

Цей винахід направлено на отримання фармацевтичних композицій, що містять амініотіазольні сполуки для інгібування циклінзалежних кіназ (ЦЗК), наприклад, ЦЗК1, ЦЗК2, ЦЗК4 та ЦЗК6. Крім того, винахід стосується терапевтичного або профілактичного використання фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, та способи боротьби із злоякісними пухлинами шляхом введення ефективної кількості таких сполук.

Нерегульована проліферація клітин є ознакою раку. Клітинна проліферація, яка виникає внаслідок різних факторів, виражається у порушенні регулярності циклу поділу клітин, в процесі якого клітини розмножуються та розділяються. Пухлинні клітини типово пошкоджують гени, що безпосередньо або опосередковано регулюють перебіг циклу поділу клітин.

ЦЗК утворюють клас ферментів, що відіграють критичну роль у регулюванні переходів між різними фазами клітинного циклу, наприклад, перехід із стану спокою в G<sub>1</sub> (перерва між мітозом та початком реплікації ДНК для нового циклу поділу клітин) до S (період активного синтезу ДНК), або перехід із G<sub>2</sub> в фазу M, в якій відбувається активний мітоз та поділ клітин. Можна звернутись, наприклад, до публікацій у журналі *Science*, том 274 (1996) стор. 1643-1677; та *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.*, том 13 (1997), стор. 261-291. Комплекси ЦЗК утворюються шляхом зв'язування підоддиниць регуляторного цикліну (наприклад, циклін A, B1, B2, D1, D2, D3 та E) та каталітичної кінази (наприклад, cdc2 (ЦЗК1), ЦЗК2, ЦЗК4, ЦЗК5 та ЦЗК6). Як видно із назв, ЦЗК виявляють повну залежність від підодиниць цикліну для фосфорилування їх цільових субстратів та різні функції пар кіназа/циклін для регулювання перебігу певних періодів клітинного циклу.

Цикліни D є чутливими до позаклітинних сигналів росту та активізуються, реагуючи на мітогени під час фази G<sub>1</sub> клітинного циклу. ЦЗК4/циклін D відіграє суттєву роль у перебігу клітинного циклу шляхом фосфорилування та тим самим дезактивації протеїну ретинобластоми (R<sub>b</sub>). Гіпофосфорильований R<sub>b</sub> зв'язується із сімейством транскрипційних регуляторів, але при гіперфосфорилуванні R<sub>b</sub> ЦЗК4/цикліном D ці фактори транскрипції вивільняються, активуючи гени, продукти яких відповідають за перебіг S фази. Фосфорилування та дезактивація R<sub>b</sub> ЦЗК3/цикліном D дозволяє вихід клітин поза точкою рестрикції фази G<sub>1</sub>, і чутливість до позаклітинних сигналів росту або інгібування втрачається та клітина піддається поділу. На пізніх стадіях фази G<sub>1</sub> R<sub>b</sub> також фосфорилується та дезактивується ЦЗК3/цикліном і одержані протягом останнього часу дані вказують, що ЦЗК2/циклін E також може регулювати перехід у фазу S по паралельному шляху, який є незалежним від фосфорилування R<sub>b</sub> (див. Lukas et al., "Cyclin E-induced S Phase Without Activation of the pRb/E2F Pathway" ("Індукована цикліном E S фаза без активації шляху pRb/E2F") *Genes and Dev.*, том 11 (1997) стор. 1479-1472).

Перехід з фази G<sub>1</sub> у фазу S, що забезпечується дією ЦЗК4/цикліну D та ЦЗК2/цикліну E, підпадає під вплив різних механізмів регулювання росту, як негативних, так і позитивних. Стимули росту, наприклад, мітагени, викликають посилення синтезу цикліну D1 і, отже, збільшення функціонального ЦЗК4. На відміну від цього, ріст клітин може бути «призупинено» індукуванням ендогенних інгібіторних протеїнів, у відповідь на пошкодження ДНК або негативні стимули росту. Ці поширені у природі протеїнові інгібітори, включають p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p27<sup>KIP1</sup> та сімейство p16<sup>INK4</sup>, причому останнє інгібує виключно ЦЗК4 (див. Harper "Cyclin Dependent Kinase Inhibitors" ("Інгібітори циклінзалежних кіназ") *Cancer Surv.*, том 29 (1997) стор. 91-107). Відхилення від норми в цій системі регулювання, зокрема ті, що впливають на функцію ЦЗК4 та ЦЗК2, пов'язані з переходом клітин до високопроліфераційного стану, характерного для злоякісності, наприклад, до сімейних меланом, стравохідних карцином та раків підшлункової залози (див. Hall and Peters, "Genetic Alterations of Cyclins, Cyclin-Dependent Kinases, and CDK Inhibitors in Human Cancer" (Генетичні альтерації циклінів, циклінзалежних кіназ та інгібіторів ЦЗК у випадках раків у людей), *Adv. Cancer Res.*, vol. 68 (1996), pp. 67-108; Kamb et al., : "A Cell Cycle Regulator potentially Involved in Genesis of Many Tumor Types" (Регулятор клітинного циклу, що потенційно входить до генезису різних типів пухлин), *Science*, vol. 264 (1994), pp. 436-440). Надлишкова експресія цикліну D1 пов'язана із карциномами стравоходу, дихальних шляхів та плоских клітин, (див. наприклад, DelSal et al., :Cell Cycle and Cancer: Critical Events at the G<sub>1</sub> Restriction Point," (Клітинний цикл та рак: Критичні випадки у місцях обмеження G<sub>1</sub>) *Critical Rev. Oncogenesis*, vol. 71 (1996), pp. 127-142). Гени, що кодують ЦЗК4-специфічні інгібітори сімейства p16, часто мають делеції та мутації у сімейних меланомах, гліомах, лейкоміях, саркомах, та карциномах підшлункової залози, немалих клітин легенів, голови та шиї (див. Nobori et al., "Deletions of Cyclin-Dependent Kinase-4 Inhibitor Gene in Multiple Human Cancers" (Делеція Генів-Інгібіторів Циклінзалежних Кіназ) *Nature*, vol. 368 (1994), pp. 753-756). Ампліфікація та/або надлишкова експресія цикліну E спотерігалася також у багатьох твердих пухлинах, а для підвищених рівнів цикліну E була встановлена кореляція із поганим прогнозом. Крім того, клітинні рівні ЦЗК інгібіторів p27, які діють як субстрат, так і інгібітор комплексу ЦЗК2/циклін E, ненормально низькі у випадках раків легенів, ободової кишки або простати, а рівні експресії p27 мають зворотну кореляцію із стадією захворювання (див. Loda et al., "Increased Proteasome-dependent Degradation of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p27 in Aggressive Colorectal Carcinomas" (Збільшена протеазозалежна деградація, інгібітору p27 циклінзалежних кіназ у агресивних колоректальних карциномах) *Nature Medicine*, vol 3 (1997), pp. 231-234). Протеїни p21 також, здається, передають до ЦЗК сигнал супресії пухлин p53; таким чином, мутація p53 приблизно в 50% випадків раку людини може опосередковано призвести до дерегуляції активності ЦЗК. Накопичені дані створюють надійне обґрунтування використання сполук, що інгібують ЦЗК, зокрема ЦЗК4 та ЦЗК2, як антипроліферувальних терапевтичних агентів. Для цієї мети були запропоновані певні біомолекули. Наприклад, в патенті США 5,621,082, Xiong et al., описуються нуклеїнові кислоти, що кодують інгібітор ЦЗК6, а в ЄП 0 666 270 A2 розкриті пептиди та їх міметика, які діють як інгібітори ЦЗК1 та ЦЗК2. Декілька малих молекул ідентифіковані як ЦЗК інгібітори (в опублікованому огляді, див. Webster "The Therapeutic Potential of Targeting the Cell Cycle" (*Exp. Opin. Invest. Drugs*, vol. 7 (1998), pp. 865-887). Флавопиридол виявляє помірну селективність щодо інгібування ЦЗК у порівнянні із інгібуванням інших кіназ, але він інгібує ЦЗК4, ЦЗК2 та ЦЗК1 еквіпотенціально, при значеннях IC<sub>50</sub> в діапазоні 0,1-0,3мкМ. Флавопиридол зараз знаходиться на стадії II клінічних випробувань, як засіб для онкологічної хіміотерапії. (Sidlacek et al., "Flavopiridol (L86-8275; NSC 649890). A New Kinase Inhibitor for Tumor Therapy" (Новий інгібітор для лікування пухлин), *Int. J. Oncol.*, vol. 9 (1996), pp. 1143-1168). Аналоги флавопиридолу відомі із інших публікацій, наприклад, із патенту США 5,733,920 Mansuri et al, (міжнародна заявка WO97/16447) та міжнародні заявки WO97/42949 та WO98/17662. Результати для

похідних пурину описані у Schow et al., Bioorg. Med Chem. Lett, vol. 7 (1997), pp. 2697-2702; Grant et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., vol 39 (1998), Abst. 1207; Legravend et al., Bioorg. Med Chem. Lett., vol. 8 (1998), pp. 793-798; Gray et al., Science, vol. 281 (1998), pp. 533-538; Furet et. al., 216<sup>th</sup> ACS Natl. Mtg. (серпень 23-27, 1998, Бостон), Abst MEDI-218. Крім того, певні піримідини, що інгібують циклінзалежні кінази та кінази, що впливають на фактор росту клітин, описані в таких публікаціях: Міжнародна заявка WO98/33798; Ruetz et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., vol. 39 (1998), Abst. 3796; Meyer et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. vol. 39 (1998), Abst. 3794.

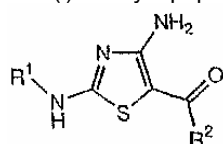
Однак, існує потреба у сполуках, що мають молекули малого розміру, що можуть бути легко синтезованими і є сильними інгібіторами одного або кількох ЦЗК або комплексів ЦЗК/цикліну. Оскільки ЦЗК4 може служити спільним активатором поділу клітин у більшості клітин, а комплекси ЦЗК4/циклін D, та ЦЗК2/циклін E можуть регулювати ранню фазу G1 клітинного циклу, виникла необхідність створення ефективних та специфічних інгібіторів ЦЗК4 та/або ЦЗК2 для лікування одного або кількох типів пухлин.

Відповідно до вищесказаного, одним об'єктом винаходу є отримання сполук та лікувальних композицій, що інгібують активність однієї або більше ЦЗК, наприклад, ЦЗК2, ЦЗК4, та/або ЦЗК6 або їх комплекси з цикліном. Крім того, об'єктом винаходу є створення ефективного способу боротьби із раковою симптоматикою шляхом інгібування ЦЗК, переважно за рахунок інгібування комплексів цикліну типу ЦЗК4 або ЦЗК4/T, та/або комплексів цикліну типу ЦЗК2 або ЦЗК2/E. Іншим об'єктом цього винаходу є створення фармацевтичних композицій, які містять сполуки, що ефективно блокують перехід ракових клітин до проліферативної фази. Ці та інші об'єкти та переваги цього винаходу, які стануть очевидними із детального опису винаходу, наданого нижче, досягаються завдяки агентам регулювання клітинного циклу, згідно із цим винаходом.

В одному загальному виконанні цей винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять:

(a) агент регулювання клітинного циклу, вибраний із:

(i) сполук формули (I):



(I)

де:

R<sup>1</sup> - це заміщена або незаміщена група, вибрана із: C<sub>1-6</sub>алкілу (наприклад, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, бутилу, ізобутилу, втор-бутилу або трет-бутилу); C<sub>1-6</sub>алкенілу; C<sub>1-6</sub>алкінілу; C<sub>1-6</sub>алкоксилу; C<sub>1-6</sub>спирту; карбоциклічного або гетероциклічного циклоалкілу, що може бути моноциклічним або конденсованим чи неконденсованим поліциклічним (наприклад, циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом) або гетероциклоалкілу, що може бути моноциклічним або конденсованим чи неконденсованим поліциклічним (наприклад, піролідінілом, піперидинілом, морфолінілом); карбоциклічного або гетероциклічного, моноциклічного або конденсованого чи неконденсованого поліциклічного арилу (наприклад, фенілу, нафтилу, піролілу, індолілу, фуранілу, тіофенілу, імідазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, триазолілу, тетразолілу, піразолілу, піридинілу, хінолінілу, ізохінолінілу, акридинілу, піразинілу, піридазинілу, піримідинілу, бензімідазолілу, бензотіофенілу або бензофуранілу); карбонілу (наприклад, карбоксилу, естеру, альдегіду або кетону); ефіру; (C<sub>1-6</sub>алкіл)-карбонілу; (C<sub>1-6</sub>алкіл)-арилу; (C<sub>1-6</sub>алкіл)-циклоалкілу; (C<sub>1-6</sub>алкіл)-(C<sub>1-6</sub>алкоксилу); арил-(C<sub>1-6</sub>алкоксилу); тіоефіру (наприклад, арил-S-арилу, циклоалкіл-S-арилу, циклоалкіл-S-циклоалкілу або діалкілсульфіду); тіолу та сульфонілу; та

R<sup>2</sup> - є заміщеною або незаміщеною карбоциклічною або гетероциклічною, моноциклічною або конденсованою чи неконденсованою поліциклічною кільцевою структурою;

де кожний необов'язковий замісник R<sup>1</sup> або R<sup>2</sup> - це незалежно галоген (наприклад, хлор, йод, бром або фтор); кисень (=O); галоїдалкіл (наприклад, трифторметил); C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкеніл; C<sub>1-6</sub>алкініл; гідроксил, C<sub>1-6</sub>алкоксил; карбоциклічний циклоалкіл, що може бути моноциклічним або конденсованим чи неконденсованим поліциклічним (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил) або гетероциклоалкіл, що може бути моноциклічним або конденсованим чи неконденсованим поліциклічним (наприклад, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл або тіазиніл); карбоциклічний або гетероциклічний, моноциклічний або конденсований чи неконденсований поліциклічний арил (наприклад, феніл, нафтил, піроліл, індоліл, фураніл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, триазоліл, тетразоліл, піразоліл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, акридиніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензотіофеніл або бензофураніл); аміногрупа (первинна, вторинна або третинна); нітрогрупа; тіол; тіоефір, імін, ціаногрупа, амідогрупа, фосфонатогрупа, фосфін, карбоксил, тіокарбоніл, сульфоніл, сульфонамід, кетон, альдегід, або естер;

(ii) фармацевтично прийнятних солей сполук формули I; та

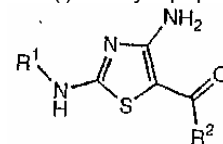
(iii) проліків та фармацевтично активних метаболітів сполук формули I або їх фармацевтично прийнятих солей; та

(б) фармацевтично прийнятний носій.

У подальшому загальному виконанні даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять:

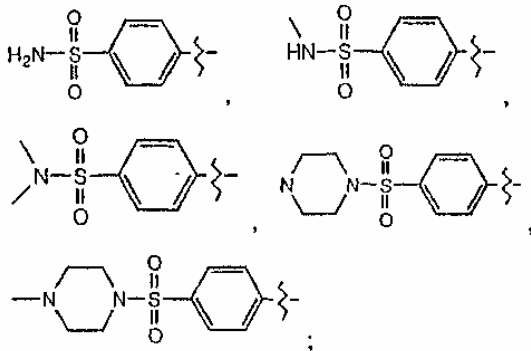
(a) агент регулювання клітинного циклу, вибраний із:

(i) сполук формули (I):



де:

R<sup>1</sup> - вибирають із:



та

R<sup>2</sup> - є заміщеною або незаміщеною карбоциклічною або гетероциклічною, моноциклічною або конденсованою чи неконденсованою поліциклічною кільцевою структурою;

де кожний необов'язковий замісник R<sup>2</sup> - це незалежно галоген (наприклад хлор, йод, бром або фтор); кисень (=O); галоїдалкіл (наприклад, трифторметил); C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкеніл; C<sub>1-6</sub>алкініл; гідроксил, C<sub>1-6</sub>алкоксил; карбоциклічний циклоалкіл, що може бути моноциклічним або конденсованим чи неконденсованим поліциклічним (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил) або гетероциклоалкіл, що може бути моноциклічним або конденсованим чи неконденсованим поліциклічним (наприклад, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл або тіазиніл); карбоциклічний або гетероциклічний, моноциклічний або конденсований чи неконденсований поліциклічний арил (наприклад, феніл, нафтил, піроліл, індоліл, фураніл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, триазоліл, тетразоліл, піразоліл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, акридиніл, піразиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензотіофеніл або бензофураніл); аміногрупа (первинна, вторинна або третинна); нітрогрупа; тіол; тіоефір, імін, ціаногрупа, амідогрупа, фосфонатогрупа, фосфін, карбоксил, тіокарбоніл, сульфоніл, сульфонамід, кетон, альдегід, або естер;

(ii) фармацевтично прийнятних солей сполук формули I; та

(iii) проліків та фармацевтично активних метаболітів сполук формули I або їх фармацевтично прийнятих солей; та

(б) фармацевтично прийнятний носій.

Такі композиції використовуються як інгібітори комплексів ЦЗК/циклін ссавців, комплексів ЦЗК комах чи комплексів ЦЗК грибів. Крім того, такі композиції використовуються для боротьби із проліферацією, диференціацією та/або апоптозом. Таким чином, в одному загальному аспекті цей винахід спрямований на створення композицій, що містять фармацевтично ефективні кількості агентів регулювання клітинного циклу.

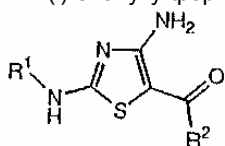
У кращому виконанні цей винахід спрямований на створення сильних агентів регулювання клітинного циклу, де R<sup>2</sup> у формулі I - це орто-заміщений арильний кільцевий фрагмент (наприклад, о-заміщений феніл). Особливо кращими серед таких агентів є такі, де R<sup>2</sup> - це о-дизаміщений феніл.

Більш того, даний винахід стосується способів застосування агентів регулювання клітинного циклу при лікуванні захворювань або розладів, опосередкованих інгібуванням ЦЗК, зокрема ЦЗК4 та/або ЦЗК2. Цей винахід також спрямований на створення способів лікування злоякісності або розладів ракового типу шляхом введення фармацевтичних композицій, що містять агент регулювання клітинного циклу. Крім того, цей винахід стосується використання агентів регулювання клітинного циклу для профілактики або лікування хворих на мікозні інфекції. Інші аспекти, переваги та позитивні відзнаки цього винаходу стануть очевидними із детального його опису що подано нижче.

В одному загальному виконанні цей винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить

(а) кількість агенту регулювання клітинного циклу, ефективну для інгібування ЦЗК, при чому агент регулювання клітинного циклу містить:

(i) сполуку формули (I):



(I)

де:

R<sup>1</sup> - це заміщена або незаміщена група, вибрана із: C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>алкенілу; C<sub>1-6</sub>алкінілу; C<sub>1-6</sub>алкоксилу; карбоциклічного або гетероциклічного, моноциклічного або конденсованого чи неконденсованого поліциклічного циклоалкілу, карбоциклічного або гетероциклічного, моноциклічного або конденсованого чи неконденсованого поліциклічного арилу; карбонілу; ефіру; (C<sub>1-6</sub>алкіл)-карбонілу;

(C<sub>1-6</sub>алкіл)-арилу; (C<sub>1-6</sub>алкіл)-циклоалкілу; (C<sub>1-6</sub>алкіл)-(C<sub>1-6</sub>алкоксилу); арил-(C<sub>1-6</sub>алкоксилу); тіоефіру; тіолу та сульфонілу; та

R<sup>2</sup> - є заміщеною або незаміщеною карбоциклічною або гетероциклічною, моноциклічною або конденсованою чи неконденсованою поліциклічною кільцевою структурою;

де кожний замісник R<sup>1</sup> або R<sup>2</sup> - це незалежно галоген; галоїдалкіл; C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкеніл; C<sub>1-6</sub>алкініл; гідроксил, C<sub>1-6</sub>алкоксил; аміногрупа; нітрогрупа; тіол; тіоефір, імін, ціаногрупа, амідогрупа, фосфонатогрупа, фосфін, карбоксил, тіокарбоніл, сульфоніл, сульфонамід, кетон, альдегід, або естер;

(ii) фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули I; та

солі; та

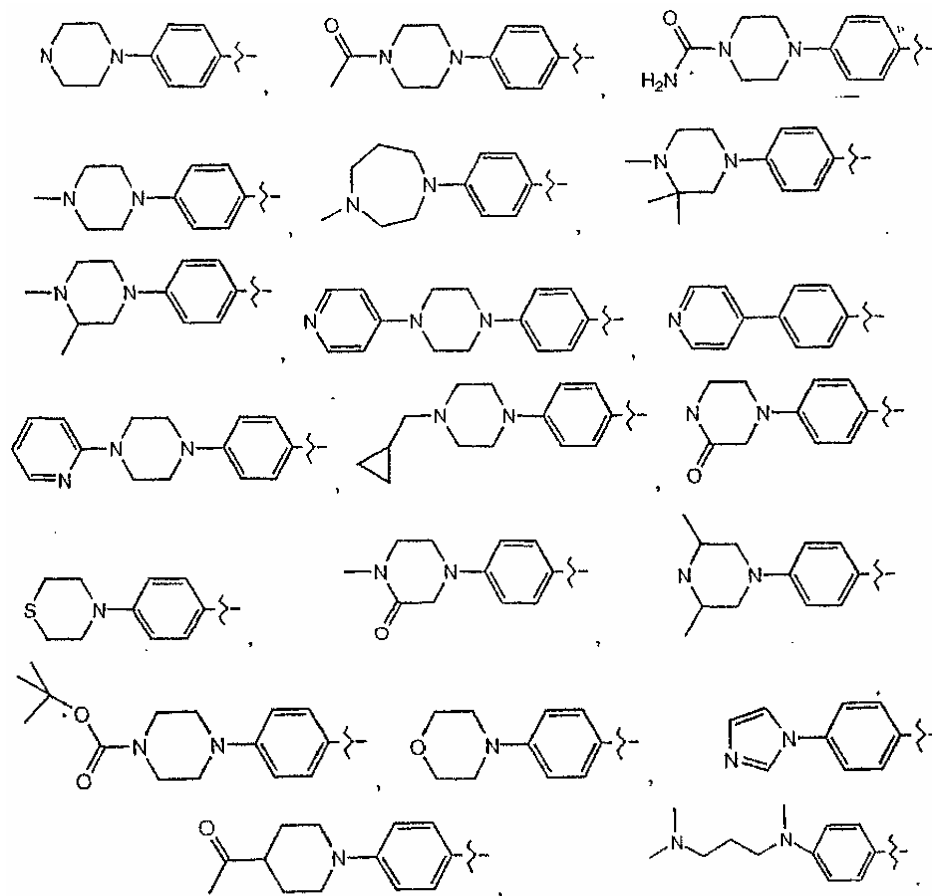
(б) фармацевтично прийнятний носій.

замісники при необхідності можна потім замістити замісником, вибраним із таких груп.

сульфонаміду, кетону; альдегіду; та естеру.

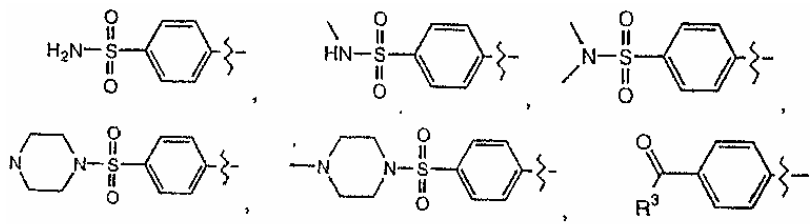
один або кілька гетероатомів, вибраних із N, O та S.

показані приклади кращих груп  $R'$ :



заміщеними.

Нижче показані приклади кращих груп  $R^1$ :



Де  $R^3$  вибирають із  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  алкоксигрупи, арилу, арилоксигрупи та аміну.

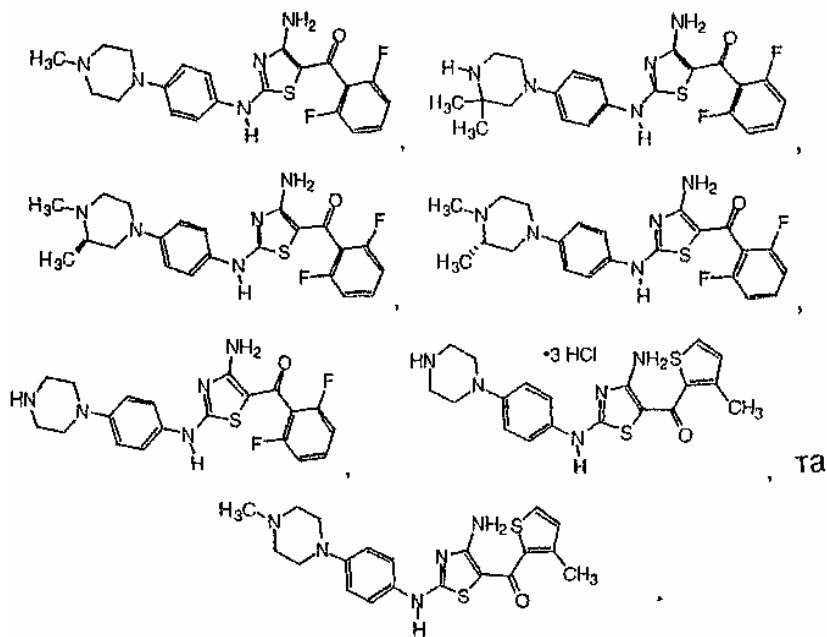
бензилкарбосильний естер, бензилоксифеніл, диметиламінофеніл, піридиніл, фенетил, алкілкарбосильний, алкілпіперидиніл, феніламіногрупу, циклогексил, бензилкарбосильалкіл, бензилнітрогрупу, фенілалкоксил,

етилбензоат, бензилкарбоксил, алкілбензімідазол, бензімідазол, бензилдиметиламіногрупу, піридинілсульфаніл, ціанобензил та фенілсульфаміл.

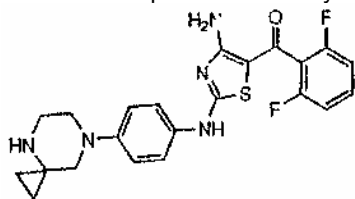
У переважних варіантах виконання  $R^2$  у формулі I - це об'ємна група, наприклад, заміщений або незаміщений карбоциклічний або гетероциклічний моноцикл, або заміщений або незаміщений конденсований чи неконденсований карбоциклічний або гетероциклічний поліцикл. Більш переважно  $R^2$  є заміщеним (карбо- або полі-)(моноциклом або поліциклом); ще краще  $R^2$  - це така циклічна кільцева структура, в якій замісник знаходиться в положенні, суміжному чи віцинальному із точкою з'єднання (до структури ядра).

Наприклад, переважні зразки  $R^2$  включають орто-заміщену ароматичну кільцеву структуру, наприклад, о-заміщений феніл або тініл, або 1,2-заміщену циклоалкільну або циклоалкенільну кільцеву структуру, наприклад, 2-заміщений циклопент-1-еніл. Зокрема, переважні приклади фрагментів  $R^2$  включають заміщені або незаміщені: о-галогідфеніл (наприклад, о-фторфеніл, о-хлорфеніл, о-йодфеніл або о-бромфеніл), о-нітрофеніл, о-амінофеніл, о- $C_{1-6}$ алкілфеніл, о- $C_{1-6}$ алкоксифеніл (наприклад, о-метоксифеніл або о-етоксифеніл), о- $C_{1-6}$ алкоксibenзтіофеніл, о-метилтіофеніл, бензонітрil та карбоксибензил. Крім того, особливо переважні приклади частки  $R^2$  включають орто-дизаміщені арили, наприклад, 2,6-дигалогідфеніл (наприклад, 2,6-дифторфеніл) та 2-галогід-6-трифторметилфеніл (наприклад, 2-фтор-6-трифторметилфеніл). Сполуки формули I, де  $R^2$  - це 1,2-заміщена циклічна кільцева структура, яка при необхідності може мати один або більше додаткових замісників, наприклад, орто-заміщений арил, який має інший замісник в пара-положенні, несподівано виявили потужні інгібіторні властивості у відношенні ЦЗК.

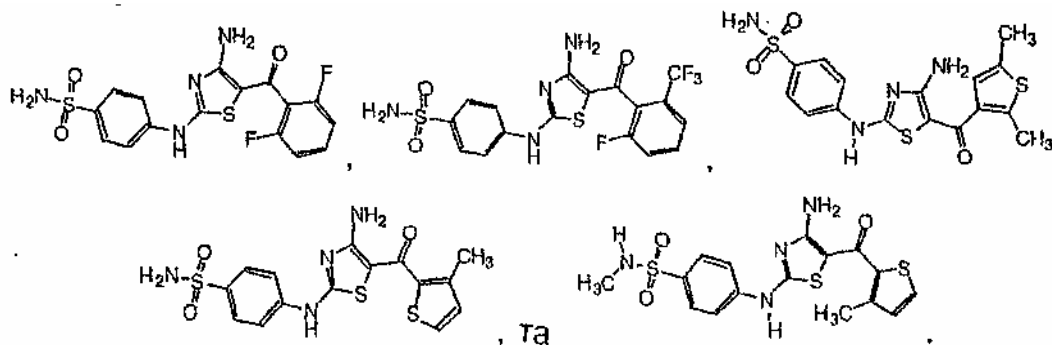
Особливо кращі приклади сполук формули I включають:



Іншою переважною сполукою формули I є:



Інші особливо переважні приклади сполук формули I включають:



Фармацевтичні композиції згідно із цим винаходом можуть, альтернативно або на додаток до сполуки формули I, містити як активний інгредієнт фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули I або проліки або фармацевтично активний метаболіт такої сполуки або солі. Такі сполуки, солі, проліки та метаболіти

інколи називаються тут "агенти регулювання клітинного циклу".

Композиції, згідно з цим винаходом інгібують кіназу активність комплексів ЦЗК/циклін, таких як тих, що є активними на стадії G<sub>0</sub> або G<sub>1</sub> клітинного циклу, наприклад, комплексів ЦЗК2, ЦЗК4 та/або ЦЗК6. Переважні композиції цього винаходу містять агенти регулювання клітинного циклу, які мають константу інгібування циклінового комплексу типу ЦЗК4 або ЦЗК4/D приблизно 1мкМ або менше, більш переважно приблизно 500нМ або менше, ще більш переважно приблизно 200нМ або менше, і найбільш переважно приблизно 100нМ або менше. Особливо переважними сполуками цього винаходу є ті сполуки, які мають константу інгібування ЦЗК4/цикліну D3 (K<sub>i</sub> ЦЗК4/ D3) приблизно 100нМ або менше. Інші переважні композиції цього винаходу містять агенти регулювання клітинного циклу, що мають константу інгібування циклінового комплексу типу ЦЗК2 або ЦЗК2/E приблизно 1мкМ або менше, більш переважно приблизно 500нМ або менше, ще більш переважно приблизно 200нМ або менше, і найбільш переважно приблизно 100нМ або менше.

Певні сполуки формули I можуть існувати у різних стереоізомерних або таутомерних формах. Цей винахід охоплює всі такі сполуки, що інгібують ЦЗК, включаючи активні сполуки в формі достатньо чистих енантіомерів, рацемічних сумішей або таутомерів.

Термін "фармацевтично прийнятний" означає фармакологічно прийнятний та по суті нетоксичний для суб'єкта, якому його вводять, агент регулювання клітинного циклу.

Фармацевтично прийнятні солі включають звичайні кислотні-адитивні або основно-адитивні солі, утворені із придатних нетоксичних органічних або неорганічних кислот або неорганічних основ. Приклади кислотно-адитивних солей включають солі, які є похідними неорганічних кислот, таких як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, фосфорна кислота та азотна кислота, та ті, що походять від органічних кислот, наприклад, п-толуолсульфокислота, метансульфокислота, етандисульфокислота, оксіетансульфокислота, щавлева кислота, п-бромфенілсульфонова кислота, карбонова кислота, бурштинова кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, 2-ацетобензойна кислота, оцтова кислота, фенілоцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, стеаринова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, винна кислота, аскорбінова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, глутамінова кислота, саліцилова кислота, сульфанильна кислота та фумарова кислота. Приклади основно-адитивних солей включають солі, похідні від гідроксидів амонію (наприклад, гідроксид четвертинного амонію, а саме, гідроксид тетраметиламонію), солі, похідні від неорганічних основ, наприклад, гідроксиди лужних та лужноземельних металів (наприклад, натрію, калію, літію, кальцію або магнію) та солі, похідні від органічних основ, наприклад, карбонати, бікарбонати, аміни, бензиламіни, піперидини, та піролідини.

Термін "проліки" стосується метаболічного прекурсора сполуки формули I (або її солі), що є фармацевтично прийнятним. Проліки можуть бути неактивними при введенні їх пацієнту, але повинен перетворюватися *in vivo* в активну сполуку формули I. Термін "активний метаболіт" стосується метаболічного продукту сполуки формули I, який є фармацевтично прийнятним та ефективним. Проліки та активні метаболіти сполук формули I можна визначити, використовуючи відомі методики. Агенти регулювання клітинного циклу, згідно з цим винаходом, можна використовувати як фармацевтичні засоби при лікуванні проліферативних розладів у ссавців, зокрема людей, у яких спостерігається небажана проліферація ендогенної тканини. Сполуки формули I можна використовувати при лікуванні хворих на розлади, пов'язані із надлишковою проліферацією клітин, наприклад, рак, псоріаз, імунологічні розлади, включаючи небажану проліферацію лейкоцитів, рестеноз та інші порушення гладкої мускулатури. Крім того, такі сполуки можна використовувати для запобігання дедиференціювання пост-мітотичної тканини та/або клітин.

Фармацевтичні композиції або препарати, згідно з цим винаходом, містять фармацевтично прийнятний носій та ефективну кількість принаймні одного агенту регулювання клітинного циклу. Термін "ефективна кількість" означає кількість, що в достатній мірі інгібує проліферацію та/або сприяє запобіганню дедиференціюванню еукаріотних клітин, наприклад, клітин ссавців, комах, рослин, або грибів та є ефективною для вказаного призначення, зокрема, визначеного терапевтичного лікування.

Конкретні системи доз агента регулювання клітинного циклу, які вводять для отримання терапевтичного або інгібіторного ефектів, звичайно можна визначити відомим способом згідно із конкретними обставинами випадку хвороби, які включають, наприклад, який саме агент вводиться, шлях введення, стан, який піддано лікуванню, та суб'єкт чи хазяїн, який підлягає лікуванню. Наприклад, загальна денна доза агента регулювання клітинного циклу, який може бути введений одноразовою чи кратними дозами, складає приблизно від 0,01мг/кг до 50мг/кг ваги тіла. Агенти регулювання клітинного циклу можна вводити будь-яким з різних придатних шляхів, наприклад, перорально, ректально, трансдермально, підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або інтраназально. Агенти регулювання клітинного циклу переважно готують у вигляді композицій, придатних для введення бажаним способом.

Фармацевтичні композиції або препарати цього винаходу містять ефективні кількості агенту регулювання та фармацевтично прийнятний носій, наприклад, розріджувач або ексципієнт до агенту. Якщо носій служить розріджувачем, він може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, який є носієм, наповнювачем або середовищем для активного інгредієнта(ів).

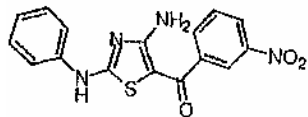
Композиції цього винаходу можна виготовити шляхом змішування активних інгредієнтів із носієм, або розрідження їх носієм, або капсулювання їх чи введення до оболонки з носія, що може бути в формі капсули, пакетика, паперової упаковки та ін. Інгредієнтами-домішками до одного або більше агентів регулювання клітинного циклу та інших активних інгредієнтів можуть бути, наприклад, Avicel (мікрокристалічна целюлоза), крохмаль, лактоза, дигідрат сульфату кальцію, каолін, сахароза, тальк, желатин, агар, пектин, гуміарабік, стеарат магнію, стеаринова кислота, арахісова олія, оливкова олія, гліцерилмоностеарат, Tween 80 (полісорбат 80), 1,3-бутандіол, какаова олія, бджолиний віск, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, сорбітанмоностеарат, полісорбат 60, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, вторинний кислий фосфат натрію, хлорид натрію та вода. Композиції можна виготовляти у різних формах, принадних для потрібної форми введення. Наприклад, фармацевтичну композицію можна виготовити у вигляді таблеток, пілюль, порошоків, капсульованих

таблеток, таблеток у формі ромба, пластинок, пакетикув, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (твердих або у рідкому середовищі), рідких мазей (наприклад, що містять до 10% за масою агенту регулювання клітинного циклу), м'яких або твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкції, стерильно упакованих порошків та ін.

Фармацевтична композиція, згідно з цим винаходом містить агент регулювання клітинного циклу та при необхідності один або більше активних інгредієнтів, наприклад, відомі антипроліферувальні агенти, які є сумісними із агентом регулювання клітинного циклу та цільовим призначенням. В переважному виконанні фармацевтична композиція, згідно з цим винаходом, містить як активний інгредієнт ефективну кількість агенту регулювання клітинного циклу формули I. Сполуки, згідно з цим винаходом, можна отримати за способами, аналогічними описаним нижче, наведеними в прикладах, позначених літерами (а саме, А, В, С, D, E, F, G, H, J, K, L, M та N), які позначають загальні схеми синтезу.

#### ПРИКЛАДИ

Приклад А(1): (4-аміно-2-феніламіно-тіазол-5-іл)-(3-нітрофеніл)-метанон



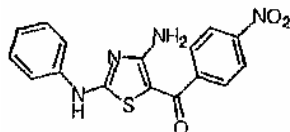
За методикою Gewald et.al. J. Pract. Chem., vol. 35 (1967), pp. 97-104, натрій (188мг, 8,20ммоль) обережно розчиняють у метанолі (9мл) при 0°C та залишають для нагрівання до температури оточуючого середовища. Одержаний розчин порціями додають до суміші ціанаміду (345мг, 8,20ммоль) та фенілізотіоціанату (0,98мл, 8,2ммоль), після чого він нагрівається. Потім додають 2-бром-3'-нітроацетофенон (2,00г, 8,2ммоль) та результуючу суміш перемішують протягом ночі при температурі оточуючого середовища. Потім суміш розбавляють водою (150мл). Твердий продукт жовто-коричневого кольору фільтрують, промивають водою та невеликою кількістю ефіру, осушують під вакуумом та перекристалізують із етанолу для отримання 2,17г (52%-вий вихід) названої сполуки у формі темно-коричневих кристалів із точкою плавлення 186-187°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (1H, s), 8,44 (1H, t, J=1,9Гц), 8,54-8,22 (2H, bs), 8,34 (1H, ddd, J=8,2, 1,9, 0,9Гц), 8,12 (1H, ddd, J=8,2, 1,2, 0,9Гц), 7,78 (1H, t, J=8,2Гц), 7,62 (2H, d, J=7,8Гц), 7,36 (2H, t, J=7,8Гц), 7,09 (1H, t, J=7,8Гц).

ESIMS(MH<sup>+</sup>):341.

Аналітично обчислено для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S x EtOH: C, 55,94; H, 4,70; N, 14,50; S, 8,30. Знайдено: C,55,96; H 4,73; N, 14,40; S, 8,29.

Приклад А(2): (4-аміно-2-феніламінотіазол-5-іл)-(4-нітрофеніл)-метанон

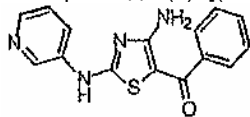


Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі А(1). Із фенілізотіоціанату та 2-бром-4'-нітроацетофенону після перекристалізації із етанолу отримують 55%-вий вихід (3,06г) червоно-коричневих кристалів із точкою плавлення 162-164°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,91 (1H, s), 8,38 (2H, bs), 8,30 (2H, d, J=8,7Гц), 7,90 (2H, d, J=8,7Гц), 7,59 (2H, d, J=7,5Гц), 7,36 (2H, t, J=7,5Гц), 7,10 (1H, d, J=7,5Гц).

FABMS(MH<sup>+</sup>):341.

Аналітично обчислено для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: C, 56,46; H, 3,55; N, 16,46; S, 9,42. Знайдено: C, 56,54; H 3,54; N, 16,52; S, 9,42.

Приклад А(3): [(4-аміно-2-(піридин-3-іламіно)-тіазол-5-іл)-феніл]-метанон.



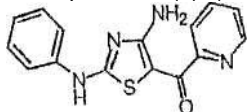
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі А(1). Піридин-3-ілізотіоціанат та хлорацетофенон після перекристалізації із етанолу дають 75%-вий вихід (4,1г) жовтих кристалів із точкою плавлення 227-229°C.

<sup>1</sup>H ЯМР(ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (1H, s), 8,82(1H, d, J=2,5Гц), 8,28 (1H, dd, J=4,7, 1,2Гц), 8,23 (2H, bs), 8,12 (1H, ddd, J=8,4, 2,8, 1,6Гц), 7,68 (1H, d, J=6,9Гц), 7,66 (1H, d, J=7,8Гц), 7,54-7,44 (3H, m), 7,39 (1H, dd, J=8,4, 4,7Гц).

HRFABMS: обчислено для C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>OS (MH<sup>+</sup>): 297,0810; знайдено: 297,0815.

Аналітично обчислено для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 59,63; H, 5,30; N, 16,36; S, 9,36. Знайдено: C, 59,62; H 5,32; N, 16,43; S, 9,41.

Приклад А(4): (4-аміно-2-феніламіно-тіазол-5-іл)-піридин-2-іл-метанон.



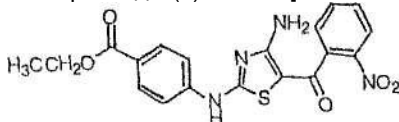
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі А(1). Фенілізотіоціанат та 2-(2-бромацетил)піридин (див. Menasse et al., Helv. Chim. Acta, vol. 38 (1955), pp 1289-1291; Imuta et. al., J. Org. Chem., vol. 45 (1980), pp. 3352-3355) після перекристалізації із 95%-вого етанолу дають 71%-вий вихід (510мг) коричневих голчастих кристалів із точкою плавлення 181,5-183,0°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,75 (1H, s), 8,92 (1H, bs), 8,66 (1H, ddd, J=5,1, 1,8, 1,2Гц), 8,22 (1H, bs), 8,13 (1H, dt, J=7,5, 1,2Гц), 8,01 (1H, dt, J=7,5, 1,8Гц), 7,69 (2H, dd, J=7,5, 1,2Гц), 7,54 (1H, ddd, J=7,5, 5,1, 1,2Гц), 7,36(2H, t, J=7,5Гц), 7,07 (1H, dt, J=7,5, 1,2Гц).

HRFABMS: обчислено для  $C_{15}H_{13}N_4OS$  ( $MH^+$ ): 297,0810; знайдено: 297,0818.

Аналітично обчислено для  $C_{15}H_{12}N_4OS \times H_2O$ : C, 57,31; H, 4,49; N, 17,82; S, 10,20. Знайдено: C, 57,31; H 4,46; N, 17,80; S, 10,14.

Приклад А(5): Етил-4[4-аміно-5-(2-нітробензоіл)-тіазол-2-іламіно]-бензоат



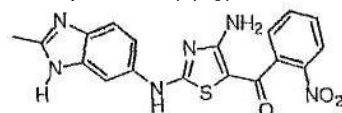
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі А(1). 4-Карбоетоксифенілізотіоціанат та 2-бром-2'-нітро-ацетофенон після перекристалізації із етанолу дають 59%-вий вихід (1,2г) жовтого кристалічного порошку із точкою плавлення 262-265°C.

$^1H$  ЯМР(ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,08 (1H, s), 8,12 (2H, bs), 8,08 (1H, d,  $J=8,7$ Гц), 7,93 (2H, d,  $J=8,7$ Гц), 7,82 (2H, dt,  $J=7,2, 1,2$ Гц), 7,77-7,66 (3H, m), 7,73 (1H, d,  $J=8,7$ Гц), 4,28 (2H, q,  $J=7,2$ Гц), 1,30 (3H, t,  $J=7,2$ Гц).

ESIMS( $MH^+$ ): 413.

Аналітично обчислено для  $C_{19}H_{18}N_4O_3S$ : C, 55,33; H, 3,91; N, 13,58; S, 7,77. Знайдено: C, 55,22; H 3,86; N, 13,48; S, 7,67.

Приклад А(6): [(4-аміно-2-(2-метил-1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл)-(2-нітрофеніл)-метанон.



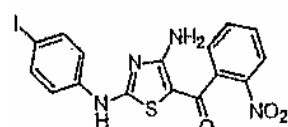
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі А(1). 6-Ізотіоціанато-2-метил-1H-бензімідазол (див. Galley et. al., Патент Німеччини DE 2259220 (1973); С.А. № 478781 (1973)) та 2-бром-2'-нітро-ацетофенон після перекристалізації із етанолу дають 62%-вий вихід (1,2г) коричневих кристалів із точкою плавлення 190,0-192,5°C.

$^1H$  ЯМР(ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (1H, bs), 10,76 (1H, s), 8,10-8,76 (3H, m), 7,76 (1H, t,  $J=7,0$ Гц), 7,70-7,58 (3H, m), 7,40 (1H, d,  $J=8,4$ Гц), 7,13 (1H, dd,  $J=8,4, 1,6$ Гц), 2,44 (3H, s).

FABMS: ( $MH^+$ ): 395.

Аналітично обчислено для  $C_{18}H_{14}N_6O_3S \times H_2O$ : C, 52,42; H, 3,91; N, 20,38; S, 7,77. Знайдено: C, 52,29; H 3,89; N, 20,31; S, 7,86.

Приклад А(7): [(4-аміно-2-(4-йодфеніламіно)-тіазол-5-іл)-(2-нітрофеніл)-метанон.



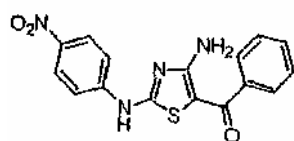
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі А(1). 4-йодфенілізотіоціанат та 2-бром-2'-нітроацетофенон дають 88%-вий вихід (7,9г) оранжево-червоного порошку із точкою плавлення 182-184°C.

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,89 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,50 (1H, d,  $J=8,7$ Гц), 7,80 (1H, dd,  $J=8,7, 6,2$ Гц), 7,72-7,62 (4H, m), 7,41 (2H, d,  $J=8,7$ Гц).

FABMS: ( $MH^+$ ): 467.

Аналітично обчислено для  $C_{16}H_{11}N_4O_3SI$ : C, 41,21; H, 2,38; N, 12,02; S, 6,88; I, 27,22. Знайдено: C, 41,34; H 2,46; N, 12,07; S, 7,02; I, 27,35.

Приклад А(8): [4-аміно-2-(4-нітрофеніламіно)-тіазол-5-іл]-феніл-метанон.



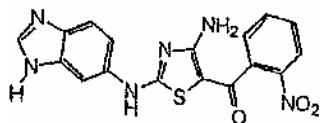
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі А(1). 4-Нітрофенілізотіоціанат та хлорацетофенон дають 60%-вий вихід (2,5г) твердої речовини із точкою плавлення 280-281,5°C.

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,38 (1H, s), 8,30-8,18 (2H, bs), 8,23 (2H, d,  $J=9,3$ Гц), 7,87 (1H, d,  $J=9,3$ Гц), 7,69 (2H, dd,  $J=7,8, 1,6$ Гц), 7,56-7,44 (3H, m).

FABMS: ( $MH^+$ ): 341.

Аналітично обчислено для  $C_{16}H_{12}N_4S$ : C, 56,46; H, 3,55; N, 16,46; S, 9,42. Знайдено: C, 56,40; H 3,49; N, 16,40; S, 9,41.

Приклад А(9): [(4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл)-(2-нітрофеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі А(1). 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазол (див. Bovey et al., Pharm. Chem. J. (Engl Transl.), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-бром-2'-нітро-ацетофенон після перекристалізації із етанолу/метанолу дають 83%-вий вихід (1,5г) червоно-коричневого аморфного порошку із точкою плавлення 249-255°C.

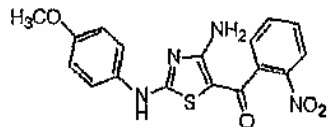
$^1H$  ЯМР(ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,50 (1H, bs), 10,84 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,60 (2H, bs), 8,03 (1H, d,  $J=8,1$ Гц), 7,88-7,78 (1H, m), 7,76 (1H, d,  $J=7,5$ Гц), 7,66 (1H, t,  $J=7,5$ Гц), 7,65 (1H, s), 7,55 (1H, d,  $J=8,7$ Гц), 7,21 (1H, d,  $J=8,7$ Гц).



FABMS: (M<sup>+</sup>): 381.

Аналітично обчислено для C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S: C, 53,68; H, 3,18; N, 22,09; S, 8,43. Знайдено: C, 53,69; H 3,14, N, 21,99; S, 8,39.

Приклад А(10): [(4-аміно-2-(4-метоксифеніламіно)-тіазол-5-іл)-(2-нітрофеніл)-метанон.



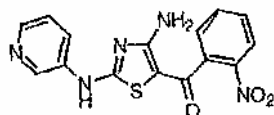
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі А(1). 4-Метоксифенілізотіоціанат та 2-бром-2'-нітроацетофенон після перекристалізації із водного етанолу дають 43%-вий вихід (562мг) коричнево-червоних кристалів із точкою плавлення 185-188°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,65 (1H, s), 8,25 (2H, bs), 8,20 (1H, d, J=7,5Гц), 7,77 (1H, t, J=7,5Гц), 7,66 (1H, t, J=7,5Гц), 7,62 (1H, d, J=7,5Гц), 7,41 (2H, d, J=8,7Гц), 6,92 (2H, d, J=8,7Гц), 3,72 (3H, s).

FABMS: (M+Na<sup>+</sup>): 393.

Аналітично обчислено для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: C, 55,13; H, 3,81; N, 15,13; S, 8,66. Знайдено: C, 55,08; H 3,83, N, 15,11; S, 8,56.

Приклад А(11): [(4-аміно-2-(піридин-3-іламіно)-тіазол-5-іл)-(2-нітрофеніл)-метанон.



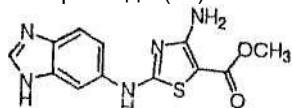
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі А(1). Піридин-3-ілізотіоціанат та 2-бром-2'-нітроацетофенон після колоночної хроматографії 5%-вим Me/OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> дають 42%-вий вихід (750мг) твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 143,5-146,0°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (1H, bs), 8,62 (1H, s), 8,19 (1H, dd, J=4,7, 1,3Гц), 8,08-7,86 (4H, m), 7,76 (1H, td, J=8,3, 0,9Гц), 7,66 (1H, dd, J=8,4, 1,3Гц), 7,62 (1H, d, J=7,5Гц), 7,31 (1H, dd, J=8,4, 4,7Гц).

FABMS: (M<sup>+</sup>): 342.

Аналітично обчислено для C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S x 0,5H<sub>2</sub>O x 0,4EtOH: C, 51,46; H, 3,94; N, 18,99; S, 8,69. Знайдено: C, 51,86; H 3,88, N, 19,24; S, 8,88.

Приклад А(12): метиловий естер 4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-карбонової кислоти.



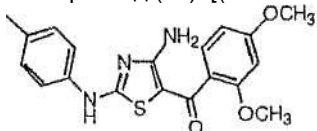
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі А(1). 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазол (див, Bovey et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та метилбромацетат дають 63%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 266-267°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,37 (1H, bs), 10,52 (1H, s), 8,15 (2H, s), 7,92 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=8,7Гц), 7,23 (1H, dd, J=8,7, 1,9Гц), 6,89 (2H, bs), 3,62 (3H, s).

FABMS: (M<sup>+</sup>): 250.

Аналітично обчислено для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S x 0,15EtOH: C, 49,87; H, 4,05; N, 23,64; S, 10,82. Знайдено: C, 49,94; H 3,94, N, 23,41; S, 10,79.

Приклад (13): [(4-аміно-2-(п-толіламіно)-тіазол-5-іл)-(2,4-диметокси феніл)-метанон.



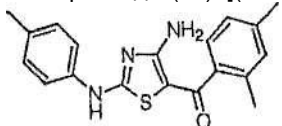
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі А(1). П-толілізотіоціанат та 2-бром-2',4'-диметоксіяцетофенон після перекристалізації із MeOH/CHCl<sub>3</sub> дають 24%-вий вихід (78г) твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 215-216°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,51 (1H, s), 7,88 (2H, bs), 7,41 (2H, d, J=8,4Гц), 7,16 (2H, d, J=8,4Гц), 7,12 (2H, d, J=8,4Гц), 6,58 (1H, d, J=2,2Гц), 6,52 (1H, dd, J=8,4, 2,2Гц), 3,78 (3H, s), 3,74 (3H, s), 2,24 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3279, 2959, 1606, 1515, 1432, 1306, 1284, 1209, 1157, 1124, 1032 см<sup>-1</sup>.

Аналітично обчислено для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 61,77; H, 5,18; N, 11,37; S, 8,68. Знайдено: C, 61,69; H 5,16, N, 11,33; S, 8,79.

Приклад А(14): [(4-аміно-2-(п-толіламіно)-тіазол-5-іл)-(2,4-диметилфеніл)-метанон.



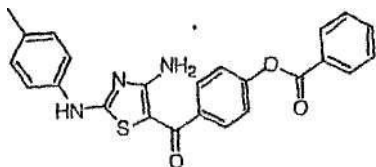
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі А(1). П-толілізотіоціанат та 2-бром-2',4'-диметилацетофенон після перекристалізації із MeOH/CHCl<sub>3</sub> дають 33%-вий вихід (65г) жовтих кристалів із точкою плавлення 220-221°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,58 (1H, s), 7,99 (2H, bs), 7,39 (2H, d, J=8,1Гц), 7,17 (2H, d, J=7,8Гц), 7,13 (2H, d, J=8,1Гц), 7,04 (1H, s), 7,00 (1H, d, J=7,8Гц), 2,73 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,22 (3H, s).

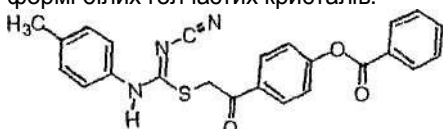
ІЧ (KBr): 3266, 2921, 1612, 1598, 1546, 1431 см<sup>-1</sup>.

Аналітично обчислено для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS: C, 67,63; H, 5,68; N, 12,45; S, 9,50. Знайдено: C, 67,70; H 5,73, N, 12,47; S, 9,62.

Приклад В:[4-аміно-2-(п-толіламіно)-тіазол-5-карбоніл]-феніл-бензоат



Спочатку отримують проміжну сполуку S-(4-бензоїлоксифенілацетил)-N'-ціано-N''-п-толіл-ізотіосечовину за методикою Gewald et.al. J. Pract. Chem., vol. 35 (1967), pp. 97-104. Потім обережно розчиняють натрій (6,7г 0,29ммоль) у метанолі (0,5мл) та залишають остигнути до температури оточуючого середовища. До результуючого розчину додають п-толілізотіоціанат (43мг, 0,29ммоль) та ціанамід (12мг, 0,29ммоль). Через годину додають 4-бромацетилфенілбензоат (92мг, 0,29ммоль) та результуючу суміш перемішують протягом ночі при температурі оточуючого середовища. Суміш потім розбавляють водою (10мл). Результуючу жовтувато-коричневу тверду речовину фільтрують, промивають водою та невеликою кількістю ефіру, осушують під вакуумом та перекристалізують із етанолу/CHCl<sub>3</sub> для отримання 63мг (51%-вий вихід) проміжної сполуки S-(4-бензоїлоксифенілацетил)-N'-ціано-N''-п-толіл-ізотіосечовини у формі білих голчастих кристалів.



<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 8,10-8,04 (2H, m), 7,72 (1H, ddd, J=7,5, 1,8, 1,8Гц), 7,67-7,54 (4H, m), 7,20 (2H, d, J=8,7Гц), 7,03(4H, dd, J=11,2, 8,7Гц), 4,10 (1H, d, J=12,1Гц), 3,77 (1H, d, J=12,1Гц), 2,19(3H, s).

Названу сполуку отримують із проміжної сполуки наступним шляхом. Необроблену S-(4-бензоїлоксифенілацетил)-N'-ціано-N''-п-толіл-ізотіосечовину (0,29ммоль) та триетиламін (101мкл, 0,73ммоль) у етилацетаті (1мл) нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 годин, потім залишають охолонути до температури оточуючого середовища, концентрують під вакуумом до отримання необробленої твердої речовини, яку перекристалізують із MeOH/CHCl<sub>3</sub> послідовно збираючи і загалом отримують 54%-вий вихід (67мг) жовтих голчастих кристалів із точкою плавлення 245-247°C.

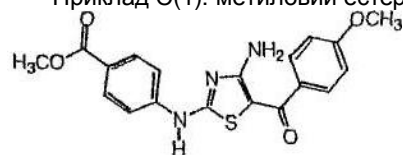
<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 10,71 (1H, s), 8,34-8,11 (4H, m), 7,80-7,72 (3H, m), 7,66-7,57 (2H, m), 7,46 (2H, d, J=8,1Гц), 7,38 (2H, d, J=8,4Гц), 7,16 (2H, d, J=8,4Гц), 2,26 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3451, 3332, 3026, 1732, 1597, 1522, 1444, 1264, 1206, 1164, 1062, 708 cm<sup>-1</sup>.

HRFABMS: обчислено для C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SCs (M+Cs<sup>+</sup>): 562,0201. Знайдено: 562,0184.

Аналітично обчислено для C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 67,12; H, 4,46; N, 9,78; S, 7,47. Знайдено: C, 66,90; H 4,43; N, 9,70; S, 7,50.

Приклад С(1): метиловий естер 4-[4-аміно-5-(4-метоксибензоїл)-тіазол-2-іламіно]-бензойної кислоти.



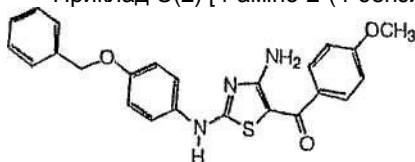
До суміші 4-метоксибензоїлфенілізотіоціанату (82мг, 0,5ммоль) та ціанаміду (23мг, 0,55ммоль) в ацетонітрилі (5мл) додають розчин трет-бутоксиду калію (61мг, 0,55ммоль) в трет-бутанолі (5мл). Через 30 хвилин при температурі оточуючого середовища додають 2-бром-4'-метоксіацетофенон (115мг, 0,5ммоль). Через 2 години при температурі оточуючого середовища реакційну суміш розбавляють водою (50мл). Продукт збирають шляхом фільтрації, промивають водою та етиловим ефіром та осушують під вакуум для отримання 172мг (90%-вий вихід) твердої речовини жовтого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 8,00 (2H, d, J=8,2Гц), 7,84 (2H, d, J=8,2Гц), 7,72 (2H, d, J=8,2Гц), 7,10 (2H, d, J=8,2Гц), 3,90 (6H, s).

FABMS: (MH<sup>+</sup>): 384.

Аналітично обчислено для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S x 0,5H<sub>2</sub>O: C, 57,36; H, 4,71; N, 10,56; S, 8,06. Знайдено: C, 56,97; H 4,74; N, 10,51; S, 8,07.

Приклад С(2) [4-аміно-2-(4-бензілоксифеніламіно)-тіазол-5-іл]-(4-метоксифеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Бензілоксифеніл та 2-бром-4'-метоксіацетофенон дають 85%-вий вихід твердої речовини жовто-коричневого кольору із точкою плавлення 222-224°C.

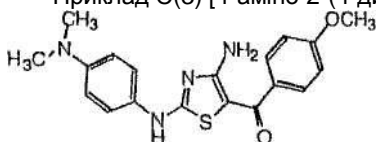
<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 7,70 (2H, d, J=8,2Гц), 7,58-7,34 (7H, m), 7,06 (4H, dd, J=7,5, 1,2Гц), 5,18 (2H, s), 3,94 (3H, s).

FABMS: (MH<sup>+</sup>): 432.

Аналітично обчислено для C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 66,80; H, 4,91; N, 9,74; S, 7,43.

Знайдено: C, 66,86; H 4,91; N, 9,76; S, 7,53.

Приклад С(3) [4-аміно-2-(4-диметиламінофеніламіно)-тіазол-5-іл]-4-метоксифеніл)-метанон.

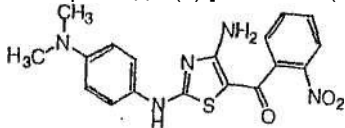


Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1), із 4-диметиламінофенілізотіоціанату та 2-бром-4'-метоксіацетофенону, що дає 85%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 178-180°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,70 (2H, d, J=8,2Гц), 7,34 (2H, d, J=8,2Гц), 7,00 (2H, d, J=8,6Гц), 6,80 (2H, d, J=8,6Гц), 3,94 (3H, s), 2,94 (6H, s).

Аналітично обчислено для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: C, 61,94; H, 5,47; N, 15,21; S, 8,70. Знайдено: C, 62,22; H 5,48, N, 15,03; S, 8,58.

Приклад С(4) [4-аміно-2-(4-диметиламінофеніламіно)-тіазол-5-іл]-(2-нітрофеніл)-метанон.



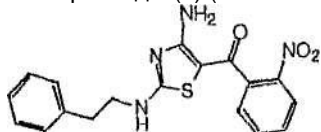
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1), із 4-диметиламінофенілізотіоціанату та 2-бром-2'-нітроацетофенону, що дає 90%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення >195°C (розкл.).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (2H, bs), 7,76(2H, m), 7,27 (2H,bs), 6,74(2H, d, J=9,0Гц), 3,38 (6H,s).

FABMS: (M<sup>+</sup>): 384.

Аналітично обчислено для C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S x 0,5CH<sub>3</sub>CN: C, 56,49; H, 4,62; N, 19,07; S, 7,94. Знайдено: C, 56,71; H 4,64, N, 19,09; S, 7,88.

Приклад С(5) (4-аміно-2-фенетиламіно-тіазол-5-іл)-(2-нітрофеніл)-метанон.



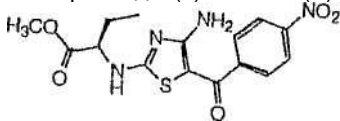
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1), із фенетилізотіоціанату та 2-бром-2'-нітроацетофенону, що дає 90%-вий вихід аморфної твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 75,0-81,5°C (розкл.).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,67 (1H, bs), 8,00 (1H, d, J=8,1Гц), 7,80 (2H, bs), 7,75 (1H, t, J=7,5Гц), 7,65(1H, t, J=7,5Гц), 7,58 (1H, d, J=6,5Гц), 7,04-7,32 (5H, m), 3,50 (2H, bs), 2,82 (2H, t, J=7,2Гц).

FABMS: (M<sup>+</sup>): 369.

Аналітично обчислено для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S x 0,1H<sub>2</sub>O x 0,1C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>: C, 58,97; H, 4,68; N, 14,79; S, 8,46. Знайдено: C, 58,97; N 4,78, N, 14,54; S, 8,37.

Приклад С(6) Метил-2(S)-[4-аміно-5-(4-нітробензоіл)-тіазол-2-іламіно]-бутират.

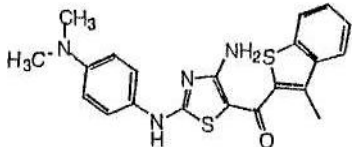


Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1), із метил-2(S)-ізотіоціанатобутирату та 2-бром-4'-нітро-ацетофенону, що дає 89%-вий вихід аморфної твердої речовини червоно-коричневого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (2H, d, J=8,2Гц), 7,86 (2H, J=8,2Гц), 3,94 (3H, s), 4,32 (1H, bs), 2,12 (1H, m), 1,88 (1H, m), 0,96 (3H, t, J=6,4Гц).

FABMS: (M<sup>+</sup>): 365.

Приклад С(7) [4-аміно-2-((4-диметиламінофеніл)аміно)-тіазол-5-іл]-(3-метилбензо[б]тіофен-2-іл)-метанон.



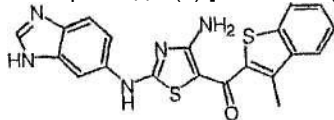
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Диметиламінофенілізотіоціанат та 2-(2-бромацетил)-3-метилбензо[б]тіофен після перекристалізації із етанолу, дають 92%-вий вихід (210мг) порошку жовтого кольору із точкою плавлення 123-126°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,50 (1H, s), 8,20 (2H, bs), 7,96 (1H, ddd, J=5,0, 5,0, 1,9Гц), 7,82 (1H, ddd, J=4,1, 4,1, 1,7Гц), 7,44 (2H, ddd, J=9,0, 4,5, 4,5Гц), 7,26 (2H, d, J=8,5Гц), 6,69 (2H, d, J=9,0Гц), 2,84 (6H, s).

FABMS: (M<sup>+</sup>): 409.

Аналітично обчислено для C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub> x 0,5H<sub>2</sub>O x 0,5MeOH: C, 59,56; H, 5,35; N, 12,92; S, 14,79. Знайдено: C, 59,87; H 5,39 N, 12,86; S, 14,69.

Приклад С(8) [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(3-метилбензо[б]тіофен-2-іл)-метанон.



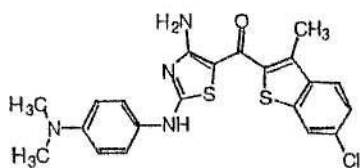
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазол (див. Bovey et al., Pharm. Chem. J. (Engl Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-(2-бромацетил)-3-метилбензо[б]тіофен дають 53%-вий вихід (160мг) порошку жовтого кольору із точкою плавлення 235-240°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,50 (1H, s), 8,28 (2H, bs), 8,19 (1H, s), 8,20-7,93 (1H, m), 7,93-8,00 (2H, m), 7,56(1H, d, J=8,7Гц), 7,50-7,40 (2H, m), 7,25 (1H, d, J=8,7Гц), 2,49 (3H, s).

FABMS: (M<sup>+</sup>): 406

Аналітично обчислено для  $C_{20}H_{15}N_5OS_2 \times 0,5H_2O$ : C, 57,95; H, 3,89; N, 16,90; S, 15,47. Знайдено: C, 57,98; H 3,88; N, 17,06; S, 15,55.

Приклад С(9) [4-аміно-2-(5-[хлор-3-метил-бензо[б]тіофеі-2-іламіно)-тіазол-5-іл]-(4-диметиламінофеніл)-метанон.



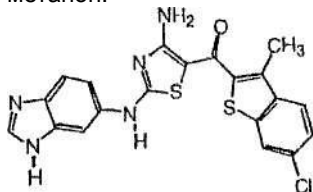
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Диметиламінофенілізотіоціанат та 2-(2-бромацетил)-5-хлор-3-метил-бензо[б]тіофену дають 54%-вий вихід порошку жовтого кольору із точкою плавлення 265-268°C.

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,60 (1H, s), 8,04 (2H, bs), 8,00 (1H, d,  $J=8,7$ Гц), 7,88(1H, d,  $J=1,8$ Гц), 7,46(1H, dd,  $J=8,7, 1,8$ Гц), 7,34-7,20 (2H, m), 6,68 (2H, d,  $J=9,0$ Гц), 2,85 (6H, s), 2,43 (3H, s).

FABMS: (MH $^+$ ): 443/445.

Аналітично обчислено для  $C_{21}H_{19}N_4OS_2Cl$ : C, 56,94; H, 4,32; N, 12,65; S, 14,48, Cl, 8,00. Знайдено: C, 56,82; H 4,39; N, 12,42; S, 14,42, Cl, 8,17.

Приклад (10) [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-5-хлор-3-метилбензо[б]тіофен-2-іл)-метанон.



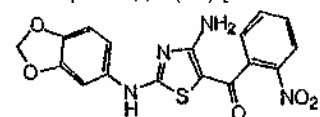
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазол (див. Bovey et al., Phdrm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-(2-бромацетил)-5-хлор-3-метилбензо[б]тіофен дають 59%-вий вихід порошку жовтого кольору із точкою плавлення 275-280°C.

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,44 (1H, s), 10,86 (2H, bs), 8,30 (2H, bs), 8,18 (1H, s), 8,02 (1H, d,  $J=8,4$ Гц), 7,90 (1H, d,  $J=2,0$ Гц), 7,86 (1H, bs), 7,55 (1H, d,  $J=8,4$ Гц), 7,45 (1H, dd,  $J=8,7, 2,0$ Гц), 7,25 (1H, d,  $J=8,7$ Гц), 2,46 (3H, s).

FABMS: (MH $^+$ ): 440/442.

Аналітично обчислено для  $C_{20}H_{14}N_5OS_2Cl \times 1,0H_2O$ : C, 52,45; H, 3,52; N, 15,29; S, 14,00, Cl, 7,74. Знайдено: C, 52,61; H 3,60; N, 15,15; S, 14,12, Cl, 7,81.

Приклад С(11) [4-аміно-2-(бензо[1,3]діоксол-5-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2-нітрофеніл)-метанон.



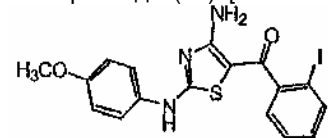
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 3,4-Метилendioксифенілізотіоціанат та 2-бром-2'-нітро-ацетофенон дають 73%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 200,0-202,5°C.

$^1H$  ЯМР(ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,69 (1H, s), 8,04 (2H, bs), 8,03 (1H, d,  $J=7,8$ Гц), 7,78 (1H, dd,  $J=7,8, 6,5$ Гц), 7,67 (1H, dd,  $J=7,2, 6,5$ Гц), 7,63 (1H, d,  $J=7,2$ Гц), 7,28 (1H, s), 6,89 (1H, d,  $J=8,9$ Гц), 6,85 (1H, d,  $J=8,9$ Гц), 6,00 (2H, s).

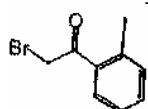
FABMS: (MH $^+$ ): 385.

Аналітично обчислено для  $C_{17}H_{12}N_4O_5S$ : C, 53,12; H, 3,15; N, 14,58; S, 8,34. Знайдено: C, 53,02; H 3,20; N, 14,39; S, 8,27.

Приклад С(12): [4-аміно-2-(4-метоксифеніламіно)тіазол-5-іл]-(2-йодфеніл)-метанон.



Спочатку отримують 2-бром-2'-йодацетофенон, який має структурну формулу



за методикою King et al. J.Org. Chem, vol. 29 (1964), pp. 3459-3461, за якою до розчину 2'-йодацетофенону (3,54г, 14,4ммоль) в етилацетаті додають бромід міді(II) (6,34г, 28,8ммоль) та результуючу суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Суміші дають остигнути, твердий продукт фільтрують та промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують, після чого отримують 4,60г (98%-вий вихід) 2-бром-2'-йодацетофенону у вигляді жовтої маслянистої рідини, аналогічного описаному раніше у Lutz et al., J. Org. Chem., vol. 12 (1947), p. 617.

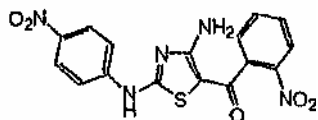
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Метоксифенілізотіоціанат та 2-бром-2'-йодацетофенон дають 71%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 187-190°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,59 (1H, s), 8,03 (2H, bs), 7,85 (1H, d,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 7,32-7,48 (3H, m), 7,29 (1H, dd,  $J=7,5, 1,6\text{Гц}$ ), 7,12 (1H, td,  $J=7,5, 1,6\text{Гц}$ ), 6,90 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,51 (3H, s).

FABMS: ( $\text{MH}^+$ ): 452.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{SI} \times 0,05\text{C}_6\text{H}_6 \times 0,3\text{EtOH}$ : C, 45,78; H, 3,36; N, 9,05; S, 6,90, I, 27,33. Знайдено: C, 46,06; H 3,54, N, 9,09; S, 7,04, I, 27,62.

Приклад С(13): [4-аміно-2-(4-нітрофеніламіно)-тіазол-5-іл]-(2-нітрофеніл)-метанон.



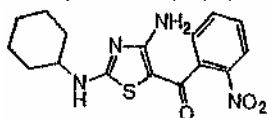
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Нітрофенілізотіоціанат та 2-бром-2'-нітроацетофенон дають 45%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 266,0-268,2°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,80 (1H, s), 8,23 (2H, d,  $J=9,4\text{Гц}$ ), 8,15 (2H, bs), 8,08 (1H, d,  $J=8,1\text{Гц}$ ), 7,84 (2H, d,  $J=9,4\text{Гц}$ ), 7,83 (1H, t,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 7,75-7,66 (2H, m).

FABMS: ( $\text{MH}^+$ ): 386.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ : C, 49,87; H, 2,88; N, 18,17; S, 8,32. Знайдено: C, 49,83; H 2,90, N, 18,10; S, 8, 27.

Приклад С(14): (4-аміно-2-циклогексиламіно-тіазол-5-іл)-(2-нітрофеніл)-метанон.



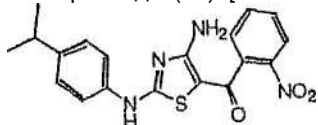
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Циклогексилізотіоціанат та 2-бром-2'-нітроацетофенон дають 45%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 116-118°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,62 (1H, bs), 8,00 (1H, d,  $J=8,1\text{Гц}$ ), 7,97 (2H, bs), 7,75 (1H, dd,  $J=8,1, 7,5\text{Гц}$ ), 7,64 (1H, dd,  $J=8,1, 7,5\text{Гц}$ ), 7,59 (1H, d,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 3,62 (1H, bs), 1,94-1,78 (2H, m), 1,73-1,60 (2H, m), 1,58-1,46 (1H, m), 1,32-1,02 (5H, m).

FABMS: ( $\text{MH}^+$ ): 347.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times 0,7\text{H}_2\text{O}$ : C, 53,53; H, 5,45; N, 15,61; S, 8,93. Знайдено: C, 53,79; H 5,24, N, 15,44; S, 8, 93.

Приклад С(15): [4-аміно-2-(4-ізопротлфеніламіно)-тіазол-5-іл]-(2-нітрофеніл)-метанон.



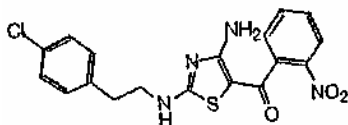
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Ізопропілізотіоціанат та 2-бром-2'-нітроацетофенон дають 58%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 202,5-205,0°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,74 (1H, s), 8,05 (2H, bs), 8,03 (1H, d,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 7,78 (1H, dt,  $J=7,5, 1,3\text{Гц}$ ), 7,71-7,60 (2H, m), 7,41 (2H, d,  $J=8,3\text{Гц}$ ), 7,20 (2H, d,  $J=8,3\text{Гц}$ ), 2,83 (1H, гептет,  $J=6,9\text{Гц}$ ), 1,16 (6H, d,  $J=6,9\text{Гц}$ ).

FABMS: ( $\text{MH}^+$ ): 383.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : C, 59,67; H, 4,74; N, 14,65; S, 8,38. Знайдено: C, 59,62; H, 4,77; N, 14,56; S, 8, 43.

Приклад (С16): {4-аміно-2-[2-(4-хлорфеніл)-етиламіно]-тіазол-5-іл]-(2-нітрофеніл)-метанон.



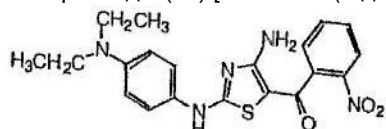
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Хлорфенетилізотіоціанат та 2-бром-2'-нітроацетофенон дають 61%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 117-120°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,74 (1H, bs), 8,00 (1H, d,  $J=8,1\text{Гц}$ ), 7,95 (1H, bs), 7,75 (1H, td,  $J=7,5, 1,2\text{Гц}$ ), 7,64 (2H, td,  $J=8,1, 1,6\text{Гц}$ ), 7,57 (1H, dd,  $J=7,5, 1,2\text{Гц}$ ), 7,33 (2H, d,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 7,23 (2H, d,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 3,60-3,35 (2H, m), 2,81 (2H, t,  $J=6,8\text{Гц}$ ).

FABMS: ( $\text{MH}^+$ ): 403.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3\text{SCI} \times 0,5\text{EtOH}$ : C, 53,58; H, 4,26; N, 13,16; S, 7,53, Cl, 8,32. Знайдено: C, 53,63; H 4,33, N, 13,22; S, 7,47, Cl, 8,45.

Приклад С(17) [4-аміно-2-(4-діетиламінофеніламіно)тіазол-5-іл]-(2-нітрофеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Діетиламінофенілізотіоціанат та 2-бром-2'-нітроацетофенон дають 63%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 202,5-205,0°C.

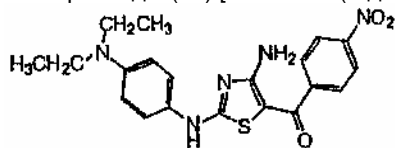
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,45 (1H, s), 8,01 (1H, d,  $J=8,1\text{Гц}$ ), 7,97 (2H, bs), 7,75 (1H, dd,  $J=8,1, 7,8\text{Гц}$ ), 7,64 (1H, dd,  $J=8,1, 7,8\text{Гц}$ ), 7,59 (1H, d,  $J=7,8\text{Гц}$ ), 7,18 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 6,61 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,28 (4H, q,  $J=7,2\text{Гц}$ ),

1,05 (6H, t, J=7,2Гц).

FABMS: (M<sup>+</sup>): 412.

Аналітично обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: C, 58,38; H, 5,14; N, 17,02; S, 7,79. Знайдено: C, 58,28; H 5,20; N, 16,77; S, 7,94.

Приклад С(18) [4-аміно-2-(4-діетиламінофеніламіно)-тіазол-5-іл]-(4-нітрофеніл)-метанон.



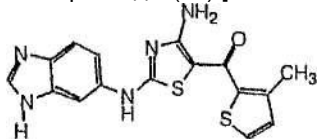
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Діетиламінофенілізотіоціанат та 2-бromo-4'-нітро-ацетофенон дають 63%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 220-221°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСO-d<sub>6</sub>) δ 10,51 (1H, s), 8,42 (2H, bs), 8,26 (2H, d, J=12,0Гц), 7,84 (2H, d, J=12,0Гц), 7,22 (2H, d, J=9,0Гц), 6,63 (2H, d, J=9,0Гц), 3,26 (4H, q, J=6,8Гц), 1,05 (6H, t, J=6,8Гц).

FABMS: (M<sup>+</sup>): 412.

Аналітично обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: C, 58,38; H, 5,14; N, 17,02; S, 7,79. Знайдено: C, 58,23; H 5,16; N, 16,94; S, 7,86.

Приклад С(19) [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(3-метилтіофен-2-іл)-метанон.



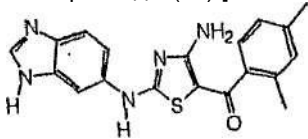
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазол (див. Bovey et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822), та 2-(2-бромацетил)-3-метилтіофен (Патент США №5,189,049, причому ацетил бромований бромідом міді (II) згідно із методикою King, et al., J. Org. Chem., vol. 29 (1964) pp. 3459-3461, яку показано в прикладі С(19)), дають 63%-вий вихід порошку жовтого кольору із точкою плавлення 285-287°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСO-d<sub>6</sub>) δ 12,60 (1H, bs), 10,78 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,17 (2H, bs), 7,93 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=8,7Гц), 7,55 (1H, d, J=5,0Гц), 7,27 (2H, dd, J=8,7, 1,9Гц), 6,60 (1H, d, J=5,0Гц), 2,36 (3H, s).

FABMS: (M<sup>+</sup>): 356.

Аналітично обчислено для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> x 0,6H<sub>2</sub>O: C, 52,47; H, 3,91; N, 19,12; S, 17,51. Знайдено: C, 52,50; H, 3,90; N, 19,10; S, 17,71.

Приклад С(20) [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2,4-диметилфеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-Ш-бензімідазол (див. Bovey et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822), та 2-бром-2'-4'-диметилацетофенон дають 77%-вий вихід порошку жовтого кольору із точкою плавлення 290-292°C.

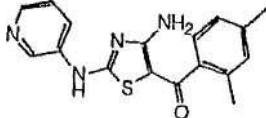
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСO-d<sub>6</sub>) δ 12,43 (1H, bs), 10,65 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,00 (2H, bs), 7,80 (1H, s), 7,54 (1H, d, J=8,7Гц), 7,20 (1H, d, J=8,7Гц), 7,16 (1H, d, J=7,5Гц), 7,03 (1H, s), 6,99 (1H, d, J=7,5Гц), 2,26 (3H, s), 2,22 (3H, s).

FABMS: (M<sup>+</sup>): 364.

Аналітично обчислено для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS: C, 62,79; H, 4,71; N, 19,27; S, 8,82.

Знайдено: C, 62,50; H 4,78; N, 19,22; S, 8,72.

Приклад С(21) [4-аміно-2-(піридин-3-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2,4-диметилфеніл)-метанон.



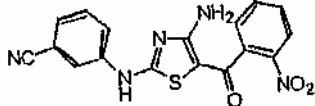
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 3-Піридилізотіоціанат та 2-бром-2',4'-диметилацетофенон дають 63%-вий вихід порошку жовтого кольору із точкою плавлення 200-202°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСO-d<sub>6</sub>) δ 10,82 (1H, s), 8,76 (1H, d, J=2,5Гц), 8,25 (1H, d, J=4,1Гц), 8,06 (1H, d, J=8,4Гц), 8,04 (2H, bs), 7,36 (1H, dd, J=8,4, 4,1Гц), 7,21 (1H, d, J=7,5Гц), 7,06 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=7,5Гц), 2,28 (3H, s), 2,23 (3H, s).

FABMS: (M<sup>+</sup>): 325.

Аналітично обчислено для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 62,94; H, 4,97; N, 17,27; S, 9,88. Знайдено: C, 62,86; H 5,03; N, 17,17; S, 9,95.

Приклад С(22) 3-[4-аміно-5-(2-ціанобензоіл)-тіазол-2-іламіно]-бензонітрил.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 3-Ціанофенілізотіоціанат та 2-бром-2'-нітро-ацетофенон дають 94%-вий вихід твердої речовини оранжевого кольору із точкою плавлення 235-236°C.

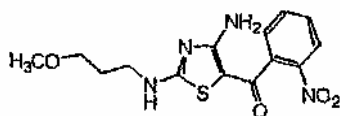
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (1H, bs), 8,06 (1H, d, J=8,0Гц), 7,8 (1H, t, J=7,0Гц), 7,74-7,64 (3H, m), 7,58-7,48

(3H, m).

ІЧ (KBr): 3460, 3307, 3271, 3083, 2214, 1625, 1601, 1525  $\text{cm}^{-1}$ .

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ : C, 55,80; H, 3,03; N, 19,17; S, 8,78. Знайдено: C, 55,70; H 3,05, N, 19,01; S, 8,73.

Приклад С(23) [4-Аміно-2-(3-метоксипропіламіно)тіазол-5-іл]-(2-нітрофеніл)-метанон.

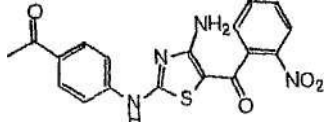


Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 3-Метоксипропілізотіоціанат та 2-бром-2'-нітро-ацетофенон дають 90%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 170-172°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,02-7,92 (2H, m), 7,4 (1H, t,  $J=7,0\text{Гц}$ ), 7,68-7,56 (2H, m), 3,38-3,22 (7H, m), 1,78-1,66 (2H, m).

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : C, 49,99; H, 4,79; N, 16,66; S, 9,53. Знайдено: C, 50,04; H 4,81, N, 16,69; S, 9,61.

Приклад С(24) 1-[4-[4-аміно-5-(2-нітробензоіл)-тіазол-2-іламіно]-феніл]-етанон.



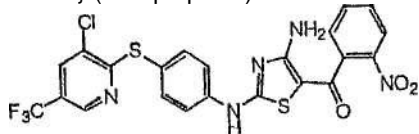
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-ацетилфенілізотіоціанат та 2-бром-2'-нітроацетофенон дають 87%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 264-265°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,06 (1H, d,  $J=8,0\text{Гц}$ ), 7,92 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,84-7,78 (1H, m), 7,73-7,64 (4H, m), 2,42 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3389, 3248, 1690, 1655, 1537, 1472, 1420, 1273  $\text{cm}^{-1}$ .

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : C, 56,54; H, 3,69; N, 14,65; S, 8,39. Знайдено: C, 56,39; H 3,73, N, 14,44; S, 8,31.

Приклад С(25) (4-аміно-2-[4-(2-хлор-5-трифторметилпіридин-2-ілсульфоніл)-феніламіно]-тіазол-5-іламіно)-(2-нітрофеніл)-метанон.



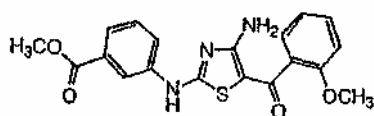
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 2-[4-(2-Хлор-5-трифторметилпіридин-2-ілсульфаніл)-феніл]-ізотіоціанат та 2-бром-2'-нітроацетофенон дають 52%-вий вихід твердої речовини оранжевого кольору із точкою плавлення 150-152°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,65 (1H, bs), 8,38 (1H, bs), 8,06 (2H, d,  $J=8,0\text{Гц}$ ), 7,80 (1H, t,  $J=7,0\text{Гц}$ ), 7,74-7,64 (4H, m), 7,54 (2H, d,  $J=8,0\text{Гц}$ ).

ІЧ (KBr): 3272, 3048, 1596, 1531, 1431, 1320  $\text{cm}^{-1}$ .

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ : C, 47,87; H, 2,37; N, 12,69; S, 11,62; Cl, 6,42. Знайдено: C, 47,79; H 2,44, N, 12,54; S, 11,70; Cl, 6,52.

Приклад С(26) Метил-3-[4-аміно-5-(2-метоксибензоіл)-тіазол-2-іламіно]-бензоат.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 3-Метоксифенілізотіоціанат та 2-бром-2'-метокси-ацетофенон дають 59%-вий вихід твердої речовини кольору слонов'ї кістки із точкою плавлення 214-215°C.

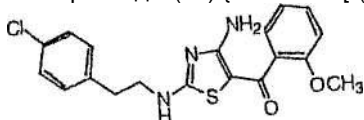
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,81 (1H, s), 8,12-7,90 (4H, m), 7,62 (1H, ddd,  $J=7,8, 1,2, 1,2\text{Гц}$ ), 7,49 (1H, t,  $J=7,9\text{Гц}$ ), 7,39 (1H, ddd,  $J=8,7, 8,7, 1,7\text{Гц}$ ), 7,25 (1H, dd,  $J=7,5, 1,9\text{Гц}$ ), 7,09 (1H, d,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 6,98 (1H, ddd,  $J=7,5, 7,5, 0,6\text{Гц}$ ), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s).

FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 327.

ІЧ (KBr): 3473, 3333, 3261, 3092, 1718, 1602, 1527, 1417, 1294  $\text{cm}^{-1}$ .

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : C, 59,52; H, 4,47; N, 10,96; S, 8,36. Знайдено: C, 59,41; H 4,46, N, 10,93; S, 8,38.

Приклад С(27) {4-аміно-2-[-(4-хлорфеніл)-етиламіно]-тіазол-5-іл}-(2-метоксифеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Продукт 4-хлорофенетилізотіоціанату та 2-бром-2'-метоксиацетофенону екстрагують 10%-вим  $i\text{-PrOH}/\text{CHCl}_3$ . Результуючу тверду речовину промивають  $\text{Et}_2\text{O}$  для отримання твердої речовини кольору слонов'ї кістки у 49%-вому виході із точкою плавлення 150-151°C.

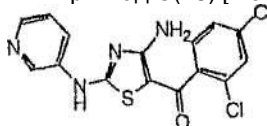
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,53 (2H, bs), 7,87 (1H, bs), 7,39-7,28 (3H, m), 7,23 (1H, d,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 7,17 (2H, dd,  $J=7,5, 1,6\text{Гц}$ ), 7,03 (1H, d,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 6,93 (1H, t,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 3,88 (3H, s), 3,40 (2H, bs), 2,81 (2H, t,  $J=7,0\text{Гц}$ ).

FABMS (MH<sup>+</sup>): 388.

ІЧ (KBr): 3354, 3214, 3166, 3103, 1600, 1578, 1544, 1525, 1462, 1363 см<sup>-1</sup>.

Аналітично обчислено для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 58,83; H, 4,68; N, 10,83; S, 8,27. Знайдено: C, 58,70; H 4,62, N, 10,75; S, 8,25.

Приклад С(28) [4-аміно-2-(піридин-3-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2,4-дихлорфеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 3-Піридилізотіоціанат та 2,2',4'-трихлорацетофенон дають 39%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 209-210°C.

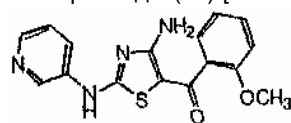
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (1H, s), 8,77 (1H, d, J=2,5Гц), 8,28 (1H, dd, J=4,7, 1,6Гц), 8,16 (2H, bs), 8,06 (1H, bd, J=9,6Гц), 7,70 (1H, d, J=1,6Гц), 7,48 (2H, dd, J=11,5, 8,1Гц), 7,37 (1H, dd, J=8,4, 4,7Гц).

FABMS (MH<sup>+</sup>): 365.

ІЧ (KBr): 3378, 3272, 3175, 3072, 1608, 1586, 1561, 1525, 1424 см<sup>-1</sup>.

Аналітично обчислено для C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS x 0,9H<sub>2</sub>O: C, 47,23; H, 3,12; N, 14,69; S, 8,41. Знайдено: C, 47,03; H 3,09, N, 14,52; S, 8,42.

Приклад С(29) [4-аміно-2-(піридин-3-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2-метоксифеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 3-Піридилізотіоціанат та 2-бром-2'-метоксіяцетофенон дають 67%-вий вихід твердої речовини білуватожовтого кольору з точкою плавлення 245-246°C.

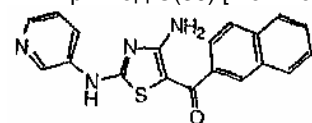
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,80 (1H, s), 8,77 (1H, d, J=2,8Гц), 8,25 (1H, dd, J=4,7, 1,2Гц), 8,07 (1H, ddd, J=8,4, 2,8, 1,6Гц), 8,00 (2H, bs), 7,44-7,33 (2H, m), 7,24 (1H, dd, J=7,5, 1,6Гц), 7,09 (1H, d, J=8,1Гц), 6,98 (1H, t, J=7,5Гц), 3,76 (3H, s).

FABMS (MH<sup>+</sup>): 327.

ІЧ (KBr): 3424, 3310, 2971, 1632, 1603, 1526, 1459, 1405 см<sup>-1</sup>.

Аналітично обчислено для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: C, 58,88; H, 4,32; N, 17,17; S, 9,82. Знайдено: C, 58,84; H 4,33, N, 17,07; S, 9,90.

Приклад С(30) [4-аміно-2-(піридин-3-іламіно)-тіазол-5-іл]-нафталін-2-іл-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 3-Піридилізотіоціанат та 2-бром-2'-ацетонафтон після перекристалізації із EtOH дають 12%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 242-243°C (розкл.).

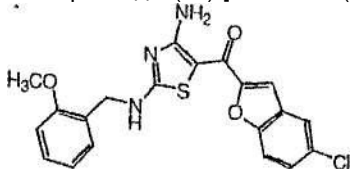
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,97 (1H, s), 8,82 (1H, d, J=2,5Гц), 8,36-8,18 (3H, m), 8,13 (1H, ddd, J=8,4, 4,0, 1,6Гц), 8,08-7,93 (2H, m), 7,77 (1H, dd, J=8,4, 1,6Гц), 7,60 (2H, dddd, J=14,3, 10,6, 7,9, 2,2Гц), 7,39 (1H, dd, J=8,4, 5,0Гц).

FABMS (MH<sup>+</sup>): 347.

ІЧ (KBr): 3462, 3316, 3261, 3071, 1623, 1584, 1531, 1421 см<sup>-1</sup>.

Аналітично обчислено для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 65,88; H, 4,07; N, 16,17; S, 9,26. Знайдено: C, 65,80, H 4,09, N, 16,09; S, 9,34.

Приклад С(31) [4-аміно-2-(2-метоксифеніламіно)-тіазол-5-іл]-(5-хлоро-бензофуран-2-іл)-метанон.



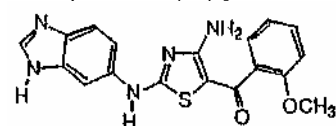
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 2-Метоксифенілізотіоціанат та 2-бромацетил-5-хлорбензофуран дають 62%-вий вихід порошку жовтого кольору з точкою плавлення 241-242°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (1H, bs), 8,78 (1H, bs), 8,21 (1H, bs), 7,83 (1H, d, J=2,2Гц), 7,66 (1H, d, J=9,0Гц), 7,44 (1H, dd, J=9,0, 2,2Гц), 7,39 (1H, s), 7,28 (1H, d, J=8,1Гц), 7,25 (1H, dd, J=7,5, 7,2Гц), 7,01 (1H, d, J=8,1Гц), 6,92 (1H, dd, J=7,5, 7,2Гц), 4,51 (2H, bs), 3,82 (3H, s).

FABMS (MH<sup>+</sup>): 414/416.

Аналітично обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>ClS: C, 58,04; H, 3,90; N, 10,15; S, 7,75, Cl, 8,57. Знайдено: C, 57,97, H 3,85, N, 10,11; S, 7,85; Cl, 8,63.

Приклад С(32) [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2-метоксифеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1H-



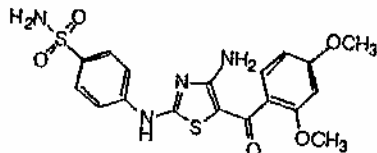
бензімідазол (див. Bovey et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.), vol. 24 (1990), pp. 818-822), та 2-бром-2'-метоксіяцетофенон дають 72%-вий вихід аморфного порошку жовтого кольору з точкою плавлення 180-185°C (розкл.).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,40 (1H, bs), 10,61 (1H, bs), 8,16 (1H, s), 7,94 (2H, bs), 7,83 (1H, bs), 7,53 (1H, d, J=8,4Гц), 7,36 (1H, ddd, J=8,4, 7,6, 1,6Гц), 7,24-7,16 (2H, m), 7,05 (1H, d, J=8,1Гц), 6,95 (1H, dd, J=7,6, 7,2Гц), 3,74 (3H, s).

FABMS (MH<sup>+</sup>): 366.

Аналітично обчислено для C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S x H<sub>2</sub>O: C, 57,74; H, 4,31; N, 18,71; S, 8,56. Знайдено: C, 57,78, H 4,29, N, 18,64; S, 8,53.

Приклад С(33) 4-[4-аміно-5-(2,4-диметоксибензоїл)тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.



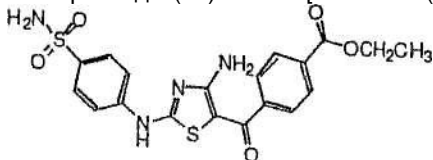
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамід та 2-бром-2'-диметоксіяцетофенон дають 75%-вий вихід порошку жовтого кольору з точкою плавлення 249-250°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,93 (1H, bs), 7,93 (2H, bs), 7,75 (4H, bs), 7,25 (2H, bs), 7,21 (1H, d, J=8,1Гц), 6,61 (1H, d, J=1,9Гц), 6,55 (1H, dd, J=8,1, 1,9Гц), 3,79 (3H, s), 3,76 (3H, s).

FABMS (MH<sup>+</sup>): 435.

Аналітично обчислено для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C, 49,76; H, 4,18; N, 12,89; S, 14,76. Знайдено: C, 49,66, H 4,15, N, 12,77; S, 14,86.

Приклад С(34) Етил-4-[4-аміно-2-(4-сульфамойлфеніламіно)-тіазол-5-карбоніл]-бензоат.



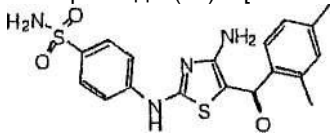
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамід та етил-4-бромацетил-бензоат дають 95%-вий вихід порошку жовтого кольору з точкою плавлення 225-227°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (1H, s), 8,32 (2H, bs), 8,04 (2H, d, J=8,4Гц), 7,80 (2H, d, J=8,4Гц), 7,78 (4H, bs), 7,26 (2H, bs), 4,33 (2H, q, J=7,2Гц), 1,33 (3H, t, J=7,2Гц).

FABMS (MH<sup>+</sup>): 447.

Аналітично обчислено для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> x 0,4H<sub>2</sub>O: C, 50,30; H, 4,18; N, 12,38; S, 14,13. Знайдено: C, 50,11, H 3,97, N, 12,26; S, 14,14.

Приклад С(35) 4-[4-аміно-5-(2,4-диметилбензоїл)-тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.



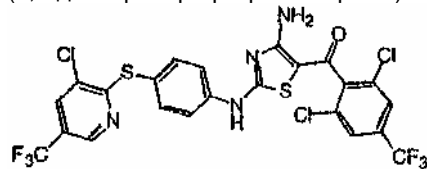
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамід та 2-бром-2'-4'-диметоксіяцетофенон дають 75%-вий вихід порошку жовтого кольору з точкою плавлення 242-244°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,97 (1H, bs), 8,00 (2H, bs), 7,76 (2H, d, J=9,7Гц), 7,72 (2H, d, J=9,7Гц), 7,24 (2H, bs), 7,22 (1H, d, J=7,5Гц), 7,07 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=7,5Гц), 2,29 (3H, s), 2,23 (3H, s).

FABMS (MH<sup>+</sup>): 403.

Аналітично обчислено для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C, 53,71; H, 4,51; N, 13,92; S, 15,93. Знайдено: C, 53,47, H 4,54, N, 13,69; S, 15,83.

Приклад С(36) {4-аміно-2-[4-(2-хлор-5-трифторметилпіридин-2-ілсульфаніл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 2-[4-(2-Хлоро-5-трифторметил-піридин-2-іл-сульфаніл)-феніл]-ізотіоціанат та 2-бром-2'-дихлоро-4'-трифторметилацетофенон дають 52%-вий вихід твердої речовини оранжевого кольору з точкою плавлення 130-132°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,65 (1H, bs), 8,38 (1H, bs), 8,06 (2H, d, J=8,0Гц), 7,80 (1H, t, J=7,0Гц), 7,74-7,64 (4H, m), 7,54 (2H, d, J=8,0Гц).

ІЧ (KBr): 3272, 3048, 1596, 1531, 1431, 1320 см<sup>-1</sup>.

Аналітично обчислено для C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C, 47,87; H, 2,37; N, 12,69; S, 11,62, Cl, 6,42. Знайдено: C, 47,79, H 2,44, N, 12,54; S, 11,70, Cl, 6,52.

Приклад С(37) [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1Н-бензімідазол (див. Voev et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-бром-2'-дихлор-4'-трифторметилацетофенон дають 56%-вий вихід твердої речовини оранжевого кольору з точкою плавлення вище 180°C.

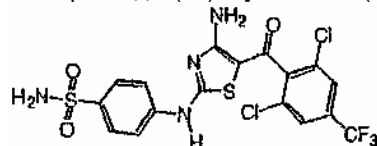
<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,65 (1H, bd, J=16,0Гц), 11,10-10,80 (1H, m), 8,20 (1H, s), 8,00 (2H, s), 7,70-7,45 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=8,0Гц).

ІЧ (KBr): 3191, 2974, 1619, 1559, 1467, 1309 см<sup>-1</sup>.

FABMS (MH<sup>+</sup>): 472.

Аналітично обчислено для C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS x 0,6HOAc x 0,1C CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> x H<sub>2</sub>O: C, 45,58; H, 2,95; N, 12,18; S, 5,69, Cl, 13,92. Знайдено: C, 45,70, H 3,05, N, 12,45; Cl, 13,87.

Приклад С(38) 4-[4-аміно-5-(2,6-дихлор-4-трифторметилбензоїл)-тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамід та 2-бром-2'-дихлор-4'(трифторметил)ацетофенон після перекристалізації із EtOH/H<sub>2</sub>O та осушки азеотропною перегонкою з бензолом дають 46%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 294-296°C.

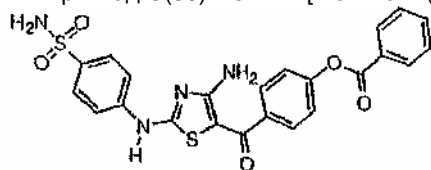
<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (1H, s), 8,05 (2H, s), 7,77 (2H, dd, J=9,0, 14,0Гц).

HRFABMS (MH<sup>+</sup>): Обчислено для C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>): 510,9680

Знайдено: 510,9697.

Аналітично обчислено для C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> x 0,1H<sub>2</sub>O x C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>: C, 40,28; H, 2,51; N, 10,30; S, 11,97, Cl, 13,51. Знайдено: C, 40,58, H 2,28, N, 10,75; S, 12,31; Cl, 13,61.

Приклад С(39) Феніл-4-[4-аміно-2-(4-сульфамойл-феніламіно)-тіазол-5-карбоніл]-бензоат.



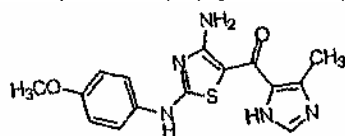
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Гзотіоціанатобензолсульфонамід та 4-(бромацетил)-фенілбензоат дають 77%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення >300°C.

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,13 (1H, s), 8,26 (2H, bs), 8,15 (2H, dd, J=7,2, 1,6Гц), 7,83-7,73 (7H, m), 7,66-7,59 (2H, m), 7,41(2H, d, J=6,9Гц), 7,27 (2H, s).

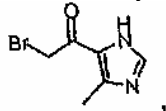
HRFABMS (MH<sup>+</sup>): Обчислена: 495,0797. Знайдено:495,0812.

Аналітично обчислено для C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> x 0,2H<sub>2</sub>O: C, 55,45; H, 3,72; N, 11,25; S, 12,87. Знайдено: C, 55,34, H 3,592, N, 11,01; S,12,88.

Приклад С(40): [4-аміно-2-(4-метоксифеніламіно)-тіазол-5-іл1-(4-метил-1Н-імідазол-5-іл)-метанон.



Спочатку отримують 5-бромацетил-4-метил-1Н-імідазол, який має структурну формулу



наступним шляхом.

Бром (0,40мл, 7,77ммоль) додають по краплях до розчину 5-ацетил-4-метил-1Н-імідазол (964мг, 7,77ммоль); (див. LaMattina et al., J. Org. Chem., vol. 48 (1983), pp. 897-898) у HOAc (20мл). Через два дні HOAc вилучають під вакуумом та залишок розподіляють між CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар промивають розсолем та осушують за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровують, отримуючи світло-коричневу тверду речовину із 40%-вим виходом (625мг), яку використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,65 (1H, bs), 7,67 (1H, s), 4,62 (2H,s), 2,44 (3H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Метоксифенілізотіоціанат та 5-бромацетил-4-метил-1Н-імідазол дають 57%-вий вихід порошку жовтого кольору з точкою плавлення 248-250°C.

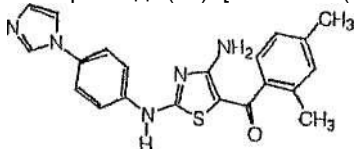
<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,28 (1H, bs), 10,21 (1H, s), 8,00 (2H, bs), 7,56 (1H, s), 7,49(2H, d, J=9,0Гц), 6,94 (2H, d, J=9,0Гц), 3,75 (3H, s), 2,50 (3H, s).

HRFABMS (M+Na<sup>+</sup>): Обчислено: 352,0844. Знайдено:352,0840.

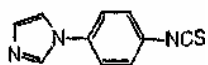
Аналітично обчислено для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S x 0,5H<sub>2</sub>O: C, 53,24; H, 4,77; N, 20,70; S, 9,48. Знайдено: C, 53,43,

H 4,78, N, 20,54; S,9,38.

ПрикладC(41): [4-аміно-2-(4-імідазол-1-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2,4-диметилфеніл)-метанон.



Спочатку отримують 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-1H-імідазол, який має структурну формулу



наступним шляхом.

До розчину 1-(4-амінофеніл)-1H-імідазолу (1,00мг, 6,30ммоль; див. Venuti et al., J. Med. Chem. , vol. 31 (1988), pp. 2136-2145) у ацетоні (10мл) при 0°C додають одночасно розчин тіофосгену (580мкл, 7,6ммоль) у ацетоні (15мл) та 25%-вий водний розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (15мл). Суміш перемішують при 0°C протягом 0,5 години та потім на 1,5 години залишають нагрітися до кімнатної температури. Ацетон вилучають під зниженим тиском та залишок розбавляють у воді. Кремовий осад фільтрують, промивають водою та залишок осушують під високим вакуумом, отримуючи жовтувато-коричневу тверду речовину із 95%-вим виходом неочищеної речовини (1,20г), яку використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,33 (1H, s), 7,81(1H, s), 7,76 (2H, d,  $J=8,8\text{Гц}$ ), 7,61 (2H, d,  $J=8,8\text{Гц}$ ), 7,12 (1H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-1H-імідазол та 2-бром-2'4'-диметилацетофенон дають 14%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 180,0-180,5°C.

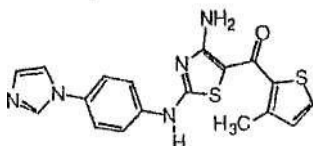
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,80 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,02 (1H, bs), 7,68(2H, d,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 7,58 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,20 (1H, d,  $J=7,8\text{Гц}$ ), 7,10-7,00 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,24 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3393, 3119, 2925, 1612, 1566, 1425  $\text{cm}^{-1}$ .

FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 390.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \times 0,2\text{H}_2\text{O}$ : C, 64,17; H, 4,97; N, 17,82; S, 8,16. Знайдено: C, 64,14, H 4,98, N, 17,68; S, 8,21.

Приклад C(42): [4-аміно-2-(4-імідазол-1-феніламіно)-тіазол-5-іл1-(3-метил-тіофен-2-іл)-метанон.



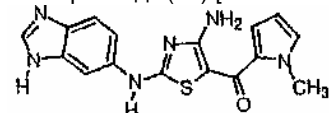
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-1H-імідазол (із прикладу C(41)) та 2-бромацетил-3-метилтіофен (із прикладу C(19)) дають 83%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення  $>300^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,98 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,18 (1H, bs), 7,77 (1H, s), 7,72(2H,  $J=6,5\text{Гц}$ ), 7,65 (1H, s), 7,62 (2H,  $J=4,7$ ), 7,10 (1H, s), 6,98(1H, d,  $J=5,0\text{Гц}$ ), 2,28 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3402, 3278, 3103, 2982, 1609, 1523, 1422, 1306  $\text{cm}^{-1}$ .

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OS}_2$ : C, 56,67; H, 3,96; N, 18,36; S, 16,81. Знайдено: C, 56,38, H, 4,06, N, 18,13; S, 16,67.

ПрикладC(43) [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-5-іламіно)-тіазол-5-іл]-(1-метил-1H-пірол-2-іл)-метанон.



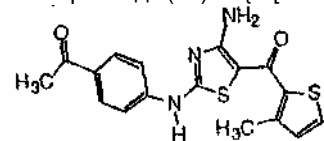
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазол (див. Bovey et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-хлорацетил-N-метилпірол (див. Croce et al., Synthesis (1990), pp. 212-213) дають 42%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 284- 185°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,43 (1H, bs), 10,65 (1H, bs), 8,18(1H, s), 7,94 (3H, bs), 7,55 (1H, d,  $J=8,70\text{Гц}$ ), 7,27 (1H, dd,  $J=8,7, 1,9\text{Гц}$ ), 6,92 (1H, m), 6,62 (1H, dd,  $J=3,7, 2,1\text{Гц}$ ), 6,04 (1H, dd,  $J=4,1, 2,1\text{Гц}$ ), 3,80 (3H, s).

HRFABMS ( $\text{MH}^+$ ): Обчислено: 339,1028. Знайдено: 39,1024.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{OS} \times 0,3\text{H}_2\text{O}$ : C, 55,90; H, 4,28; N, 24,45; S, 9,33. Знайдено: C, 56,08, H 4,28, N, 24,46; S, 9,33.

ПрикладC(44): 1-[4-[4-аміно-5-(3-метилтіофен-2-карбоніл)-тіазол-5-іламіно]-феніл]-етанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). Ацетофенілізотіоціанат та 2-бромацетил-3-метилтіофен (із прикладу C(19)) дають 14%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 171-172°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,14 (1H, s), 8,22 (2H, bs), 7,95 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,76 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,62(1H, d,  $J=5,0\text{Гц}$ ), 7,00 (1H, d,  $J=5,0\text{Гц}$ ), 2,53 (3H, s), 2,39 (3H, s).

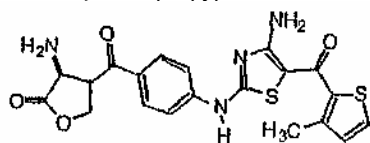
ІЧ (KBr): 3618, 3354, 3254, 3178, 3072, 1651, 1599, 1524, 1403, 1355, 1318, 1275, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .

FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 357.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 \times 0,5\text{H}_2\text{O}$ : C, 55,72; H, 4,40; N, 11,47; S, 17,50. Знайдено: C,

55,92, Н 4,44, N, 11,51; S, 17,44.

Приклад С(45): транс-3RS-Аміно-4RS-{4-[4-аміно-5-(3-метилтіофен-2-карбоніл)-тіазол-2-іламіно]-бензоіл}-дигідрофуран-2-он.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Продукт взаємодії лактону 4-ізотіоціанатобензоіл-DL-гомосерину та 2-бромацетил-3-метилтіофену (із прикладу С(19)) екстрагували у 10%-вий і-PrOH/CHCl<sub>3</sub>. Флеш-хроматографія на колонці з покрововим градієнтом 2-3-4-5-6% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> дає 43%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 162-163°C.

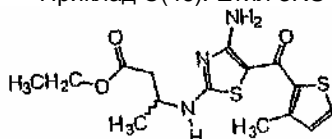
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (1H, s), 8,88 (2H, J=8,1Гц), 8,32 (2H, bs), 7,85 (2H, J=9,0Гц), 7,74 (2H, J=9,0Гц), 7,61 (2H, d, J=5,0Гц), 6,99 (1H, J=5,0Гц), 4,73 (1H, q, J=9,3Гц), 4,40 (1H, ddd, J=10,8, 8,7, 2,0Гц), 4,26 (1H, ddd, J=10,2, 8,7, 6,7Гц).

ІЧ (KBr): 3413, 3284, 3084, 1773, 1637, 1608, 1524, 1413, 1313, 1254, 1181 см<sup>-1</sup>.

FABMS (MH<sup>+</sup>): 443.

Аналітично обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> x 0,4H<sub>2</sub>O: С, 53,41; Н, 4,21; N, 12,46; S, 14,26. Знайдено: С, 53,56, Н 4,28, N, 12,30; S, 14,43.

Приклад С(46): Етил-3RS-[4-аміно-5-(3-метилтіофен-2-карбоніл)-тіазол-2-іламіно]-бутират.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Продукт взаємодії етил-dl-3-ізотіоціанатобутирату та 2-бромацетил-3-метилтіофену (із прикладу С(19)) екстрагували 10%-вим і-PrOH/CHCl<sub>3</sub>. За допомогою колоночної хроматографії 3%-вим MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> отримують 45%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 129-130°C.

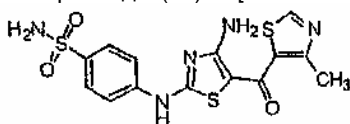
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (1H, J=7,8Гц), 8,08 (2H, bs), 7,53 (1H, d J=5,0Гц), 6,94 (1H, d, J=5,0Гц), 4,05 (2H, q, J=7,2Гц), 2,33 (3H, s) 1,22-1,12 (6H, m).

ІЧ (KBr): 3307, 3213, 3160, 2976, 1737, 1618, 1586, 1526, 1423, 1349, 1215, 1183, 1091 см<sup>-1</sup>.

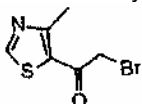
FABMS(MH<sup>+</sup>):353.

Аналітично обчислено для C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: С, 50,97; Н, 5,42; N, 11,89; S, 18,14. Знайдено: С, 50,81, Н 5,39, N, 11,72; S, 17,97.

Приклад С(47): 4-[4-аміно-5-(4-метилтіазол-5-карбоніл)-тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.



Спочатку отримують 5-бромацетил-4-метилтіазол, який має структурну формулу



як описано у Сиха та ін., Ж. Загальна Хімія, СССР, випуск 32 (1962) ст. 970-975. Бром (0,75мл, 7,77ммоль) додають по краплях до розчину 1-(4-метилтіазол-5-іл)-етанону (2,05мг, 14,5ммоль; див. Ganapathi et al., Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A, vol. 22 (1945), pp. 362-378) у HOAc (3мл). Суміш перемішують при 85°C протягом 1,5 години та перетворюють у жовту масу. Потім додають HOAc (3мл) та через 1,5 години охолоджують. HOAc вилучають під вакуумом та залишок розподіляють між CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар промивають розсолем та осушують за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровують, отримуючи чорну тверду речовину із 41%-вим виходом (1,3мг), яку використовують без подальшої очистки.

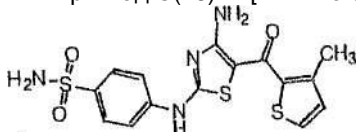
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (1H, s), 4,28 (2H, s), 2,81 (3H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамід та 5-бромацетил-4-метилтіазол дають 31%-вий вихід твердої речовини коричневого кольору з точкою плавлення 265-266°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,18 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,30 (2H, bs), 7,78 (4H, bs), 7,72 (2H, bs), 2,55 (3H, s).

Аналітично обчислено для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>: С, 42,52; Н, 3,31; N, 17,11; S, 24,32. Знайдено: С, 42,28, Н 3,33, N, 17,15; S, 24,52.

Приклад С(48): 4-[4-Аміно-5-(3-метилтіофен-2-карбоніл)-тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.

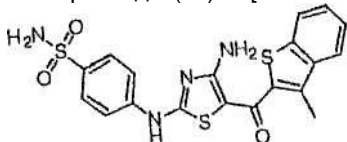


Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамід та 2-бромацетил-3-метилтіофен (із прикладу С(19)) дають 69%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 284,5-286,0°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,11 (1H, s), 8,20 (2H, bs), 7,80 (1H, d, J=10,7Гц), 7,76 (2H, d J=10,7Гц), 7,61 (1H, d J=5,0Гц), 7,26 (2H, s), 6,90 (1H, d, J=5,0Гц), 2,38 (3H, s).

Аналітично обчислено для  $C_{15}H_{14}N_4O_3S_3$ : C, 45,67; H, 3,58; N, 14,20; S, 24,39. Знайдено: C, 45,52, H 3,58, N, 14,04; S, 24,36.

Приклад С(49): 4-[4-Аміно-5-(3-метилбензо[*b*]тіофен-2-карбоніл)-тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.

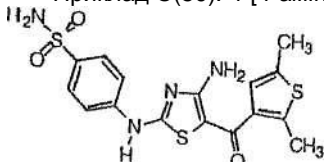


Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамід та 2-(бромацетил)-3-метилбензо[*b*]тіофен дають 73%-вий вихід порошку жовтого кольору з точкою плавлення 274,0-275,5°C.

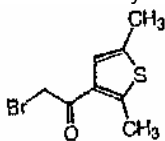
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,17 (1H, bs), 8,33 (2H, bs), 8,04-7,97 (1H, m), 7,90-7,84 (1H, m), 7,78 (4H, bs), 7,51-7,44 (2H, m), 7,27 (2H, s), 2,52 (3H, s).

Аналітично обчислено для  $C_{19}H_{16}N_4O_3S_3$ : C, 51,33; H, 3,63; N, 12,60; S, 21,64. Знайдено: C, 51,19, H 3,67, N, 12,31; S, 21,37.

Приклад С(50): 4-[4-аміно-5-(2,5-диметилтіофен-2-карбоніл)-тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.



Спочатку отримують 3-бромацетил-2,5-диметилтіофен, який має структурну формулу



аналогічно до способу отримання 2-бром-2'-йодацетофенону за прикладом С(12). Із 3-ацетил-2,5-диметилтіофену (6,83г, 44,3ммоль) отримують 10,1г (98%-вий вихід) масло жовтого кольору, яке використовують без подальшої очистки.

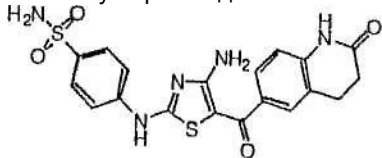
$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl $_3$ )  $\delta$  7,22 (1H, s), 7,64 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,36 (3H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамід та 3-бромацетил-2,5-диметилтіофен дають 69%-вий вихід порошку жовтого кольору з точкою плавлення 263-265°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,02 (1H, s), 8,05 (2H, bs), 7,76 (4H, s), 7,25 (2H, s), 6,87 (1H, s), 2,43 (3H, s), 2,38 (3H, s).

Аналітично обчислено для  $C_{16}H_{16}N_4O_3S_3$ : C, 47,04; H, 3,95; N, 13,71; S, 23,55. Знайдено: C, 47,01, H 3,92, N, 13,62; S, 23,47.

Приклад (C51) 4-[4-аміно-5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-карбоніл)-тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-ізотіоціанатобензолсульфонамід та 6-(бромацетил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін дають 48%-вий вихід твердої речовини сіро-жовтого кольору з точкою плавлення 300-305°C (розкл.).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,08 (1H, s), 10,32 (1H, s), 8,17 (2H, bs), 7,82-7,70 (4H, m), 7,58-7,45 (3H, m), 7,27 (1H, s), 6,90 (1H, d J=8,1Гц), 2,93 (4H, t, J=7,7Гц).

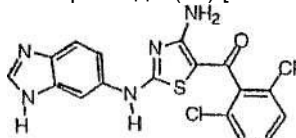
ІЧ (KBr): 3266, 3193, 3069, 1679, 1597, 1434, 1365, 1317, 1153  $\text{cm}^{-1}$ .

HRFABMS. Обчислено для  $C_{19}H_{18}N_5O_4S_2$  ( $MH^+$ ): 444,0800.

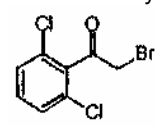
Знайдено: 444,0816.

Аналітично обчислено для  $C_{19}H_{17}N_5O_4S_2 \times 0,6\text{MeOH}$ : C, 50,88; H, 4,23; N, 15,13; S, 13,86. Знайдено: C, 51,02, H 4,00, N, 15,00; S, 13,60.

Приклад С(52) [4-аміно-2-(1Н-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2,6-дихлорфеніл)-метаном.



Спочатку отримують 2-бром-2',6'-дихлорацетофенон, який має структурну формулу



наступним шляхом.

Бром (272мкл, 5,30ммоль) додають по краплях до 2',6'-дихлорацетофенону (1,0г, 5,30ммоль) в НОАс (5мл). Суміш протягом години нагрівають до 90°C та потім розбавляють крижаною водою та розподіляють між ефіром та насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар промивають розсолем та осушують за

допомогою  $\text{MgSO}_4$ , концентрують та двічі піддають азеотропній перегонці із гептаном для отримання 1,41г світло-жовтого масла із 100%-вим виходом, що за даними  $^1\text{H}$  ЯМР та 14 співпадала з раніше описаним продуктом (див. Mlotkovska et al., Pol. J. Chem. Vol. 55 (1981), pp. 631-642), яке використовують без подальшої очистки.

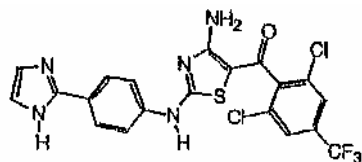
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39-7,33 (3H, m), 4,23(2H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазол (див. Boven et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-бром-2',6'-дихлорацетофенон (із прикладу С(52)) дають 47%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 203-208°C.

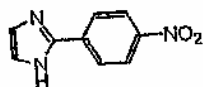
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  12,47 (1H, d,  $J=17,7\text{Гц}$ ), 10,83 (1H, d,  $J=16,5\text{Гц}$ ), 8,22-7,80 (3H, m), 8,18 (1H, s), 7,76-7,36 (5H, m), 7,19 (1H, d,  $J=8,4\text{Гц}$ ).

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{OSCl}_2$ : С, 50,51; Н, 2,74; N, 17,32; S, 7,93; Cl, 17,54. Знайдено: С, 50,32, Н 2,78, N, 17,11; S, 7,91, Cl, 17,75.

Приклад С(53) {4-Аміно-2-[4-(1H-імідазол-2-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,6-трифторметилфеніл)-метанон.



Спочатку отримують 2-(4-нітрофеніл)-1H-імідазол, який має структурну формулу

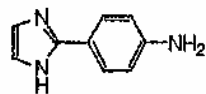


наступним шляхом.

До розчину 2-фенілімідазолу (5,00г, 34,7ммоль) у концентрованій  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (20мл) при 0°C додають розчин концентрованої  $\text{HNO}_3$  (2,2мл, 35ммоль) у концентрованій  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5мл). Результуючу суміш коричневого кольору перемішують при 0°C протягом 2 годин та гасять льодяною крихтою. Утворений білуватий осад фільтрують та доводять рН фільтрату до 9 за допомогою 2Н NaOH. Утворений жовтий осад фільтрують, промивають водою та перекристалізують із киплячого MeOH для отримання 3,0г твердої речовини жовтого кольору (46%-вий вихід) Цей необроблений продукт використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  8,34 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 8,08 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,26 (2H, s).

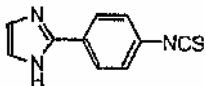
Потім отримують 4-(1H-імідазол-2-іл)-анілін, який має структурну формулу



наступним шляхом.

До суспензії 2-(4-нітрофеїші)-1H-імідазол (1,5г, 7,93ммоль) у абсолютному етанолі (30мл) додають 10%-вий паладій на вуглєці (250мг). Результуючу суміш перемішують протягом 5 годин в атмосфері  $\text{H}_2$ . Потім суміш фільтрують крізь шар целіту. Фільтрат концентрують під зниженим тиском для отримання 1,20г червоної смоли (95%-вий вихід необробленого продукту), який використовують без подальшої очистки.

2-(4-Ізотіоціанато-феніл)-1H-імідазол, який має структурну формулу



отримують аналогічно 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-1H-імідазолу в прикладі С(41). Із 4-(1H-імідазол-2-іл)-аніліну отримують блідно-коричневу тверду речовину, яку перекристалізують із  $\text{CHCl}_3$  із 85%-вим виходом і використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  7,88 (4H, bd,  $J=7,8\text{Гц}$ ), 7,58 (2H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 2-(4-Ізотіоціанатофеніл)-1H-імідазол та 2-бром-2',6'-дихлор-4'-трихлорметилацетофенон після очистки препаративною тонкошаровою хроматографією з  $\text{MeOH}:\text{CPCL}_3$  (8:92) як елюентом дають 21%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 195-197°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  11,00 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,02 (2H, s), 7,88 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 7,62 (2H, d,  $J=8,1\text{Гц}$ ), 7,12 (2H, bs).

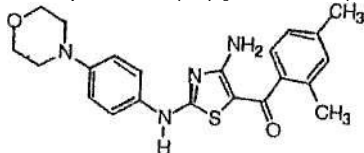
ІЧ (KBr): 3400, 2929, 1610, 1527, 1426, 1310  $\text{cm}^{-1}$ .

HRFABMS. Обчислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$  ( $\text{MH}^+$ ): 498,0170.

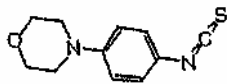
Знайдено: 498,0183.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{OS} \times \text{H}_2\text{O}$ : С, 46,52; Н, 2,73; N, 13,56; Cl, 13,73; S, 6,21. Знайдено: С, 46,45, Н 2,78, N, 13,40; Cl, 13,73; S, 6,11.

Приклад С(54) [4-аміно-2-(4-морфолін-4-ілфеніламіно)-тіазол-5-іл]-(2,4-диметилфеніл)-метанон.



Спочатку отримують 4-(4-Ізотіоціанатофеніл)-морфолін, який має структурну формулу



наступним шляхом.

До 4-морфолінаніліну (2,0г, 11,2ммоль) та триетиламіну (5,01мл, 35,9ммоль) у ТГФ (200мл) при 0°C додають по краплях тіофосген (1,03мл, 13,5ммоль). Суміш перемішують при температурі оточуючого середовища протягом ночі та потім розподіляють між ефіром та водою. Шар ефіру промивають водою та розсолом та осушують за допомогою  $\text{MgSO}_4$  і концентрують для отримання 2,46г (99%-вий вихід) твердої речовини темно коричневого кольору.

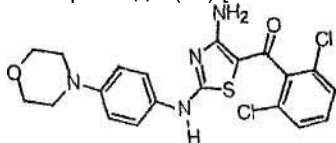
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15 (2H, d,  $J=9,3\text{Гц}$ ), 6,87 (2H, d,  $J=9,3\text{Гц}$ ), 3,80 (4H, t,  $J=5,0\text{Гц}$ ), 3,19 (4H, t,  $J=5,0\text{Гц}$ ),

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-(4-Ізотіоціанатофеніл)-морфолін та 2-бром-2',4'-диметилацетофенон дають 28%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 253-254,5°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,44 (1H, s), 7,98 (2H, bs), 7,31 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,14 (1H, d,  $J=7,8\text{Гц}$ ), 7,02 (1H, s), 6,99 (1H, d,  $J=7,8\text{Гц}$ ), 6,90 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,70 (4H, t,  $J=4,7\text{Гц}$ ), 3,04 (4H, t,  $J=4,7\text{Гц}$ ), 2,26 (3H, s), 2,20 (3H, s).

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : C, 64,68; H, 5,92; N, 13,71; S, 7,85. Знайдено: C, 64,49, H 5,97, N, 13,64; S, 7,93.

Приклад С(55) [4-аміно-2-(4-морфоліи-4-іл-феніламіно)-тіазол-5-іл]-(2,6-дихлорфеніл)-метанон.

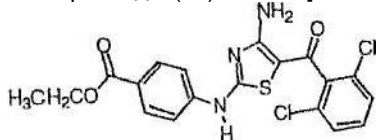


Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-(4-Ізотіоціанатофеніл)-морфолін (із прикладу С(54)) та 2-бром-2',6'-дихлорацетофенон дають 9%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 245-247°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,58 (1H, s), 8,02 (2H, bs), 7,52 (2H, d,  $J=7,3\text{Гц}$ ), 7,41 (1H, m), 7,30 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 6,92 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,72 (4H, dd,  $J=5,2, 4,2\text{Гц}$ ), 3,06 (4H, dd,  $J=5,0, 4,2\text{Гц}$ ).

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2$ : C, 53,46; H, 4,04; N, 12,47; S, 7,14, Cl, 15,78. Знайдено: C, 53,39, H 4,04, N, 12,47; S, 7,21, Cl, 15,71.

Приклад С(56) Етил-4-[4-аміно-5-(2,6-дихлорбензоїл)-тіазол-2-іламіно]-бензоат.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Етоксикарбонілфенілізотіоціанат та 2-бром-2',6'-дихлорацетофенон (із прикладу С(52)) дають 48%-вий вихід аморфної твердої речовини жовтого кольору.

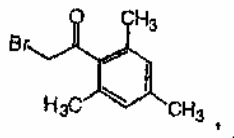
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,13 (1H, s), 8,15 (2H, bs), 7,92 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 7,70 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 7,58-7,40 (3H, m), 4,27 (2H, q,  $J=7,0\text{Гц}$ ), 1,29 (3H, t,  $J=7,0\text{Гц}$ ).

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl}_2$ : C, 52,30; H, 3,47; N, 9,63; S, 7,35; Cl, 16,25. Знайдено: C, 52,20, H, 3,42, N, 9,63; S, 7,44, Cl, 16,26.

Приклад С(57): [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2,4,6-триметилфеніл)метанон.



Спочатку отримують 2',4',6'-триметилацетофенон, який має структурну формулу



аналогічно до способу отримання 2-бром-2'-йодацетофенону за прикладом С(12). Із 2,4,6-триметилацетофенону (1,50г, 9,25ммоль) отримують 2,26г (100%-вий вихід) прозорої маслянистої рідини, яку використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,87 (2H, s), 4,27 (2H, s), 2,22 (9H, s).

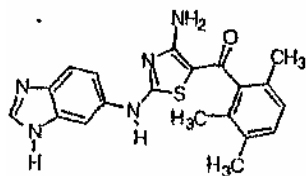
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазол (див. Boev et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-бром-2',4',6'-триметилацетофенон дають 26%-вий вихід порошку жовтого кольору, що розкладається при температурі вище 185°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,42 (1H, bs), 10,66 (1H, bs), 8,17 (1H, s), 7,96 (2H, bs), 7,75 (1H, bs), 7,44 (1H, bs), 7,16 (1H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 6,82 (2H, s), 2,21 (3H, s), 2,11 (6H, s).

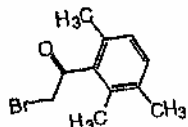
HRFABMS. ( $\text{MH}^+$ ): Обчислена: 378,1389. Знайдено: 378,1381.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS} \cdot \text{x H}_2\text{O}$ : C, 62,74; H, 5,16; N, 18,29; S, 8,37. Знайдено: C, 62,96, H 5,14, N, 18,24; S, 8,35.

Приклад С(58): [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2,3,6-триметилфеніл)метанон.



Спочатку отримують 2',3',6'-триметилацетофенон, який має структурну формулу



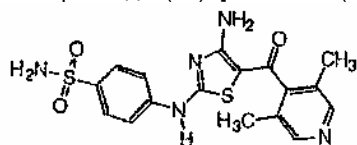
аналогічно до способу отримання 2-бром-2'-йодацетофенону за прикладом С(12). Із 2',3',6'-триметилацетофенону (1,50г, 9,25ммоль) отримують 2,10г (93%-вий вихід) прозорого масла, яке використовують без подальшої очистки.

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1Н-бензімідазол (див. Bovey et al, Phann. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-бром-2',3',6'-триметилацетофенон дають 70%-вий вихід порошку жовтого кольору, що розкладається при температурі вище 196°C.

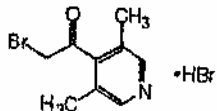
<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,41 (1H, bs), 10,65 (1H, bs), 8,17 (1H, s), 7,96 (2H, bs), 7,70 (1H, bs), 7,52 (1H, bs), 7,17 (1H, dd, J=8,7, 1,9Гц), 6,82 (2H, s), 2,11 (3H, s).

Аналітично обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: C, 63,64; H, 5,07; N, 18,55; S, 8,50. Знайдено: C, 63,40, H 5,17, N, 18,37; S, 8,36.

Приклад С(59): [4-аміно-2-(4-сульфамінол-феніламіно)-тіазол-5-іл]-(3,5-диметилпіридин-4-іл)-метанон.



Спочатку отримують 4-(бромацетил)-3,5-диметилпіридин гідробромід, який має структурну формулу



наступним чином. 4-ацетил-3,5-диметилпіридин (500мг, 3,36ммоль; Kutney et al., Can. J. Chem. Vol. 41 (1963) pp. 696-702) розчиняють у 30%-ному розчині НВr у оцтовій кислоті (1мл), нагрівають до 70°C та обробляють сумішшю бромів (0,17мл, 3,36ммоль) у 30%-ному НВr у оцтовій кислоті (0,5мл). Через дві години суміші дають охолонути до температури оточуючого середовища та додають ефір (8мл). Результуючий осад фільтрують, промивають ефіром (2х) та осушують для отримання 1,03г (100%-вий вихід) пурпурної твердої речовини із температурою плавлення 222-225°C, яку використовують без подальшої очистки.

Названу в заголовку сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамід та гідробромід 4-бромацетил-3,5-диметилпіридину дають рудувато-коричневу тверду речовину, яку очищають колоночною хроматографією з 10%-вим MeOH/CHCl<sub>3</sub> та перекристалізують із MeOH для отримання 35мг (51 %) аморфної твердої речовини жовтого кольору.

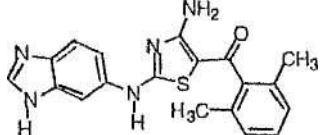
<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,09 (1H, s), 8,32(2H, s), 8,18 (2H, bs), 7,74 (4H, dd, J=11,5, 9,3Гц), 7,27 (2H, s), 2,15 (6H, s).

ІЧ (KBr): 3378, 3342, 3260, 3160, 1625, 1594, 1560, 1518, 1443, 1342, 1160 см<sup>-1</sup>.

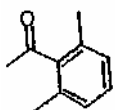
HRFABMS: Обчислено для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (MH<sup>+</sup>): 404,0851. Знайдено: 404,0840.

Аналітично обчислено для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S x 0,4H<sub>2</sub>O x 0,3MeOH: C, 49,44; H, 4,56; N, 16,66; S, 15,26. Знайдено: C, 49,13, H 4,31, N, 16,61; S, 15,10.

Приклад С(60): [4-аміно-2-(1Н-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2,6-диметилфеніл)-метанон.



2',6'-диметилацетофенон, який має структурну формулу

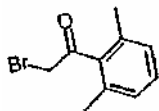


отримують згідно із методикою отримання о-нітроацетофенону (Reynolds et al., Org. Syn. Coll, vol IV (1963) pp. 708-710). Із 2,6-диметилбензойної кислоти (3,00г, 20,0ммоль) отримують 2,56г (86%-вий вихід) жовтого масла, яке використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16 (1H, t, J=7,2Гц), 7,02 (2H, d, J=7,2Гц), 2,48 (3H, s), 2,25 (6H, s).

2-Бром-2',6'-диметилацетофенон, який має структурну формулу





отримують аналогічно до способу отримання 2-бром-2'-йодацетофенону за прикладом С(12). Із 2',6'-триметилацетофенону (1,50г, 10,1ммоль) отримують 2,04г (89%-вий вихід) прозорого масла, яке використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,21 (1H, t,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,05 (2H, t,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 4,29 (2H, s), 2,26 (6H, s).

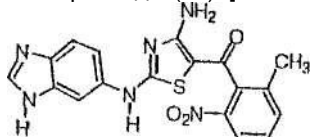
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазол (див. Boev et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-бром-2',6'-диметилацетофенон дають 71%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору, що розпадається при температурі вище  $185^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,41 (1H, bs), 10,67 (1H, bs), 8,17 (1H, s), 7,99 (2H, s), 7,60 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,17 (1H, dd,  $J=8,7, 1,9\text{Гц}$ ), 7,12 (1H, d,  $J=7,1\text{Гц}$ ), 7,02 (1H, d,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 2,15 (6H, s).

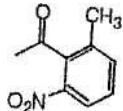
HRFABMS ( $\text{MH}^+$ ): Обчислено: 364,1232. Знайдено: 364,1227.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS} \times 0,3\text{CH}_3\text{OH}$ : C, 62,14; H, 4,92; N, 18,77; S, 8,60. Знайдено: C, 62,43; H 5,15; N, 18,91; S, 8,60.

Приклад С(61): [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2-метил-6-нітрофеніл)-метанон.



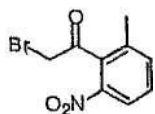
2'-Метил-6'-нітроацетофенон, який має структурну формулу



отримують згідно із методикою отримання о-нітро-ацетофенону (Reynolds et al., Og. Syn. Coll., vol IV (1963) pp. 708-710). Із 2-Метил-6-нітробензойної кислоти (15,0г, 82,8ммоль) отримують 14,7г (99%-вий вихід) жовтого масла, яке використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (1H, d,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 7,55 (1H, d,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 7,44 (1H, dd,  $J=8,4, 7,5\text{Гц}$ ), 2,56 (3H, s), 2,35 (3H, s).

2-бром-2'-метил-6'-нітроацетофенон, який має структурну формулу



отримують аналогічно до способу отримання 5-бромацетил-4-метил-1H-імідазолу за прикладом С(40). Із необробленого 2'-метил-6'-нітроацетофенону (1,56г, 8,72мл) отримують 2,17г (97%-вий вихід) твердої речовини білого кольору, яку використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (1H, d,  $J=7,8\text{Гц}$ ), 7,62 (1H, d,  $J=7,8\text{Гц}$ ), 7,52 (1H, d,  $J=7,8\text{Гц}$ ), 4,33 (2H, s), 2,40 (3H, s).

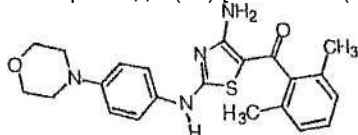
Названу у заголовку сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазол (див. Boev et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-бром-2'-метил-6'-нітроацетофенон дають 32%-вий вихід твердої речовини коричневого кольору із точкою плавлення  $198-201^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,40 (1H, bs), 10,78 (1H, bs), 8,17 (1H, d,  $J=10,6\text{Гц}$ ), 8,00 (2H, bs), 7,92 (2H, d,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 7,68 (1H, d,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 7,62-7,44 (2H, m), 7,19 (1H, d,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 2,30 (3H, s).

HRFABMS ( $\text{MH}^+$ ): Обчислено: 395,0926. Знайдено: 369, 0920

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{S} \times 0,5\text{H}_2\text{O}$ : C, 53,59; H, 3,75; N, 20,83; S, 7,95. Знайдено: C, 53,43; H 3,67; N, 20,68; S, 7,81.

Приклад С(62) [4-аміно-2-(4-морфолін-4-іл-феніламіно)-тіазол-5-іл]-(2,6-диметилфеніл)-метанон.



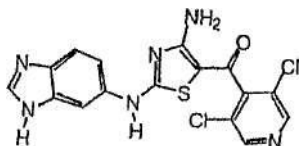
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-(4-Ізотіоціанатофеніл)-морфолін (із прикладу С(54)) та 2-бром-2',6'-диметилацетофенон (із прикладу С (60)) дають 23%-вий вихід твердої речовини коричневого кольору з точкою плавлення  $221-223^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,42 (1H, s), 7,95 (2H, bs), 7,30 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,18-7,10 (1H, m), 7,02 (1H, d,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 6,91 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,72 (4H, t,  $J=4,8\text{Гц}$ ), 3,05 (4H, t,  $J=4,8\text{Гц}$ ), 2,16 (6H, s).

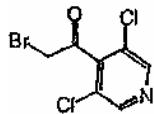
HRFABMS ( $\text{M}^+$ ): Обчислено: 408,1620. Знайдено: 408,1607.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \times 0,75\text{H}_2\text{O}$ : C, 62,61; H, 6,09; N, 13,28; S, 7,60. Знайдено: C, 62,64; H 6,10; N, 13,05; S, 7,55.

Приклад С(63): [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-5-іламіно)-тіазол-5-іл]-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-метанон.



4-Бромацетил-3,5-дихлорпіридин, який має структурну формулу



отримують наступним чином. Суміш 3,5-дихлорпіридин-4-карбонової кислоти (4,00г, 20,9ммоль; Cale et al., J. Med. Chem. vol. 32 (1989), pp. 2178-2199), бензолу (20мл), ДМФ (0,4мл) та тіонілхлориду (3,80мл, 52,0ммоль) нагрівають із зворотним холодильником протягом 60 хвилин, дають остигнути до температури оточуючого середовища, концентрують під вакуумом, суспендують в ефірі (20мл) та обережно обробляють розчином триметилсилілдіазометану (25мл 2,0М у гексанах). Через 72 години повільно по краплях додають 48%-вий HBr (18мл) протягом 20 хвилин, що напочатку супроводжується інтенсивним виділенням газу. Через 30 хвилин суміш обережно підлюговують за допомогою  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагують ефіром. Ефірні шари осушують  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровують, отримуючи оранжеву маслянисту рідину, яку очищають колоночною хроматографією з елюентом: 50%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан для виділення 2,50г (51%) 3,5-дихлорпіридин-4-карбонілхлориду у вигляді жовтої маслянистої рідини і отримання бажаного продукту у вигляді блідно-жовтих кристалів 2,00г (36%), які темніють при температурі оточуючого середовища та які використовують у подальшому без очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,58 (2H, s), 4,37 (2H, s).

Аналітично обчислено для  $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrCl}_2\text{NO} \times 0,02\text{C}_6\text{H}_{14}$ : C, 31,60; H, 1,59; N, 5,18. Знайдено: C, 31,60, H 1,59, N, 5,24.

Названу сполуку отримують по суті за способом, описаним в прикладі C(1). 6-Ізотіоціанато-1Н-бензімідазол (див. Voev et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 4-(бромацетил)-3,5-дихлорпіридин дають продукт, що екстрагують 10%-ним  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$  та очищають колоночною хроматографією з таким самим елюентом, отримуючи жовту аморфну тверду речовину, 198мг (55%). Аналітичну пробу отримали шляхом осадження із EtOH, із точкою плавлення 235-240°C.

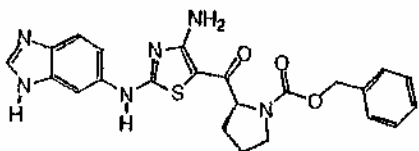
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,60 (2H, s), 8,18 (1H, s), 7,98 (1H, bs), 7,58 (1H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,30 (1H, dd,  $J=1,2, 8,7\text{Гц}$ ).

ІЧ (KBr): 3183, 1608, 1544, 1461, 1427, 1355  $\text{cm}^{-1}$ .

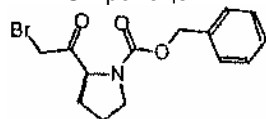
HRFABMS: Обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS}$  ( $\text{MH}^+$ ): 405,0092. Знайдено: 405,0079.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS} \times 1,1\text{H}_2\text{O}$ : C, 45,21; H, 2,89; N, 19,77; Cl, 16,68; S, 7,54. Знайдено: C, 45,49, H 2,59, N, 19,64; Cl, 16,62; S, 7,43.

Приклад C(64): 2S-[4-аміно-2-(1Н-бензімідазол-5-іл-аміно)-тіазол-5-карбоніл]-N-карбобензилоксипіролідін.



2S-Бромацетил-N-карбобензилоксипіролідін, який має структурну формулу



отримують наступним чином. Хлорангідрид N-карбобензилокси-L-проліну (1,20г, 4,8ммоль) отримують за методикою Aoyama et al., Chem. Pharm. Bull, vol. 29 (1981), pp. 3249-3255) із оксалілхлориду та каталітичної кількості ДМФ. До розчину необробленого хлорангідриду у ТГФ (5мл) та MeCN (5мл) при 0°C повільно по краплях додають розчин триметилсилілдіазометану (5,0мл 2,0М у гексані). При цьому спочатку відбувається інтенсивне виділення газу. Результуючій суспензії червоного кольору дають нагрітися та потім перемішують при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Потім коричневу суміш охолоджують до 0°C, та обережно обробляють сумішшю 47%-ного HBr (4,1мл) та ефіру (10мл). При цьому спочатку відбувається інтенсивне виділення газу. Протягом години суміш дають нагрітися до температури оточуючого середовища і потім її підлюговують, обробляючи насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (20мл) та екстрагуючи етилацетатом (2x20мл). Об'єднані органічні шари осушують  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровують, отримуючи коричневе масло, 1,57г (100%), яке у подальшому використовують без очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44-7,24 (5H, m), 4,34 (1H, d,  $J=15,6\text{Гц}$ ), 4,27 (1H, d,  $J=15,6\text{Гц}$ ).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). Із 6-Ізотіоціанато-1Н-бензімідазолу (див. Voev et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2S-бромацетил-N-карбобензилоксипіролідину отримують тверду речовину, що двічі осаджують із iPrOH/гексану і отримують жовту аморфну тверду речовину, 154мг (54%) із точкою плавлення 150-165°C (розкл.).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  12,40 (1H, d,  $J=7,8\text{Гц}$ ), 10,68 (1H, d,  $J=19,3\text{Гц}$ ), 8,20 (1H, d,  $J=10,6\text{Гц}$ ), 8,10-7,70 (2H, m), 7,52 (1H, dd,  $J=8,7, 34,8\text{Гц}$ ), 7,45-7,05 (5H, m), 5,17-4,80 (2H, m), 4,32 (1H, d,  $J=4,9\text{Гц}$ ), 4,30-4,18 (1H, bm), 2,33-1,70 (2H, bm).

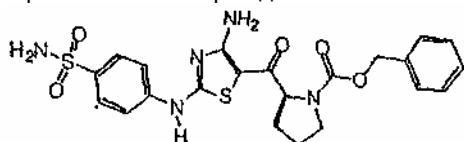
ІЧ (KBr): 3278, 1686, 1599, 1560, 1421, 1356, 1121  $\text{cm}^{-1}$ .

HRFABMS: Обчислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{MH}^+$ ): 463,1552. Знайдено: 463,1538.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S} \times 0,1\text{H}_2\text{O} \times 0,7\text{iPrOH}$ : C, 59,53; H, 5,53; N, 16,60; S, 6,33.

Знайдено: С, 59,53, Н 5,53, N, 16,60; S, 6,22.

Приклад C(65): 2S-[4-аміно-2-(4-сульфамойл-феніламіно)-тіазол-5-карбоніл]-N-карбобензилоксипіролідин.



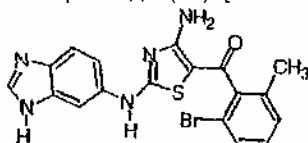
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). Із 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамідом та 2S-бромацетил-N-карбобензилоксипіролідину (див. приклад C(64)) отримують тверду речовину, що очищають колоночною хроматографією з елюентом 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub> та отримують жовту аморфну тверду речовину, 140мг (46%) із точкою плавлення 150-160°C (розкл.).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 11,05 (1H, d, J=10,0Гц), 7,98 (2H, bd, J=17,13Гц), 7,79 (4H, dd, J=12,1, 9,7Гц), 7,41-7,11 (5H, m), 5,15-4,89 (2H, m), 4,32-4,21 (1H, bm), 3,51-3,40 (25H, bm), 2,35-2,13 (1H, bm), 1,93-1,75 (3H, bm) ІЧ (KBr): 3288, 1686, 1598, 1550, 1527, 1420, 1157 см<sup>-1</sup>.

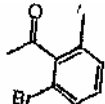
HRFABMS: Обчислено для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Cs (M+Cs<sup>+</sup>): 634,0195. Знайдено: 634, 0215.

Аналітично обчислено для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> x 0,3H<sub>2</sub>O x 0,1CHCl<sub>3</sub>: С, 51,15; Н, 4,60; N, 13,50; S, 12,36. Знайдено: С, 51,36, Н, 4,63, N, 13,31; S, 12,47.

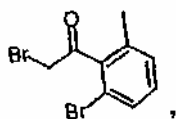
Приклад C(66): [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2-бром-6-метилфеніл)-метанон.



2'-Метил-6'-нітроацетофенон, який має структурну формулу



отримують згідно із методикою отримання о-нітроацетофенону (Reynolds et al., Org. Syn. Coll., vol IV (1963) pp. 708-710). Із 2-Метил-6-бромбензойної кислоти (3,10г, 14,4ммоль) отримують 2,45г (80%-вий вихід) жовтого масла, яке за даними <sup>1</sup>H ЯМР співпадає з раніше описаною речовиною (Swenton et al., J. Org. Chem., vol.58 (1993), pp. 3308-3316), яке використовують без подальшої очистки. 2,2'-Дибром-6'-метилацетофенон, який має структурну формулу



аналогічно до способу отримання 2-бром-2'-йодацетофенону за прикладом C(12). Із необробленого 2'-бром-6'-метилацетофенону (1,00г, 4,69ммоль) отримують 1,48г (97%-вий вихід) жовтого масла, яке використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,37 (1H, m), 7,21-7,17 (2H, m), 4,42 (3H, s), 2,31 (3H, s).

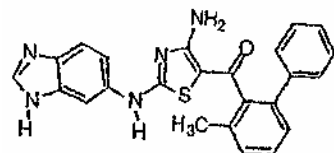
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазол (див. Воев et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2,2'-дибром-6'-метилацетофенон дають 32%-вий вихід твердої речовини коричневого кольору із точкою плавлення 208-210°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 12,43 (1H, bs), 10,74 (1H, bs), 8,18 (1H, bs), 8,02 (2H, s), 7,75 (1H, bs), 7,44 (1H, bs), 7,44 (1H, d, J=7,5Гц), 7,28-7,14 (3H, m), 2,22 (3H, s).

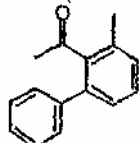
ESIMS (MH<sup>+</sup>): 428/430.

Аналітично обчислено для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>OSBr x 1,0H<sub>2</sub>O: С, 48,44; Н, 3,61; N, 15,69; S, 7,18; Br, 17,90. Знайдено: С, 48,54, Н, 3,69, N, 15,57; S, 7,11, Br, 17,88.

Приклад C(67): [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(3-метилбіфеніл-2-іл)-метанон.

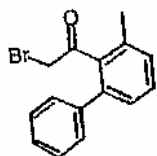


1-(3-метил-біфеніл-2-іл)-етанон, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До 2'-бром-6'-метилацетофенону (із прикладу (66) 760мг, 3,58ммоль) та Pd(OAc)<sub>2</sub> (114 мг) у ДМФ (38мл) при 0°C в атмосфері Ar<sup>0</sup> послідовно додають фенілборну кислоту (495мг) та 2М водний розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6мл). Суміш нагрівають до 90°C протягом 3 годин, потім розбавляють водою (50мл) та екстрагують ефіром (2x100мл). Ефірні екстракти концентрують до отримання сирого продукту, який очищають колоночною хроматографією з елюванням з покрововим градієнтом сумішшю 2-5% ефір/гексан і отримують 670мг (89%-вий вихід) жовтого масла, яке використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44-7,31 (5H, m), 7,25-7,19 (2H, m), 7,16-7,09 (1H, m), 2,33 (3H, s), 1,93 (3H, s).  
2-бромацетил-3-метил-біфеніл, який має структурну формулу



аналогічно до способу отримання 2-бром-2'-йодацетофенону за прикладом С(12). Із необробленого 1-(3-метил-біфеніл-2-іл)-етанону (295мг, 1,40ммоль) отримують 413мг жовтої маслянистої рідини, яку використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48-7,18 (8H, m), 4,42 (2H, s), 2,38 (3H, s).

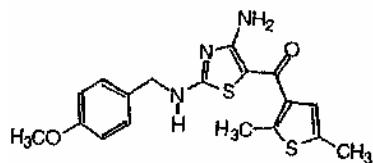
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1Н-бензімідазол (див. Bovey et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-бромацетил-3-метилбіфеніл дають 49%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 184-190°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,13 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,53 (1H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 7,46-7,39 (2H, m), 7,38-7,15 (7H, m), 2,35 (3H, s).

HRFABMS ( $\text{M}^+$ ): Обчислено: 426,1389. Знайдено: 426,1374.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS} \times 1,0\text{H}_2\text{O} \times \text{CH}_3\text{CN}$ : С, 64,92; Н, 4,84; N, 16,29; S, 7,03. Знайдено: С, 64,88, Н, 4,69, N, 16,40; S, 7,28.

Приклад С(68) [4-аміно-2-(4-метоксибензиламіно)-тіазол-5-іл]-(2,5-диметилтіофен-3-іл)-метанол.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 3-Бромацетил-2,5-диметилтіофен (із прикладу С(52)) та 1-(2-ізотіоціанатоетил)-4-метоксибензол дають 72%-вий вихід твердої речовини білого кольору з точкою плавлення 175°C.

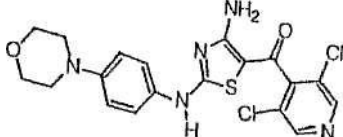
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,88 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 6,74 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 6,41 (1H, s), 6,24 (1H, s), 4,88 (2H, s), 3,78 (1H, s), 2,40 (3H, s), 1,98 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3311, 2920, 1663, 1552, 1514, 1244  $\text{cm}^{-1}$ .

FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 380.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ : С, 57,88; Н, 5,13; N, 11,25; S, 17,17. Знайдено: С, 57,97, Н 5,11, N, 11,33; S, 17,28.

Приклад С(69) [4-аміно-2-(4-морфолін-4-ілфеніламіно)-тіазол-5-іл]-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-метанол.



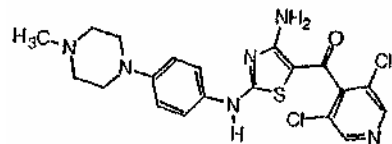
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-(4-Ізотіоціанатофеніл)-морфолін (із прикладу С(54)) та бромацетил-3,5-дихлорпіридин (із прикладу С(63)) дають 58%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 291,5-292,5°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,75 (1H, s), 8,71 (2H, s), 8,32 (1H, bs), 8,01 (2H, bs), 7,30 (2H, bs), 6,92 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,70 (4H, t,  $J=4,5\text{Гц}$ ), 3,05 (4H, t,  $J=4,5\text{Гц}$ ).

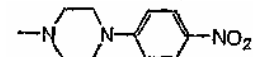
FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 450/452.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$ : С, 50,67; Н, 3,80; N, 15,55; S, 7,12; Cl, 15,74. Знайдено: С, 50,55, Н 3,83, N, 15,29; S, 6,955 Cl, 15,47.

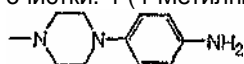
Приклад С(70): (4-аміно-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл)-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-метанол.



1-Метил-4-(4-нітрофеніл)-піперазин, який має структурну формулу



отримують наступним чином. Суміш 1-метилпіперазину (4,00г, 39,9ммоль) та 1-хлор-4-нітробензолу (3,14г, 20,0ммоль) нагрівають до 80°C протягом 24 годин, потім дають остигнути та розбавляють водою. Водний шар екстрагують  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20:80; 4x50мл). Об'єднані шари висушують над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують, концентрують під зниженим тиском та перекристалізують із етанолу для отримання 3,2г (75%-вий вихід) твердої речовини жовтого кольору, яка за даними  $^1\text{H}$  ЯМР співпадає з раніше описаною речовиною (de Suva et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, vol. 9 (1993), pp. 1611-1616), яку використовують без подальшої очистки. 4-(4-Метилпіперазин-1-іл)-анілін, який має структурну формулу

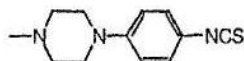


отримують аналогічним чином. До суспензії 1-1-метил-4-(4-нітрофеніл)-піперазину (2г, 9,02ммоль) в

абсолютному етанолі (30мл) додають 10%-вий паладій на вуглеці (250мг). Результуючу суміш перемішують в атмосфері  $H_2$  протягом 5 годин потім фільтрують крізь шар целіту. Фільтрат концентрують під зниженим тиском для отримання 1,7г (99%-вий вихід) коричневої твердої речовини, яку використовують без подальшої очистки.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  6,81 (2H, d,  $J=8,8$ Гц), 6,62 (2H, d,  $J=8,8$ Гц), 3,42 (2H, bs), 3,15 (4H, t,  $J=5,0$ Гц), 2,68 (4H, t,  $J=5,0$ Гц), 2,40 (3H, s).

1-(4-Ізотіоціанатофеніл)-4-метилпіперазин який має структурну формулу



отримують аналогічно методиці отримання 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-1H-імідазолу в прикладі С(41). Із 4-(4-Метилпіперазин-1-іл)-аніліну отримують 1,7г (83 % вихід) кремової твердої речовини із точкою плавлення 118-120°C (120-122°C у публікації Галстукowej та ін. Журнал органічної хімії СРСР Переклад на англійську мову, Том 5 (1969) стор. 1121-1124 ), яку використовують без подальшої очистки. ІЧ-спектр співпадає з отриманим Martvon et al., Chem. Zvesti, vol. 27 (1973), pp. 808-810.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,20 (2H, d,  $J=9,0$ Гц), 6,82 (2H, d,  $J=9,0$ Гц), 3,20 (4H, dd,  $J=5,0$ , 4,7Гц), 2,52 (4H, dd,  $J=5,0$ , 4,7Гц), 2,24 (3H, s).

Аналітично обчислено для  $C_{12}H_{15}N_3S$ : C, 61,77, H, 6,48; N, 18,01, S, 13,69. Знайдено: C, 61,51, H 6,56, N, 17,86; S, 13,69.

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Із 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-метилпіперазину та 4-бромацетил-3,5-дихлорпіридину (із прикладу С(63)) отримують необроблену тверду речовину, яка після перекристалізації з EtOH/ $H_2O$  перетворюється у тверду речовину блідно-коричневого кольору із точкою плавлення 150-151°C.

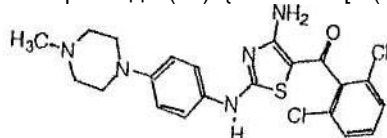
$^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,78 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,00-8,41 (2H, m), 7,24 (2H, bs), 6,88 (2H, d,  $J=9,0$ Гц), 3,08 (4H, dd,  $J=5,0$ , 4,7Гц), 2,40 (4H, dd,  $J=5,0$ , 4,7Гц), 2,20 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3395, 2925, 1618, 1546, 1514, 1426, 1240  $cm^{-1}$ .

HRFABMS: обчислено для  $C_{20}H_{21}Cl_2N_6OS$  ( $MH^+$ ): 463,0875. Знайдено: 463,0861.

Аналітично обчислено для  $C_{20}H_{20}OSCl_2N_6OS \times 0,6H_2O \times 0,1EtOH \times CHCl_3$ : C, 50,20; H, 5,06; N, 16,22; S, 6,19; Cl, 14,71. Знайдено: C, 50,34, H, 5,11, N, 16,53, S, 6,43; Cl, 14,74.

Приклад С(71): {4-аміно-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,6-дихлорфеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Із 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-метилпіперазину (із прикладу С(70)) та 2-бромацетил-2',6'-дихлорацетофенону (із прикладу С(52)) отримують необроблену тверду речовину, яка після перекристалізації  $H_2O$ /EtOH/ $CH_2Cl_2$  дає 64% вихід (2,2г) твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення 160-162°C.

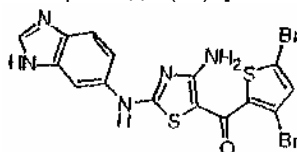
$^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,60 (1H, s), 8,00 (2H, bs), 7,20-7,41 (4H, t), 6,88 (2H, d,  $J=9,0$ Гц), 3,08 (4H, dd,  $J=5,0$ , 4,7Гц), 2,40 (4H, dd,  $J=5,0$ , 4,7Гц), 2,18 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3394, 3164, 2942, 2810, 1610, 1546, 1427, 1242  $cm^{-1}$ .

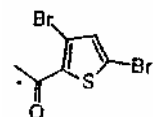
HRFABMS: обчислено для  $C_{21}H_{22}Cl_2N_5OS$  ( $MH^+$ ): 462,0922. Знайдено: 462,0906.

Аналітично обчислено для  $C_{21}H_{21}Cl_2N_5OSCl_2 \times 0,6H_2O \times 0,1EtOH \times 0,1CH_2Cl_2$ : C, 52,75; H, 5,40; N, 13,32; S, 6,10; Cl, 14,83. Знайдено: C, 53,37, H, 5,37, N, 13,51; S, 6,26; Cl, 14,63.

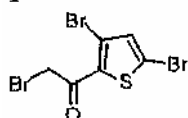
Приклад С(72): [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(3,5-дибромтіофен-2-іл)-метанон.



2-Ацетил-3,5-дибромтіофен, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До розчину 2,4-дибромтіофену (2,0г, 8,27ммоль) та ацетилхлориду (0,82мл, 1,6ммоль) у ефірі (3мл) порціями додають  $AlCl_3$  (1,5г, 11,2ммоль). Через 4 години додають ще одну порцію хлориду ацетилю та  $AlCl_3$ . Суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 1 години та залишають остигати. Реакцію гасять льодом та екстрагують ефіром. Ефірні шари знебарвлюють активованим вугіллям, осушують  $MgSO_4$ , пропускають крізь шар силікагелю та концентрують для отримання 1,8г (77%-вий вихід) темно коричневої маслянистої рідини, яка має спектр  $^1H$  ЯМР, що співпадає з описаним раніше у del Agua et al., J. Heterocycl. Chem., vol. 18 (1981), pp. 1345-1347, яку використовують без подальшої очистки. 2-Бромацетил-3,5-дибромтіофен, який має структурну формулу



аналогічно до способу отримання 2-бром-2'-йодацетофенону за прикладом С(12). Із 2-ацетил-3,5-дибромтіофену (220мг, 0,77ммоль) отримують 295мг твердої речовини темно-коричневого кольору, яке

використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,13 (1H, s), 4,54 (2H, s).

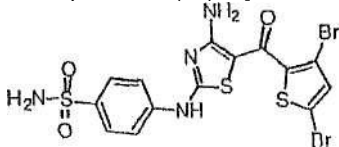
Зрештою, названу в заголовку сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазол (див. Voev et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-бромацетил-3,5-дибромтіофен дають 50%-вий вихід твердої речовини темно-коричневого кольору із точкою плавлення 261-264°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,50 (1H, bs), 10,94 (1H, s), 8,27 (2H, s), 8,21 (1H, s), 7,87 (1H, bs), 7,57 (1H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 7,36 (1H, s), 7,24 (1H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ).

HRFABMS ( $\text{MH}^+$ ): Обчислено: 499,8673. Знайдено: 499,8686.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_5\text{OSBr}_2 \times 0,5\text{H}_2\text{O}$ : C, 35,45; H, 1,98; N, 13,78; S, 12,62; Br, 31,45. Знайдено: C, 35,37; H, 1,73; N, 13,52; S, 12,75; Br, 31,25.

Приклад С(73) 4-[4-аміно-5-(3,5-дибромтіофен-2-карбоніл)-тіазол-5-іламіно]-бензолсульфонамід.



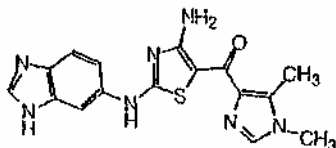
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 2-бромацетил-3,5-дибромтіофен (із прикладу С(72)) та 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамід дають 41%-вий вихід порошку жовтого кольору з точкою плавлення 254-255°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,24 (1H, s), 8,31 (2H, bs), 7,77 (4H, s), 7,40 (1H, s), 7,28 (2H, s).

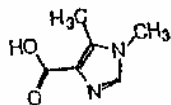
FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 536/538/540.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}_3\text{Br}_2$ : C, 31,24; H, 1,87; N, 10,41; S, 17,87; Br, 29,69. Знайдено: C, 31,08; H, 1,90; N, 10,16; S, 17,69; Br, 29,96.

Приклад С(74): [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(1,5-диметил-1H-імідазол-4-іл)-метанон.



1,5-диметил-1H-імідазол-4-карбонову кислоту, яка має структурну формулу

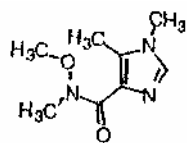


отримують наступним чином. Свіжий розчин  $\text{NaOH}$  (3,86г, 96,5ммоль) у воді (20мл) додають до розчину етил-1,5-диметил-1H-імідазол-4-карбоксилату (5,39г, 32,0ммоль; Ohno et al., Chem. Pharm. Bull., vol. 42 (1994), pp. 1463-1473) у  $\text{EtOH}$  (20мл). Через 5 годин суміш охолоджують до 0°C та окисляють 38%-ною соляною кислотою до pH 3-4. Результуючу тверду речовину білого кольору фільтрують, промивають малого кількості холодної суміші  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$  (1:1) та осушують у високому вакуумі для отримання 3,51г (78%-вий вихід) твердої речовини білого кольору, яку використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,49 (1H, s), 3,73 (3H, s), 2,46 (3H, s).

Аналітично обчислено для  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 51,42; H, 5,75; N, 19,99. Знайдено: C, 51,52; H, 5,78; N, 19,98.

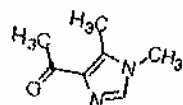
N-метокси-N-метиламід 1,5-диметил-1 H-імідазол-4-карбонової кислоти, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До суміші 1,5-диметил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (2,01г, 14,4ммоль) у ДМФ (20мл) додають гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметил уронію (HATU; 6,00г, 15,8ммоль) та діізопропілетиламін (7,5мл, 43ммоль). Через 5 хвилин до результуючого прозорого розчину додають гідрохлорид N,O-диметилгідроксиламіну (1,54г, 15,79ммоль). Через 1 годину результуючий жовтий розчин розподіляють між  $\text{CHCl}_3$  та водою. Відокремлені органічні шари промивають водою та розсолон, осушують за допомогою  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , концентрують та осушують у високому вакуумі для отримання 1,88г (72%-вий вихід) твердої речовини світло-коричневого кольору, яку використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,47 (3H, s), 2,45 (3H, s).

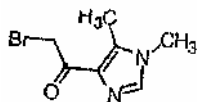
1-(1,5-диметил-1H-імідазол-4-іл)-етанон, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До розчину необробленого N-метокси-N-метиламіду 1,5-диметил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (1,69г, 9,21ммоль) у ТГФ (55мл) при -78°C по краплях додають 1,4М  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  у ефірі (8,55мл, 12,0ммоль). Суміш залишають нагріватися до температури оточуючого середовища протягом години, потім охолоджують 1N  $\text{HCl}$ , підлугуюють до pH 9 за допомогою 1N  $\text{NaOH}$ , концентрують під зниженим тиском для вилучення ТГФ та екстрагують  $\text{EtOAc}$  (200мл). Органічні шари відділяють, осушують  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та випаровують для отримання 1,2г (94%-вий вихід) твердої речовини жовтого кольору, яку використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (1H, s), 3,57 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,53 (3H, s).

2-бром-1-(1,5-диметил-1H-імідазол-4-іл)-етанон, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До 1-(1,5-диметил-1H-імідазол-4-іл)-етанону (464г, 3,36ммоль) у НОАс (8,5мл) по краплях додають бром (173мкл, 3,36ммоль). Через 36 годин при температурі оточуючого середовища бромистоводневу сіль необробленого 2-бром-1-(1,5-диметил-1H-імідазол-4-іл)-етанону фільтрують до утворення твердої речовини коричневого кольору, яку послідовно промивають мінімальною кількістю води та ефіру, розчиняють у  $\text{CHCl}_3$ , охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , оброблюють  $\text{NaHCO}_3$  та концентрують під зниженим тиском при температурі нижче  $40^\circ\text{C}$  для отримання 719мг (99%-вий вихід) жовтого масла, яке використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  8,40 (1H, s), 4,68 (2H, s), 3,66 (3H, s), 2,67 (3H, s).

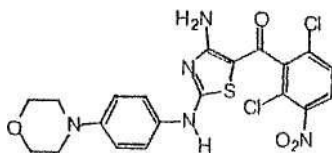
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазол (див. Boev et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-бromo-(1,5-диметил-1H-імідазол-4-іл)-етанон дають 15%-вий вихід твердої речовини темнокоричневого кольору із точкою плавлення  $275,5-277^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,42 (1H, s), 10,42 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,94 (1H, bs), 7,61-7,30 (2H,m), 7,26 (1H, dd,  $J=8,4, 1,9\text{Гц}$ ), 3,54 (3H, s), 2,51 (3H, s).

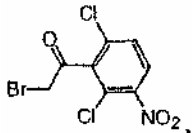
HRFABMS ( $\text{MH}^+$ ): Обчислено: 354,1137. Знайдено:354,1132.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{OS} \times 0,5\text{H}_2\text{O} \times \text{CH}_3\text{OH}$ : C, 52,00; H, 4,99; N, 25,27; S, 8,26. Знайдено: C, 52,27, H, 4,81, N, 25,06; S, 8,12.

Приклад С(75) [4-аміно-2-(4-морфолін-4-ілфеніламіно)-тіазол-5-іл]-(2,6-дихлор-3-нітрофеніл)-метанон.



Спочатку отримують 2-бром-2',6'-дихлор-3нітроацетофенон, який має структурну формулу



наступним шляхом.

Бром (352мкл, 6,83ммоль) додають при температурі оточуючого середовища до розчину 2',6'-дихлор-3'-нітроацетофенону (1,3г, 5,6ммоль; Breslin, et al., J. Org. Chem. Vol., 38 (1995), pp. 771-793) в льодяній оцтовій кислоті (5мл). Результуючу суміш протягом години нагрівають до  $80^\circ\text{C}$ , потім залишають остигати та розбавляють водою. Органічний шар промивають крижаною водою (25мл), насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (3x25мл) та розсолем та осушують за допомогою  $\text{MgSO}_4$ , концентрують під зниженим тиском для отримання 1,7г світло-жовтого масла із 97%-вим виходом сирової речовини, яке використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98 (1H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 7,38 (1H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 4,40 (2H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-(4-ізотіоціанатофеніл)-морфолін (із прикладу (С54)) та 2-бром-2',6'-дихлор-3'-нітроацетофенон дають необроблену тверду речовину, яка після очистки колоночною хроматографією з елюентом гексан: EtOAc (70:30) перетворюється у темнокоричневу піну (52%-вий вихід) з точкою плавлення  $170-172^\circ\text{C}$ .

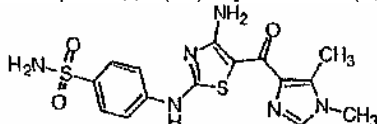
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,70 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,10 (1H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,90 (1H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 7,20-7,30 (2H, m), 6,90 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,70 (4H, dd,  $J=5,0, 4,7\text{Гц}$ ), 3,06 (4H, dd,  $J=5,0, 4,7\text{Гц}$ ).

ІЧ (KBr): 3289, 2966, 2848, 1634, 1542, 1425, 1343, 1225, 1108  $\text{cm}^{-1}$ .

HRFABMS: обчислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{SNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 516,0276. Знайдено: 16,0258.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \times 0,35\text{CHCl}_3$ : C, 45,59; H, 3,26; N, 13,06; S, 5,98; Cl, 20,07. Знайдено: C, 45,33, H 3,38, N, 12,96; S, 5,93, Cl, 20,27.

Приклад С(76) 4-[4-аміно-5-(1,5-диметил-1H-імідазол-4-карбоніл)-тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.



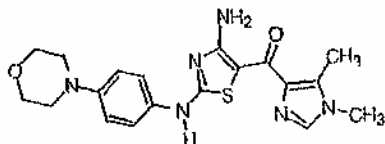
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Ізотіоціанато-бензолсульфонамід та 5-бромацетил-1,5-диметил-1H-імідазол (із прикладу С(74)) дають 8%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення  $293-294^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,80 (1H, s), 7,81 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,75 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,62 (1H, s), 7,24 (2H, s), 3,56 (3H, s), 2,52 (3H, s).

HRFABMS ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): Обчислено : 415,0623. Знайдено: 415,0609.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2 \times 1,0\text{CH}_3\text{OH} \times 1,0\text{CHCl}_3$ : C, 42,53; H, 4,45; N, 18,26; S, 13,93. Знайдено: C, 42,57, H, 4,41, N, 18,18; S, 14,07.

Приклад С(77) [4-аміно-2-(4-морфолін-4-іл-феніламіно)-тіазол-5-іл]-(1,5-диметил-1H-імідазол-4-іл)-метанон.



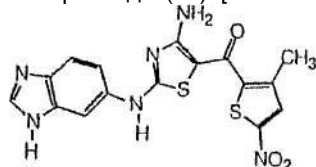
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-(4-Ізотіоціанатофеніл)-морфолін (із прикладу С(54)) та 5-бромацетил-1,5-диметил-1Н-імідазол (із прикладу С(74)) дають 12%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення >300°C.

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,21 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,42 (2H, d, J=8,8Гц), 6,94 (2H, d, J=8,8Гц), 3,72 (4H, t, J=4,7Гц), 3,54 (3H, s), 3,06 (4H, t, J=4,7Гц), 2,50 (3H, s).

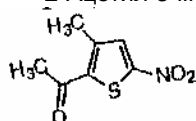
HRFABMS (M<sup>+</sup>): Обчислено : 398,1525. Знайдено: 398,1516.

Аналітично обчислено для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S x 0,2CH<sub>3</sub>OH x 0,2CHCl<sub>3</sub>: C, 54,34; H, 5,41; N, 19,60; S, 7,48. Знайдено: C, 54,63; H, 5,27; N, 19,56; S, 7,47.

Приклад С(78): [4-аміно-2-(1Н-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(3-метил-5-нітротіофен-2-іл)-метанон.



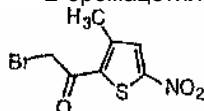
2-Ацетил-3-метил-5-нітротіофен, який має структурну формулу



отримують наступним чином. 2-бromo-3-метил-5-нітротіофен (5,17г, 23,3ммоль; Spinelli et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, (1975), pp. 620-622), трибутил(1-етоксивініл)олово(IV) (8,65мл, 25,6ммоль) та дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (163мг, 0,23ммоль) у толуолі (10,5мл) нагрівають до 100°C в атмосфері Ar<sup>0</sup> протягом 2,5 годин. Потім додають 5%-вий водний розчин соляної кислоти та суміш перемішують при 60°C протягом 15 хвилин і потім розподіляють між ефіром та водою. Органічний шар відокремлюють та концентрують до залишку, який розводять в ефірі (130мл). Потім по краплях додають 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU; 2,2екв.) та 0,1М розчин йоду в ефірі до стабілізації кольору протягом декількох секунд. Результуючу суміш пропускають крізь коротку колонку з силікагелем і концентрують під вакуумом для отримання 3,74г (87%-вий вихід) жовтої твердої речовини, яку використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (1H, s), 2,58 (3H, s), 2,57 (3H, s),

2-бромацетил-3-метил-5-нітротіофен, який має структурну формулу



аналогічно до способу отримання 2-бром-2'-йодацетофенону за прикладом С(12). Із 2-ацетил-3-метил-5-нітротіофену (230мг, 1,24ммоль) отримують 330мг каламутного жовтого масла, яке за даними ЯМР містить слідову кількість дибромованого побічного продукту, та яке використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (1H, s), 4,28 (2H, s), 2,60 (2H, s).

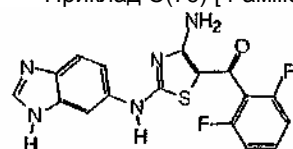
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1Н-бензімідазол (див. Bovey et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-бромацетил-3-метил-5-нітротіофен дають 23%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору із точкою плавлення >300°C.

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,50 (1H, d, J=14,3Гц), 11,01 (1H, bs), 8,40 (2H, bs), 8,21 (1H, bs), 8,02 (1H, s), 7,63 (1H, bs), 7,52 (1H, bs), 7,36 (1H, d, J=11,0Гц), 2,33 (3H, s).

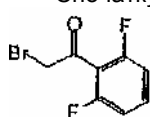
HRFABMS (M<sup>+</sup>): Обчислено: 401,0491. Знайдено: 401,0474.

Аналітично обчислено для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> x 0,7H<sub>2</sub>O x 0,8CH<sub>3</sub>OH: C, 46,00; H, 3,81; N, 19,16; S, 14,62;. Знайдено: C, 45,92; H, 3,50; N, 19,096; S, 14,59.

Приклад С(79) [4-аміно-2-(1Н-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2,6-дифторфеніл)-метанон.



Спочатку отримують 2-бром-2',6'-дифторацетофенон, який має структурну формулу



аналогічно до способу отримання 2-бром-2'-йодацетофенону за прикладом С(12).

Із 2',6'-дифторацетофенону (703мг, 4,5ммоль) отримують 1,01г світло-жовтого масла із 96%-вим виходом, яку використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56-7,42 (1H, m), 7,07-6,98 (2H, m), 4,38 (2H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1Н-бензімідазол (див. Bovey et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 2-бром-2',6'-



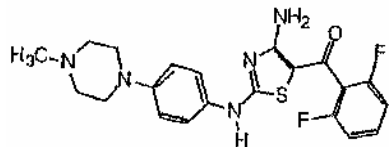
дифторацетофенон дають кристали жовтого кольору із 78%-вим виходом з точкою плавлення 194-200°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,45 (1H, s), 10,86 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,16 (2H, bs), 7,80 (1H, bs), 7,59-7,44 (2H, m), 7,22-7,11 (3H, m).

HRFABMS: ( $\text{MH}^+$ ) обчислено: 372,0731. Знайдено: 372,0725.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OSF}_2 \times 0,5\text{H}_2\text{O}$ : C, 53,68; H, 3,18; N, 18,41; S, 8,43. Знайдено: C, 53,73; H 3,14; N, 18,32; S, 8,53.

Приклад С(80) (4-аміно-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл)-(2,6-дифторфеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 1-(4-Ізотіоціанатофеніл)-4-метилпіперазин (із прикладу С(70)) та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) дають 71%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 168-170°C.

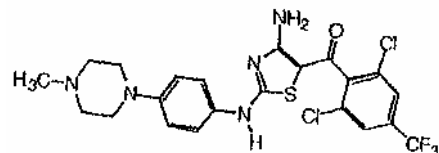
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,62 (1H, s), 8,11 (2H, bs), 7,54-7,43 (1H, m), 7,28 (2H, d,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 7,20-7,10 (2H, m), 6,90 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,08 (4H, t,  $J=4,8\text{Гц}$ ), 2,41 (4H, t,  $J=4,8\text{Гц}$ ), 2,19 (3H, s).

ІЧ (KBr): 2942, 2809, 1620, 1590, 1546, 1516, 1464, 1429, 1238, 1002  $\text{cm}^{-1}$ .

HRFABMS: ( $\text{MH}^+$ ) обчислено: 430,1513. Знайдено: 430,1502.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OSF}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ : C, 58,00; H, 5,01; N, 16,10; S, 7,37. Знайдено: C, 57,98; H 4,92; N, 16,08; S, 7,42.

Приклад С(81) {4-аміно-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,6-дихлорметилфеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 1-(4-Ізотіоціанатофеніл)-4-метилпіперазин (із прикладу С(70)) та 2-бром-2',6'-дихлор-4'-трифторацетофенон після перекристалізації із EtOAc/гексану утворюють жовті голчасті кристали із 68%-вим виходом і точкою плавлення 239-240°C.

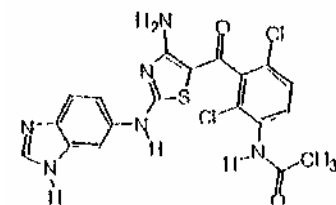
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,00 (2H, s), 7,28 (2H, bs), 6,92 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 3,10 (4H, dd,  $J=5,1, 4,7\text{Гц}$ ), 2,42 (4H, dd,  $J=5,1, 4,8\text{Гц}$ ), 2,20 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3377, 3283, 2942, 2813, 1598, 1542, 1513, 1425  $\text{cm}^{-1}$ .

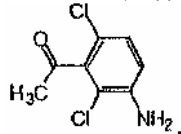
FABMS: ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 552.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{OS} \times 0,8\text{H}_2\text{O} \times 0,7\text{C}_6\text{H}_{14}$ : C, 52,00; H, 5,23; N, 11,57; S, 5,30; Cl, 11,72. Знайдено: C, 51,94; H, 4,98; N, 11,18; S, 5,20; Cl, 11,48.

Приклад С(82): N-{3-[4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-карбоніл]-2,4-дихлорфеніл}-ацетамід.



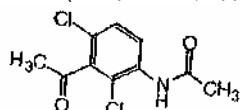
3'-Аміно-2',6'-дихлорацетофенон, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До розчину  $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  (7,70г, 34,2ммоль) у 6Н водному розчині соляної кислоти (20мл) додають 2',6'-дихлор-3'-нітрацетофенон (4,00г, 17,1ммоль; Breslin, et al., J. Med. Chem. Vol. 38, (1995), pp. 771-793). Результуючу суміш нагрівають з зворотним холодильником протягом 5 годин, залишають остигати і потім обережно оброблюють безводним  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Результуючий білий осад фільтрують та промивають  $\text{CHCl}_3$ . Органічний шар зберігають, а водний шар екстрагують  $\text{CHCl}_3$  (3x50мл). Об'єднані органічні шари осушують за допомогою  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та концентрують у вакуумі до отримання чорного масла, яке очищають флеш-хроматографією на колонці із EtOAc:гексаном (20:80) як елюентом. При цьому отримують 2,6г (75%-вий вихід) світло-коричневого масла, яке використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,08 (1H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 6,70 (1H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 4,12 (2H, bs), 2,56 (3H, s).

N-(3-ацетил-2,4-дихлорфеніл)-ацетамід, який має структурну формулу

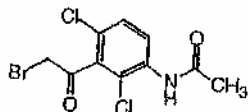


отримують наступним чином. До розчину 3'-Аміно-2',6'-дихлорацетофенону (2,40г, 11,8ммоль) у

льодяній оцтовій кислоті (25мл) додають оцтовий ангідрид (5,56мл, 58,8ммоль). Результуючу суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 годин, залишають остигати та розбавляють ефіром (100мл). Органічний шар промивають водою (2X50мл), осушують за допомогою  $MgSO_4$ , концентрують у вакуумі та піддають азеотропній перегонці із н-гептаном для отримання 2,3г блідно-жовтої твердої речовини, яку використовують без подальшої очистки.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,38 (1H, d,  $J=9,1$ Гц), 7,62 (1H, bs), 7,34 (1H, d,  $J=9,0$ Гц), 2,60 (3H, s), 2,22 (3H, s).

N-(3-бромацетил-2,4-дихлорфеніл)-ацетамід, який має структурну формулу



отримують аналогічно до отримання 2-бром-2',6'-дихлор-3'-нітро-ацетофенону в прикладі С(75)). Із N-(3-ацетил-2,4-дихлорфеніл)-ацетаміду отримують 2,3г блідно-коричнєве масло (100%-вий вихід сирової речовини), яке використовують без подальшої очистки.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (1H, d,  $J=8,7$ Гц), 7,60 (1H, bs), 7,38 (1H, d,  $J=9,0$ Гц), 4,40 (2H, s), 2,20 (3H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1Н-бензімідазол (див. Bovey et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та N-(3-бромацетил-2,4-дихлорфеніл)-ацетамід утворюють продукт, який очищають колоночною флеш-хроматографією з покрововим градієнтом від  $MeOH:CH_2Cl_2$  (10:90) до  $HOAc:MeOH:CH_2Cl_2$  (1:10:90) для отримання жовтої піни із 56%-вим виходом, яка розкладається при температурі вище 200°C.

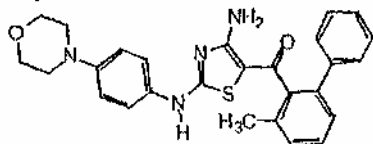
$^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ )  $\delta$  9,90 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,84-7,96 (1H, t), 7,68 (1H, d,  $J=7,4$ Гц), 7,58 (1H, d,  $J=8,8$ Гц), 7,24 (1H, d,  $J=8,4$ Гц), 2,20 (3H, s).

IR (KBr): 3295, 1625, 1525, 1425  $cm^{-1}$ .

HRFABMS: Обчислено ( $MH^+$ ): 461,0354. Знайдено: 461,0344.

Аналітично обчислено для  $C_{19}H_{15}Cl_2N_6O_3S \times H_2O \times 3HOAc$ : C, 45,53; H, 4,28; N, 12,74; S, 4,86; Cl, 10,75. Знайдено: C, 45,93; H, 4,08; N, 12,49; S, 4,83; Cl, 10,45.

Приклад С(83) [4-аміно-2-(4-морфолін-4-ілфеніламіно)-тіазол-5-іл]-(3-метилбіфеніл-2-іл)-метанон.



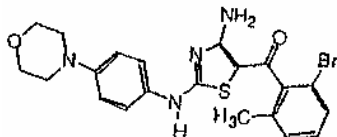
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-(4-ізотіоціанатофеніл)-морфолін (із прикладу С(54)) та 2-бромацетил-3-метилбіфеніл (із прикладу С(67)) утворюють тверду жовту речовину із 29%-вим виходом з точкою плавлення 125-135°C.

$^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,40 (1H, s), 7,86 (2H, s), 7,42-7,24 (9H, m), 7,19 (1H, d,  $J=7,5$ Гц), 6,93 (2H, d,  $J=8,7$ Гц), 3,73 (4H, t,  $J=4,4$ Гц), 3,07 (4H, t,  $J=4,4$ Гц), 2,26 (3H, s).

HRFABMS: ( $M^+$ ) Обчислено: 471,1855. Знайдено: 471,1839.

Аналітично обчислено для  $C_{27}H_{26}N_4O_2S \times 1,0CF_3CO_2H$ : C, 59,58; H, 4,66; N, 9,58; S, 5,58. Знайдено: C, 59,41; H, 5,01; N, 9,26; S, 5,18.

Приклад С(84) [4-аміно-2-(4-морфолін-4-ілфеніламіно)-тіазол-5-іл]-(2-бromo-6-метилфеніл)-метанон.



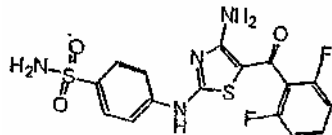
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-(4-Ізотіоціанатофеніл)-морфолін (із прикладу С(54)) та 2,2'-дибром-6'-метилацетофенон (із прикладу С(66)) утворюють сиру тверду речовину, що тритурують з  $MeOH/CHCl_3$  для отримання твердої речовини жовтого кольору із 22%-вим виходом з точкою плавлення 105-125°C.

$^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,57 (1H, s), 8,01 (2H, bs), 7,46 (1H, d,  $J=7,5$ Гц), 7,39-7,18 (4H, m), 6,96 (2H, d,  $J=8,7$ Гц), 3,74 (4H, t,  $J=4,7$ Гц), 3,09 (4H, t,  $J=4,7$ Гц), 2,20 (3H, s).

HRFABMS: ( $MH^+$ ) обчислено: 73,0647/475. Знайдено: 473,0657/475.

Аналітично обчислено для  $C_{21}H_{21}N_4O_2SBr \times 0,7MeOH \times 0,6CHCl_3$ : C, 47,60; H, 4,37; N, 9,98; S, 5,71. Знайдено: C, 47,95; H, 4,05; N, 9,77; S, 5,51.

Приклад С(85) 4-[4-аміно-5-(2,6-дифторбензоіл)-тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Ізотіоціанатобензолсульфоамід та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) утворюють світло-жовті кристали із 69%-вим виходом з точкою плавлення 258-260°C.

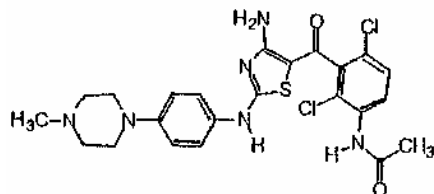
$^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ )  $\delta$  11,20 (1H, s), 8,20 (2H, bs), 7,79 (2H, d,  $J=9,0$ Гц), 7,74 (2H, d,  $J=9,0$ Гц), 7,61-7,49 (1H, m), 7,26 (2H, s), 7,22 (1H, d,  $J=7,9$ Гц), 7,19 (1H, d,  $J=8,0$ Гц).

IR (KBr): 3310, 1622, 1599, 1547, 1525, 1467, 1425, 1410, 1318, 1156  $cm^{-1}$ .

HRFABMS: ( $MH^+$ ) обчислено: 411,0397. Знайдено: 411,0410.

Аналітично обчислено для  $C_{16}H_{12}N_4O_3S_2F_2 \times 0,7CH_3OH$ : C, 46,34; H, 3,45; N, 12,94; S, 14,82. Знайдено: C, 46,19; H, 3,12; N, 12,83; S, 14,94.

Приклад С(86): N-(3-{4-аміно-2-[4-(4-метил піперазин-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-карбоніл}-2,4-дихлорфеніл)-ацетамід.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-метилпіперазин (із прикладу С(70)) та N-(2-бромацетил-3-хлорофеніл)-ацетамід (із прикладу С(82)) після перекристалізації із ЕтОН/CHCl<sub>3</sub> утворюють 60мг (13%-вий вихід) твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 195-197°C.

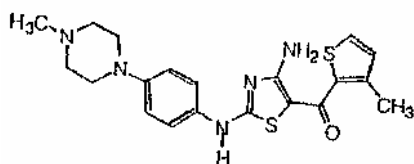
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,62 (1H, s), 9,62 (1H, s), 7,90 (1H, bs), 7,78 (1H, dd, J=8,9, 4,4Гц), 7,47 (12H, d, J=8,8Гц), 7,30 (2H, bs), 6,92 (2H, d, J=9,1Гц), 3,08 (4H, dd, J=5,1, 4,6Гц), 2,42 (4H, dd, J=5,1, 4,6Гц), 2,18 (3H, s), 2,08 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3260, 3025, 2801, 1666, 1613, 1525, 1437, 1382, 1299 см<sup>-1</sup>.

HRFABMS: Обчислено (M+Na<sup>+</sup>): 541,0956. Знайдено: 541,0970.

Аналітично обчислено для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S x 0,5H<sub>2</sub>O x 0,4 EtOH: C, 52,27; H, 5,05, N, 15,37; S, 4,86, Cl, 12,97. Знайдено: C, 52,13, H 5,09, N, 15,13; S, 5,78, Cl, 12,96.

Приклад С(87): {4-аміно-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-3-метилтіофен-2-ілметанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-метилпіперазин (із прикладу С(70)) та 2-бромацетил-3-метилтіофен (із прикладу С(19)) після перекристалізації із ЕтОН/CHCl<sub>3</sub> утворюють 75%-вий вихід твердої речовини темно-жовтого кольору з точкою плавлення 237,0-237,5°C.

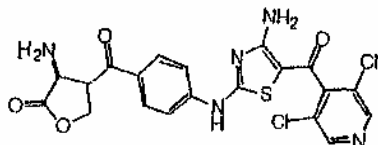
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,50 (1H, s), 8,10 (1H, bs), 7,56 (1H, d, J=5,0Гц), 7,38 (2H, d, J=8,8Гц), 6,96 (3H, m), 3,10 (4H, dd, J=5,1, 4,7Гц), 2,45 (4H, dd, J=4,9, 4,7Гц), 2,38 (3H, s), 2,24 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3484, 3319, 2943, 2809, 1593, 1546, 1414 см<sup>-1</sup>.

HRFABMS: Обчислено (MH<sup>+</sup>): 414,1422. Знайдено: 414,1408.

Аналітично обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> x 3H<sub>2</sub>O: C, 57,34; H, 5,68, N, 16,72; S, 15,31. Знайдено: C, 57,01, H, 5,72, N, 16,41; S, 15,34.

Приклад С(88): транс-3RS-Аміно-4RS-{4-[4-аміно-5-(3,5-дихлорпіридин-4-карбоніл)-тіазол-2-іламіно]-бензоіл}-дигідрофуран-2-он.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Лактон 4-ізотіоціанатобензоіл-DL-гомосериї та 4-бромацетил-3,5-дихлорпіридин (із прикладу С(63)) дають продукт, який очищають колоночною хроматографією з 10%-вим MeOH/CHCl<sub>3</sub> як елюентом для утворення 203мг (79%-вий вихід) твердої аморфної речовини жовтого кольору, що розкладається при температурі вище 150°C.

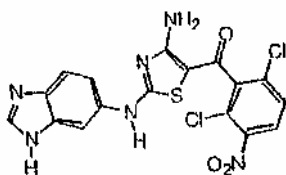
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (1H, s), 8,89 (1H, d, J=8,0Гц), 8,76 (2H, s), 7,86 (2H, d, J=8,7Гц), 7,69 (2H, q, J=8,7Гц), 4,73 (1H, q, J=9,3Гц), 4,42 (1H, ddd, J=8,9, 8,7, 1,8Гц), 4,27 (1H, ddd, J=10,0, 8,7, 6,7Гц),

HRFABMS: Обчислено C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>SNa (M+Na<sup>+</sup>): 514,0120. Знайдено: 514,0133.

ІЧ(KBr): 3284, 1774, 1610, 1524, 1459, 1423, 1348, 1306, 1180 см<sup>-1</sup>.

Аналітично обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S x 0,25H<sub>2</sub>O x CHCl<sub>3</sub>: C, 43,52; H, 2,85, N, 12,32; Cl, 23,70; S, 5,64. Знайдено: C, 43,31, H, 2,78, N, 12,46; Cl, 24,07; S, 5,63.

Приклад С(89): [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2,6-дихлор-3-нітрофеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Із 2-бром-2',6'-дихлор-3'-нітроацетофенону (із прикладу С(75)) та 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазолу (див. Voev et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) після колоночної флеш-хроматографії з 1% HOAc/10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> як елюентом отримують жовтий порошок із 26%-вим виходом, із температурою плавлення 250-252°C.

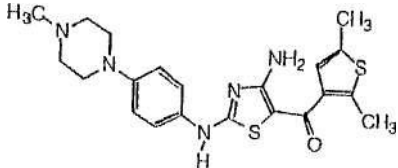
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (1H, s), 8,00 (2H, d, J=8,7Гц), 7,80 (1H, d, J=8,7Гц), 7,52 (1H, bd, J=8,1Гц), 7,24-7,10 (2H, m).

ІЧ (KBr): 3385, 1607, 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

HRFABMS: Обчислено  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}-\text{H}^+$ ): 447,9930. Знайдено: 447,9930.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S} \times 0,1\text{H}_2\text{O} \times 1\text{MeOH} \times 0,7\text{HOAc} \times 0,1\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : C, 43,30; H, 3,35; N, 15,54; S, 5,93; Cl, 14,42. Знайдено: C, 43,26; H, 3,01; N, 14,74; S, 7,14; Cl, 14,74.

Приклад С(90): {4-аміно-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,5-диметилтіофен-2-іл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-метилпіперазин (із прикладу С(70)) та 3-бромацетил-2,5-диметилтіофен (із прикладу С(50)) після очистки колоночною флеш-хроматографією з покроковим градієнтом 5-10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  як елюентом утворюють 70%-вий вихід твердої речовини жовтого кольору з точкою плавлення 205-206°C.

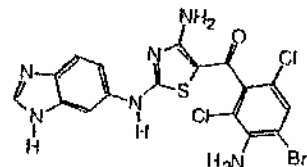
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  10,50 (1H, s), 8,00 (2H, bs), 7,48 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 6,95 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 6,80 (1H, s), 3,10 (4H, dd,  $J=5,0, 4,4\text{Гц}$ ), 2,46 (4H, t,  $J=4,7\text{Гц}$ ), 2,42 (3H, s), 3,38 (3H, s), 2,24 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3154, 2944, 2804, 1609, 1543, 1516, 1420, 1296  $\text{cm}^{-1}$ .

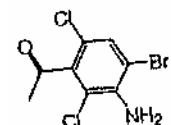
HRFABMS: Обчислено  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{OS}_2$  ( $\text{MH}^+$ ): 428,1579. Знайдено: 428,1566.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{OS}_2 \times 0,7\text{H}_2\text{O}$ : C, 57,30; H, 6,04; N, 15,91; S, 14,57. Знайдено: C, 57,19; H, 6,06; N, 15,77; S, 14,55.

Приклад С(91): [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(3-аміно-4-бром-2,6-дихлорфеніл)-метанон.

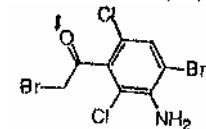


3'-Аміно-4'-бром-2',6'-дихлорацетофенон, який має структурну формулу



отримують наступним чином. 3'-аміно-2',6'-дихлорацетофенон (із прикладу С(82); 2,15г, 11,3ммоль) у  $\text{HOAc}$  (8,7мл) ретельно дегазують аргонем та охолоджують до 0°C, потім додають бром та реакційну суміш залишають нагрітими до температури оточуючого середовища. Через 0,5 години суміш розбавляють водою з льодом та екстрагують ефіром. Об'єднані ефірні шари промивають насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  та розсолем, осушують  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та випаровують для отримання 2,87г (90%-вий вихід) твердої речовини коричневого кольору, яку використовують без подальшої очистки.

3'-Аміно-2,4'-дибром-2',6'-дихлорацетофенон, який має структурну формулу



отримують аналогічно методиці отримання 5-бромацетил-4-метил-імідазолу в прикладі С(40). Із 3'-Аміно-4'-бром-2',6'-дихлорацетофенону після колоночної хроматографії з покроковим градієнтом 2,5-5%

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан отримують 750мг (22%-вий вихід) білої твердої речовини, яку використовують без подальшої очистки. Подальші фракції дають вихід 33% вихідного матеріалу.

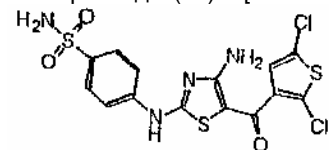
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазол (див. Boven et al., Pharm. Chem. J. (Engl. Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) та 3'-Аміно-2,4'-дибром-2',6'-дихлорацетофенон утворюють світло-жовті кристали із 34%-вим виходом, з точкою плавлення 227-230°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  12,48 (1H, bs), 10,85 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,06 (2H, bs), 7,80 (1H, bs), 7,34 (1H, s), 7,58 (1H, d,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,22 (1H, d,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,22 (1H, d,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 5,75 (2H, s).

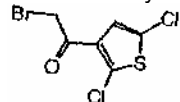
FABMS: ( $\text{MH}^+$ ): Обчислено: 498, 9333. Знайдено: 498, 9312.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{OSCl}_2\text{Br} \times 0,8\text{H}_2\text{O}$ : C, 39,83; H, 2,48; N, 16,39; S, 6,26. Знайдено: C, 39,92; H, 2,43; N, 16,26; S, 6,14.

Приклад С(92) 4-[4-аміно-5-(2,5-дихлортіофен-3-карбоніл)-тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.



Спочатку отримують 3-бром-2,5-дихлортіофен, який має структурну формулу



аналогічно до способу отримання 2-бром-2'-йодацетофенону за прикладом С(12). Із 3-ацетил-2,5-дихлортіофену (2,0г, 10,2ммоль) отримують 2,9г (100%-вий вихід) жовтого масла, яке використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 (1H, s), 4,40 (2H, s).

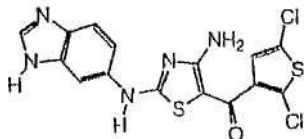
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамід та 3-бромацетил-2,5-дихлортіофен утворюють жовту тверду речовину із 65%-вим виходом з точкою плавлення 274-276°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,20 (1H, s), 8,24 (2H, bs), 7,80 (4H, s), 7,33 (1H, s), 7,31 (2H, s).

FABMS: ( $\text{MH}^+$ ) 449/451.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2\text{Cl}_2$ : C, 37,42; H, 2,24; N, 12,47; S, 21,41; Cl, 15,78. Знайдено: C, 37,56; H 2,19; N, 12,39; S, 21,29; Cl, 15,71.

Приклад С(93): [4-аміно-2-(1H-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(2,5-дихлортіофен-3-іл)-метанон.



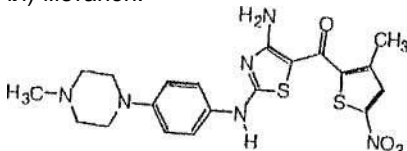
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Із 3-бромацетил-2,5-дихлортіофену (із прикладу С(92)) та 6-Ізотіоціанато-1H-бензімідазолу (див. Bovey et al., Pharm. Chem. J. (Engl Transl), vol. 24 (1990), pp. 818-822) після осадження за допомогою ТГФ отримують жовту аморфну тверду речовину із 52%-вим виходом, із температурою плавлення  $>300^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,52 (1H, bs), 10,89 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,21 (2H, bs), 7,90 (1H, bs), 7,60 (1H, d,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 7,28 (1H, s), 7,27 (1H, d,  $J=8,4\text{Гц}$ ).

ESIMS( $\text{MH}^+$ ): 410/412.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_5\text{OS}_2\text{Cl}_2 \times 0,1\text{HCl} \times 0,6\text{ТГФ}$ : C, 45,71; H, 3,06; N, 15,32; S, 14,03; Cl, 16,28. Знайдено: C, 45,84; H, 2,83; N, 15,01; S, 14,27; Cl, 16,00.

Приклад С(94) {4-аміно-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(3-метил-5-нітротіофен-2-іл)-метанон.



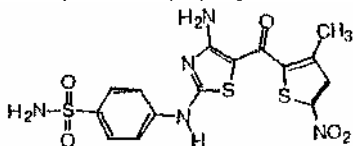
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Із 2-бромацетил-3-метил-5-нітротіофену (із прикладу С(78)) та 1-(4-Ізотіоціанатофеніл)-4-метилпіперазину (із прикладу С(70)) після осадження за допомогою водного EtOH отримують аморфну тверду речовину темно-коричневого кольору із 64%-вим виходом.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,88 (1H, s), 8,38 (2H, bs), 8,04 (1H, s), 7,38 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 6,98 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,35 (4H, bs), 3,15 (4H, bs), 2,34 (3H, s), 2,28 (3H, s).

HRFABMS: ( $\text{MH}^+$ ): Обчислено: 459,1273. Знайдено: 459,1259.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2 \times 0,8\text{H}_2\text{O} \times 0,2\text{EtOH}$ : C, 50,81; H, 5,18; N, 17,43; S, 13,30. Знайдено: C, 50,94; H, 4,98; N, 17,13; S, 13,55.

Приклад С(95) 4-[4-аміно-5-(3-метил-5-нітротіофен-2-карбоніл)-тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.

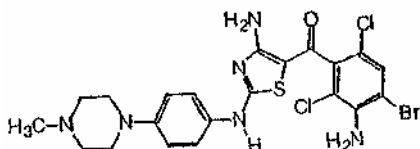


Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Із 2-бромацетил-3-метил-5-нітротіофену (із прикладу С(78)) та 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамід отримують тверду речовину темно-коричневого кольору із 38%-вим виходом із точкою плавлення 268-269°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,31 (1H, s), 8,46 (2H, bs), 8,08 (1H, s), 7,81 (4H, s), 7,32 (2H, s), 2,38 (3H, s).

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_3$ : C, 40,99; H, 2,98; N, 15,94; S, 1,89. Знайдено: C, 41,11; H, 2,95; N, 15,66; S, 21,70.

Приклад С(96): (3-аміно-4-бромо-2,6-дихлорфеніл)-{4-аміно-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-метанон.



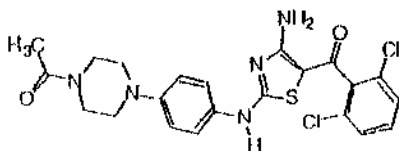
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Із 3'-Аміно-2,4'-бром-2',6'-дихлорацетофенону (із прикладу С(91)) та 1-(4-Ізотіоціанатофеніл)-4-метилпіперазину (із прикладу С(70)) після перекристалізації із EtOH отримують порошок жовтого кольору із 43%-вим виходом із точкою плавлення 180-182°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,61 (1H, s), 8,01 (2H, bs), 7,59 (1H, s), 7,28 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 6,94 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 5,74 (2H, s), 3,11 (4H, bs), 2,45 (4H, bs), 2,23 (3H, s).

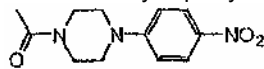
HRFABMS ( $\text{MH}^+$ ): Обчислено: 555,0136/557/559. Знайдено: 555,0122/557/559.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{Cl}_2\text{Br} \times 0,7\text{H}_2\text{O} \times 0,6\text{EtOH}$ : C, 44,70; H, 4,39; N, 14,09; S, 5,38. Знайдено: C, 44,84; H, 4,18; N, 13,95; S, 5,27.

Приклад С(97) 2-[4-(1-ацетилпіперазин-4-іл)-феніламіно]-4-амінотіазол-5-іл-(2,6-дихлорфеніл)-метанон.

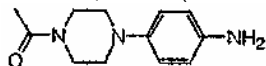


Спочатку отримують 1-ацетил-4-(4-нітрофеніл)-піперазин, що має структурну формулу



аналогічно до способу отримання N-(3-ацетил-2,4-дихлорфеніл)-ацетаміду в прикладі С(82). Із 1-(4-нітрофеніл)-піперазину отримують тверду речовину жовтого кольору із 83%-вим виходом, яка за даними  $^1\text{H}$  ЯМР співпадає з речовиною, описаною в попередніх публікаціях (Katz et al., J. Amer. Chem. Soc, vol. III (1989), pp. 7554-7557).

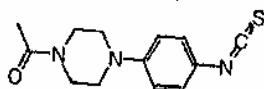
1-Ацетил-4-(4-амінофеніл)-піперазин, що має структурну формулу



отримують аналогічно до способу отримання 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-аїліну в прикладі С(82). Із 1-Ацетил-4-(4-нітрофеніл)-піперазину отримують білуватий порошок з 100%-ним виходом сирової речовини, який використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,85 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 6,98 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 3,78 (2H, dd,  $J=5,3, 5,0\text{Гц}$ ), 3,62 (2H, t,  $J=5,3, 5,0\text{Гц}$ ), 3,62 (2H, dd,  $J=5,3, 5,0\text{Гц}$ ), 2,98-3,10 (4H, m), 2,18 (3H, s).

1-Ацетил-4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазин, що має структурну формулу



отримують аналогічно до способу отримання 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-1H-імідазолу в прикладі С(41). Із 1-Ацетил-4-(4-амінофеніл)-піперазину отримують кремовий порошок у 88%-ному виході.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,18 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 6,82 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,78 (2H, dd,  $J=5,1, 5,3\text{Гц}$ ), 3,64 (2H, dd,  $J=4,9, 5,3\text{Гц}$ ), 3,16-3,27 (4H, m), 2,10 (3H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 1-ацетил-4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазин та 2-бром-2',6'-трихлорацетофенон (із прикладу С(52)) утворюють сирий продукт, що після осадження із гексанів дає тверду речовину кремового кольору із 37%-вим виходом з точкою плавлення 265-267°C.

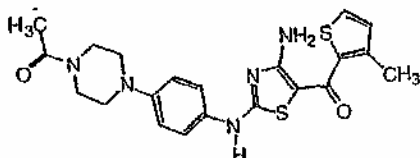
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,60 (1 H, bs), 8,02 (2H, bs), 7,50 (2H, d,  $J=1,9\text{Гц}$ ), 7,42 (1H, m), 7,38 (2H, bs), 6,98 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,60 (4H, s), 3,20-3,10 (4H, m), 2,00 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3377, 3166, 1601, 1542, 11425  $\text{cm}^{-1}$ .

HRFABMS: Обчислено:  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{MH}^+$ ): 490,0871. Знайдено: 490,0858.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \times 0,16\text{H}_2\text{O} \times 0,1\text{C}_6\text{H}_{14}$ : C, 54,08; H, 4,56; Cl, 14,13; N, 13,95, S, 6,39. Знайдено: C, 53,88; H, 4,32; Cl, 14,46; N, 14,28, S, 6,54.

Приклад С(98) 2-[4-(1-ацетилпіперазин-4-іл)-феніламіно]-4-амінотіазол-5-іл-(3-метилтіофен-2-іл)-метанон.



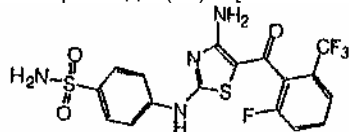
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Із 1-ацетил-4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазину (із прикладу С(97)) та 2-бромацетил-3-метилтіофену (із прикладу С(19)) отримують тверду речовину жовтого кольору із 37%-вим виходом з точкою плавлення 290-292°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,60(1H, bs), 8,10 (2H, bs), 7,48 (1H, d,  $J=5,0\text{Гц}$ ), 7,40 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 6,96-7,04 (2H, m), 3,60 (4H, s), 3,18 (2H, bs), 3,12 (2H, bs), 2,40 (3H, s), 2,02 (3H, s).

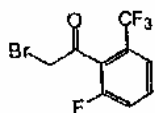
ІЧ (KBr): 3377, 3166, 1633, 1601, 1542, 1425, 1225  $\text{cm}^{-1}$ .

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \times 1\text{H}_2\text{O}$ : C, 56,89; H, 5,27; N, 15,80, S, 14,46. Знайдено: C, 56,98; H, 5,27; N, 15,72, S, 14,35.

Приклад С(99) 4-[4-аміно-5-(2-фтор-6-трифторметилбензоїл)-тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.



Спочатку отримують 2-бром-2'-фтор-6'-трифторметилацетофенон, який має структурну формулу



аналогічно до способу отримання 2-бром-2'-йодацетофенону за прикладом С(12). Із 2'-фтор-6'-(трифторметил)-ацетофенону (745мг, 3,61ммоль) отримують 1,05г жовтого масла, яке використовують без подальшої очистки.

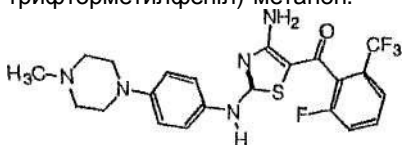
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69-7,52 (2H, m), 7,44-7,35 (1H, m), 4,42 (3H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Ізотіоціанато-бензолсульфонамід та сирий 2-бром-2'-фтор-6'-трифторметилацетофенон утворюють світло-жовту тверду речовину із 21%-вим виходом з точкою плавлення 290-292°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,15 (1H, s), 8,20 (2H, bs), 7,83-7,68 (7H, m), 7,31 (2H, s).

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2\text{F}_4$ : С, 44,35; Н, 2,63; N, 12,17; S, 13,93. Знайдено: С, 44,42; Н, 2,64; N, 12,13; S, 13,94.

Приклад С(100) {4-аміно-2-[4-(4-метилпіперазин-4-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2-фтор-6-трифторметилфеніл)-метанон.



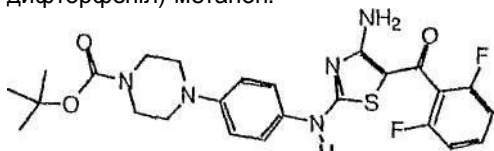
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-метилпіперазин (із прикладу С(70)) та 2-бром-2'-фтор-6'-трифторметилацетофенон (із прикладу С(99)) утворюють сирий продукт, що після перекристалізації із EtOH дає порошок жовтого кольору із 74%-вим виходом з точкою плавлення 155-158°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,62 (1H, s), 8,06 (2H, bs), 7,72-7,62 (3H, m), 7,10 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 6,93 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 3,11 (4H, bs), 2,45 (4H, bs), 2,22 (3H, s).

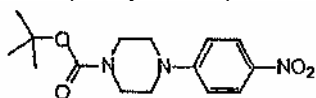
HRFABMS: ( $\text{MH}^+$ ): Обчислено: 480,1481. Знайдено: 480,1468.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OSF}_4$  x 1,0EtOH: С, 54,84; Н, 5,18; N, 13,33; S, 6,10. Знайдено: С, 55,11; Н, 5,11; N, 13,31; S, 6,00.

Приклад (101): 4-аміно-2-[4-(1-трет-бутоксикарбонілпіперазин-4-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл-(2,6-дифторфеніл)-метанон.



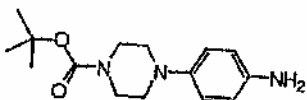
1-трет-бутоксикарбоніл-4-(4-нітрофеніл)-піперазин, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До суспензії 1-(4-нітрофеніл)-піперазину (2,00г, 9,65ммоль) у діоксані (30мл) додають діізопропілетиламін (1,48мл, 10,6ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонат (2,10г, 9,65ммоль). Через 12 годин суміш вливають у воду (100мл) та екстрагують етилацетатом (2x50мл). Об'єднані органічні шари сушать за допомогою  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та концентрують у вакуумі для отримання 2,2г жовтої твердої речовини, яку перекристалізують із суміші етилацетату з гексаном для отримання 2,2г голчастих кристалів, які використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20 (2H, d,  $J=9,3\text{Гц}$ ), 6,82 (2H, d,  $J=9,3\text{Гц}$ ), 3,58-3,64 (4H, m), 3,28-3,44 (4H, m), 1,54 (9H, s).

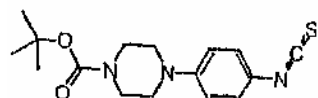
1-(4-Амінофеніл)-4-трет-бутоксикарбонілпіперазин, який має структурну формулу



отримують аналогічно методиці отримання 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-аніліну в прикладі С(70). Із 1-трет-бутоксикарбоніл-4-(4-нітрофеніл)-піперазину отримують світло-коричневий гель із 100%-вим виходом сирої речовини, який використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,84 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 6,67 (2H, d,  $J=8,8\text{Гц}$ ), 3,58 (4H, dd,  $J=5,1, 5,0\text{Гц}$ ), 2,97 (4H, dd,  $J=5,2, 4,8\text{Гц}$ ), 1,52 (9H, s).

1-трет-бутоксикарбоніл-4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазин, який має структурну формулу



отримують аналогічно до отримання 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-1H-імідазолу в прикладі С(41)). Із 1-(4-амінофеніл)-4-трет-бутоксикарбоніл-піперазину отримують кремові голчасті кристали із 87%-вим виходом, які використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,18 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 6,82 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,64 (4H, t,  $J=5,3\text{Гц}$ ), 3,24 (4H, t,  $J=5,3\text{Гц}$ ), 1,54 (9H, s).

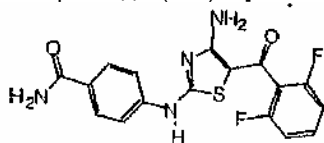
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 1-трет-бутоксикарбоніл-4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазин та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) утворюють сирий продукт, який перекристалізують із EtOH, отримуючи жовту тверду речовину із 67%-вим виходом, з точкою плавлення 140-143°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,67 (1H, s), 8,13 (2H, s), 7,59-7,45 (1H, m), 7,35 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,23-7,13 (2H, m), 6,96 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,46 (4H, bs), 3,07 (4H, s), 1,43 (9H, s).

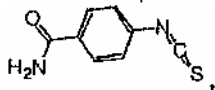
HRFABMS: ( $\text{MH}^+$ ): Обчислено: 516,1881. Знайдено: 516,1900

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{SF}_2$  x 0,8 $\text{H}_2\text{O}$  x 0,8EtOH: С, 56,56; Н, 5,57; N, 12,99; S, 5,95. Знайдено: С, 56,34; Н, 5,54; N, 12,89; S, 5,83.

Приклад С(102) 4-[4-аміно-5-[2,6-дихлорбензоїл]-тіазол-2-іламіно]-бензамід.



4-ізотіоціанатобензамід, який має структурну формулу



отримують за способом McKee et al., J. Am. Chem. Soc, vol. 48 (1946), pp. 2506-2507. До розчину 4-амінобензаміду (5,00г, 36,7ммоль) у воді (60мл) та 38%-ному водному розчині соляної кислоти (15мл) додають тіофосген (3,08мл, 40,4ммоль). Приблизно через 30 хвилин результуючий білий осад фільтрують, промивають водою та осушують у високому вакуумі для отримання 4,66г (78%-вий вихід білого порошку, який використовують без подальшої очистки).

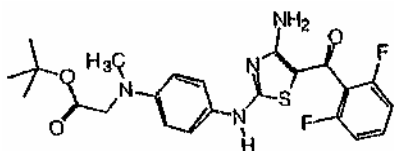
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,08 (1H, bs), 7,94 (2H, d, J=8,7Гц), 6,53 (2H, d, J=8,7Гц), 7,51 (1H, bs).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-ізотіоціанатобензамід та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) утворюють тверду речовину жовтого кольору із 26%-вим виходом з точкою плавлення 297-298°C.

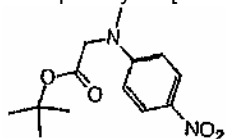
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,07 (1H, s), 8,22 (2H, bs), 7,91 (1H, s), 7,88 (2H, d, J=8,7Гц), 7,66 (2H, d, J=8,7Гц), 7,6-7,50 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,27-7,18 (2H, m).

Аналітично обчислено для C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>4</sub>O<sub>2</sub>SF<sub>2</sub>: C, 54,54; H, 3,23; N, 14,97; S, 8,57. Знайдено: C, 54,27; H, 3,27; N, 14,68; S, 8,35.

Приклад С(103): трет-Бутил-((4-[4-аміно-5-(2,6-дифторбензоїл)-тіазол-2-іламіно]-феніл)-метиламіно)-ацетат.



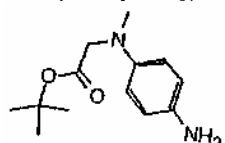
трет-Бутил[метил-(4-нітрофеніл)-аміно]-ацетат, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До розчину гідрохлориду трет-бутильного естеру саркозину (2,0г, 11ммоль) у ДМСО (6мл) додають 4-фтор-нітробензол (1,6мл, 11ммоль) та триетиламін (3,40г, 24ммоль). Результуючу суміш нагрівають до 100°C протягом 12 годин. Результуючу жовту суспензію залишають остигати, потім розбавляють водою (100мл) та екстрагують ефіром (2X100мл). Об'єднані органічні шари осушують за допомогою MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують у вакуумі для отримання жовтих голчастих кристалів, які перекристалізують із суміші ефіру з гексаном для отримання 2,0г жовтих голчастих кристалів, які використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (2H, d, J=9,3Гц), 6,62 (2H, d, J=9,7Гц), 4,08 (2H, s), 3,20 (3H, s), 1,42 (9H, s),

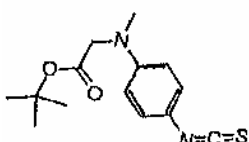
трет-Бутил-[(4-амінофеніл)-метиламіно]ацетат, який має структурну формулу



отримують аналогічно методиці отримання 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-аніліну в прикладі С(70). Із трет-бутил[метил-(4-нітрофеніл)-аміно]-ацетату отримують червоне масло із 95%-вим виходом сирової речовини, яке використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,60-6,80 (4H, m), 4,08 (2H, s), 3,20 (2H, bs), 3,80 (2H, s), 2,82 (3H, s), 1,42 (9H, s).

1-трет-Бутил-[(4-ізотіоціанатофеніл)-метиламіно]-ацетат, який має структурну формулу



отримують аналогічно до отримання 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-1H-імідазолу в прикладі С(41)). Із 1-трет-бутил-[(4-ізотіоціанатофеніл)-метиламіно]ацетату отримують світло-коричневу тверду речовину із 98%-вим виходом, які використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10 (2H, d, J=9,1Гц), 6,52 (2H, d, J=9,1Гц), 3,90 (2H, s), 1,30 (9H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). трет-Бутил-[(4-ізотіоціанатофеніл)-метиламіно]-ацетат та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) утворюють кремний порошок із 34%-вим виходом, з точкою плавлення 200,0-200,5°C.

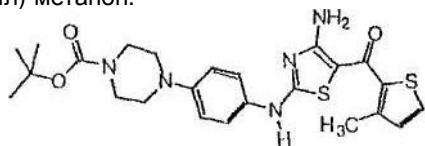
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,44-7,56 (1H, t), 7,10-7,30 (4H, t), 6,62 (2H, d, J=9,0Гц), 4,08 (2H, s), 2,95 (3H, s), 1,32 (9H, s).



ІЧ (KBr): 3248, 3142, 2978, 1725, 1619, 1537, 1466, 1231  $\text{cm}^{-1}$ .

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : C, 58,22; H, 5,10, N, 11,81; S, 6,76. Знайдено: C, 58,27, H, 5,11; N, 11,53; S, 6,63.

Приклад C(104): 4-аміно-2-[4-(1-трет-бутоксикарбонілпіперазин-4-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл-(3-метил-2-іл)-метанон.



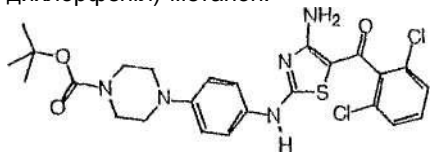
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). 1-трет-бутоксикарбоніл-4-(4-ізоціанатофеніл)-піперазин (із прикладу C(101)) та 2-бромацетил-3-метилтіофен (із прикладу C(19)) утворюють після перекристалізації із EtOAc/гексану 387мг жовтої твердої речовини із 52%-вим виходом, з точкою плавлення 175-176°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,00-6,85 (4H, m), 3,62 (4H, dd,  $J=5,3$ , 5,0Гц), 3,18 (4H, dd,  $J=5,3$ , 5,0Гц), 2,48 (3H, s), 1,42 (9H, s).

ІЧ (KBr): 3260, 2978, 1725, 1684, 1601, 1531, 1419, 1231  $\text{cm}^{-1}$ .

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ : C, 57,68; H, 5,85, N, 14,02; S, 12,83. Знайдено: C, 57,74, H, 5,82, N, 13,95; S, 12,95.

Приклад C(105): 4-аміно-2-[4-(1-трет-бутоксикарбонілпіперазин-4-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл-(2,6-дихлорфеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). 1-трет-бутоксикарбоніл-4-(4-ізоціанатофеніл)-піперазин (із прикладу C(101)) та 2-бром-2',6'-дихлорацетофенон (із прикладу C(52)) утворюють сирій продукт, який очищають колоночною флеш-хроматографією із  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5:97,5) як елюентом та азеотропною перегонкою із гексанами для отримання жовтої твердої речовини із 90%-вим виходом, з точкою плавлення 165-167°C.

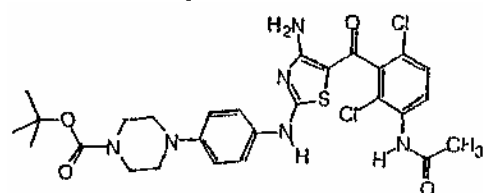
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,22 (2H, d,  $J=9,0$ Гц), 6,92 (2H, d,  $J=9,0$ Гц), 3,60 (4H, m), 3,18 (4H, m), 1,42 (9H, s).

ІЧ (KBr): 3401, 3271, 2966, 1689, 1607, 1542, 1460, 1225  $\text{cm}^{-1}$ .

HRFABMS: Обчислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{Cl}_2\text{S}$  ( $\text{MH}^+$ ): 548,1290. Знайдено: 548,1270.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{Cl}_2\text{S} \times \text{C}_6\text{H}_{14}$ : C, 55,23; H, 5,07, N, 12,58; Cl, 12,74; S, 5,76. Знайдено: C, 55,34, H, 5,28, N, 12,29; Cl, 12,48; S, 5,58.

Приклад C(106): (3-Ацетамідо-2,6-дихлорфеніл)-[4-аміно-2-[4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)-аміно]тіазол-5-іл]-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). 1-трет-бутоксикарбоніл-4-(4-ізоціанатофеніл)-піперазин (із прикладу C(101)) та N-(3-бромацетил-2,4-дихлорофеніл)-ацетамід (із прикладу C(82)) утворюють блідно-жовту тверду речовину із 57%-вим виходом, з точкою плавлення 248-250°C.

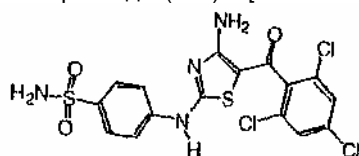
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,20 (2H, d,  $J=9,0$ Гц), 6,92 (2H, d,  $J=9,0$ Гц), 3,54-3,66 (4H, m), 3,12-3,22 (4H, m), 2,28 (3H, s), 1,42 (9H, s).

ІЧ (KBr): 3377, 3271, 3177, 2978, 1672, 1548, 1437, 1290, 1231  $\text{cm}^{-1}$ .

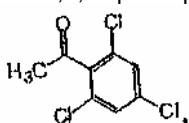
HRFABMS: Обчислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{H}_6\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{MH}^+$ ): 605,1505. Знайдено: 605,1528.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S} \times 1,3\text{H}_2\text{O}$ : C, 51,56; H, 5,22, N, 13,36; Cl, 11,27; S, 5,10. Знайдено: C, 51,50, H, 5,18, Cl, 11,15; N, 13,19; S, 4,99.

Приклад C(107) 4-[4-аміно-5-(2,4,6-трихлорбензоіл)-тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.



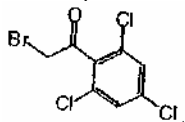
2,4,6-трихлорацетофенон, який має структурну формулу



отримують за модифікованою методикою Reynolds et al., Org. Syn. Coll., vol. IV. (1963) pp. 708-710. До стружки Mg (283мг, 11,3ммоль) та EtOH (0,25мл) додають  $\text{CCl}_4$  (11мкл). Реакція, яка виникла в результаті цього, згасла, до додавання розчину діетилмалонату (1,71мл, 11,33ммоль) у EtOH (0,91мл) з такою швидкістю, щоб підтримати її. Через 30 хвилин суміш нагрівають з зворотним холодильником для

витрачання Mg протягом 1 години і залишають остигати. Тверду масу суспендують в ефірі (25мл) та обережно додають розчин 2,4,6-трихлорбензоїлхлориду (2,50г, 10,3мл) у ефірі (5мл). Через 3 дні обережно додають розчин сірчаної кислоти (0,6мл) у воді (10мл) для розчинення твердих залишків та екстрагують ефіром (2x10мл). Екстракти осушують за допомогою  $MgSO_4$  та випарюють до отримання каламутного масла, яке поміщають в HOAc (3мл),  $H_2O$  (2мл) та сірчану кислоту (0,33мл) та нагрівають з зворотним холодильником. Через 7,5 годин суміші дають остигнути протягом ночі. Потім суміш підлугують за допомогою 1N NaOH (35мл) та екстрагують ефіром. Об'єднані ефірні шари осушують за допомогою  $MgSO_4$  та випарюють до отримання 1,80г (78%-вий вихід) білої твердої речовини, яку використовують без подальшої очистки (описана вище у Baker et al., J. Chem. Soc. (1941), pp. 796-802).

2-бром-2',4',6'-трихлорметилацетофенон, який має структурну формулу



аналогічно до способу отримання 2-бром-2'-йодацетофенону за прикладом C(12). Із сирого 2',4',6'-трихлорацетофенону отримують 1,27г (94%-вий вихід) золотих кристалів, які використовують без подальшої очистки, (описаний вище у Baker et al., J. Chem. Soc. (1941), pp. 796-802).

$^1H$  ЯМР  $\delta$  7,42 (2H, s), 4,42 (2H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1) за винятком того, що застосовують надлишок трет-бутоксиду калію (2,2екв.). 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамід та 2-бром-2',4',6'-трихлорацетофенону утворюють темно-коричневу смолу, яку очищають колоночного флеш-хроматографією з 10%-вим MeOH:CHCl<sub>3</sub> та осаджують із MeOH/CHCl<sub>3</sub> для отримання 96мг (21%-вий вихід) аморфної блідо-жовтої твердої речовини.

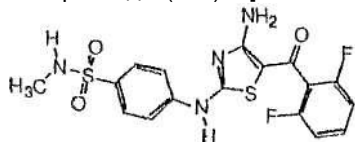
$^1H$  ЯМР (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,87 (4H, dd, J=14,6, 9,0Гц), 7,60 (2H, s).

IR (KBr): 3312, 1593, 1545, 1459, 1421, 1161 cm<sup>-1</sup>.

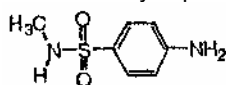
ESI/MS (MH<sup>+</sup>): 477/479/481. (M<sup>+</sup>): 475/477/479

Аналітично обчислено для C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C, 40,22; H, 2,32; N, 11,73; Cl, 22,26; S, 13,42. Знайдено: C, 40,12; H, 2,34; N, 11,56; Cl, 22,41; S, 13,43.

Приклад C(108) 4-[4-аміно-5-(2,6-трихлорбензоїл)-тіазол-2-іламіно]-N-метилбензолсульфонамід.

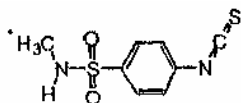


Спочатку отримують 4-аміно-N-метилбензолсульфонамід, який має структурну формулу



наступним чином. N-метил-4-нітробензолсульфонамід (2,58г, 11,9ммоль; за методикою Khanna et al., J. Med. Chem., vol. 40. (1997) pp. 1619-1633 та 10%-вий паладій на вуглєці (250мг) у MeOH (60мл) перемішують в атмосфері H<sub>2</sub> протягом 2 годин та фільтрують. Фільтрат концентрують під вакуумом для отримання 2,17г (98%-вий вихід) безбарвних голчастих кристалів, які за даними  $^1H$  ЯМР були описані в літературі (див. наприклад, Khanna et al., J. Med. Chem., vol. 40. (1997) pp. 1619-1633), які використовують без подальшої очистки.

4-ізотіоціанато-N-метилбензолсульфонамід, який має структурну формулу



отримують аналогічно до способу отримання 4-ізотіоціанатобензаміду за прикладом C(102). Із 4-аміно-N-метилбензолсульфонамідом (2,17г, 11,7ммоль) отримують 2,10г (79%-вий вихід) білого пилючого порошку, який використовують без подальшої очистки.

$^1H$  ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,83 (2H, d, J=8,4Гц), 7,65 (2H, d, J=8,4Гц), 7,61 (1H, q, J=4,9Гц), 2,43 (3H, d, J=4,9Гц).

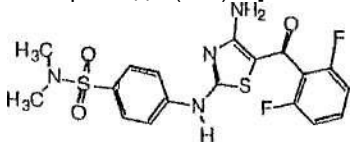
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). 4-ізотіоціанато-N-метилбензолсульфонамід та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу C(79)) утворюють сирий продукт, який екстрагують 10%-вим i-PrOH/CHCl<sub>3</sub> та очищають колон очною хроматографією з 5%-вим MeOH:CHCl<sub>3</sub> для отримання аморфного жовтого порошку з виходом 41%, що рокладається при температурі вище 200°C.

$^1H$  ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11,23 (1H, s), 8,33 (2H, bs), 7,81 (2H, d, J=8,5Гц), 7,54 (2H, d, J=8,5Гц), 7,63-7,41 (1H, m), 7,39 (1H, q, J=5,0Гц), 7,23 (2H, t, J=7,1Гц), 2,41 (3H, d, J=5,0Гц)

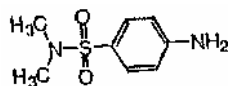
HRFAMBS (MH<sup>+</sup>): Обчислено: 425,0554. Знайдено: 425,0566.

Аналітично обчислено для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>F<sub>2</sub> x 0,5CH<sub>3</sub>OH: C, 47,72; H, 3,66; N, 12,72; S, 14,56. Знайдено: C, 47,56; H, 3,52; N, 12,72; S, 14,77.

Приклад C(109) 4-[4-аміно-5-(2,6-дифторбензоїл)-тіазол-2-іл-аміно]-N,N-диметилбензолсульфонамід.

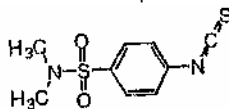


4-Аміно-N,N-диметилбензолсульфонамід, який має структурну формулу



отримують наступним чином. Неочищений N,N-диметил-4-нітро-бензолсульфонамід (3,89г, 16,9ммоль; за методикою Khanna et al., J. Med Chem., vol. 40. (1997) pp. 1619-1633, 10%-вий паладій на вуглеці (800мг), MeOH (80мл) та ТГФ (200мл) перемішують в атмосфері  $H_2$  протягом 6 годин та фільтрують. Фільтрат концентрують під вакуумом для отримання 3,68г твердої речовини жовтого кольору, яка за даними  $^1H$  ЯМР, була аналогічна із описаною в літературі (див. наприклад, Khanna et al., J. Med Chem., vol. 40. (1997) pp. 1619-1633), яку використовують без подальшої очистки.

4-Ізотіоціанато-N,N-диметилбензолсульфонамід, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До розчину 4-аміно-N,N-диметил-бензолсульфонамід (2,00г, 10ммоль) у ацетоні (50мл) при 5-10°C додають одночасно розчин тіофосгену (0,91мл, 12ммоль) у ацетоні (20мл) та 25% водний розчин  $Na_2CO_3$  (10мл). Через 5 хвилин при 5-8°C суміші дають нагрітись та перемішують при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 години. Розчинник випарюють та потім додають воду (70мл). Результуючий світло-жовтий осад фільтрують, промивають водою та осушують під вакуумом для отримання 2,35г (97%-вий вихід) білого порошку, який використовують без подальшої очистки.

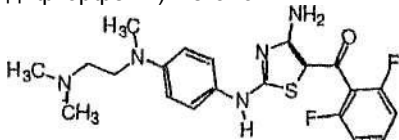
$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,82 (2H, d,  $J=8,4$ Гц), 7,69 (2H, d,  $J=8,4$ Гц), 2,63 (6H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). 4-Ізотіоціанато-N,N-диметилбензолсульфонамід та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу C(79)) утворюють сиру тверду речовину коричневого кольору, яку перекристалізують із EtOH для отримання світло-коричневих кристалів із 52%-вим виходом із точкою плавлення 240-242°C.

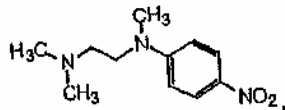
$^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,24 (1H, s), 8,14 (2H, bs), 7,84 (2H, d,  $J=8,8$ Гц), 7,72 (2H, d,  $J=8,8$ Гц), 7,62-7,49 (1H, m), 7,23 (1H, d,  $J=7,9$ Гц), 7,20 (1H, d,  $J=8,0$ Гц), 2,59 (6H, s).

Аналитично обчислено для  $C_{18}H_{16}N_4O_3S_2F_2$ : C, 49,31; H, 3,68; N, 12,78; S, 14,63. Знайдено: C, 49,29; H, 3,71; N, 12,68; S, 14,50.

Приклад C(110) (4-аміно-2-{4-[(2-диметиламіноетил)-метиламіно]-феніламіно}-тіазол-5-іл)-(2,6-дифторфеніл)-метанон.



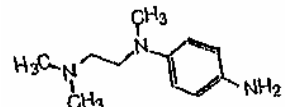
Спочатку отримують N-(4-нітрофеніл)-N,N',N'-триметилетан-1,2-діамін, який має структурну формулу



аналогічно способу отримання трет-бутил[метил-(4-нітрофеніл)-аміно]-ацетату в прикладі C(103). Із 4-фторнітробензолу та N,N,N'-триметилетилетандіаміну отримують коричневе масло із 87%-вим виходом, яке використовують без подальшої очистки.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,14 (2H, d,  $J=9,6$ Гц), 6,64 (2H, d,  $J=9,3$ Гц), 3,58 (2H, t,  $J=7,5$ Гц), 3,12 (3H, s), 2,52 (2H, t,  $J=7,5$ Гц), 2,32 (6H, s).

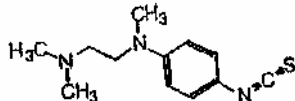
N-(4-амінофеніл)-N,N',N'-етан-1,2-діамін, який має структурну формулу



отримують аналогічно способу отримання 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-аніліну в прикладі C(70). Із N-(4-нітрофеніл)-N,N,N'-триметилетан-1,2-діаміну отримують червоно-коричнєве масло із 92%-вим виходом, яке використовують без подальшої очистки.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  6,62 (4H, s), 3,30 (2H, dd,  $J=7,6$ , 7,4Гц), 2,85 (3H, s), 2,47 (2H, dd,  $J=7,7$ , 7,2Гц), 2,32 (6H, s).

N-(4-Ізотіоціанатофеніл)-N,N',N'-триметилетан-1,2-діаміні, який має структурну формулу



Отримують аналогічно способу отримання 1-(4-ізотіоціанато-феніл)-1H-імідазолу в прикладі C(41). Із N-(4-амінофеніл)-N,N',N'-етан-1,2-діаміну отримують коричневе масло із 75%-вим виходом, яку використовують без подальшої очистки.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,13 (2H, d,  $J=8,8$ Гц), 7,01 (2H, d,  $J=8,2$ Гц), 3,99 (2H, dd,  $J=7,6$ , 7,1Гц), 3,15 (1H, bs), 3,02 (3H, s), 2,80 (6H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). N-ізотіоціанатофеніл)-N,N',N'-триметилетан-1,2-діамін, та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу C(79)) утворюють сирий продукт, який очищують колоночною флеш-хроматографією з покроковим градієнтом MeOH: $CH_2Cl_2$  (2,5:97,5-10:90) для отримання жовтої твердої речовини із 55%-вим виходом, з точкою плавлення 96-98°C.

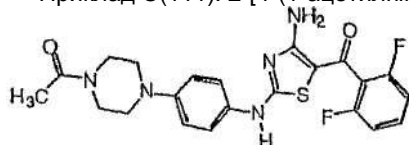
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  7,42-7,55 (1H, m), 7,10-7,24 (4H, m), 6,64 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 2,90 (3H, s), 2,38 (2H, dd,  $J=7,2, 6,5\text{Гц}$ ), 2,18 (6H, s).

ІЧ (KBr): 3394, 3180, 2948, 2828, 1620, 1546, 1523, 1466  $\text{cm}^{-1}$ .

HRFABMS: Обчислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS}$  ( $\text{MH}^+$ ): 435,1670. Знайдено: 432,1658.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS} \times 0,4\text{H}_2\text{O}$ : C, 57,49; H, 5,47; N, 15,96; S, 7,31. Знайдено: C, 57,36; H, 5,45; N, 15,77; S, 7,27.

Приклад С(111): 2-[4-(1-ацетилпіперазин-4-іл)-феніламіно]-4-тіазол-5-іл-(2,6-дифторфеніл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 1-ацетил-4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазин (із прикладу С(97)) та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) утворюють кремову тверду речовину (320мг) із 66%-вим виходом, з точкою плавлення  $298^\circ\text{C}$ .

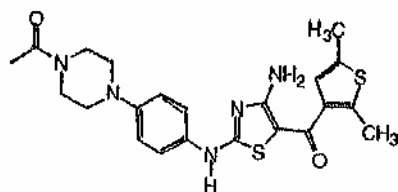
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,44-7,58 (1H, m), 7,36 (2H, bd,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 7,18 (2H, dd,  $J=8,1, 7,5\text{Гц}$ ), 6,95 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,58 (4H, bs), 3,00-3,20 (4H, m), 2,05 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3389, 3154, 1607, 1601, 1542, 1419, 1219, 1231  $\text{cm}^{-1}$ .

HRFABMS: Обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 480,1282. Знайдено: 480,1266.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}_2\text{S} \times 0,3\text{H}_2\text{O}$ : C, 57,08; H, 4,70; N, 15,13; S, 6,93. Знайдено: C, 56,95; H, 4,74; N, 15,16; S, 6,82.

Приклад С(112): 2-[4-(1-Ацетилпіперазин-4-іл)-феніламіно]-4-аміно-тіазол-5-іл-(2,5-диметилтіофен-3-іл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 1-Ацетил-4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазин (із прикладу С(97)) та 3-бромацетил-2,5-диметилтіофен (із прикладу С(50)) утворюють світло-кремову тверду речовину (200мг) із 53%-вим виходом, з точкою плавлення  $282-283^\circ\text{C}$ .

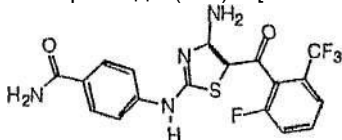
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,42 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 6,98 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 6,82 (1H, s), 3,60 (4H, bs), 3,02-3,20 (4H, m), 2,46 (3H, bs), 2,38 (3H, s), 2,05 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3401, 3166, 1637, 1601, 1542, 1425, 1231  $\text{cm}^{-1}$ .

HRFABMS: Обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$  ( $\text{MH}^+$ ): 456,1528. Знайдено: 456,1510.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 57,87; H, 5,74; N, 15,34; S, 14,05. Знайдено: C, 57,85; H, 5,53; N, 15,23; S, 14,20.

Приклад С(113) 4-[4-амію-5-(2-фтор-6-трифторометилбензоїл)-тіазол-2-іламіно]-бензамід.



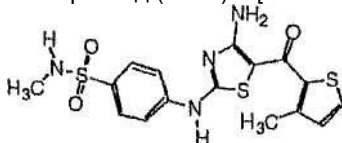
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-Ізотіоціанатобензамід (із прикладу С(102)) та 2-бром-2'-фтор-6'-трифторметилацетофенон (із прикладу С(99)) утворюють сирий продукт, яким очищають колоночною флеш-хроматографією з покроковим градієнтом 8-10%  $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$  для отримання аморфної жовтої твердої речовини із 14%-вим виходом, яка розкладається при температурі вище  $145^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (1H, bs), 8,10 (2H, bs), 7,94-7,82 (3H, m), 7,74-7,62 (5H, m), 7,30 (1H, s).

HRFABMS ( $\text{MH}^+$ ): Обчислено: 425,0695. Знайдено: 425,0709.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{SF}_4 \times 0,9\text{EtOH}$ : C, 51,05; H, 3,76; N, 12,03; S, 6,88. Знайдено: C, 51,14; H, 3,78; N, 12,36; S, 6,79.

Приклад (С114) 4-[4-амію-5-(3-метилтіофен-2-карбоніл)-тіазол-2-іламіно]-N-метилбензолсульфоамід.



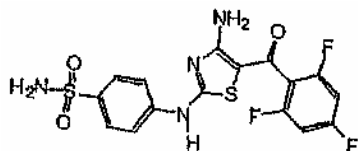
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-ізотіоціанато-N-метилбензолсульфонамід (із прикладу С(108)) та 2-бромацетил-3-метилтіофен (із прикладу С(19)) утворюють жовту тверду речовину із 57%-вим виходом, із точкою плавлення  $197,0-199,5^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,19 (1H, s), 8,24 (2H, bs), 7,86 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 7,75 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 7,65 (1H, d,  $J=5,0\text{Гц}$ ), 7,36 (1H, q,  $J=6,1\text{Гц}$ ), 7,03 (1H, d,  $J=5,0\text{Гц}$ ), 2,42 (3H, s), 2,41 (3H, d,  $J=6,1\text{Гц}$ ).

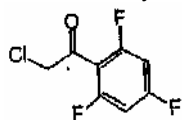
HRFABMS ( $\text{MH}^+$ ): Обчислено: 409,0463. Знайдено: 409,0474.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3 \times 0,4\text{H}_2\text{O}$ : C, 46,23; H, 4,07; N, 13,48; S, 23,14. Знайдено: C, 46,28; H, 3,98; N, 13,38; S, 23,08.

Приклад С(115): 4-[4-аміно-5-(2,4,6-трифторбензоїл)-тіазол-2-іламіно]-бензолсульфонамід.



Спочатку отримують 2-хлор-2',4',6'-трифторацетофенон, який має структурну формулу



наступним чином. До розчину 1,3,5-трифторбензолу (5,17мл, 50,0ммоль) у дихлоретані (12,5мл), що механічно перемішують, поступово протягом 15 хвилин обережно додають  $\text{AlCl}_3$  (13,4г, 115ммоль). При цьому спостерігають закипання із поштовхами та виділення газоподібного  $\text{HCl}$ . Суміш нагрівають з зворотним холодильником та по краплях додають хлорацетилхлорид (6,20г, 4,37мл, 55,0ммоль) кожні 45 хвилин. Через 6 годин кип'ятіння із зворотним холодильником суміш залишають остигнути протягом 12 годин, потім її наливають на крижано-водне сало (~200мл) та екстрагують ефіром (3x50мл). Об'єднані ефірні шари промивають 10%-вим водним розчином соляної кислоти (2x30мл), 1Н водним розчином  $\text{NaOH}$  (3x30мл) та розсолон (25мл), осушують  $\text{MgSO}_4$  та випаровують для отримання 5,28г (51%-вий вихід) жовтої твердої речовини, яку використовують без подальшої очистки (Аналітичну пробу перекристалізують із ефіру/гексану для отримання жовтих мікрокристалів із точкою плавлення 43-45°C).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,81 (2H, t,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 4,54 (2H, s).

ІЧ (KBr): 1721, 1637, 1616, 1447, 1201, 1128, 1045  $\text{cm}^{-1}$ .

Обчислено для  $\text{C}_8\text{H}_4\text{ClF}_3\text{O}$ : C, 46,07; H, 1,93; Cl, 17,00. Знайдено: C, 45,92; H, 1,95; Cl, 16,97.

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1) за виключенням того, що застосовують надлишок трет-бутоксиду калію (2,2 екв.). 4-Ізотіоціанатобензолсульфонамід та 2-бром-2',4',6'-трифторацетофенону утворюють червоно-коричневу тверду речовину, яку очищають колоночного флеш-хроматографією з 5%-вим  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  як елюентом. Осадженням слідовою кількістю гексану у  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  отримують 70мг (33%-вий вихід) аморфного жовтого порошку, що розкладається при температурі вище 148°C.

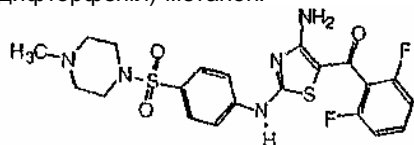
$^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,91 (1H, s), 7,88 (4H, dd,  $J=14,9$ , 6,9Гц), 6,99 (2H, dd,  $J=9,0$ , 7,5Гц).

ІЧ (KBr): 3278, 1602, 1549, 1425, 1155  $\text{cm}^{-1}$ .

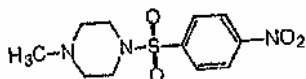
HRFABMS. Обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$  ( $\text{MH}^+$ ): 429,0303. Знайдено: 429,0315.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2 \times 1,1\text{H}_2\text{O}$ : C, 42,87; H, 2,97; N, 12,50; S, 14,31;. Знайдено: C, 42,98; H, 2,73; N, 12,12; S, 14,48.

Приклад С(116) {4-аміно-2-[4-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,6-дифторфеніл)-метанон.

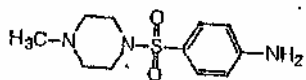


Спочатку отримують 1-метил-4-(4-нітробензолсульфоніл)-піперазин, який має структурну формулу



аналогічно способу отримання N-метил-4-нітробензолсульфонамід в прикладі С(108) за методикою Khanna et al., J. Med. Chem., vol. 40. (1997) pp. 1619-1633. Із 4-нітробензолсульфонілхлориду та 1-метилпіперазину отримують 5,1г (88%-вий вихід) жовтої твердої речовини, яку використовують без подальшої очистки.

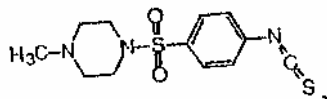
4-(4-Метилпіперазин-1-сульфоніл)-анілін, який має структурну формулу



отримують аналогічно способу отримання N-метил-4-аміно-бензолсульфонамід в прикладі С(108). Із 1-метил-4-(4-нітро-бензолсульфоніл)-піперазину отримують сіру тверду речовину (99%-вий вихід), яку використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,37 (2H, d,  $J=8,8\text{Гц}$ ), 6,67 (2H, d,  $J=8,8\text{Гц}$ ), 6,16 (2H, bs), 3,30 (4H, bs), 3,03 (4H, bs), 2,58 (3H, s).

1-(4-Ізотіоціанатобензолсульфоніл)-4-метилпіперазин, який має структурну формулу



отримують аналогічно способу отримання 4-ізотіоціанатобензаміду в прикладі С(102). Із 4-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)-аніліну отримують 1,1г білих кристалів (94%-вий вихід), які використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74 (2H, d,  $J=8,6\text{Гц}$ ), 7,35 (2H, d,  $J=8,6\text{Гц}$ ), 3,27 (4H, bs), 2,77 (4H, bs), 2,47 (3H, s).

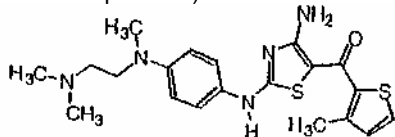
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Із 1-(4-ізотіоціанатобензолсульфоніл)-4-метилпіперазину та 2-бром-2',6'-трифторацетофенону (із прикладу С(79)) утворюють тверду речовину жовтого кольору із 69%-вим виходом із точкою плавлення 172-174°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,23 (1H, bs), 8,21 (2H, bs), 7,84 (2H, d, J=8,8Гц), 7,69 (2H, d, J=8,8Гц), 7,62-7,49 (1H, m), 7,22 (1H, d, J=7,8Гц), 7,19 (1H, d, J=8,1Гц), 2,87 (4H, t, J=4,5Гц), 2,35 (4H, t, J=4,5Гц), 2,13 (3H, s).

HRPAMBS (MH<sup>+</sup>): Обчислено: 494,1132. Знайдено: 494,1120.

Аналітично обчислено для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>F<sub>2</sub> x 0,1H<sub>2</sub>O x 0,5CH<sub>3</sub>OH: C, 50,50; H, 4,57; N, 13,70; S, 12,54. Знайдено: C, 50,34; H, 4,39; N, 13,51; S, 12,63.

Приклад C(117) (4-аміно-2-{4-[(2-диметиламіноетил)-метиламіно]-феніламіно}-тіазол-5-іл)-(3-метилтіофен-2-іл)-метанон.



Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). N-(4-ізотіоціанатофеніл)-N,N',N'-триметилетан-1,2-діамін (із прикладу C(19)) та 2-бромацетил-3-метилтіофен (із прикладу C(19)) після очистки колоночного флеш-хроматографією з елюентом MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:95) отримують жовту піну із 70%-вим виходом.

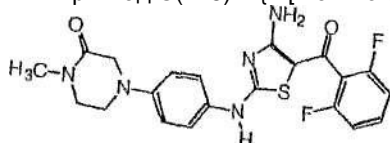
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,22 (1H, d, J=5,0Гц), 7,16 (2H, d, J=9,0Гц), 6,72 (1H, d, J=5,0Гц), 6,58 (2H, d, J=9,0Гц), 3,44 (2H, dd, J=7,7, 7,4Гц), 3,00 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,3 (6H, s).

ІЧ (KBr): 3377, 3269, 2937, 2821, 1609, 1543, 1518, 1423 см<sup>-1</sup>.

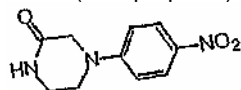
HRFABMS: Обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>): 416,1579. Знайдено: 416,1594.

Аналітично обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>x 1H<sub>2</sub>O: C, 55,40; H, 6,28; N, 16,15; S, 14,71. Знайдено: C, 55,43; H, 5,94; N, 16,37; S, 14,57.

Приклад C(118) 4-{4-[4-аміно-5-(2,6-дифторбензоіл)-тіазол-2-іламіно]-феніл}-1-метилпіперазин-2-он.



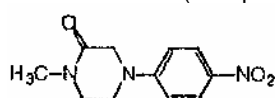
4-(4-нітрофеніл)-піперазин-2-он, який має структурну формулу



отримують аналогічно способу отримання трет-бутил-[метил-(4-амінофеніл)-аміно]-ацетату в прикладі C(103). Із піперазин-2-ону (Aspinall et al., J. Amer. Chem. Soc, vol. 62 (1940), pp. 1202-1204) та 4-фторнітробензолу отримують жовту тверду речовину із 63%-вим виходом, яку використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (2H, d, J=8,8Гц), 6,80 (2H, d, J=9,2Гц), 6,38 (1H, bs), 4,10 (2H, s), 3,74-2,52 (4H, m).

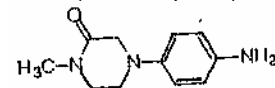
1-Метил-4-(4-нітрофеніл)-піперазин-2-он, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До суспензії 4-(4-нітрофеніл)-піперазин-2-ону (500мг, 2,26ммоль) у ТГФ (5мл) додають NaH (60мг, 2,5ммоль). Суміш охолоджують до 0°C, потім додають йодметан (162мкл, 2,59ммоль), та потім дають нагрітись до температури оточуючого середовища. Через 12 годин розчинник вилучають під вакуумом для отримання жовтої смоли, яку оброблюють водою. Результуючий жовтий осад фільтрують, промивають водою та осушують під високим вакуумом протягом декількох годин до отримання 420мг (79%-вий вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (2H, d, J=9,4Гц), 6,78 (2H, d, J=9,4Гц), 4,08 (2H, s), 3,68 (2H, dd, J=4,7, 3,6Гц), 3,54 (2H, dd, J=4,9, 3,7Гц), 3,02 (3H, s).

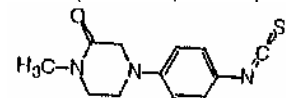
4-(4-амінофеніл)-1-метилпіперазин-2-он, який має структурну формулу



отримують аналогічно методиці отримання 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-аніліну в прикладі C(70). Із 1-Метил-4-(4-нітрофеніл)-піперазин-2-ону отримують коричневу смолу, яку використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,78 (2H, d, J=9,0Гц), 6,60 (2H, d, J=9,0Гц), 3,76 (2H, s), 3,44 (2H, dd, J=5,8, 4,9Гц), 3,20 (2H, dd, J=4,9, 4,0Гц), 3,02 (3H, s).

4-(4-ізотіоціанатофеніл)-1-метилпіперазин-2-он, який має структурну формулу



отримують аналогічно до отримання 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-1H-імідазолу в прикладі C(41). Із 4-(4-амінофеніл)-1-метилпіперазин-2-ону отримують кремовий порошок із 85%-вим виходом, які використовують без подальшої очистки.

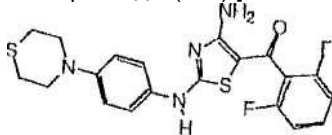
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,18 (2H, d, J=9,0Гц), 6,80 (2H, d, J=9,0Гц), 3,90 (2H, s), 3,50 (4H, bs), 3,70 (3H, s).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). 4-(4-ізотіоціанатофеніл)-1-метилпіперазин-2-он та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу C(79)) утворюють жовту тверду речовину із 77%-вим виходом, з точкою плавлення >300°C.

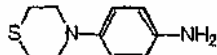
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,60-7,70 (1H, m), 7,48(2H, bd,  $J=8,3\text{Гц}$ ), 7,31 (2H, t,  $J=7,9\text{Гц}$ ), 7,09 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,88 (2H, s), 3,58 (2H, bd,  $J=4,4\text{Гц}$ ), 3,02 (3H, s).

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : C, 56,88; H, 4,32; N, 15,79; S, 7,23. Знайдено: C, 56,81, 11,4,42; N, 15,83; S, 7,31.

Приклад С(119) [4-аміно-2-(4-тіоморфолін-4-ілфеніламіно)-тіазол-5-іл]-(2,6-дифторфеніл)-метанон.

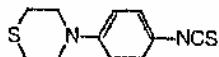


Спочатку отримують 4-тіоморфолш-4-іланілін, який має структурну формулу



наступним чином. 4-(4-нітрофеніл)-тіоморфолін (1,50г, 6,70ммоль; Beach et al., Perkin Trans. 2 (1984), pp. 217-221) та 10%- ний паладій на вуглєці (200мг типу DeGussa у вологому стані, 50%мас.) перемішують у етилацетаті (20мл) та MeOH (20мл) у атмосфері водню протягом ночі та потім фільтрують. Фільтрат концентрують під вакуумом для отримання 1,28г (98%-вий вихід) голчастих кристалів, які використовують без подальшої очистки.

4-(4-ізотіоціанатофеніл)-тіоморфолін, який має структурну формулу



отримують аналогічно способу отримання 4-ізотіоціанато-N,N-диметилбензолсульфонаміду в прикладі С(109). Із 4-тіоморфолін-4-іланіліну отримують жовтий порошок із 83%-вим виходом.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,13 (2H, d,  $J=9,1\text{Гц}$ ), 6,79 (2H, d,  $J=9,1\text{Гц}$ ), 3,59 (4H, ddd,  $J=5,2, 5,0, 2,6\text{Гц}$ ), 2,72 (4H, ddd,  $J=5,2, 5,0, 2,6\text{Гц}$ ).

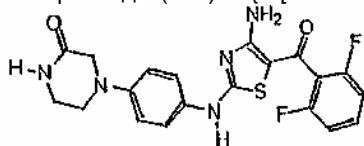
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-(4-ізотіоціанатофеніл)-тіоморфолін та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) утворюють жовтий порошок із 51%-вим виходом, з точкою плавлення 128-130°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,64 (1H, s), 8,12 (2H, bs), 7,56-7,44 (1H, m), 7,30 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,18 (1H, d,  $J=7,7\text{Гц}$ ), 7,15 (1H, d,  $J=8,1\text{Гц}$ ), 6,91 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,47 (2H, dd,  $J=5,1, 5,0\text{Гц}$ ), 2,65 (2H, dd,  $J=5,1, 5,0\text{Гц}$ ).

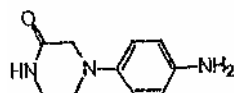
HRFABMS: ( $\text{MH}^+$ ): Обчислено: 433,0968. Знайдено: 433,0980.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OSF}_2 \times 0,2\text{H}_2\text{O}$ : C, 55,08; H, 4,25; N, 12,85; S, 14,71. Знайдено: C, 55,02; H, 4,14; N, 12,72; S, 14,53.

Приклад С(120): 4-(4-[4-аміно-5-(2,6-дифторбензоіл)-тіазол-2-іламіно]-феніл)-піперазин-2-он.



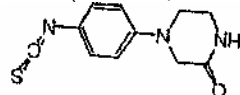
4-(4-амінофеніл)-піперазин-2-он, який має структурну формулу



отримують аналогічно методиці отримання 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-аніліну в прикладі С(70). Із 4-(4-нітрофеніл)-піперазин-2-ону (із прикладу С(115)) отримують коричневе масло із 100%-вим виходом сирової речовини, яке використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,02 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 6,91 (2H, d,  $J=8,8\text{Гц}$ ), 3,81 (2H, s), 3,59 (2H, dd,  $J=5,9, 4,8\text{Гц}$ ), 3,46 (2H, dd,  $J=5,9, 4,8\text{Гц}$ ).

4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазин-2-он, який має структурну формулу



отримують аналогічно до отримання 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-1H-імідазолу в прикладі С(41). Із 4-(4-амінофеніл)-піперазин-2-ону отримують кремову тверду речовину, яку використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,00 (1H, bs), 8,20 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,80 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 4,50 (2H, s), 4,00-4,00 (4H, m).

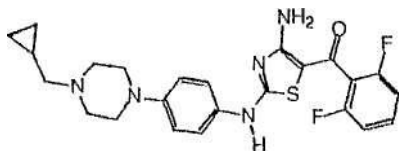
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазин-2-он та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) утворюють жовту тверду речовину із 56%-вим виходом, з точкою плавлення 280-282°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,12 (3H, bs), 8,32-8,44 (1H, m), 8,18 (2H, bd,  $J=6,9\text{Гц}$ ), 8,05 (2H, t,  $J=8,2\text{Гц}$ ), 7,78 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 4,52 (2H, s).

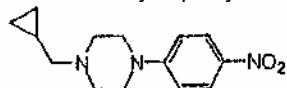
HRFABMS: Обчислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{MH}^+$ ): 430,1149. Знайдено: 430,1138.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \times 0,3\text{H}_2\text{O}$ : C, 55,24; H, 4,08; N, 16,11; S, 7,37. Знайдено: C, 55,24; H, 4,10; N, 15,87; S, 7,34.

Приклад С(121) {4-аміно-2-[4-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,6-дифторфеніл)-метанон.



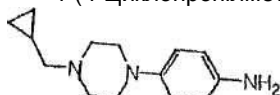
Спочатку отримують 1-Циклопропілметил-4-(4-нітрофеніл)-піперазин, який має структурну формулу



наступним чином. До суспензії 1-(4-нітрофеніл)-піперазину (2,50г, 12,1ммоль) у ДМФ (10мл) додають безводний  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (639мг, 6,03ммоль) та бромметилциклопропіл (585мкл, 6,03ммоль). Суміш нагрівають з зворотним холодильником протягом ночі, потім дають остигнути та розбавляють водою (30мл). Відділений водний шар екстрагують  $\text{CHCl}_3$  (3x50мл). Об'єднані органічні шари осушують  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та концентрують під зниженим тиском для отримання оранжево-коричневої твердої речовини, із якої після очистки колоночною флеш-хроматографією з 2,5%-вим  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  як елюентом отримують 2,65г (84%-вий вихід) жовтої твердої речовини, яку використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (2H, d,  $J=10,7\text{Гц}$ ), 7,11 (2H, d,  $J=9,5\text{Гц}$ ), 3,45 (4H, dd,  $J=5,3, 5,1\text{Гц}$ ), 2,65 (4H, dd,  $J=5,3, 5,1\text{Гц}$ ), 2,29 (2H, d,  $J=6,6\text{Гц}$ ), 0,84-0,98 (1H, m), 0,50-0,58 (2H, m), 0,10-0,15 (2H, m).

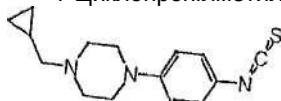
4-(4-Циклопропілметилпіперазин-1-іл)-анілін, який має структурну формулу



отримують аналогічно способу отримання 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-аніліну в прикладі С(70). Із 1-Циклопропілметил-4-(нітрофеніл)-піперазину отримують червону тверду речовину із 99%-вим виходом у необробленому вигляді, яку використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,85 (2H, d,  $J=9,9\text{Гц}$ ), 6,62 (2H, d,  $J=8,8\text{Гц}$ ), 3,42 (2H, bs), 3,10 (4H, dd,  $J=5,1, 4,8\text{Гц}$ ), 2,69 (4H, dd,  $J=5,1, 4,9\text{Гц}$ ), 2,30 (2H, d,  $J=6,5\text{Гц}$ ), 0,90-0,98 (1H, m), 0,50-0,56 (2H, m), 0,10-0,15 (2H, m).

1-Циклопропілметил-4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазин, який має структурну формулу



отримують аналогічно до отримання 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-1H-імідазолу в прикладі С(41)). Із 4-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-аніліну отримують темнокоричнєве масло із 95%-вим виходом, яке використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,80 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 6,68 (2H, d,  $J=9,1\text{Гц}$ ), 3,08 (1H, bs), 2,55 (4H, bs), 2,10 (2H, d,  $J=6,2\text{Гц}$ ), 0,65-0,80 (1H, m), 0,42 (2H, d,  $J=8,0\text{Гц}$ ), 0,00 (2H, d,  $J=4,6\text{Гц}$ ).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Циклопропілметил-4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазин та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) після перекристалізації із EtOH утворюють жовту тверду речовину із 17%-вим виходом, з точкою плавлення 215-218°C.

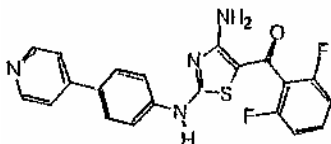
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  10,60 (1H, s), 8,04 (2H, bs), 7,46-7,56 (1H, m), 7,18-7,20 (2H, t), 7,08 (2H, dd,  $J=8,0, 7,7\text{Гц}$ ), 6,82 (2H, d,  $J=9,1\text{Гц}$ ), 2,98-3,03 (4H, m), 2,47 (4H, bs), 2,12 (2H, d,  $J=6,6\text{Гц}$ ), 0,72-0,78 (1H, m), 0,34-0,42 (2H, t), 0,00-0,12 (2H, m).

ІЧ (KBr): 2917, 1920, 1513, 1428  $\text{cm}^{-1}$ .

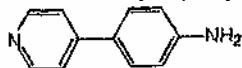
HRFABMS: Обчислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{OSC}$  ( $\text{M}+\text{Cs}^+$ ): 602,0802. Знайдено: 602,0818.

Аналітично обчислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{OSC} \times 0,5\text{H}_2\text{O} \times 0,1\text{EtOH}$ : C, 60,16; H, 5,55; N, 14,49; S, 6,64. Знайдено: C, 59,94; H, 5,24; N, 14,19; S, 6,92.

Приклад С(122) [4-аміно-2-(4-піридин-4-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл)-(2,6-дифторфеніл)-метанон.



Спочатку отримують 4-піридин-4-іланілін, який має структурну формулу



наступним чином. Суміш 4-(4-нітрофеніл)-піридину (600мг, 3,0ммоль; Wang et al., J. Phys. Chem., vol. 99 (1995), pp. 6876-6888) та 10%-вого паладію на вугліці (100мг) у EtOH (210мл) перемішують у атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор фільтрують та фільтрат концентрують під вакуумом для отримання 510мг білої твердої речовини (100%-вий вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (2H, dd,  $J=6,2, 1,6\text{Гц}$ ), 7,51 (2H, d,  $J=8,6\text{Гц}$ ), 7,46 (2H, dd,  $J=6,2, 1,6\text{Гц}$ ), 6,79 (2H, d,  $J=8,6\text{Гц}$ ).

4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піридин, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До 4-піридин-4-іланіліну у ТГФ (35мл) при 0°C додають послідовно та по краплях  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,33мл, 2,4ммоль) та тіофосген (99мкл, 1,29ммоль). Витримують 20 хвилин при 0°C, потім 10хв. при температурі оточуючого середовища, і розчинник випаровують. Осад суспендують у воді,



фільтрують, промивають мінімальною кількістю води та осушують під вакуумом для отримання 240мг коричневої твердої речовини із 96%-вим виходом, яку використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,62 (2H, d, J=6,3Гц), 7,57 (2H, d, J=8,6Гц), 7,45 (2H, d, J=6,3Гц), 7,27 (2H, d, J=8,6Гц).

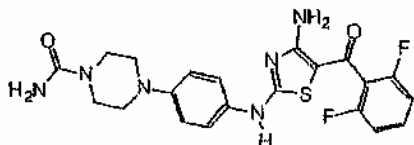
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піридин та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) після перекристалізації із ЕтОН утворюють коричневий порошок із 64%-вим виходом, з точкою плавлення >300°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,08 (1H, s), 8,61 (2H, d, J=6,0Гц), 8,25 (2H, bs), 7,85 (2H, d, J=8,8Гц), 7,73 (2H, d, J=8,8Гц), 7,71 (2H, d, J=6,0Гц), 7,61-7,49 (1H, m), 7,23 (2H, d, J=7,7Гц), 7,20 (1H, d, J=8,1Гц).

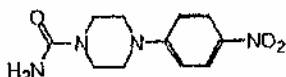
HRFABMS (M<sup>+</sup>): Обчислено: 409,0935. Знайдено: 409,0921.

Аналітично обчислено для C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OSF<sub>2</sub> x 0,4H<sub>2</sub>O x 0,3EtOH: C, 60,41; H, 3,90; N, 13,05; S, 7,47. Знайдено: C, 60,51; H, 3,65; N, 12,69; S, 7,86.

Приклад С(123) {4-аміно-2-[4-(4-карбамоїл-піперазин-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,6-дифторфеніл)-метанон.



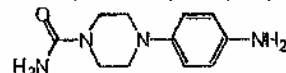
Спочатку отримують 1-карбамоїл-4-(4-нітрофеніл)-піперазин, який має структурну формулу



за методикою Cain et al., J. Med. Chem., vol. 20 (1977). pp. 987-996. 1-(4-нітрофеніл)-піперазин оброблюють ціанатом калію для отримання 705мг (99%-вий вихід) білої твердої речовини, яку використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ 6,71 (2H, d, J=8,6Гц), 6,50 (2H, d, J=8,6Гц), 5,97 (2H, bs), 4,58 (2H, bs), 3,39 (4H, dd, J=5,1, 4,9Гц), 2,82 (4H, dd, J=5,1, 4,9Гц).

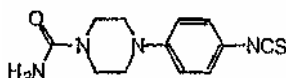
1-(4-амінофеніл)-карбамоїлпіперазин, який має структурну формулу



наступним чином. Суміш амідів 4-(4-нітрофеніл)-піперазин-1-карбонової кислоти (760мг, 3,22ммоль), 10%-вий паладій на вуглеці (120мг) у MeOH (20мл) та ТГФ (20мл) перемішують у атмосфері водню протягом 2 годин. Каталізатор фільтрують та фільтрат концентрують під вакуумом для отримання 705мг білої твердої речовини (99%-вий вихід), яку використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,71 (2H, d, J=8,6Гц), 6,50 (2H, d, J=8,6Гц), 5,97 (2H, bs), 4,58 (2H, bs), 3,39 (4H, dd, J=5,1, 4,9Гц), 2,82 (4H, dd, J=5,1, 4,9Гц).

1-карбамоїл-4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазин, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До суспензії 1-(4-амінофеніл)-4-карбамоїл-піперазину (300мг, 1,36ммоль) у ТГФ (30мл) при -35°C додають послідовно по краплях триетиламін (0,38мл, 2,73ммоль) та тіофосген (104мкл, 1,36ммоль). Потім розчинник випаровують та смолистий осад розбавляють водою. Результуючу світло-коричневу тверду речовину фільтрують, промивають мінімальною кількістю води та осушують під вакуумом для отримання 337мг коричневого порошку із 94%-вим виходом, який використовують без подальшої очистки.

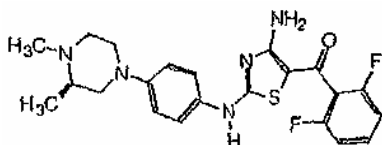
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,08 (2H, d, J=9,0Гц), 6,76 (2H, d, J=9,0Гц), 4,45 (2H, bs), 3,50(4H, dd, J=5,4, 5,0Гц), 3,15 (4H, dd, J=5,4, 5,0Гц). Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 1-карбамоїл-4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазин та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) утворюють світло-сірий порошок із 45%-вим виходом, з точкою плавлення 278,5-279°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,69 (1H, s), 8,16 (2H, bs), 7,63-7,51 (1H, m), 7,38 (2H, d, J=9,0Гц), 7,25 (1H, d, J=7,8Гц), 7,21(1H, d, J=7,9Гц), 7,02 (2H, d, J=9,0Гц), 6,09 (2H, bs), 3,48 (2H, t, J=4,7Гц), 3,11 (2H, t, J=4,7Гц).

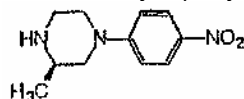
HRFABMS (M+Na<sup>+</sup>): обчислено: 81,1234. Знайдено: 481,1246.

Аналітично обчислено для C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>SF<sub>2</sub> x 0,5H<sub>2</sub>O: C, 53,95; H, 4,53; N, 17,98; S, 6,86. Знайдено: C, 53,92; H, 4,35; N, 17,64; S, 6,64.

Приклад С(124) {4-аміно-2-[4-(3R,4-диметилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,6-дифторфеніл)-метанон.



Спочатку отримують 3R-метил-1-(4-нітрофеніл)-піперазин, який має структурну формулу

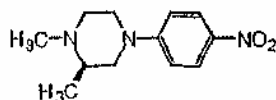


наступним чином. (R)-(-)-2-метилпіперазин (186мг, 1,86ммоль), 1-фтор-4-нітробензол (131мг, 0,93ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,26мл, 1,86ммоль) та ацетонітрил (2мл) кип'яють зі зворотним холодильником протягом ночі та потім концентрують під вакуумом. Осад суспендують у воді та результуючу тверду речовину

фільтрують, промивають мінімальною кількістю води та осушують під вакуумом для отримання 128мг (62%-вий вихід) яскраво-жовтої твердої речовини, яку використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (2H, d, J=9,5Гц), 6,82 (2H, d, J=9,5Гц), 3,80-3,71 (2H, m), 3,18-3,08 (1H, m), 3,04-2,88 (3H, m), 2,58 (4H, dd, J=12,3, 12,3Гц), 1,16 (3H, d, J=6,3Гц).

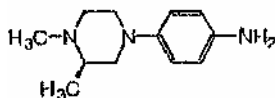
1,2R-диметил-4-(4-нітрофеніл)-піперазин, який має структурну формулу



наступним чином. Суміш 4R-метил-1-(4-нітрофеніл)-піперазин (124мг, 0,56ммоль), форміат натрію (93мг, 1,37ммоль), мурашиної кислоти (1,5мл) та формаліну (1,5мл) перемішують при 80°C протягом ночі, охолоджують, виливають до суміші вода/льод та екстрагують CHCl<sub>3</sub>. Органічний шар промивають розсолем та осушують Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрують для отримання жовтих кристалів, які використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (2H, d, J=9,4Гц), 6,82 (2H, d, J=9,4Гц), 3,76 (2H, d, J=12,4Гц), 3,67 (2H, d, J=12,4Гц), 3,14 (1H, ddd, J=12,4, 11,7, 1,5Гц), 2,90 (1H, d, J=11,7Гц), 2,74 (1H, dd, J=11,7, 10,9Гц), 2,40 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,22 (1H, m), 1,16 (3H, d, J=6,3Гц).

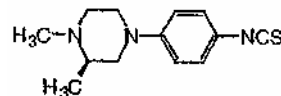
4-(3R,4-диметилпіперазин-1-іл)-анілін, який має структурну формулу



отримують наступним чином. Суміш 1,2R-диметил-4-(4-нітрофеніл)-піперазин (168мг, 0,71ммоль), 10%-вий паладій на вугліці (3мг) у MeOH (10мл) перемішують у атмосфері водню протягом 1,5 годин. Каталізатор фільтрують та фільтрат концентрують під вакуумом для отримання каламутного масла жовтого кольору, яке використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (2H, d, J=8,8Гц), 6,75 (2H, d, J=8,8Гц), 3,66-3,32 (4H, m), 3,05-2,89 (2H, m), 2,63-2,48 (2H, m), 2,44-2,36 (1H, m), 2,44 (3H, s), 1,22 (3H, d, J=6,3Гц).

4-(4-ізотіоціанатофеніл)-1,2R-диметилпіперазин, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До 4-(3R,4-диметилпіперазин-1-іл)-аніліну (0,71ммоль) у ТГФ (15мл) при -35°C додають послідовно по краплях триетиламін (0,20мл, 1,43ммоль) та тіофосген (58мкл, 0,75ммоль). Потім розчинник випаровують та осад розподіляють між CHCl<sub>3</sub> та водою. Органічний шар осушують Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрують для отримання 184мг коричневого порошку, який за даними ЯМР містив сліди Et<sub>3</sub>N, який використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12 (2H, d, J=9,1Гц), 6,82 (2H, d, J=9,1Гц), 3,58-3,46 (2H, m), 3,13-3,03 (2H, m), 2,89-2,75 (1H, m), 2,65-2,41 (2H, m), 2,49 (3H, s), 1,27 (3H, d, J=6,3Гц).

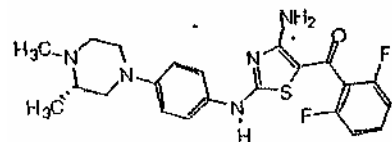
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-(4-ізотіоціанатофеніл)-1,2R-диметилпіперазин та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) утворюють жовтий порошок із 57%-вим виходом, з точкою плавлення 115-118°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 10,65 (1H, bs), 8,15 (2H, bs), 7,62-7,50 (1H, m), 7,35 (2H, d, J=9,0Гц), 7,23 (1H, d, J=7,7Гц), 7,20 (1H, d, J=8,0Гц), 6,97 (2H, d, J=9,0Гц), 3,59-3,49 (2H, m), 3,34 (3H, s), 2,90-2,72 (2H, m), 2,40 (1H, t, J=10,9Гц), 2,28-2,05 (2H, m), 1,09 (2H, d, J=6,2Гц).

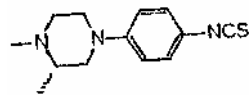
HRFABMS (MH<sup>+</sup>): обчислено: 444,1670. Знайдено: 444,1656.

Аналітично обчислено для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>OSF<sub>2</sub> x 0,8H<sub>2</sub>O x 0,6t-BuOH: C, 58,33; H, 6,14; N, 13,94; S, 6,38. Знайдено: C, 58,38; H, 5,92; N, 13,89; S, 6,33.

Приклад С(125): {4-аміно-2-[4-(3R,4-диметилпіперазин-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,6-дифторфеніл)-метанон.



4-(4-ізотіоціанатофеніл)-1,2R-диметилпіперазин, який має структурну формулу



отримують аналогічно його енантіомеру, 4-(4-ізотіоціанатофеніл)-1,2R-диметилпіперазину із прикладу С(124)). Результуючий жовтий порошок мав порівнянний спектр ЯМР, і був використаний без подальшої очистки. Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 4-(4-ізотіоціанатофеніл)-1,2R-диметилпіперазин та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) утворюють жовтий порошок із 77%-вим виходом, з точкою плавлення 110-116°C.

<sup>1</sup>H NMR (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 10,65 (1H, bs), 8,15 (2H, bs), 7,62-7,50 (1H, m), 7,35 (2H, d, J=9,0Гц), 7,23 (1H, d, J=7,7Гц), 7,20 (1H, d, J=8,0Гц), 6,97 (2H, d, J=9,0Гц), 3,59-3,49 (2H, m), 3,34 (3H, s), 2,90-2,72 (2H, m), 2,40 (1H, t, J=10,9Гц), 2,28-2,05 (2H, m), 1,09 (3H, d, J=6,2Гц).

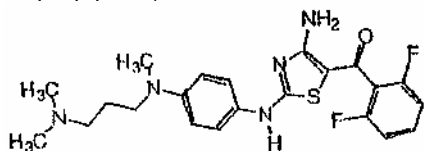
IR (KBr): 3386, 2974, 3168, 2970, 2807, 1620, 1589, 1547, 1517, 1464, 1429, 1238, 1001 cm<sup>-1</sup>

HRFABMS (MH<sup>+</sup>): Обчислено: 444,1670. Знайдено: 444,1659.

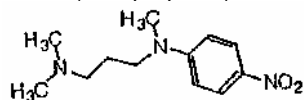
Аналітично Обчислено для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>OSF<sub>2</sub> x 0,7H<sub>2</sub>O x 0,2t-BuOH: C, 58,15; H, 5,65; N, 14,87; S, 6,81.

Знайдено: C, 58,06; H, 5,61; N, 14,58; S, 6,90.

Приклад C(126): (4-аміно-2-{4-[(3-диметиламінопропіл)-метиламіно]-феніламіно}-тіазол-5-іл)-(2,6-дифторфеніл)-метанон.



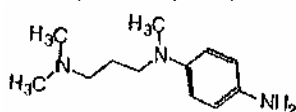
N-(4-нітрофеніл)-N,N',N'-триметилпропан-1,3-діамін, який має структурну формулу



отримують аналогічно трет-бутил-[метил-(4-нітрофеніл)аміно]-ацетату аналогічно прикладу C(103). 4-фторонітробензол та N,N,N'-триметил-пропандіамін утворюють жовте масло, яке нагрівають до 280°C при 133,322Па для вилучення вихідних речовин та для отримання 4,26г (85%-вий вихід сирого матеріалу) оранжевого масла, яке використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,10 (2H, ddd,  $J=9,5, 8,2, 5,3\text{Гц}$ ), 6,64 (2H, ddd,  $J=9,5, 8,2, 5,3\text{Гц}$ ), 3,50 (2H, t,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 3,08 (3H, s), 2,07 (3H, t,  $J=6,8\text{Гц}$ ), 2,23 (6H, s), 1,72-1,82 (2H, m).

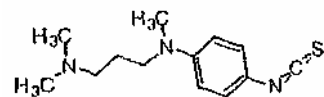
N-(4-амінофеніл)-N,N',N'-триметилпропан-1,3-діамін, який має структурну формулу



отримують наступним чином. Суміш N-(4-нітрофеніл)-N,N',N'-триметилпропан-1,3-діаміну (1,72г, 7,25ммоль) дигідрату хлориду олова(II) (8,05г, 36,2ммоль), діоксану (25мл) та етанолу (5мл) нагрівають з зворотним холодильником протягом 3,5 годин, потім залишають остигнути. До результуючої суміші додають насичений водний  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  доти, поки не припиниться газоутворення. Потім додають целіт для спрощення наступної фільтрації. Тверді речовини промивають MeOH та фільтрат концентрують під зниженим тиском та екстрагують 10%-вим MeOH/ $\text{CHCl}_3$  (4х). Об'єднані екстракти промивають водою та розсоллом, осушують  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровують для отримання чорного масла, яке очищають хроматографією на колонці з окисом алюмінію (нейтральним, активність I) та 1%-вим MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , як елюентом для отримання 0,39г (26%) коричневого масла, що з часом темніє, яке використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,67 (4H, dd,  $J=9,0, 8,6\text{Гц}$ ), 3,22 (2H, t,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 2,82 (3H, s), 2,31 (2H, t,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 2,23 (6H, s), 1,70 (2H, p,  $J=7,4\text{Гц}$ ).

N-(4-ізотіоціанатофеніл)-N,N',N'-триметилпропан-1,3-діамін, який має структурну формулу



отримують аналогічно 4-(4-ізотіоціанатофеніл)-1,2R-диметилпіперазину із прикладу C(124). Із N-(4-амінофеніл)-N,N',N'-пропан-1,3-діамін отримують чорне масло із 86%-вим виходом, яке використовують без подальшої очистки

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,09 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 6,59 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,38 (2H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 2,94 (3H, s), 2,36 (2H, t,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 2,29 (6H, s), 1,78 (2H, p,  $J=7,2\text{Гц}$ ).

$\text{IR}$  (KBr): 2127, 1605, 1514, 1379  $\text{cm}^{-1}$

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі C(1). N-(4-ізотіоціанатофеніл)-N,N',N'-триметилпропан-1,3-діамін та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу C(79)) утворюють коричневе масло, яке очищають колоночного флеш-хроматографією з покроковим градієнтом 7-14% MeOH/ $\text{CHCl}_3$  та осаджують із  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексанів для отримання жовтої твердої речовини (51%-вий вихід) з температурою плавлення 115-120°C (розкл.).

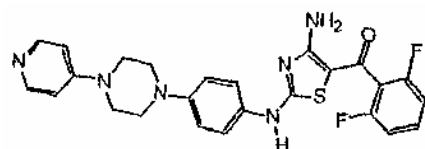
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,50 (1H, bs), 8,05 (2H, bs), 7,50 (1H, ddd,  $J=15,3, 8,4, 6,7\text{Гц}$ ), 7,10-7,35 (4H, m), 6,68 (2H, d,  $J=9,1\text{Гц}$ ), 2,84 (3H, s), 2,27 (2H, t,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 2,16 (6H, s), 1,61 (2H, p,  $J=7,3\text{Гц}$ ).

$\text{IR}$  (KBr): 3393, 3279, 3165, 2951, 1619, 1545, 1524, 1462, 1436  $\text{cm}^{-1}$

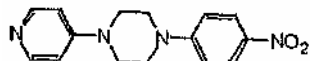
HRFABMS: Обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS}$  ( $\text{MH}^+$ ): 446,1826. Знайдено: 446,1810.

Аналітично: Обчислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS} \times 0,8\text{H}_2\text{O} \times 0,4\text{C}_6\text{H}_{14}$ : C, 59,28; H, 6,56; N, 14,16; S, 6,49. Знайдено: C, 59,37; H, 6,31; N, 13,76; S, 6,26.

Приклад C(127): (2,6-дифторфеніл)-{2-[4-(4-піридин-4-ілпіперазин-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл)-метанон.



1-(4-нітрофеніл)-4-піридин-4-ілпіперазин, який має структурну формулу

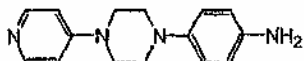


отримують аналогічно до трет-бутил-[метил-(4-нітрофеніл)аміно]-ацетату у прикладі C(103). Із 4-фторнітробензолу та 1-(4-піридил)піперазину (Ratous et. al., J. Med. Chem., vol. 8 (1965), pp. 104-107)

отримують коричневий порошок із 27%-вим виходом, що використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,20 (2H, d,  $J=5,0\text{Гц}$ ), 8,08 (2H, d,  $J=9,4\text{Гц}$ ), 7,04 (2H, d,  $J=9,5\text{Гц}$ ), 3,62-3,68 (4H, m), 3,50-3,56 (4H, m).

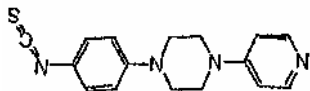
4-(4-піридил-4-ілпіперазин-1-іл)-анілін, який має структурну формулу



отримують аналогічно способу отримання 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-аніліну в прикладі С(70). Із 1-(4-нітрофеніл)-4-піридин-4-ілпіперазину отримують коричневу тверду речовину із 100%-вим виходом, що використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,16 (2H, d,  $J=6,7\text{Гц}$ ), 6,90 (2H, bd,  $J=8,9\text{Гц}$ ), 6,74 (2H, d,  $J=6,6\text{Гц}$ ), 3,56 (4H, dd,  $J=5,3$ , 5,0Гц), 3,14 (4H, dd,  $J=5,0$ , 4,2Гц).

1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-піридин-4-ілпіперазин, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До розчину 4-(4-піридин-4-ілпіперазин-1-іл)-аніліну (2,00г, 7,86ммоль) у 10%-ному водному розчині соляної кислоти (10мл) додають тіофосген (720мкл, 9,43ммоль). Через 0,5 години результовий жовтий осад фільтрують, промивають насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та водою та осушують у високому вакуумі для отримання 1,9г жовтого порошку (82%-вий вихід), який використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6,73 (4H, d,  $J=8,8\text{Гц}$ ), 6,51 (4H, d,  $J=8,8\text{Гц}$ ), 3,32 (4H, bs), 3,29 (4H, bs).

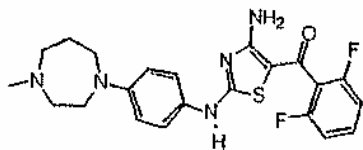
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Із 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-піридин-4-ілпіперазину та 2-бром-2',6'-дифторацетофенону (із прикладу С(79)) після перекристалізації у  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$  із слідами ДМСО, утворюють блідий рудувато-коричневий порошок із 30%-вим виходом, з температурою плавлення  $155-157^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,16 (2H, d,  $J=6,0\text{Гц}$ ), 8,04 (1H, bs), 7,40-7,52 (1H, m), 7,32 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 7,15 (2H, t,  $J=7,7\text{Гц}$ ), 6,96 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 6,85 (2H, d,  $J=5,5\text{Гц}$ ), 3,60 (4H, bs).

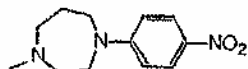
HRFABMS: Обчислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$  (МІ+): 493,1622. Знайдено: 493,1606.

Аналітично: Обчислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3 \times 0,7\text{MeOH} \times 0,1\text{CHCl}_3 \times 0,1\text{DMSO}$ : С, 58,40; Н, 4,81; N, 15,72; S, 6,60. Знайдено: С, 58,38; Н, 4,50; N, 15,37; S, 7,00.

Приклад С(128): {4-аміно-2-[4-(1-метил-[1,4]-діазепан-4-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,6-дифторфеніл)-метанон.



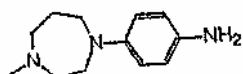
1-метил-4-(4-нітрофеніл)-[1,4]діазепан, який має структурну формулу



отримують аналогічно трет-бутил-[метил-(4-нітрофеніл)-аміно]-ацетату аналогічно прикладу С(103). 1-Метилгомопіперазин утворює жовтий порошок (93%-вий вихід), який використовують без подальшої очистки.

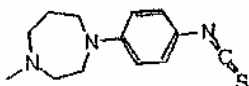
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,12 (2H, d,  $J=9,5\text{Гц}$ ), 6,64 (2H, d,  $J=9,5\text{Гц}$ ), 3,56-3,70 (4H, m), 2,74 (2H, dd,  $J=4,9$ , 3,3Гц), 2,58 (2H, dd,  $J=5,6$ , 5,4Гц), 2,40 (3H, s), 2,00-2,08 (2H, m).

4-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)-анілін, який має структурну формулу



отримують аналогічно способу отримання 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-аніліну в прикладі С(70). Із 1-метил-4-(4-нітрофеніл)-[1,4]діазепану отримують (100%-вий сирий вихід) пурпурне масло, яке використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,68 (2H, d,  $J=12,2\text{Гц}$ ), 6,60 (2H, d,  $J=6,8\text{Гц}$ ), 3,52 (2H, dd,  $J=4,8$ , 4,7Гц), 3,3 (2H, t,  $J=6,3\text{Гц}$ ), 2,71 (2H, dd,  $J=4,9$ , 4,7Гц), 2,58 (2H, dd,  $J=5,5$ , 5,4Гц), 2,38 (3H, s), 1,95-2,04 (1H, m), 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-метил-[1,4]діазепан, який має структурну формулу



отримують аналогічно 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-1H-імідазолу із прикладу С(41). Із 4-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)-аніліну отримують сирий продукт, яку екстрагують  $\text{CHCl}_3$ , для отримання чорного масла із 85%-вим виходом, яке негайно використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,02 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 6,56 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,54 (2H, dd,  $J=4,8$ , 4,8Гц), 3,45 (2H, t,  $J=6,3\text{Гц}$ ), 2,67 (2H, dd,  $J=4,9$ , 4,8Гц), 2,53 (2H, dd,  $J=5,6$ , 5,4Гц), 2,36 (3H, s), 1,97 (2H, p,  $J=5,7\text{Гц}$ ). Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-метил-[1,4]діазепан та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) після перекристалізації із киплячого  $\text{EtOH}$ , утворюють світлий рудувато-коричневий порошок із 26%-вим виходом, з температурою розчинення  $138-140^\circ\text{C}$ .

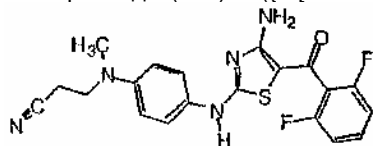
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,05 (1H, s), 7,42-7,52 (1H, m), 7,10-7,22 (4H, m), 6,64 (2H, d,  $J=9,1\text{Гц}$ ), 3,36-3,52

(411, m), 2,58 (211, dd, J=4,8, 4,7Гц), 2,42 (2H, dd, J=5,6, 5,4Гц), 2,25 (3H, s), 1,82-1,92 (2H, m).

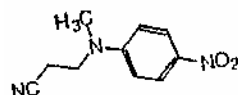
HRFABMS: Обчислено для  $C_{22}H_{24}F_2N_5OS$  ( $MH^+$ ): 444,1670. Знайдено: 444,1656.

Аналітично: Обчислено для  $C_{22}H_{23}F_2N_5OS \times 0,5H_2O \times 0,8EtOH$ : C, 57,92; H, 5,93; N, 14,31; S, 6,55. Знайдено: C, 58,05; H, 5,69; N, 14,15; S, 6,55.

Приклад С(129): 3-([4-(4-аміно-5-(2,6-дифторбензоїл)-тіазол-2-іламіно]-феніл)-метиламінопропіонітрил.



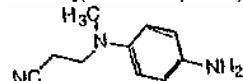
3-[Метил-(4-нітрофеніл)-аміно]-пропіонітрил, який має структурну формулу



отримують наступним чином. Гідроксид бензилтриметиламонію (7,23мл, 40%-вий розчин у MeOH) додають до суспензії N-метил-4-нітроаніліну (5,00г, 32,9ммоль) та акрилонітрилу (7,23мл) у діоксані (80мл). Результуючий розчин нагрівають з зворотним холодильником при 55°C протягом 3,5 годин, потім виливають у воду та екстрагують 20%-вим ізопропанолом у хлороформі. Відокремлений органічний шар промивають водою, осушують  $K_2CO_3$  та концентрують до отримання суспензії жовтої твердої речовини, яку розбавляють ефіром. Тверду жовту речовину фільтрують та осушують під вакуумом для отримання 6,15г жовтої твердої речовини (91%-вий вихід), яку використовують без подальшої очистки.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,17 (2H, d, J=9,4Гц), 6,66 (2H, d, J=9,4Гц), 3,82 (2H, t, J=6,7Гц), 3,19 (3H, s), 2,66 (2H, t, J=6,7Гц).

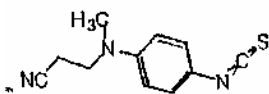
3-[(4-Амінофеніл)-метиламіно]-пропіонітрил, який має структурну формулу



отримують аналогічно способу отримання 4-(3S,4-диметилпіперазин-1-іл)-феніламіну в прикладі С(134). Із 3-[Метил-4-(4-нітрофеніл)-аміно]-пропіонітрилу отримують (100%-вий вихід) коричневого масла, яке використовують без подальшої очистки.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,68 (4H, s), 3,57 (2H, t, J=7,0Гц), 2,90 (3H, s), 2,51 (2H, t, J=7,0Гц).

3-[(4-ізотіоціанатофеніл)-метиламіно]-пропіонітрил, який має структурну формулу



отримують аналогічно способу отримання 4-(4-ізотіоціанатофеніл)-1,2S-диметилпіперазину в прикладі С(134). Із 3-[(4-амінофеніл)-метиламіно]-пропіонітрилу отримують (95%-вий вихід) коричневої твердої речовини, яку використовують без подальшої очистки.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,15 (2H, d, J=9,1Гц), 6,62 (2H, d, J=9,1Гц), 3,72 (2H, t, J=6,8Гц), 3,05 (3H, s), 2,58 (2H, t, J=6,8Гц).

Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Із 3-[4-(4-ізотіоціанатофеніл)-метиламіно]-пропіонітрилу та 2-бром-2',6'-дифторацетофенону (із прикладу С(79)) утворюють аморфний жовтий порошок із 66%-вим виходом, з температурою плавлення 120-130°C (розкл.).

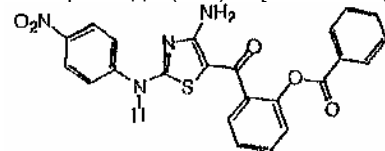
$^1H$  NMR ( $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  10,52 (1H, bs), 8,10 (2H, bs), 7,49 (1H, ddd, J=15,3, 8,2, 6,7Гц), 7,26 (2H, bd, J=8,2Гц), 7,15 (2H, dd, J=8,1, 7,7Гц), 6,76 (2H, d, J=9,1Гц), 3,63 (2H, t, J=6,7Гц), 2,91 (3H, s), 2,69 (2H, t, J=6,7Гц).

ІЧ (KBr): 3417, 3309, 1618, 1548, 1523, 1463, 1436, 1376, 1356, 1234, 1001  $cm^{-1}$ .

HRFABMS: Обчислено для  $C_{20}H_{17}N_5OSF_2Na$  ( $M+Na^+$ ): 436,1020. Знайдено: 436,10030.

Аналітично: Обчислено для  $C_{20}H_{17}N_5OSF_2 \times 0,2H_2O \times 0,45t-BuOH$ : C, 58,13; H, 4,90; N, 15,55; S, 7,12. Знайдено: C, 57,88; H, 4,79; N, 15,16; S, 6,95.

Приклад С(130): 2-[4-аміно-2-(4-нітрофенілміно)-тіазол-5-карбоніл]-фенілбензоат.



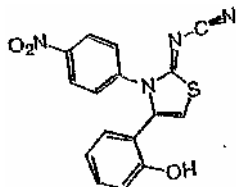
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). Крім того, після колоночної флеш-хроматографії були виділені та ідентифіковані два інших продукти реакції: характерні ознаки для (Z) та (E)-4-(2-гідроксифеніл)-3-(4-нітрофеніл)-3-(4-нітрофеніл)-3H-тіазол-2-іліденціанаміду вказані нижче. Із 4-нітрофенілізотіоціанату та 2'-бензоїлокси-2-бромоацетофенону утворюють жовту тверду речовину із температурою плавлення 258-260°C.

$^1H$  NMR ( $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  11,35 (1H, s), 8,23 (2H, d, J=9,3Гц), 7,98-8,04 (4H, m), 7,85 (2H, d, J=9,2Гц), 7,35-7,67 (1H, m), 7,52-7,63 (4H, m), 7,39-7,45 (2H, m).

$^{13}C$  NMR ( $MeOH-d_4$ ):  $\delta$  181,5, 166,4, 164,4, 147,2, 145,8, 142,0, 135,2, 134,3, 131,2, 130,0, 129,3, 129,2, 128,3, 126,5, 125,6, 123,9, 118,3.

Аналітично Обчислено для  $C_{23}H_{16}N_4O_5S$ : C, 59,99; H, 3,50; N, 12,17; S, 6,96. Знайдено: C, 58,25; H, 3,54; N, 11,77; S, 6,94.

Компонент, який елюється раніше: (Z)-4-(2-гідроксифеніл)-3-(4-нітрофеніл)-3H-тіазол-2-іліденціанамід, який має структурну формулу



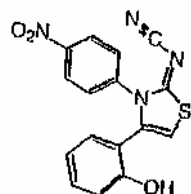
Виділяють у вигляді жовтої аморфної твердої речовини.

$^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,79 (1H, s), 8,18 (2H, d,  $J=9,0$ Гц), 7,55 (2H, d,  $J=9,0$ Гц), 7,26 (1H, dd,  $J=7,5$ , 1,5Гц), 7,17 (1H, ddd,  $J=7,5$ , 7,4, 1,5Гц), 7,05 (1H, s), 6,79 (1H, dd,  $J=7,6$ , 7,4Гц), 6,65 (1H, d,  $J=8,2$ Гц).

$^{13}\text{C}$  NMR (MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  176,8, 157,9, 150,3, 143,6, 141,7, 134,4, 134,2, 132,0, 126,0, 122,1, 119,5, 119,3, 117,9, 107,3.

HRFABMS: Обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{MH}^+$ ): 339,0552. Знайдено: 339,0550.

Компонент, який елюється пізніше: (E)-4-(2-гідроксифеніл)-3-(4-нітрофеніл)-3H-тіазол-2-іліденгідразид, який має структурну формулу



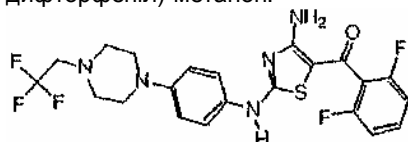
виділяють у вигляді жовтої аморфної твердої речовини.

$^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  13,2 (1H, s), 8,25 (2H, d,  $J=9,2$ Гц), 7,75 (1H, dd,  $J=7,8$ , 1,5Гц), 7,55 (1H, ddd,  $J=8,6$ , 7,5, 1,1Гц), 7,41 (1H, ddd,  $J=8,6$ , 7,5, 1,1Гц), 7,25 (1H, dd,  $J=8,1$ , 1,0Гц), 7,13 (1H, d,  $J=9,2$ Гц), 7,01 (1H, s).

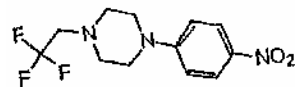
$^{13}\text{C}$  NMR (MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  174,8, 162,1, 152,2, 143,6, 134,0, 131,4, 129,9, 126,4, 126,2, 122,0, 121,5, 117,8, 105,6.

ESIBMS: Обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{MH}^+$ ): 339. Знайдено: 339.

Приклад С(131): (4-аміно-2-{4-[4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин-1-іл]-феніламіно}-тіазол-5-іл)-(2,6-дифторфеніл)-метанон.



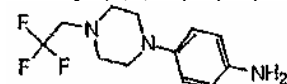
1-(4-нітрофеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин, який має структурну формулу



отримують аналогічно трет-бутил[метил-(4-нітрофеніл)аміно]-ацетату за прикладом С(103). 1-(4-нітрофеніл)-піперазин та 1,1,1-трифтор-2-йодетан утворюють жовто-оранжеву тверду речовину (33%-вий вихід).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,13 (2H, d,  $J=9,2$ Гц), 6,82 (2H, d,  $J=9,2$ Гц), 3,51-3,38 (4H, m), 3,10-2,99 (2H, m), 2,87-2,77 (4H, m).

4-[4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин-1-іл]-анілін, який має структурну формулу



отримують аналогічно способу отримання 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-аніліну в прикладі С(70). Із 1-(4-нітрофеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин отримують блідо-коричневу тверду речовину (100%-вий вихід сирої речовини).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,83 (2H, d,  $J=8,8$ Гц), 6,68 (2H, d,  $J=8,8$ Гц), 3,40 (2H, bs), 3,11-3,06 (6H, m), 2,86 (4H, dd,  $J=5,1$ , 4,7Гц).

1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин, який має структурну формулу



отримують аналогічно 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-метилпіперазину із прикладу С(70)). Із 4-[4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин-1-іл]-аніліну отримують коричневий порошок із 89%-вим виходом.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,15 (2H, d,  $J=9,1$ Гц), 6,85 (2H, d,  $J=9,0$ Гц), 3,25 (4H, dd,  $J=4,9$ , 5,2Гц), 3,05 (2H, q,  $J=9,5$ Гц), 2,86 (4H, dd,  $J=5,1$ , 4,8Гц).

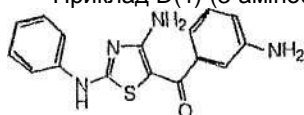
Названу сполуку отримують за способом, аналогічним описаному в прикладі С(1). 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-(2,2,2-трифторетил)-піперазин та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) після очистки колоночною флеш-хроматографією з елюентом - 5%-вим MeOH/ $\text{CHCl}_3$  утворюють жовтий порошок із 63%-вим виходом, з температурою плавлення 99-102°C.

$^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $D_6$ ):  $\delta$  8,12 (1H, bs), 7,58-7,46 (1H, m), 7,30 (2H, bd,  $J=7,4$ Гц), 7,18 (2H, dd,  $J=7,8$ , 7,7Гц), 6,92 (2H, d,  $J=8,9$ Гц), 3,24 (2H, q,  $J=10,3$ Гц), 3,12 (4H, dd,  $J=4,1$ , 5,0Гц), 2,76 (4H, bd,  $J=4,6$ Гц).

ІЧ (KBr): 3394, 3276, 3178, 3058, 2954, 2829, 1617, 1588, 1547, 1462, 1426, 1231  $\text{cm}^{-1}$ .

Аналітично: Обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS}$  x 0,15 $\text{CHCl}_3$ : С, 51,62; Н, 3,94; N, 13,59; S, 6,22. Знайдено: С, 51,68; Н, 3,93; N, 13,39; S, 6,03.

Приклад D(1) (3-амінофеніл)-(4-аміно-2-феніламінотіазол-5-іл)-метанон.



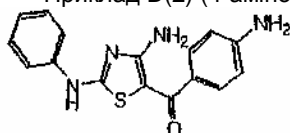
Суміш названої сполуки із прикладу A(1) - ((4-аміно-2-феніламіно-тіазол-5-іл)-(3-нітрофеніл)-метанону (520мг, 1,53ммоль), та 10%-вий паладій на вугліці (80мг) у ТГФ (10мл) перемішують у атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор фільтрують та фільтрат концентрують під вакуумом для отримання 470мг сирової твердої речовини, яку перекристалізують із етилацетату/бензолу для отримання 100мг (19%-вий вихід) світло-жовтого порошку із температурою плавлення 162-164°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,75 (1H, s), 8,42 (1H, bs), 8,15 (2H, bs), 7,60 (2H, d, J=7,8Гц), 7,34 (2H, d, J=7,8Гц), 7,23 (1H, t, J=7,8Гц), 7,14 (1H, s), 7,07 (1H, d, J=7,8Гц), 7,05 (1H, t, J=7,8Гц), 6,91 (1H, d, J=7,8Гц).

FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 311.

Аналітично: Обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS} \times \text{H}_2\text{O} \times \text{C}_6\text{H}_6$ : C, 59,30; H, 4,98; N, 16,66; S, 9,54. Знайдено: C, 59,02; H, 4,61; N, 16,34; S, 9,25.

Приклад D(2) (4-амінофеніл)-(4-аміно-2-феніламінотіазол-5-іл)-метанон.



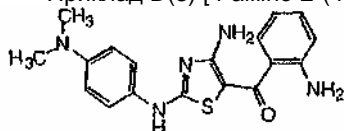
Названу сполуку отримують аналогічно описаній в прикладі D(1) методиці. Каталітичним відновленням названої сполуки в прикладі A(2) ((4-нітрофеніл)-(4-аміно-2-феніламінотіазол-5-іл)-метанон) після перекристалізації із етанолу отримують 410мг (90%-вий вихід) червоного аморфного порошку із температурою плавлення  $>300^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,85 (1H, bs), 8,44-8,20 (2H, bs), 8,36 (1H, d, J=8,7Гц), 8,17 (1H, d, J=8,7Гц), 7,89 (1H, d, J=15,9Гц), 7,86 (1H, d, J=15,9Гц), 7,62 (2H, d, J=7,8Гц), 7,37 (2H, t, J=7,8Гц), 7,09 (1H, t, J=7,8Гц).

FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 311.

Аналітично: Обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS} \times 0,5\text{H}_2\text{O}$ : C, 60,17; H, 4,73; N, 17,54; S, 10,04. Знайдено: C, 60,09; H, 4,73; N, 17,58; S, 9,93.

Приклад D(3) [4-аміно-2-(4-диметиламінофеніламіно)-тіазол-5-іл]-(2-амінофеніл)-метанон.



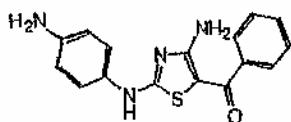
Названу сполуку отримують аналогічно описаній в прикладі D(1) методиці. Каталітичним відновленням названої сполуки в прикладі C(4) отримують 26мг (30%-вий вихід) аморфної твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,38 (1H, s), 8,06 (2H, bs), 7,31 (2H, d, J=9,0Гц), 7,30 (1H, d, J=7,5Гц), 7,08 (1H, t, J=7,5Гц), 6,72 (2H, d, J=9,0Гц), 6,68 (1H, d, J=7,5Гц), 6,51 (1H, t, J=7,5Гц), 5,75 (2H, s), 2,88 (6H, s).

FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 354.

Аналітично: Обчислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS} \times 0,5\text{H}_2\text{O} \times 0,3\text{MeOH}$ : C, 59,07; H, 5,74; N, 18,82; S, 8,62. Знайдено: C, 59,24; H, 5,56; N, 18,51; S, 8,36.

Приклад D(4) [4-аміно-2-(4-амінофеніламіно)-тіазол-5-іл]-феніл-метанон.



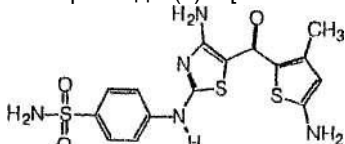
Названу сполуку отримують аналогічно описаній в прикладі D(1) методиці. Каталітичним відновленням названої сполуки в прикладі A(8) (тобто [4-аміно-2-(4-нітрофеніламіно)-тіазол-5-іл]-фенілметанон, 450мг, 1,32ммоль) після перекристалізації із етанолу отримують 120мг (29%-вий вихід) оранжевого порошку із температурою плавлення 167-169°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,38 (1H, s), 8,15 (2H, bs), 7,64-7,55 (2H, m), 7,47-7,38 (3H, m), 7,10 (2H, d, J=8,6Гц), 6,55 (2H, d, J=8,6Гц), 5,20 (1H, bs).

FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 311.

Аналітично: Обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS} \times \text{H}_2\text{O}$ : C, 56,96; H, 5,08; N, 16,61; S, 9,50. Знайдено: C, 56,94; H, 5,07; N, 16,60; S, 9,64.

Приклад D(5) 4-[4-аміно-5-(3-аміно-5-амінотіофен-2-карбоніл)-тіазол-5-іламіно]-бензолсульфонамід.



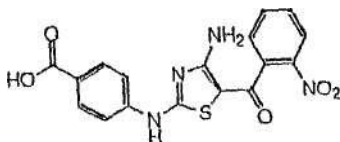
Названу сполуку отримують аналогічно описаній в прикладі D(1) методиці. Названу сполуку прикладу C(95) підрують та перекристалізують із ЕтОН і отримують коричневий порошок (96%-вий вихід) із температурою плавлення 268-271°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,97 (1H, s), 7,91 (2H, s), 7,82 (2H, d, J=9,1Гц), 7,78 (2H, d, J=9,1Гц), 7,28 (2H, s), 6,43 (2H, s), 5,81 (2H, s), 2,34 (3H, s).

FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 410.

Аналітично: Обчислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_3 \times 0,1\text{H}_2\text{O} \times 0,3\text{EtOH}$ : C, 44,07; H, 4,03; N, 16,47; S, 22,63. Знайдено: C, 44,23; H, 3,93; N, 16,07; S, 23,01.

Приклад E(1): 4-[4-аміно-5-(2-нітробензоїл)-тіазол-2-іламіно]-бензойна кислота



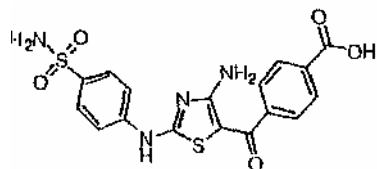
До суспензії названої сполуки прикладу А(5) (тобто етил-4-[4-аміно-5-(2-нітробензоїл)-тіазол-2-іламіно]-бензоат, 950мг, 2,3ммоль) у метанолі (15мл) додають 3Н NaOH (10мл). Через 30 хвилин суміш підкислюють до рН 4, використовуючи 1Н HCl, після чого утворюється жовтий осад. Суміш розбавляють водою (100мл). Тверду речовину фільтрують та промивають водою. Перекристалізацією із етанолу отримують 672мг (76%) жовтих кристалів із точкою плавлення 289-292°C.

$^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  12,75 (1H, s), 11,13 (1H, s), 8,12 (2H, bs), 8,08 (1H, d,  $J=7,8\text{Гц}$ ), 7,91 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 7,82 (1H, td,  $J=8,4, 0,9\text{Гц}$ ), 7,78-7,68 (4H, m).

FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 385.

Аналітично Обчислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : C, 53,12; H, 3,15; N, 14,58; S, 8,34. Знайдено: C, 53,29; H, 3,25; N, 14,31; S, 8,11.

Приклад Е(2): 4-[4-аміно-2-(4-сульфамойлфеніламіно)-тіазол-5-карбоніл]-бензойна кислота.



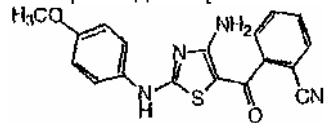
До суспензії етил-4-[4-аміно-2-(4-сульфамойлфеніламіно)-тіазол-5-карбоніл]-бензоату (500мг, 1,12ммоль; приклад С(34)) у MeOH (10мл) додають 1Н водний розчин NaOH (3,4мл, 3,4ммоль). Через 4 години результуючу суміш підкислюють до рН 3 та фільтрують. Виділену тверду речовину коричневого кольору перекристалізують з EtOH для отримання 330мг (70%-вий вихід) світло-коричневих кристалів із точкою плавлення 298,5-300°C.

$^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  13,15 (1H, s), 11,14 (1H, s), 8,31 (2H, bs), 8,02 (2H, d,  $J=8,1\text{Гц}$ ), 7,78 (4H, s), 7,77 (2H, d,  $J=8,1\text{Гц}$ ), 7,26 (2H, s).

HRFABMS ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): Обчислено: 441,0303. Знайдено: 441,0320.

Аналітично Обчислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2 \times 0,4\text{H}_2\text{O}$ : C, 47,97; H, 3,50; N, 13,16; S, 15,07. Знайдено: C, 48,04; H, 3,48; N, 12,98; S, 15,18.

Приклад F: 2-[4-Аміно-2-(4-метоксифеніламіно)-тіазол-5-карбоніл]-бензонітрил



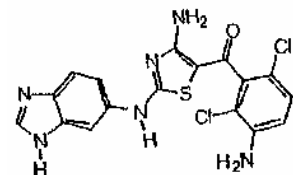
До розчину сполуки із прикладу С(12) (2,00г, 4,43ммоль) у піридині (5мл) додають ціанід міді(I) (709мг, 8,86моля) та суміш нагрівають з зворотним холодильником. Через 2 години результуючу суміш залишають охолонути, підкислюють з використанням 1Н водного розчину HCl та екстрагують 20%-вим MeOH/ $\text{CHCl}_3$ . Екстракти  $\text{CHCl}_3$  комбінують, промивають водою та розсоллом, осушують  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровують для отримання темно-коричневої боязкого масла, яке очищають препаративною тонкошаровою хроматографією з використанням 5%-ного MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та осаджують із EtOH для отримання 255мг (61%-вий вихід) жовтої аморфної твердої речовини, що розкладається при температурі 110-116°C.

$^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  10,70 (1H, s), 8,24 (2H, bs), 7,91 (1H, d,  $J=7,8\text{Гц}$ ), 7,80-7,66 (2H, m), 7,61 (1H, td,  $J=7,8, 1,2\text{Гц}$ ), 7,42 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 6,92 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 3,72 (3H, s).

FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 351.

Аналітично Обчислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \times 0,25\text{H}_2\text{O} \times 0,2\text{EtOH}$ : C, 60,69; H, 4,35; N, 15,39; S, 8,81. Знайдено: C, 60,84; H, 4,24; N, 15,07; S, 9,02.

Приклад G: [4-Аміно-2-(1Н-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-іл]-(3-аміно-2,6-дихлорфеніл)-метанон



Названу сполуку із прикладу С(82), N-{3-[4-Аміно-2-(1Н-бензімідазол-6-іламіно)-тіазол-5-карбоніл]-2,4-дихлорфеніл}-ацетамід (100мг, 0,220ммоль) поміщають до 6Н водного розчину HCl (4мл) та перемішують при температурі оточуючого середовища протягом 24 годин. Суміш доводять до рН 7 2Н водним розчином NaOH та результуючий жовтий осад фільтрують, промивають  $\text{H}_2\text{O}$ , перекристалізують із MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  та осушують під високим вакуумом. Жовту тверду речовину отримують із 36%-вим виходом із точкою плавлення 235-237°C.

$^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,16 (1H, bs), 7,86 (2H, bs), 7,38-7,62 (1H, m), 7,18 (1H, d,  $J=8,5\text{Гц}$ ), 7,02 (1H, d,  $J=8,8\text{Гц}$ ), 6,68 (1H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 5,50 (1H, bs).

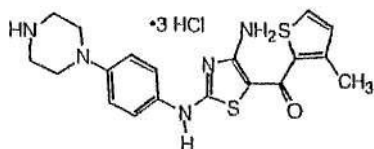
ІЧ (KBr): 3177, 1614, 1543, 1443, 1308  $\text{cm}^{-1}$ .

FABMS ( $\text{MH}^+$ ): 419.

Аналітично Обчислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS} \times 0,8\text{H}_2\text{O} \times 1\text{MeOH}$ : C, 46,42; H, 3,81; N, 18,04; S, 6,88. Знайдено: C, 46,37; H, 3,45; Cl, 15,29; N, 17,84; S, 6,77.

Приклад Н(1): [4-Аміно-2-(4-піперазин-1-ілфеніламіно)-тіазол-5-іл]-(3-метилтіофен-2-іл)-метанонтригідроклорид.





Названу сполуку отримують наступним чином. До розчину названої сполуки із прикладу С(104) (100мг, 0,20ммоль) у суміші ТГФ (1мл) та

196

MeOH (0,5мл) додають 4Н розчин НСl у діоксані (200мкл, 0,80ммоль). Результуючу суспензію нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 годин та промивають безводним ефіром, осушують та отримують жовту тверду речовину із 97%-вим виходом із точкою плавлення 198-200°C.

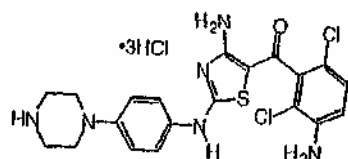
<sup>1</sup>H NMR (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,80 (1H, m), 9,22 (1H, bs), 7,60 (1H, d, J=5,0Гц), 7,42 (1H, d, J=8,7Гц), 6,98-7,08 (3H, m), 3,38 (4H, d, J=4,4Гц), 3,22 (4H, s), 2,18 (3H, s).

ІЧ (KBr): 3177, 1614, 1543, 1443, 1308 см<sup>-1</sup>.

HRFABMS: Обчислено для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>): 400,1266. Знайдено: 400,1254

Аналітично Обчислено для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> x 0,6H<sub>2</sub>O x 3HCl: C, 43,19; H, 4,89; N, 13,47; S, 12,34. Знайдено: C, 43,61; H, 4,97; N, 13,12; S, 12,16.

Приклад Н(2): (3-Аміно-2,6-дихлорфеніл)-[4-аміно-2-(4-піперазін-1-іл-феніламіно)-тіазол-5-іл]-метанонтригідроклорид



Названу сполуку отримують аналогічно описаній у прикладі Н(1) методиці. Названу сполуку із прикладу С(106) отримують у вигляді жовтої твердої речовини із 48%-вим виходом із точкою плавлення >280°C.

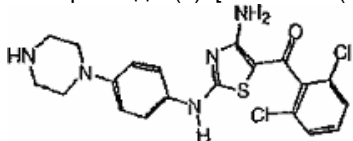
<sup>1</sup>H NMR (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,88 (1H, bs), 8,00 (1H, bs), 7,40 (2H, bs), 7,18 (1H, d, J=8,7Гц), 6,98 (2H, d, J=8,4Гц), 6,80 (1H, d, J=8,7Гц), 3,38 (4H, s), 2,12 (4H, s).

ІЧ (KBr): 3406, 1618, 1560, 1458, 1308 см<sup>-1</sup>.

HRFABMS: Обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>OS (MH<sup>+</sup>): 463,0875. Знайдено: 463,0862.

Аналітично Обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>OS x 3HCl x 0,5діоксан: C, 42,84; H, 4,41; Cl, 28,74; N, 13,62; S, 5,20. Знайдено: C, 42,96; H, 4,47; Cl, 28,28; N, 13,53; S, 5,15.

Приклад Н(3): [4-Аміно-2-(4-піперазін-1-ілфеніламіно)-тіазол-5-іл]-(2,6-дихлорфеніл)-метанон



Названу сполуку отримують, як описано в прикладі Н(1).

Названу сполуку в прикладі С(105) отримують у вигляді жовтої твердої речовини із 44%-вим виходом із точкою плавлення 298-399°C.

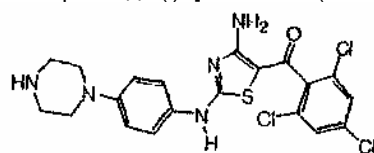
<sup>1</sup>H NMR (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,60-7,50 (5H, m), 7,08 (2H, d, J=7,8Гц), 3,44 (4H, bs).

ІЧ (KBr): 3395, 2959, 1618, 1513, 1425 см<sup>-1</sup>.

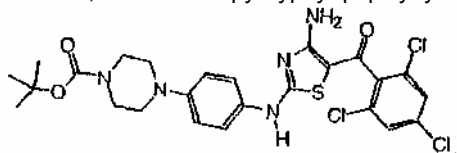
HRFABMS: Обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS (MH<sup>+</sup>): 448,0766. Знайдено: 448,0749.

Аналітично Обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS x 1,2H<sub>2</sub>O x 0,9HCl: C, 47,78; H, 4,47; Cl, 20,45; N, 13,93; S, 6,38. Знайдено: C, 47,99; H, 4,38; Cl, 20,57; N, 13,56; S, 6,24.

Приклад J(I): [4-Аміно-2-(4-піперазін-1-ілфеніламіно)-тіазол-5-іл]-(2,4,6-трихлорфеніл)-метанон



{4-Аміно-2-[4-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазін-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,4,6-трихлорфеніл)-метанон, який має структурну формулу



отримують аналогічно описаній в прикладі С(1) методиці. 1-трет-бутоксикарбоніл-4-(ізотіоціанатофеніл)-піперазін (із прикладу С(101)) та 2-бром-2',4',6'-трихлорацетофенон (із прикладу С(107)) утворюють чорний дьоготь, який переосаджують із EtOH для отримання 144мг (50%) жовтого аморфного порошку із точкою плавлення 192-193°C (розкл.)

<sup>1</sup>H NMR (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,78 (2H, s), 7,33 (2H, bm), 6,98 (2H, d, J=9,0Гц), 3,15-3,05 (4H, m), 1,45 (s, 9H).

ІЧ (KBr): 3389, 3276, 3166, 1676, 1608, 1577, 1544, 1461, 1421, 1366, 1235, 1202, 1164 см<sup>-1</sup>.

HRFABMS: Обчислено для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Scs (M+Cs<sup>+</sup>): 715,9847. Знайдено: 715,9822.

Аналітично Обчислено для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S x 0,75H<sub>2</sub>O x 0,4EtOH: C, 50,40; H, 4,90; N, 11,39; Cl, 17,30; S, 5,22. Знайдено: C, 50,69; H, 5,16; N, 10,98; Cl, 17,70; S, 4,90.

Названу сполуку отримують наступним чином. {4-Аміно-2-[4-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазін-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,4,6-трихлорфеніл)-метанон (50мг, 0,86ммоль) перемішують у трифтороцтовій кислоті (ТФА; 0,5мл) при 0°C. Через 20 хвилин при 0°C додають мінімальну кількість води та нейтралізують насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Результуючу суспензію фільтрують для отримання жовтої пасту, що утворює із MeOH/CHCl<sub>3</sub> суспензію, з якої виділяють 22мг (42%) жовтого аморфного порошка.

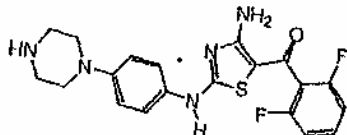
<sup>1</sup>H NMR (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 7,80 (2H, s), 7,38 (2H, d, J=9,0Гц), 7,01 (2H, d, J=9,0Гц).

ІЧ (KBr): 3396, 3284, 3178, 1676, 1614, 1543, 1461, 1423, 1202, 1137 см<sup>-1</sup>.

HRPABMS: Обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS (MH<sup>+</sup>): 484,0346. Знайдено: 484,0333.

Аналітично Обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS x 0,8MeOH x 0,8CHCl<sub>3</sub>: C, 43,96; H, 3,67; N, 11,60. Знайдено: C, 42,87; H, 3,45; N, 11,27.

Приклад J(2): [4-Аміно-2-(4-піперазін-1-ілфеніламіно)-тіазол-5-іл]-(2,6-дифторфеніл)-метанон



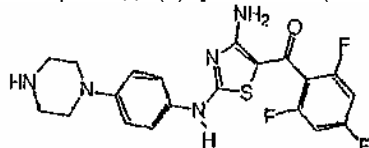
Названу сполуку отримують, як описано в прикладі J(I). До названої сполуки в прикладі C(101) (250мг, 0,48ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0°C додають ТФА (5мл). Через 20 хвилин при 0°C результуючий прозорий розчин концентрують під вакуумом до отримання осаду, що суспендують у мінімальній кількості води, охолоджують до 0°C та підлюговують насиченим Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 9. Тверду речовину збирають та перекристалізують із EtOH для отримання 116мг (58%-вий вихід) жовтої твердої речовини із точкою плавлення 190-193°C.

<sup>1</sup>H NMR (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 8,13 (2H, bs), 7,52 (1H, p, J=7,3Гц), 7,36 (2H, d, J=8,7Гц), 7,19 (2H, t, J=8,7Гц), 6,99 (2H, t, J=8,7Гц), 3,24 (4H, bs), 3,13 (4H, bs).

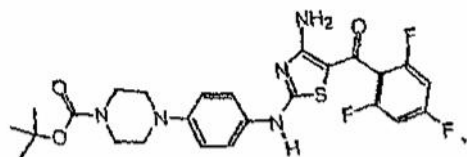
HRFABMS (MH<sup>+</sup>): Обчислено: 416,1357. Знайдено: 416,1370.

Аналітично Обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OSF<sub>2</sub> x 0,7H<sub>2</sub>O x 0,7CF<sub>3</sub>COOH: C, 49,96; H, 4,11; N, 13,49; S, 6,17. Знайдено: C, 50,16; H, 4,33; N, 13,14; S, 6,06.

Приклад J(3): [4-Аміно-2-(4-піперазін-1-ілфеніламіно)-тіазол-2-іл]-(2,4,6-трифторфеніл)-метанон



{4-Аміно-2-[4-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазін-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,4,6-трифторфеніл)-метанон, який має структурну формулу



отримують аналогічно описаній в прикладі C(1) методиці. 1-трет-бутоксикарбоніл-4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазін (із прикладу C(101) та 2'-бром-2,4,6-трихлорацетофенон (із прикладу C(115)) утворюють тверду жовту речовину, яку перекристалізують із EtOH для отримання 200мг (80%) жовтого аморфного порошку, який темніє при температурі 125-130°C, із точкою плавлення 132-135°C (розкл).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 8,69 (1H, bs), 7,46 (2H, d, J=9,0Гц), 7,20-7,10 (4H, m), 3,74-3,62 (4H, m), 3,28-3,20 (4H, m), 1,60 (s, 9H).

ІЧ (KBr): 3389, 3282, 3178, 1686, 1637, 1604, 1546, 1427, 1366, 1343, 1233, 1168, 1121, 1035, 999 см<sup>-1</sup>.

HRFABMS: Обчислено для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (MH<sup>+</sup>): 534,1787. Знайдено: 534,1772.

Аналітично Обчислено для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S x 1H<sub>2</sub>O x 0,5EtOH: C, 54,35; H, 5,44; N, 12,19; S, 5,58. Знайдено: C, 54,26; H, 5,07; N, 11,92; S, 5,50.

Названу сполуку отримують як описано в прикладі J(I) для утворення коричневої твердої речовини, яку очищають колоночного хроматографією з елюентом 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>, після чого отримують 57мг (60%) у вигляді жовто-оранжевої аморфної речовини, яка розкладається при температурі вище 205°C.

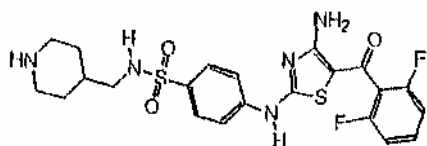
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 7,78 (2H, s), 7,42 (2H, d, J=9,0Гц), 7,01 (2H, d, J=9,0Гц), 3,30-3,18 (4H, m), 3,14-3,02 (4H, m).

ІЧ (KBr): 33406, 1603, 1544, 1430, 1237, 1120, 1034 см<sup>-1</sup>.

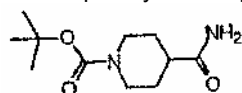
HRFABMS: Обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS (MH<sup>+</sup>): 434,1262. Знайдено: 434,1274.

Аналітично Обчислено для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS x 0,7MeOH x 0,7CHCl<sub>3</sub>: C, 47,65; H, 4,02; N, 12,98; S, 5,94. Знайдено: C, 47,84; H, 3,64; N, 12,59; S, 5,69.

Приклад J(4): 4-[4-Аміно-5-(2,6-дифторбензоїл)-тіазол-2-іламіно]-N-піперидин-4-ілметилбензолсульфонамід



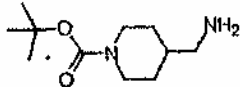
N-трет-бутоксикарбоніл-4-карбамоїлпіперидин, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До ізоніпекотаміду (5,00г, 39,0) у діоксані (100мл) додають ди-трет-бутидикарбонат (8,51г, 39,0ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (6,0мл, 42,9ммоль). Суміш перемішують протягом ночі, потім випарюють під зниженим тиском до сухого залишку. Залишок розподіляють між  $\text{CHCl}_3$  та 1Н НСІ. Органічний шар промивають водою та розсоллом, осушують  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , та концентрують для отримання 8,3г білої твердої речовини (93%-вий вихід), що використовують без подальшої очистки.

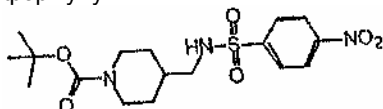
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,53 (2H, bs), 4,03 (2H, d,  $J=13,7\text{Гц}$ ), 2,33 (2H, tt,  $J=11,8, 3,7\text{Гц}$ ), 2,08 (2H, bs), 1,89 (2H, dd,  $J=13,7, 3,7\text{Гц}$ ), 1,69 (1H, dd,  $J=11,8, 4,4\text{Гц}$ ), 1,65-1,57 (1H, m), 1,44 (9H, s).

4-амінометил-N-трет-бутоксикарбонілпіперидин, який має структурну формулу



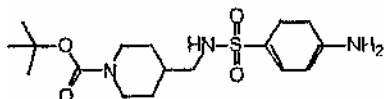
отримують наступним чином. До N-трет-бутоксикарбоніл-4-карбамоїлпіперидин (15,6ммоль) у ТГФ (40мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфері аргону додають  $\text{LiAlH}_4$  (592мг, 15,6ммоль). Суміш залишають повільно нагрітись до температури оточуючого середовища та через півгодини знов охолоджують до  $-78^\circ\text{C}$ , гасять етилацетатом та розподіляють між EtOAc та 2Н NaOH. Органічний шар відокремлюють, осушують  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , та концентрують для отримання 1,98г жовтої суспензії (59%-вий вихід), що використовують без подальшої очистки.

N-трет-бутоксикарбоніл-4-[(4-нітробензолсульфоніламіно)-метил]-піперидин, який має структурну формулу



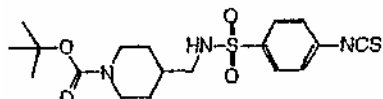
отримують наступним чином. 4-Нітробензолсульфонілхлорид (2,05г, 9,24ммоль) додають до розчину 4-амінометил-N-трет-бутоксикарбоніл-піперидину (1,98г, 9,24ммоль) у ТГФ (20мл) при температурі оточуючого середовища. Суміш нагрівають зворотним холодильником протягом 1 години, концентрують під вакуумом та розподіляють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та 1Н НСІ. Органічний шар промивають водою та розсоллом, осушують  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , пропускають крізь шар силікагелю та концентрують для отримання 1,71г жовтої твердої речовини (46%-вий вихід), що використовують без подальшої очистки.

4-[(4-амінобензолсульфоніламіно)-метил]-N-трет-бутоксикарбоніл-піперидин, який має структурну формулу



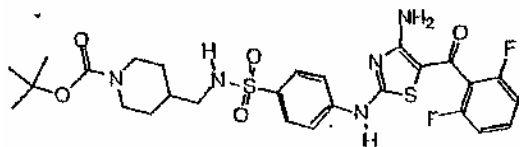
отримують наступним чином. N-трет-бутоксикарбоніл-4-[(4-нітробензолсульфоніламіно)-метил]-піперидин (1,70г, 4,26ммоль), 10%-вий паладій на вуглі (250мг), MeOH (10мл) та ТГФ (10мл) перемішують в атмосфері водню протягом 2 годин та фільтрують. Фільтрат концентрують та залишок очищають колоночною хроматографією з елюентом 10% MeOH/ $\text{CHCl}_3$  для отримання 1,39г білої твердої речовини (88%-вий вихід), що використовують без подальшої очистки.

N-трет-бутоксикарбоніл-4-[(4-ізотіоціанатобензолсульфоніламіно)-метил]-піперидин, що має структурну формулу



Отримують аналогічно 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-морфоліну в прикладі С(54). Із 4-[(4-амінобензолсульфоніламіно)-метил]-N-трет-бутоксикарбонілпіперидину утворюють жовту тверду речовину із 39%-вим виходом, яку використовують без подальшої очистки.

4-[(4-(5-ацетил-4-амінотіазол-2-іламіно)-бензолсульфоніламіно)-метил]-N-трет-бутоксикарбонілпіперидин, який має структурну формулу



отримують аналогічно описаній в прикладі С(1) методиці. N-трет-бутоксикарбоніл-4-[(4-ізотіоціанатобензолсульфоніламіно)-метил]-піперидин та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) утворюють жовту тверду речовину із 50%-вим виходом.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta$  11,22 (1H, s), 8,20 (2H, bs), 7,84-7,73 (3H, m), 7,62-7,54 (2H, m), 7,24 (2H, dd,  $J=7,8, 7,7\text{Гц}$ ), 3,89 (2H, d,  $J=12,8\text{Гц}$ ), 3,35 (2H, s), 2,52 (2H, d,  $J=1,2\text{Гц}$ ), 1,60 (2H, d,  $J=10,1\text{Гц}$ ), 1,56-1,42 (1H, m), 1,39 (9H, s), 0,91 (2H, d,  $J=12,8\text{Гц}$ ).

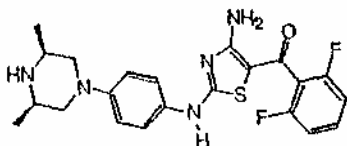
Названу сполуку отримують як описано в прикладі J(I). Із 4-[(4-(5-ацетил-4-амінотіазол-2-іламіно)бензолсульфоніламіно)метил]-N-трет-бутоксикарбоніліпіперидину утворюють коричневу тверду речовину із 28%-вим виходом.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta$  8,11 (2H, bs), 7,70 (4H, bs), 7,58-7,42 (1H, m), 7,20 (1H, d,  $J=7,8\text{Гц}$ ), 7,15 (1H, d,  $J=7,8\text{Гц}$ ), 3,80 (2H, bs), 3,05 (2H, d,  $J=10,0\text{Гц}$ ), 2,60 (2H, d,  $J=6,8\text{Гц}$ ), 1,65 (2H, d,  $J=12,2\text{Гц}$ ), 1,52 (1H, bs), 1,07 (2H, d,  $J=10,0\text{Гц}$ ).

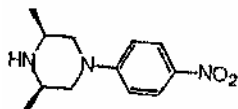
HRFABMS ( $\text{MH}^+$ ): Обчислено: 507,1210. Знайдено: 507,1206.

Аналітично Обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2\text{F}_2 \times 0,1\text{CH}_3\text{OH} \times 0,2\text{CF}_3\text{COOH}$ : C, 50,65; H, 4,73; N, 13,12; S, 12,02. Знайдено: C, 50,92; H, 4,46; N, 12,87; S, 12,18.

Приклад J(5): {4-Аміно-2-[4-(цис-3,5-диметилпіперазін-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,6-дифторфеніл)-метанон



Спочатку отримують 2,6-цис-диметил-4-(4-нітрофеніл)-піперазин, що має структурну формулу



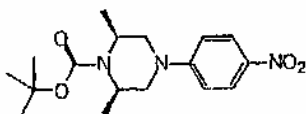
по суті аналогічно 3R-метил-1-(4-нітрофеніл)-піперазину, як описано в прикладі C(124). Із цис-2,6-диметилпіперазину утворюють 2,19г жовтого порошку (100%-вий вихід) із точкою плавлення 130-131,5°C, який використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,03 (2H, d,  $J=9,5\text{Гц}$ ), 7,02 (2H, d,  $J=9,5\text{Гц}$ ), 3,88 (2H, dd,  $J=12,4$ ,  $2,0\text{Гц}$ ), 2,82-2,68 (2H, m), 2,44-2,33 (3H, m), 1,03 (6H, d,  $J=6,3\text{Гц}$ ).

$\text{IR}$  (KBr): 1596, 1509, 1482, 1316, 1252, 1193, 1119, 1101  $\text{cm}^{-1}$ .

Аналітично Обчислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 61,26; H, 7,28; N, 17,86. Знайдено: C, 61,25; H, 7,42; N, 17,84.

1-трет-Бутоксикарбоніл-2,6-диметил-4-(4-нітрофеніл)-піперазин, що має структурну формулу

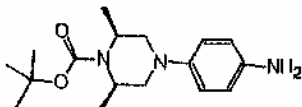


отримують наступним чином. До 2,6-цис-диметил-4-(4-нітрофеніл)-піперазину (1,00г, 4,25ммоль) у діоксані (20мл) додають ди-трет-бутилдикарбонат (1,12г, 5,12ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (1,37мл, 9,76ммоль). Через 3 години при 80°C суміш залишають остигнути та потім випаровують до сухого стану. Отриману тверду речовину суспендують у воді, фільтрують, промивають водою та осушують під вакуумом для отримання 1,40г жовтого порошку (98%-вий вихід), що використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,12 (2H, ddd,  $J=7,3$ ,  $2,1$ ,  $2,1\text{Гц}$ ), 6,80 (2H, ddd,  $J=7,3$ ,  $2,1$ ,  $2,1\text{Гц}$ ), 4,30 (2H, ddd,  $J=13,2$ ,  $6,8$ ,  $4,5\text{Гц}$ ), 3,71 (d, 2H,  $J=13,2\text{Гц}$ ), 3,22 (dd, 2H,  $J=12,8$ ,  $4,5\text{Гц}$ ), 1,49 (9H, s), 1,29 (6H, d,  $J=6,8\text{Гц}$ ).

$\text{IR}$  (KBr): 1689, 1594, 1489, 1400, 1322, 1257, 1057  $\text{cm}^{-1}$ .

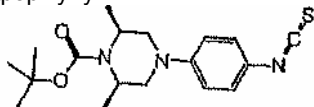
1-(4-амінофеніл)-4-трет-бутоксикарбоніл-3,5-диметилпіперазин, що має структурну формулу



отримують наступним чином. Гідруванням неочищеного 1-трет-бутоксикарбоніл-2,6-диметил-4-(4-нітрофеніл)-піперазину (1,48г, 4,41ммоль) у ТГФ (20мл) та MeOH (20мл) з 10%-вим паладієм на вуглєці як каталізатором отримують 1,12г прозорого липкого масла (83%-вий вихід), що використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,13 (2H, d,  $J=9,4\text{Гц}$ ), 6,81 (2H, d,  $J=9,4\text{Гц}$ ), 4,30 (2H, ddd,  $J=13,2$ ,  $6,8$ ,  $4,5\text{Гц}$ ), 3,71 (d, 2H,  $J=13,2\text{Гц}$ ), 3,21 (2H, dd,  $J=13,2$ ,  $4,5\text{Гц}$ ), 1,49 (9H, s), 1,29 (6H, d,  $J=6,8\text{Гц}$ ).

1-(трет-бутоксикарбоніл)-2,6-цис-диметил-4-(4-ізіотіоціанатофеніл)-піперазин, що має структурну формулу



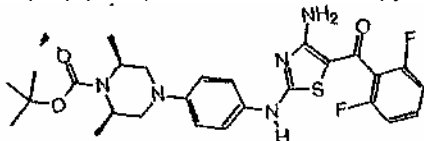
Отримують аналогічно 4-(4-ізіотіоціанатофеніл)-морфоліну в прикладі C(54). Із 1-(4-амінофеніл)-4-трет-бутоксикарбоніл-3,5-диметилпіперазину утворюють прозору липку піну, із якої після перекристалізації із холодного ефіру/гексанів утворюють рудувато-коричневі кристали із 68%-вим виходом із точкою плавлення 97-98°C.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,74 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 6,67 (2H, d,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 4,20-4,08 (2H, m), 3,08 (2H, d,  $J=11,6\text{Гц}$ ), 2,71 (2H, dd,  $J=11,6$ ,  $3,9\text{Гц}$ ), 1,41 (9H, s), 1,28 (6H, d,  $J=6,8\text{Гц}$ ).

$\text{IR}$  (KBr): 2175, 2135, 1691, 1507, 1395, 1341, 1246, 1177, 1098  $\text{cm}^{-1}$ .

Аналітично Обчислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : C, 62,21; H, 7,25; N, 12,09; S, 9,23. Знайдено: C, 62,31; H, 7,32; N, 11,96; S, 9,39.

4-аміно-2-[4-(1-трет-бутоксикарбоніл)-2,6-цис-диметилпіперазин-4-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл-(2,6-дифторфеніл)-метанон, що має структурну формулу



отримують аналогічно описаній в прикладі C(1) методиці. 1-(трет-бутоксикарбоніл-2,6-цис-диметил-4-(4-ізіотіоціанатофеніл)-піперазин та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу C(79)) утворюють жовту тверду речовину із 51%-вим виходом, яку використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,66 (1H, s), 8,12 (2H, bs), 7,56-7,44 (1H, t), 7,38 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 7,18 (1H, d,  $J=7,7\text{Гц}$ ), 7,15 (1H, d,  $J=8,1\text{Гц}$ ), 6,95 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 4,14-4,03 (2H, m), 3,49-3,41 (2H, m), 2,75 (2H, dd,  $J=12,2$ ,  $4,4\text{Гц}$ ), 1,42 (9H, s), 1,24 (6H, d,  $J=6,7\text{Гц}$ ).

FABMS (M+Na<sup>+</sup>): 566

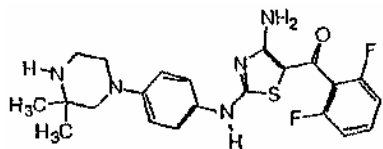
Названу сполуку отримують як описано в прикладі J(l). Із 4-аміно-2-[4-(1-трет-бутоксикарбоніл-2,6-диметилпіперазин-4-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл-(2,6-дифторфеніл)-метанону утворюють коричневий порошок із 52%-вим виходом і точкою плавлення 293-294, 5°C.

<sup>1</sup>H NMR (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 8,11 (2H, bs), 7,56-7,44 (1H, m), 7,26 (2H, d, J=9,0Гц), 7,18 (1H, d, J=7,7Гц), 7,14 (1H, d, J=8,1Гц), 6,89 (2H, d, J=9,0Гц), 3,48 (2H, dd, J=10,9, 2,2Гц), 2,88-2,76 (2H, m), 2,07 (4H, t, J=10,9Гц), 1,00 (6H, d, J=6,3Гц).

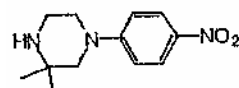
HRFABMS (MH<sup>+</sup>): Обчислено: 444,1670. Знайдено: 444,1658.

Аналітично Обчислено для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>OSF<sub>2</sub> x 0,4H<sub>2</sub>O: C, 58,63; H, 5,32; N, 15,54; S, 7,11. Знайдено: C, 58,64; H, 5,40; N, 15,23; S, 6,96.

Приклад J(6): {4-Аміно-2-[4-(3,3-диметилпіперазін-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,6-дифторфеніл)-метанон



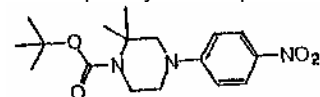
Спочатку отримують 2,2-диметил-4-(4-нітрофеніл)-піперазин, який має структурну формулу



наступним чином. Неочищений 2,2-диметилпіперазин (10,0ммоль; Chu et al., Can. J. Chem., vol. 70 (1992), pp. 1328-1337), 4-фторнітробензол (5,0ммоль, 706мг) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,3г, 60,0ммоль) у ДМСО (10мл) нагрівають з зворотним холодильником до 100°C протягом 4 годин, охолоджують, потім розбавляють водою (100мл) та екстрагують сумішшю ефіру з етилацетатом (200:50мл). Органічний шар промивають водою (3x) та розсолем та концентрують для отримання 1,17г (100%-вий вихід) жовтої твердої речовини, що використовують без очистки.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13 (2H, d, J=9,5Гц), 6,80 (2H, d, J=9,5Гц), 3,38 (2H, dd, J=5,5, 5,0Гц), 3,20 (2H, s), 3,07 (2H, dd, J=5,5, 5,0Гц), 1,21 (6H, s).

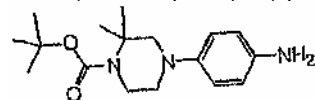
1-трет-бутоксикарбоніл-2,2-диметил-4-(4-нітрофеніл)-піперазин, що має структурну формулу



отримують аналогічно 1-(4-амінофеніл)-4-(трет-бутоксикарбоніл)-2,6-диметилпіперазину в прикладі J(5). Із 2,2-диметил-4-(4-нітрофеніл)-піперазину отримують яскраво-жовту тверду речовину (99%-вий вихід), що використовують у подальшому без очистки.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,15 (2H, d, J=9,4Гц), 6,64 (2H, d, J=9,4Гц), 3,90 (2H, dd, J=6,0, 5,5Гц), 3,54 (2H, dd, J=6,0, 5,5Гц), 3,53 (2H, s), 1,51 (9H, s), 1,44 (6H, s).

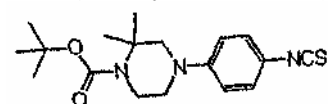
1-(4-амінофеніл)-4-(трет-бутоксикарбоніл)-3,3-диметилпіперазин, що має структурну формулу



отримують наступним чином. 1-трет-Бутоксикарбоніл-2,2-диметил-4-(4-нітрофеніл)-піперазин (700мг, 2,09ммоль) та 10% паладій на вуглі (100мг) у ТГФ (15мл) та MeOH (15мл) перемішують в атмосфері водню протягом 2 годин та фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі для отримання світло-коричневої суспензії, що використовують у подальшому без очистки.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,69-5,65 (4H, m), 3,67 (2H, dd, J=5,8, 5,4Гц), 3,21-3,14 (2H, s), 1,49 (9H, s), 1,43 (6H, s).

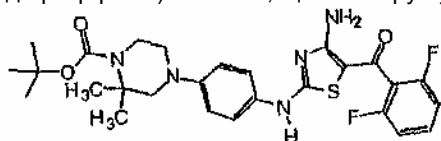
1-(трет-бутоксикарбоніл)-2,2-диметил-4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазин, що має структурну формулу



Отримують аналогічно 4-ізотіоціанатобензаміду в прикладі C(102). Із 1-(4-амінофеніл)-4-(трет-бутоксикарбоніл)-3,3-диметилпіперазину отримують білу тверду речовину із 80%-вим виходом, що використовують у подальшому без очистки.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,15 (2H, d, J=9,0Гц), 6,63 (2H, d, J=9,0Гц), 3,85 (2H, dd, J=5,9, 5,5Гц), 3,42 (2H, dd, J=5,9, 5,5Гц), 3,37 (2H, s), 1,57 (9H, s), 1,44 (6H, s).

4-аміно-2-[4-(1-трет-бутоксикарбоніл)-2,2-диметилпіперазин-4-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл-(2,6-дифторфеніл)-метанон, що має структурну формулу



отримують аналогічно описаній в прикладі C(1) методиці. 1-(трет-бутоксикарбоніл)-2,2-диметил-4-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперазин та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу C(79)) утворюють жовтий твердий порошок із 60%-вим виходом, який використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H NMR (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 10,58 (1H, s), 8,13 (2H, bs), 7,61-7,48 (1H, m), 7,40-7,15 (5H, m), 6,79 (2H, d,

J=9,1Гц), 3,74 (2H, dd, J=5,8, 5,3Гц), 3,41-3,30 (4H, m), 1,48 (9H, s), 1,39 (6H, s).

Названу сполуку отримують як описано в прикладі J(I). Із 4-аміно-2-[4-(1-трет-бутоксикарбоніл-2,2-диметилпіперазин-4-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл-(2,6-дифторфеніл)-метанону утворюють жовту тверду речовину із 51%-вим виходом і точкою плавлення 205-210°C.

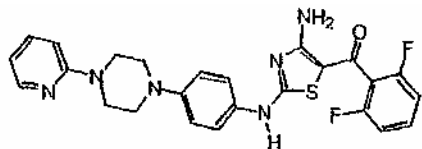
<sup>1</sup>H NMR (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 8,15 (2H, bs), 7,63-7,54 (1H, m), 7,35 (2H, d, J=9,0Гц), 7,25 (1H, d, J=7,7Гц), 7,22 (1H, d, J=8,1Гц), 6,98 (2H, dd, J=9,0Гц), 3,10-3,04 (2H, m), 3,02-2,95 (2H, m), 2,92 (2H, s), 1,21 (6H, s).

ІЧ (KBr): 3276, 2961, 1620, 1590, 1546, 1516, 1464, 1429, 1364, 1257, 1232, 1002 см<sup>-1</sup>.

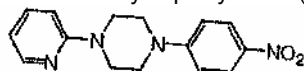
HRFABMS (MH<sup>+</sup>): Обчислено: 444,1670. Знайдено: 444,1657.

Аналітично Обчислено для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>OSF<sub>2</sub> x 0,7CH<sub>3</sub>OH: C, 58,51; H, 5,58; N, 15,03; S, 6,88. Знайдено: C, 58,601; H, 5,68; N, 14,87; S, 6,76.

Приклад K: {4-Аміно-2-[4-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,6-дифторфеніл)-метанон



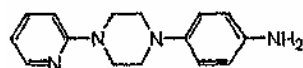
Спочатку отримують 1-(4-нітрофеніл)-4-піридин-2-ілпіперазин, що має структурну формулу



Аналогічно отриманню трет-бутил[метил-(4-нітрофеніл)-аміно]-ацетат в прикладі C(Ю3). Із 1-Піридин-2-ілпіперазину та 4-фторнітробензолу отримують жовту тверду речовину із 85%-вим виходом.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13-8,28 (3H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 7,52 (1H, ddd, J=15,7, 7,3, 2,0Гц), 6,88 (2H, d, J=9,4Гц), 6,70 (2H, dd, J=7,4, 5,1Гц), 3,78 (4H, dd, J=7,4, 5,0Гц), 3,62 (4H, dd, J=5,7, 3,3Гц).

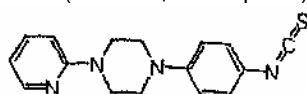
4-(1-піридин-2-ілпіперазин-4-іл)-анілін, що має структурну формулу



отримують аналогічно отриманню 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-анілін в прикладі C(70). Із 1-(4-нітрофеніл)-4-піридин-2-ілпіперазину отримують сіру тверду речовину із 94%-вим виходом сирової речовини, яку використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,22 (1H, bd, J=3,5Гц), 7,52 (1H, ddd, J=17,6, 7,2, 1,9Гц), 6,88 (2H, d, J=8,7Гц), 6,62-6,78 (4H, m), 3,72 (4H, dd, J=5,2, 5,0Гц), 3,48 (2H, bs), 3,18 (4H, t, J=5,2, 5,0Гц).

1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-піридин-2-іл-піперазин, що має структурну формулу



отримують аналогічно 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-піридин-4-ілпіперазину в прикладі C(127). Із 4-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)-аніліну утворюють жовту тверду речовину (2,2г) із 95%-вим виходом, яку використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,26 (1H, bd, J=6,3Гц), 7,91 (1H, ddd, J=18,1, 7,1, 1,8Гц), 7,18 (2H, d, J=9,0Гц), 6,82-7,00 (4H, m), 4,10 (4H, dd, J=5,3, 5,1Гц), 3,48 (4H, dd, J=5,3, 5,2Гц).

Названу сполуку отримують наступним чином. До розчину 1-(4-Ізотіоціанатофеніл)-4-піридин-2-ілпіперазину (250мг, 0,84ммоль) у сухому MeOH (4мл) додають ціанамід (35мг, 0,84ммоль) та свіжий розчин NaOH (67мг, 1,67ммоль) у сухому MeOH (4мл). Через 1 годину додають 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу C(79); 178мг, 0,76ммоль). Наступного дня фільтрують результуючу жовту суспензію. Тверду речовину промивають водою та осушують під високим вакуумом для отримання жовтої твердої речовини із 86%-вим виходом із точкою плавлення 138-140°C.

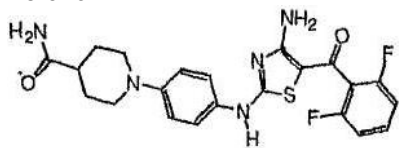
<sup>1</sup>H NMR (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 8,12 (2H, dd, J=6,5, 1,7Гц), 7,42-7,60 (2H, m), 7,32 (2H, bd, J=8,5Гц), 7,08 (2H, t, J=9,0Гц), 6,98 (2H, d, J=9,0Гц), 6,88 (2H, d, J=8,7Гц), 6,64 (1H, dd, J=7,0, 5,0Гц), 3,62 (4H, t, J=4,7Гц), 3,20 (4H, t, J=4,7Гц).

ІЧ (KBr): 3369, 3180, 2835, 1620, 1597, 1546, 1466, 1433, 1232 см<sup>-1</sup>.

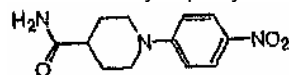
HRFABMS : Обчислено для C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>OS (MH<sup>+</sup>) 493,1622. Знайдено: 493,1608.

Аналітично Обчислено для C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>OS x 0,9H<sub>2</sub>O: C, 58,90; H, 4,90; N, 16,49; S, 6,29. Знайдено : C, 58,91; H, 4,64; N, 16,55; S, 6,24.

Приклад L: {4-Аміно-2-[4-(4-карбоксамідопіридин-2-іл)-феніламіно]-тіазол-5-іл}-(2,6-дифторфеніл)-метанон.



Спочатку отримують 4-карбоксамідо-1-(4-нітрофеніл)-піперидин, що має структурну формулу

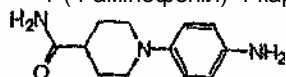


Аналогічно отриманню трет-бутил[метил-(4-нітрофеніл)-аміно]-ацетату в прикладі C(103). Із 4-фторнітробензолу та ізоніпекотаміду отримують жовтий порошок із 98%-вим виходом, який використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,22 (2H, d, J=9,5Гц), 7,12 (2H, d, J=9,5Гц), 4,20 (2H, d, J=12,5Гц), 3,16 (2H, ddd,

J=25,6, 13,3, 2,7Гц), 2,62-2,70 (1H, m), 2,02 (2H, bd, J=10,3Гц), 1,85-1,95 (2H, m).

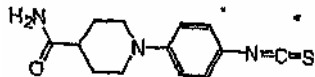
1-(4-амінофеніл)-4-карбоксамідопіперидин, що має структурну формулу



отримують аналогічно отриманню 4-(4-метилпіперазин-1-іл)-аніліну в прикладі С(70). Із 4-карбоксамідо-1-(4-нітрофеніл)-піперидину отримують світложовтий порошок із 100%-вим виходом, який використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 6,60 (2H, bs), 6,42 (2H, bs), 3,22 (2H, bs), 2,02 (1H, bs), 1,72-1,92 (4H,m).

4-карбоксамідо-1-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперидин, що має структурну формулу



отримують аналогічно 1-(4-ізотіоціанатофеніл)-4-піридин-2-іл-піперазину в прикладі К(1). Із 1-(4-амінофеніл)-4-карбоксамідопіперидину утворюють кремовий порошок із 93%-вим виходом, який використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,14 (2H, d, J=9,0Гц), 6,86 (2H, d, J=9,0Гц), 5,50 (1H, bs), 5,30 (1H, bs), 3,74 (2H, d, J=12,8Гц), 2,82 (2H, ddd, J=24,3, 12,5, 2,8Гц), 2,30-2,40 (1H, m), 1,80-2,08 (4H, m).

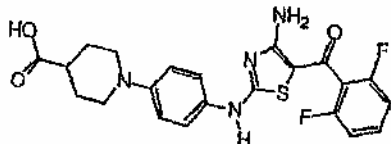
Названу сполуку отримують наступним чином. До розчину 4-карбоксамідо-1-(4-ізотіоціанатофеніл)-піперидин (198мг, 0,76ммоль) у сухому MeOH (3мл) додають ціанамід (32мг, 0,76ммоль) та розчин метоксиду натрію у MeOH (1,65мг, 0,5N, 0,83ммоль). Через 0,5 години додають 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79); 162мг, 0,69ммоль). Через 2 години додають воду. Жовтий осад фільтрують, промивають водою та перекристалізують із киплячого MeOH для отримання 200мг аморфної жовтої твердої речовини із 63%-вим виходом із точкою плавлення >300°C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,46-7,58 (1H, m), 7,28 (2H, dd, J=8,8, 7,5Гц), 7,16 (3H, dd, J=8,0, 7,7Гц), 6,82 (2H, d, J=9,1Гц), 3,68 (2H, bd, J=12,6Гц), 3,64 (3H, ddd, J=23,7, 12,1, 2,8Гц), 2,04-2,18 (1H, m), 1,52-1,82 (4H, m).

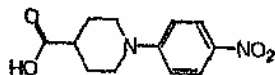
HRFABMS: Обчислено для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Na (M+Na<sup>+</sup>): 480,1282. Знайдено: 480,1266.

Аналітично обчислено для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S x 0,2H<sub>2</sub>O: C, 57,31; H, 4,68; N, 15,19; S, 6,95. Знайдено : C, 57,25; H, 4,63; N, 15,31; S, 7,01.

Приклад М: 1-[4-[4-Аміно-2-(2,6-дифторбензоіл)-тіазол-2-іламіно]-феніл]-піперидин-4-карбонова кислота



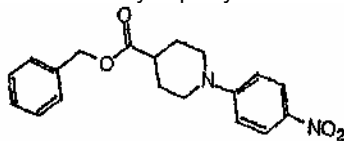
Спочатку отримують 1-(4-нітрофеніл)-піперидин-4-карбонову кислоту, що має структурну формулу



аналогічно отриманню трет-бутил[метил-(4-нітрофеніл)-аміно]-ацетат в прикладі С(103). Із 4-фторнітробензолу та ізоніпекотової кислоти отримують жовтий порошок із 89%-вим виходом сирової речовини, який використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (2H, d, J=10,8Гц), 6S71 (2H, d, J=10,7Гц), 3,80 (1H, t, J=3,9Гц), 3,72 (1H, t, J=3,8Гц), 2,98 (2H, ddd, J=24,3, 11,1, 3,0Гц), 2,48-2,60 (1H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 1,68-1,82 (2H, m).

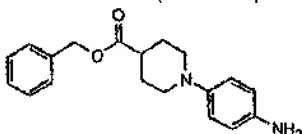
Спочатку отримують бензил 1-(4-нітрофеніл)-піперидин-4-карбоксилат, який має структурну формулу



наступним чином. До суспензії 1-(4-нітрофеніл)-піперидин-4-карбонової кислоти (500мг, 2,01ммоль) у ацетонітрилі (10мл) додають K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (612мг, 4,44ммоль) та бензилбромід (265мкл, 2,22ммоль). Результуючу суміш нагрівають з зворотним холодильником протягом 2 годин, залишають остигнути та розбавляють водою. Водний шар екстрагують ефіром (2x50мл). Об'єднані органічні шари осушують MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують у вакуумі для отримання 470мг жовтої твердої речовини (64%-вий вихід), яку використовують без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13 (2H, d, J=9,4Гц), 7,30-7,42 (5H, m), 6,83 (2H, d, J=9,4Гц), 5,18 (2H, s), 3,92 (2H, dd, J=3,9, 3,5Гц), 3,10 (2H, ddd, J=24,5, 13,7, 2,9Гц), 2,62-2,70 (1H, m), 2,08 (2H, dd, J=13,5, 3,5Гц), 1,84-1,94 (2H, m).

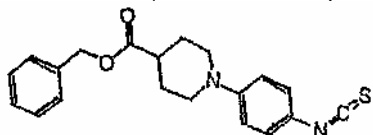
Бензил-1-(4-амінофеніл)-піперидин-4-карбоксилат, який має структурну формулу



наступним чином. До розчину бензил-1-(4-нітрофеніл)-піперидин-4-карбоксилату (400мг, 1,18ммоль) у діоксані (5мл) та етанолі (1мл) додають дигідрат хлориду олова(II) (1,06г, 4,70ммоль). Результуючу суміш нагрівають з зворотним холодильником протягом 4 годин, залишають остигнути та для збирання твердої речовини додають незначну кількість целіту. Суміш доводять до pH 8 насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та фільтрують. Фільтрат розбавляють водою (50мл) та екстрагують 5% MeOH у CHCl<sub>3</sub> (2x50мл). Об'єднані органічні шари осушують MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують у вакуумі для отримання 400мг кремової твердої речовини (100%-вий вихід), яку використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,30 (5H, bs), 6,58 (2H, d,  $J=8,8\text{Гц}$ ), 6,42 (2H, d,  $J=8,8\text{Гц}$ ), 4,94 (2H, s), 3,28 (1H, dd,  $J=3,6$ ,  $3,1\text{Гц}$ ), 3,18 (1H, dd,  $J=3,6$ ,  $3,0\text{Гц}$ ), 2,46 (2H, ddd,  $J=23,2$ ,  $11,8$ ,  $2,8\text{Гц}$ ), 2,14-2,28 (1H, m), 1,604,88 (4H, m).

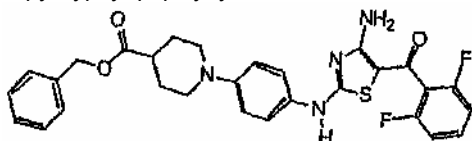
Бензил 1-(4-ізоціанатофеніл)-піперидин-4-карбоксилат, який має структурну формулу



отримують наступним чином. До розчину бензил-1-(4-амтофеніл)-піперидин-4-карбоксилату (400мг, 1,29ммоль) у ТГФ (5мл) при  $-35^\circ\text{C}$  послідовно додають  $\text{Et}_3\text{N}$  (435мкл, 3,12ммоль) та тіофосген (108мкл, 1,42ммоль). Результуючу суміш залишають нагрітися до температури оточуючого середовища, потім перемішують протягом 0,5 годин, розбавляють водою (50мл) та екстрагують  $\text{CHCl}_3$  (2x50мл). Об'єднані органічні шари осушують  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та концентрують під зниженим тиском для отримання 400мг жовтого порошку (92%-вий вихід), який використовують без подальшої очистки.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,10 (2H, d,  $J=9,5\text{Гц}$ ), 7,38 (5H, d5  $J=4,5\text{Гц}$ ), 6,92 (2H, d,  $J=9,5\text{Гц}$ ), 5,18 (2H, s), 4,00 (1H, t,  $J=3,4\text{Гц}$ ), 3,96 (1H, dd,  $J=3,5$ ,  $3,2\text{Гц}$ ), 3,13 (2H, ddd,  $J=24,9$ ,  $13,8$ ,  $2,69\text{Гц}$ ), 2,71-2,77 (1H, m), 2,05 (2H, dd,  $J=14,1$ ,  $3,4\text{Гц}$ ), 1,74-1,83 (2H, m).

Бензил-1-{4-[4-Аміно-5-(2,6-дифторбензоїл)-тіазол-2-іламіно]-феніл}-піперидин-4-карбоксилат, який має структурну формулу



Отримують аналогічно описаній в прикладі С(1) методиці. Бензил-1-(4-ізоціанатофеніл)-піперидин-4-карбоксилат та 2-бром-2',6'-дифторацетофенон (із прикладу С(79)) утворюють коричневий порошок із 82%-вим виходом, який використовують без подальшої очистки.

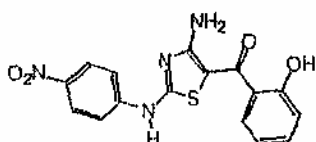
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7,30 (1H, m), 7,18 (2H, d,  $J=8,9\text{Гц}$ ), 6,92 (2H, d,  $J=9,0\text{Гц}$ ), 4,96 (2H, s), 3,62 (2H, bd,  $J=9,2\text{Гц}$ ), 2,80 (2H, ddd,  $J=26,4$ ,  $14,1$ ,  $2,6\text{Гц}$ ), 2,36-2,58 (1H, m), 2,04 (2H, bd,  $J=3,1\text{Гц}$ ), 1,80-1,92 (2H, m).

Названу сполуку отримують наступним чином. До розчину бензил-1-{4-[4-Аміно-5-(2,6-дифторбензоїл)-тіазол-2-іламіно]-феніл}-піперидин-4-карбоксилату (150мг, 0,27ммоль) у етанолі (10мл) додають 20% гідроксиду паладію(II) на вугліці (60мг). Результуючу суміш перемішують в атмосфері водню протягом 48 годин. Каталізатор фільтрують крізь шар целіту та промивають етанолом. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та додають мінімальну кількість етилацетату та  $\text{CHCl}_3$ , щоб викликати осадження. Тверду речовину фільтрують, промивають етилацетатом та осушують для отримання 40мг аморфного блідно-блакитного порошку із 30%-вим виходом із точкою плавлення  $275-277^\circ\text{C}$ , який використовують без подальшої очистки.

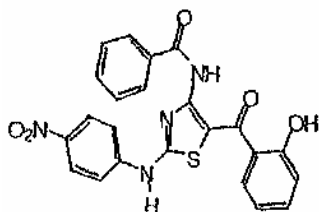
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,10 (1H, bs), 7,46-7,58 (1H, m), 7,30 (2H, bd,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 7,16 (2H, dd,  $J=8,0$ ,  $7,9\text{Гц}$ ), 6,92 (2H, d,  $J=9,1\text{Гц}$ ), 3,58 (2H, bd,  $J=12,6\text{Гц}$ ), 2,52 (2H, dd,  $J=11,2$ ,  $10,4\text{Гц}$ ), 2,32-2,40 (1H, m), 1,88 (2H, bd,  $J=16,1\text{Гц}$ ), 1,58-1,70 (2H, m).

Аналітично Обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times 0,9\text{H}_2\text{O} \times 0,1\text{CHCl}_3$ : С, 54,55; Н, 4,54; N, 11,51; S, 6,59. Знайдено : С, 54,55; Н, 4,30; N, 11,13; S, 6,40.

Приклад N(1): [4-Аміно-2-(4-нітрофеніламіно)-тіазол-5-іл]-(2-гідроксифеніл)-метанон



та Приклад N(2): N-[5-(2-Гідроксибензоїл)-2-(4-нітрофеніламіно)тіазол-4-іл]-бензамід



обидві названі сполуки отримують в одному спільному досліді. Названу в прикладі С(130) сполуку перемішують із 2,5% водного розчину КОН (5екв.) у ТГФ протягом години. Необроблену суміш продуктів розділяють колоночного флеш-хроматографією з 5%-вим  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  для отримання двох названих сполук у вигляді аморфних твердих речовин з виходом 30% та 50%, відповідно, для прикладів N(1) та N(2).

Для Прикладу N(1): [4-Аміно-2-(4-нітрофеніламіно)-тіазол-5-іл]-(2-гідроксифеніл)-метанон

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  11,40 (1H, s), 11,00 (1H, s), 8,24 (4H, d,  $J=9,3\text{Гц}$ ), 7,89 (2H, d,  $J=9,3\text{Гц}$ ), 7,47 (1H, d,  $J=6,9\text{Гц}$ ), 7,34 (1H, dd,  $J=7,9$ ,  $7,7\text{Гц}$ ), 6,92 (2H, d,  $J=7,8\text{Гц}$ ).

HRFABMS: Обчислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{MH}^+$ ): 357,0658. Знайдено: 357,0660.

Для Прикладу N(2): N-[5-(2-Гідроксибензоїл)-2-(4-нітрофеніламіно)тіазол-4-іл]-бензамід

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  11,80 (1H, s), 11,60 (1H, s), 10,30 (1H, s), 8,27 (2H, d,  $J=9,2\text{Гц}$ ), 8,00 (2H, d,  $J=9,2\text{Гц}$ ), 7,92 (2H, d,  $J=7,1\text{Гц}$ ), 7,56-7,68 (3H, m), 7,43 (1H, dd,  $J=7,6$ ,  $1,6\text{Гц}$ ), 7,34 (1H, ddd,  $J=8,5$ ,  $7,0$ ,  $1,6\text{Гц}$ ), 6,94 (1H, d,  $J=8,2\text{Гц}$ ), 6,89 (1H, dd,  $J=7,6$ ,  $7,5\text{Гц}$ ).

ESIMS: Обчислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  ( $\text{MH}^+$ ): 461. Знайдено: 461.



Інші сполуки можна отримати за методиками, описаними в цьому винаході. Додаткові приклади сполук за винаходом визначені в таблицях I, II та III нижче, які містять результати біохімічних та біологічних аналізів.

#### Біохімічна та біологічна оцінка

Активність циклінзалежних кіназ обчислюється підрахунком каталізованої ферментом асиміляції радіоактивного фосфату із [ $^{32}$ P]АТФ або [ $^{33}$ P] АТФ у протеїновий субстрат у функції від часу. Якщо іншого не обумовлено, аналізи проводять на 96-лункових планшетах при повному об'ємі 50мкл, в присутності 1мМ HEPES (N-[2-гідроксietил]піпіеразин-N'[2-етансульфонової кислоти]) (pH 7,4), 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 25мкМ аденозинтрифосфату (АТФ), 1мг/мл овальбуміну, лейпептину, 1мМ дитіотреїтолу, 10мМ □-гліцерофосфату, 0,1мМ ванадату натрію, 1мМ фториду натрію, 2,5мМ етиленгліколь-біс(β-аміноетиловий ефір)-N,N,N',N'-тетраоцтової кислоти (EGTA), 2% (об./об.) диметилсульфоксиду та 0,03-0,04 μCi [ $^{32/33}$ P]АТФ в кожній реакції. Реакції ініціювали ферментами, інкубували при 30°C, та припиняли через 20 хвилин додаванням етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТОК) до 250мМ. Потім фосфорилований субстрат уловлюють на нітроцелюлозну або фосфоцелюлозну мембрану з використанням 96-луночного фільтраційного пристрою та усувають неасимільовану радіоактивність багаторазовим промиванням 0,85% фосфорною кислотою. Радіоактивність підраховують фосфорилографом експонуванням сухої мембрани.

Уявні значення K<sub>i</sub> вимірюють, аналізуючи активності ферментів в присутності різних концентрацій інгібуючої сполуки та віднімаючи фонову радіоактивність, виміряну без ферментів. Кінетичні параметри (k<sub>cat</sub>, константа Міхаеліса для АТФ) вимірюють для кожного фермента в звичайних дослідних умовах, визначаючи залежність вихідних рівнів від концентрації АТФ. Дані інгібування апроксимують рівнянням для конкурентного інгібування, використовуючи комп'ютерну програму Kaleidagraph (фірма Synergy Software), або апроксимують рівнянням для конкурентної інгібування з сильним зв'язуванням з використанням програми KineTic (BioKin, Ltd.).

#### Інгібування активності кінази ретинобластоми ЦЗК4/циклін D.

Комплекс ЦЗК4 людини та цикліну D3 або комплекс цикліну D1 та злитого білка ЦЗК4 людини та глутатіон-S-трансферази (ГСТ-ЦДК4) або комплекс ЦЗК4 людини та генетично зрізаного цикліну D3 (1-264) виділяють, використовуючи традиційні біохімічні хроматографічні методи, з клітин комах, які супутньо інфікують векторами експресії відповідного бакуловірусу (див., наприклад, Meijer and Kim, "Chemical Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases" (Хімічні інгібітори циклінзалежних кіназ Methods in Enzymol., vol. 283 (1997) pp. 113-128). Комплекс ферменту (5 або 50нМ) випробовують, використовуючи як субстрат 0,3-0,5мкг очищеного фрагменту рекомбінантного протеїну ретинобластоми (Rb). Створений Rb-фрагмент (залишки 386-928 нативного протеїну ретинобластоми; 62,3кДа) містить більшість ділянок фосфорилювання, виявлених в нативному протеїні 106кДа, а також мітку з шости залишків гістидину для спрощення очистки. Фосфорилований субстрат Rb уловлюють мікрофільтрацією на нітроцелюлозній мембрані та підраховують, використовуючи фосфорилограф, як описано вище. Для виміру інгібіторів з сильним зв'язуванням, концентрацію ферментного комплексу знижують до 5нМ, а тривалість дослідження продовжують до 60 хвилин, причому протягом цього періоду залежність утворення продукту від часу була лінійною функцією.

#### ІНГІБУВАННЯ АКТИВНОСТІ РЕТИНОБЛАСТОМНОЇ КІНАЗИ КОМПЛЕКСУ ЦЗК2/ЦИКЛІН А

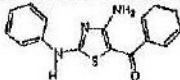
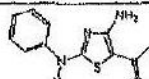

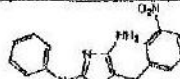
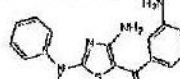
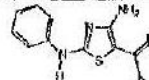

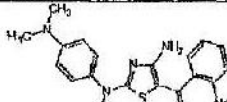
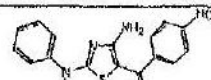
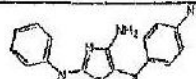
ЦЗК2 очищають, використовуючи опубліковану методику (Rosenblatt et al., "Purification and Crystallisation of Human Cyclin-dependent Kinase 2" (Очистка та кристалізація циклінзалежної кінази 2 людини) J. Mol. Biol. Vol. 230, 1993, pp. 1317-1319) із клітин комах, що були інфіковані вектором експресії бакуловірусу. Циклін А очищають із клітин бактерій E. coli , які експресують рекомбінантний циклін А повної довжини, а зрізану структуру цикліну А створюють обмеженим протеолізом та очищають як описано раніше (Jeffrey et al., "Mechanism of CDK activation revealed by the structure of a Cyclin A-CDK2 complex" (Механізм активації ЦЗК структурою комплексу А-ЦЗК2), Nature, vol. 376 (27 July 1995), pp. 313-320). Очищений протеолізований циклін А використовують в аналізі з трьох-п'ятикратним молярним надлишком порівняно з ЦЗК2. Альтернативно комплекс ЦЗК2 та протеолізований циклін А отримують та очищають гель-фільтрацією. Субстрат для цього дослідження є тим же фрагментом субстрату Rb, що використовують для дослідів з ЦЗК4, та методологія дослідів із ЦЗК2/циклін А та ЦЗК4/циклін D3 аналогічна, за винятком того, що ЦЗК2 має концентрацію 150нМ або 5нМ. Значення K<sub>i</sub> вимірюють як було описано вище.

#### ІНГІБУВАННЯ АКТИВНОСТІ КІНАЗИ ЦЗК1 (с(1с2)/ЦИКЛІН В ГІСТОН Н1

Комплекс ЦЗК1 (cdc2) людини та цикліну В був придбаний в New England Biolabs (Beverly MA). Альтернативно комплекс ЦЗК1/глутатіон-S-трансфераза-циклін В1 очищають, використовуючи глутатіон-афінну хроматографію, із клітин комах, що були інфіковані відповідними векторами експресії бакуловірусу. Аналіз виконують як описано вище при температурі 30°C, використовуючи 2,5 одиниць cdc2/циклін В, 10мкг протеїну Histone H1 та 0,1-0,3 μCi [ $^{32/33}$ P]АТФ на кожний дослід. Субстрат фосфорилизованого гістону уловлюють мікрофільтрацією на фосфоцелюлозній мембрані P81 та підраховують, використовуючи фосфорилограф, як описано вище. Значення K<sub>i</sub> вимірюють, використовуючи програми апроксимації кривих.

Результати дослідів, виконаних із сполуками, що показані в прикладах, описаних вище, а також в додаткових прикладах, позначених префіксом "I" (наприклад, Приклади I(1), I(2) і т.д.), де "\*" означає сполуку, яка має відому структуру (тобто сполука є по суті відомою), наведені нижче в таблицях I, II та III. Якщо не обумовлено інших спеціальних позначень, одиниці і досліді наведені в колонках таблиць. Аббревіатура "H.I." означає, що в даних концентраціях інгібування не спостерігалось.

Таблиця І. K<sub>i</sub> із ЦЗК

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
I(1) <sup>a</sup>		640 <sup>a</sup> ; 102 <sup>b</sup>	460	0.5
I(2) <sup>a</sup>		8000 <sup>a</sup> , ~ 30 μM <sup>b</sup>	8700	
I(3) <sup>a</sup>		>5 μM <sup>a</sup> ; >100 μM <sup>b</sup>		
A(1)		660 <sup>a</sup> ; 770 <sup>b</sup>	1200	
D(1)		490 <sup>b</sup>	900	
I(4) <sup>a</sup>		3.1 μM <sup>b</sup>	4.3 μM	3.9
I(5) <sup>a</sup>		1100 <sup>a</sup> ; 870 <sup>b</sup>	4600	4.5
C(4)		95 <sup>a</sup>	810	0.09
A(2)		~300 <sup>a</sup>		
D(2)		>5000 <sup>a</sup>		

a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу  
це зрізаний D3

Таблиця І.  $K_i$  із ЦЗК (продовж.)

Прикл <sup>a</sup>	Структура	$K_i$ CDK 4/D (nM)	$K_i$ CDK 2/A (nM)	$K_i$ CDK 1/B ( $\mu$ M)
A(3)		2000 <sup>a</sup>	6100	3.5
C(5)		140 <sup>a</sup>	780	0.293
C(6)		> 10 $\mu$ M <sup>a</sup>		
I(6)		none @ 10 $\mu$ M <sup>b</sup>		
D(3)		380 <sup>a</sup>		
I(7)		~ 1500 <sup>b</sup>		
I(8)		4300 <sup>a</sup>		
I(9)		2500 <sup>a</sup>		
A(4)		2000 <sup>a</sup>	3100	2.7
I(10)		>20 $\mu$ M <sup>a</sup>		

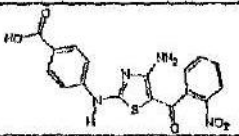
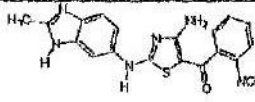
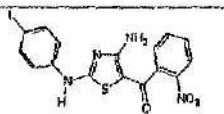
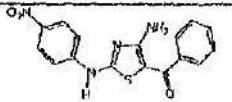
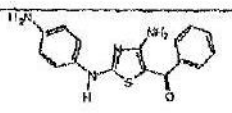
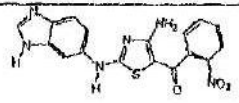
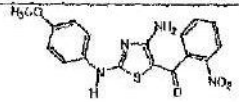
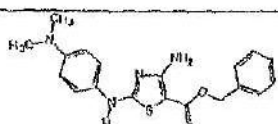
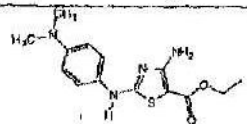
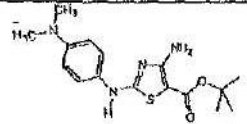
a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

Таблиця І. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
I(11)		520 <sup>a</sup>		
I(12)		380 <sup>a</sup>	4170	
I(13)		2400 <sup>a</sup>		
I(14)		>50 μM <sup>a</sup>		
I(15)		440 <sup>a</sup>		
I(16)		1880 <sup>a</sup>		
I(17)		<1000 <sup>a</sup>		
I(18)		>25 μM <sup>a</sup>		
I(19)		1600 <sup>a</sup>	4800	none @ 100 μM
A(5)		97 <sup>a</sup>	690	0.163

a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

Таблиця І. K<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
В(1)		420 <sup>a</sup>	320	0.03
А(6)		150 <sup>a</sup>	292	0.052
А(7)		310 <sup>a</sup>		
А(8)		>25 μM <sup>a</sup>		
D(4)		800 <sup>a</sup>		
А(9)		100 <sup>a</sup>	230	0.053
А(10)		36 <sup>a</sup>	318	0.057
I(20)		none @ 25 μM <sup>il</sup>		
I(21)		none @ 25 μM <sup>a</sup>		
I(22)		none @ 25 μM <sup>a</sup>	none @ 100 μM	

a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

Таблиця 1.  $K_i$  із ЦЗК (продовж)

Приклад	Структура	$K_i$ CDK 4/D (nM)	$K_i$ CDK 2/A (nM)	$K_i$ CDK 1/B ( $\mu$ M)
I(23)		1500 <sup>b</sup>		
A(11)		130 <sup>a</sup>		
I(24)		N.I. at 25 $\mu$ M <sup>a</sup>		
C(7)		510 <sup>a</sup>		
C(9)		740 <sup>a</sup>		
C(10)		680 <sup>a</sup>		
C(8)		27 <sup>a</sup>	389	0.097
C(11)		130 <sup>b</sup>		
C(12)		27 <sup>a</sup>	670	
A(12)		9400 <sup>a</sup>	4100	

a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

Таблиця 1. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
C(13)		51 <sup>a</sup>		
C(14)		57 <sup>a</sup>		
C(15)		57 <sup>a</sup>		
C(16)		170 <sup>a</sup>		
C(25)		1300 <sup>a</sup>		
C(24)		8 <sup>a</sup>	248	0.046
C(22)		67 <sup>a</sup>		
C(17)		72 <sup>a</sup>		
C(18)		12900 <sup>a</sup>	none @ 10 μM	
C(37)		7 <sup>a</sup>	310	0.233
C(23)		330 <sup>a</sup>		

a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

Таблиця І. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
C(19)		15.8 <sup>a</sup>	277	
F		40.7 <sup>a</sup>	350	0.2
C(20)		22 <sup>a</sup>	145	
C(21)		117 <sup>a</sup>	480	
A(13)		250 <sup>a</sup>		
A(14)		180 <sup>a</sup>		
C(36)		13900 <sup>a</sup>		
B		N.I. at 100 μM <sup>a</sup>		
C(31)		N.I. at 100 μM <sup>a</sup>		
C(32)		94 <sup>a</sup>		

a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

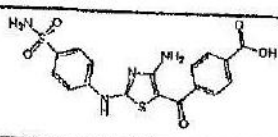
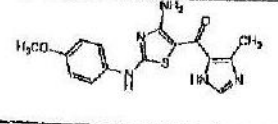
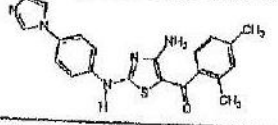
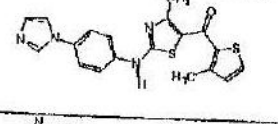
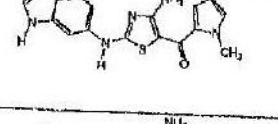
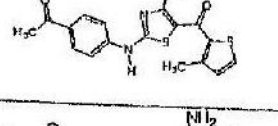
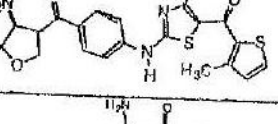
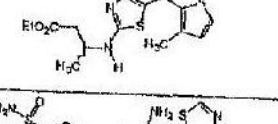
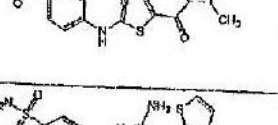
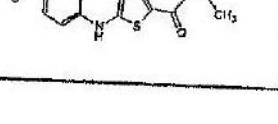


Таблиця І. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
C(33)		57 <sup>a</sup>	20	
C(35)		11 <sup>a</sup>	23	
C(34)		140 <sup>a</sup>	131	
C(26)		330 <sup>a</sup>		
C(27)		1020 <sup>a</sup>		
C(28)		240 <sup>a</sup>		
C(29)		357 <sup>a</sup>		
C(30)		1400 <sup>a</sup>		
C(38)		25 <sup>a</sup>	39	
C(39)		>100 μM <sup>a</sup>		

a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

Таблиця І. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
Е(2)		1170 <sup>a</sup>		
C(40)		3840 <sup>n</sup>		
C(41)		350 <sup>a</sup>	336	
C(42)		750 <sup>a</sup>	207	
C(43)		315 <sup>a</sup>		
C(44)		~ 128 <sup>a</sup>		
C(45)		51 <sup>a</sup>	103	0.249
C(46)		244 <sup>a</sup>	1790	
C(47)		30 <sup>a</sup>	26	
C(48)		14 <sup>a</sup>	11.1	0.015

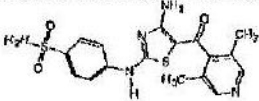
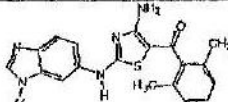
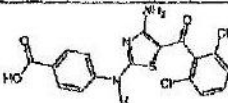
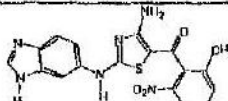
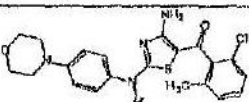
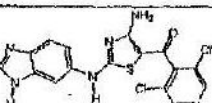
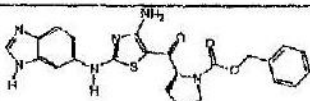
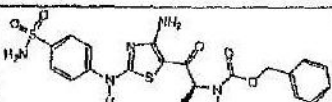
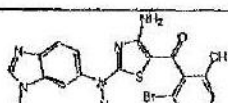
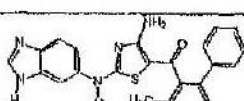
a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

Таблиця І. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
C(49)		23 <sup>a</sup>	10	0.034
C(50)		25.5 <sup>a</sup>	5.6	0.029
C(51)		85 <sup>b</sup>	33.3	
C(52)		11 <sup>a</sup>	105	
C(53)		85 <sup>a</sup>	180	
C(54)		34 <sup>a</sup>	453	
C(55)		8.5 <sup>a</sup>	493	0.504
C(56)		195 <sup>a</sup>	1020	
C(57)		30 <sup>a</sup>	259	
C(58)		34 <sup>a</sup>	306	

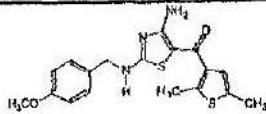
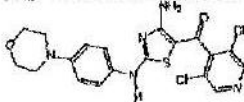
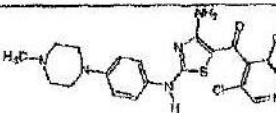
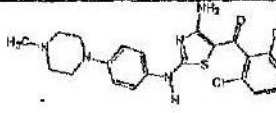
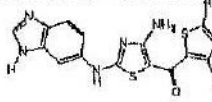
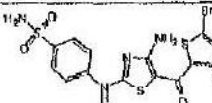
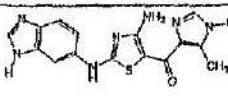
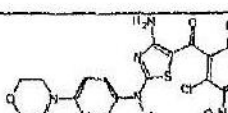
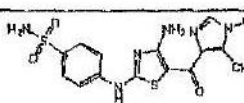
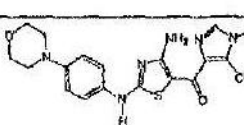
a = циклін D-типу -- це D3; b = циклін D-типу -- це D1; c = циклін D-типу -- це зрізаний D3

Таблиця І. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
C(59)		100 <sup>a</sup>	135	
C(60)		56 <sup>b</sup>	574	
I(25)		639 <sup>a</sup>	280	
C(61)		120 <sup>b</sup>	1200	
C(62)		72 <sup>b</sup>	1710	
C(63)		17 <sup>a</sup>	200	0.133
C(64)		44000 <sup>a</sup>	42 μM	
C(65)		38000 <sup>a</sup>	14.3 μM	
C(66)		53 <sup>a</sup>	574	
C(67)		3170 <sup>a</sup>	13.2 μM	

a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

Таблиця І. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
C(68)		>30 μM <sup>a</sup>		
C(69)		20 <sup>a</sup>	638	
C(70)		2.8 <sup>a</sup>	1120	1.37
C(71)		2 <sup>a</sup>	482	0.827
C(72)		13.5 <sup>a</sup>	169	
C(73)		6.3 <sup>a</sup>	6.8	0.02
C(74)		4800 <sup>a</sup>	10.6 μM	
C(75)		23 <sup>a</sup>	1080	
C(76)		2000 <sup>a</sup>	507	
C(77)		3000 <sup>a</sup>	None @ 5μM	

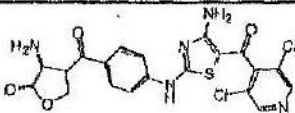
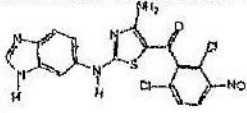
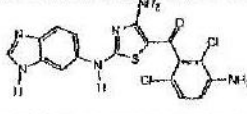
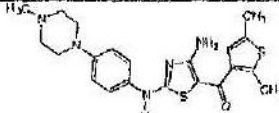
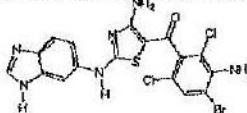
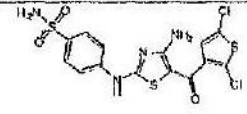
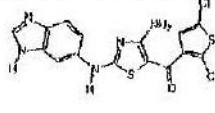
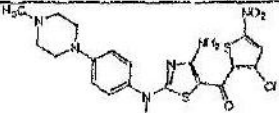
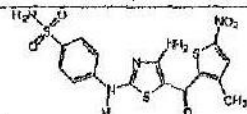
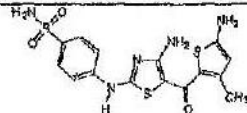
a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

Таблиця І. K<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
C(78)		32 <sup>a</sup>	83	
C(79)		54 <sup>a</sup>	162	
C(80)		3.3 <sup>a</sup>	220	0.325
C(81)		12.3 <sup>a</sup>	872	1.24
C(82)		44.2 <sup>a</sup>	467	
C(83)		1800 <sup>a</sup>	32 μM	
C(84)		53 <sup>a</sup>	1040	
C(85)		13 <sup>a</sup>	5.7	0.0022
C(86)		15 <sup>a</sup>	1100	1.31
C(87)		9 <sup>a</sup>	607	0.826

a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

Таблиця І. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
C(88)		65 <sup>a</sup>	305	
C(89)		55 <sup>a</sup>	326	
G		23 <sup>a</sup>	178	
C(90)		27 <sup>a</sup>	771	
C(91)		6.8 <sup>a</sup>	81	
C(92)		63 <sup>a</sup>	9.4	
C(93)		285 <sup>a</sup>	1040	
C(94)		41 <sup>a</sup>	1040	1.41
C(95)		25 <sup>a</sup>	<50	0.075
D(5)		159 <sup>b</sup>	233	

a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

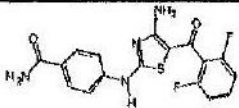
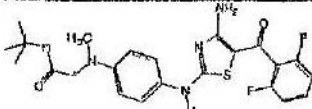
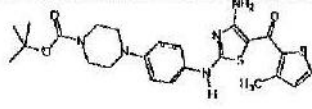
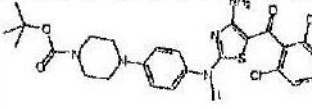
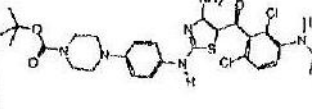
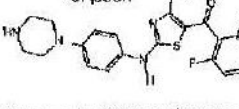
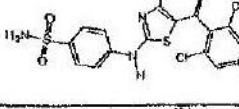
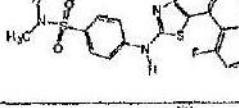
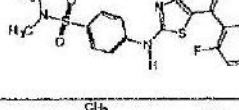
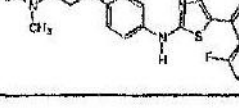
Таблиця І. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
C(96)		1.5 <sup>a</sup>	324	0.231
H(1)		8.2 <sup>a</sup>	370	0.681
H(2)		3.6 <sup>a</sup>	474	0.361
C(97)		8.5 <sup>a</sup>	392	
C(98)		27 <sup>a</sup>	565	0.72
H(3)		2.4 <sup>a</sup>	405	0.472
J(1)		2.3 <sup>a</sup>	452	0.732
C(99)		16.4 <sup>a</sup>	39.5	0.04
C(100)		6.5 <sup>a</sup>	620	0.911
C(101)		103 <sup>a</sup>	300	0.32

a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3



Таблиця І. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
C(102)		21 <sup>a</sup>	49	0.017
C(103)		110 <sup>a</sup>	595	
C(104)		190 <sup>a</sup>	730	
C(105)		60 <sup>a</sup>	1060	
C(106)		134 <sup>a</sup>	1460	
I(2)		6.4 <sup>a</sup>	135	0.405
C(107)		13.8 <sup>a</sup>	12.5	
C(108)		23 <sup>a</sup>	6.8	0.009
C(109)		83 <sup>a</sup>	28	0.035
C(110)		14 <sup>a</sup>	260	0.104

a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

Таблиця І. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл.	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
C(111)		21 <sup>a</sup>	216	
C(112)		23 <sup>a</sup>	408	
C(113)		17.3 <sup>a</sup>	238	
C(114)		21 <sup>a</sup>	8.5	0.028
C(115)		57 <sup>a</sup> 55 <sup>c</sup>	18	0.05
J(3)		15 <sup>a</sup> 19 <sup>c</sup>	572	2.0
J(4)		10.2 <sup>a</sup>	13.5	0.022
C(116)		121 <sup>b</sup>	120	0.077
J(5)		6.3 <sup>a</sup>	331	0.76
C(117)		10 <sup>c</sup>	423	0.417

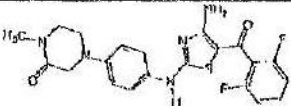
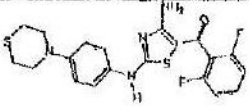
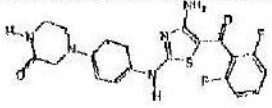
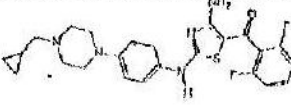
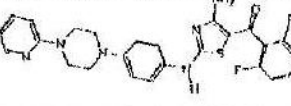
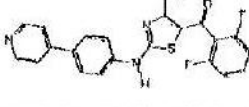
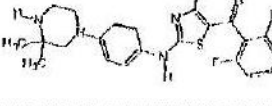
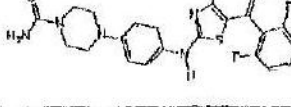
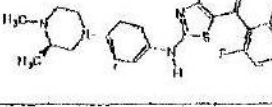
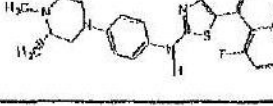
a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

Таблиця І. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
C(118)		10.3 <sup>a</sup>	191	0.097
C(119)		24 <sup>a</sup>	86	0.247
C(120)		10.9 <sup>a</sup>	80	0.062
C(121)		10.6 <sup>c</sup>	953	
K		43 <sup>c</sup>	364	
C(122)		35 <sup>c</sup>	165	
J(6)		8.1 <sup>c</sup>	548	0.511
C(123)		15.4 <sup>b</sup>	164	
C(124)		17 <sup>c</sup>	611	0.68
C(125)		5.4 <sup>c</sup>	602	0.65

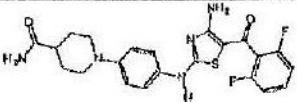
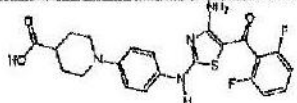
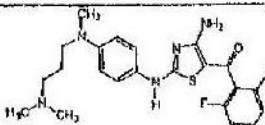
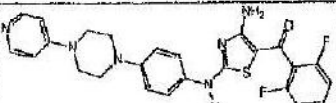
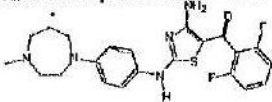
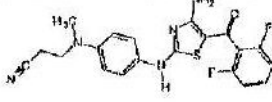
a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

Таблиця І. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
C(118)		10.3 <sup>a</sup>	191	0.097
C(119)		24 <sup>a</sup>	86	0.247
C(120)		10.9 <sup>a</sup>	80	0.062
C(121)		10.6 <sup>c</sup>	953	
K		43 <sup>c</sup>	364	
C(122)		35 <sup>c</sup>	165	
J(6)		8.1 <sup>c</sup>	548	0.511
C(123)		15.4 <sup>ll</sup>	164	
C(124)		17 <sup>ll</sup>	611	0.68
C(125)		5.4 <sup>c</sup>	602	0.65

a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

Таблиця І. К<sub>i</sub> із ЦЗК (продовж)

Прикл	Структура	K <sub>i</sub> CDK 4/D (nM)	K <sub>i</sub> CDK 2/A (nM)	K <sub>i</sub> CDK 1/B (μM)
L		22 <sup>c</sup>		0.193
M		46 <sup>c</sup>	290	
C(126)		24 <sup>c</sup>	390	
C(127)		26 <sup>c</sup>	215	
C(128)		30 <sup>c</sup>	440	
C(129)		64 <sup>c</sup>	270	

a = циклін D-типу – це D3; b = циклін D-типу – це D1; c = циклін D-типу – це зрізаний D3

#### ІНГІБУВАННЯ РОСТУ КЛІТИН: ОЦІНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТІ

Інгібування росту клітин визначається, використовуючи дослід із сіллю тетразолію, що оснований на можливості життєздатних клітин відновити бромід 3-(4)5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-[2H]-дифенілтетразолію (MTT) до формазану (Mossmann, Journal of Immunological Methods, vol.65 (1983) pp. 55-58). Потім молена виявити нерозчинний у воді пурпурний формазановий продукт за допомогою спектрофотометрії. У 96-лункових планшетах виростають різні лінії клітин (HCT-116, Saos-2, U2-OS, SW480, COLO-20, RXF-393, M14, MDA-MB-468 та MCF7). Клітини висівають у відповідному середовищі при об'ємі 135мкл/на лунку або в середовищі McCoy's 5A Medium (для клітин Saos-2, U2-OS, SW480 та HCT-116), або RPMI (для клітин COLO-205, RXF-393, M14). Планшети інкубують протягом 4 годин перед додаванням сполук-інгібіторів. Додають різні концентрації інгібіторів у 0,5% (об./об.) диметилсульфоксиді (15мкл/на лунку), та клітини інкубують при температурі 37°C (5% CO<sub>2</sub>) протягом від чотирьох до шоста днів (в залежності від типу клітин). Наприкінці інкубації додають MTT до кінцевої концентрації 0,2мг/мл, та клітини інкубують протягом ще 4 годин при 37°C. Після центрифугування чашок та вилучення середовища, вимірюють оптичну густину

формаану (солубілізованого у диметилсульфоксиді) при 540нм. Концентрацію інгібіторних сполук, що викликають 50%-ве інгібування росту клітин, визначають із лінійної частини напівлогарифмічного графіку залежності відсотку інгібування від концентрації інгібіторів. Всі результати порівнювали із контрольними клітинами, обробленими лише 0,5% (об./об.) диметилсульфоксиду.

**Таблиця II. IC<sub>50</sub> із лініями різних ракових клітин у досліді MTT**

спол. прикл.	HCT116	U2-OS	Saos-2	COLO -205	M14 меланома	RXF 393	MCF -7	MDA MB- 468	SW- 480
A(1)	2,5, 10								4,9
C(4)	0,7, 30								0,4, 3
A(3)	41% @ 30								15% @ 30
C(5)	6, 25								3,9
A(4)	29% @ 30								0 @ 10, 66% @ 30
I(19)	16% @ 30								22, (58% @ 30)
A(5)	26, 85% @ 30								1,7, 3
E(1)	17% @ 10 & 30								23% @ 30
A(6)	20, 30								5, 15

**Таблиця II: IC<sub>50</sub>, IC<sub>90</sub> (мкМ)**

спол. прикл.	HCT116	U2-OS	Saos-2	COLO -205	M14 меланома	RXF 393	MCF -7	MDA MB- 468	SW- 480
A(9)	20, 30								4, 10
A(10)	0,95, 1,8	0,9, 1,6	1,3, 4,6				0,65, 5,5	0,72, 1,7	0,7, 7,5
C(8)	18, >25 (88%)	10, >25 (84%)	6,2, 18,0				15, >25 (82%)	6,8, 15	8,3, 20,0
C(12)	2,0, 5,0	1,9, 6,0	2,1, 4,8						
C(24)	0,7, 1,5	1,9, 3,0	1,4, 2,8						
C(37)	10,0, 25,0	16,0, >25 (80%)	14,0, >25 (70%)						
C(19)	9,0, 23,0	15,0, >25 (77%)	7,0, 18,0						
F	1,0, 2,6	1,0, 20,0	1,0, 1,6						
C(20)	6,1, 25	6,5, >25 (74%)	4,9, 13,0						
C(21)	9,0, 22,0	22,0, >25 (57%)	13,0, 23,0						
C(35)	9,0, 19,0	12,0, 22,0	8,0, 20, 0						

Таблица II: IC<sub>90</sub> (мкМ)

спол. прикл.	НСТ116	U2-OS	Saos-2	COLO -205	M14 меланнома	RXF 393	MCF -7	MDA MB- 468	SW- 480
C(38)	4,3, 19,0	11,0, >25 (87%)	3,0, >25 (80%)						
C(45)	2,0, 8,0	5,5, 12,0	2,0, 10,0						
C(47)	4,2, 7,8	10,0, 20,0	2,5, 5,1						
C(48)	0,34, 0,70	1,0, 1,5	0,42, 0,75	0,29, 0,60	0,60, 1,8	0,8, 1,6	2,6, >25 (82%)	0,26, 0,60	
C(49)	5,6, 12,0	14,0, 22,0	4,0, 20,0						
C(50)	0,61, 1,6	2,0, 3,0	1,3, 2,8				3,0, >25 (88%)	0,48, 1,5	
C(52)	8,5, 17,0	15,0, 23,0	9,0, 22,0						
C(55)	4,3, 17,0	18, >25 (74%)	17, >25 (69%)						
C(63)	12,0, 22,0	16,0, >25 (84%)	9,0, 20,0						
C(69)	5,0, 15,0	14,0, 26,0	12,0, 26,0						
C(70)	2,2, 5,9	5,0, 11,0	5,8, 12,0						
C(71)	1,7, 4,4	3,3, 6,0	4,0, 7,0	1,2, >5,0	2,0, 1,8	>5,0			

Таблица II: IC<sub>50</sub>, IC<sub>90</sub> (мкМ)

спол. прикл.	НСТ116	U2-OS	Saos-2	COLO -205	M14 меланнома	RXF 393	MCF -7	MDA MB- 468	SW- 480
C(73)	1,4, 3,4	4,1, 9,5	1,3, 5,0						
C(80)	0,4, 1,1	1,0, 2,3	0,9, 1,5	0,28, 1,0	0,92, 2,5	0,84, 1,3	0,4, 1,7	0,49, 1,3	
C(81)	10,0, 20,0	7,9, 12,0	13,0, 22,0	> 5,0	3,8, >5	>5,0	3,9, 16,0	4,7, 9,3	
C(82)	>25 (1%)	>25 (1%)	>25 (15%)						
C(85)	0,25, 0,56	1,7, 2,8	0,28, 0,67	0,24, 0,58	0,71, 2,2	1,2, 3,0	3,9, 13,0	0,22, 0,59	
C(86)	6,5, 17,0	14, 22	12, 22						
C(87)	0,95, 2,9	1,8, 4,0	2,0, 4,0	0,39, 1,7	1,5, 4,2	1,5, 2,3			
C(88)	19, >25 (70%)	>25 (26%)	22, >25 (56%)						
C(91)	4,7, 18,0	19,0, >25	5,9, 23,0						
C(94)	1,3, 3,1	3,4, 6,0	2,2, 5,0						
C(95)	1,5, 3,0	3,9, 5,8	1,8, 4,5						
D(5)	1,9, 5,0	>25	17,0, 25,0						

Таблица II: IC<sub>50</sub>, IC<sub>90</sub> (мкМ)

спол. прикл.	НСТ116	U2-OS	Saos-2	COLO -205	M14 меланнома	RXF 393	MCF -7	MDA MB- 468	SW- 480
C(96)	18,0, >25 (82%)	8,0, 12,0	4,2, 10,0						
H(1)	0,58, 1,4	0,85, 1,5	0,73, 1,4	0,2, 0,6	2,4, 9,0	0,46, 0,88			
H(2)	15,0, 25,0	16,0, 21,0	13,0, 22,0						
C(97)	3,9, 11,0	10,0, 21,0	9,0, 20,0						
C(98)	1,3, 2,9	2,4, 5,2	2,7, 5,3						
H(3)	0,88, 2,4	3,5, 5,8	1,8, 3,0						
J(1)	1,3, 3,0	3,5, 5,9	1,0, 5,9						
C(99)	0,88, 2,7	4,0, 8,0	1,1, 2,9						
C(100)	2,3, 6,1	12,0, 22,0	4,5, 10,0						
C(102)	1,1, 2,4	3,1, 5,4	0,88, 2,2						
J(2)	0,3, 0,73	1,7, 2,8	0,58, 1,3	0,9, 2,7	0,65, 2,0	0,55, 1,1	0,48, 1,7	0,34, 0,7	
C(107)	2,5, 7,0	7,9, 12,0	5,7, 12,0						
C(108)	0,4, 1,4	1,4, 4,8	0,31, 3,2						



Таблиця II: IC<sub>50</sub>, IC<sub>90</sub> (мкМ)

спол. прикл.	HCT116	U2-OS	Saos-2	COLO -205	M14 меланома	RXF 393	MCF -7	MDA MB- 468	SW- 480
C(109)	1,6, 3,0	4,7, 19,0	1,5, 14,0						
C(110)	0,64, 1,7	0,7, 1,6	0,89, 1,8				0,4, 1,7	0,44, 0,75	
C(111)	1,7, 3,8	3,0, 5,5	3,8, 5,9						
C(113)	3,8, 8,0	8,0, 19,0	2,8, 9,0						
C(114)	1,1, 2,8	3,0, 5,2	1,3, 4,8						
C(115)	0,98, 2,1	2,7, 5,0	0,8, 2,2						
J(3)	0,9, 2,8	2,9, 5,2	2,2 4,9						
J(5)	0,7, 1,6	1,0, 1,8	0,9, 1,5						
C(117)	1,0, 2,9	0,9, 1,7	0,89, 1,5						
C(118)	0,64, 1,4	2,4, 5,0	0,94, 1,5						
C(119)	4,0, 7,0	7,8, 12,0	7,0, 13,0						
C(120)	3,5, 6,0	5,7, 11,0	2,6, 5,2						
C(121)	2,5, 5,3	6,0, 11,0	5,1, 12,0						
K	3,5, 6,2	3,5, 6,0	6,0, 13,0						
C(122)	1,7, 4,8	1,5, 4,7	3,7, 10,0						

Таблиця II: IC<sub>50</sub>, IC<sub>90</sub> (мкМ)

спол. прикл.	HCT116	U2-OS	Saos-2	COLO -205	M14 меланома	RXF 393	MCF -7	MDA MB- 468	SW- 480
J(6)	0,26, 0,6	0,51, 1,3	0,47, 0,77						
C(123)	2,7, 7,0	7,1, 12,0	2,9, 5,7						
C(124)	0,54, 1,6	1,3, 2,5	0,98, 1,6						
C(125)	0,62, 1,8	1,2, 2,3	0,9, 1,5						
L	>12,5								
M	>25								
C(126)	0,6, 1,4								

## ІМУНОБЛОТИНГ PRb

Здатність сполук інгібувати фосфорилування рстинобластомного протешу (pRb) оцінювали із аналізу методом вестерн-блотування. Антитіло апти - Rb використовують для виміру ступеню перетворення гіперфосфорилуваного pRb у гіпо-фосфорилуваний pRb. Антитіло аити-фосфо-Rb (ser780) використовують для вимірювань специфічного дефосфорилування серину 780 - сайта, що, як було раніше показано, фосфорилується комплексом ЦЗК4/цикліп D. Інгібування pRb-фосфорилування позначено "+" в таблиці III нижче, а його відсутність позначено "-" в таблиці.

Клітини пухлини ободової кишки ліодипи (клітини HCT-116; 5x10<sup>6</sup>) висівали у чашки 100мМ та залишали для вирощування на всю ніч. Через 12 годин додають п'ять мікромолів кожної сполуки. Потім клітини збирають та центрифугують. Осад клітин лізують додаванням 100мкл лізисного буферу (50мМ HEPES (pH 7,0), 250мМ NaCl, 5мМ етилендіамінтетраоцтової кислоти, 0,1% Nonidct P-40, 1мМ дитіотреїтолу, 2мМ пірофосфату натрію, 1мМ ортованадату натрію, 1мкг/мл апротоніну, 1мкг/мл лейпептину, 50мкг/мл фенолметилсульфонілфториду). Сорок мікрограм протеїну розділяють електрофорезом на 6%-вому поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію (SDS-PAGE). Протеїни переносять на нітроцелюлозу та блокують 5% блокувального буфера у Трис-буферизованому сольовому розчині протягом ночі. Анти-Rb антитіло (Pharmingscn), анти-фосфо-Rb (Ser 780) антитіло (MBL) та вторинне антитіло інкубують протягом години при кімнатній температурі, тричі промивають 0,01% TWEEN-20 у Трис-буферизованому сольовому розчині. Протеїн Rb виявляють, використовуючи хемілюмінісценцію згідно з інструкцією виробника (Amersham).



**Таблиця III: Інгібування фосфорилування pRb**

Приклади сполук	інгібує фосфорилування pRb	інгібує фосфорилування pRb (Сер 780)
C(85)	+	+
J(2)	+	+
C(80)	+	+
C(48)	+	+
H(1)	+	+
C(50)	+	+
C(87)	+	+
C(73)	+	+
C(81)	+	+
C(94)	+	+
F	-	-
C(71)	+	+

Приклади ілюструють сполуки за формулою I та досліді, які можна легко виконати з метою визначення рівнів активності цих сполук проти різних комплексів ЦЗК/циклін. Очевидно, що такі досліді та інші відомі в цій галузі можна використати для вибору інгібітору, який має бажаний рівень інгібування.

Оскільки винахід не обмежується визначеними та переважними варіантами виконання, проілюстрованими в описі, фахівець в цій галузі може скористатися іншими варіантами та модифікаціями, не виходячи за межі обсягу винаходу.