідин-4 он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,14 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,1-6 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 12,61 (s br, 1H): LC/MS: m/z 372 (M+1), 374 (M+3)

Приклад 44

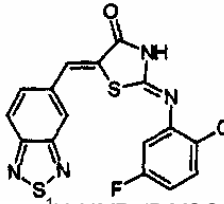
5-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-5-ілметилєн)-2-(2-бромфеніліміно)тіазолідин-4 он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,15 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 12,83 (s br, 1H): LC/MS: m/z 417 (M), 419 (M+2)

Приклад 45

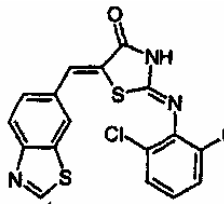
5-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-5-ілметилєн)-2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)тіазолідин-4 он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,11 (m, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 12,89 (s br, 1H): LC/MS: m/z 391 (M+1), 393 (M+3)

Приклад 46

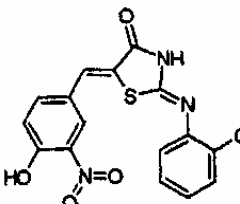
5-(Бензотіазол-6-ілметилєн)-2-(2,6-дихлорфеніліміно)тіазолідин-4 он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,23 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 12,98 (s br, 1H): LC/MS: m/z 406 (M+1), 408 (M+3)

Приклад 47

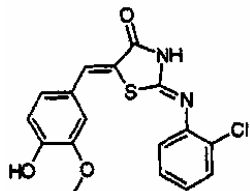
2-(2-хлорфеніліміно)-5-(4-гідрокси-3-нітробензилєн)тіазолідин 4 он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,14 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 11,75 (s br, 1H), 12,69 (s br, 1H): LC/MS: m/z 373 (M+1), 378 (M+3)

Приклад 48

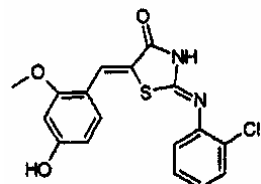
2-(2-хлорфеніліміно)-5-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,75 (s, 3H), 6,88 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 9,80 (s br, 1H), 12,30 (s br, 1H): LC/MS: m/z 361 (M+1), 363 (M+3)

Приклад 49

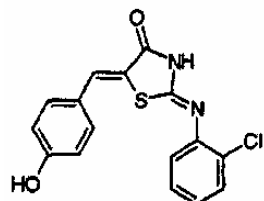
2-(2-хлорфеніліміно)-5-(4-гідрокси-2-метоксибензиліден)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,81 (s, 3H), 6,47 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 10,30 (s br, 1H), 12,21 (s br, 1H) 360

Приклад 50

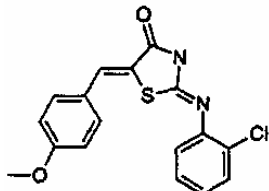
2-(2-хлорфеніліміно)-5-(4-гідроксибензиліден)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,86 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 10,20 (s br, 1H), 12,48 (s br, 1H): LC/MS: m/z 331 (M+1), 333 (M+3)

Приклад 51

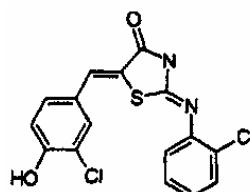
2-(2-хлорфеніліміно)-5-(4-метоксибензиліден)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,78 (s, 3H), 7,05 (d, 2H), 7,1-6 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 12,54 (s br, 1H): LC/MS: m/z 345 (M+1), 347 (M+3)

Приклад 52

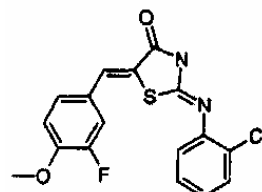
5-(3-хлор-4-гідроксибензиліден)-2-(2-хлорфеніліміно)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,06 (d, 1H), 7,1-6 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,55 (m, 3H), 11,02 (s br, 1H), 12,0 (s br, 1H): LC/MS: m/z 365 (M+1), 367 (M+3)

Приклад 53

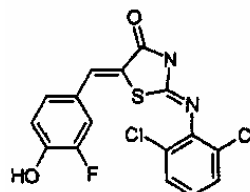
2-(2-хлорфеніліміно)-5-(3-фтор-4-метоксибензиліден)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,13 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 12,59 (s br, 1H) 362

Приклад 54

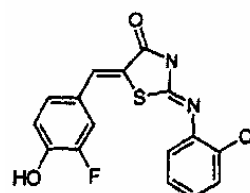
2-(2,6-дихлорфеніліміно)-5-(3-фтор-4-гідроксибензиліден)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,03 (t, 1H), 7,12 (m br, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,50 (m br, 3H), 12,08 (s br, 1H): LC/MS: m/z 383 (M+1), 385 (M+3)

Приклад 55

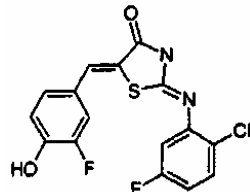
2-(2-хлорфеніліміно)-5-(3-фтор-4-гідроксибензиліден)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,05 (t, 1H), 7,1-6 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 10,67 (s br, 1H), 12,11 (s br, 1H): LC/MS: m/z 349 (M+1), 351 (M+3)

Приклад 56

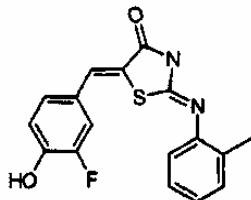
2-(2-хлор-5-фторфеніліміно)-5-(3-фтор-4-гідроксибензиліден)тіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,04-7,13 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 10,69 (s br, 1H), 12,00 (s br, 1H); LC/MS: m/z 367 (M+1), 369 (M+3)

Приклад 57

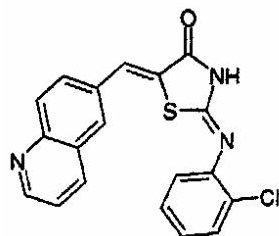
5-(3-фтор-4-гідроксибензиліден)-2-о-толilімінотіазолідин-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 21-6 (s, 3H), 6,94 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 10,66 (s br, 1H), 12,12 (s br, 1H); LC/MS: m/z 329 (M+1)

Приклад 58

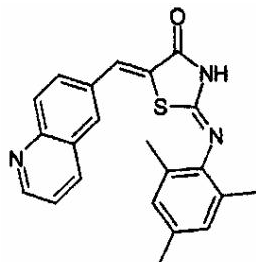
2-(2-хлорфеніліміно)-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-он



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 7,17-7,25 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,16 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J=7,8 Hz), 8,93 (m, 1H); LC/MS: m/z 366 (M+1)+, 364 (M-1)-

Приклад 59

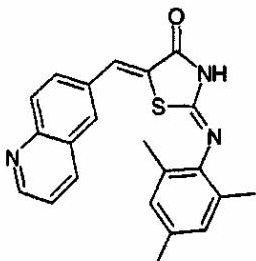
5-хінолін-6-ілметилен-2-(2,4,6-триметилфеніліміно)тіазолідин-4-он



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 2,15 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 6,95 (s, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,07 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,92 (m, 1H); LC/MS: m/z 374 (M+1)+, 372 (M-1)-

Приклад 60

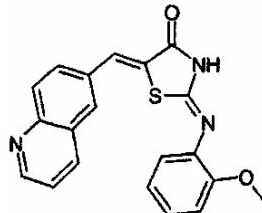
5-хінолін-6-ілметилен-2-о-толilімінотіазолідин-4-он



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 2,17 (s, 3H), 6,98 (m, 1H), 7,1-6 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,07 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J=7,6 Hz), 8,92 (m, 1H), 12,47 (m, 1H); LC/MS: m/z 346 (M+1)+, 344 (M-1)-

Приклад 61

2-(2-метоксифеніліміно)-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-он

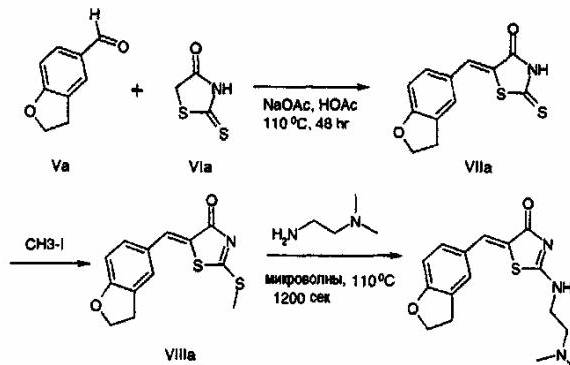
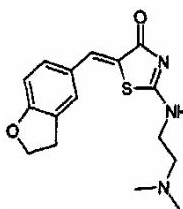


Суміш E, Z-ізомерів (співвідношення =3,0/1,0)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 3,78 (s, 2,25H), 3,90 (s, 0,75H), 6,97-7,28 (m, 3H), 7,56 (m, 0,75H), 7,62 (m, 0,25H), 7,81-7,86 (m, 2H), 7,94-8,24 (m, 3H), 8,42-8,51 (m, 1H), 8,92 (m, 0,75H), 8,96 (m, 0,25H), 12,44 (m, 1H); LC/MS: m/z 362 (M+1)+, 360 (M-1)-

Приклад 62

5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(2-диметиламіноетиламіно)тіазол-4-он



Суміш альдегіду формули Va (10ммоль), Роданіну VIa (10ммоль), ацетату натрію (30ммоль) і 10мл оцтової кислоти нагрівалася при 110°C протягом 48 годин. Реакційна суміш прохолоджувалася до кімнатної температури й фільтрувалася для збору осаду, що утвориться. Осад промивався оцтовою кислотою (1мл), метанолом (1мл) і сушився у вакуумі, даючи сполуки VIIa 3,9г (14,81ммоль).

До суспензії кімнатної температури сполуки VIIa (14,81ммоль) в 100мл етанолу додавали луг Hunig's (5,2мл, 29,85ммоль) з наступним додаванням йодметана (4,6мл, 73,9ммоль). Після перемішування отриманої в результаті суспензії

при кімнатній температурі протягом 3,5 годин осад відфільтровувався й промивався водою, даючи сполуки VIIIa 3,12г, (11,25ммоль) у вигляді первинної маси. Після випарювання фільтрату до залишку додавався метанол (10мл) і вода (10мл), і отримана в результаті суміш піддавалася впливу ультразвуку протягом 1хв. У ході процесу виходила вторинна маса сполуки, що відфільтровувалась. 0,8г, (2,89ммоль).

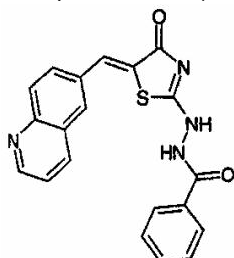
До суміші сполуки VIIIa (0,3ммоль) і MS4A (молекулярне сито для порошку 4 Ангстрем) (250мг) додавався диметиламіноетиламін (0,45ммоль) і етанол (1мл, дегідратований). Суміш нагрівалася мікрохвилями (SmithSynthesizer-Personal Chemistry) при 110°C протягом 1200 секунд. Відповідний продукт виходив з виходом 65% після очищення на SCX колонці.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 2,18 (s, 6H), 2,44 (t, 2H, J=6,6 Hz), 3,24 (t, 2H, J=8,6 Hz), 3,58 (t, 2H, J=6,6 Hz), 4,60 (t, 2H, J=8,6 Hz), 6,90 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,30-7,48 (m, 3H): LC/MS: m/z 318 (M+1)⁺, 316 (M-1)⁻

Сполуки Прикладів 63-72 виходили відповідно до процесу B, аналогічним способом, описаному в Прикладі 62.

Приклад 63

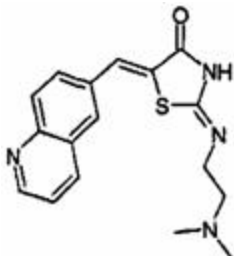
N'-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилден)-4,5-дигідротіазол-2-іл)гідрозид бензойної кислоти



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,49-7,63 (m, 4H), 7,84 (s, 1 H), 7,91-7,97 (m, 3H), 8,12 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,23 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,48 (d, 1H, J=7,8 Hz), 8,95 (m, 1H), 11,17 (s, 1H), 12,63 (br, 1H): LC/MS: m/z 375 (M+1)⁺, 373 (M-1)⁻

Приклад 64

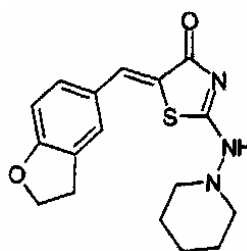
2-(2-диметиламіноетиліміно)-5-хінолін-6-ілметилентіазолідін-4-он



¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 2,80 (s, 6H), 3,24 (t, 2H, J=6,0 Hz), 3,94 (t, 2H, J=6,0 Hz), 7,57 (m, 1H), 7,88-7,91 (m, 2H), 8,04-8,08 (m, 2H), 8,37-8,45 (m, 2H), 8,86 (dd, 1H, J=1,8, 4,6 Hz), LC/MS: m/z 327 (M+1)⁺, 325 (M-1)⁻

Приклад 65

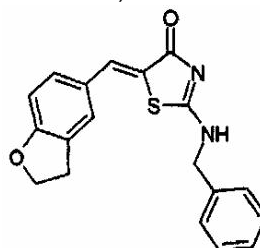
5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилден)-2-(піперидин-1-іламіно)тіазол-4-он



¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1-60 (br, 2H), 1,63 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 3,26 (t, 2H, J=8,6 Hz), 4,61 (t, 2H, J=8,6 Hz), 6,93 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,37 (dd, 1H, J=1,8, 8,4 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 11,68 (br, 1H), LC/MS: m/z 330 (M+1)⁺, 328 (M-1)⁻

Приклад 66

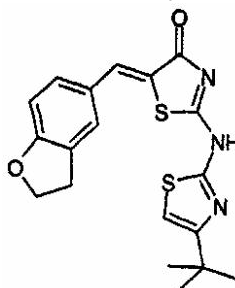
2-бензиламіно-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилден)тіазол-4-он



¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 3,25 (t, 2H, J=8,6 Hz), 4,60 (t, 2H, J=8,6 Hz), 4,73 (s, 2H), 6,92 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,29-7,57 (m, 8H), 9,97 (br, 1H), LC/MS: m/z 337 (M+1)⁺, 335 (M-1)⁻

Приклад 67

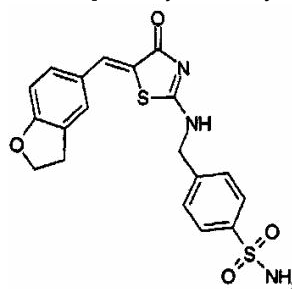
2-(4-трет-бутилтіазол-2-іламіно)-5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилден)тіазол-4-он



¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1,35 (s, 9H), 3,24 (t, 2H, J=8,6 Hz), 4,64 (t, 2H, J=8,6 Hz), 6,93 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,02 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H, J=1,8, 8,3 Hz), 7,57 (br, 1H), 7,65 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), LC/MS: m/z 386 (M+1)⁺, 384 (M-1)⁻

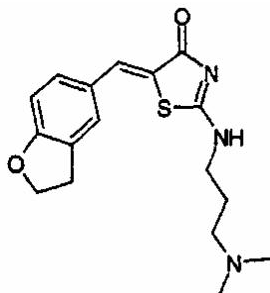
Приклад 68

4-[[5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилден)-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іламіно]метил]бензолсульфонамід



Приклад 69

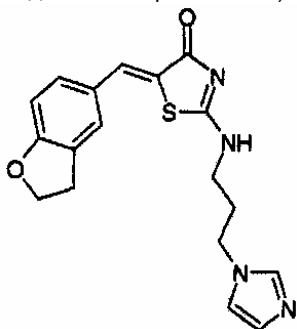
5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(3-диметиламінопропіламіно)тіазол-4-он



^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) ppm 1,74 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 2,25 (t, 2H, $J=6,8$ Hz), 3,24 (t, 2H, $J=8,6$ Hz), 3,51 (t, 2H, $J=6,8$ Hz), 4,61 (t, 2H, $J=8,6$ Hz), 6,91 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,57-7,52 (m, 3H), LC/MS: m/z 332 ($M+1$)+, 330 ($M-1$)-

Приклад 70

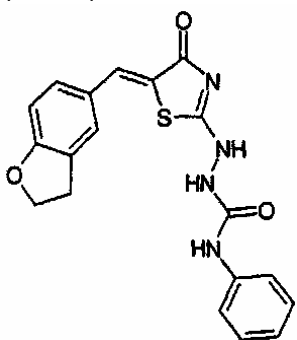
5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-2-(3-імідазол-1-ілпропіламіно)тіазол-4-он



^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) ppm 2,04 (m, 2H), 3,25 (t, 2H, $J=8,8$ Hz), 3,45 (t, 2H, $J=7,0$ Hz), 4,04 (t, 2H, $J=7,0$ Hz), 4,61 (t, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,91 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, $J=8,6$ Hz), 7,22 (t, 1H, $J=1,3$ Hz), 7,34 (dd, 1H, $J=1,5, 8,3$ Hz), 7,43 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 9,57 (br, 1H), LC/MS: m/z 355 ($M+1$)+, 353 ($M-1$)-

Приклад 71

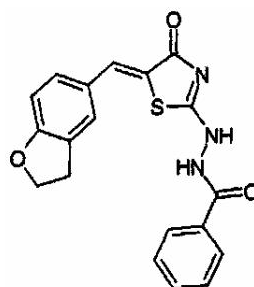
N^1 -[5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іл]гідрозид фенілкарбамінової кислоти



^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) ppm 3,26 (t, 2H, $J=8,8$ Hz), 4,62 (t, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,93-7,01 (m, 2H), 7,24-7,62 (m, 6H), 9,17 (s, 1H), LC/MS: m/z 381 ($M+1$)+, 378 ($M-1$)-

Приклад 72

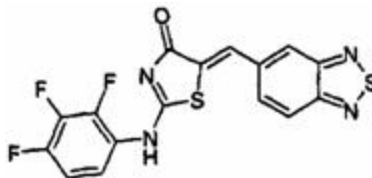
N^1 -[5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилен)-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іл]гідрозид бензойної кислоти



^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) ppm 3,23 (t, 2H, $J=8,6$ Hz), 4,60 (t, 2H, $J=8,6$ Hz), 6,91 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,37 (dd, 1H, $J=1,5, 8,3$ Hz), 7,47-7,61 (m, 5H), 7,90 (d, 2H, $J=7,3$ Hz), 11,08 (s, 1H), 12,49 (br, 1H), LC/MS: m/z 355 ($M+1$)+, 353 ($M-1$)-

Приклад 73

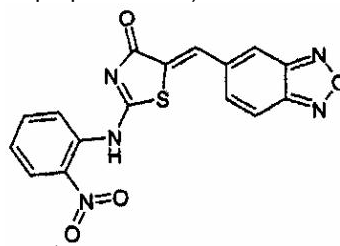
5-бензо[1,2,5]тіадазол-5-ілметилен-2-(2,3,4-трифторфеніламіно)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7,07 (m, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 12,84 (s, 2H), LC/MS: m/z 393 ($M+1$)

Приклад 74

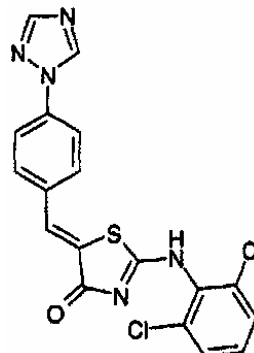
5-бензо[1,2,5]оксадіазол-5-ілметилен-2-(2-нітрофеніламіно)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7,33 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 12,97 (s br, 1H), LC/MS: m/z 368 ($M+1$)

Приклад 75

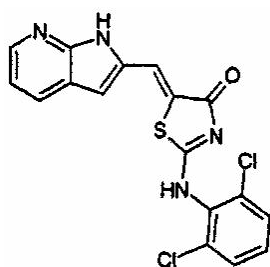
2-(2,6-дихлорфеніламіно)-5-(4-[1,2,4]тріазол-1-ілбензиліден)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7,23 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 12,99 (s br, 1H), LC/MS: m/z 416 ($M+1$)

Приклад 76

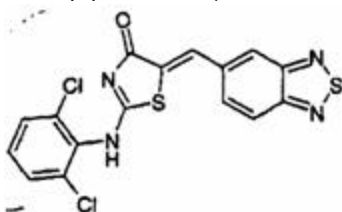
2-(2,6-дихлорфеніламіно)-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-ілметилеи)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,20-7,24 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 12,53 (s, 1H), 12,65 (s br, 1H), LC/MS: m/z 389 (M+1), 391 (M+3)

Приклад 77

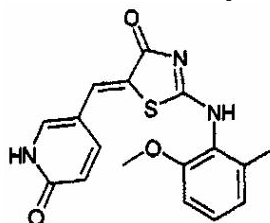
5-бензо[1,2,5]тіадіазол-5-ілметил-2-(2,6-дихлорфеніламіно)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,24 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 13,10 (s br, 1H), LC/MS: m/z 407 (M+1), 409 (M+3)

Приклад 78

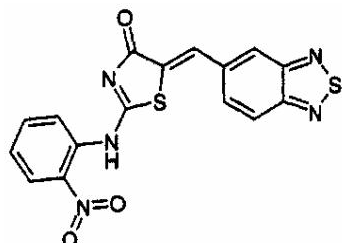
5-[2-(2-метокси-6-метилфеніламіно)-4-оксо-4H-тіазол-5-іліденмєйл]-1H-піридин-2-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,09 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 6,40 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 12,04 (s br, 1H), LC/MS: m/z 342 (M+1)

Приклад 79

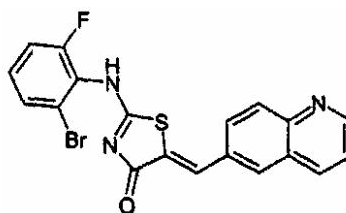
5-бензо[1,2,5]тіадіазол-5-ілметил-2-(2-нітрофеніламіно)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,34 (d, 1H), 7,40 (m br, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,90 (s br, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 11,98 (s br, 1H), LC/MS: m/z 384 (M+1)

Приклад 80

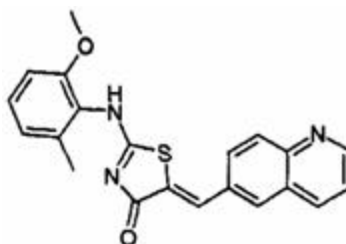
2-(2-бром-6-фторфеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,18 (q, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,1-6 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 12,98 (s br, 1H), LC/MS: m/z 428 (M), 430 (M+2)

Приклад 81

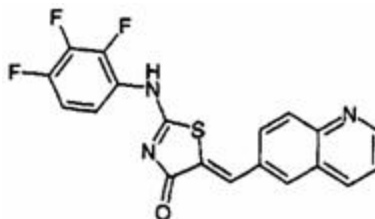
2-(2-метокси-6-метилфеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,10 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 12,02 (s br, 1H), LC/MS: m/z 376 (M+1)

Приклад 82

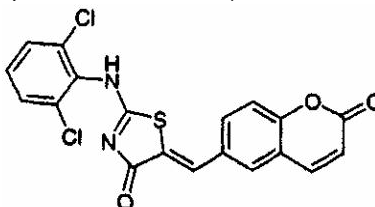
5-хінолін-6-ілметил-2-(2,3,4-трифторфеніламіно)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,06 (m, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,58 (q, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,93 (m, 1H), 11,99 (s br, 1H), LC/MS: m/z 386 (M+1)

Приклад 83

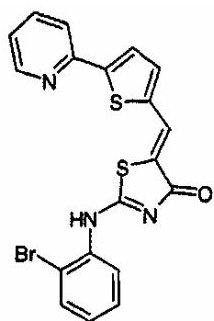
2-(2,6-дихлорфеніламіно)-5-(2-оксо-2H-хромен-6-ілметил)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,52 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 12,99 (s br, 1H), LC/MS: m/z 417 (M+1), 419 (M+3)

Приклад 84

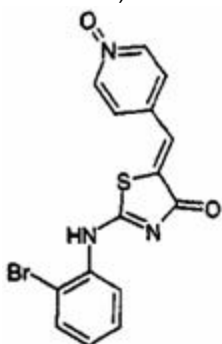
2-(2-бромфеніламіно)-5-(5-піридин-2-ілтіофен-2-ілметил)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,17 (t, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 12,65 (s br, 1H), LC/MS: m/z 442 (M), 444 (M+2)

Приклад 85

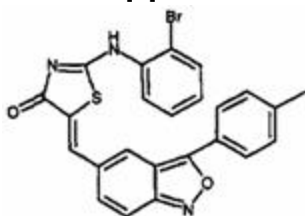
2-(2-бромфеніламіно)-5-(1-оксипіридин-4-ілметил)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,14 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 12,82 (s br, 1H), LC/MS: m/z 376 (M), 378 (M+2)

Приклад 86

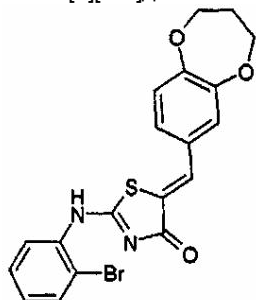
2-(2-бромфеніламіно)-5-(3-п-толілбензо[с]ізоксазол-5-ілметил)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,44 (t, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,72 (t, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,45 (s, 1H), 12,73 (s br, 1H), LC/MS: m/z 490 (M), 492 (M+2)

Приклад 87

2-(2-бромфеніламіно)-5-(3,4-дигідро-2H-бензо[б][1-6]діоксепін-7-ілметил)тіазол-4-он

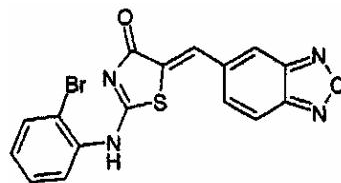


^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,10 (m, 2H), 4,16 (quint, 4H), 7,03 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 4H), 7,42 (t, 1H),

7,57 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 12,59 (s br, 1H), LC/MS: m/z 431 (M), 433 (M+2)

Приклад 88

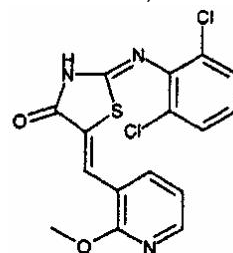
5-бензо[1,2,5]оксадіазол-5-ілметил-2-(2-бромфеніламіно)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,13 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,71 (t, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 12,92 (s br, 1H), LC/MS: m/z 401 (M), 403 (M+2)

Приклад 89

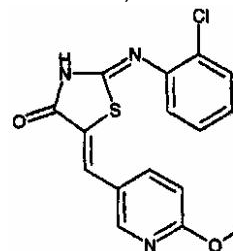
2-(2,6-дихлорфеніламіно)-5-(2-метоксипіридин-3-ілметил)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,88 (s, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 12,89 (s br, 1H), LC/MS: m/z 380 (M+1), 382 (M+3)

Приклад 90

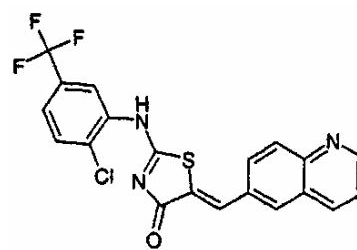
2-(2-хлорфеніламіно)-5-(6-метоксипіридин-3-ілметил)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,88 (s, 3H), 6,92 (d, 1H), 7,1-6 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,43 (dd, 1H), 12,66 (s br, 1H), LC/MS: m/z 346 (M+1), 348 (M+3)

Приклад 91

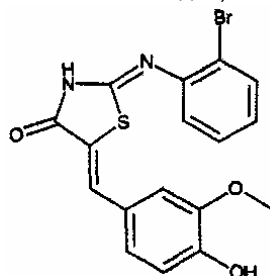
2-(2-хлор-5-трифторметилфеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилтіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,56 (m, 3H), 7,87 (m br, 3H), 8,06 (d, 1H), 8,1-6 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,92 (m, 1H), 12,89 (s br, 1H), LC/MS: m/z 434 (M+1), 436 (M+3)

Приклад 92

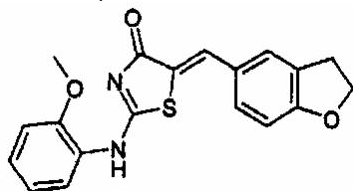
2-(2-бромфеніламіно)-5-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,75 (s, 3H), 6,87 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 9,77 (s br, 1H), LC/MS: m/z 405 (M), 407 (M+2)

Приклад 93

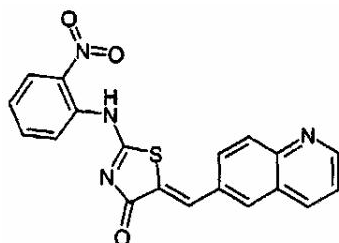
5-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметилден)-2-(2-метоксифеніламіно)тіазол-4-он



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,19 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,57 (t, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,98 (m br, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 11,0 (s br, 1H), LC/MS: m/z 353 (M+1)

Приклад 94

2-(2-нітрофеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-он

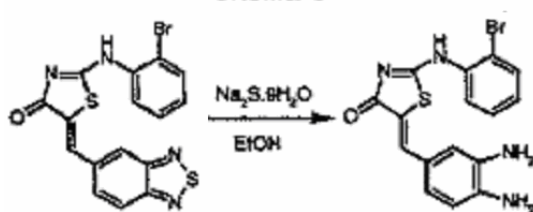


^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,24 (s br, 1H), 7,40 (s br, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,6с (m br, 2H), 7,89 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,91 (dd, 1H), LC/MS: m/z 377 (M+1)

Приклад 95

2-(2-бромфеніламіно)-5-(3,4-діамінобензиліден)тіазол-4-он

Схема С



Пример 44

Пример 95

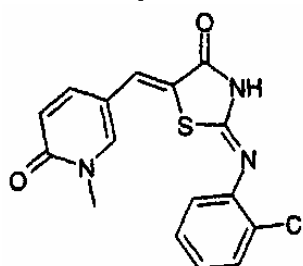
Суміш продукту сполуки Приклада 44 (380мг) і $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (600мг) в етанолі опромінювалася в мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 5 годин. Суміш уливалася у водяний розчин NH_4Cl , і жовтогарячий осад, що утворювався,

відфільтровувався. Промивання водою й наступним сушінням давали сполуки, зазначену в заголовку.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4,68 (s br, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,44-6,55 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), LC/MS: m/z 389 (M), 391 (M+2)

Приклад 96

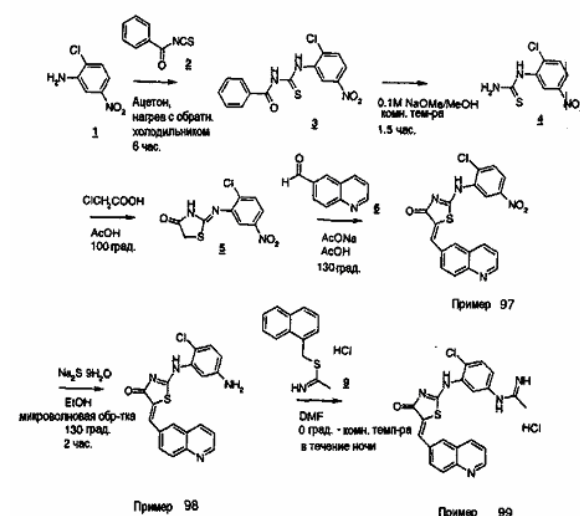
5-[2-(2-хлорфеніліміно)-4-оксотіазолідин-5-ілденметил]-1-метил-1H-піридин-2-он



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 3,45 (s, 3H), 6,48 (d, 1H, $J=9,6$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,19 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H, $J=2,6, 9,5$ Hz), 7,53 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 8,23 (d, 1H, $J=2,8$ Hz), 12,15 (br, 1H), LC/MS: m/z 346 (M+1)+, 344 (M-1)-

Синтез сполук Прикладів 97-99

Схема D



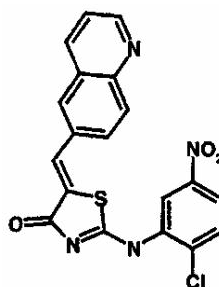
Пример 97

Пример 98

Пример 99

Приклад 97

2-(2-хлор-5-нітрофеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-он



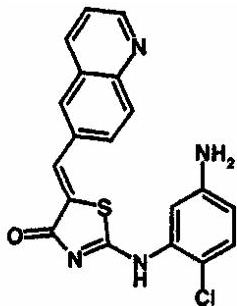
Суміш 2-хлор-5-нітроаніліну 1 (5,2г, 30ммоль) і бензоїл ізотіаціанагу 2 (5,4г, 33ммоль) в 40мл ацетону нагрівалася зі зворотним холодильником

протягом 6 годин, потім прохолоджувалася й видержувалася при кімнатній температурі. Виділена кристалічна тверда речовина збиралася за допомогою фільтрування й промивалася в ацетоні, а потім сушилася у вакуумі, даючи бензоїл тіосечовину 3 (9,4г, 28ммоль). 9,0г (26,8ммоль) бензоїл тіосечовина 3 оброблявся 600мл 0,1М розчином метилату натрію. Жовто-оранжевий розчин, що вийшов, видержувався при кімнатній температурі протягом ночі, потім нейтралізувався метанольним хлористим воднем до pH7. Отриманий у результаті розчин оброблявся 100мл води, і суміш концентрувалася до 200мл вакуумною перегонкою. Тверда речовина, що виділяється жовта кристалічна, збиралася за допомогою фільтрування. Після перекристалізації із суміші вода-ацетон (2:1) виходило 2,77г (119ммоль) тіосечовини 4. Суміш сполуки 4 (2,3г, 10ммоль) і $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (1,1г) в AcOH (20мл) нагрівалася при 100°C протягом ночі. Суміш уливалася у воду й тверду речовину, що утворилася, виділяли за допомогою фільтрування. Воно промивалося водою, даючи тіазолідинон 5 (1,65г, 6,1ммоль). Суміш сполуки 5 (272мг, 10ммоль), альдегіду 6 (157мг, 1,0ммоль) і AcONa (246мг, 3,0ммоль) в AcOH (10мл) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником при 130°C протягом 10 днів. Утворена тверда речовина збиралася фільтруванням і промивалася AcOH і водою з наступним сушінням у вакуумі, даючи продукт, зазначений у заголовку ($3 > 8\text{мг}$, 0,80ммоль).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,95 (s, 1H), 8,94 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09-8,04 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H), LC/MS: m/z 411 (M+1)

Приклад 98

2-(5-аміно-2-хлорфеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-он

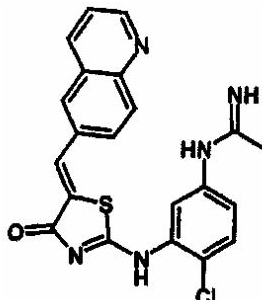


Суміш 2-(2-хлор-5-нітрофеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-она (100мг, 0,42ммоль) і нонагідрат сульфиду натрію (350мг, 1,66ммоль) в 4мл EtOH нагрівали за допомогою мікрохвиль (SmithSynthesizer-Personal Chemistry) при 130°C протягом 2 годин. Реакційна суміш прохолоджувалася до кімнатної температури й концентрувалася за допомогою вакуумної перегонки, потім додавалася вода, і суміш нейтралізувалася водяним розчином хлориду амонію. Тверда речовина, що утворилася, збиралася за допомогою фільтрування й промивалася водою з наступним сушінням у вакуумі, даючи продукт, зазначений у заголовку (33мг, 0,086ммоль).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,63 (s, 1H) 8,94 (m, 1H) 8,47 (d, 1H) 4,16 (s, 1H) 8,10 (d, 1H) 7,87 (dd, 1H) 7,84 (s, 1H) 7,56 (dd, 1H) 7,12 (d, 1H) 6,40 (d, 1H) 6,38 (s, 1H) 5,37 (s, 2H), LC/MS: m/z 381 (M+1)

Приклад 99

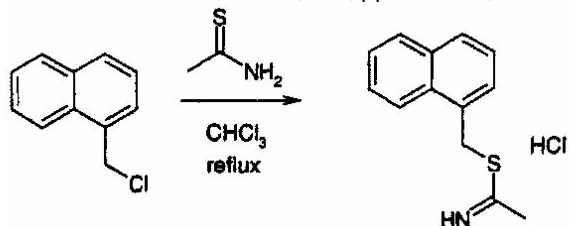
Хлорідрат N-[4-хлор-3-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилен-4,5-дигідротіазол-2-іламіно)феніл]ацетамідину



До перемішаного охолодженого (0град.) розчину 2-(5-аміно-2-хлорфеніламіно)-5-хінолін-6-ілметилентіазол-4-она (39,7мг, 0,1ммоль) у ДМФ (1мл) додавався хлорідрат тіоацетимідата 9 (28мг, 0,11ммоль). Суміш нагрівалася до кімнатної температури й перемішувалася протягом ночі. ДМФ виділявся за допомогою продувки газоподібним азотом, і отримане в результаті масло розчинялося метанолом. Нерозчинена тверда речовина збиралася фільтруванням і промивалася метанолом з наступним сушінням у вакуумі, даючи сполуку, зазначену в заголовку (14мг, 0,031ммоль).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,87 (s, 1H) 11,29 (s, 1H) 9,55 (s, 1H) 8,95 (rr, 1H) 8,67 (s, 1H) 8,44 (d, 1H) 8,18 (s, 1H) 8,09 (s, 1H) 7,89 (s, 1H) 7,87 (dd, 1H) 7,74 (c, 1H) 7,60 (dd, 1H) 7,22-7,15 (m, 2H) 2,31 (s, 3H), LC/MS: m/z 422 (M+1)

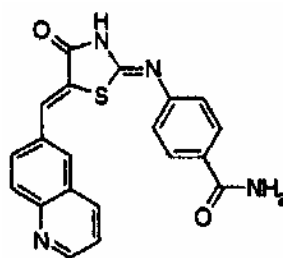
Примітка: Хлорідрат тіоацетимідата 9 був отриманий відповідно до процедури, описаної в Tetrahedron Letters, Vol.38, №2, pp.179-182,1997.



Сполуки Прикладів 100-109 виходили за аналогією із процесом, описаним у Схемі В і Прикладі 62.

Приклад 100

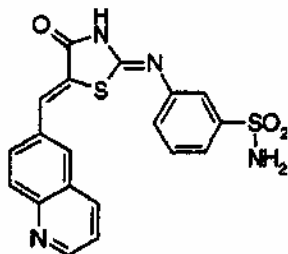
4-[[4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно]бензамід



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 7,11 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,82-8,04 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 11,86 (s, 1H), LC/MS: m/z 375 (M+1)+

Приклад 101

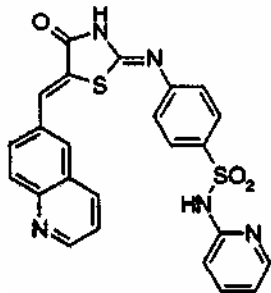
3-([4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно)бензолсульфонамід



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 7,40-8,70 (m, 5H), 7,82 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), LC/MS: m/z 411 (M+1)+

Приклад 102

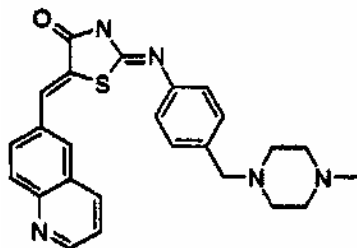
4-([4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно)-N-2-піридинилбензолсульфонамід



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 5,95 (s, 1H), 6,54 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,7-8,2 (m, 4H), 8,45 (m, 1H), 8,95 (m, 1H), LC/MS: m/z 488 (M+1)+

Приклад 103

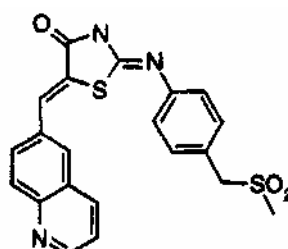
2-([4-(4-метил-1-піперазиніл)феніл]аміно)-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)-он



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 2,38 (s, 3H), 2,65 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,25 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,95 (m, 1H), LC/MS: m/z 444 (M+1)+

Приклад 104

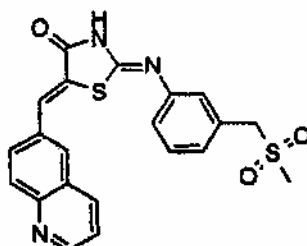
2-([4-((метилсульфоніл)метил)феніл]аміно)-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)-он



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 2,92 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,95 (m, 1H), 11,80 (s, 1H), LC/MS: m/z 424 (M+1)+

Приклад 105

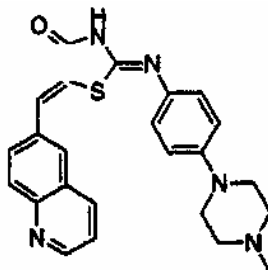
2-([3-((метилсульфоніл)метил)феніл]аміно)-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)-он



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 2,96 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,95 (m, 1H), 11,80 (s, 1H), LC/MS: m/z 424 (M+1)+

Приклад 106

2-([4-(4-метил-1-піперазиніл)феніл]аміно)-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)-он

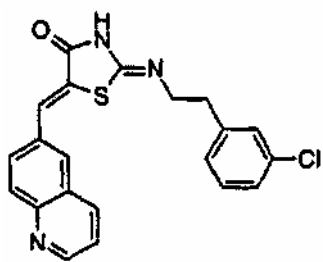


^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 2,25 (d, 4H), 3,28 (d, 4H), 3,35 (s, 3H), 6,98 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,95 (m, 1H), 11,80 (s, 1H), LC/MS: m/z 430 (M+1)+

Час перебування HPLC у наступних Прикладах застосовувалося по методу: Agilent Eclipse ODS 4,6(250мм, 1,5мл/хв., 5-95% суміш вода/ACN) протягом 10 хвилин.

Приклад 107

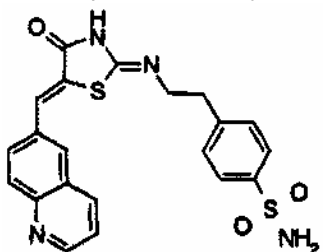
2-([2-(3-хлорфеніл)етил]аміно)-5-(6-хінолінілметиліден)-1,3-тіазол-4(5H)-он



HPLC Rt=4,74 хв. LC/MS: m/z 394 (M-1)+, 396 (M+1)+.

Приклад 108

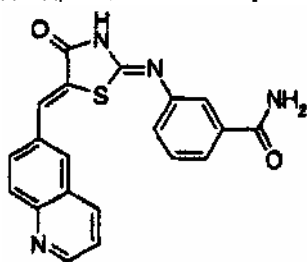
4-((2-([4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно)етил)бензолсульфонамід



HPLC Rt=3,49хв. LC/MS: m/z 439 (M+1)+.

Приклад 109

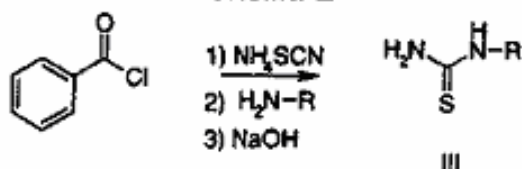
3-([4-оксо-5-(6-хінолінілметиліден)-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл]аміно)бензамід



HPLC Rt=3,57хв. LC/MS: m/z 375 (M+1)+.

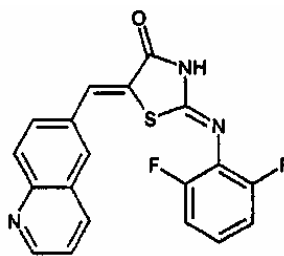
Сполуки в Прикладах 110-115 були отримані відповідно до Схеми А, причому з такою модифікацією, що тіосечовина формули III виходила відповідно до методу, [описаного Walczynski K. et al. в // Famaco 55 (2000) 569-574 (Схема Е), або Rasmussen, F.J. et.al. в Synthesis 1988, 456-459].

Схема Е



Приклад 110

2-[(2,6-дифторфеніламіно)метилєн]-5-хінолін-6-ілметилєнтіазолідин-4-он

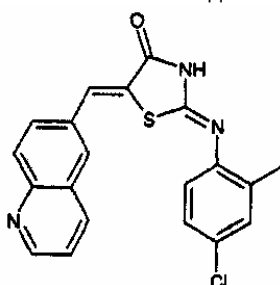


Бензоїл хлорид (5,44г, 38ммоль) по краплях додавався до розчину гіюціанату амонію (2,55г, 42,6ммоль) в ацетоні. Розчин нагрівався зі зворотним холодильником 10 хвилин, протягом яких по краплях додавався розчин 2,6-дифтораніліна (5,0г, 38,8ммоль) в ацетоні, і розчин нагрівався зі зворотним холодильником приблизно протягом 5 хвилин. Розчин потім уливався в 500мл води, і отримана в результаті тверда речовина осаджувалася. Тверда речовина, що виділяється кристалічна, збиралася фільтруванням і потім нагрівалася в розчині NaOH (3г в 50мл H₂O). Розчин підкислявся конц. HCl, потім злегка підлужувався з використанням конц. NH₄OH. Кристалічна тверда речовина з'являлася й збиралася, даючи (2,6-дифторфеніл)тіосечовину. Суміш тіосечовини (5,7г, 30,3ммоль), AcONa (2,43г) і ClCH₂CO₂H (2,86г) в AcOH (20мл) нагрівалася до кипіння зі зворотним холодильником при 130°C протягом 4 годин. Суміш уливалася у воду, і утворена тверда речовина відділялася фільтруванням. Воно промивалося водою, даючи бажаний тіазолідинон (сполуки Формули IV, у якому R представляє 2,6-дифторфеніл) (6,75г, 29,6ммоль). Суміш тіазолідинона (200мг, 0,8ммоль), 6-форміл хінолін (137мг, 0,8ммоль) і AcONa (211мг, 2,4ммоль) в AcCH (10мл) нагрівалася до кипіння зі зворотним холодильником при 130°C протягом 2 днів. До розчину додавалася вода й утворювалася тверда речовина, що збиралася фільтруванням і промивалася водою з наступним сушінням у вакуумі, даючи сполуки, зазначені в заголовку, у вигляді жовтої твердої речовини.

ES(+/-) MS m/e=368,0 (M+H). HPLC (rt) - 4,53 хв.

Приклад 111

2-[(2,6-дифторфеніламіно)метилєн]-5-хінолін-6-ілметилєнтіазолідин-4-он

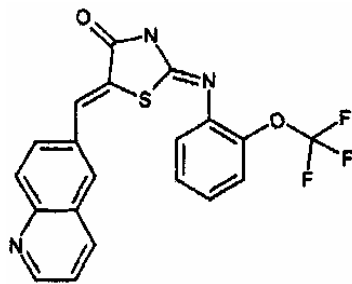


Сполуки одержані відповідно до способу Приклада 110, представленому вище, за винятком використання 4-хлор-2-метилфенілтіосечовини (2,00г, 9,98ммоль; комерційно доступна) як відповідної тіосечовини. Сполуки, зазначені в заголовку, представляли жовту тверду речовину.

ES(+/-) MS $m/e=379,8$ (M+H). HPLC (час перебув.) - 5,19хв.

Приклад 112

[2,4-дихлор-5-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-2-іліденаміно)фенокси]оцтова кислота

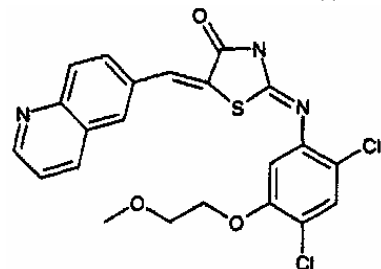


Сполуки одержані відповідно до способу Приклада 110, за винятком використання комерційно доступного бензоїлізотіоціанату замість одержання *in situ*. Твердий осад утворювався й збирався, даючи сполуки, зазначені в заголовку, у вигляді коричнево-жовтої твердої речовини.

ES(+/-) MS $m/e=416,0$ (M+H). HPLC (час перебув.) - 5,24хв.

Приклад 113

2-[2,4-дихлор-5-(2-метоксиетокси)феніліміно]-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-4-он

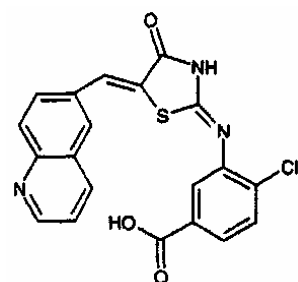


Сполуки одержані відповідно до способу Приклада 110, представленою вище, за винятком використання комерційно доступного бензоїлізотіоціанату замість одержання *in situ*. Твердий осад утворювався й збирався, даючи сполуки, зазначені в заголовку у вигляді жовтої твердої речовини.

ES(+/-) MS $m/e=474,2$ (M+H). HPLC (час перебув.) - 5,54хв.

Приклад 114

4-хлор-3-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-2-іліденаміно)(бензойна кислота

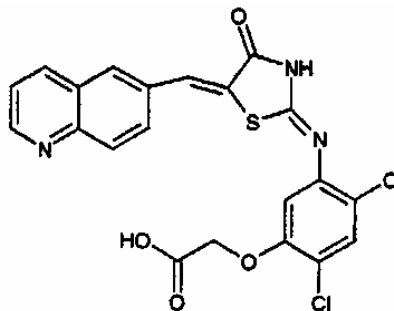


Сполуки одержані відповідно до способу Приклада 110, за винятком використання комерційно доступного бензоїлізотіоціанату

замість одержання *in situ*. Тіосечовина не кристалізувався, тому розчин видалявся у вакуумі й використався на тіазолідинової стадії. Натрієві солі відфільтровувались протягом даної стадії в той час як розчин НОАс був усе ще гарячим. Фінальна стадія давала твердий осад, що збирався, даючи сполуки, зазначені в заголовку, у вигляді білої твердої речовини. ES(+/-) MS $m/e=410,2$ (M+H). HPLC (час перебув.) - 4,12хв.

Приклад 115

[2,4-дихлор-5-(4-оксо-5-хінолін-6-ілметилентіазолідин-2-іліденаміно)фенокси]оцтова кислота



Сполуки одержані відповідно до Приклада 110, за винятком використання промислово доступного бензоїлізотіоціанату замість одержання його *in situ*. Первісний анілін (етильовий ефір 5-аміно-2,4-дихлорфенокси) оцтової кислоти, гідролізувався в кислоту за допомогою перемішування з NaOH. Тіосечовина не кристалізувалася, тому розчин видалявся у вакуумі й використався на стадії тіазолідинону. Натрієві солі відфільтровувались протягом даної стадії, поки розчин НОАс був ще гарячим. Кінцева стадія давала твердий осад, що збирався, даючи цільові сполуки у вигляді білої твердої речовини.

ES(+/-) MS $m/e=474,0$ (M+H). HPLC (rt) - 4,73 хв.

Біологічні методи й дані

Як продемонстровано характерними сполуками дійсного винаходу в Таблиці 1, сполуки дійсного винаходу мають цінні фармакологічні властивості внаслідок їхньої сильної здатності інгібувати фермент pYAK3-кіназу.

Аналізи фосфорилювання субстрату здійснювалися в такий спосіб:

Аналізи сцинтиляційної близькості YAK3 з використанням Ser164 основного білка мієліну в якості фосфоакцептора

Джерело пептидного субстрату Ser164. Біотинілюваний Ser164, S164A пептид(Біотиніл-LGGRDSRAGS*PMARR-OH), послідовність, що відбувається із С-кінця бичачого основного білка мієліну (MBP) з Ser162, заміщеним у вигляді Ala 162, закупався у фірми California Peptide Research Inc. (Napa, CA), і його чистота визначалася за допомогою HPLC. Фосфорилювання відбувається в положенні 164 (позначеному символом S* вище). Обчислена молекулярна маса пептиду становила 2166 дальтон. Твердий зразок розчиняли в 10мм у ДМСО, ділили на аліквоти і зберігали при -20°C до використання.

Джерело Ферменту:

hYAK3: Глютатион-8-Трансфераза (GST)-hYak3-His6, що містить амінокислотні залишки

124-526 YAK3 людини (амінокислотні залишки 124-526 послідовності SEQ ID NO 2 [упатенті США №6323318]), очищалися від системи експресії бакуловіруса в клітинах Sf9 з використанням хроматографії на колонку Глютатион-Сефароза 4В, з наступною хроматографією на колонку Ni-NTA-агароза. Звичайно досягалася чистота вище, ніж 65%. Зразки в 50мМ Трис, 150мМ NaCl, 10% гліцерину, 0,1% Тритона, 250мМ імідазола, 10-мМ β-меркаптоетанола, із рН 8,0 зберігалися до використання при -80°C.

Кіназний аналіз очищеного hYAK3: Аналізи проводилися на 96-ямкових (Costar, Catalog No.3789) або 384-ямкових планшетах (Costar, Catalog No.3705). Реакційні суміші (в 20, 25 або 40мкл обсязі) містили в кінцевих концентраціях 25мМ Нерес буфера, рН7,4; 10мМ MgCl₂; 10мМ β-меркаптоетанола; 0,0025% Tween-20; 0,001мМ АТР, 0,1мкКи [γ-³³P]АТР, очищену hYAK3 (7-14нг/аналіз; 4нМ кінцева); і 4мкМ Ser 164-пептиду. Сполуки, титровані в ДМСО, оцінювалися в концентраціях в інтервалі від 50мкМ до 0,5нМ. Кінцеві аналітичні концентрації ДМСО не перевищували 5%, приводячи в результаті до менш, ніж 15% втраті актив пості YAK3 щодо контролів без ДМСО. Реакційні суміші інкубувалися протягом 2 годин при кімнатній температурі, і реакції зупинялися додаванням 75мкл 0,19 мікрограмових кульок стрептавідіну для аналізу сцинтиляційної близькості (Amersham Pharmacia Biotech, Catalog No.RPNQ 0007) в PBS, рН7,4, 10мМ EDTA, 0,1% Тритон X-100, 1мМ АТР. В умовах аналізу, обумовлених вище, визначалося, що показник K_m (видимий) для АТР становив 7,2±2,4мкМ.

внаслідок хронічного захворювання, такого як аутоімунне захворювання, ВІЛ або рак, і викликаних лікарськими засобами або наркотиками анемії, мієлодиспластичного синдрому, апластичної анемії, мієлосупресії й цитопенії.

Сполуки формули I або II особливо придатні при лікуванні захворювань гематопоетичної системи, зокрема, анемії. Такі анемії включають анемію, обрану із групи, що включає апластичну анемію й мієлодиспластичний синдром. Такі анемії включають також ті, при яких анемія є наслідком первинного захворювання, обраного із групи, що складає з раку, лейкемії й лимфоми. Такі анемії включають також ті, при яких анемія є наслідком первинного захворювання, обраного з: хвороби, порушення або uszkodження нирок. Такі анемії включає ті, які є наслідком хіміотерапії або лікування опроміненням, зокрема, коли мова йде про хіміотерапії раку або AZT-лікуванні ВІЛ-інфекції. Такі анемії включають і ті, які є наслідком трансплантації кісткового мозку або трансплантації стовбурних клітин. Такі анемії також включають анемії новонароджених дітей. Такі анемії включають також анемії, які є наслідком вірусної, грибової, мікробної або паразитарної інфекції.

Сполуки формули I або II придатні також для підвищення числа червоних кров'яних клітин до нормального рівня. Таке підвищення бажано для різноманітних цілей, особливо для медичних цілей, таких як підготовка пацієнта до переливання крові й підготовка пацієнта до хірургічної операції.

Таблица 1

Сполуки Приклада №	Величини pIC ₅₀
18	++++
98	++++
58	+++
13	++
64	+

Напис

Величини pIC ₅₀	Символ
10-9	++++
8,99-8	+++
7,99-7	++
6,99-6	+

$$pIC_{50} = -\log_{10}(IC_{50})$$

Застосовність дійсного винаходу

Наведені вище біологічні дані ясно показують, що сполуки формули I або II є придатними для лікування або профілактики хворобливих станів, при яких залучені hYAK3 білки, особливо захворювань еритроїдної і гематопоетичної систем, включаючи, але не обмежуючись ними, анемії внаслідок ниркової недостатності або