



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92489 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/427

A61P 37/00

A61P 25/00

A61P 31/00

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

(54) ПОХІДНІ ТІАЗОЛУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) а200712867

(22) 24.05.2006

(24) 10.11.2010

(86) РСТ/ЕР2006/062592, 24.05.2006

(31) 05104418.8

(32) 24.05.2005

(33) EP

(31) 60/686,266

(32) 01.06.2005

(33) US

(46) 10.11.2010, Бюл.№ 21, 2010 р.

(72) КОВІНІ ДЕЙВІД, FR, КУАТТРОПАНИ АННА,
СН, ПОМЕЛЬ ВЕНСАН, FR, ДОБРЕ ЖЕРОМ, FR,
РЮКЛЕ ТОМАС, СН

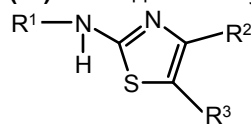
(73) ЛАБОРАТУАР СЕРОНО С.А., СН

(56) WO 2004/096797 A

WO 2005/021519 A

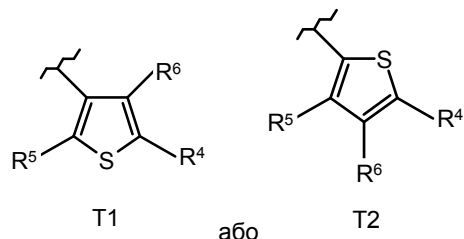
WO 2005047273 A

(57) 1. Похідне тіазолу формули (I)



(I)

де:

R¹ - вибраний з групи, яку складають Н або ацил,
факультативно заміщений ацил;R² - C₁-C₆-алкіл, факультативно заміщений C₁-C₆-
алкіл;R³ - вибраний з групи, яку складають тієнільні групи,
визначені як T1 та T2:

T1

або

T2

де:

R⁴ - вибраний з групи, яку складають

сульфонільна група SO₂-R, де R вибраний з групи, яку складають арил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкіл, заміщений галогенами, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₈-циклоалкіл, гетероциклоалкіл, гетероалкіл; факультативно заміщений арил, гетероарил, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₈-циклоалкіл, гетероциклоалкіл, гетероалкіл; аміноссульфонільна група SO₂-NRR', де кожен з R, R' незалежно від іншого вибраний з групи, яку складають водень, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₈-циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, гетероалкіл; факультативно заміщений C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₈-циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, гетероалкіл, та де R та R', спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, факультативно утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл; кожен із R⁵ та R⁶ незалежно від іншого вибраний з групи, яку складають Н, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл; факультативно заміщений C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл та галоген; та геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери та рацемічні форми, а також фармацевтично прийнятні солі цих сполук.

2. Похідне тіазолу за п. 1, де R¹ - ацетил.3. Похідне тіазолу за пп. 1 або 2, де R² - метил.4. Похідне тіазолу за будь-яким із пп. 1-3, де R³ - тієнільна група T1.5. Похідне тіазолу за будь-яким із пп. 1-3, де R³ - тієнільна група T2.6. Похідне тіазолу за будь-яким із попередніх пунктів, де R⁴ - сульфонільна група SO₂-R.7. Похідне тіазолу за будь-яким із пп. 1-5, де R⁴ - аміноссульфонільна група SO₂-NRR'.8. Похідне тіазолу за будь-яким із попередніх пунктів, де R⁵ та R⁶ - Н.

9. Похідне тіазолу за будь-яким із попередніх пунктів, вибране з групи, яку складають такі сполуки:

N-(4-метил-5-{5-[(проп-2-ін-1-іламіно)сульфоніл]-2-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;

N-(5-{5-[(4-ацетилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-2-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;

(13) C2

(11) 92489

(19) UA

N-{5-[5-({[2-(диметиламіно)етил]аміно}сульфоніл)-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-[4-метил-5-(5-({[1-метилпіперидин-4-іл]аміно}сульфоніл)-2-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-[5-(5-({[2-(диметиламіно)етил](метил)аміно}сульфоніл)-2-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 5-(2-аміно-4-метил-1,3-тіазол-5-іл)-N-(2-морфолін-4-ілетил)тіофен-2-сульфонамід;
 метил-5-({[4-метил-5-(5-({[2-морфолін-4-ілетил]аміно}сульфоніл)-2-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]аміно}-5-оксепентаноат;
 N-(4-метил-5-{5-([4-метилпіперазин-1-іл]сульфоніл)-2-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-[4-метил-5-(5-({[2-морфолін-4-ілетил]аміно}сульфоніл)-2-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-{5-[5-({[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}сульфоніл)-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-{4-метил-5-[5-(піперазин-1-ілсульфоніл)-2-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N²-({[5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл]сульфоніл)-N¹-метилгліцинамід;
 N-{5-[5-({[2-(ацетиламіно)етил]аміно}сульфоніл)-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-{5-[5-({[2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метил]аміно}сульфоніл)-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 метил-N-({[5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл]сульфоніл)серинат;
 N-({[5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл]сульфоніл)серин;
 N-[5-(5-({[2,3-дигідроксипропіл]аміно}сульфоніл)-2-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-(5-{5-([диметиламіно]сульфоніл)-2-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-{4-метил-5-[5-({метил[2-(метиламіно)етил]аміно}сульфоніл)-2-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-[5-(5-({[2-(діетиламіно)етил](метил)аміно}сульфоніл)-2-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-[5-(5-({[2-(метоксіетил)(метил)аміно}сульфоніл)-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-[5-(5-({[2-(диметиламіно)етил](етил)аміно}сульфоніл)-2-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-{5-[5-({[2-(диметиламіно)етил]аміно}сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-[4-метил-5-(5-({[2-морфолін-4-ілетил]аміно}сульфоніл)-3-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-[4-метил-5-(5-({[2-піперидин-1-ілетил]аміно}сульфоніл)-3-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-{4-метил-5-[5-(піперазин-1-ілсульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-{5-[5-({[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-[4-метил-5-(5-({[1-метилпіперидин-4-іл]аміно}сульфоніл)-3-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;

N-(4-метил-5-{5-([4-метилпіперазин-1-іл]сульфоніл)-3-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 трет-бутил-[1-({[4-2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл]сульфоніл)піперидин-4-іл]метилкарбамат;
 N-(5-{5-([3-гідроксипіролідин-1-іл]сульфоніл)-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-[5-(5-({[3-гідроксипропіл]аміно}сульфоніл)-3-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-[5-(5-({[цис-4-гідроксициклогексил]аміно}сульфоніл)-3-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-(5-{5-([4-метоксипіперидин-1-іл]сульфоніл)-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-[4-метил-5-(5-({[4-(метиламіно)піперидин-1-іл]сульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-[5-(5-({[2-(диметиламіно)етил](метил)аміно}сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-[5-(5-({[1S,5S,7S]-7-(гідроксиметил)-6,8-діокса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]сульфоніл)-3-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-[5-(5-({[2-гідроксіетил]аміно}сульфоніл)-3-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-(5-{5-([4-гідроксипіперидин-1-іл]сульфоніл)-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-[5-(5-({[2,3-дигідроксипропіл]аміно}сульфоніл)-3-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід;
 N-(4-метил-5-{5-([1H-тетразол-5-іламіно]сульфоніл)-3-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(4-метил-5-[5-(піролідин-1-ілсульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 4-метил-5-{5-([4-метилпіперазин-1-іл]сульфоніл)-3-тієніл}-1,3-тіазол-2-амін;
 метил-5-([4-метил-5-{5-([4-метилпіперазин-1-іл]сульфоніл)-3-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-5-оксепентаноат;
 1-([4-(2-аміно-4-метил-1,3-тіазол-5-іл)-2-тієніл]сульфоніл)піперидин-4-ол;
 N-(4-метил-5-[5-(морфолін-4-ілсульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(5-{2-хлор-5-([4-метилпіперазин-1-іл]сульфоніл)-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(5-{5-([3-гідроксипіперидин-1-іл]сульфоніл)-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід;
 N-(5-{5-([аліламіно]сульфоніл)-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід.
 10. Похідне тіазолу за будь-яким із пп. 1-9 для застосування як лікарський засіб.
 11. Застосування похідного тіазолу за будь-яким із пп. 1-9, а також його ізомерів та сумішей цих сполук для виготовлення лікарського засобу для профілактики та/або лікування аутоімунних захворювань та/або запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, бактеріальних або вірусних інфекцій, алергії, астми, панкреатиту, одночасної недостатності кількох органів, ниркових захворювань, агрегації тромбоцитів, раку, трансплантації, порушення рухливості сперматозоїдів, дефіциту еритроцитів, відторгнення трансплантата або ушкоджень легень.
 12. Застосування за п. 11, причому згадані захворювання вибрані з групи, яку складають розсіяний склероз, псоріаз, ревматоїдний артрит, системний

червоний вовчак, запальне захворювання кишечника, запалення легенів, тромбоз або інфекції/запалення мозку, наприклад, менінгіт або енцефаліт.

13. Застосування за п. 11, причому згадані захворювання вибрані з групи, яку складають захворювання Альцгеймера, захворювання Гантінгтона, травма ЦНС, інсульт або ішемічні стани.

14. Застосування за п. 11, причому згадані захворювання вибрані з групи, яку складають атеросклероз, гіпертрофія серця, дисфункція серцевих міоцитів, підвищений кров'яний тиск та звуження кровоносних судин.

15. Застосування за п. 11, причому згадані захворювання вибрані з групи, яку складають хронічне обструктивне легеневе захворювання, спричинений анафілактичним шоком фіброз, псоріаз, алергічні захворювання, астма, інсульт або ішемічні стани, ішемія-реперфузія, агрегація/активація

тромбоцитів, атрофія/гіпертрофія скелетних м'язів, рекрутмент лейкоцитів у ракову тканину, ангиогенез, інвазійні метастази, меланома, саркома Капоші, гострі та хронічні бактеріальні та вірусні інфекції, сепсис, відторгнення трансплантата, гломерулосклероз, гломерулонефрит, прогресуючий нирковий фіброз, ендотеліальні та епітеліальні ураження при запаленнях легенів або загальних дихальних шляхів легенів.

16. Застосування за будь-яким із пп. 11-15, причому лікування полягає у модулюванні, зокрема інгібуванні, активності кінази PI3.

17. Застосування за п. 16, причому згадана кіназа PI3 є кіназою PI3γ.

18. Фармацевтична композиція, що містить щонайменше одне похідне тіазолу за будь-яким із пп. 1-9 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

Галузь застосування винаходу

Цей винахід стосується застосування похідних тіазолу Формули (I) для лікування та/або профілактики аутоімунних захворювань та/або запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, бактеріальних або вірусних інфекцій, алергії, астми, панкреатиту, одночасної недостатності кількох органів, ниркових захворювань, агрегації тромбоцитів, раку, трансплантації, порушення рухливості сперматозоїдів, дефіциту еритроцитів, порушень рухливості сперматозоїдів, відторгнення трансплантата або ушкоджень легенів. Зокрема, цей винахід стосується застосування похідних тіазолу для модулювання, особливо інгібування, активності або функції фосфоінозитид-3-кіназ (PI3K).

Передумови створення винаходу

Фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) відіграють вирішальну сигнальну роль у проліферації клітин, тривалості життя клітин, васкуляризації, транспорті через мембрани, переносі глюкози, розростанні нейритів, забезпеченні гофрування мембран, продукуванні пероксидів, реорганізації актину та хемотаксисі (Кентлі - Cantley, 2000, Science, 296, 1655-1657; Ванхазебрук та ін. - Vanhaesebroeck et al., 2001, Annu. Rev. Biochem., 70, 535-602).

Терміном PI3K позначається група ліпідкіназ, яка у ссавців складається з восьми ідентифікованих PI3K, яка поділяється на три підгрупи відповідно до їх будови та специфічності до субстратів.

Терміном PI3K позначається група ліпідкіназ, яка у ссавців складається з восьми ідентифікованих PI3K, яка поділяється на три підгрупи відповідно до їх будови та специфічності до субстратів.

Клас PI3K групи I складається з двох підгруп - класу IA та класу IB.

Клас IA включає регуляторну одиницю з молекулярною масою 85 кДа (яка відповідає за взаємодію протеїнів із протеїнами шляхом взаємодії домена Src-гомології 2 (SH2) із фосфотирозиновими залишками інших протеїнів) та каталітичну субодиницю з молекулярною масою 110 кДа. У цьому класі існують три каталітичні форми (p100α, p110β

та p110δ) та п'ять регуляторних ізоформ (p85α, p85β, p55γ, p55α та p50α).

PI3K класу IB стимулюються βγ-субодиницями протеїну G гетеродимерних G-протеїнів. Єдиним ідентифікованим членом класу IB є PI3Kγ (каталітична субодиниця p110γ у комплексі з регуляторним протеїном молекулярної маси 101 кДа, p101).

PI3K класу II включають ізоформи α, β та γ, які мають молекулярну масу приблизно 170 кДа та характеризуються присутністю C-кінцевого домена C2.

Клас III PI3K включає фосфатидинозит-специфічні 3-кінази.

Еволюційно збережені ізоформи p110α та β експресуються у різноманітних тканинах, тоді як ізоформи δ та γ експресуються більш специфічно у гемопоетичній системі клітин, у клітинах гладких м'язів, міоцитах та клітинах ендотелію (Ванхазебрук та ін. - Vanhaesebroeck et al., 1997, Trends Biochem. Sci., 22(7), 267-272). Їхню експресію можна також регулювати шляхом індукції залежно від типу клітин, тканин та подразників, а також від загальної картини захворювання.

PI3K є ензимами, які беруть участь у фосфоліпідній сигнальній системі та активуються під впливом різноманітних позаклітинних сигналів, наприклад, факторів росту, мітогенів, інтегринів (міжклітинної взаємодії) гормонів, цитокінів, вірусів та нейротрансмітерів, а також шляхом внутрішньоклітинної перехресної регуляції під впливом інших сигнальних молекул (перехресний обмін сигналами, при якому первинний сигнал може активувати деякі паралельні сигнальні шляхи, які на другій стадії передають сигнали до PI3K за рахунок внутрішньоклітинних сигнальних подій), наприклад, низькомолекулярних гуанозинтрифосфатаз, кіназ або фосфатаз.

Фосфатидилінозит (PtdIns) є основним структурним блоком для міжклітинних інозитліпідів у еукаріотичних клітинах; його молекула складається з D-міо-інозит-1-фосфату (Ins1P), приєднаного через свою фосфатну групу до діацилглицерину.

Головна інозитова група PtdIns містить п'ять вільних гідроксилів; виявлено, що у клітинах три з них фосфориловані у різних комбінаціях. PtdIns та його фосфориловані похідні сполуки мають загальну назву інозитфосфоліпідів або фосфоінозитидів (PIs). У еукаріотичних клітинах виявлено вісім сполук типу PI (Vanhaesebroeck et al., 2001, див. вище). Усі PI знаходяться у мембранах і є субстратами для кіназ, фосфатаз та ліпаз.

In vitro PI3K фосфорилюють 3-гідроксил інозитового циклу у трьох різних субстратах: фосфатидилінозит (PtdIns), фосфатидилінозит-4-фосфаті (PI(4)P) та фосфатидилінозит-4,5-дифосфаті (PI(4,5)P₂), утворюючи відповідно три ліпідні продукти, а саме фосфатидилінозит-3-монофосфат (PI(3)P), фосфатидилінозит-3,4-дифосфат (PI(3,4)P₂) та фосфатидилінозит-3,4,5-трифосфат (PI(3,4,5)P₃) (дивись схему А нижче).

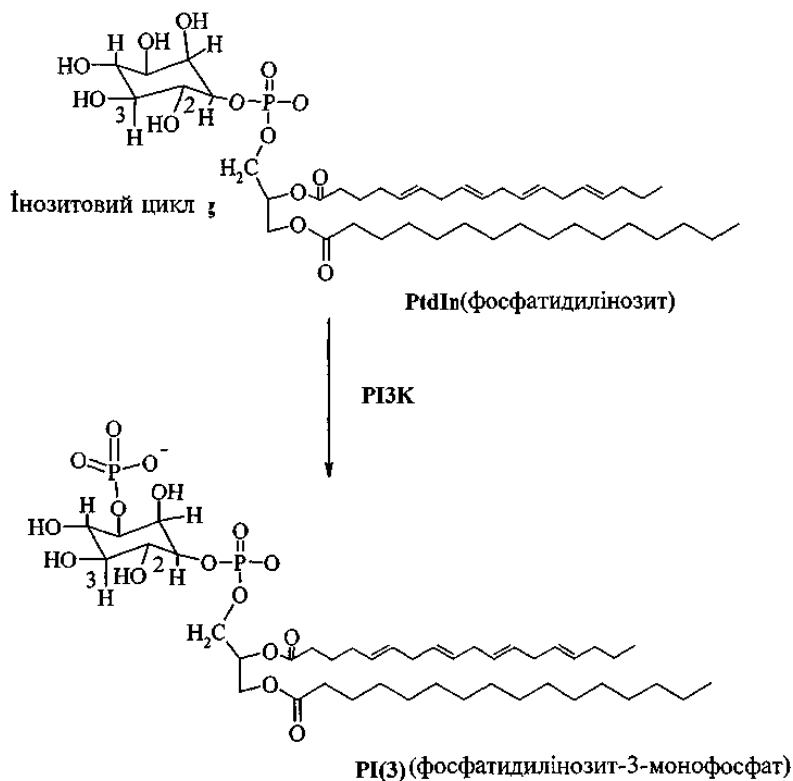


Схема А

Субстратом, якому віддається перевага, для класу I PI3K є PI(4,5)P₂. PIK класу II віддають сильну перевагу PtdIns як субстрату перед PI(4)P та PI(4,5)P₂. PI3K класу III можуть використовувати як субстрат in vivo тільки PtdIns і, ймовірно, відповідають за утворення більшої частини PI(3)P у клітинах (Vanhaesebroeck et al., 2001, див. вище).

Внутрішньоклітинний фосфоінозитидний шлях передавання сигналу починається зі зв'язування сигнальної молекули (позаклітинного ліганду, подразника, димеризації рецепторів, трансактивації під впливом гетерологічного рецептора (наприклад, рецептора тирозинкінази)) зі з'єднанням з G-протеїном трансмембранним рецептором, вбудованим у плазмову мембрану, що призводить до активації PI3K.

Активовані PI3K перетворюють мембранний фосфоліпід PI(4,5)P₂ у PI(3,4,5)P₃, який, у свою чергу, може бути перетворений в іншу 3'-фосфориловану форму фосфоінозитидів під впливом 5'-специфічних фосфоінозитид-фосфатаз; отже, ензиматична активність PI3K прямим або непрямым шляхом спричиняє утворення двох підтипів 3'-фосфоінозитидів, які діють

як вторинні месенджери при внутрішньоклітинному передаванні сигналу (Токер та ін. - Toker et al., 2002, Cell Mol. Life Sci. 59(5) 761-779).

У ролі вторинних месенджерів продукти фосфорилювання PtdIns беруть участь у різноманітних шляхах передавання сигналів, в тому числі у таких, що мають істотне значення для проліферації клітин, диференціації клітин, росту клітин, розміру клітин, тривалості життя клітин, апоптозу, адгезії, рухливості клітин, міграції клітин, хемотаксисі, інвазії, цитоскелетного переупорядкування, змін форм клітин, транспорту везикул та метаболізму (Штейн - Stein, 2000, Mol. Med. Today 6(9) 347-357). Хемотаксис, тобто спрямований рух клітин у напрямі градієнта концентрації хімічних атрантантів, що звуться також хімокінами, є істотним чинником при багатьох значних захворюваннях, наприклад, при запаленнях та аутоімунних захворюваннях, нейродегенерації, ангіогенезі, інвазії та утворенні метастазів та при загоєнні ран (Уайман та ін. - Wyman et al., 2000, Immunol. Today 21(6) 260-264; Гірш та ін. - Hirsch et al., 2000, Science 287(5455) 1049-1053; Гірш та ін., 2001,

FASEB J. 15(11) 2019-2021; Жерар та ін. - Gerard et al., 2001, Nat. Immunol. 2(2) 108-115).

Таким чином, активація PI3-кіназ вважається складовим елементом різноманітних клітинних реакцій, в тому числі росту, диференціації та апоптозу клітин (Паркер та ін. - Parker et al., 1995, Current Biology, 5, 577-599; Yao et al., 1995, Science, 267, 2003-05).

Недавно при біохімічних дослідженнях було виявлено, що PI3K класу I (наприклад, ізоформа PDKγ класу IB) є кіназами подвійної специфічності, тобто вони виявляють активність як ліпідкінази (фосфорилювання фосфоінозитидів), а також як протеїнкінази, оскільки вони здатні індукувати фосфорилювання інших протеїнів як субстратів, в тому числі автофосфорилювання як внутрішньомолекулярний регуляторний механізм.

Виявлено, що PI3K відіграють певну роль у численних аспектах активації лейкоцитів. Показано, що активність PI3-кіназ, пов'язана з p85, фізично зв'язана з цитоплазматичним доменом CD28, який є важливою коактивувальною молекулою для активації Т-клітин як реакції на антиген. Ці ефекти пов'язані з підвищенням транскрипції численних генів, в тому числі інтерлейкіну-2 (IL2), який є важливим фактором росту Т-клітин (Фрейзер та ін. - Fraser et al., 1991, Science, 251, 313-316). Мутація CD28, внаслідок якої він може довше взаємодіяти з PI3-кіназою, призводить до втрати здатності ініціювати продукування IL2, що вказує на вирішальну роль PI3-кінази в активації Т-клітин.

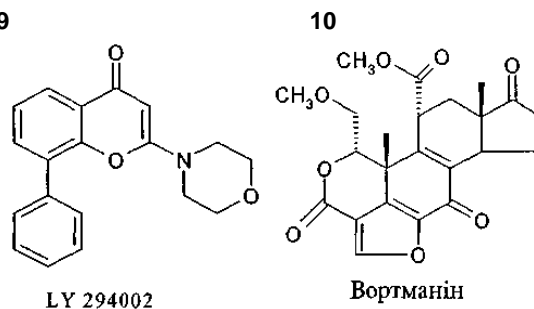
До клітинних процесів, у яких PI3K відіграють істотну роль, належать пригнічення апоптозу, реорганізація скелета актину, ріст серцевих м'язів, стимуляція глікогенсинтази під впливом інсуліну, опосередкований TNFα праймінг нейтрофілів та продукування пероксидів, а також міграція лейкоцитів та їх адгезія до клітин ендотелію.

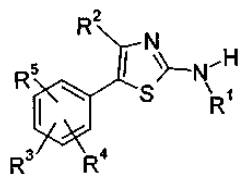
PI3Kγ ідентифіковано як медіатор регуляції активності JNK, залежної від бета-гамма-G, де бета-гамма-G є субодиницею гетеротримерних G-протеїнів.

Нещодавно повідомлялося, PI3Kγ передає запальні сигнали через різноманітні рецептори, сполучені з G(i) (Ляфарг та ін. - Laffargue et al., 2002, Immunity 16(3) 441-451), і його імунологічна функція, основна щодо тканинних базофільних гранулоцитів та подразників у контексті лейкоцитів, охоплює, наприклад, цитокіни, хімоміни, аденозини, антитіла, штегрини, фактори агрегації, фактори росту, віруси або гормони (Лоулор та ін. - Lawlor et al., 2001, J. Cell Sci., 114 (Pt 16) 2903-1).

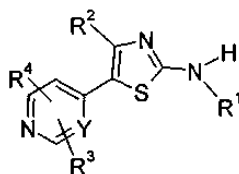
Специфічні інгібітори окремих ензимів або груп ензимів є цінними засобами для розшифрування функцій кожного ензиму.

Як інгібітори PI3-кіназ широко застосовуються дві сполуки - LY294002 та вортманін (дивись нижче). Ці сполуки є неспецифічними інгібіторами PI3K, оскільки вони не розрізняють чотири члени класу I PI3-кіназ.





WO 04096797 розкриває похідні тіазолу такої структури:



Високий ступінь участі шляху РІЗК у деяких поширених захворюваннях підкреслює необхідність розроблення інгібіторів РІК, в тому числі селективних інгібіторів РІК.

Суть винаходу

За одним із варіантів здійснення винаходу запропоновано речовини, корисні для лікування та/або профілактики розладів, пов'язаних із фосфоінзитид-3-кіназами, РІЗК.

За іншим варіантом здійснення винаходу запропоновано речовини, корисні для лікування та/або профілактики аутоімунних та/або запальних захворювань.

За іншим варіантом здійснення винаходу запропоновано речовини, корисні для лікування та/або профілактики серцево-судинних захворювань.

За іншим варіантом здійснення винаходу запропоновано речовини, корисні для лікування та/або профілактики нейродегенеративних захворювань.

За іншим варіантом здійснення винаходу запропоновано речовини, корисні для лікування та/або профілактики захворювань, вибраних із групи, яку складають бактеріальні або вірусні інфекції, алергія, астма, панкреатит, одночасна недостатність кількох органів, ниркові захворювання, агрегація тромбоцитів, рак, трансплантація, порушення рухливості сперматозоїдів, дефіцит еритроцитів, відторгнення трансплантата, ураження легенів, респіраторні захворювання та ішемічні стани.

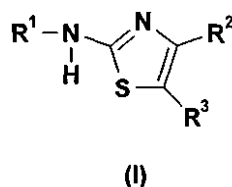
За іншим варіантом здійснення винаходу, запропоновано хімічні сполуки, здатні модулювати, зокрема, інгібувати активність або функції фосфоінзитид-3-кіназ, РІЗК при хворобливих станах у ссавців, особливо у людей. За варіантом здійснення, якому віддається перевага, фермент РІЗК є РІЗК-кіназою γ .

За іншим варіантом здійснення винаходу запропоновано нові види фармацевтичних композицій для лікування та/або профілактики захворювань, опосередкованих РІЗК, вибраних із групи, яку складають аутоімунні, запальні захворювання, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, бактеріальні або вірусні інфекції, алергія, астма, панкреатит, одночасна недо-

статність кількох органів, ниркові захворювання, агрегація тромбоцитів, рак, трансплантація, порушення рухливості сперматозоїдів, дефіцит еритроцитів, відторгнення трансплантата, ураження легенів, респіраторні захворювання та ішемічні стани.

За іншим варіантом здійснення винаходу запропоновано спосіб лікування та/або профілактики захворювань, вибраних із групи, яку складають аутоімунні, запальні захворювання, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, бактеріальні або вірусні інфекції, алергія, астма, панкреатит, одночасна недостатність кількох органів, ниркові захворювання, агрегація тромбоцитів, рак, трансплантація, порушення рухливості сперматозоїдів, дефіцит еритроцитів, відторгнення трансплантата, ураження легенів, респіраторні захворювання та ішемічні стани.

За одним із варіантів здійснення, цей винахід пропонує похідні тіазолу Формули (I):



де R^1 , R^2 та R^3 відповідають визначенням, наведеним у описі.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід сполуку, що відповідає Формулі (I), для застосування як лікарський засіб.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує застосування сполуки, що відповідає Формулі (I), для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування захворювання, вибраного із групи, яку складають аутоімунні, запальні захворювання, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, бактеріальні або вірусні інфекції, алергія, астма, панкреатит, одночасна недостатність кількох органів, ниркові захворювання, агрегація тромбоцитів, рак, трансплантація, порушення рухливості сперматозоїдів, дефіцит еритроцитів, відторгнення трансплантата, ураження легенів, респіраторні захворювання та ішемічні стани та інші захворювання та розлади, пов'язані із фосфоінзитид-3-кіназою, РІЗК, в тому числі РІЗК α та γ .

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, що містить щонайменше одну сполуку, що відповідає Формулі (I), та фармацевтично прийнятний носій розріджувач або наповнювач.

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує спосіб лікування пацієнта, що страждає на захворювання, вибране з групи, яку складають аутоімунні, запальні захворювання, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, бактеріальні або вірусні інфекції, алергія, астма, панкреатит, одночасна недостатність кількох органів, ниркові захворювання, агрегація тромбоцитів, рак, трансплантація, порушення рухливості сперматозоїдів, дефіцит еритроцитів, відторгнення трансплантата, ураження легенів,

респіраторні захворювання та ішемічні стани та інші захворювання та розлади, пов'язані із фосфоінозитид-3-кіназами, PI3K. Цей спосіб включає введення сполуки, що відповідає Формулі (I).

За іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує спосіб синтезу сполуки, що відповідає Формулі (I).

Короткий опис рисунків

Фіг. 1: K/BXN модель артриту, індукованого перенесенням сироватки, після лікування сполукою 39.

Фіг. 2: Колаген-індукований артрит (миша) після лікування сполукою 39. Показано варіацію клінічних оцінок.

Детальний опис винаходу

У нижченаведених абзацах подано визначення різноманітних хімічних груп, що утворюють сполуки за цим винаходом, призначені для вживання у всьому тексті опису та формулі винаходу, якщо інше подане в явній формі визначення не є більш широким.

Термін "C₁-C₆-алкіл" означає одновалентні алкільні групи, що містять від 1 атому до 6 атомів вуглецю. Цей термін охоплює такі групи, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-гексил тощо. За аналогією, термін "C₁-C₁₂-алкіл" означає одновалентні алкільні групи, що містять від 1 атому до 12 атомів вуглецю, в тому числі групи "C₁-C₆-алкіл" та гептил, октил, ноніл, деканоїл, ундеканоїл та додеканоїл.

Термін "гетероалкіл" означає C₁-C₁₂-алкіл, за варіантом, якому віддається перевага, C₁-C₆-алкіл, де щонайменше один вуглецевий атом замінений гетероатомом, вибраним з-посеред O, N або S, в тому числі 2-метоксіетил.

Термін "арил" означає ненасичену ароматичну карбоциклічну групу з 6-14 вуглецевих атомів, що містить один цикл (наприклад, феніл) або декілька конденсованих циклів (наприклад, нафтил). Термін арил охоплює феніл, нафтил, фенантренил тощо.

Термін "гетероарил" означає моноциклічну гетероароматичну або біциклічну чи трициклічну конденсовану гетероароматичну групу. До конкретних прикладів гетероароматичних груп належать факультативно заміщені піридил, піроліл, піримідиніл, фурил, тієніл, імідазоліл, охазоліл, ізохазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,3,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, бензофурил, [2,3-дигідро]бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотриазоліл, ізобензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, 3Н-індоліл, бензімідазоліл, імідазо[1,2-а]піридил, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хінолізиніл, хіназолініл, фталазиніл, хіноксалініл, цинолініл, нафтиридиніл, піридо[3,4-б]піридил, піридо[3,2-б]піридил, піридо[4,3-б]піридил, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохіноліл, 5,6,7,8-тетрагідрізохіноліл, пуриніл, птеридиніл, карбазоліл, ксантеніл або бензохіноліл.

Термін "C₂-C₆-алкеніл" означає алкенільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять від 2 вуглецевих атомів до 6 вуглецевих атомів та включають щонайменше 1 або 2 алкенільні ненасичені зв'язки. До алкенільних груп, яким віддається перевага, належать .

етеніл (-CH=CH₂), н-2-пропеніл (аліл, -CH₂CH=CH₂) тощо.

Термін "C₂-C₆-алкініл" означає алкінільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять від 2 вуглецевих атомів до 6 вуглецевих атомів та мають щонайменше 1-2 алкінільні ненасичені зв'язки; до алкінільних груп, яким віддається перевага, належать етиніл (-C≡CH), пропаргіл (-CH₂C≡CH) тощо.

Термін "C₃-C₈-циклоалкіл" означає насичену карбоциклічну групу з 3-8 вуглецевих атомів, що містить один цикл (наприклад, циклогексил) або кілька конденсованих циклів (наприклад, норборніл). Термін "C₃-C₈-циклоалкіл" охоплює циклопентил, циклогексил, норборніл тощо.

Термін "гетероциклоалкіл" означає C₃-C₈-циклоалкільну групу відповідно до наведеного вище означення, в якій до 3 вуглецевих атомів замінені гетероатомами, вибраними з групи, яку складають O, S, N, NR, де R визначено як водень або метил. Термін "гетероциклоалкіл" охоплює піролідін, піперидин, піперазин, морфолін, тетрагідрофуран, 6,8-діокса-3-азабіцикло[3.2.1]октан тощо.

Термін "ацил" означає групу -C(O)R, де R охоплює H, "C₁-C₆-алкіл", за варіантом, якому віддається перевага, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл".

Термін "алкокси(група)" означає групу -OR, де R означає "C₁-C₆-алкіл" або "арил" або "гетероарил". До алкоксигруп, яким віддається перевага, належать, наприклад, метокси-, етокси-, фенокси-група тощо.

Термін "алкоксикарбоніл" означає групу -C(O)OR, де R означає H, "C₁-C₆-алкіл", або "арил", або "гетероарил", або "гетероалкіл".

Термін "амінокарбоніл" означає групу -C(O)NRR', де кожен із R, R' означає незалежно від іншого водень, або C₁-C₆-алкіл або арил або гетероарил.

Термін "карбамат" означає групу -NRC(O)OR', де кожен із R, R' незалежно від іншого є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил".

Термін "аміно(група)" означає групу -NRR', де кожен із R, R' незалежно від іншого є водень, або "C₁-C₆-алкіл", або "арил", або "гетероарил", або "циклоалкіл", або "гетероциклоалкіл", та де R та R', спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членну гетероциклоалкільну групу.

Термін "амоній" означає позитивно заряджену групу -N⁺RR'R'', де кожен із R, R', R'' незалежно від інших є "C₁-C₆-алкіл" або "циклоалкіл", або "гетероциклоалкіл", та де R та R', спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членну гетероциклоалкільну групу.

"Галоген" означає атоми фтору, хлору, бромов та йоду.

Термін "сульфоніл" означає групу "-SO₂-R", де R вибраний з групи, яку складають "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, група -SO₂-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "гетероалкіл".

Термін "сульфініл" означає групу $-S(O)-R$, де R вибраний з групи, яку складають H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкєнїл", заміщений галогенами, наприклад, група $-SO-CF_3$, "C₂-C₆-алкєнїл", "C₂-C₆-алкїніл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил".

Термін "сульфанїл" означає групи $-S-R$, де R означає H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкєнїл", заміщений галогенами, наприклад, група $-SO-CF_3$, "C₂-C₆-алкєнїл", "C₂-C₆-алкїніл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил". До сульфанїльних груп, яким віддається перевага, належать метилсульфанїл, етилсульфанїл тощо.

Термін "сульфонїламіно(група)" означає групу $-NRSO_2-R'$, де кожен із R, R' означає незалежно від іншого водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкєнїл", "C₂-C₆-алкїніл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил".

Термін "аміносульфонїл" означає групу $-SO_2-NRR'$, де кожен із R, R' означає незалежно від іншого водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкєнїл", "C₂-C₆-алкїніл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "гетероалкіл" та де R та R', спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членну гетероциклоалкілну групу.

Термін "заміщенї" означає групи, заміщенї 1-5 замісниками, вибраними з групи, яку складають "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкєнїл", "C₂-C₆-алкїніл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "галоген", "аміногрупа", "аміносульфонїл", "амонїй", "амінокарбонїл", "сульфінїл", "сульфанїл", "сульфонїл", гідрокси-, "алкоксигрупа", "алкоксикарбонїл", "карбамат", тригалогенметил, ціано-, меркапто-, нітрогрупа тощо.

Вислів "фармацевтично прийнятні солї або комплекси" означає солї або комплекси нижчезазначених сполук Формули (I), які зберігають бажану біологічну активність. До необмежувальних прикладів таких солей належать солї кислот, утворенї з неорганічними кислотами (наприклад, хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою, азотною кислотою тощо), та солї, утворенї з органічними кислотами, наприклад, оцтовою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, фумаровою кислотою, малеїною кислотою, аскорбіною кислотою, бензойною кислотою, дубильною кислотою, памоевою кислотою, альгіною кислотою, поліглутаміною кислотою, нафталїнсульфоною кислотою, нафталїн-дисульфоною кислотою та полігалактуроною кислотою. Згаданї сполуки можуть також бути застосованї у формї фармацевтично прийнятних четвертинних солей, відомих фахівцям у цїй галузі, до яких конкретно належать четвертинні солї амонїю формули $-NR,R',R''^+Z^-$, де R, R', R'' незалежно один від одного є водень, алкіл, або бензил, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкєнїл, C₂-C₆-алкїніл, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, а Z - протиїон, в тому числі хлорид, бромїд, йодид, -O-алкіл, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат або карбоксилат (наприклад, бензоат, сукцинат, ацетат, гліколят, малеат, ма-

лат, фумарат, цитрат, тартрат, аскорбат, цинамат, манделоат та дифенїлацетат).

Вислів "фармацевтично активне похідне" означає будь-яку сполуку, яка при введеннї в організм реципієнта здатна прямо або непрямо виявляти активність, розкриту у цьому описі. Термін "непрямо" також охоплює проліки, які можуть перетворюватися в активну форму лікарського засобу під впливом ендогенних ферментів або метаболізму.

На цей час виявлено, що сполуки відповідно до даного винаходу є модуляторами фосфоїнозитид-3-кіназ (PI3K), в тому числі PI3K α та γ . Коли фермент фосфоїнозитид-3-кіназа (PI3K) інгібований сполукою за цим винаходом, PI3K нездатна виявляти свої ферментні, біологічні та/або фармакологічні ефекти.

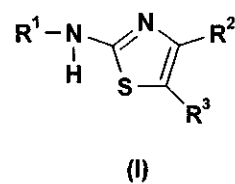
Сполуки Формули (I) за цим винаходом, таким чином, є корисними при лікуванні та профілактиці аутоїмунних захворювань та/або запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, бактеріальних або вірусних інфекцій, алергії, астми, панкреатиту, одночасної недостатності кількох органів, ниркових захворювань, агрегації тромбоцитів, раку, трансплантації, порушення рухливості сперматозоїдів, дефіциту еритроцитів, відторгнення трансплантата або ушкоджень легенів.

Формула (I) відповідно до даного винаходу також охоплює відповідні таутомери, геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери та рацемічні форми, а також фармацевтично прийнятні солї відповідних сполук. До фармацевтично прийнятних солей Формули (I), яким віддається перевага, належать солї кислот, утворенї з фармацевтично прийнятними кислотами, наприклад, гідрохлориди, гідробромїди, сульфати або бісульфати, фосфати або гідрофосфати, ацетати, бензоати, сукцинати, фумарати, малеати, лактати, цитрати, тартрати, глюконати, метансульфонати, бензолсульфонати та пара-толуолсульфонати.

Сполуки, що відповідають Формулі (I), є корисними для модулювання, особливо інгібування, активності фосфоїнозитид-3-кіназ (PI3K). Сполуки за цим винаходом за Формулою (I) також особливо корисні для лікування та/або попередження захворювань, опосередкованих PI3K, особливо PI3K α та/або PI3K γ . Згадане лікування включає модулювання - особливо інгібування або регулювання за типом зворотного негативного зв'язку - фосфатоїнозитид-3-кіназ.

Сполуки, що відповідають Формулі (I), придатні для застосування як лікарські засоби.

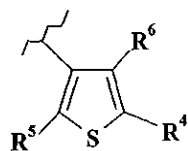
За одним із варіантів здійснення, цей винахід пропонує похідні тіазолу Формули (I):



де R^1 вибраний з групи, яку складають Н або ацил; факультативно заміщений ацил;

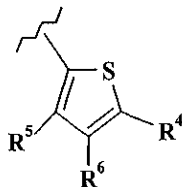
R^2 - C_1 - C_6 -алкіл; факультативно заміщений C_1 - C_6 -алкіл;

R^3 вибраний з групи, яку складають тієнільні групи, визначені як T1 та T2:



T1

або



T2

де:

R^4 вибраний з групи, яку складають сульфонільна група SO_2R , де R вибраний з групи, яку складають арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл (наприклад, метилсульфоніл), C_1 - C_6 -алкіл, заміщений галогенами, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_3 - C_8 -циклоалкіл, гетероциклоалкіл, гетероалкіл; факультативно заміщений арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_3 - C_8 -циклоалкіл, гетероциклоалкіл, наприклад, піперидин (наприклад, 3-гідроксипіперидин-1-ілсульфоніл, 4-гідроксипіперидин-1-ілсульфоніл, 4-метоксипіперидин-1-ілсульфоніл, 4-метиламінопіперидин-1-ілсульфоніл, піперидин-4-(трет-бутилметилкарбамат)-ілсульфоніл), морфолін (наприклад, морфолін-4-ілсульфоніл), піперазин (наприклад, піперазин-1-ілсульфоніл, 4-ацетилпіперазин-1-ілсульфоніл, 4-метилпіперазин-1-ілсульфоніл), піролідін (наприклад, 3-піролідін-1-ілсульфоніл, 3-гідроксипіролідін-1-ілсульфоніл), 6,8-діокса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл (наприклад, 7-(гідроксиметил)-6,8-діокса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл) та 8-(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан), гетероалкіл;

аміносульфонільна група SO_2NRR' , де кожен з R, R' незалежно від іншого вибраний з групи, яку складають водень, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл (наприклад, аліламіносульфоніл), C_2 - C_6 -алкініл (наприклад, проп-2-ін-1-іламіносульфоніл), C_3 - C_8 -циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, гетероалкіл; факультативно заміщений C_1 - C_6 -алкіл (наприклад, диметиламіносульфоніл, (2-гідроксіетил)аміносульфоніл, 2-(метиламіно)-етиламіносульфоніл, (диметиламіно)етиламіносульфоніл, (диметиламіно)етиламіносульфоніл, (метоксіетил)аміносульфоніл, (ацетиламіно)етиламіносульфоніл, (диметиламіноетил)-метиламіносульфоніл,

(диметиламіноетил)етиламіносульфоніл, 2-(діетиламіноетил)метиламіносульфоніл, 2-(метоксіетил)метиламіносульфоніл, 3-(диметиламіно)пропіламіносульфоніл, 2,3-дигідроксипропіламіносульфоніл, 3-гідроксипропіламіносульфоніл), C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_3 - C_8 -циклоалкіл, гетероциклоалкіл (наприклад, 2-морфолін-4-іл-етиламіно-сульфоніл, 2-піперидин-1-іл-етиламіносульфоніл, 1-метилпіперидин-4-іл-аміносульфоніл, 4-гідроксипіперидин-4-іл-аміносульфоніл), арил, гетероарил (наприклад, 1H-тетразол-5-іламіносульфоніл), гетероалкіл, та де R та R' , спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, факультативно утворюють 3-8-членний гетероциклоалкіл;

кожен із R^5 та R^6 незалежно від іншого вибраний з групи, яку складають Н, C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл; факультативно заміщений C_1 - C_6 -алкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -алкініл та галоген;

а також геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери та рацемічні форми, а також фармацевтично прийнятні солі відповідних сполук.

За конкретним варіантом здійснення, цей винахід пропонує похідні тіазолу Формули (I), де R^1 - ацетил.

За іншим конкретним варіантом здійснення, цей винахід пропонує похідні тіазолу Формули (I), де R^2 - метил.

За іншим конкретним варіантом здійснення, цей винахід пропонує похідні тіазолу Формули (I), де R^3 - тієніл T1.

За іншим конкретним варіантом здійснення, цей винахід пропонує похідні тіазолу Формули (I), де R^3 - тієніл T2.

За іншим конкретним варіантом здійснення, цей винахід пропонує похідні тіазолу Формули (I), де R^4 - сульфонільна група SO_2R .

За іншим конкретним варіантом здійснення, цей винахід пропонує похідні тіазолу Формули (I), де R^4 - аміносульфонільна група SO_2NRR' .

За іншим конкретним варіантом здійснення, цей винахід пропонує похідні тіазолу Формули (I), де R^5 та R^6 - Н.

За іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, сполуки, що відповідають Формулі (I) за даним винаходом, мають IC_{50} , визначений шляхом випробування ліпідкінази PI3K, що дорівнює або нижче ніж 0,5 мкМ, за варіантом, якому віддається перевага, 0,05 мкМ.

До сполук Формули (I) за даним винаходом належить, зокрема, будь-яка зі сполук, наведених у Таблиці I:

Таблиця І

Приклад №	Назва
1	N-(4-метил-5-{5-[(проп-2-ін-1-іламіно)сульфоніл]-2-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід
2	N-(5-{5-[(4-ацетилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-2-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід
3	N-{5-[5-({[2-(диметиламіно)етил]аміно)сульфоніл]-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід
4	N-[4-метил-5-(5-{[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]сульфоніл}-2-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
5	N-[5-(5-{[2-(диметиламіно)етил](метил)аміно]сульфоніл}-2-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
6	5-(2-аміно-4-метил-1,3-тіазол-5-іл)-N-(2-морфолін-4-ілетил)тіофен-2-сульфонамід
7	метил-5-{[4-метил-5-(5-{[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]сульфоніл}-2-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]аміно}-5-оксопентаноат
8	N-(4-метил-5-{5-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-2-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід
9	N-[4-метил-5-(5-{[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]сульфоніл}-2-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
10	N-{5-[5-({[3-(диметиламіно)пропіл]аміно)сульфоніл]-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід
11	N-{4-метил-5-[5-(піперазин-1-іл)сульфоніл]-2-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід
12	N ² -({5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл}сульфоніл)-N ¹ -метилгліцинамід
13	N-{5-[5-({[2-(ацетиламіно)етил]аміно)сульфоніл]-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід
14	N-{5-[5-({[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил]аміно)сульфоніл]-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід
15	метил-N-({5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл}сульфоніл)серинат
16	N-({5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл}сульфоніл)серин

Приклад №	Назва
17	N-[5-(5-((2,3-дигідроксипропіл)аміно)сульфоніл)-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
18	N-(5-{5-[(диметиламіно)сульфоніл]-2-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід
19	N-{4-метил-5-[5-((метил[2-(метиламіно)етил]аміно)сульфоніл)-2-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
20	N-[5-(5-[[2-(діетиламіно)етил](метил)аміно]сульфоніл)-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
21	N-[5-(5-((2-метоксіетил)(метил)аміно)сульфоніл)-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
22	N-[5-(5-[[2-(диметиламіно)етил](етил)аміно]сульфоніл)-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
23	N-{5-[5-((2-(диметиламіно)етил)аміно)сульфоніл]-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
24	N-[4-метил-5-(5-((2-морфолін-4-ілетил)аміно)сульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
25	N-[4-метил-5-(5-((2-піперидин-1-ілетил)аміно)сульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
26	N-{4-метил-5-[5-(піперазин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
27	N-{5-[5-((3-(диметиламіно)пропіл)аміно)сульфоніл]-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
28	N-[4-метил-5-(5-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)сульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
29	N-(4-метил-5-[5-((4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід
30	<i>трет</i> -бутил[1-((4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл)сульфоніл)піперидин-4-іл]метилкарбамат
31	N-(5-{5-[(3-гідроксипіролідин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід
32	N-[5-(5-((3-гідроксипропіл)аміно)сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід

Приклад №	Назва
33	N-[5-(5-[(цис-4-гідроксициклогексил)аміно]сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
34	N-(5-{5-[(4-метоксипіперидин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід
35	N-[4-метил-5-(5-{[4-(метиламіно)піперидин-1-іл]сульфоніл}-3-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
36	N-[5-(5-[[2-(диметиламіно)етил](метил)аміно]сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
37	N-[5-(5-[(1S,5S,7S)-7-(гідроксиметил)-6,8-діокса-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
38	N-[5-(5-[(2-гідроксіетил)аміно]сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
39	N-(5-{5-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід
40	N-[5-(5-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
41	N-(4-метил-5-{5-[(1H-тетразол-5-іламіно)сульфоніл]-3-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід
42	N-{4-метил-5-[5-(піролідин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
43	4-метил-5-{5-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-1,3-тіазол-2-амін
44	метил-5-[(4-метил-5-{5-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-5-оксопентаноат
45	1-[[4-(2-аміно-4-метил-1,3-тіазол-5-іл)-2-тієніл]сульфоніл]піперидин-4-ол
46	N-{4-метил-5-[5-(морфолін-4-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід
47	N-(5-{2-хлор-5-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід
Приклад №	Назва
48	N-(5-{5-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід
49	N-(5-{5-[(аліламіно)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід

Сполуки, що відповідають Формулі (I), та будь-яка зі сполук 1-49 Таблиці I за цим винаходом корисні як лікарські засоби. Вони можуть бути застосовані для виготовлення лікарського за-

соби для профілактики та/або лікування аутоімунних захворювань та/або запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, бактеріальних або

вірусних інфекцій, ниркових захворювань, агрегації тромбоцитів, раку, трансплантації, дефіциту еритроцитів, відторгнення трансплантата або ушкоджень легенів.

Відповідно до одного з варіантів здійснення, сполуки Формули (I) корисні для лікування та/або профілактики аутоімунних захворювань або запальних захворювань, наприклад, розсіяного склерозу, псоріазу, ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечника, запалення легенів, тромбозу або інфекції/запалення мозку, наприклад, менінгіту або енцефаліту.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполуки Формули (I) корисні для лікування та/або профілактики нейродегенеративних захворювань, в тому числі захворювання Альцгеймера, захворювання Гантінгтона, травми ЦНС, інсульту або ішемічних станів.

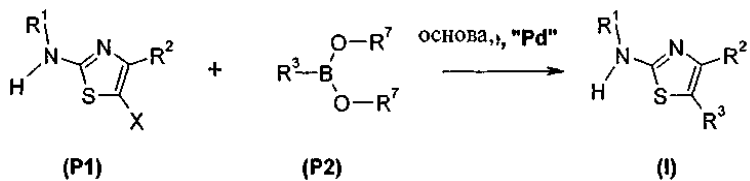
Відповідно до ще одного додаткового варіанта здійснення, сполуки Формули (I) корисні для лікування та/або профілактики серцево-судинних захворювань, наприклад, атеросклерозу, гіпертрофії серця, дисфункції серцевих міоцитів, підвищеного кров'яного тиску або звуження кровеносних судин.

Відповідно до ще одного додаткового варіанта здійснення, сполуки Формули (I) корисні для лікування та/або профілактики дефіциту еритро-

цитів, наприклад, анемії, в тому числі гемолітичної анемії, апластичної анемії та справжньої еритроцитарної анемії.

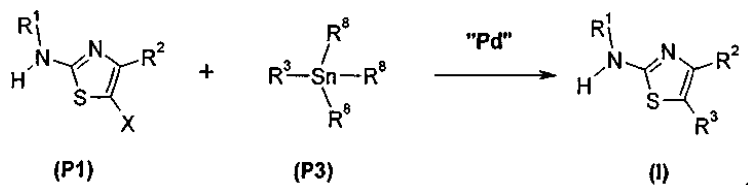
Відповідно до ще одного варіанта здійснення, сполуки Формули (I) корисні для лікування та/або профілактики хронічного обструктивного легеневого захворювання, спричиненого анафілактичним шоком фіброзу, псоріазу, алергічних захворювань, астми, інсульту або ішемічних станів, ішемії-реперфузії, агрегації/активації тромбоцитів, атрофії/гіпертрофії скелетних м'язів, відновлення лейкоцитів у раковій тканині, ангіогенезу, інвазійних метастазів, зокрема, меланоми, саркоми Калози, гострих та хронічних бактеріальних та вірусних інфекцій, сепсису, трансплантації, відторгнення трансплантата, гломерулосклерозу, гломерулонефриту, прогресуючого ниркового фіброзу, ендотеліальних та епітеліальних уражень при запаленнях легенів або загальних дихальних шляхів легенів.

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу запропоновано спосіб виготовлення похідних тiazолу за Формулою (I), який включає стадію проведення реакції сполуки Формули (P1) з похідним Формули (P2) у присутності комплексів паладію, наприклад, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, (хлориду [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II)) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ та основи:



де X може бути Br або I, R^7 може бути H, для похідних борної кислоти, або будь-якою $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкільною або заміщеною $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкільною групами для похідних складного ефіру борної кислоти, та де група $-\text{B}(\text{OR}^7)_2$ може факультативно утворювати гетероцикл, наприклад, пінаконовий складний ефір борної кислоти.

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу запропоновано спосіб виготовлення похідних тiazолу за Формулою (I), який включає стадію проведення реакції сполуки Формули (P1) з похідним олова Формули (P3) у присутності комплексів паладію, наприклад, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, (хлориду [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II)) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$:



де X може бути Br або I та R^8 - метил або н-бутил.

Похідні тiazолу за Формулою (I), приклади яких наведено у цьому винаході, можуть бути одержані з легкодоступних вихідних матеріалів із застосуванням описаних нижче загальних способів та методик. Мається на увазі, що у випадках, коли вказано типові експериментальні умови або умови, яким віддається перевага (тобто температура проведення реакції, її тривалість, молярні кількості реагентів, розчинники тощо), можна застосовувати також інші експериментальні умови,

якщо не вказано інакше. Оптимальні умови проведення реакцій можуть варіювати залежно від застосовуваних конкретних реагентів або розчинників, але такі умови фахівець у галузі може визначити шляхом проведення звичайних процедур оптимізації.

У разі застосування як фармацевтичні препарати, сполуки, що відповідають Формулі (I), як правило, використовують у формі фармацевтичних композицій. Отже, фармацевтичні композиції, що містять сполуку Формули (I) та фармацевтично прийнятні носій, розчинник або наповнювач,

також охоплюються цим винаходом. Фахівцю у галузі відома безліч таких носіїв, розріджувачів та наповнювачів, придатних для виготовлення фармацевтичної композиції.

Сполукам за Формулою (I), спільно з прийнятними допоміжними речовинами, носіями, розріджувачами або наповнювачами може бути надана форма фармацевтичних композицій та дозованих лікарських форм, які можуть бути як у твердій формі, наприклад, таблетки або заповнені капсули, так і у рідкій формі, наприклад, розчини, суспензії, емульсії, еліксири, або капсули, заповнені такими рідинами, усі для перорального застосування, або у формі стерильного розчину для ін'єкцій для парентерального (в тому числі підшкірного застосування). Такі фармацевтичні композиції та одиничні дозовані лікарські форми можуть містити інгредієнти у звичайних пропорціях, з додатковими активними сполуками або діючими речовинами чи без них, та такі одиничні дозовані лікарські форми можуть містити будь-яку придатну ефективну кількість активного інгредієнта, що відповідає діапазону призначених добових доз.

Фармацевтичні композиції, що містять похідні тіазолу Формули (I), можуть бути одержані способом, добре відомим у фармацевтичній галузі, та містять щонайменше одну активну сполуку. Як правило, сполуки за цим винаходом застосовують у фармацевтично ефективній кількості. Фактична застосовувана кількість сполуки в типових випадках визначається лікарем-куратором із врахуванням релевантних обставин, в тому числі стану, що підлягає лікуванню, вибраного шляху введення, конкретної використовуваної сполуки, віку, маси, індивідуальної чутливості пацієнта та тяжкості симптомів у пацієнта тощо.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть бути введені різноманітними шляхами, в тому числі пероральним, ректальним, черезшкірним, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим та інтраназальним. Композиції для перорального введення можуть бути виготовлені у формі недозованих рідких розчинів або суспензій або недозованих порошків. Частіше, однак, композиції застосовують у одиничних дозованих формах для полегшення точності дозування. Термін "одиничні дозовані форми" означає фізично дискретні одиниці, придатні як одиничні дози для людей та інших ссавців, причому кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активної речовини, розраховану на спричинення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з прийнятним фармацевтичним наповнювачем. До типових одиничних дозованих форм належать заповнені вимірюваною кількістю рідких композицій ампули або шприци або гранули, таблетки, капсули тощо у разі твердих композицій. У таких композиціях, похідна тіазолу, як правило, є неосновним компонентом (від приблизно 0,1% до приблизно 50% за масою або за варіантом, якому віддається перевага, від приблизно 1% до приблизно 40% за масою), решту становлять різноманітні наповнювачі або носії та технологічні допоміжні речовини, корисні для утворення бажаної дозованої форми.

Рідкі форми, придатні для перорального введення, можуть містити придатні водні або неводні наповнювачі з буферами, суспензаторами та диспергаторами, барвниками, ароматизаторами тощо. Тверді форми можуть містити, наприклад, будь-який з перелічених нижче інгредієнтів або сполук подібної природи: в'язучі, наприклад, мікрористалічну целюлозу, трагакантову камедь або желатин; наповнювач, наприклад, крохмаль або лактозу, розпушувальну речовину, наприклад, альгінову кислоту, примогель або кукурудзяний крохмаль; змашувальну речовину, стеарат магнію; ковзну речовину, наприклад, колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, наприклад, сахарозу або сахарин; або ароматизатор, наприклад, перцеву м'яту, метилсаліцилат, або апельсиновий ароматизатор.

Придатні для ін'єкцій композиції, як правило, мають за основу придатний для ін'єкцій стерильний сольовий розчин або сольовий розчин із фосфатним буфером, або інші придатні для ін'єкцій носії, відомі в галузі. Як зазначалось вище, похідні тіазолу Формули (I) у таких композиціях як правило, є неосновним компонентом, вміст якого часто лежить в діапазоні від 0,05% до 10% за масою, а решту становить придатний для ін'єкцій носій тощо.

Описані вище компоненти для перорального введення або придатні для ін'єкцій композиції є просто ілюстративними. Додаткові матеріали, а також методики виготовлення тощо наведені в Частині 5 довідника Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, який включено до цього опису шляхом посилання.

Сполуки, що відповідають Формулі (I) за цим винаходом можуть також бути введені у формах пролонгованого вивільнення або за допомогою систем доставки лікарського засобу пролонгованого вивільнення. Опис типових речовин пролонгованого вивільнення можна знайти у матеріалах, включених у довідник Remington's Pharmaceutical Sciences.

Синтез сполук Формули (I):

Нові похідні тіазолу, які відповідають Формулі (I), можна одержати з легкодоступних вихідних матеріалів, використовуючи кілька принципів синтезу, із застосуванням методик синтезу як в розчинах, так і в твердій фазі (Brummond et al., 1999, J.O.C., 64, 1723-1726). Нижче описано приклади схем синтезу згаданих сполук.

У поданому нижче описі застосовано аббревіатури, що мають такі значення:

Å (Ангстрем), см (сантиметр), екв. (еквівалент), год (година), г (грам), М (молярний), МГц (мегагерц), мл (мікролітр), хв (хвилина), мг (міліграм), мл (мілілітр), мм (міліметр), ммоль (мілімоль), мМ (мілімолярний), нм (нанометр), к.т. (кімнатна температура), BSA (бичачий сироватковий альбумін), CDI (N,N'-карбонілдіімідазол), CMC (карбоксиметилцелюлоза), DCC (дициклогексилкарбодіімід), DXM (дихлорметан), DIEA (діізопропілетиламін), DMF (диметилформамід), DMSO (диметил сульфоксид), EDC (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід, гідрохлорид), HOBT (1-гідроксибензотриазол), PXBE

(рідинна хроматографія високої ефективності), ІНС (імуногістохімія), Іns1P (D-міоїнозит-1-фосфат), РХ (рідинна хроматографія), МС (мас-спектрометрія), NBS (N-бромсукцинімід), NIS (N-йодсукцинімід), ЯМР (ядерно-магнітний резонанс), PBS (сольовий розчин з фосфатним буфером), Pd(dppf)Cl₂ (хлорид [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-ферроцен]паладію(II)), PIs (фосфоінозитиди), PI3K (фосфоінозитид-3-кінази), PI(3)P (фосфатидилінозит-4-фосфат), PI(3,4)P₂ (фосфатидилінозит-3,4-дифосфат), PI(3,4,5)P₃ (фосфатидилінозит-3,4,5-трифосфат), PI(4)P (фосфатидилінозит-4-фосфат), PI(4,5)P₂ (фосфатидилінозит-4,5-дифосфат), PtdIns (фосфатидилінозит), PyBOP (гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію), SPA (випробування спорідненості зі сцинтиляційним детектуванням), TEA (триетиламін), TFA (трифтороцтову кислоту), THF (тетрагідрофуран), ХТШ (хроматографія в тонкому шарі), УФ (ультрафіолетовий).

Похідні тіазолу 1-49 (дивись Таблицю I), приклади яких наведено у цьому винаході, можуть бути одержані з легкодоступних вихідних матеріалів із застосуванням описаних нижче загальних способів та методик. Мається на увазі, що у випадках, коли вказано типові експериментальні умови або умови, яким віддається перевага (тобто температура проведення реакції, її тривалість, молярні кількості реагентів, розчинники тощо), інші умови експериментів також можуть бути застосовані, якщо не зазначено інше. Оптимальні умови проведення реакцій можуть варіювати залежно від застосовуваних конкретних реагентів або розчинників, але такі умови фахівець у галузі може визначити шляхом проведення звичайних процедур оптимізації.

У способі, ілюстрованому нижченаведеними схемами, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та R⁶ відповідають наведеним вище визначенням.

Як правило, похідні тіазолу, які відповідають Формулі (I), можна одержати, використовуючи кілька принципів синтезу, із застосуванням методик синтезу як в розчинах, так і в твердій фазі (Kodomari et al., 2002, Tetrahedron Lett., 43, 1717-1720) як звичайними способами, так і із застосуванням мікрохвильової обробки.

Фармацевтично прийнятні солі сполук за цим винаходом легко одержати шляхом проведення реакції кислотних форм із прийнятною основою, як правило, у кількості 1 екв., розчиненою у дода-

тковому розчиннику. До типових основ належать гідроксид натрію, метилат натрію, етилат натрію, гідрид натрію, гідроксид калію, метилат калію, гідроксид магнію, гідроксид кальцію, бензатин, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін, бенетамін, діетиламін, піперазин та трометамін. Сіль виділяють концентруванням досуха або шляхом додання осаджувача. У деяких випадках, солі можуть бути одержані шляхом змішування розчину кислоти з розчином катіону (етилгексаноат натрію, олеат магнію), застосування розчинника, в якому бажана катіонна сіль осаджується, або навпроти, можуть бути виділені шляхом концентрування та додавання осаджувача.

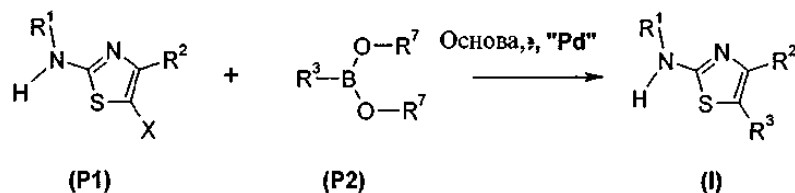
Способи одержання проміжних продуктів сполуки Формули (I)

Залежно від природи X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та R⁶ для синтезу сполук Формули (I) можуть бути вибрані різні методики синтезу.

Сполуки Формули (I) можуть бути одержані шляхом каталізованої металом реакції перехресного сполучення. Наприклад, вони можуть бути одержані шляхом проведення реакції сполучення Сузукі (Suzuki) між арилгалогеном (P1), де X може бути Br або I, та борною кислотою або складним ефіром (P2), де R⁷ може бути H, для похідних борної кислоти, або будь-яким алкілом або заміщенням алкілом для похідних складних ефірів борної кислоти, в тому числі факультативно - B(OR⁷)₂ може утворювати цикл, наприклад, пінаконовий ефір борної кислоти (Схема 1 нижче) (Bellina et al., 2004, Synthesis, 2419).

Можуть бути використані різні комплекси паладію, наприклад, Pd(PPh₃)₄, (хлорид [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]паладію(II)) (Pd(dppf)Cl₂), PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(OAc)₂, з можливим доданням лігандів фосфіну наприклад, PPh₃. Можуть бути використані різні органічні або неорганічні основи, наприклад, TEA, DIEA, алкоголят натрію, наприклад, NaOMe або NaOEt, KF, або будь-які карбонати, наприклад, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃. Розчинник або суміш розчинників може бути вибраний з групи, яка включає THF, толуол, діоксан, MeOH, MeCN, DMF, воду тощо. Вибір розчинника або суміші розчинників може залежати від природи основи, (P1) та (P2). Одержана реакційна суміш може бути піддана нагріванню, у інертній атмосфері, при різних температурах, із можливим застосуванням мікрохвильової обробки. Можуть бути застосовані всі різноманітні комбінації, описані вище.

Схема 1



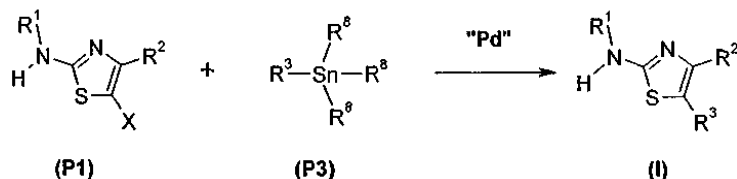
Для одержання сполуки Формули (I) може бути застосоване сполучення Стілле (Stille), включаючи реакцію між арилгалогеном (P1), де X може бути Br або I, та похідним олова (P3), де R⁸ -

метил або н-бутил (наведена нижче Схема 2). Ця реакція може бути каталізована різними комплексами паладію, наприклад, Pd(PPh₃)₄, (хлоридом [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]паладію(II))

(Pd(dppf)Cl₂), PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(OAc)₂, з можливим доданням лігандів фосфіну, наприклад, PPh₃, та

солей хлору, наприклад, LiCl або ZnCl₂.

Схема 2



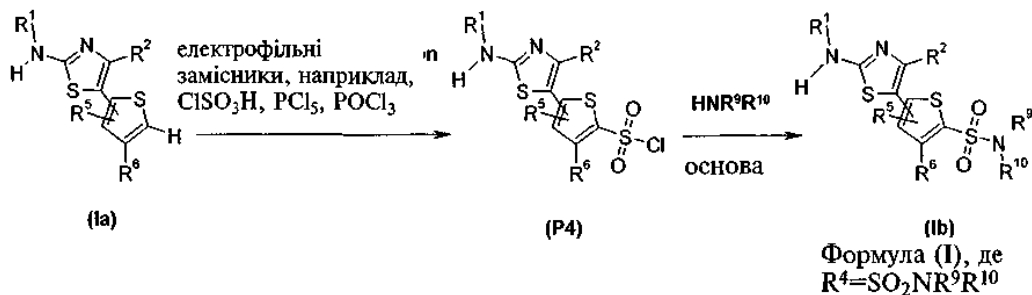
Якщо вказані вище умови каталізованої металом реакції перехресного сполучення неприйнятні для одержання сполук, що відповідають Формулі (I), то слід застосовувати придатні способи підготовчих синтезів, відомі фахівцям у галузі.

Сполуки Формули (I) можна перетворювати у альтернативні сполуки Формули (I), застосовуючи придатні способи взаємного перетворення, добре відомі фахівцям у галузі. Якщо R⁴ - H, сполуки Формули (Ia), де R³ може бути T1 або T2, можуть бути додатково функціоналізовані електрофільними замісниками (дивись наведену нижче Схему 3). Наприклад, шляхом хлорсульфонування хлорсульфоновою кислотою, з подальшим проведенням реакції з PCl₅/POCl₃ можна одержати відповідний сульфонілхлорид (P4).

Проміжний продукт (P4) можна додатково вводити в реакцію з аміном, HNR⁹R¹⁰, де R⁹ та R¹⁰ вибрані з групи, яку складають H, факультативно

заміщений C₁-C₆-алкіл (наприклад аліл, 2-гідроксіетил), факультативно -NR⁹R¹⁰ може утворювати цикл, та може бути вибраний з групи, яку складають заміщений гетероциклоалкіл, наприклад, факультативно заміщений піперидин (наприклад, 3-гідроксипіперидин-1-іл, 4-гідроксипіперидин-1-іл), факультативно заміщений морфолін (наприклад, морфолін-4-іл) та факультативно заміщений 8-(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан), у присутності основи, наприклад TEA, DIEA, піридину тощо, одержуючи сполуки Формули (Ib) (Сполуки Формули (I), де R⁴=SO₂NR⁹R¹⁰), аміноссульфоніл, який відповідає наведеному вище визначенню, та де R³ може бути T1 або T2. Сполука Формули (Ia) може піддана іншим електрофільним заміщенням, наприклад, бромованню, нітруванню, формілуванню, ацилуванню тощо, із застосуванням умов, відомих фахівцю в галузі (дивись, наприклад, Beaton et al., 1976, J. Chem. Soc, Perkin I, 2355-2363).

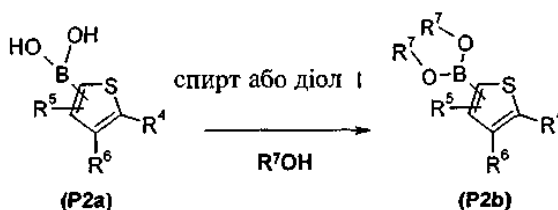
Схема 3



Сполуки Формули (Ia) можна одержати безпосередньо шляхом проведення каталізованої металом реакції перехресного сполучення, виконуючи цю реакцію між (P1) та придатним замінником тіофеном (P2) або (P3).

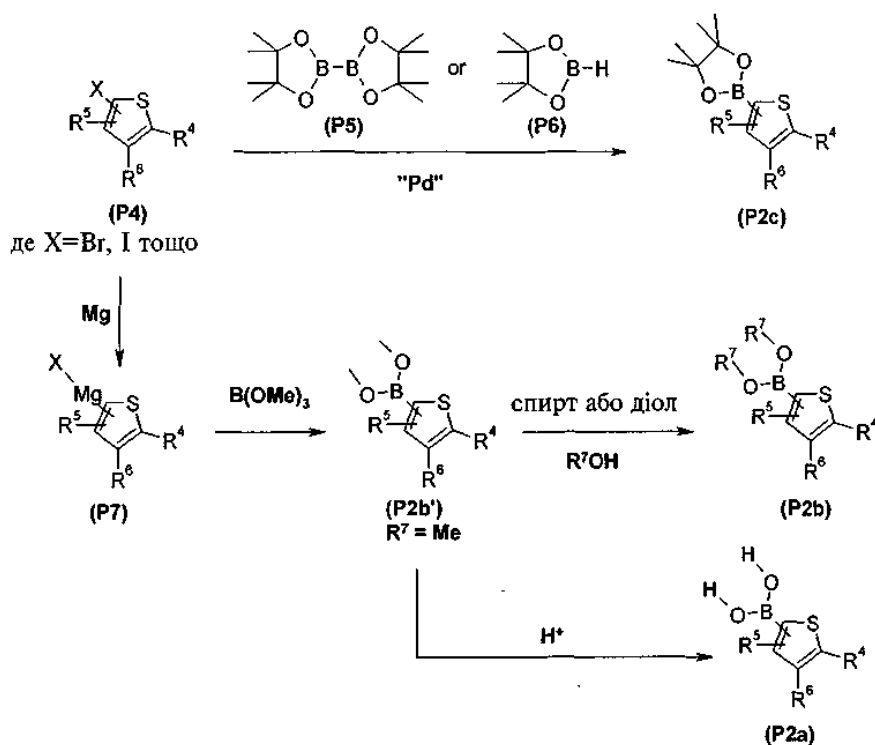
Борна кислота або складний ефір (P2) можуть надходити у продаж із різних джерел або їх можна синтезувати, як це буде докладно описано нижче у Прикладах, застосовуючи умови, відомі

фахівцю в галузі. Борна кислота (P2a) може бути перетворена у відповідний складний ефір борної кислоти (P2b), шляхом нагрівання (P2a) у присутності спирту або діолу (наведена нижче Схему 4). Складний ефір борної кислоти (P2b) можна перетворити у альтернативний складний ефір борної кислоти, застосовуючи умови, відомі фахівцю в галузі.

Схема 4

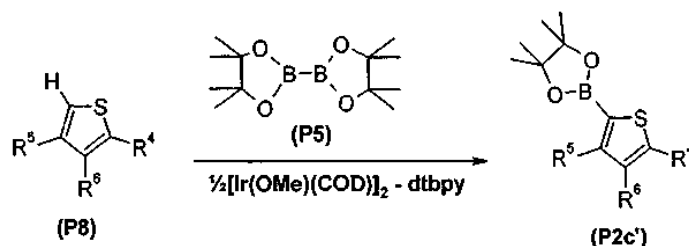
Пінаконовий складний ефір борної кислоти (**P2c**) може бути виготовлений шляхом проведення каталізованої металом реакції сполучення між відповідним галогентіофеном, (**P4**), де $X=Br, I$ тощо, та біс(пінаконато)дибором (**P5**) або пінако-нбораном (**P6**) (наведена нижче Схема 5). Ця реакція може бути каталізована шляхом застосування різних комплексів паладію, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$, (хлориду [1,1'-біс(дифенілфосфшо)фероцен]паладію(II)) ($Pd(dppf)Cl_2$), $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(OAc)_2$, з можливим доданням лігандів фосфіну, наприклад, PPh_3 .

Можуть бути використані різні органічні або неорганічні. основи, наприклад, TEA, DIEA, KF, KOH, або будь-які карбонати, наприклад, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 . Розчинник або суміш розчинників може бути вибраний з групи, яка включає THF, толуол, діоксан, MeOH, MeCN, DMF, воду тощо. Одержана реакційна суміш може бути піддана нагріванню, у інертній атмосфері, при різних температурах, із можливим застосуванням мікрохвильової обробки. Можуть бути застосовані всі різноманітні комбінації, описані вище.

Схема 5

Галогентіофен (**P4**) може бути спочатку перетворений у відповідний тіофеновий реагент Гріньяра (Grignard) (**P7**), який може реагувати з триалкілборатом, наприклад, $B(OMe)_3$, після чого або шляхом підкислення одержують відповідну борну кислоту (**P2a**), або шляхом обробки відповідним спиртом або діолом R^7OH одержують відповідний складний ефір борної кислоти (**P2b**).

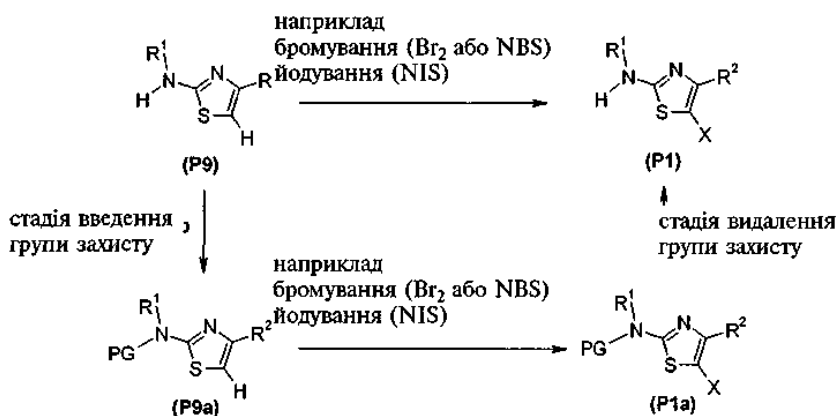
Пряме 2-борилування може бути виконане шляхом каталізованої іридідом реакції з 2-незаміщених похідних тіофену (**P8**) (дивись наведену нижче Схему 6). Комплекс іридідію(I) утворюють з $1/2[Ir(OMe)(COD)]_2$ та 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-біпіридином, каталізують пряме борилування похідних тіофенів у стехіометричній кількості відносно біс(пінаконато)дибору, одержуючи складний ефір тіофен-2-борної кислоти (**P2c'**).

Схема 6

Якщо вказані вище умови сполучення неприйнятні для одержання борної кислоти або складного ефіру борної кислоти (P2), можуть бути використані придатні методики одержання, відомі фахівцю в цій галузі.

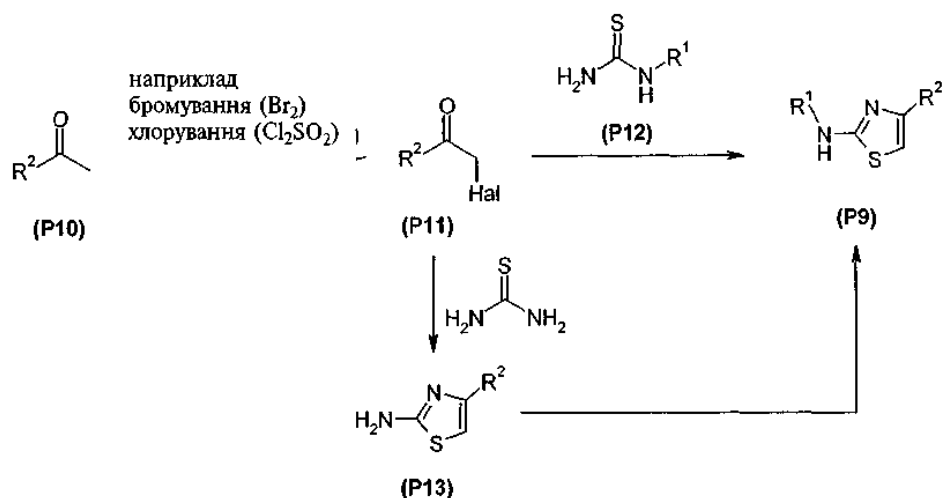
Оловоорганічні реагенти (P3) можуть надходити у продаж із різних джерел або їх можна синтезувати, застосовуючи умови, відомі фахівцю в галузі.

Сполуки Формули (P1), де X=Br або I можуть бути виготовлені шляхом галогенування відповідного тiazолу (P9) реагентами наприклад, Br₂, I₂ або NBS, NIS (дивись наведену нижче Схему 7). Залежно від природи R¹, перед галогенуванням може бути потрібний захист вторинного аміну, наприклад, групою PG=ацетил або будь-якої іншої групи, яка може бути легко видалена.

Схема 7

Тіазол (P9) може надходити у продаж із різних джерел або його можна синтезувати, застосовуючи умови, відомі фахівцю в галузі, із застосуванням методик синтезу як в розчинах, так і в твердій фазі {Kodomari et al., 2002, згаданий вище}. Наприклад, його можна одержати у дві стадії (дивись наведену нижче Схему 8), починаючи з α-галогенування кетону (P10), використовуючи, наприклад, Br₂ для бромування або тiонiлхлорид для хлорування, одержуючи проміжний продукт (P11). "Hal" у проміжному продукті (P11) може бути також тозилосигрупою, яку можна ввести із

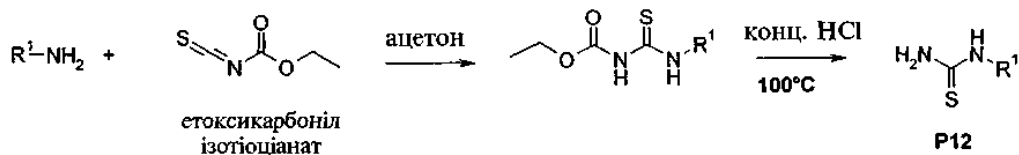
застосуванням придатних реагентів, наприклад, гідрокси(тозилокси)йодбензолу. Потім проміжний продукт (P11) можна додати до розчину заміщеної тіосечовини R¹NHC(S)NH₂ (P12) у придатному розчиннику, за варіантом, якому віддається перевага, у полярному розчиннику, наприклад, EtOH, одержуючи проміжний продукт (P9). Одержаний проміжний продукт (P11) можна вводити в реакцію з тіосечовиною, одержуючи тіазол (P13), який може бути додатково заміщений групою R¹, яка відповідає наведеному вище визначенню, застосовуючи умови, відомі фахівцю в галузі.

Схема 8

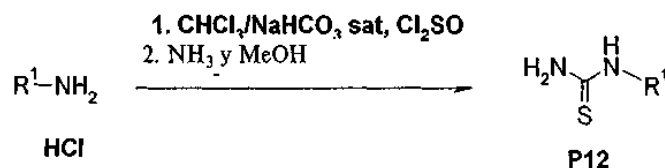
Тіосечовини (P12), використовувані у синтезах наведеної вище Схеми 8, можуть надходити у продаж із різних джерел або можуть бути синтезовані в умовах відомих фахівцю у галузі.

Наприклад, тіосечовини (P12) можуть бути одержані сполученням солі аміну R^1NH_2 , за варі-

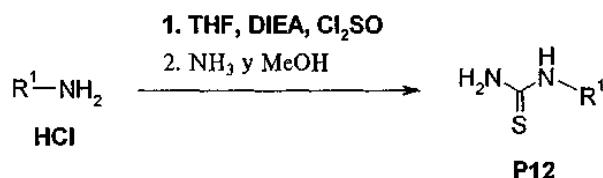
антом, якому віддається перевага, гідрохлориду, з тіоціанатом калію, застосованим у еквімолярній кількості, у THF при нагріванні зі зворотним холодильником як показано на наведеній нижче Схемі 9, Шлях А.

Схема 9**Шлях А****Шлях В****Шлях С****Шлях D**

1. CHCl_3 /насич. розч. NaHCO_3 , Cl_2SO



Шлях Е



Амін R^1NH_2 можна спочатку активувати етоксикарбонілізотіоціанатом, одержуючи проміжну етоксикарбонілітїосечовину, як показано на Схемі 9, Шлях В. Після видалення групи захисту у кислотних умовах, наприклад, концентрованою HCl , одержують бажану тїосечовину (P12). Амін R^1NH_2 також можна активувати бензоїлізотіоціанатом, який одержують шляхом додання бензоїлхлориду до тїоціанату амонію, одержуючи проміжну бензоїлтіосечовину, як показано нижче на Схемі 9, Шлях С Після відщеплення групи захисту у основних умовах, наприклад, NaOH , одержують бажану тїосечовину (P12). За альтернативним варіантом, амін R^1NH_2 можна вводити в реакцію з тїофосгеном, із подальшим доданням амонію, як показано на Схемі 9, Шлях D. Якщо визначені вище методи синтезу непридатні для одержання N-заміщеної тїосечовини (P12), то слід застосовувати придатні способи підготовчих синтезів, відомі фахівцям у галузі.

Способи одержання проміжних продуктів сполуки Формули (I)

За ще одним загальним способом, сполуки Формули (I) можна перетворювати в альтернативні сполуки Формули (I), застосовуючи придатні способи взаємного перетворення, добре відомі фахівцям у галузі.

Якщо вищезазначена сукупність загальних способів синтезу є непридатною для одержання сполук Формули (I) та/або необхідних проміжних продуктів для синтезу сполук Формули (I), то слід застосовувати придатні способи підготовчих синтезів, відомі фахівцям у галузі. Як правило, способи синтезу будь-якої індивідуальної сполуки Формули (I) залежать від конкретних замісників у кожній молекулі та від доступності необхідних проміжних продуктів; такі фактори, знов-таки, можуть враховуватися пересічним фахівцем у галузі. Усі способи введення та відщеплення груп захисту описані у монографіях Косеньського "Групи захисту" (Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994) та Гріні та Бутса "Групи захисту в органічному синтезі" (Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999).

Сполуки за цим винаходом можна виділяти в поєднанні з молекулами розчинника шляхом кристалізації після випарювання відповідного розчинника. Фармацевтично прийнятні солі сполук

Формули (I), які містять основні центри, з кислотами можна одержати звичайним способом. Наприклад, розчин вільної основи можна обробити придатною кислотою, розчиненою або нерозведеною, і відділити утворену сіль або фільтруванням, або випарюванням у вакуумі розчинника, в якому проводили реакцію. Фармацевтично прийнятні солі з основами можна одержати аналогічним способом, шляхом оброблення розчину сполуки Формули (I) придатною основою. Обидва типи солей можна одержувати або перетворювати один в одного, застосовуючи іонообмінні смоли.

Нижче цей винахід ілюстровано деякими прикладами, які не слід розглядати як такі, що обмежують обсяг винаходу.

Приклади

Використовують такі наявні на ринку вихідні сполуки:

RyBOP (Novabiochem), 2-(трибутилстаніл)тіофен (Aldrich), 5-(дигідроксиборил)-2-тіофенкарбонова кислота (Acros), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)тіофен (Boron-Mol), 5-форміл-2-тіофенборна кислота (Aldrich), 2-ацетамідо-4-метилтіазол (Aldrich), пінакон (Aldrich), 2-н. розчин (триметилсиліл)діазометану (Aldrich), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (Avocado), карбонат цезію (Fluka), фторид калію (Fluka), ацетат міді (Fluka), аліламін (Fluka), морфолін (Fluka), етаноламін (Fluka), 4-гідроксипіперидин (Aldrich), 3-гідроксипіперидин (Aldrich), 2-н. розчин аміаку у MeOH (Aldrich), 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан (Aldrich), хлорсульфонова кислота (Fluka), пентахлорид фосфору (Aldrich), оксихлорид фосфору (Aldrich), гідрохлорид гідроксиламіну (Fluka).

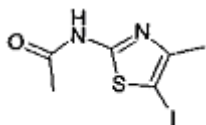
Дані про PXBE, ЯМР та MC, подані у прикладах, описаних нижче, одержано при таких умовах: PXBE: колонка Waters Symmetry C8 50×4,6 мм, умови: MeCN/H₂O, 5-100% (8 хв), максимальна висота піків на довжинах хвиль 230-400 нм; мас-спектри: прилад PE-SCIEX API 150 EX (позитивна хімічна іонізація - APCI та іонізація електронним ударом - ESI), мас-спектри після рідинної хроматографії (PX/MC); ¹H-ЯМР: прилад Bruker DPX-300MHz.

Очищення методом препаративної PXBE виконується на системі PXBE Waters Prep LC 4000, обладнаній колонками Prep Nova-Pak®HR, C18, розмір зерен сорбенту 6 мкм, діаметр пор 60Å,

розміри колонки 40×30 мм (кількість речовини до 100 мг) або XTerra® Prep MS C8, 10 мкм, 50×300 мм (до 1 г). Усі операції очищення виконуються при елююванні градієнтом MeCN/H₂O з домішкою 0,09% TFA. Напівпрепаративне очищення PXBE з оберненою фазою виконуються із застосуванням системи Biotage Parallelex Flex, обладнаної колонками Supelcosil™ ABZ+Plus (25 см×21,2 мм, 12 мкм); УФ детектування на довжинах хвиль 254 нм та 220 нм; об'ємна швидкість потоку 20 мл/хв (до 50 мг). Аналіз методом ТШХ виконується на пластинках Merck Precoated 60 F254. Очищення флеш-хроматографією виконується на носії SiO₂ із застосуванням для елюювання сумішей циклогексан/EtOAc або ДХМ/MeOH.

Реакції при мікрохвильовому опроміненні проводять в однорежимному мікрохвильовому реакторі Emrys™ Optimiser фірми Personal Chemistry.

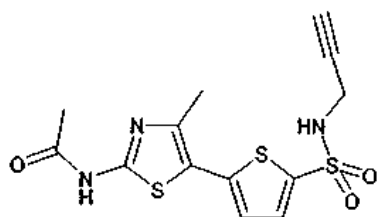
Проміжний продукт 1: Одержання N-(5-йод-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (Проміжний продукт (P1), де R¹ - C(O)CH₃, R² - CH₃ та X - I)



Проміжний продукт 1

До розчину 2-ацетамідо-4-метилтіазолу (5 г; 32,01 ммоль; 1 екв.) у MeCN (100 мл) додають N-йодсукцинімід (8,642 г; 38,41 ммоль; 1,2 екв.). Одержаний гомогенний розчин перемішують при кімнатній температурі. Через 5 хв утворюється осад. Його відфільтровують та промивають холодним MeCN. Першу порцію Проміжного продукту 1 виділяють у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (5,072 г; 57%). Маточні розчини випарюють та розчиняють у EtOAc. Їх промивають двома порціями 1-н. розчину Na₂S₂O₃ та сушать над MgSO₄. Після фільтрування та випарювання розчинників, одержану тверду речовину суспендують у MeCN, фільтрують та сушать у вакуумі, одержуючи другу порцію Проміжного продукту 1 у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (1,813 г; 20%). Загальний вихід за цією реакцією становить 77%. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 1,88 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 12,02 (s, 1H). M⁻(ESI): 281,02; M⁺(ESI): 283,09. PXBE, Rt: 2,55 хв (чистота: 100%).

Приклад 1: N-(4-метил-5-{5-[(проп-2-ін-1-іламіно)сульфоніл]-2-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (1)



(1)

Стадія I: N-[4-метил-5-(2-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід

N-(5-йод-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід, Проміжний продукт 1 (2 г; 7,09 ммоль; 1 екв.), та Pd(dppf)Cl₂ (0,52 г; 0,71 ммоль; 0,10 екв.) розчиняють у DMF (35 мл). Додають 2-(трибутилстаніл)тіофен (2,68 мл; 8,44 ммоль; 1,19 екв.). Одержану реакційну суміш продувають аргонном та нагрівають при 100°C протягом 1,5 год. Розчинники випарюють, та неочищену суміш розчиняють у EtOAc (100 мл), промивають водою (3×100 мл). Водні фази об'єднують та екстрагують EtOAc (2×50 мл). Об'єднані органічні фази промивають розсолон та сушать над MgSO₄. Після випарювання розчинників неочищений продукт очищають препаративною PXBE, одержуючи N-[4-метил-5-(2-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід у вигляді злегка забарвленого порошку (1,24 г; 73,5%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,16 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 7,15 (dd, J=3,8 Гц, 5,3 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=1,1 Гц, 3,8 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=1,1 Гц, 5,3 Гц, 1H), 12,19 (s, 1H). M⁻(ESI): 237,01; M⁺(ESI): 239,01. PXBE, Rt: 3,01 хв (чистота: 98,7%).

Стадія II: 5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид

N-[4-метил-5-(2-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід, одержаний на Стадії I (500 мг; 2,10 ммоль; 1 екв.), розчиняють у ДХМ (30 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до 0°C, та додають краплями хлорсульфонову кислоту (0,70 мл; 10,49 ммоль; 5 екв.), розчинену у ДХМ (30 мл) протягом 15 хв. Одержаний розчин стає рожевим. Його перемішують 15 хв при 0°C. Послідовно додають пентахлорид фосфору (873,7 мг; 4,20 ммоль; 2 екв.) та оксихлорид фосфору (0,78 мл; 8,39 ммоль; 4 екв.). Одержану реакційну суміш перемішують протягом додаткових 2 год при кімнатній температурі. Її виливають на лід, та бажаний продукт екстрагують 2 порціями EtOAc, сушать над MgSO₄ та випарюють, одержуючи 5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид у вигляді жовтої твердої речовини (650 мг; 92%). M⁻(ESI): 335,08; M⁺(ESI): 337,08.

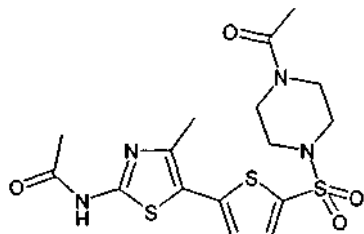
Стадія III: N-(4-метил-5-{5-[(проп-2-ін-1-іламіно)сульфоніл]-2-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (1)

5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний на Стадії II (200 мг; 0,59 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (10 мл). Реакційну суміш уміщують в атмосферу азоту. Послідовно додають проп-2-ініламін (0,08 мл; 1,19 ммоль; 2 екв.) та діізопропілетиламін (0,61 мл; 3,56 ммоль; 6 екв.), і одержану реакційну суміш перемішують протягом 3 год при кімнатній температурі. Розчинники випарюють, а одержаний неочищений продукт очищають препаративною PXBE. Сполуку (1) виділяють у вигляді бежевого порошку (25 мг; 12%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 2,15 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,13 (t, J=3 Гц, 1H), 3,77 (q, J=6 Гц, 2H), 7,20 (d, J=3 Гц, 1H), 7,58 (d, J=6 Гц, 1H), 8,4 (t, J=6 Гц, 1H), 12,31 (s, 1H). M⁻(ESI): 354,2;

M^+ (ESI): 356,1. PXBE (методика А), Rt: 2,88 ХВ (чистота: 100%).

Приклад 2: N-(5-{5-[(4-ацетилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-2-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (2)

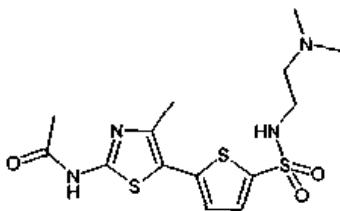


(2)

5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії II Прикладу 1 (100 мг; 0,3 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (5 мл). Реакційну суміш уміщують в атмосферу азоту. Послідовно додають 1-піперазин-1-іл-етанон (76,1 мг; 0,59 ммоль; 2 екв.) та діізопропілетиламін (0,3 мл; 1,78 ммоль; 6 екв.), і одержану реакційну суміш перемішують протягом 3 год при кімнатній температурі. Розчинники випарюють, а неочищений продукт очищують препаративною РХВЕ. Сполуку (2) виділяють у вигляді білого-жовтого порошку (35 мг; 27%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 1,80 (s, 3H), 2 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,82 (m, J=21 Гц, 4H), 3,38 (d, J=3 Гц, 4H), 7,15 (d, J=6 Гц, 1H), 7,45 (d, J=3 Гц, 1H), 12,18 (s, 1H). M^+ (ESI): 427,1; M^+ (ESI): 429,0. РХВЕ (методика А), Rt: 2,86 хв (чистота: 99,8%).

Приклад 3: N-{5-[5-[(2-(диметиламіно)етил)аміно]сульфоніл]-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід (3)



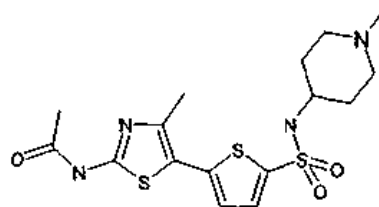
(3)

5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії II Прикладу 1, (1000 мг; 2,97 ммоль; 1 екв.) розчиняють у безводному ДХМ (100 мл). Реакційну суміш уміщують в атмосферу азоту. Послідовно додають 2-диметиламіноетиламін (0,97 мл; 8,91 ммоль; 3 екв.) та триетиламін (1,66 мл; 11,9 ммоль; 4 екв.), і одержану реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Через 15 год додають триетиламін (4 екв.) та 2-диметиламіноетиламін (3 екв.) для завершення реакції. Через 1 год реакція завершується. Потім одержану реакційну суміш промивають насиче-

ним розчином NH_4Cl (двічі) та розсоллом. Органічний шар сушать над MgSO_4 , а розчинники випарюють. Одержаний неочищений продукт розчиняють у ДХМ та екстрагують 1-н. розчином HCl . Водну фазу промивають ДХМ (тричі) та підлугують, додаючи 5-н. розчин NaOH до досягнення рН 10. Бажаний продукт екстрагують EtOAc (тричі). Об'єднані органічні фази сушать над MgSO_4 , фільтрують та випарюють, одержуючи Сполуку (3) у вигляді бежевої твердої речовини (480 мг; 40%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,08 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,25 (t, J=6 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,94 (t, J=9 Гц, 2H), 7,20 (d, J=3 Гц, 1H), 7,55 (d, J=6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 12,30 (s, 1H). M^+ (ESI): 387,2; M^+ (ESI): 389,2. РХВЕ (методика А), Rt: 1,96 ХВ (чистота: 98,0%).

Приклад 4: N-[4-метил-5-(5-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]сульфоніл)-2-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (4)



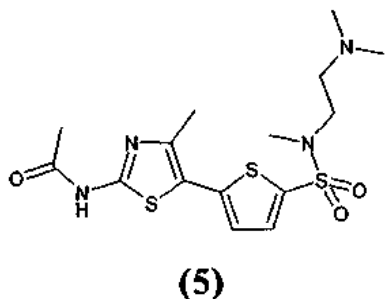
(4)

5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний, як описано для Стадії 1 Прикладу 9 (110 мг; 0,33 ммоль; 1 екв.), розчиняють у суміші ДХМ/DMF (1/1, 10 мл). Додають 4-аміно-1-метилпіперидин (188 мг; 1,65 ммоль; 5 екв.) та DIEA (0,17 мл; 0,98 ммоль; 3 екв.). Через 3 год розчинники випарюють. Неочищений продукт розчиняють у ДХМ та промивають насиченим розчином NH_4Cl та водою та сушать над MgSO_4 . Після випарювання розчинників неочищений матеріал розчиняють у ДХМ (3 мл), і вказану в заголовку сполуку осаджують Et_2O , одержуючи після фільтрування сполуку (4) у вигляді білого порошку (120 мг; 90%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 1,25 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 6,95 (d, J=3 Гц, 1H), 7,52 (d, J=3 Гц, 1H), 12,23 (m, 1H). M^+ (ESI): 413,30; M^+ (ESI): 415,30. РХВЕ, Rt: 2,08 хв (чистота: 99,33%).

Приклад 5: N-(5-{5-[(2-диметиламіноетил)метилсульфамойл]тіофен-2-іл}-4-метилтіазол-2-іл)-ацетамід (5)

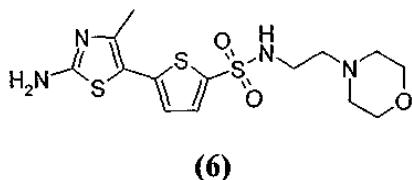
45



5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії II Прикладу 1 (500 мг; 1,48 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (50 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають N,N,N'-триметил-етан-1,2-діамін (0,58 мл; 5,94 ммоль; 3 екв.) та триетиламін (0,83 мл; 5,94 ммоль; 4 екв.), і одержану реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш промивають насиченим розчином NH_4Cl (двічі), водою (тричі), розсоллом, та сушать над MgSO_4 . Після випарювання розчинників, неочищений продукт суспендують у ACN , фільтрують та сушать у вакуумі, одержуючи Сполуку (5) у вигляді бежевої твердої речовини (309 мг; 41%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,14 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,40 (t, J=6 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,10 (t, J=6 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 12,33 (s, 1H). $\text{M}^-(\text{ESI})$: 401,2; $\text{M}^+(\text{ESI})$: 403,3. PXBE (методика А), Rt: 2,10 хв (чистота: 94,4%).

Приклад 6: 5-(2-аміно-4-метил-1,3-тіазол-5-іл)-N-(2-морфолін-4-ілетил)-тіофен-2-сульфонамід (6)



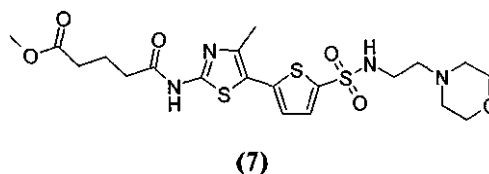
До N-[4-метил-5-(5-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]сульфоніл)-2-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетаміду (9) (240 мг; 0,56 ммоль; 1 екв.) додають 1,25 М розчин хлороводню в EtOH (8,9 мл; 1,25 М; 11,2 ммоль; 20 екв.). Одержану суміш перемішують протягом ночі при 90°C. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Утворений осад відфільтровують та промивають холодним EtOH, одержуючи Сполуку (6) у вигляді жовтуватої твердої речовини (241,5 мг; 94%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,33 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 7,17 (d, J=4 Гц, 1H), 7,63 (d, J=4 Гц, 1H), 8,40 (t, J=6 Гц, 1H), 8,72 (br s, 2H), 11,06 (br s, 1H). PXBE (методика А), Rt: 1,02 хв (чистота: 99,8%). $\text{M}^-(\text{ESI})$: 387,20; $\text{M}^+(\text{ESI})$: 389,20.

Приклад 7: Метил-5-[[4-метил-5-(5-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]сульфоніл)-2-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]аміно]-5-оксопентаноат (7)

92489

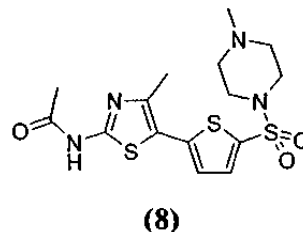
46



До знегаженого розчину 5-(2-аміно-4-метил-1,3-тіазол-5-іл)-N-(2-морфолін-4-ілетил)тіофен-2-сульфонаміду (6) (100 мг; 0,22 ммоль; 1 екв.) у безводному THF (10 мл) послідовно додають тетрафторборат N-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)(диметиламіно)метилен]-N-метилметанамінію (104,4 мг; 0,33 ммоль; 1,50 екв.), монометилглутарат (68 мкл; 0,54 ммоль; 2,50 екв.) та N,N-діізопропілетиламін (148 мкл; 0,87 ммоль; 4 екв.). Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом трьох діб. Розчинники випарюють у вакуумі. Одержаний неочищений продукт розчиняють у EtOAc та промивають насиченим розчином NH_4Cl , водою, розсоллом та сушать над MgSO_4 . Після випарювання розчинників, неочищений продукт очищають флеш-хроматографією (градієнт $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{MeOH}$ від 1/0 до 1/1 протягом 40 хв), одержуючи Сполуку (7) у вигляді жовтої твердої речовини (68,5 мг; 61,18%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,05 (квінтет, J=6 Гц, 2H), 2,34 (m, 4H), 2,46 (m, 9H), 3,13 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 5,38 (br s, 1H), 7,01 (d, J=4 Гц, 1H), 7,53 (d, J=4 Гц, 1H), 9,17 (br s, 1H). PXBE (методика А), Rt: 2,28 хв (чистота: 95,7%). $\text{M}^-(\text{ESI})$: 515,21; $\text{M}^+(\text{ESI})$: 517,40.

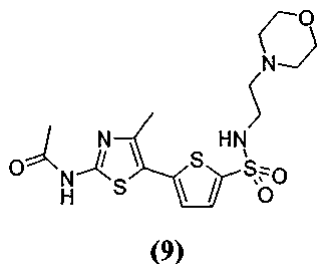
Приклад 8: N-(4-метил-5-[[4-метилпіперазин-1-іл]сульфоніл]-2-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (8)



5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії II Прикладу 1 (280 мг; 0,84 ммоль; 1 екв.), розчиняють у ДХМ (10 мл). Додають N-метилпіперазин (8,4 мл; 8,4 ммоль; 10 екв.) та DIEA (0,17 мл; 0,98 ммоль; 3 екв.). Через 4 год додають воду (1 мл), і розчинники випарюють досуха. Неочищений продукт вдруге розчиняють у ДХМ та промивають насиченим розчином NH_4Cl , водою та сушать над MgSO_4 . Після випарювання розчинників неочищений матеріал осаджують у суміші ДХМ та діетилового ефіру, одержуючи після фільтрування Сполуку (8) у вигляді білої твердої речовини (173 мг; 51%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 1,95 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,28 (m, 7H), 2,80 (m, 4H), 7,10 (d, J=6 Гц, 1H), 7,40 (d, J=6 Гц, 1H), 12,14 (m, 1H). $\text{M}^-(\text{ESI})$: 399,3; $\text{M}^+(\text{ESI})$: 401,3. PXBE (методика А), Rt: 2,13 хв (чистота: 100%).

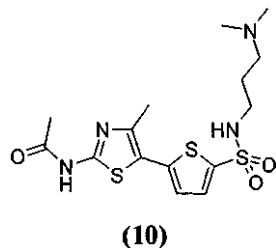
Приклад 9: N-(4-метил-5-{[(2-морфолін-4-ілетиламіно)сульфоніл]-2-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (9)



5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії I Прикладу 9 (4000 мг; 11,9 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (400 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають 2-морфолін-4-іл-етиламін (4638 мг; 35,6 ммоль; 3 екв.) та триетиламін (6,6 мл; 47,5 ммоль; 4 екв.), і одержану реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. До одержаної реакційної суміші додають 1-н. розчин HCl. Водну фазу промивають ДХМ (тричі) та підлюговують, додаючи 5-н. розчин NaOH до досягнення рН 10. Бажаний продукт екстрагують EtOAc (тричі), одержуючи Сполуку (9) у вигляді білої твердої речовини (3134 мг; 60%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 2,14 (s, 3H), 2,30 (m, 4H), 2,34 (t, J=6 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,98 (t, J=9 Гц, 2H), 3,50 (t, J=6 Гц, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 12,31 (s, 1H) M⁺(ESI): 429,3; M⁺(ESI): 431,3. PXBE (методика А), Rt: 1,95 хв (чистота: 99,3%).

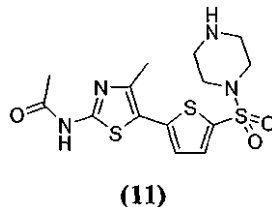
Приклад 10: N-{5-[5-((3-диметиламіно)пропіл)аміно]сульфоніл]-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід (10)



5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії II Прикладу 1 (280 мг; 0,84 ммоль; 1 екв.), розчиняють у ДХМ (10 мл). Додають N,N-диметилпропан-1,3-діамін (0,89 мл; 8,4 ммоль; 10 екв.) та DIEA (0,17 мл; 0,98 ммоль; 3 екв.). Через 12 год до реакційної суміші додають воду (1 мл), і розчинники випарюють досуха. Неочищений продукт вдруге розчиняють у ДХМ та промивають насиченим розчином NH₄Cl, водою та сушать над MgSO₄. Після випарювання розчинників, неочищений матеріал осаджують у суміші ДХМ та діетилового ефіру, одержуючи після фільтрування Сполуку (10) у вигляді білої твердої речовини (105 мг; 28%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 1,80 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,71 (s, 6H), 2,94 (q, J=6 Гц, 2H), 3,05 (m, 2H), 7,23 (d, J=6 Гц, 1H), 7,59 (d, J=6 Гц, 1H), 8,08 (m, 1H), 10,22 (m, 1H). M⁺(ESI): 401,4; M⁺(ESI): 403,4. PXBE (методика А), Rt: 2,07 хв (чистота: 99,7%).

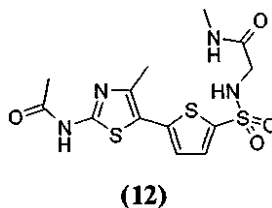
Приклад 11: N-(4-метил-5-{5-[(піперазин-1-іл)сульфоніл]-2-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (11)



5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії II Прикладу 1 (280 мг; 0,84 ммоль; 1 екв.), розчиняють у ДХМ (10 мл). Додають N-метилпіперазин (1,4 г; 16,8 ммоль; 20 екв.) та DIEA (0,17 мл; 0,98 ммоль; 3 екв.). Через 12 год до реакційної суміші додають воду (1 мл), та розчинники випарюють досуха. Неочищений продукт вдруге розчиняють у ДХМ та промивають насиченим розчином NH₄Cl, водою та сушать над MgSO₄. Після випарювання розчинників неочищений матеріал осаджують у суміші ДХМ та діетилового ефіру, одержуючи після фільтрування Сполуку (11) у вигляді білої твердої речовини (125 мг; 40%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 2,17 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,24 (s, 8H), 7,38 (d, J=6 Гц, 1H), 7,70 (d, J=6 Гц, 1H), 9,12 (m, 1H), 12,39 (m, 1H). M⁺(ESI): 385,3; M⁺(ESI): 387,3. PXBE (методика А), Rt: 2,09 хв (чистота: 100%).

Приклад 12: N-2-{5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл}сульфоніл)-N-метилгліцинамід (12)

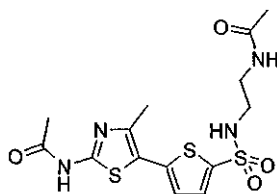


5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за Стадією II Прикладу 1 (110 мг; 0,33 ммоль; 1 екв.), розчиняють у суміші ДХМ/DMF (1/1, 10 мл). Додають у атмосфері азоту 2-аміно-N-метилацетамід (145 мг; 1,65 ммоль; 5 екв.) та DIEA (0,17 мл; 0,98 ммоль; 3 екв.). Через 3 год розчинники випарюють. Неочищений продукт розчиняють у ДХМ та промивають насиченим розчином NH₄Cl, водою та сушать над MgSO₄. Після випарювання розчинників неочищений матеріал очищують препаративною PXBE, одержуючи Сполуку (12) у вигляді масла (4 мг; 3%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 1,99 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,55 (d, J=3 Гц, 3H), 3,50 (d, J=6 Гц,

2H), 7,21 (d, J=3 Гц, 1H), 7,55 (d, J=3 Гц, 1H), 7,85 (d, J=3 Гц, 1H), 8,24 (t, J=6 Гц, 1H), 12,32 (m, 1H). M⁻(ESI): 387,10; M⁺(ESI): 389,10. PXBE (методика A), Rt: 2,37 хв (чистота: 100%).

Приклад 13: N-(5-{[(2-(ацетиламіно)етил)аміно]сульфоніл-2-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (13)

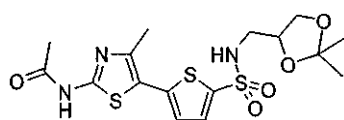


(13)

5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії II Прикладу 1 (110 мг; 0,33 ммоль; 1 екв.), розчиняють у суміші ДХМ/DMF (1/1, 10 мл). Додають N-ацетилетилєндіамін (168 мг; 1,65 ммоль; 5 екв.) та DIEA (0,17 мл; 0,98 ммоль; 3 екв.). Через 3 год розчинники випарюють. Неочищений продукт розчиняють у ДХМ та промивають насиченим розчином NH₄Cl, водою та сушать над MgSO₄. Після випарювання розчинників неочищений матеріал розчиняють у ДХМ (3 мл), та вказану у заголовку сполуку осаджують діетиловим ефіром, одержуючи після фільтрування Сполуку (13) у вигляді жовтого порошку (14 мг; 11%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 1,75 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,90 (q, J=6 Гц, 2H), 3,10 (q, J=6 Гц, 2H), 7,21 (d, J=3 Гц, 1H), 7,53 (d, J=3 Гц, 1H), 7,90 (m, 2H), 12,31 (m, 1H). M⁻(ESI): 401,20; M⁺(ESI): 403,20. PXBE (методика A), Rt: 2,41 хв (чистота: 92,1%).

Приклад 14: N-[5-{[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил]аміносульфоніл}-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (14)

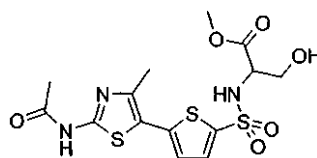


(14)

5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії II Прикладу 1 (110 мг; 0,33 ммоль; 1 екв.), розчиняють у ДХМ (10 мл). Додають 2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-метанамін (216 мг; 1,65 ммоль; 5 екв.) та DIEA (0,17 мл; 0,98 ммоль; 3 екв.). Через 1 год розчинники випарюють. Неочищений продукт розчиняють у ДХМ та промивають насиченим розчином NH₄Cl, водою та сушать над MgSO₄. Після випарювання розчинників, неочищений матеріал розчиняють у ДХМ (3 мл). Вказану у заголовку сполуку осаджують шляхом додання діетилового ефіру, одержуючи після фільтрування Сполуку (14) у вигляді білого порошку (65 мг; 46%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 1,30 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,10 (m, J=6 Гц, 1H), 3,30 (m, J=6 Гц, 1H), 3,70 (m, J=6 Гц, 1H), 4,05 (m, J=6 Гц, 1H), 4,25 (m, J=6 Гц, 1H), 4,93 (t, J=6 Гц, 1H), 7,05 (d, J=3 Гц, 1H), 7,55 (d, J=3 Гц, 1H). M⁻(ESI): 430,2; M⁺(ESI): 432,3. PXBE (методика A), Rt: 3,06 хв (чистота: 95,44%).

Приклад 15: Метил-N-({5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл}сульфоніл)серинат (15)

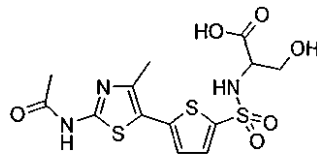


(15)

5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії II Прикладу 1 (110 мг; 0,33 ммоль; 1 екв.), розчиняють у суміші ДХМ/DMF (1/1, 10 мл). Додають метиловий складний ефір 2-аміно-3-гідроксипропіонової кислоти (0,2 мл; 1,65 ммоль; 5 екв.) та DIEA (0,17 мл; 0,98 ммоль; 3 екв.). Через 1 год розчинники випарюють досуха. Неочищений продукт вдруге розчиняють у ДХМ та промивають насиченим розчином NH₄Cl, водою та сушать над MgSO₄. Після випарювання розчинників, неочищений матеріал осаджують у ACN, одержуючи після фільтрування Сполуку (15) у вигляді білого порошку (54 мг; 39%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 1,26 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 5,75 (d, J=3 Гц, 1H), 7,14 (d, J=3 Гц, 1H), 7,61 (d, J=3 Гц, 1H), 12,35 (m, 1H). M⁻(ESI): 418,2; M⁺(ESI): 420,2. PXBE (методика A), Rt: 2,50 хв (чистота: 99,41%).

Приклад 16: N-({5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл}сульфоніл)серин (16)

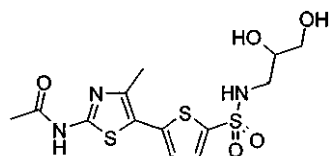


(16)

Метил-N-({5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл}сульфоніл)серинат (15) (48 мг; 0,11 ммоль; 1 екв.) розчиняють у THF (2 мл). Одержаний розчин охолоджують до 0°C, та повільно додають гідроксид натрію (5M) (0,3 мл; 14 ммоль; 12,5 екв.). Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв, після чого нейтралізують, додаючи HCl (1M). Розчинники випарюють досуха, очікувану сполуку екстрагують EtOAc (тричі) та сушать над MgSO₄. Після випарювання розчинників неочищений матеріал осаджують у ACN, одержуючи після фільтрування Сполуку (16) у вигляді білої твердої речовини (5 мг; 10%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 1,75 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 7,17 (d, $J=3$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=3$ Гц, 1H), 8,39 (d, $J=9$ Гц, 1H), 12,37 (m, 1H). $M^-(\text{ESI})$: 404,2; $M^+(\text{ESI})$: 406,2. PXBE (методика А), Rt: 2,23 хв (чистота: 93,44%).

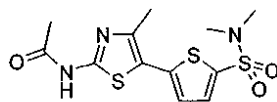
Приклад 17: N-[5-{5-[(2,3-дигідроксипропіламіно)сульфоніл]-2-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (17)



(17)

N-[5-{5-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил]аміносульфоніл}-2-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (14) (48 мг; 0,11 ммоль; 1 екв.), розчиняють у ДХМ (5 мл). Додають трифтороцтову кислоту (0,2 мл), та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинники випарюють, а неочищений продукт одразу ж очищають препаративною PXBE, одержуючи Сполуку (17) у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (7 мг; 16%). $M^-(\text{ESI})$: 390,2; $M^+(\text{ESI})$: 392,2. PXBE (методика А), Rt: 2,13 хв (чистота: 83,5%).

Приклад 18: N-[5-{5-[(диметиламіно)сульфоніл]-2-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (18)

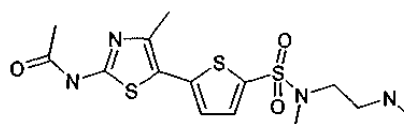


(18)

5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії II Прикладу 1 (110 мг; 0,33 ммоль; 1 екв.), розчиняють у DMF (10 мл). Додають диметиламін (0,1 мл; 1,65 ммоль; 5 екв.) та DIEA (0,17 мл; 0,98 ммоль; 3 екв.). Через 1 год розчинники випарюють досуха. Неочищений продукт вдруге розчиняють у ДХМ та промивають насиченим розчином NH_4Cl , водою та сушать над MgSO_4 . Після випарювання розчинників неочищений матеріал осаджують у суміші ДХМ та діетилового ефіру, одержуючи після фільтрування Сполуку (18) у вигляді жовтого порошку (52 мг; 46%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,30 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,70 (s, 6H), 7,11 (d, $J=3$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=3$ Гц, 1H). $M^-(\text{ESI})$: 344,1; $M^+(\text{ESI})$: 346,1. PXBE (методика А), Rt: 3,26 хв (чистота: 99,4%).

Приклад 19: N-[4-метил-5-{5-[(метил[2-(метиламіно)етил]аміно)сульфоніл]-2-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (19)

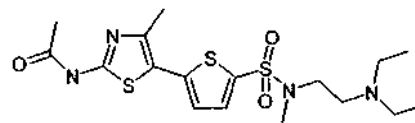


(19)

5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії II Прикладу 1 (500 мг; 1,48 ммоль; 1,00 екв.), розчиняють у ДХМ (30 мл). Одержаний розчин знегажують N_2 та охолоджують до 0°C . Додають триетиламін (1 мл; 7,42 ммоль; 5,00 екв.), а потім N,N'-диметилендиетиламін (0,79 мл; 7,42 ммоль; 5,00 екв.). Через 30 хв при 0°C реакція завершується. Одержану реакційну суміш промивають насиченим розчином NaHCO_3 (двічі) та водою (двічі). Органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі, одержуючи Сполуку (19) у вигляді бежевої твердої речовини (457 мг; 79%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,20 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,67 (d, 1H). $M^-(\text{ESI})$: 387,2; $M^+(\text{ESI})$: 389,3. PXBE (методика А), Rt: 2,06 хв (чистота: 99,2%).

Приклад 20: N-[5-{5-[[2-(діетиламіно)етил](метил)аміно]сульфоніл}-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (20)

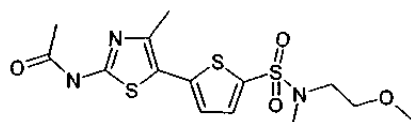


(20)

5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії II Прикладу 1 (500 мг; 1,48 ммоль; 1,00 екв.) розчиняють у ДХМ (30 мл). Одержаний розчин знегажують N_2 та охолоджують до 0°C . Додають триетиламін (1,0 мл; 7,42 ммоль; 5,00 екв.), а потім N,N'-діетил-N'-метилетилендіамін (1,2 мл; 7,42 ммоль; 5,00 екв.). Через 1 год при 0°C реакція завершується. Одержану реакційну суміш промивають насиченим розчином NaHCO_3 (двічі) та водою (двічі). Органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі, одержуючи Сполуку (20) у вигляді бежевої твердої речовини (570 мг; 89%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 0,97 (t, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,49 (m, 7H), 2,59 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 12,36 (s, 1H). $M^-(\text{ESI})$: 429,2; $M^+(\text{ESI})$: 431,3. PXBE (методика А), Rt: 2,35 хв (чистота: 98,9%).

Приклад 21: N-[5-{5-[[2-(метоксіетил)(метил)аміно]сульфоніл]-2-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (21)

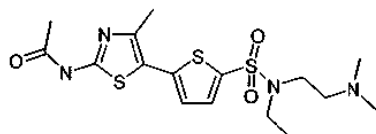


(21)

5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії II Прикладу 1 (500 мг; 1,48 ммоль; 1,00 екв.) розчиняють у ДХМ (30 мл). Одержаний розчин знегажують N_2 та охолоджують до $0^\circ C$. Додають триетиламін (1,0 мл; 7,42 ммоль; 5,00 екв.), а потім N-(2-метоксietил)метиламін (0,80 мл; 7,42 ммоль; 5,00 екв.). Через 45 хв при $0^\circ C$ реакція завершується. Одержану реакційну суміш промивають насиченим розчином $NaHCO_3$ (двічі) та водою (двічі). Органічну фазу сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують у вакуумі, одержуючи Сполуку (21) у вигляді бежевої твердої речовини (478 мг; 83%).

1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 300 МГц) δ 2,19 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,53 (t, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 12,38 (s, 1H). $M^-(ESI)$: 388,2; $M^+(ESI)$: 390,2. PXBE (методика A), Rt: 3,27 хв (чистота: 99,9%).

Приклад 22: N-[5-(5-[[2-(диметиламіно)етил](етил)аміно]сульфоніл)-2-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (22)

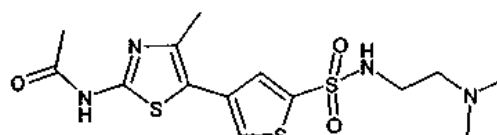


(22)

5-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]тіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії II Прикладу 1 (500 мг; 1,48 ммоль; 1,00 екв.) розчиняють у ДХМ (30 мл). Одержаний розчин знегажують N_2 та охолоджують до $0^\circ C$. Додають триетиламін (1,0 мл; 7,42 ммоль; 5,00 екв.), а потім N,N-диметил-N'-етилетилендіамін (1,2 мл; 7,42 ммоль; 5,00 екв.). Через 30 хв при $0^\circ C$ реакція завершується. Одержану реакційну суміш промивають насиченим розчином $NaHCO_3$ (двічі) та водою (двічі). Органічну фазу сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують у вакуумі, одержуючи Сполуку (22) у вигляді бежевої твердої речовини (544 мг; 88%).

1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 300 МГц) δ 1,14 (t, 3H), 2,19 (m, 9H), 2,45 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 12,37 (s, 1H). $M^-(ESI)$: 415,2; $M^+(ESI)$: 417,3. PXBE (методика A), Rt: 2,35 хв (чистота: 98,6%).

Приклад 23: трифторацетат N-[5-[5-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-сульфоніл]-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетаміду (23)



(23)

Стадія I: N-[4-метил-5-(3-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід

У флаконі для мікрохвильової обробки N-(5-йод-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід, Проміжний продукт 1 (564,2 мг; 2 ммоль; 1 екв.), та $Pd(dppf)Cl_2$ (73,2 мг; 0,10 ммоль; 0,05 екв.) суспендують у толуолі (7 мл). Додають розчин фториду калію (464,8 мг; 8 ммоль; 4 екв.) у MeOH (7 мл). Потім додають 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен (630,3 мг; 3 ммоль; 1,50 екв.) у вигляді твердої речовини. Одержаний розчин продувають аргонем, флакон герметично закривають та нагрівають мікрохвильовим опроміненням при $120^\circ C$ протягом 15 хв. Реакційну суміш фільтрують через целіт, та розчинники випарюють. Одержаний неочищений продукт розчиняють у EtOAc, промивають водою та розсолом та сушать над $MgSO_4$. Потім його очищають препаративною PXBE, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (316,7 мг; вихід 66%).

1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 300 МГц) δ 2,12 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 7,28 (dd, $J=1,5$ Гц, 4,9 Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=1,5$ Гц, 3,0 Гц, 1H), 7,67 (dd, $J=3,0$ Гц, 4,9 Гц, 1H), 12,09 (s, 1H). $M^-(ESI)$: 237,03; $M^+(ESI)$: 239,03. PXBE (методика A), Rt: 2,92 хв (чистота: 99,6%).

Стадія II: N-[5-(2-бромтіофен-3-іл)-4-метилтіазол-2-іл]ацетамід

N-[4-метил-5-(3-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (3880 мг; 16,3 ммоль; 1 екв.), розчиняють у ACN (375 мл). Додають N-бромсукцинімід (2898 мг; 16,3 ммоль; 1 екв.), та одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинники випарюють. Додають воду, та бажаний продукт екстрагують EtOAc (тричі). Органічні фази промивають водою (тричі) та сушать над $MgSO_4$, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5000 мг; 97%).

1H ЯМР ($DMSO-d_6$, 300 МГц) δ 2,06 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 12,13 (s, 1H). $M^-(ESI)$: 317,2; $M^+(ESI)$: 319,1. PXBE (методика A), Rt: 1,27 хв (чистота: 80,7%).

Стадія III: 4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфонілхлорид

Суміш N-[5-(2-бромтіофен-3-іл)-4-метилтіазол-2-іл]ацетаміду, одержаного на Стадії II, як описано вище (1100 мг; 3,47 ммоль; 1 екв.), у ДХМ (60 мл) охолоджують до $0^\circ C$ на льодяній бані. Реакційну суміш знегажують азотом, та додають краплями хлорсульфонову кислоту (1,16 мл; 17,3 ммоль; 5 екв.), розчинену у ДХМ

(30 мл). Одержану реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 15 хв. Додають пентахлорид фосфору (1444 мг; 6,94 ммоль; 2 екв.), та одразу ж оксихлорид фосфору (1,3 мл; 13,9 ммоль; 4 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом додаткових 2 год при кімнатній температурі. Після чого одержану реакційну суміш виливають у склянку з подрібненим льодом та негайно переносять у ділительну лійку. Суміш екстрагують двічі EtOAc. Органічний шар сушать над MgSO₄, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1440 мг; кількісний вихід).

M⁻(ESI): 415,1; M⁺(ESI): 417,1. PXBE (методика A), Rt: 3,94 хв (чистота: 95,5%).

Стадія IV: N-{5-[2-бром-5-(2-диметиламіноетилсульфамойл)-тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}-ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний на Стадії III, як описано вище (586 мг; 1,41 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (15 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (1,9 мл; 14,1 ммоль; 10 екв.) та N,N-диметил-етан-1,2-діамін (0,17 мл; 2,82 ммоль; 2 екв.), та одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинники випарюють, а неочищену суміш очищають препаративною PXBE, одержуючи вказану в заголовку сполуку (68 мг; 10%).

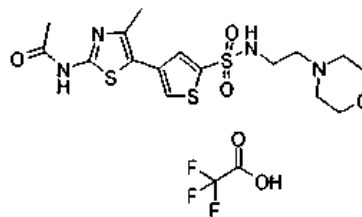
¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 1,80 (s, 3H), 2 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,82 (m, J=21 Гц, 4H), 3,38 (d, J=3 Гц, 4H), 7,15 (d, J=6 Гц, 1H), 7,45 (d, J=3 Гц, 1H), 12,18 (s, 1H) M⁻(ESI): 467,2; M⁺(ESI): 469,2. PXBE (методика A), Rt: 2,22 хв (чистота: 100%).

Стадія V: N-{5-[5-((2-диметиламіно)етил)аміно]сульфоніл}-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід, трифторацетат (23)

N-{5-[2-бром-5-(2-диметиламіноетилсульфамойл)-тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}-ацетамід (68 мг; 0,15 ммоль; 1 екв.) розчиняють у безводному THF (10 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (0,73 мл; 1,6 М; 1,16 ммоль; 8 екв.). Через 15 хв при -78°C реакція завершується. Її гасять водою. Розчинники випарюють, а неочищений продукт очищають препаративною PXBE, одержуючи сіль Сполуки (23) із трифтороцтовою кислотою у вигляді злегка забарвленого порошку (34 мг; 46%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 2,14 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,79 (s, 6H), 3,20 (s, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 12,17 (s, 1H). M⁻(ESI): 387,3; M⁺(ESI): 389,3. PXBE (методика A), Rt: 1,80 хв (чистота: 100%).

Приклад 24: трифторацетат N-[4-метил-5-(5-((2-морфолін-4-ілетил)аміно)сульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл}ацетаміду (24)



(24)

Стадія I: N-{5-[2-бром-5-(2-морфолін-4-ілетилсульфамойл)-тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}-ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (586 мг; 1,41 ммоль; 1 екв.) розчиняють у безводному ДХМ (15 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Після чого додають послідовно триетиламін (1,96 мл; 14,1 ммоль; 10 екв.) та 2-морфолін-4-ілетиламін (367 мг; 2,82 ммоль; 2 екв.), а одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинники випарюють, та неочищений продукт очищають препаративною PXBE, одержуючи вказану в заголовку сполуку (100 мг; 14%).

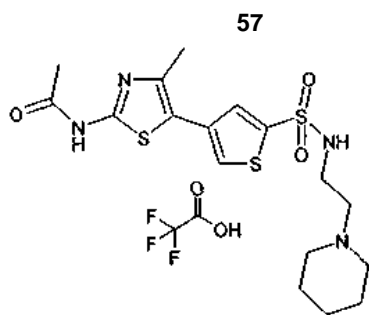
M⁻(ESI): 509,4; M⁺(ESI): 511,3. PXBE (методика A), Rt: 2,25 хв (чистота: 99,3%).

Стадія II: N-[4-метил-5-(5-((2-морфолін-4-ілетил)аміно)сульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід, трифторацетат (24)

N-{5-[2-бром-5-(2-морфолін-4-ілетилсульфамойл)-тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}-ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (100 мг; 0,2 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (12 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (0,98 мл; 1,6 М; 1,57 ммоль; 8 екв.). Через 15 хв реакція завершується, і реакційну суміш гасять водою. Розчинники випарюють, а неочищений продукт очищають препаративною PXBE, одержуючи сіль Сполуки (24) із трифтороцтовою кислотою у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (44 мг; 40%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 2,14 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 3,94-3,12 (m, 12H), 7,74 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 12,17 (s, 1H) M⁻(ESI): 429,3; M⁺(ESI): 431,3. PXBE (методика A), Rt: 1,86 хв (чистота: 98,47%).

Приклад 25: трифторацетат N-[4-метил-5-(5-((2-піперидин-1-ілетил)аміно)сульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл}ацетаміду (25)



(25)

Стадія I: N-[5-[2-бром-5-(2-піперидин-1-ілетилсульфамойл)-тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл]ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (200 мг; 0,48 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (10 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до 0°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають послідовно триетиламін (0,4 мл; 2,88 ммоль; 6 екв.) та 2-піперидин-1-іл-етиламін (0,16 мл; 1,16 ммоль; 2,4 екв.), та одержану реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 2 год. Цю суміш промивають водою, NaHCO₃, та сушать над MgSO₄, одержуючи вказану в заголовку сполуку (170 мг; 68%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 1,80 (s, 3H), 2 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,82 (m, J=21 Гц, 4H), 3,38 (d, J=3 Гц, 4H), 7,15 (d, J=6 Гц, 1H), 7,45 (d, J=3 Гц, 1H), 12,18 (s, 1H) M⁻(ESI): 401,2; M⁺(ESI): 403,3. PXBE (методика A), Rt: 2,10 хв (чистота: 94,4%).

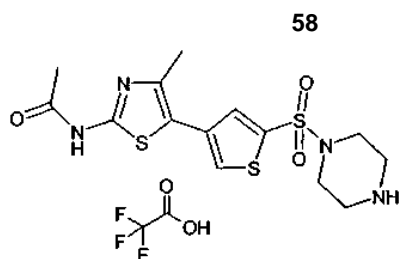
Стадія II: N-[4-метил-5-(5-[(2-піперидин-1-ілетил)аміно]сульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід, трифторацетат (25)

N-[5-[2-бром-5-(2-піперидин-1-ілетилсульфамойл)-тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл]-ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (170 мг; 0,33 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (50 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (1,67 мл; 1,6 M; 2,68 ммоль; 8 екв.). Через 30 хв реакція завершується, і реакційну суміш гасять водою. Розчинники випарюють, та неочищену суміш очищають препаративною PXBE, одержуючи сіль Сполуки (25) із трифтороцтовою кислотою у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (10 мг; 5%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 1,64-1,77 (m, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,88-2,92 (q, 2H), 3,17-3,25 (m, 4H), 3,42-3,46 (d, J=6 Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 12,17 (s, 1H) M⁻(ESI): 427,4; M⁺(ESI): 429,5. PXBE (методика A), Rt: 2,11 хв (чистота: 93,5%).

Приклад 26: трифторацетат N-[4-метил-5-[5-(піперазин-1-ілсульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетаміду (26)

92489



(26)

Стадія I: трет-бутиловий складний ефір 4-[4-(2-ацетиламіно-4-метилтіазол-5-іл)-5-бромтіофен-2-сульфоніл]-піперазин-1-карбонової кислоти

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (400 мг; 0,96 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (20 мл). Одержаний розчин охолоджують до 0°C та уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (0,54 мл; 1,92 ммоль; 4 екв.) та 1-Вос-піперазин (358,4 мг; 1,92 ммоль; 2 екв.), та одержану реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 1 год. Реакційну суміш промивають водою, NaHCO₃ та сушать над MgSO₄, одержуючи вказану в заголовку сполуку (440 мг; 76%).

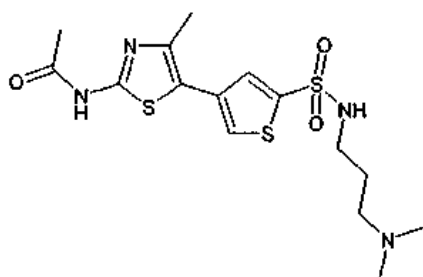
M⁻(ESI): 565,3; M⁺(ESI): 567,2. PXBE (методика A), Rt: 4,16 хв (чистота: 93,91%).

Стадія II: N-[4-метил-5-[5-(піперазин-1-ілсульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід, трифторацетат (26)

Трет-бутиловий складний ефір 4-[4-(2-ацетиламіно-4-метилтіазол-5-іл)-5-бромтіофен-2-сульфоніл]піперазин-1-карбонової кислоти, одержаний на Стадії I, як описано вище (440 мг; 0,78 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (50 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (3,9 мл; 1,6 M; 6,22 ммоль; 8 екв.). Через 1 год реакція завершується, і реакційну суміш гасять водою. Розчинники випарюють, а неочищений продукт очищають препаративною PXBE. При випарюванні фракцій у присутності TFA відбувається відщеплення групи захисту Вос. Виділений продукт суспендують у діетиловому ефірі, одержуючи сіль Сполуки (26) із трифтороцтовою кислотою у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (25 мг; 6%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 2,15 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,11 (s, 8H), 7,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,20 (s, 1H). M⁻(ESI): 385,3; M⁺(ESI): 387,3. PXBE (методика A), Rt: 1,98 хв (чистота: 100%).

Приклад 27: N-[5-[5-[(3-(диметиламіно)пропіл)аміно]сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (27)



(27)

Стадія I: N-[5-[2-бром-5-(3-диметиламінопропілсульфамойл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл]-ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (200 мг; 0,48 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (10 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до 0°C та уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (0,33 мл; 2,41 ммоль; 5 екв.) та N,N-диметил-1,3-пропандіамін (0,3 мл; 2,41 ммоль; 5 екв.), та одержану реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 1 год. Потім її промивають водою, NaHCO₃, та сушать над MgSO₄, одержуючи вказану в заголовку сполуку (200 мг; 86%).

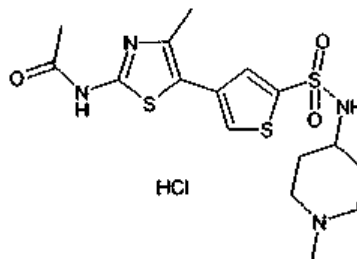
M⁻(ESI): 481,3; M⁺(ESI): 483,3. PXBE (методика A), Rt: 2,30 хв (чистота: 100%).

Стадія II: N-[5-[5-((1-диметиламіно)пропіл)аміно]сульфоніл]-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (27)

N-[5-[2-бром-5-(3-диметиламінопропілсульфамойл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл]-ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (200 мг; 0,42 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (50 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (2,1 мл; 1,6 M; 3,32 ммоль; 8 екв.). Через 2,5 год реакція завершується, і реакційну суміш гасять водою. Розчинники випарюють, а одержану суміш очищають препаративною PXBE, одержуючи Сполуку (27) у вигляді коричневого масла (120 мг; 68%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 2,13 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,72 (d, J=3 Гц, 6H), 3,46-3,58 (m, 6H), 7,68 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,05-8,09 (t, J=6 Гц, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,16 (s, 1H) M⁻(ESI): 401,3; M⁺(ESI): 403,3. PXBE (методика A), Rt: 1,88 хв (чистота: 94,3%).

Приклад 28: гідрохлорид N-[4-метил-5-(5-((1-метилпіперидин-4-іл)-аміно)сульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетаміду (28)



(28)

Стадія I: N-[5-[2-бром-5-(1-метил-піперидин-4-ілсульфамойл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл]ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (200 мг; 0,48 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (10 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до 0°C та уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (0,27 мл; 1,92 ммоль; 4 екв.) та 1-метил-піперидин-4-іламін (0,11 мл; 0,96 ммоль; 2 екв.), і одержану реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 40 хв. Потім її промивають водою, NaHCO₃ та сушать над MgSO₄, одержуючи вказану в заголовку сполуку (185 мг; 74%).

M⁻(ESI): 493,2; M⁺(ESI): 495,3. PXBE (методика A), Rt: 2,32 хв (чистота: 95,5%).

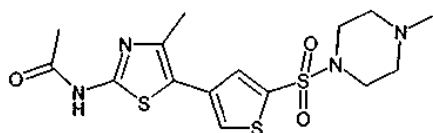
Стадія II: N-[4-метил-5-(5-((1-метилпіперидин-4-іл)аміно)сульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід, гідрохлорид (28)

N-[5-[2-бром-5-(1-метил-піперидин-4-ілсульфамойл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл]ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (185 мг; 0,37 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (50 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (1,87 мл; 1,6 M; 3 ммоль; 8 екв.). Через 2,5 год реакція завершується, і реакційну суміш гасять водою. Розчинники випарюють, а одержаний неочищений продукт очищають препаративною PXBE. Фракції, що містять чистий бажаний продукт концентрують, нейтралізують NaHCO₃ та екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать над MgSO₄ та випарюють. Одержаний продукт (59,7 мг) розчиняють у MeOH та додають 1,25M розчин HCl у MeOH (115 мл). Після випарювання розчинників виділяють гідрохлорид Сполуки (28) у вигляді бежевої твердої речовини (65 мг; 37%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 1,75-1,80 (m, 5H), 2,15 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,61 (d, 3H), 2,90-3,40 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 12,25 (s, 1H). M⁻(ESI): 413,3; M⁺(ESI): 415,4. PXBE (методика A), Rt: 1,89 хв (чистота: 95,5%).

Приклад 29: N-(4-метил-5-(5-((4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл)-3-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (29)

61



(29)

Стадія I: N-(5-[2-бром-5-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл)ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (4200 мг; 10,1 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (200 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Додають послідовно триетиламін (7,0 мл; 50,5 ммоль; 5 екв.) та 1-метилпіперазин (5,61 мл; 50,5 ммоль; 5 екв.) та одержану реакційну суміш перемішують протягом 3 год при кімнатній температурі. Її промивають водою, насиченим розчином NH_4Cl , розсолем та сушать над MgSO_4 , одержуючи вказану в заголовку сполуку (4200 мг; 87%).

M^- (ESI): 479,3; M^+ (ESI): 481,3. PXBE (методика А), Rt: 2,38 хв (чистота: 91,3%).

Стадія II: N-(4-метил-5-{5-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (29)

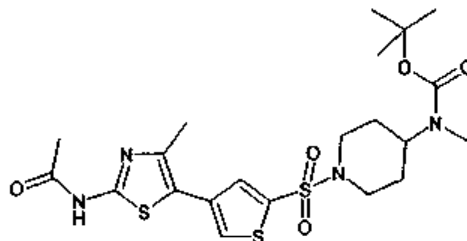
N-(5-[2-бром-5-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл)-ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (400 мг; 0,83 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (50 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (4,2 мл; 1,6 М; 6,67 ммоль; 8 екв.). Через 1 год реакція завершується, і реакційну суміш гасять водою. Розчинники випарюють, а неочищений продукт розчиняють у EtOAc. Одержану органічну фазу промивають водою (двічі), розсолем та сушать над MgSO_4 . Після випарювання розчинників, одержаний продукт осаджують у суміші діетиловий ефір/ДХМ, одержуючи Сполуку (29) у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (125 мг; 37%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,20 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,35 (s, 8H), 7,75 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 12,20 (s, 1H). M^- (ESI): 399,3; M^+ (ESI): 401,3. PXBE (методика А), Rt: 1,99 хв (чистота: 98,8%).

Приклад 30: Трет-бутил-[1-({4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл}сульфоніл)піперидин-4-іл]метилкарбамат (30)

92489

62



(30)

Стадія I: трет-бутиловий складний ефір {1-[4-(2-ацетиламіно-4-метилтіазол-5-іл)-5-бромтіофен-2-сульфоніл]-піперидин-4-іл}метилкарбонової кислоти

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфонілхлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (300 мг; 0,72 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (20 мл). Одержану реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (0,5 мл; 3,61 ммоль; 5 екв.) та трет-бутиловий складний ефір метилпіперидин-4-іл-карбонової кислоти (773,2 мг; 3,61 ммоль; 5 екв.), та одержану реакційну суміш перемішують протягом 30 хв при кімнатній температурі. Потім його промивають водою, насиченим розчином NaHCO_3 , розсолем та сушать над MgSO_4 , одержуючи вказану в заголовку сполуку (470 мг; кількісний вихід).

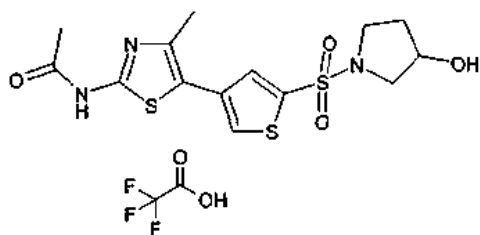
M^- (ESI): 593,5; M^+ (ESI): 595,3. PXBE (методика А), Rt: 4,41 хв (чистота: 91%).

Стадія II: трет-бутил-[1-({4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл}сульфоніл)піперидин-4-іл]метилкарбамат (30)

Трет-бутиловий складний ефір {1-[4-(2-ацетиламіно-4-метилтіазол-5-іл)-5-бромтіофен-2-сульфоніл]піперидин-4-іл}метилкарбонової кислоти, одержаний на Стадії I, як описано вище (470 мг; 0,79 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (20 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (5 мл; 1,6 М; 7,92 ммоль; 8 екв.). Через 30 хв реакція завершується, і реакційну суміш гасять водою. Розчинники випарюють, та додають EtOAc. Одержаний розчин промивають водою (двічі), розсолем та сушать над MgSO_4 . Після випарювання розчинників неочищений продукт суспендують у діетиловому ефірі при 4°C протягом 2 год. Потім його фільтрують, одержуючи Сполуку (30) у вигляді коричневої твердої речовини (348 мг; 71%).

M^- (ESI): 513,4; M^+ (ESI): 515,35. PXBE (методика А), Rt: 4 хв (чистота: 82,7%).

Приклад 31: трифторацетат N-(5-{5-[(3-гідроксипіролідин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (31)



(31)

Стадія I: N-{5-[2-бром-5-(3-гідроксипіролідін-1-сульфоніл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфоніл-хлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (300 мг; 0,72 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (20 мл). Одержаний розчин уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (0,5 мл; 3,61 ммоль; 5 екв.) та 3-піролідинол (0,3 мл; 3,61 ммоль; 5 екв.). Додають DMF (0,2 мл), та одержану реакційну суміш перемішують протягом 1 год при кімнатній температурі. Потім його промивають водою, насиченим розчином NaHCO_3 , розсолем та сушать над MgSO_4 , одержуючи вказану в заголовку сполуку (310 мг; 83%).

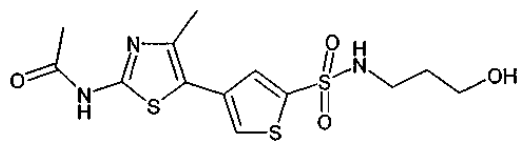
$M^-(\text{ESI})$: 466,1; $M^+(\text{ESI})$: 468,1. PXBE (методика А), Rt: 2,91 хв (чистота: 91,8%).

Стадія II: N-(5-[5-[(3-гідроксипіролідін-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід, трифторацетат (31)

N-{5-[2-бром-5-(3-гідрокси-піролідін-1-сульфоніл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (310 мг; 0,52 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (20 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (2 мл; 1,6 М; 3,13 ммоль; 8 екв.). Через 5 год реакція завершується, та реакційну суміш гасять водою. Розчинники випарюють, а одержаний неочищений продукт очищають препаративною РХВЕ, одержуючи сіль Сполуки (31) із трифтороцтовою кислотою у вигляді коричневої твердої речовини (132 мг; 50%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 1,63-1,85 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,07-3,11 (d, J=12 Гц, 1H), 3,28-3,36 (m, 4H), 4,20 (m, 4H), 7,71 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 12,14 (s, 1H). $M^-(\text{ESI})$: 386,2; $M^+(\text{ESI})$: 388,2. PXBE (методика А), Rt: 2,50 хв (чистота: 99,4%).

Приклад 32: N-[5-(5-[(3-гідроксипропіл)аміно]сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід (32)



(32)

Стадія I: N-{5-[2-бром-5-(3-гідроксипропілсульфамоіл)-тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфоніл-хлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (300 мг; 0,72 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (20 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (0,5 мл; 3,61 ммоль; 5 екв.) та 3-аміно-1-пропанол (0,27 мл; 3,61 ммоль; 5 екв.), та одержану реакційну суміш перемішують протягом 1 год при кімнатній температурі. Її промивають водою, насиченим розчином NaHCO_3 , розсолем та сушать над MgSO_4 , одержуючи вказану в заголовку сполуку (230 мг; 70%).

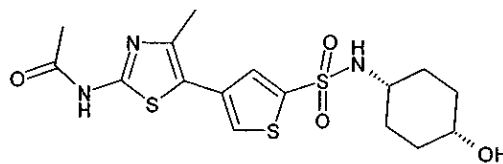
$M^-(\text{ESI})$: 454,2; $M^+(\text{ESI})$: 456,2. PXBE (методика А), Rt: 2,71 хв (чистота: 98,7%).

Стадія II: N-[5-(5-[(3-гідроксипропіл)аміно]сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід (32)

N-{5-[2-бром-5-(3-гідроксипропілсульфамоіл)-тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (230 мг; 0,51 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (20 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (1,9 мл; 1,6 М; 3,04 ммоль; 8 екв.). Через 4 год реакційну суміш гасять водою. Розчинники випарюють, та неочищений продукт очищають препаративною РХВЕ, одержуючи Сполуку (32) у вигляді злегка забарвлено-го порошку (80,2 мг; 32%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 1,49-1,60 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,89-2,95 (q, J=6 Гц, 2H), 3,36-3,40 (t, J=6 Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,79-7,83 (t, J=6 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 12,15 (s, 1H). $M^-(\text{ESI})$: 374,2; $M^+(\text{ESI})$: 376,2. PXBE (методика А), Rt: 2,22 хв (чистота: 99,7%).

Приклад 33: N-[5-(5-[(цис-4-гідроксициклогексил)аміно]сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід (33)



(33)

Стадія I: N-{5-[2-бром-5-(4-гідроксициклогексилсульфамоіл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфоніл-хлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (300 мг; 0,72 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (20 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (0,7 мл; 5,05 ммоль; 7 екв.) та гідрохлорид транс-4-аміноциклогексанолу (547,1 мг; 3,61 ммоль; 5 екв.). Додають DMF (0,2 мл) до розчиненого аміну, та одержану реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім

реакційну суміш промивають водою, насиченим розчином NH_4Cl , розсолем та сушать над MgSO_4 , одержуючи вказану в заголовку сполуку (120 мг; 21%).

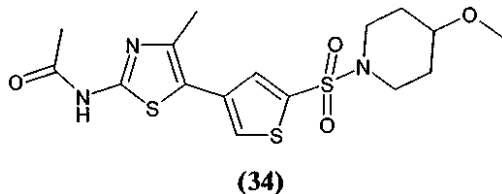
$\text{M}^-(\text{ESI})$: 493,04; $\text{M}^+(\text{ESI})$: 495,03. PXBE (методика A), Rt: 2,98 хв (чистота: 62,8%).

Стадія II: N-[5-(5-[(цис-4-гідроксициклогексил)аміно]сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (33)

N-[5-[2-бром-5-(4-гідроксициклогексилсульфамойл)-тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл]ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (120 мг; 0,24 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (10 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та умішують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (1,5 мл; 1,6 М; 2,43 ммоль; 8 екв.). Одержану реакційну суміш перемішують протягом ночі та гасять водою. Розчинники випарюють, та одержаний неочищений продукт очищають препаративною PXBE, одержуючи Сполуку (33) у вигляді злегка забарвленого порошку (28 мг; 21%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 1,05-1,26 (m, 4H), 1,63-1,74 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,88-7,90 (t, $J=3$ Гц, 2H), 12,15 (s, 1H). $\text{M}^-(\text{ESI})$: 414,3; $\text{M}^+(\text{ESI})$: 416,3. PXBE (методика A), Rt: 2,42 хв (чистота: 95%).

Приклад 34: N-(5-[5-[(4-метоксипіперидин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (34)



(34)

Стадія I: N-[5-[2-бром-5-(4-метоксипіперидин-1-сульфоніл)-тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл]ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфоніл-хлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (300 мг; 0,72 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (20 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Додають послідовно триетиламін (0,5 мл; 3,61 ммоль; 5 екв.) та гідрохлорид 4-метоксипіперидину (314,3 мг; 3,61 ммоль; 5 екв.), та одержану реакційну суміш перемішують протягом 30 хв при кімнатній температурі. Потім його промивають водою, насиченим розчином NH_4Cl , розсолем та сушать над MgSO_4 , одержуючи вказану в заголовку сполуку (250 мг; 60%).

$\text{M}^-(\text{ESI})$: 494,15; $\text{M}^+(\text{ESI})$: 495,5. PXBE (методика A), Rt: 2,98 хв (чистота: 62,8%).

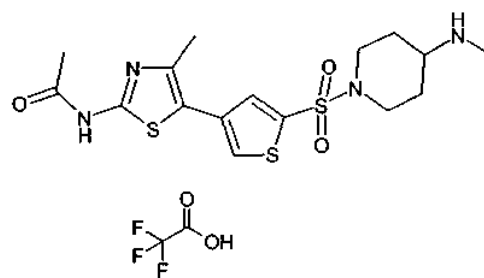
Стадія II: N-[5-[5-[(4-метоксипіперидин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (34)

N-[5-[2-бром-5-(4-метоксипіперидин-1-сульфоніл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл]ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (250 мг; 0,51 ммоль; 1 екв.), розчиняють у

безводному THF (20 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (2 мл; 1,6 М; 4,04 ммоль; 8 екв.). Одержану реакційну суміш перемішують 40 хв та гасять водою. Розчинники випарюють, а неочищений продукт очищають препаративною PXBE, одержуючи Сполуку (34) у вигляді злегка забарвленого порошку (127 мг; 47%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 1,52-1,62 (m, 2H), 1,82-1,89 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,90-2,94 (m, 2H), 3,13-3,17 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,26-3,29 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 12,15 (s, 1H). $\text{M}^-(\text{ESI})$: 414,3; $\text{M}^+(\text{ESI})$: 416,3. PXBE (методика A), Rt: 3,21 хв (чистота: 99,17%).

Приклад 35: трифторацетат N-[4-метил-5-(5-[[4-(метиламіно)піперидин-1-іл]сульфоніл]-3-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетаміду (35)

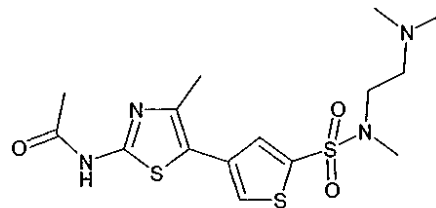


(35)

Трет-бутил-[1-((4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-2-тієніл)-сульфоніл)піперидин-4-іл]метилкарбамат (30) (300 мг; 0,58 ммоль; 1 екв.) розчиняють у безводному ДХМ (25 мл). Додають трифтороцтову кислоту (2,2 мл), та одержану реакційну суміш перемішують протягом ночі. Потім реакційну суміш промивають водою, розсолем та сушать над MgSO_4 . Після випарювання розчинників, неочищений продукт очищають препаративною PXBE, одержуючи сіль Сполуки (35) із трифтороцтовою кислотою у вигляді жовтої твердої речовини (68 мг; 21%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 1,51-1,62 (m, 2H), 1,92-2,10 (m, 2H), 2,14 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,46-2,58 (m, 4H), 3,07-3,11 (m, 1H), 3,71-3,75 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 12,16 (s, 1H). $\text{M}^-(\text{ESI})$: 413,3; $\text{M}^+(\text{ESI})$: 415,3. PXBE (методика A), Rt: 2,01 хв (чистота: 95%).

Приклад 36: N-[5-(5-[[2-(диметиламіно)етил](метил)аміно]сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (36)



(36)

Стадія I: N-(5-[2-бром-5-[(2-диметиламіноетил)метилсульфамойл]тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл)ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфоніл-хлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (800 мг; 1,92 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (50 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (0,8 мл; 5,77 ммоль; 3 екв.) та N,N,N-триметилендіамін (0,75 мл; 5,77 ммоль; 3 екв.), та одержану реакційну суміш перемішують протягом 30 хв при кімнатній температурі. Її промивають водою, насиченим розчином NaHCO_3 , розсоллом та сушать над MgSO_4 , одержуючи вказану в заголовку сполуку (730 мг; 76%).

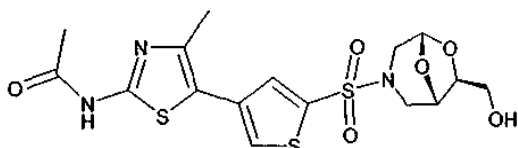
$M^-(\text{ESI})$: 481,2; $M^+(\text{ESI})$: 483,2. PXBE (методика A), Rt: 2,40 хв (чистота: 96,88%).

Стадія II: N-[5-(5-[[2-(диметиламіно)етил](метил)аміно]сульфоніл]-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (36)

N-(5-[2-бром-5-[(2-диметиламіноетил)метилсульфамойл]тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл)ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (750 мг; 1,56 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (60 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (6,2 мл; 1,6 М; 12,5 ммоль; 8 екв.). Одержану реакційну суміш перемішують 1 год та гасять водою. Розчинники випарюють, а одержаний залишок розчиняють у EtOAc, промивають водою (двічі), розсоллом та сушать над MgSO_4 . Після випарювання розчинника, одержаний продукт суспендують у суміші діетилового ефіру з ДХМ та фільтрують, одержуючи Сполуку (36) у вигляді коричневої твердої речовини (582 мг; 87%).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц) δ 2,14 (s, 3H), 2 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,84 (s, 13H), 7,82 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 12,16 (s, 1H). $M^-(\text{ESI})$: 401,3; $M^+(\text{ESI})$: 403,3. PXBE (методика A), Rt: 1,98 хв (чистота: 93,6%).

Приклад 37: N-[5-(5-[(1S,5S,7S)-7-(гідроксиметил)-6,8-діокса-3-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]сульфоніл]-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (37)



(37)

Стадія I: N-(5-[2-бром-5-(7-гідроксиметил-6,8-діокса-3-азабіцикло[3,2,1]октан-3-сульфоніл)-тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл)ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфоніл-хлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (400 мг; 0,96 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (40 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (0,67 мл;

4,81 ммоль; 3 екв.) та (6,8-діокса-3-азабіцикло[3,2,1]окт-7-іл)-метанол (349,2 мг; 2,41 ммоль; 2,5 екв.), та одержану реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім його промивають водою, насиченим розчином NH_4Cl , розсоллом та сушать над MgSO_4 , одержуючи вказану в заголовку сполуку (450 мг; 77%).

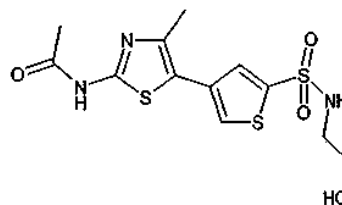
$M^-(\text{ESI})$: 524,2; $M^+(\text{ESI})$: 526,2. PXBE (методика A), Rt: 2,94 хв (чистота: 86,8%).

Стадія II: N-[5-(5-[(1S,5S,7S)-7-(гідроксиметил)-6,8-діокса-3-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]сульфоніл]-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (37)

N-(5-[2-бром-5-(7-гідроксиметил-6,8-діокса-3-азабіцикло[3,2,1]октан-3-сульфоніл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл)ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (450 мг; 0,86 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (45 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (3,4 мл; 1,6 М; 6,86 ммоль; 8 екв.). Одержану реакційну суміш перемішують 1 год та гасять водою. Розчинники випарюють, а неочищений продукт очищують препаративною PXBE, одержуючи Сполуку (37) у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (74,1 мг; 15%).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц) δ 2,13 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,62 (d, J=9 Гц, 1H), 2,90 (d, J=12 Гц, 1H), 3,17 (dd, J=9 Гц, 1H), 3,31 (t, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 4,06 (t, J=6 Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 12,17 (s, 1H). $M^-(\text{ESI})$: 444,3; $M^+(\text{ESI})$: 446,3. PXBE (методика A), Rt: 2,47 хв (чистота: 97,7%).

Приклад 38: N-[5-(5-[(2-гідроксіетил)аміно]сульфоніл]-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (38)



(38)

Стадія I: N-(5-[2-бром-5-(2-гідроксіетилсульфамойл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл)ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфоніл-хлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (1900 мг; 4,57 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (180 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (3,2 мл; 22,9 ммоль; 5 екв.) та етаноламін (1,1 мл; 18,3 ммоль; 4 екв.), та одержану реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім її промивають водою, насиченим розчином NH_4Cl , розсоллом та сушать над MgSO_4 , одержуючи вказану в заголовку сполуку (1760 мг; 88%).

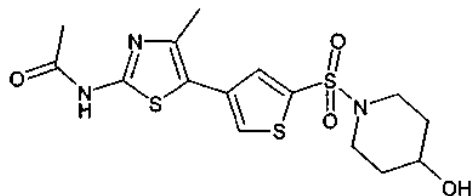
^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 1,80 (s, 3H), 2 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,82 (m, $J=21$ Гц, 4H), 3,38 (d, $J=3$ Гц, 4H), 7,15 (d, $J=6$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=3$ Гц, 1H), 12,18 (s, 1H). M^- (ESI): 440,1; M^+ (ESI): 442,1. PXBE (методика А), Rt: 2,61 хв (чистота: 89,7%).

Стадія II: N-{5-[5-(2-гідроксіетилсульфамойл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід (38)

N-{5-[2-бром-5-(2-гідроксіетилсульфамойл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (1760 мг; 4 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (100 мл). Потім одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (48 мл; 1,6 М; 95,9 ммоль; 24 екв.). Одержану реакційну суміш перемішують 2 год при -70°C та гасять водою. Розчинники випарюють, а утворений осад очищають препаративною PXBE, одержуючи Сполуку (38) у вигляді білої твердої речовини (135 мг; 9%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,13 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,88-2,94 (q, $J=6$ Гц, 2H), 3,39-3,43 (t, $J=6$ Гц, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,89-7,93 (t, $J=3$ Гц, 2H), 12,16 (s, 1H). M^- (ESI): 360,1; M^+ (ESI): 362,2. PXBE (методика А), Rt: 2,06 хв (чистота: 99,7%).

Приклад 39: N-(5-{5-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (39)



(39)

Стадія I: N-{5-[2-бром-5-(4-гідроксипіперидин-1-сульфоніл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфоніл-хлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (3000 мг; 7,22 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (400 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (5,0 мл; 36,1 ммоль; 5 екв.) та 4-гідроксипіперидин (3649,4 мг; 36,1 ммоль; 5 екв.), та одержану реакційну суміш перемішують протягом 6 год при кімнатній температурі. Суміш промивають водою, насиченим розчином NaHCO_3 , розсоллом та сушать над MgSO_4 , одержуючи вказану в заголовку сполуку (3500 мг; 88%).

M^- (ESI): 480,2; M^+ (ESI): 482,1. PXBE (методика А), Rt: 3,09 хв (чистота: 86,8%).

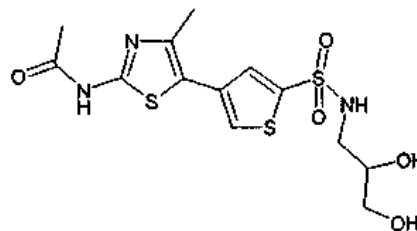
Стадія II: N-(5-{5-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (39)

N-{5-[2-бром-5-(4-гідроксипіперидин-1-сульфоніл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (3500 мг; 6,27 ммоль; 1 екв.), розчиняють у

безводному THF (150 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (18,8 мл; 1,6 М; 37,6 ммоль; 6 екв.). Одержану реакційну суміш перемішують протягом двох діб та гасять водою. Розчинники випарюють, а одержаний неочищений продукт розчиняють у EtOAc, промивають водою (двічі), розсоллом та сушать над MgSO_4 . Після випарювання розчинників, одержаний продукт суспендують у ACN та фільтрують, одержуючи Сполуку (39) у вигляді бежевої твердої речовини (830 мг; 32%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 1,46 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 4,72 (d, $J=3$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 12,16 (s, 1H). M^- (ESI): 400,2; M^+ (ESI): 402,2. PXBE (методика А), Rt: 2,63 хв (чистота: 97,3%).

Приклад 40: N-[5-(5-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (40)



(40)

Стадія I: N-{5-[2-бром-5-(2,3-дигідроксипропілсульфамойл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфоніл-хлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (500 мг; 1,2 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (30 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (0,34 мл; 2,41 ммоль; 2 екв.) та 2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-метанамін (0,31 мл; 2,41 ммоль; 2 екв.), та одержану реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім його промивають водою, насиченим розчином NH_4Cl , розсоллом, та сушать над MgSO_4 , одержуючи вказану в заголовку сполуку (3650 мг; 94%).

M^- (ESI): 509,57; M^+ (ESI): 511,2. PXBE (методика А), Rt: 3,36 хв (чистота: 89,2%).

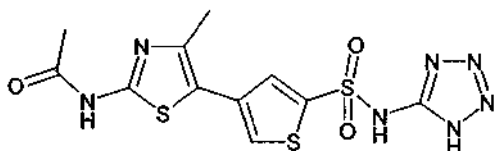
Стадія II: N-[5-(5-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]сульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (40)

N-{5-[2-бром-5-(2,3-дигідроксипропілсульфамойл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (790 мг; 1,38 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (50 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітій (6,9 мл; 1,6 М; 11,0 ммоль; 8 екв.). Одержану реакційну суміш перемішують 2 год та гасять водою. Розчинники випарюють, а одержаний неочищений продукт очищають препаративно

ною PXBE, одержуючи Сполуку (40) у вигляді світло-рожевої твердої речовини (224 мг; 42%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,13 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,69-2,77 (m, 1H), 3,24-3,33 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,79-7,83 (t, J=6 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 12,17 (s, 1H). M^- (ESI): 390,2; M^+ (ESI): 392,2. PXBE (методика А), Rt: 1,94 хв (чистота: 100%).

Приклад 41: N-(4-метил-5-{5-[(1H-тетразол-5-іламіно)сульфоніл]-3-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (41)



(41)

Стадія I: N-{5-[2-бром-5-(1H-тетразол-5-ілсульфамойл)-тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфоніл-хлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (500 мг; 1,2 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (30 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (0,34 мл; 2,41 ммоль; 2 екв.) та 5-аміно-1H-тетразол (204,6 мг; 2,41 ммоль; 2 екв.), та одержану реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім її промивають водою, насиченим розчином NH_4Cl , розсоллом та сушать над MgSO_4 , одержуючи вказану в заголовку сполуку (550 мг; 64%).

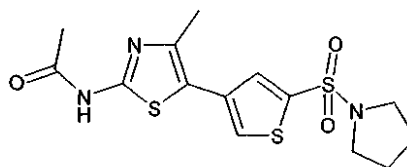
M^- (ESI): 401,2; M^+ (ESI): 403,3. PXBE (методика А), Rt: 3,10 хв (чистота: 65,4%).

Стадія II: N-(4-метил-5-{5-[(1H-тетразол-5-іламіно)сульфоніл]-3-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (41)

N-{5-[2-бром-5-(1H-тетразол-5-ілсульфамойл)-тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (220 мг; 0,37 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (20 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітії (1,9 мл; 1,6 М; 2,99 ммоль; 8 екв.). Одержану реакційну суміш перемішують 2 год та гасять водою. Розчинники випарюють, а одержаний неочищений продукт очищають препаративною PXBE, одержуючи Сполуку (41) у вигляді бежевої твердої речовини (8,5 мг; 6%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,13 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 12,13 (s, 1H). PXBE (методика А), Rt: 1,87 хв (чистота: 93,8%).

Приклад 42: N-{4-метил-5-[5-(піролідин-1-ілсульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід (42)



(42)

Стадія I: N-{5-[2-бром-5-(2,5-дигідропірол-1-сульфоніл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфоніл-хлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (500 мг; 1,2 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному ДХМ (30 мл). Реакційну суміш уміщують у атмосферу азоту. Послідовно додають триетиламін (0,34 мл; 2,41 ммоль; 2 екв.) та 3-піролін (166,2 мг; 2,41 ммоль; 2 екв.), та одержану реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім її промивають водою, насиченим розчином NH_4Cl , розсоллом, та сушать над MgSO_4 , одержуючи вказану в заголовку сполуку (600 мг; 99%).

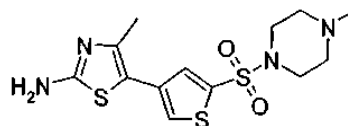
M^- (ESI): 447,07; M^+ (ESI): 449,2. PXBE (методика А), Rt: 3,63 хв (чистота: 88,7%).

Стадія II: N-{4-метил-5-[5-(піролідин-1-ілсульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід (42)

N-{5-[2-бром-5-(2,5-дигідропірол-1-сульфоніл)тіофен-3-іл]-4-метилтіазол-2-іл}ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (612 мг; 1,21 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (50 мл). Одержану реакційну суміш охолоджують до -70°C та уміщують у атмосферу азоту. Додають краплями н-бутиллітії (15,5 мл; 1,6 М; 9,69 ммоль; 8 екв.). Одержану реакційну суміш перемішують 2 год та гасять водою. Розчинники випарюють, а неочищений продукт очищають препаративною PXBE, одержуючи Сполуку (42) у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (36 мг; 8%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 1,77-1,82 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,30-3,34 (t, J=6 Гц, 4H), 7,84 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 12,26 (s, 1H). M^- (ESI): 370,1; M^+ (ESI): 372,1. PXBE (методика А), Rt: 3,24 хв (чистота: 100%).

Приклад 43: 4-метил-5-{5-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-1,3-тіазол-2-амін (43)



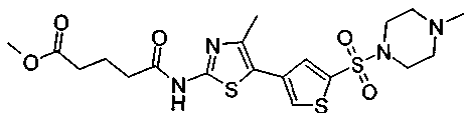
(43)

N-(4-метил-5-{5-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (34) (978,5 мг; 2,44 ммоль; 1 екв.) розчиняють у 1,25 М розчині хлороводню в EtOH (39,09 мл; 1,25 М; 48,9 ммоль; 20 екв.). Цю суміш перемішують протягом ночі при 90°C . Її охолоджують до кімнатної температури, фільтрують, одержуючи

Сполуку (43) у вигляді білої твердої речовини (1084,3 мг; 91%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,29 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 7,80 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 9,21 (br s, 1H), 11,24 (br s, 1H). PXBE (методика А), Rt: 1,11 хв (чистота: 88,3%). M^- (ESI): 357,17; M^+ (ESI): 359,19.

Приклад 44: метил-5-[(4-метил-5-[5-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-5-оксопентаноат

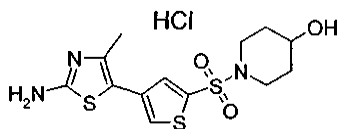


(44)

До знегаженого розчину 4-метил-5-[5-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-аміну (43) (53 мг; 0,12 ммоль; 1 екв.) у безводному THF (5 мл) додають тетрафторборат N-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)(диметиламіно)метилєн]-N-метилметанамінію (59,2 мг; 0,18 ммоль; 1,50 екв.), моно-метилглутарат (38,5 мкл; 0,31 ммоль; 2,50 екв.) та N,N-діізопропілетиламін (647 мкл; 0,76 М; 0,49 ммоль; 4 екв.). Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 діб. Розчинники випарюють, а одержану неочищену суміш розчиняють у EtOAc. Її промивають насиченим розчином NH_4Cl , водою, розсолем та сушать над MgSO_4 . Після випарювання розчинників, неочищений продукт очищають флеш-хроматографією (градієнт $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{MeOH}$ від 1/0 до 1/1 протягом 40 хв), одержуючи Сполуку (44) у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (21,9 мг; 37%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,06 (квінтет, $J=6$ Гц, 2H), 2,29 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,44 (t, $J=6$ Гц, 2H), 2,53 (m, 6H), 3,13 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 7,49 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 9 (br s, 1H). PXBE (методика А), Rt: 2,33 хв (чистота: 96,0%). M^- (ESI): 485,48; M^+ (ESI): 487,38.

Приклад 45: гідрохлорид 1-[(4-(2-аміно-4-метил-1,3-тіазол-5-іл)-2-тієніл)сульфоніл]піперидин-4-олу (45)



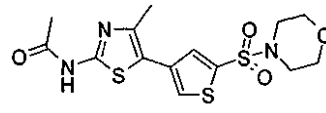
(45)

До N-(5-[5-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетаміду (39) (400 мг; 1 ммоль; 1 екв.) додають 1,25 М розчин хлороводню в EtOH (16 мл; 1,25 М; 19,9 ммоль; 20 екв.), та одержану суміш нагрівають при 90°C протягом 8,5 год. Одержану реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, причому утворюється осад. Його відфільтровують та промивають холодним EtOH,

одержуючи гідрохлорид Сполуки (45) у вигляді світло-жовтого порошку (328,3 мг; 83%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 1,47 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 7,67 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,96 (br s, 2H). PXBE (методика А), Rt: 1,99 хв (чистота: 98,3%). M^- (ESI): 358,10; M^+ (ESI): 360,10.

Приклад 46: N-{4-метил-5-[5-(морфолін-4-ілсульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід (46)



(46)

Стадія I: N-{5-[2-бром-5-(морфолін-4-ілсульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтієніл-2-сульфоніл-хлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (136 мг; 0,33 ммоль; 1 екв.), розчиняють у ДХМ (10 мл). Додають у атмосфері азоту морфолін (0,25 мл; 1,65 ммоль; 5 екв.) та DIEA (0,17 мл; 0,98 ммоль; 3 екв.). Через 3 год розчинники випарюють. Неочищений продукт розчиняють у ДХМ та промивають насиченим розчином NH_4Cl , водою та сушать над MgSO_4 . Після випарювання розчинників, неочищений матеріал очищають флеш-хроматографією, використовуючи як елюент суміш циклогексан/EtOAc (1/1), одержуючи очікувану сполуку у вигляді масла (118 мг; 77%).

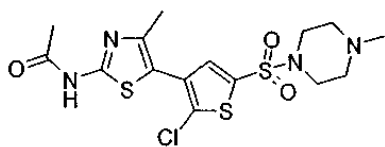
^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,32 (s, 6H), 3,16 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 10,75 (m, 1H). M^- (ESI): 466,1; M^+ (ESI): 468,1. PXBE (методика А), Rt: 3,39 хв (чистота: 96%).

Стадія II: N-{4-метил-5-[5-(морфолін-4-ілсульфоніл)-3-тієніл]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід (46)

N-{5-[2-бром-5-(морфолін-4-ілсульфоніл)-3-тієніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід (54 мг; 0,12 ммоль; 1 екв.) розчиняють у безводному THF (5 мл) при -70°C у інертній атмосфері. Повільно додають н-бутиллітій (0,16 мл; 1,6 М; 0,26 ммоль; 2,20 екв.), та реакційну суміш перемішують при -70°C протягом 25 хв, після чого гідролізують водою (0,3 мл). Неочищений матеріал нагрівають до кімнатної температури, після чого випарюють досуха. Залишок розчиняють у воді (2 мл) та EtOAc (10 мл). Органічні фази декантують, сушать над MgSO_4 , фільтрують та випарюють. Неочищений матеріал очищають флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш циклогексан/EtOAc (10/90), одержуючи бажану Сполуку (46) у вигляді масла (30 мг; 67%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,29 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,14 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 7,56 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=1,5$ Гц, 1H). M^- (ESI): 386,2; M^+ (ESI): 388,2. PXBE (методика А), Rt: 3,05 хв (чистота: 94,4%).

Приклад 47: N-(5-{2-хлор-5-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (47)



(47)

Стадія I: N-[5-(2-хлор-3-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід

N-[4-метил-5-(3-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід, одержаний за методикою Стадії I Прикладу 23 (600 мг; 2,52 ммоль; 1 екв.) розчиняють у ACN (20 мл) у присутності 100 мкл HClO₄ при кімнатній температурі. Розчин N-хлорсукциніміду (369,8 мг; 2,77 ммоль; 1,10 екв.) у ACN (2 мл) повільно додають при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 год, після чого гасять водою (1 мл). Потім її концентрують у вакуумі, та бажану сполуку екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином NH₄Cl, водою та сушать над MgSO₄. Після випарювання розчинників додають ACN (5 мл), одержуючи після осадження вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (600 мг; 95%).

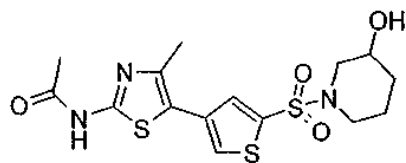
¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 2,40 (m, 6H), 7,10 (m, 1H), 7,38 (m, 1H). M⁻(ESI): 271,1; M⁺(ESI): 273,1. PXBE (методика A), Rt: 3,56 хв (чистота: 91,4%).

Стадія II: N-(5-{2-хлор-5-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (47)

N-[5-(2-хлор-3-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (105 мг; 0,38 ммоль; 1 екв.), одержаний на Стадії I, сульфонілюють за методикою, яку застосовують на Стадії III Прикладу 23. Потім його послідовно вводять в реакцію з N-метилпіперазином (0,3 мл; 3,8 ммоль; 10 екв.) як описано вище для Стадії III Прикладу 23. Після завершення реакції, розчинники випарюють. Неочищений продукт розчиняють у ДХМ та промивають насиченим розчином NH₄Cl, водою та сушать над MgSO₄. Після випарювання розчинників, бажану сполуку осаджують, використовуючи суміш ДХМ/Et₂O (1/1), одержуючи сполуку (47) у вигляді білої твердої речовини (65 мг; 35%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 2,16 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 10,93 (m, 1H). M⁻(ESI): 433,3; M⁺(ESI): 435,3. PXBE (методика A), Rt: 2,55 хв (чистота: 99%).

Приклад 48: N-(5-{5-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (48)



(48)

Стадія I: N-(5-{2-бром-5-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфоніл-хлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (136 мг; 0,33 ммоль; 1 екв.), розчиняють у ДХМ (10 мл). Додають у атмосфері азоту 3-гідроксипіперидин (0,20 мл; 1,65 ммоль; 5 екв.) та DIEA (0,17 мл; 0,98 ммоль; 3 екв.). Реакцію проводять протягом 2 год, після чого розчинники випарюють. Неочищений продукт розчиняють у ДХМ та промивають насиченим розчином NH₄Cl, водою та сушать над MgSO₄. Після випарювання розчинників, неочищений матеріал очищають PXBE з оберненою фазою, одержуючи N-(5-{2-бром-5-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід у вигляді масла (31 мг; 20%).

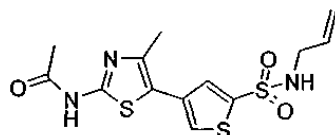
¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 1,53 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 7,15 (s, 1H). M⁻(ESI): 480,2; M⁺(ESI): 482,3. PXBE (методика A), Rt: 3,15 хв (чистота: 97,2%).

Стадія II: N-(5-{5-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (48)

N-(5-{2-бром-5-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (54 мг; 0,112 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (5 мл) при -70°C у інертній атмосфері. Повільно додають н-бутиллітій (0,15 мл; 1,6 М; 0,24 ммоль; 2,20 екв.), та реакційну суміш, попередньо гідралізовану водою (0,3 мл), перемішують при -70°C протягом 1 год. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, після чого випарюють досуха. Залишок розчиняють у воді (2 мл) та EtOAc (10 мл). Органічні фази декантують, сушать над MgSO₄, фільтрують та випарюють. Вказану у заголовку сполуку очищають PXBE з оберненою фазою, одержуючи бажану сполуку (48) у вигляді білої твердої речовини (20 мг; 43%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 1,48 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 7,50 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J=1,5 Гц, 1H). M⁻(ESI): 400,2; M⁺(ESI): 402,2. PXBE (методика A), Rt: 2,78 хв (чистота: 99,7%).

Приклад 49: N-(5-{5-[(аліламіно)сульфоніл]-3-тієніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (49)



(49)

Стадія I: N-(5-((5-((аліламіно)сульфоніл)-2-бром-3-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід

4-[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-5-бромтіофен-2-сульфоніл-хлорид, одержаний за методикою Стадії III Прикладу 23 (100 мг; 0,229 ммоль; 1 екв.), розчиняють у ДХМ (10 мл). Додають у атмосфері азоту аліламін (0,15 мл; 1,14 ммоль; 5 екв.) та DIEA (0,17 мл; 0,70 ммоль; 3 екв.). Реакцію проводять протягом 2 год, після чого розчинники випарюють. Неочищений продукт розчиняють у ДХМ та промивають насиченим розчином NH_4Cl , водою та сушать над MgSO_4 . Після випарювання розчинників, неочищений матеріал очищають РХВЕ з оберненою фазою, одержуючи N-(5-((5-((аліламіно)сульфоніл)-2-бром-3-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід у вигляді білої твердої речовини (35 мг; 35%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,15 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,51 (t, J=6 Гц, 2H), 4,85 (dd, J=12 Гц та 3 Гц, 1H), 4,97 (dd, J=15 Гц та 3 Гц), 5,51 (dd, J=15 Гц та 12 Гц), 7,55 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 12,22 (m, 1H). $\text{M}^+(\text{ESI})$: 436,2; $\text{M}^-(\text{ESI})$: 438,2. РХВЕ (методика А), Rt: 3,36 хв (чистота: 99,9%).

Стадія II: N-(5-((5-((аліламіно)сульфоніл)-3-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід (49)

N-(5-((5-((аліламіно)сульфоніл)-2-бром-3-тієніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетамід, одержаний на Стадії I, як описано вище (35 мг; 0,08 ммоль; 1 екв.), розчиняють у безводному THF (5 мл) при -70°C у інертній атмосфері. Повільно додають н-бутиллітій (0,18 мл; 1 М; 0,18 ммоль; 2,20 екв.), та реакційну суміш перемішують при -70°C протягом 1 год, після чого гідролізують водою (0,3 мл). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, після чого випарюють досуха. Залишок розчиняють у воді (2 мл) та EtOAc (10 мл). Органічні фази декантують, сушать над MgSO_4 , фільтрують та випарюють. Вказану у заголовку сполуку очищають РХВЕ з оберненою фазою, одержуючи Сполуку (49) у вигляді білого порошку (3 мг; 10%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц) δ 2,36 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 4,72 (t, J=6 Гц, 1H), 5,18 (dd, J=12 Гц та 1 Гц, 1H), 5,25 (dd, J=15 Гц та 1 Гц), 5,81 (dd, J=15 Гц та 12 Гц), 7,37 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,56 (d, J=1,5 Гц, 1H). $\text{M}^-(\text{ESI})$: 356,2; $\text{M}^+(\text{ESI})$: 358,2. РХВЕ (методика А), Rt: 3,02 хв (чистота: 98,5%).

Приклад 50: Біологічні випробування

Сполуки за цим винаходом можуть бути подані описаним нижче випробуванням:

а) Випробування ліпідкінази РІЗК при високій пропускній здатності (випробування зв'язування):

Ефективність сполук за цим винаходом при інгібуванні фосфорилування ліпідів, індукованого РІЗК, можна визначити при описаному нижче випробуванні зв'язування.

Це випробування поєднує технологію випробування спорідненості зі сцинтиляційним детектуванням (SPA, методика фірми Amersham) з використанням здатності неоміцину (полікатіонного антибіотику) зв'язувати фосфоліпіди з високою спорідненістю та специфічністю. Випробування методом SPA базується на властивостях слабо випромінюючих ізотопів (наприклад, ^3H , ^{125}I , ^{33}P). Покриття гранул для SPA неоміцином забезпечує детектування фосфорилуваних ліпідних субстратів після інкубування з рекомбінантною РІЗК та радіоактивним АТФ в одній і тій самій лунці шляхом захоплення радіоактивних фосфоліпідів гранулами для SPA внаслідок їх специфічного зв'язування з неоміцином.

У 384 лунки планшета МТР, кожна з яких містить 5 мкл випробовуваної сполуки Формули (I) (розчиненої у 6% ДМСО; концентрації у мкМ випробовуваної сполуки 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,001), додають перелічені нижче компоненти для випробування: 1) 5 мкл (58 нг) рекомбінантної людської GST-РІЗК γ (у 40 мМ Hepes, pH 7,4, 1 мМ DTT та 5% етиленгліколі) 2) 10 мкл ліпідних міцел та 3) 10 мкл кіназного буфера ($[\text{P}^{33}\text{P}]\gamma\text{-ATP}$, 45 мкМ/60 нКі, 30 мМ MgCl_2 , 1 мМ DTT, 1 мМ β -гліцерофосфату, 100 мкМ Na_3VO_4 , 0,3%Na-холату, у 40 мМ Hepes, pH 7,4). Після інкубування при кімнатній температурі протягом 180 хв при слабкому перемішуванні реакцію припиняють доданням 60 мкл розчину, який містить 100 мкг покритих неоміцином гранул PVT SPA у PBS, що містить 10 мМ АТФ та 5 мМ EDTA. Пробу додатково інкубують при кімнатній температурі протягом 60 хв при слабкому перемішуванні для забезпечення зв'язування фосфоліпідів із покритими неоміцином гранулами SPA. Після осадження покритих неоміцином гранул PVT SPA шляхом центрифугування протягом 5 хв при 1500g, радіоактивний $\text{PtdIns}(3)\text{P}$ кількісно визначають шляхом підрахунку сцинтиляцій на лічильнику для планшетів Wallac MicroBetaTM.

Значення, вказані нижче у Таблиці II, стосуються IC_{50} (нМ) відносно РІЗК γ , тобто кількості, необхідних для досягнення 50% інгібування згаданої мішені. Ці дані свідчать про значну інгібувальну ефективність тіазолових сполук відносно РВК γ .

Приклади характеристик інгібувальної активності сполук за цим винаходом подано нижче у таблиці II.

Таблиця II

Значення IC_{50} похідних тіазолу відносно РІЗК γ

Приклад №	IC_{50} для РВК γ , (нМ)
1	0,119
2	0,396
4	0,298
5	0,020
7	1,195
8	0,170
9	0,158
10	0,289
11	0,200

12	0,522
13	0,109
14	0,198
15	0,070
16	0,373
17	0,071
18	0,105
23	0,028
24	0,016
26	0,067
28	0,078
29	0,028
39	0,014
46	0,027

б) Імуноферментний твердофазовий аналіз (ELISA) на клітинній основі для моніторингу інгібування PI3K:

Ефективність сполук за цим винаходом при інгібуванні індукованого PI3K фосфорилювання Akt/PKB можна визначити шляхом описаного нижче випробування на клітинній основі.

Вимірювання фосфорилювання Akt/PKB у макрофагах після стимуляції комплементом 5a: Raw 264: Макрофаги лінії Raw 264-7 (культивовані в середовищі DMEM-F12, яке містило 10% сироватки плоду корови та антибіотики) висівають у кількості 20000 клітин на лунку на 96-лунковий планшет MTP за 24 год до стимулювання клітин. Перед стимулюванням клітини витримують у відсутності середовища протягом 2 год, обробляють інгібіторами протягом 20 хв, а потім стимулюють 50 нМ комплементу 5a протягом 5 хв. Після стимулювання клітини фіксують у 4% розчині формальдегіду протягом 20 хв і промивають тричі PBS, який містить 1% Triton X-100 (PBS/Triton). Ендогенну пероксидазу блокують шляхом 20-хвилинного інкубування у розчині 0,6% H₂O₂ та 0,1% азиду натрію у PBS/Triton і тричі промивають PBS/Triton. Потім клітини блокують шляхом 60-хвилинного інкубування з 10% сироватки плоду корови у PBS/Triton. Потім фосфорилований Akt/PKB виявляють шляхом інкубування протягом ночі при 4°C із першим антитілом (клітинним сигнальним анти-фосфосерином 473 Akt IHC), розведеним у 800 разів у PBS/Triton, який містить 5% бичачого сироваткового альбуміну (BSA). Після промивання тричі PBS/Triton, клітини інкубують протягом 60 хв із козячим антитілом проти кролика, кон'югованим із пероксидазою (розведення 1/400 у PBS/Triton із домішкою 5% BSA), тричі промивають PBS/Triton та двічі PBS і додатково інкубують у 100 мкл розчину субстратного реагента (R&D) протягом 2 хв, з подальшим скануванням (1 с на кожній лунці).

Значення, вказані нижче у Таблиці III, характеризують відносну ефективність інгібування фосфорилювання AKT (у відсотках до базового рівня). Ці дані свідчать про помітний вплив тіазолових сполук на активацію фосфорилювання AKT у макрофагах.

Приклади характеристик інгібувальної активності сполук за цим винаходом подано нижче у таблиці III.

Таблиця III

Значення IC₅₀ похідних тіазолу при випробуваннях на клітинах

Приклад №	Випробування на клітинах (P-Akt, ELISA) IC ₅₀ [мМ]
1	0,66
9	0,85
10	1,29
23	0,48
29	0,46
39	0,05
39 (повторний тест)	0,32
46	>30
48	0,15

Приклад 51: Модель індукованого тіогліколятом поповнення лейкоцитів у клітинах очеревинної порожнини

Ефективність сполук за цим винаходом при інгібуванні міграції лейкоцитів після внутрішньоочеревинного провокування тіогліколятом можна визначити за допомогою описаного нижче випробування.

Методика експерименту:

Самок мишей лінії C3H у віці 8-10 тижнів витримують без доступу до корму протягом 18 год. За 15 хв до внутрішньоочеревинного впорскування тіогліколяту (1,5%, 40 мл/кг), мишам вводять перорально тіазолу Формули (I). Контрольні тварини одержують карбоксиметилцелюлозу (СМС) у Твееп як носії (10 мл/кг). Потім мишей умертвляють шляхом інгаляції CO₂, і черевну порожнину промивають двічі 5 мл охолодженого льодом PBS з 1 мМ EDTA. Промивання здійснюють через 4 год або через 48 год після провокування тіогліколятом для визначення поповнення відповідно нейтрофілів або макрофагів. Білі кров'яні тільця (нейтрофіли, лімфоцити або макрофаги) підраховують, застосовуючи лічильник Beckman Coulter[®] АСТ 5diff[™]. Як порівняльний лікарський засіб застосовують дексаметазон.

Приклади характеристик інгібувальної активності сполук за цим винаходом подано нижче у таблиці IV та Таблиці V.

Таблиця IV

Сполука №	[Відсоток інгібування рекрутменту нейтрофілів] при 10 мг/кг через 4 год
9	48
10	58
29	28
39	48
46	36

Таблиця V

Сполука №	[Відсоток інгібування рекрутменту макрофагів] при 10 мг/кг ерез 48 год
39	43

Приклад 52: Модель артриту у мишей, індукована перенесенням сироватки K/BxN

Методика експерименту:

Миші лінії Balb/c (одержані від Charles River) (8 тижнів) одержували внутрішньовенно 150 мкл сироватки K/BxN із високим рівнем аутоантитіл до глюкози-6-фосфатізомерази. У тварин розвивався тяжкий артрит. Тяжкість захворювання характеризувалася клінічними оцінками (0-12), які враховували наявність опухання, еритеми, набряку, ригідність суглобів та анкілоз. Починаючи з третього дня, тваринам вводили перорально двічі на добу сполуку 39 у формі суспензії у суміші карбоксиметилцелюлози з твіном (10 мл/кг) у дозах, показаних на Фіг. 1. Результати охарактеризовано середніми значеннями площі під кривою (AUC) за весь період експерименту, причому ці значення обчислені як зміни у порівнянні з початковим моментом часу (день 1).

Кінцева оцінка є сумою оцінок, що стосуються окремих кінцівок. Опухання щиколоток, передніх та задніх кінцівок вимірювали, використовуючи кронциркуль. Клінічне оцінювання та опухання визначали щоденно. Після закінчення експерименту кінцівки видаляли та фіксували у формаліні для рентгенологічного та гістологічного дослідження.

Приклад 53: Колаген-індукований артрит, CIA (у мишей)

Методика експерименту:

Самців мишей лінії DBA/1 з колонії Japanese Charles River (широко застосовуваної як експериментальна модель, чутливість обраної лінії до CIA повідчена документально) імунізували у день 0 шляхом внутрішньовенної ін'єкції в основу хвоста 0,2 мл емульсії, яка складалася з 100 мг бичачого колагену типу II (Morwell Diagnostics, Цюрих, Швейцарія) у допоміжному середовищі Complete Freund's Adjuvant (CFA, продукт фірми Difco, Детройт, США), що містила 0,4 мг *Mycobacterium tuberculosis*. Наслідком такої процедури є поява, починаючи з 18-20-го дня, ознак запалення, яке вражає одну або кілька кінцівок. Починаючи з 19-го дня, у тварин індивідуально визначали тяжкість захворювання за допомогою клінічних оцінок, які охоплювали оцінку кількості запалених пальців (загалом до 2) та оцінку товщини кінцівки (до 3 для кожної кінцівки). Опухання першої кінцівки, на якій виявлено артрит (кінцівки, яка за клінічними ознаками уражена найбільше) вимірювали щодня, і цей показник розглядався як характеристика розвитку захворювання. Лікування досліджуваною сполукою або носієм для кожної тварини починали при досягненні загальної клінічної оцінки $\geq 1,5$ (лікувальна обробка) та продовжували протягом 7 послідовних днів (кожна піддослідна група включала 8-10

тварин). Наприкінці 7-добового періоду лікування відбирали зразки для гістологічного дослідження. Усіх тварин умертвляли через 2 год після останньої процедури лікування. Сполуку 39 вводили перорально двічі на добу у формі суспензії у 10 мл/кг суміші карбоксиметилцелюлози з твіном у дозах, вказаних на Фіг. 2. Результати характеризували середніми значеннями площі під кривою (AUC) за весь період експерименту, і ці значення обчислювали як зміни у порівнянні з початковим моментом часу (день 1).

Таблиця VI нижче ілюструє зниження клінічних оцінок колаген-індукованого артриту під впливом Сполуки 39

Таблиця VI

Доза [мг/кг перорально]	Зниження загальної клінічної оцінки [%]
10	30
30	50
60	75

Приклад 54: Приготування лікарських форм

Лікарська форма 1 - Таблетки

Сполуку Формули (I) змішують у вигляді сухого порошку із сухим желатином як в'язучим у масовому співвідношенні приблизно 1:2. Як змашувальну речовину додають незначну кількість стеарату магнію. Цю суміш формують у 240-270 мг таблетки (80-90 мг активної сполуки тіазолу на одну таблетку) на таблетувальному пресі.

Лікарська форма 2 - Капсули

Сполуку Формули (I) змішують у вигляді сухого порошку із крохмалем як розріджувачем у масовому співвідношенні приблизно 1:1. Цю суміш уміщують у 250 мг капсули (125 мг активної сполуки тіазолу на одну капсулу).

Лікарська форма 3 - Рідина

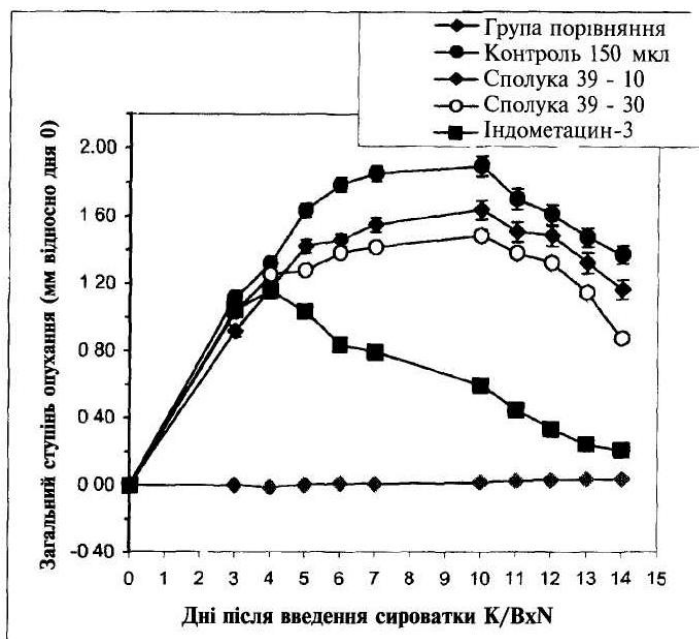
Сполуку Формули (I) (1250 мг), сахарозу (1,75г) та ксантанову камедь (4 мг) перемішують, пропускають через сито 10 меш за стандартом США (розмір отворів 2 мм), після чого змішують із попередньо виготовленим розчином мікрокристалічної целюлози та натрійкарбоксиметилцелюлози (11:89, 50 мг) у воді. Бензоат натрію (10 мг), смакову домішку й барвник розводять водою та додають при перемішуванні. Потім додають достатню кількість води для одержання загального об'єму 5 мл.

Лікарська форма 4 - Таблетки

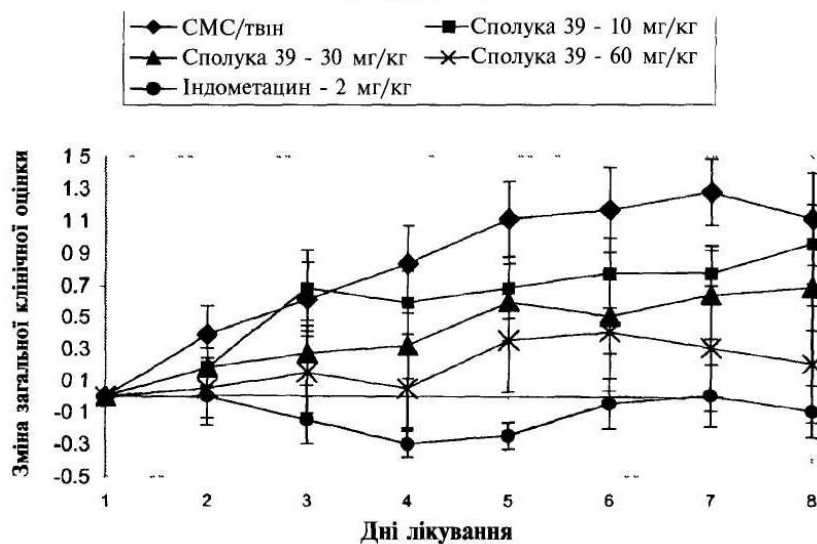
Сполуку Формули (I) змішують у вигляді сухого порошку із сухим желатином як в'язучим у масовому співвідношенні приблизно 1:2. Як змашувальну речовину додають незначну кількість стеарату магнію. Цю суміш формують у таблетки масою 450-900 мг (150-300 мг активної тіазолової сполуки) на таблетувальному пресі.

Лікарська форма 5 - Ін'єкційний розчин

Сполуку Формули (I) розчиняють у буферованому стерильному сольовому придатному для ін'єкцій водному середовищі у концентрації приблизно 5 мг/мл.



ФІГ. 1



ФІГ. 2