



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87456

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/427

A61K 31/506

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

(54) ЦИКЛІЧНІ ІНГІБІТОРИ ПРОТЕЇНТИРОЗИНКІНАЗ

1

(21) а200509996

(22) 23.03.2004

(24) 27.07.2009

(86) РСТ/US2004/008827, 23.03.2004

(31) 10/395,503

(32) 24.03.2003

(33) US

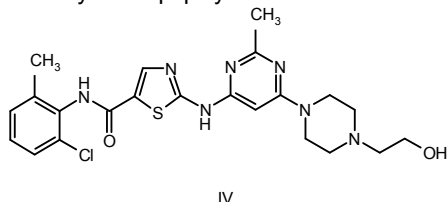
(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.

(72) ДАС ДЖАГАБАНДХУ, US, ПАДМАНАБХА РА-
МЕШ, US, ЧЕН ПІНГ, US, НОРРІС ДЕРЕК ДЖ., US,
ДОВЕЙКО АРТУР М.П., US, БАРРІШ ДЖОЕЛ, US,
ВІТЬЯК ДЖОН, US, ЛОМБАРДО ЛУІС ДЖ., US, ЛІ
ФРАНЦІС УАЙ Ф., US

(73) БРІСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ КОМПАНІ, US

(56) US 6596746; 22.07.2003

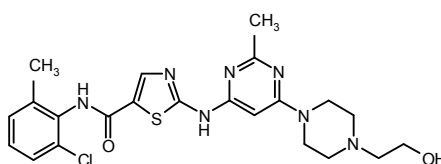
WO 00/62778; 26.10.2000

(57) 1. Процес перорального лікування ракового
захворювання, який включає введення пацієнту,
що потребує такого лікування, ефективної кількості
сполуки за формулою IV або її солі:

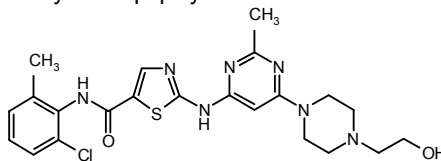
IV

де ракове захворювання являє собою хронічну
мієлогенну лейкемію (CML).2. Процес за п. 1, який **відрізняється** тим, що
хронічна мієлогенна лейкемія (CML) є резистентною
до STI-571.3. Процес за п. 1, який **відрізняється** тим, що
сполуку за формулою IV вводять один раз на день
протягом 5 днів поспіль, після чого роблять пере-
рву протягом 2 днів.4. Процес за п. 1, який **відрізняється** тим, що
сполуку за формулою IV вводять від 1 до 4 разів
на день.5. Процес перорального лікування ракового захво-
рювання, який включає введення пацієнту, що
потребує такого лікування, ефективної кількості
сполуки за формулою IV або її солі:

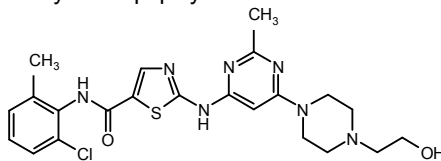
2



IV

де ракове захворювання являє собою стромальну
пухлину шлунково-кишкового тракту (GIST).6. Процес за п. 5, який **відрізняється** тим, що
стромальна пухлина шлунково-кишкового тракту
(GIST) є резистентною до STI-571.7. Процес за п. 6, який **відрізняється** тим, що
сполуку за формулою IV вводять один раз на день
протягом 5 днів поспіль, після чого роблять пере-
рву протягом 2 днів.8. Процес за п. 7, який **відрізняється** тим, що
сполуку за формулою IV вводять від 1 до 4 разів
на день.9. Процес перорального лікування ракового захво-
рювання, який включає введення пацієнту, що
потребує такого лікування, ефективної кількості
сполуки за формулою IV або її солі:

IV

де ракове захворювання являє собою гостру міє-
логенну лейкемію (AML).10. Процес перорального лікування ракового за-
хворювання, який включає введення пацієнту, що
потребує такого лікування, ефективної кількості
сполуки за формулою IV або її солі:

IV

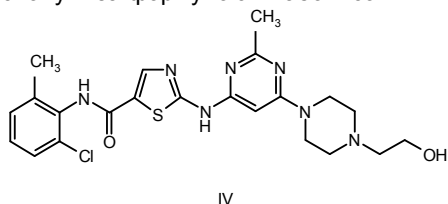
де ракове захворювання являє собою мастоцитоз.

(13) C2

(11) 87456

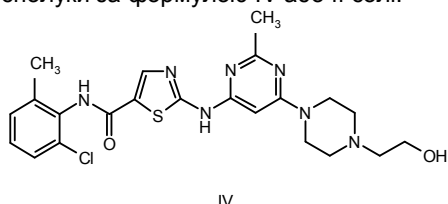
(19) UA

11. Процес перорального лікування ракового захворювання, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за формулою IV або її солі:



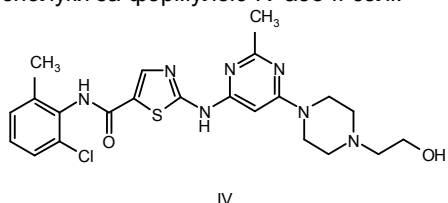
де ракове захворювання являє собою герміному.

12. Процес перорального лікування ракового захворювання, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за формулою IV або її солі:



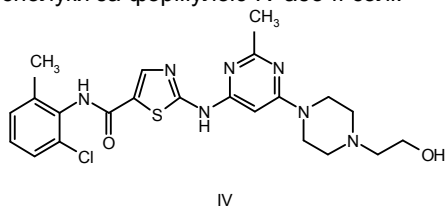
де ракове захворювання являє собою дрібноклітинний рак легень (SCLC).

13. Процес перорального лікування ракового захворювання, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за формулою IV або її солі:



де ракове захворювання являє собою меланому.

14. Процес перорального лікування ракового захворювання, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за формулою IV або її солі:

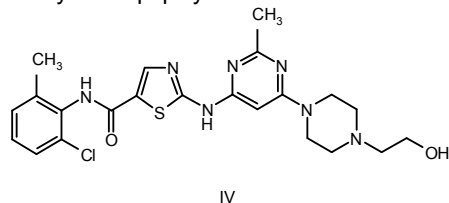


Даний винахід стосується циклічних сполук, їх солей, і фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, а також процесів їх застосування для лікування таких пов'язаних з протеїнтирозинкіназами медичних станів, як імунологічні та онкологічні захворювання.

Протеїнтирозинкінази (PTK: protein tyrosine kinases) є ферментами, котрі у взаємодії з аденозинтрифосфатом (ATP) як субстратом фосфорилують тирозинові залишки в пептидах і білках. Ці ферменти є ключовими елементами в регуляції

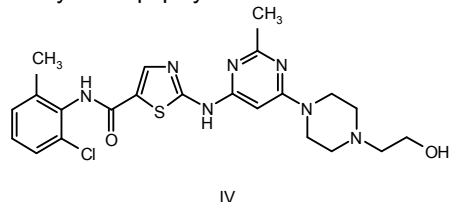
де ракове захворювання являє собою рак підшлункової залози.

15. Процес перорального лікування ракового захворювання, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за формулою IV або її солі:



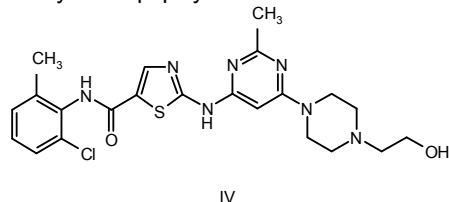
де ракове захворювання являє собою рак простати.

16. Процес перорального лікування ракового захворювання, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за формулою IV або її солі:



де ракове захворювання являє собою дитячу саркому.

17. Процес перорального лікування ракового захворювання, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за формулою IV або її солі:



де ракове захворювання є резистентним до STI-571.

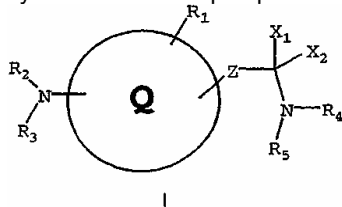
передачі сигналів клітин, включаючи проліферацію і диференціацію клітин До PTK належать, поряд з іншими, рецепторні тирозинкінази (RPTK), включаючи членів сімейства кіназ епідермального фактора росту (наприклад, HER1 і HER2), тромбоцитарний фактор росту (PDGF) і кінази, що беруть участь в ангіогенезі (Tie-2 і KDR); і, крім того, нереперторні тирозинкінази, включаючи членів сімейств Syk, JAK і Src (наприклад, Src, Fyn, Lyn, Lck і Blk), див. [Bolen J.B. Kowley R.B., Spana C and Tsygankov A.Y., "The src family of tyrosine protein

kinases in hemopoetic signal transduction", FASEB J., 6, 3403-3409 (1992); Ullrich, A. and Schlessinger, J., "Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity", Cell, 61, 203-212 (1990); i Ihle, J.N., "The Janus protein tyrosine kinases in hematopoietic cytokine signaling", Sem. Immunol., 7, 247-254 (1995)].

З підвищеною активністю РТК стали асоціюватися різноманітні злоякісні і незлоякісні проліферативні захворювання. Крім того, РТК відіграють центральну роль в регуляції клітин імунної системи. Отже, інгібітори РТК можуть впливати на найрізноманітніші онкологічні та імунологічні розлади. Такі розлади можна лікувати шляхом селективного інгібування певної рецепторної або нерелеваторної РТК, наприклад, Lck, або завдяки гомологічності членів класів РТК шляхом інгібування більш ніж однієї РТК одним інгібітором.

Особливо цікавою РТК при цьому є Lck, яка була виявлена в Т-клітинах, де вона залучена до процесу фосфорилування ключових білкових субстратів. Вона потребується для продуктивної регуляції антиген-рецепторної передачі сигналів і для активації клітин. За відсутності Lck-активності зета-ланцюг Т-клітинного рецептора (TCR) не фосфорилується, кіназа ZAP-70 не активується, і суттєва для активації Т-клітин мобілізація Ca^{2+} не відбувається, див. [Weiss, A. and Littman, D. R., "Signal transduction by lymphocyte antigen receptors", Cell, 76, 263-274 (1994); Iwashima, M., Irving, B. A., van Oers, N.S.C., Chan, A. C., and Weiss, A., "Sequential interactions of the TRC with two distinct cytoplasmic tyrosine kinases", Science, 263, 1136-1139 (1994); Chan, A. C., Dalton, M., Johnson, R., Kong, G., Wang, T., Thoma R., i Kurosaki, T., "Activation of ZAR-70 kinase activity phosphorylation of tyrosine 493 is required for lymphocyte antigen receptor function", EMBO J., 14, 2499-2508 (1995)] Таким чином, інгібітори Lck можуть використовуватися в лікуванні розладів, опосередкованих Т-клітинами, якими є хронічні захворювання з важливим Т-клітинним компонентом, наприклад, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз і вовчак, а також гострі захворювання, де, як відомо, Т-клітини відіграють значну роль, наприклад, реакції гострого відторгнення трансплантата і гіперчутливості сповільненого типу (DTH: delayed-type hypersensitivity).

Даним винаходом пропонуються циклічні сполуки за формулою I та їх солі, придатні до застосування як інгібітори протеїнтирозинкіназ:



де

Q означає:

- (1) 5-членне гетероарильне кільце;
- (2) 6-членне гетероарильне кільце;
- (3) арильне кільце;

у разі потреби заміщене однією або кількома групами R_1 ;

Z означає:

- (1) простий зв'язок;
- (2) $-\text{R}_{15}\text{C}=\text{CH}-$; або
- (3) $-(\text{CH}_2)_m-$ де m є число від 1 до 2;

X_1 і X_2 кожний є водень або разом утворюють $=\text{O}$ або $=\text{S}$;

R_1 означає

- (1) водень або R_6 ;

де R_6 означає алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкеніл, циклоалкенілакіл, арил, аралкіл, гетероцикл або гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним Z_1 , Z_2 і однією або кількома (переважно однією або двома) групами Z_3 ,

- (2) $-\text{OH}$ або OR_6 ,

- (3) $-\text{SH}$ або $-\text{SR}_6$,

(4) $-\text{C}(\text{O})_2\text{H}-\text{C}(\text{O})_q\text{R}_6$ або $-\text{OC}(\text{O})_q\text{R}_6$, де q є 1 або 2,

- (5) $-\text{SO}_3\text{H}$ або $-\text{S}(\text{O})_q\text{R}_6$;

- (6) галоїд,

- (7) ціан;

- (8) нітро;

- (9) $-\text{Z}_4-\text{NR}_7\text{R}_8$;

- (10) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{R}_9)-\text{Z}_5-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;

- (11) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{R}_{12})-\text{Z}_5-\text{R}_6$;

- (12) $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_6)_2$;

R_2 і R_3 кожний незалежно є:

- (1) водень або R_6 ,

- (2) $-\text{Z}_4-\text{R}_6$ або

- (3) $-\text{Z}_{13}-\text{NR}_7\text{R}_8$;

R_4 і R_5 :

- (1) кожний незалежно є водень або R_6 ;

- (2) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{R}_9)-\text{Z}_5-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;

- (3) $-\text{NR}_9-\text{Z}_4\text{R}_6$; або

(4) разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний насичений або ненасичений гетероцикл, котрий є незаміщеним або заміщеним Z_1 , Z_2 і Z_3 , причому гетероцикл може бути сконденсований з бензольним кільцем, яке само по собі може бути незаміщеним або заміщеним Z_1 , Z_2 і Z_3 ,

R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} :

- (1) кожний незалежно є водень або R_6 ;

(2) R_7 і R_8 можуть разом бути алкіленом, алкеніленом або гетероалкілом, що входить до складу 3-8-членного, насиченого або ненасиченого, кільця разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, причому зазначене кільце є незаміщеним або заміщеним Z_1 , Z_2 або Z_3 ; або

(3) будь-які два із R_9 , R_{10} , R_{11} можуть разом бути алкіленом або алкеніленом, що входить до складу 3-8-членного, насиченого або ненасиченого, кільця разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, причому зазначене кільце є незаміщеним або заміщеним Z_1 , Z_2 або Z_3 ;

R_{13} означає:

- (1) ціан;
- (2) нітро;
- (3) $-\text{NH}_2$,
- (4) $-\text{NHO}$ алкіл,
- (5) $-\text{OH}$;
- (6) $-\text{NHO}$ арил;
- (7) $-\text{NHCOO}$ алкіл,
- (8) $-\text{NHCOO}$ арил;
- (9) $-\text{NHSO}_2$ алкіл,

(10) -NHSO₂арил;

(11) арил,

(12) гетеро арил

(13) -Оалкіл або

(14) -Оарил;

R₁₄ означає:

(1) -NO₂,

(2) -COOалкіл або

(3) -COOарил;

R₁₅ означає:

(1) водень;

(2) алкіл;

(3) арил;

(4) арилалкіл або

(5) циклоалкіл;

Z₁, Z₂ і Z₃ кожний незалежно означає:

(1) водень або Z₆, де Z₆ означає:

(i) алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкеніл, циклоалкенілалкіл, арил, аралкіл, алкіларил, циклоалкіларил, гетероцикл або гетероциклоалкіл;

(ii) групу (i), яка сама по собі є заміщеною однією або кількома однаковими чи різними групами (i); або

(iii) групу (i) або (ii), що є заміщеними однією або кількома групами, вибраними серед груп (2) - (16) для Z₁, Z₂ і Z₃,

(2) -OH або -OZ₆;

(3) -SH або -SZ₆;

(4) -C(O)_qH, -C(O)_qZ₆ або -O-C(O)_qZ₆;

(5) -SO₃H, -S(O)_qZ₆ або -S(O)_qN(Z₉)Z₆;

(6) галогід;

(7) ціан;

(8) нітро;

(9) -Z₄-NZ₇-Z₈;

(10) -Z₄-N(Z₉)-Z₅-NZ₇Z₈;

(11) -Z₄-N(Z₁₀)Z₅-Z₆;

(12) -Z₄-N(Z₁₀)-Z₅-H,

(13) оксо;

(14) -OC(O)-Z₆;

(15) будь-які дві групи серед Z₁, Z₂ і Z₃ можуть разом бути алкіленом або алкеніленом, що входить до складу 3-8-членного, насиченого або ненасиченого, кільця разом з атомами, до яких вони приєднані, або

(16) будь-які дві групи серед Z₁, Z₂ і Z₃ можуть разом бути -O-(CH₂)_r-O-, де r є число від 1 до 5, входячи до складу 4-8-членного, насиченого або ненасиченого, кільця разом з атомами, до яких вони приєднані,

Z₄ і Z₅ кожний незалежно означає:

(1) простий зв'язок;

(2) -Z₁₁-S(O)_q-Z₁₂-;

(3) -Z₁₁-C(O)-Z₁₂-;

(4) -Z₁₁-C(S)-Z₁₂-;

(5) -Z₁₁-O-Z₁₂-;

(6) -Z₁₁-S-Z₁₂-;

(7) -Z₁₁-O-C(O)-Z₁₂- або

(8) -Z₁₁-C(O)-OZ₁₂-;

Z₇, Z₈, Z₉ і Z₁₀

(1) кожний незалежно означає водень або Z₆;

(2) Z₇ і Z₈ або Z₆ і Z₁₀ можуть разом бути алкіленом або алкеніленом, що входить до складу 3-8-членного, насиченого або ненасиченого, кільця разом з атомами, до яких вони приєднані, причому

зазначене кільце є незаміщеним або заміщеним Z₁, Z₂ або Z₃, або

(3) Z₇ або Z₈ разом із Z₉ можуть бути алкіленом або алкеніленом, що входять до складу 3-8-членного, насиченого або ненасиченого, кільця разом з атомами азоту, до яких вони приєднані, причому зазначене кільце є незаміщеним або заміщеним Z₁, Z₂ або Z₃;

Z₁₁ і Z₁₂ кожний незалежно означає:

(1) простий зв'язок;

(2) алкілен;

(3) алкенілен або

(4) алкінілен; і

Z₁₃ означає:

(1) простий зв'язок;

(2) -Z₁₁-S(O)_q-Z₁₂-;

(3) -Z₁₁-C(O)-Z₁₂-;

(4) -Z₁₁-C(S)-Z₁₂-;

(5) -Z₁₁-O-Z₁₂-;

(6) -Z₁₁-S-Z₁₂-;

(7) -Z₁₁-O-C(O)-Z₁₂-;

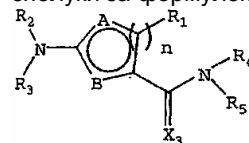
(8) -Z₁₁-C(O)-O-Z₁₂-;

(9) -C(NR₁₃)-;

(10) -C(CHR₁₄)- або

(11) -C(C(R₁₄)₂)-.

До числа сполук за формулою I входять також сполуки за формулою (II) та їх солі:



II

де

n є 1 або 2;

A вибраний серед вуглецю й азоту;

B вибраний серед азоту, кисню і сірки;

X₃ є кисень або сірка, а

R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅ є такими, як зазначено вище.

Нижче дані визначення термінів, використовуваних у даному описі. Якщо не вказано іншого, то подані тут визначення для групи або терміну залишаються правомірними для цієї групи або терміну на протязі всього опису як у відокремленому застосуванні так і стосовно частини іншої групи.

Терміни «алк» і «алкіл» стосуються прямолінійних і розгалужених вуглеводневих груп, що містять 1-12 і переважно 1-8 атомів вуглецю. Термін «нижчий алкіл» стосується алкільних груп, що містять 1-4 атоми вуглецю.

Термін «алкеніл» стосується прямолінійних і розгалужених вуглеводневих груп, що містять 2-10 і переважно 2-4 атоми вуглецю, які мають принаймні один подвійний зв'язок. Якщо алкенільна група зв'язана з атомом азоту, то така група в кращому варіанті не є зв'язаною безпосередньо через атом вуглецю, що несе подвійний зв'язок.

Термін «алкініл» стосується прямолінійних і розгалужених вуглеводневих груп, що містять 2-10 і переважно 2-4 атоми вуглецю, які мають принаймні один потрійний зв'язок. Якщо алкінільна група зв'язана з атомом азоту, то така група в кращому варіанті не є зв'язаною безпосередньо через атом вуглецю, що несе потрійний зв'язок.

Термін «алкілен» означає прямолінійний місток із 1-5 атомів вуглецю, з'єднаних простими зв'я-

жаками (наприклад, $-(CH_2)_x-$, де $x=1-5$), який може бути заміщений 1-3 нижчими алкільними групами.

Термін «алкєнілен» означає прямолінійний місток із 2-5 атомів вуглецю, що мають один або два подвійні зв'язки, який з'єднаний простими зв'язками і може бути заміщений 1-3 нижчими алкільними групами. Прикладами алкєніленових груп можуть бути $-C\equiv C-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2=CH-$ і $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$.

Термін «алкінілен» означає прямолінійний місток із 2-5 атомів вуглецю, що має потрібний зв'язок, з'єднаний простими зв'язками і може бути заміщений 1-3 нижчими алкільними групами. Прикладами алкініленових груп можуть служити $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-$ і $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$.

Терміни «ар» і «арил» означають ароматичні циклічні групи (наприклад, 6-членне моноциклічне, 10-членне біциклічне або 14-членне трициклічне кільце), котрі містять 6-14 атомів вуглецю. Прикладами арильних груп можуть бути феніл, нафтил, біфеніл і антрацен.

Терміни «циклоалкіл» і «циклоалкєніл» означають циклічні вуглеводневі групи із 3-12 атомів вуглецю.

Терміни «галоген» і «галойд» означають фтор, хлор, бром і йод.

Термін «ненасичене кільце» охоплює своїм визначенням частково ненасичені й ароматичні кільця.

Терміни «гетероцикл», «гетероциклічний» і «гетероцикло» означають повністю насичені або ненасичені, включаючи неароматичні (тобто «гетероциклоалкільні») й ароматичні (тобто «гетероарильні») циклічні групи, наприклад, 4-7-членні моноциклічні, 7-11-членні біциклічні або 10-15-членні трициклічні кільцеві системи, що містять, принаймні, один гетероатом, принаймні, в одному кільці, що складається із атомів вуглецю. Кожне кільце гетероциклічної групи, що містить гетероатом, може містити 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані серед атомів азоту, кисню і/або сірки, причому гетероатоми азоту і сірки в разі потреби можуть бути окисленими, а гетероатоми азоту - кватернізованими. Гетероциклічна група може приєднуватися будь-яким гетероатомом або атомом вуглецю кільця чи кільцевої системи.

Як приклади моноциклічних гетероциклічних груп можна назвати піролідиніл, піроліл, піразоліл, оксетаніл, піразолініл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, ізоксазолініл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, ізотіазолідиніл, фурил, тетрагідрофурил, тієніл, оксадіазоліл, пірединіл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролодиніл, 2-оксоазепініл, азепініл, 4-піперидоніл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тетрагідропіраніл, морфолініл, тіаморфолініл, тіаморфолінілсульфоксид, тіаморфолінілсульфон, 1,3-діоксолан і тетрагідро-1,1-діоксотієніл, триазоліл, триазолініл і т.п.

Типовими біциклічними гетероциклічними групами є, наприклад, індоліл, бензотіазоліл, бензо-оксазоліл, бензодіоксоліл, бензотієніл, хінуклідиніл, хінолініл, терагідроізохінолініл, ізохінолініл,

бензімідазоліл, бензопіраніл, індолізиніл, бензофурил, хромоніл, кумариніл, бензопіраніл, цинолініл, хіноксалініл, індазоліл, піролопіридил, фурилопіридиніл (наприклад, фууро[2,3-с]піридиніл, фууро[3,2-б]піридиніл і фууро[2,3-б]піридиніл), дигідроізоіндоліл, дигідрохіназолініл (наприклад, 3,4-дигідро-4-оксо-хіназолініл), тетрагідрохінолініл і т.п.

Серед типових трициклічних гетероциклічних груп можна назвати карбазоліл, бензидоліл, фенантролініл, акридиніл, фенантридиніл, ксантеніл, тощо.

Термін «гетероарил» стосується ароматичних гетероциклічних груп.

До числа типових гетероарильних груп належать піроліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, фурил, тієніл, оксадіазоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, триазоліл, триазиніл і т.п.

Коли $q \in 1$ або 2, вираз « $-C(O)_qR_6$ » означає $-C(O)-H$ або $-C(O)-OH$; вирази « $-C(O)_qR_6$ » і « $-C(O)_qZ_6$ » означають, відповідно, $-C(O)-R_6$ і $-C(O)-OR_6$ або $-C(O)-Z_6$ і $-C(O)-OZ_6$; вирази « $-O-C(O)_qR_6$ » і « $-O-C(O)_qZ_6$ » означають, відповідно, $-O-C(O)-R_6$ і $-O-C(O)-OR_6$ або $-O-C(O)-Z_6$ і $-O-C(O)-OZ_6$; а вирази « $-S(O)_qR_6$ » і « $-S(O)_qZ_6$ » означають, відповідно, $-S(O)-R_6$ і $-SO_2-R_6$ або $-S(O)-Z_6$ і $-SO_2-Z_6$.

Сполуки за формулою I в деяких випадках можуть утворювати солі, які також охоплюються даним винаходом. Отже, якщо не зазначено іншого, то згадування в даному описі сполук за формулою I слід сприймати як такі, що включають у себе також їх солі. Використовуваний тут термін «сіль» («солі») означає кислі і/або лужні солі, утворені з неорганічними і/або органічними кислотами й основами. Полем цього терміну охоплюються також цвітеріони (внутрішні солі) (які можуть утворюватися, наприклад, коли замісники R містять кислотну частину, наприклад, карбоксильну групу). До кола цих сполук належать також четвертинні солі амонію, такі як алкіламонійні солі. Кращими серед них є фармацевтично прийнятні (тобто нетоксичні, фізіологічно прийнятні) солі, хоча використовуватися можуть також інші солі, наприклад, на стадіях відокремлення або очистки, котрі можуть застосовуватися в процесі одержання сполук. Солі сполук за формулою I можуть утворюватися, наприклад, шляхом реакції сполуки за формулою I з певною, наприклад, еквівалентною кількістю кислоти або основи в середовищі, в якому сіль, наприклад, випадає в осад, або ж у водному середовищі з наступною ліофілізацією.

Типовими кислотними адитивними солями є ацетати (утворені, наприклад, з оцтовою або тригалогідоцтовою і, зокрема, з трифтороцтовою кислотою), адипати, альгірати, аскорбати, аспартати, бензоати, бензосульфонати, бісульфати, борати, бутирати, цитрати, камфорати, камфосульфонати, циклопентанпропіонати, диглюконати, додецилсульфати, етансульфонати, фумарати, глюкогептаноати, глицерофосфати, напівсульфати, гептаноати, гексаноати, гідрохлориди, гідроброміди, гідройодиди, 2-гідрокіетансульфонати, лактати, малеати, метансульфонати, 2-нафталінсульфонати, нікотинати, нітрати, оксала-

ти, пектинати, персульфати, 3-фенілпропіонати, фосфати, пікрати, півалати, пропіонати, саліцилати, сукцинати, сульфати (утворені, наприклад, із сірчаною кислотою), сульфонати (наприклад, згадані вище), тартрати, тіоціанати, толуолсульфонати, ундеканати і т.п.

Серед типових основних солей (наприклад, утворених із замісниками R, що містять кислотну, зокрема, карбоксильну групу) можна назвати амонійні солі, солі лужних металів, такі як натрію, літію і калію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію і магнію, солі з органічними основами (наприклад, з органічними амінами), наприклад, бензатини, дициклогексиламіни, гідрабіаміни, N-метил-D-глюкаміді, N-метил-D-глюкаміді, трет-бутиламіни, і солі з амінокислотами, наприклад, аргініном, лізином і т.п. Основні азотовмісні групи можуть бути кватернізовані такими агентами, як нижчі галоїдалкілі (наприклад, метил-, етил-, пропіл- і бутил-хлоридами, бромідами і йодидами), діалкілсульфати (наприклад, диметил-, діетил-, дибутил- і діаміл-сульфатами), довголанцюгові галоїдні сполуки (наприклад, децил-, лаурил-, міристил- і стеарил-хлоридами, бромідами і йодидами), аралкілгалоїди (наприклад, бензил- і феніл-бромідами), тощо.

Винаходом передбачені також проліки і сольвати запропонованих сполук. Під «проліками» тут мається на увазі сполука, яка після введення її пацієнту зазнає хімічного перетворення метаболічним або хімічним шляхом, внаслідок чого утворюється сполука за формулою I або її сіль і/або сольват. Кращими сполуками за формулою I є гідрати.

Об'ємом винаходу охоплюються всі стереоізомери запропонованих сполук, які можуть існувати завдяки асиметричним атомам вуглецю в замісниках R сполуки за формулою I, включаючи енантіомерні і діастереомерні форми. Відокремлені стереоізомери сполук за даним винаходом можуть, наприклад, практично не містити інших ізомерів або ж можуть бути змішаними, наприклад, у формі рацематів або з будь-якими іншими або з вибраними тим чи іншим способом стереоізомерами. Хіральні центри згідно з даним винаходом можуть мати S- або R-конфігурацію, як визначено в IUPAC 1974 Recommendations.

Добір груп та їх замісників, що розглядаються в даному описі, робиться в розрахунок на одержання стабільних сполук та їх частин.

Кращі сполуки

Кращими сполуками згідно з даним винаходом є сполуки, що описуються формулою I, та їх солі, де Q означає тiazол і де один або декілька, а краще всі із сукупності Z, X₁, X₂, R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅ мають такі визначення

Z означає простий зв'язок;

R₁ вибраний серед водню, галоїду, алкілу, арилу, алкокси, алкосикарбонілу або арилоксикарбонілу, і переважно є воднем;

X₁ і X₂ разом утворюють =O або =S, а краще утворюють =O;

R₂ означає водень;

R₃ вибраний серед -Z₄-R₆ або -Z₁₃-NR₇R₈ і в кращому випадку означає -Z₄-R₆, де Z₄ є простим

зв'язком, а R₆ означає арил або гетероарил, який є незаміщеним або заміщеним Z₁, Z₂ і однією або кількома (переважно однією або двома) групами Z₃;

R₄ означає водень;

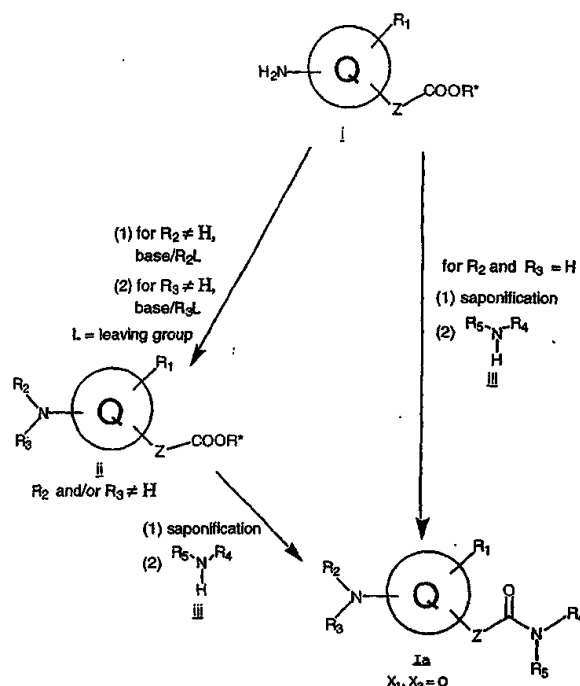
R₅ вибраний серед арильних або гетероарильних груп, заміщених Z₁, Z₂ і однією або кількома (наприклад, однією або двома) групами Z₃.

Процеси одержання

Сполуки за формулою I можуть бути одержані за допомогою процесів згідно зі Схемами A-E і I-XI. Розчинники, температури, величини тиску та інші умови реакцій можуть легко визначатися фахівцем у даній галузі. Усі цитовані документи включені тут в усій їхній повноті шляхом посилання. Зазначені вихідні матеріали є у продажу або можуть легко отримуватися фахівцем у даній галузі. Компоненти сполук указані в описі і на схемах.

Процеси згідно з даним винаходом можна здійснювати, використовуючи вихідні матеріали і/або реагенти у стані розчину або ж, де це потребується, у зв'язаному стані на твердій основі, див. [(1) Thompson, L. A., Ellman J. A., Chemical Reviews, 96, 555-600 (1996); (2) Terrett, N. K., Gardner, M., Gordon, D. W., Kobylecki, R. J., Steele, J., Tetrahedron, 51, 8135-8173 (1995); (3) Gallop, M. A., Barrett, R. W., Dower, W. J., Fodor S. P. A., Gordon, E. M., Journal of Medicinal Chemistry, 37, 1233-1251 (1994); (4) Gordon, E. M., Barrett, R. W., Dower, W. J., Fodor S. P. A., Gallop, M. A., Journal of Medicinal Chemistry, 37, 1385-1401 (1994); (5) Balkenhohl, F., von dem Bussche-Hunnefeld, Lansky, A., Zechel, C., Angewandte Chemie International Edition in English, 35, 2288-2337 (1996); (6) Balkenhohl, F., von dem Bussche-Hunnefeld, Lansky, A., Zechel, C., Angewandte Chemie, 108, 2436-2487 (1996); і (7) Sofia, M. J., Drugs Discovery Today, 1, 27-34 (1996)].

Схема A



Base - основа

L - група, що відщеплюється

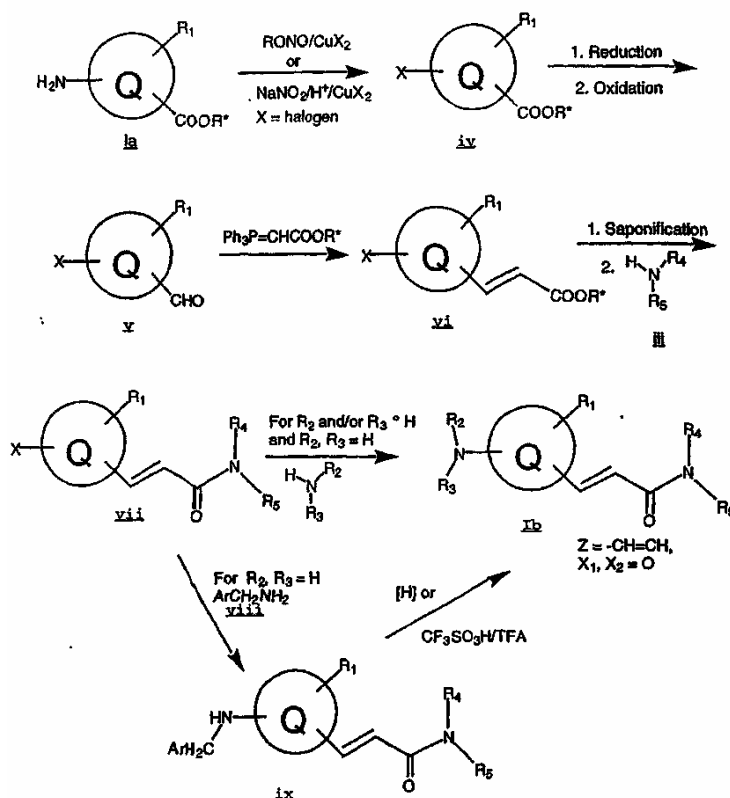
Saponification - омилення

На Схемі А ілюстрований загальний процес одержання сполуки Ia, яка визначається формулою I, де X_1 і X_2 разом утворюють $=O$. У відповідності з цією схемою сполуку Ia, де R_2 і R_3 обидва є водень, можна отримувати шляхом омилення вихідного матеріалу i (де R^* є карбоксильною захисною групою, наприклад, алкілом або арилалкілом) з наступною реакцією з аміном iii у відповідності з відомими процесами. Інакше вихідний матеріал i може реагувати з R_2L , де L є група, що відщеплю-

ється, наприклад, галоїд (наприклад, в еквімолярній кількості), після чого можна проводити реакцію з R_3L (наприклад, в еквімолярній кількості) з утворенням ii. Інакше вихідний матеріал i може бути підданий відновному амінуванню, використовуючи підходящий альдегід або кетон і отримуючи сполуку ii. Далі сполука ii може бути піддана омиленню і реакції з аміном iii в умовах, добре відомих фахівцям в даній галузі, з одержанням сполуки Ia, де R_2 і/або R_3 не є воднем.

Процеси одержання кращих заміщених сполук I ілюстровані на поданих нижче Схемах I-XI.

Схема B



Reduction - відновлення

Oxidation - окислення

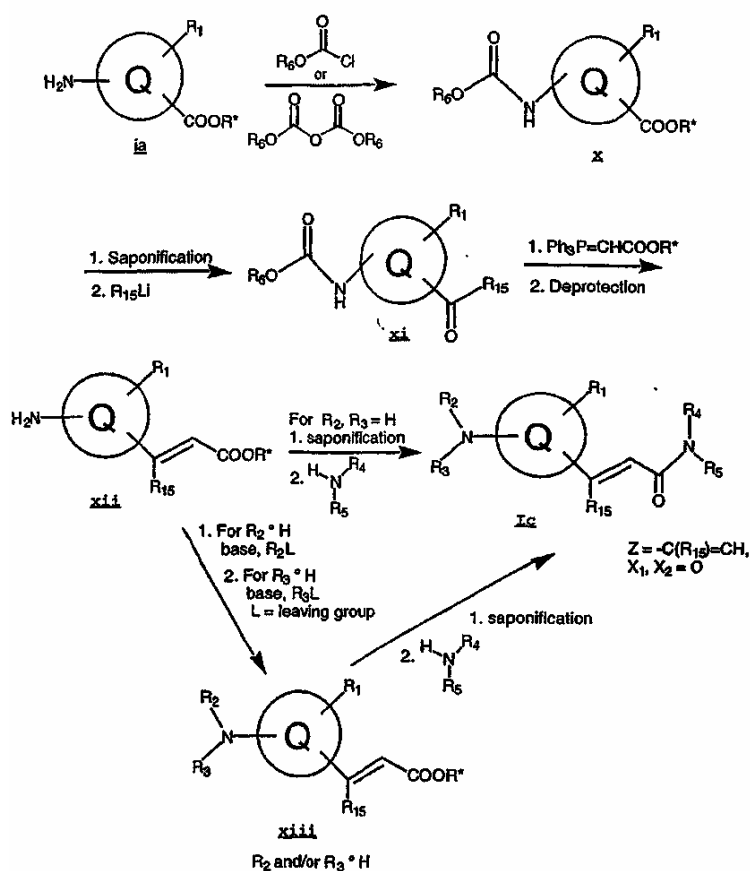
Saponification - омилення

На Схемі В ілюстрований загальний процес одержання сполуки Ib, що визначається формулою I, де $Z = -CH=CH-$, а X_1 і X_2 разом утворюють $=O$. У відповідності з цією схемою 2-галоїдзаміщену сполуку vi виготовляють шляхом реакції відповідним чином заміщеної 2-аміносполуки ia з галогенідом міді (ii) й алкілнітрилом, наприклад трет-бутилнітрилом, в апротонному розчиннику, наприклад ацетонітрилі, у результаті чого одержують 2-галоїддвімісну сполуку iv [J. Het. Chem. 22, 1621 (1985)]. Далі сполуку iv відновлюють, наприклад, боргідридом натрію в етанолі або водному розчині тетрагідрофурану з одержанням спирту, котрий може бути окислений таким окисником, як хлорхромат піридинію або біхромат піридинію, з одержанням альдегіду v. Сполуку v

приводять у взаємодію з алкіл(трифенілфосфориліден)ацетатом з одержанням карбоксилату vi. Сполуку vi омилюють і піддають реакції з аміном iii відомим шляхом з одержанням сполуки vii. Сполуку vii приводять у взаємодію з аміном R_2R_3NH з утворенням Ib, де $Z = -CH=CH-$ і X_1 і X_2 разом утворюють $=O$. Інакше сполуки за формулою Ib, де R_2 і R_3 є водень, можуть бути приготовані шляхом взаємодії vii з відповідним чином заміщеним бензиламіном, наприклад, 4-метоксибензиламіном, внаслідок чого утворюється сполука ix, яку піддають гідрогенлізу або обробці кислотою, наприклад, трифторметансульфо кислотою і трифтороцтовою кислотою при наявності анізолу, одержуючи сполуку Ib, де R_2 і R_3 є воднем.

Процеси одержання кращих заміщених сполук I ілюстровані на поданих нижче Схемах I-XI.

Схема С



Saponification - омилення

Deprotection - зняття захисту

Base - основа

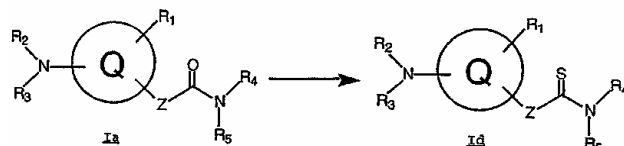
Leaving group - група, що відщеплюється

На Схемі С ілюстрований загальний процес одержання сполуки Ic, яка визначається формулою I, де $\text{Z} = -\text{R}_{15}-\text{C}=\text{CH}-$, а X_1 і X_2 разом утворюють $=\text{O}$. У відповідності зі Схемою С 2-амінозаміщену сполуку Ia приводять у взаємодію з хлорформіатом або дикарбонатом з утворенням сполуки X, яку піддають омиленню й обробці літіїорганічним реагентом з утворенням сполуки Y. Сполуку Y приводять у взаємодію з алкіл(трифенілфосфориліден)ацетатом з наступним видаленням захисної карбаматної групи з утво-

ренням сполуки Xii. Інакше сполуку Ic, де R_2 і R_3 обидва є водні, можна одержати шляхом омилення сполуки Xii з наступною її реакцією з аміном $\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$ у відповідності з відомими процесами. Іншим чином, сполуку Xii можна привести у взаємодію з R_2L , де L - група, наприклад, галоїдна (наприклад, в еквімолярній кількості), що відходить, після чого можна провести реакцію з R_3L (наприклад, в еквімолярній кількості) з утворенням сполуки Xii, яку піддають омиленню і реакції з аміном $\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$ у відповідності з добре відомими процесами, одержуючи сполуку Ic, де R_2 і/або R_3 не є воднями.

Процеси одержання кращих заміщених сполук за формулою I ілюстровані нижче, на Схемах I-XI.

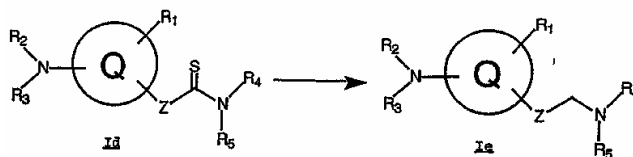
Схема D



На Схемі D ілюстрований загальний процес одержання сполуки Id, визначеної формулою I, де X_1 і X_2 разом утворюють $=\text{S}$. Сполуки за формулою Ia, отримані за Схемою А, можуть піддаватися перетворенню на відповідні тіоаміди Id за допомогою реагенту Лавесона, (2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід) [Bull. Soc. Chim. Belg., 87, 223 (1978)].

Процеси одержання кращих заміщених сполук за формулою I ілюстровані на Схемах I-XI, поданих нижче.

Схема E

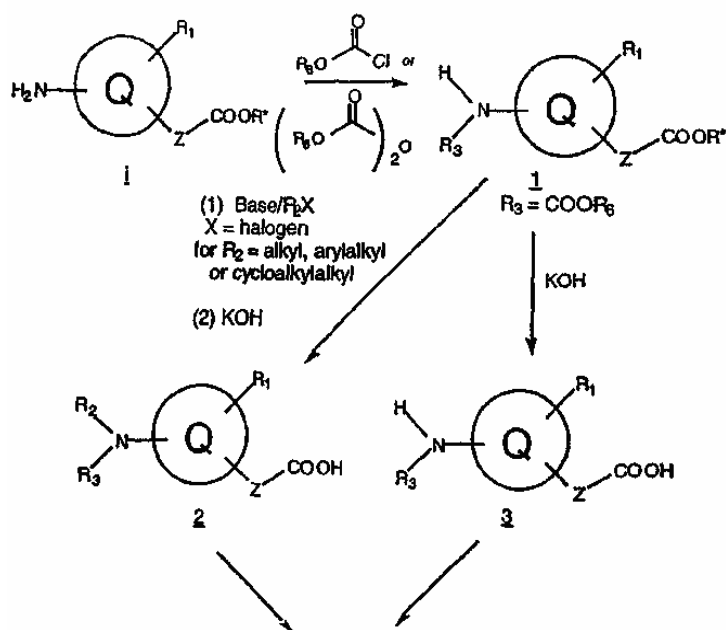


На Схемі Е ілюстрований загальний процес одержання сполуки Іе, визначеної формулою І, де обидва X_1 і X_2 є воднем. Як показано на Схемі Е, сполуку за формулою Іd, отриману згідно зі Схемою D, шляхом відновлення, наприклад, реакцією

з нікелем Ренея, перетворюють на відповідний амін Іе.

Процеси одержання кращих заміщених сполук за формулою І ілюстровані нижче, на Схемах І-XI.

Схема I



(A) peptide bond synthesis, i.e.,

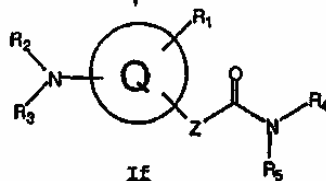
contact with $R_5-N(R_4)-H$

OR

(B) synthesis via acid chloride, i.e.,

(1) thionyl chloride or oxalyl chloride

(2) $R_5-N(R_4)-H$



$R_3 = COOR_6$

$X_1, X_2 = O$

starting from 2: $R_2 = \text{alkyl, arylalkyl}$
or cycloalkylalkyl

starting from 3: $R_2 = H$

Написи на Схемі I:

(1) основа/ R_2X

X = галоїд

для R_2 = алкіл, арилалкіл або циклоалкілалкіл

(A) синтез пептидного зв'язку, тобто приведення в контакт з iii

або

(B) синтез через хлорангідрид кислоти, тобто

(1) тіонілхлорид або оксалілхлорид

(If)

виходячи із 2: R_2 = алкіл, арилалкіл або циклоалкілалкіл

виходячи із 3: R_2 = H

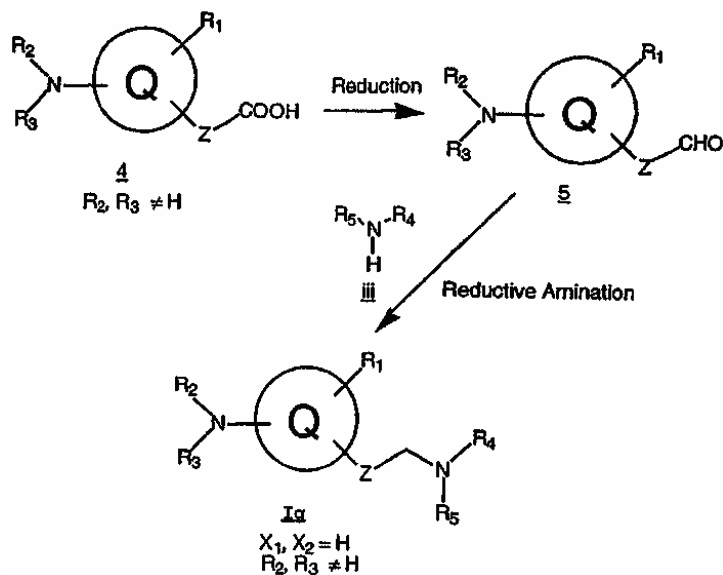
У відповідності зі Схемою I карбоксилат i приводять у взаємодію з хлорформіатом або дикарбонатом з утворенням сполуки 1. Сполуку 1 піддають обробці основою, наприклад гідридом натрію, гексаметилдісілазидом натрію або калію, або діізопропіламідом літію (LDA), й алкілувальним агентом R_2X , де X є галоїд, а R_2 є алкіл, арилалкіл або циклоалкіл-алкіл, і проводять омилення водним розчином основи, наприклад гідроксиду калію, одержуючи сполуку 2. В іншому варіанті сполуку 1 піддають відновному амінуванню, використовуючи відповідний альдегід або кетон, і омилюють водним розчином основи, наприклад гідроксиду калію, одержуючи сполуку 2. Інакше сполуку 1 можна просто омити водним розчином основи, наприклад гідроксиду калію і в результаті одержати сполуку 3, де R_2 є водень.

Кислоту 2 приводять у взаємодію з аміном iii в добре відомих умовах пептидного синтезу [Bodanszky and Bodanszky, The Practice of Peptide Chemistry, Springer-Verlag, 1984; Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, 1984] з утворенням сполуки Id, визначеної форму-

лою I, де X_1 і X_2 разом утворюють $=O$, R_3 є $COOR_6$, а R_2 є алкілом, арилалкілом або циклоалкілалкілом, оскільки вихідним матеріалом є сполука 2. Реагентами активації карбоксильної групи сполуки 2 для реакції з аміном iv можуть бути, наприклад, біс-(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінхлорид (хлорид BOP), бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонійгексафторфосфат (реагент BOP), [O-(7-азабензо-триазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроний]гексафторфосфат (HATU) і карбодііміди, як-от дициклогексилкарбодіімід (DCC) і 3-етил-3'-(диметиламіно)пропілкарбодіімід (EDCI) відокремлено або у сполученні з гідроксибензотриазолом. В альтернативному варіанті відокремлюють активований проміжний естер, який піддають обробці відповідним аміном iv в апротонному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані (THF) або диметилформаміді (DMF) при наявності, наприклад, органічної основи, такої як гексаметилдісілазид натрію або калію, триетиламін, діізопропілетиламін або 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), або неорганічної основи, такої як карбонат натрію, калію або цезію, або гідрид натрію чи калію. Іншим чином галоїдангідрид 2 може бути отриманий, наприклад, за допомогою реакції з тіонілхлоридом або оксалілхлоридом і наступної за цим реакції з аміном iii, у результаті чого утворюється сполука If, визначена формулою I, де R_3 є $COOR_6$, X_1 і X_2 разом утворюють $=O$, а R_2 є алкілом, арилалкілом або циклоалкілалкілом.

Реакції, подібні використуваним для перетворення сполуки 2 на продукт If, можна проводити для перетворення сполуки 3 на продукт If, де R_3 є $COOR_6$, X_1 і X_2 разом утворюють $=O$, а R_2 є воднем.

Схема II



Написи на Схемі II:

Reduction - відновлення

Reductive amination - відновне амінування

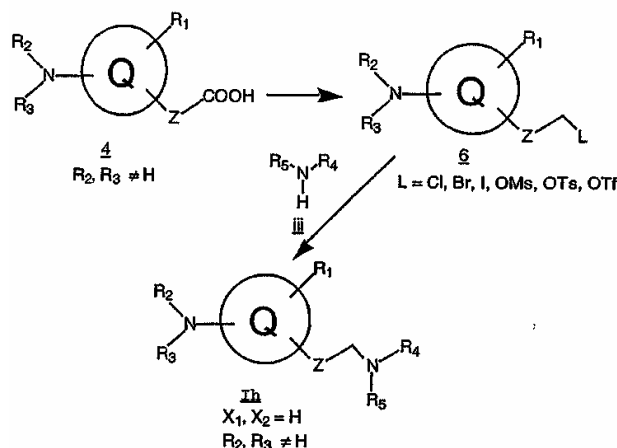
У відповідності зі Схемою II кислоту 4, де R_2 і R_3 не є воднем і вибрані так, що азот, до якого вони приєднані, не був основним, відновлюють до альдегіду 5 за допомогою добре відомих процесів

[March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 1985] Для цього кислоту **4** можна, наприклад, перетворити на відповідний естер з наступним відновленням останнього гідридом діізобутилалюмінію. Або ж кислоту **4** можна відновити до відповідного первинного спирту, наприклад, шляхом обробки сумішшю боран/THF, LiAlH_4 , або шляхом відновлення змішаним ангідридом з наступним окисненням до альдегіду **5** за допомогою Cr(VI) (наприклад, хлорхромату піридинію, «PCC») або в умовах Сверна (Swern) чи Мофата (Moffatt) (наприклад, $(\text{CO-}$

$\text{Cl})_2$ /диметилсульфоксид). Вихідна кислота **4** при цьому може бути отримана, наприклад, омиленням сполуки **ii**.

Відновне амінування [Hudlicky, *Reduction in Organic Chemistry*, Wiley, 1984] альдегіду **5** аміном **iii** при наявності відновника, наприклад NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (Ac = ацетил) або водню, і паладієвого каталізатора дозволяє отримувати амін **Ig**, визначений формулою **I**, де X_1 і X_2 обидва є воднями, а R_2 і R_3 обидва не є воднями.

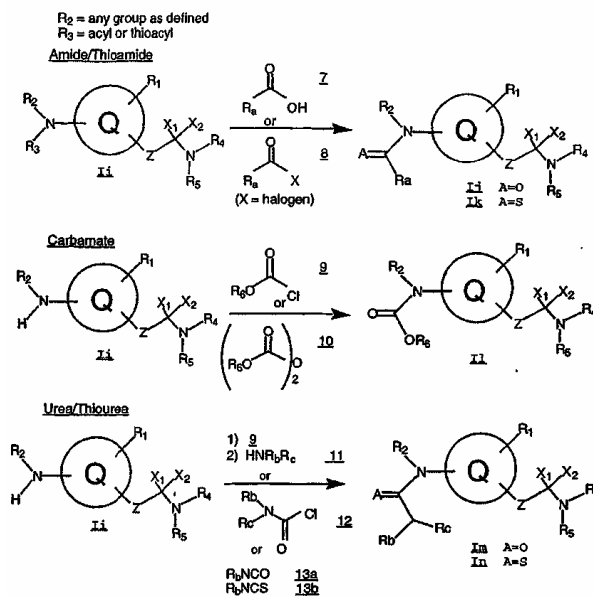
Схема III



У відповідності зі Схемою III кислоту **4** відновлюють до первинного спирту (наприклад, шляхом обробки сумішшю боран/тетрагідрофуран, LiAlH_4 або шляхом відновлення змішаного ангідриду) і після перетворення за допомогою відомих процесів [March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 1985] одержують сполуку **6**, яка містить частину, як-от галогід, тозилат (OTs), мезилат (OMs), триф-

лат (OTf) і т.п., що відходить. Групи R_2 і R_3 добирають таким чином, щоб отриманий в результаті атом азоту, до якого вони приєднуються, не був основним. Після цього сполуку **6** перетворюють на сполуку **Ig**, яка визначається формулою **I**, де X_1 і X_2 обидва є воднями, а R_2 і R_3 обидва не є воднями, шляхом реакції заміщення аміном **iii** у кращому варіанті в умовах надлишку останнього.

Схема IV



Написи на Схемі IV:

R₂ = будь-яка визначена для нього група

R₃ = ацил або тіоацил

Амід/тіоамід

X = галоген

Карбамат

Сечовина/тіосечовина

На Схемі IV ілюстровані процеси, котрі можна застосовувати для одержання сполук Ij, Ik, Il, Im і In. Сполуки Ij, Ik, Il, Im і In визначаються формулою I, де R₂ може бути будь-якою групою згідно з визначенням для нього вище, R₃ є ацил або тіоацил, X₁ і X₂ не є воднями, а R₁ не є первинним або вторинним аміном. Сполуки Ij, Ik, Il, Im і In містять інші специфічні замісники, зазначені на цій схемі і нижче. Вихідна сполука Ii може бути приготована у відповідності з процесами за Схемами A і D.

Амід Ij одержують шляхом обробки аміну Ii карбоною кислотою 7 при наявності реагентів, що активують карбоксильну групу для реакції згідно з описаним вище; такими реагентами можуть бути, наприклад, BOP, HATU і карбодіміди DCC або EDCI, взяті відокремлено або у сполученні з гідроксибензотриазолом. В іншому варіанті галоїдангидрид 8 приводять у взаємодію з аміном Ii при на-

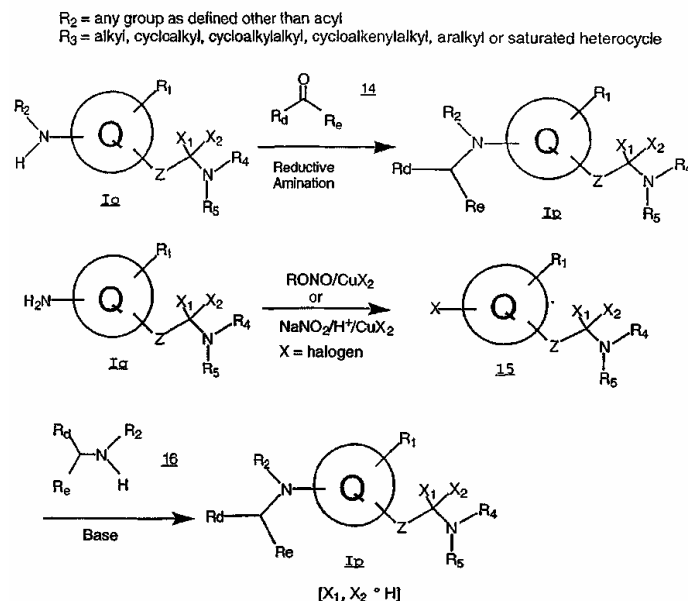
явності поглинача кислоти, наприклад діізопропілетиламіну. Відповідний тіоамід Ik можна одержати, піддаючи амід Ii (де X, і X₂ ≠ O) обробці реагентом Лавесона, як описано вище.

Карбамат II одержують обробкою аміної сполуки Ii хлорформіатом 9 або дикарбонатом 10 при наявності поглинача кислоти, наприклад, діізопропілетиламіну.

Сечовину Im одержують шляхом обробки аміну Ii: 1) хлорформіатом 9, наприклад фенілхлорформіатом, з наступною реакцією з аміном 11; або 2) карбаміохлоридом 12 при наявності поглинача кислоти, наприклад, діізопропілетиламіну; або 3) ізоціанатом 13a (де R_c в Im означає H). Відповідна тіосечовина In може бути отримана за допомогою реакції аміну I і з тіоізоціанатом 13b.

R_a добирають серед груп, що входять у перелік значень R₆, таким чином, що група -C(=A)-R_a є ацильною або тіоацильною групою в межах визначення R₃. R_b і R_c добирають серед груп, що входять у перелік значень R₇ і R₈, таким чином, що група -C(=A)-N(R_b)(R_c) є ацильною або тіоацильною групою в межах визначення R₃.

Схема V



Написи на Схемі V:

R₂ - будь-яка із зазначених для нього груп, окрім ацилу

R₃ - алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкенілалкіл, аралкіл або насичений гетероцикл

Reduction animation - відновне амінування

X - галоген

Base - основа

На Схемі V ілюстрований процес, який може використовуватися для одержання сполуки Ip, визначеної формулою I, де: R₂ є будь-якою зазначеною для нього групою, окрім ацилу, котру добирають таким чином, що азот, до якого вона

приєднана, є основним; R₃ є алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкенілалкіл, аралкіл або насичений гетероцикл, а X₁ і X₂ обидва не є воднями. Вихідні матеріали Io і Iq можуть бути приготовані за допомогою процесів, відображених на Схемах A і D.

Як показано на Схемі V, амінна сполука Io реагує з альдегідом або кетоном 14 в описаних вище умовах відновного амінування, з утворенням аміну Ip. Сполука Ip може бути отримана також шляхом приведення аміну Iq, де R₂ і R₃ є водень, у взаємодію з трет-бутилнітридом або нітридом натрію при наявності галоїдної сполуки міді(II) з утворен-

ням галоїдзаміщеної сполуки **15** і наступним заміщенням аміном **16** при наявності основи, якою може бути, наприклад, гідрид натрію, калію і т.п. [Lee et al., J. Heterocyclic Chemistry, 22, 1621 (1985)].

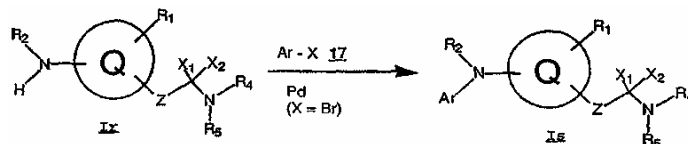
R_d і R_e незалежно добирають серед алкілу, арилу, циклоалкілу або циклоалкенілу, або разом вони є алкіленом або алкеніленом, що доповню-

ють 3-8-членне, насичене або ненасичене, кільце таким чином, що група $-\text{CH}(R_d R_e)$ лежить у межах визначення для R_3 .

Схема VI

R_2 - будь-яка із визначених для нього груп, окрім ацилу

R_3 - арил, гетеро арил



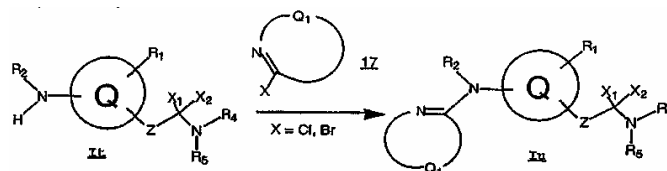
Як показано на Схемі VI, де компонент R_2 приймає будь-яке із наведених для нього значень, окрім ацилу, і добраний таким чином, що атом азоту, до якого він приєднаний, не є основним; R_3 є арилом або гетероарилом, а X_1 і X_2 не є атомами водню, амін **16** приводять у взаємодію з галоїдфенілом або галоїдзаміщеною гетероароматичною групою **17** при наявності паладієвого (0) каталіза-

тора [J. Am. Chem. Soc., 118, 7215 (1996)] з утворенням аміну **16**, що відповідає формулі I із замісниками, зазначеними на цій схемі. Вихідну сполуку **16** можна одержати за допомогою процесів, розглянутих на Схемах A і D.

Схема VII

R_2 - будь-яка із визначених для нього груп

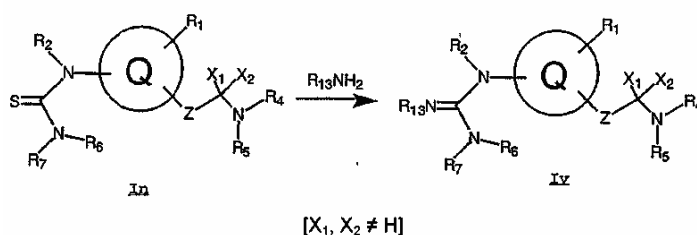
R_3 - гетеро арил



Як показано на Схемі VII, де R_2 є будь-якою визначеною для нього групою, а R_3 є гетероароматичною групою, амін **16**, якщо потрібно, то при наявності основи, приводять у взаємодію з 2-галоїдзаміщеною гетероароматичною сполукою **17**, де Q разом з атомами, з якими він з'єднаний, утворює 5- або 6-членне моноциклічне або 10-12-

членне біциклічне гетероароматичне кільце (наприклад, утворюючи 2-хлорпіридин або 2-хлорпіримидин) з утворенням аміну **16**, визначеного формулою I із замісниками, зазначеними на схемі. Вихідну сполуку **16** можна одержати за допомогою процесів, розглянутих на Схемах A і D.

Схема VIII



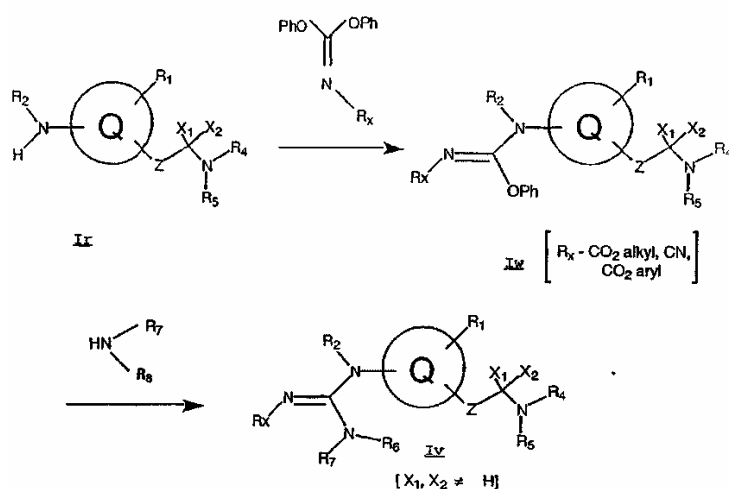
[$X_1, X_2 \neq \text{H}$]

Як показано на схемі VIII, тіосечовину **16** (де ні X_1 ні X_2 не є воднем) приводять у взаємодію з відповідним аміном при наявності біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінхлориду (хлориду BOP), гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (реагенту BOP), [O-(7-аза-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній]гексафторфосфату (HATU) і карбодііміду, наприклад, дициклогексилкарбодііміду (DCC) або 3-етил-3'-(диметиламіно)пропілкарбодііміду (EDCI), або діізопропілкарбодііміду (DIC), при наявності органіч-

ної основи, наприклад, триетиламіну, діізопропіламіну або диметиламінопіридину, в розчиннику, наприклад, диметилформаміді, дихлорметані або тетрагідрофурані з утворенням сполуки **16**, визначеної формулою I із замісниками, зазначеними на схемі.

Альтернативним чином сполуку **16** приводять у взаємодію з відповідним аміном при наявності солі ртуті(II), наприклад хлориду ртуті, або у відповідності з іншими відомими процесами з утворенням сполуки **16**.

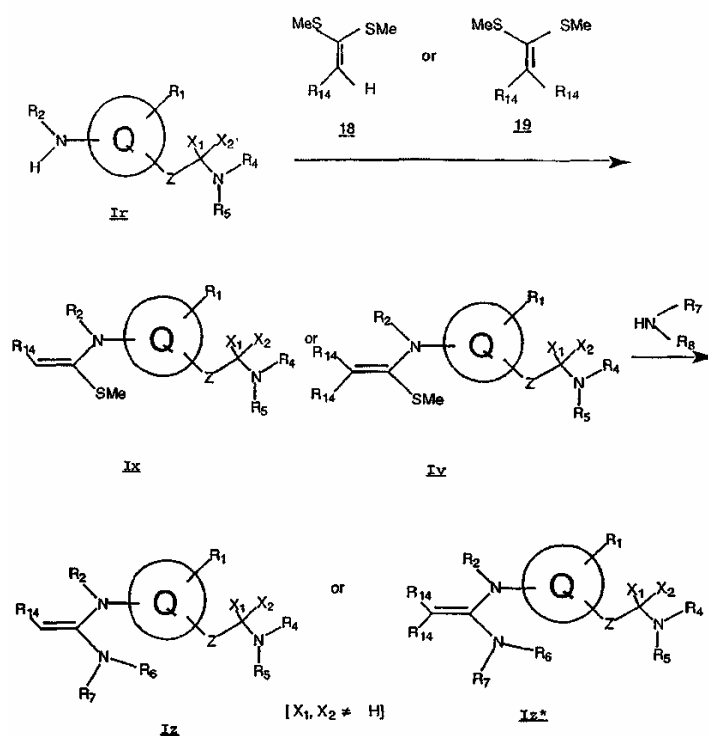
Схема IX



Як показано на схемі IX, амін Ir (де ні X_1 ні X_2 не є атомами водню) приводять у взаємодію з дифенілціанкарбонімідатом відокремлено або при наявності основи, наприклад, гідриду натрію, гексаметилдісїлазиду натрію або диметиламінопіридину у середовищі ацетонітрилу, тетрагідрофура-

ну або диметилформаміду при кімнатній або при підвищеній температурі з утворенням проміжної сполуки Iw. Далі сполука Iw вступає у взаємодію з аміном R_7R_8NH з утворенням сполуки Iv, визначеної формулою I із замісниками, зазначеними на схемі.

Схема X

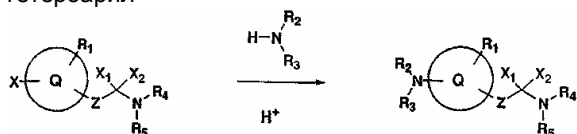


Як показано на схемі X, сполуку Ir (де ні X_1 ні X_2 не є атомами водню) приводять у взаємодію зі сполуками **18** і **19** у разі потреби при наявності основи, такої як гідрид натрію, гексаметилдісїлазид натрію, диметиламінопіридин, у диметилформаміді або тетрагідрофурані при кімнатній або при підвищеній температурі з утворенням сполук Ix і Iv,

відповідно, котрі можна приводити в реакцію з аміном R_7R_8NH при кімнатній або при підвищеній температурі з утворенням сполук Iz або Iz*, відповідно. Сполука Iz описується формулою I із замісниками, зазначеними на цій схемі. Сполука Iz* також описується формулою I із замісниками, зазначеними на цій схемі.

Схема XI

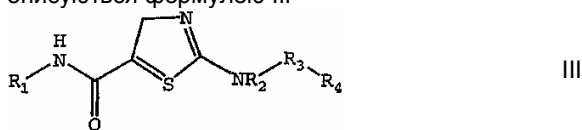
R_2 = арил, гетероарил, біциклічний гетероарил
 R_3 = H, алкіл, арил, гетероарил, біциклічний гетероарил



15

Як показано на схемі XI, сполуку за формулою I можна одержати із сполуки 15 шляхом реакції з певним аміном при наявності кислого каталізатора, див. наприклад [Gunzenhauser et al., *Helv. Chem. Acta*, 71, 33 (1988)].

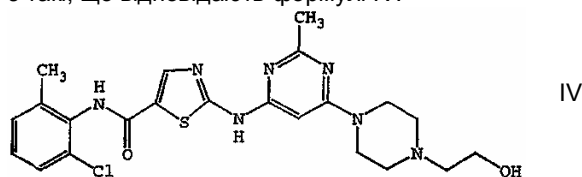
Винаходом пропонуються також сполуки, що описуються формулою III



де

кожний із R_1 , R_3 і R_4 незалежно один від одного є гетероциклічною або арильною групою, в разі потреби заміщеною одним або кількома замісниками, а R_2 є водень або алкіл.

Кращим сполуками згідно з даним винаходом є такі, що відповідають формулі IV:



Корисність

Сполуки за даним винаходом інгібують протеїн-тирозинкінази і зокрема ті, що належать до сімейства Src-кіназ, тобто Lck, Fyn, Src, Yes, Hck, Fgr і Bik, і тому є корисними при лікуванні, включаючи профілактику і терапію, розладів, що асоціюються з протеїн-тирозинкіназами, наприклад, імунологічних і онкологічних захворювань. Ці сполуки інгібують також рецепторні тирозинкінази, включаючи HER1 і HER2, і отже можуть використовуватися в лікуванні проліферативних розладів - псоріазу і раку. Здатність цих сполук інгібувати HER1 та інші рецепторні кінази дозволяє застосовувати їх у ролі антиангіогенних агентів для лікування таких захворювань, як рак і діабетична ретинопатія. «Розладами, що асоціюються з протеїн-тирозинкіназами» називають такі порушення, які виникають у результаті аберантної активності тирозинкінази і/або які полегшуються шляхом інгібування одного або декількох із цих ферментів. Наприклад, при лікуванні цілого ряду таких розладів (наприклад, при лікуванні автоімунних хвороб) дуже корисними є інгібітори Lck, оскільки інгібування Lck блокує активність Т-клітин. Особливо підходящою цариною застосування даного винаходу є лікування хвороб, опосередкованих Т-клітинами, де може застосовуватися інгібування активації Т-клітин та їх проліферації. Кращими для цього є сполуки, що селективно блокують активацію Т-клітин. Сполуки за даним винаходом, які блокують активацію РТК

клітин ендотелію окиснювальним стресом, обмежуючи поверхневу експресію адгезивних молекул, що викликають зв'язування нейтрофілів та інгібують РТК, необхідну для активації нейтрофілів, є придатними, наприклад, для лікування ішемії і реперфузійного ушкодження.

Отже, даним винаходом пропонуються процеси лікування розладів, що асоціюються з протеїн-тирозинкіназами. Дані процеси включають у себе стадію введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості принаймні однієї сполуки за формулою I. Разом зі сполуками за даним винаходом у цих процесах можна застосовувати також інші терапевтичні агенти згідно з описаним нижче. При здійсненні процесів за даним винаходом інші терапевтичні агенти можуть вводиться до введення, після введення або водночас з введенням сполуки (або сполук) за даним винаходом.

У сферу застосування сполук згідно з даним винаходом входить лікування таких видів розладів, що асоціюються з протеїн-тирозинкіназами: відторгнення трансплантата (наприклад, трансплантата органа, гострого трансплантата або гетеротрансплантата чи гомотрансплантата, наприклад, використуваного при лікуванні опіків); захист від ішемічного або реперфузійного ушкодження, наприклад, ішемічного або реперфузійного ушкодження під час трансплантації органів, інфаркту міокарда, серцевого нападу, тощо; індукція толерантності до трансплантації; артрит (наприклад, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит або остеоартрит); розсіяний склероз; хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), наприклад емфізема; запалення кишкового тракту, включаючи виразковий коліт і хворобу Крона; люпус (системний червоний вовчак); синдром «транспланта-ту проти хазяїна»; опосередкована Т-клітинами гіперчутливість, включаючи гіперчутливість при контакті, гіперчутливість сповільненого типу, глютеночутлива ентеропатія (глютенова хвороба); псоріаз; контактний дерматит (включаючи опік отруйним плющем); тиреоїдит Хашимото; синдром Сьогрена; автоімунний гіпертиреозит, наприклад, хвороба Грейвса; хвороба Адісона (автоімунне захворювання надниркових залоз), автоімунне полігландулярне захворювання (відоме як автоімунний полігландулярний синдром); автоімунна алопеція; перніціозна анемія; вітиліго; автоімунний гіперлітутаризм; синдром Гійєна-Барє; інші автоімунні хвороби; ракові захворювання, включаючи різновиди раку, при яких відбувається активація або надекспресія Lck та інших, таких як Src, кіназ сімейства Src, наприклад, карцинома товстої кишки і тимому, і ракові захворювання, при котрих активність кінази сімейства Src сприяє росту та виживанню пухлин; гломерулонефрит; сироваткова хвороба; urticaria; алергічні захворювання, такі як респіраторні алергії (астма, поліноз, алергічний риніт) і шкірна алергія; scleroderma; грибоподібний мікоз; гострі запальні реакції (наприклад, гострий респіраторний дистрес-синдром і ішемічне/реперфузійне ушкодження); дерматоміозит; вогнищева алопеція; хронічний актинічний дерматит; екзема; хвороба Бехчета; Pustulosis

palmoplantis; гангренозна піодермія; синдром Сезарі; atopічний дерматит; системний склероз; кільцеподібна склеродермія. Даним винаходом пропонується також процес лікування таких серед вищезазначених розладів, як atopічний дерматит, шляхом введення будь-якої сполуки, здатної інгібувати протеїнтирозинкінази.

Відмінні від Lck кінази сімейства Src, як-от Hck і Fgr, відіграють важливу роль у Fc-гамма-рецепторних відповідях моноцитів і макрофагів. Сполуки за даним винаходом інгібують Fc-гамма-залежне продукування альфа-TNF у моноцитній клітинній лінії THP-1, котра не експресує Lck. Здатність інгібувати Fc-гамма-рецептор-залежні відповіді моноцитів і макрофагів надає сполукам за даним винаходом додаткової протизапальної активності, окрім їхньої дії на Т-клітини. Ця активність є особливо важливою, наприклад, при лікуванні таких запальних хвороб, як артрит і запалення кишкового тракту. Зокрема, сполуки за даним винаходом можуть використовуватися для лікування аутоімунного гломерулонефриту та інших видів гломерулонефриту, що викликаються відкладанням імунних комплексів у нирці, яке запускає Fc-гамма-рецепторні відповіді, що призводять до ушкодження нирки.

Крім того, відмінні від Lck кінази сімейства Src, як-от Lyn і Src, займають важливе місце в індукованій Fc-епсилон-рецепторами дегрануляції мастоцитів і базофілів, котрі відіграють важливу роль при астмі, алергічному риніті та інших алергічних розладах. Fc-епсилон-рецептори стимулюються IgE-антигенними комплексами. Сполуки за даним винаходом інгібують Fc-епсилон-індуковані дегрануляційні відповіді, включаючи відповіді в клітинній лінії базофілів RBL, котра не експресує Lck. Здатність інгібувати Fc-епсилон-рецептор-залежні відповіді мастоцитів і базофілів надає сполукам за даним винаходом додаткової протизапальної активності, окрім їхньої дії на Т-клітини. Запропоновані сполуки є корисними, зокрема, при лікуванні астми, алергічного риніту й інших алергічних станів.

Комплексна активність сполук за даним винаходом щодо моноцитів, макрофагів, Т-клітин і т.д. може використовуватися для лікування будь-якого з вищеперелічених розладів.

В одному з конкретних варіантів здійснення даного винаходу запропоновані сполуки можуть використовуватися для лікування вищезазначених типових розладів незалежно від їхньої етіології, і зокрема, наприклад, для лікування відторгнення трансплантатів, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, хронічних обструктивних легеневи хвороб, запалень кишкового тракту, лупуса, синдрому типу «трансплантат проти хазяїна», опосередкованої Т-клітинами гіперчутливості, псоріазу, тиреоїдиту Хашимото, синдрому Гієна-Барє, раку, контактного дерматиту, алергічних захворювань, таких як алергічного риніту, астми, ішемічного і реперфузійного ушкодження або atopічного дерматиту, як зв'язаних, так і не зв'язаних з РТК.

Завдяки здатності інгібувати HER1- і HER2-кінази, сполуки за даним винаходом можуть також застосовуватися для лікування проліферативних

хвороб, включаючи псоріаз і рак. HER1 рецепторна кіназа експресується й активується в багатьох твердих пухлинах, включаючи недрібноклітинний рак легенів, колоректальний рак і рак грудей. Подібним чином, HER2 рецепторна кіназа надекспресується в ракових пухлинах грудей, яєчника, легенів і шлунку. Моноклональні антитіла, що зменшують чисельність HER2-рецептора або інгібують передачу сигналів HER1-рецептором, володіють протипухлинним ефектом, що було продемонстровано в ході доклінічних і клінічних досліджень. У зв'язку з цим, очікується, що інгібітори HER1- і HER2-кіназ будуть ефективними при лікуванні пухлин, які залежать від сигналів одного або обох рецепторів. Очікується, що ці сполуки будуть ефективними як у відокремленому застосуванні, так і в утриманні з іншими хіміотерапевтичними засобами, наприклад, з паклітакселом (Taxol), доксорубіцином гідрохлоридом (адриаміцином) і цисплатином (Platinol) [Cobleigh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G., and Slamon, D. J., "Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease", J. of Clin. Oncol. 17(9), p.2639-2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, R., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman A., Norton, L., Gunnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H., and Mendelsohn, J., "Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin", J. Clin. Oncol. 18(4), p.904-914 (2000)].

Сполуки за даним винаходом є придатними для лікування таких ракових захворювань, як хронічна мієлогенна лейкемія (CML), стромальна пухлина шлунково-кишкового тракту (GIST), дрібноклітинний рак легень (SCLC), недрібноклітинний рак легень (NSCLC), рак яєчника, меланома, мастоцитоз, герміноми, гостра мієлогенна лейкемія (AML), дитячі саркоми, рак грудей, колоректальний рак, рак простати та інші види, що асоціюються з протеїнтирозинкіназами, такими наприклад, як SRC, BCR-ABL і c-KIT. Сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися також для лікування тих видів раку, які є чутливими і резистентними до хіміотерапевтичних засобів, скерованих на BCR-ABL і c-KIT, яким є, наприклад, Gleevec® (STI-571).

Даним винаходом передбачені також фармацевтичні композиції, що містять в ефективній кількості, принаймні, одну зі сполук за формулою I, придатну до лікування пов'язаних з протеїнтирозинкіназами розладів, і фармацевтично прийнятний носій або розчинник. Композиції за даним винаходом можуть містити інші терапевтичні засоби, що розглянуто нижче, і можуть бути приготовані, наприклад, при використанні звичайних твердих або рідких носіїв чи розчинників, а також фармацевтичних добавок (наприклад, ексципієнтів, сполучних, консервантів, стабілізаторів, ароматизаторів, тощо), тип яких відповідає методу введення, за допомогою процесів, добре відомих фахівцям у галузі фармацевтики.

Сполуки за формулою I можна вводити будь-яким підходящим шляхом, наприклад, перорально у формі таблеток, капсул, гранул, порошків і т.п., під язик, трансбукально, парентерально, наприклад, підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або шляхом внутрішньогрудинної ін'єкції чи інфузії (наприклад, у формі стерильних водних або неводних розчинів для ін'єкцій, або суспензій), назально, наприклад, шляхом інгаляції, місцевого введення, наприклад, у формі крему або мазі, або ректально, наприклад, у формі супозиторіїв, у формі однодозових препаратів, що містять нетоксичні, фармацевтично прийнятні носії чи розчинники. Сполуки за даним винаходом можуть уводитися, наприклад, у лікарській формі, розрахованій на швидке або на пролонговане вивільнення. Способи швидкого і пролонгованого вивільнення можуть здійснюватися за допомогою відповідних фармацевтичних композицій, що містять сполуки за даним винаходом, а для пролонгованого вивільнення - ще й такі пристрої, як підшкірні імпланти або осмотичні насоси. Запропоновані сполуки можуть уводитися також ліпосомальним шляхом.

Типові композиції для перорального введення можуть мати форму суспензій, які можуть містити, наприклад, мікрокристалічну целюлозу для надання об'єму, альгінову кислоту або альгінат натрію як суспендувальний агент, метилцелюлозу як засіб збільшення в'язкості, а також звичайні підсолоджувачі й ароматизатори; таблетки швидкого вивільнення, котрі можуть містити, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, дикальційфосфат, крохмаль, стеарат магнію, лактозу та інші ексципієнти, сполучні, наповнювачі, дезінтегратори, розчинники і мастила, добре відомі в даній галузі. Через порожнину рота сполуки за даним винаходом можуть вводиться способами під язик і трансбукально. Типові композиції при цьому мають форму литих таблеток, пресованих таблеток або таблеток, виготовлених методом сушки заморожуванням. До складу їх входять швидко розчинні розріджувачі - маніт, лактоза, сахароза і/або циклодекстрини. Такі склади можуть містити високомолекулярні ексципієнти, наприклад, целюлози (Avice) або поліетиленгліколі (PEG). В них може використовуватися також ексципієнт, що сприяє адгезії на слизовій оболонці, наприклад, гідроксипропілцелюлоза (HPC), гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), натрієва сіль карбоксиметилцелюлози (SCMC), співполімер малеїнового ангідриду (наприклад, Gantrez) і регулятори вивільнення, наприклад, поліакриловий співполімер (Carborol 934). Для полегшення виготовлення і вживання можуть додаватися мастила, гліданти, барвники і стабілізатори.

Типові композиції для назальних аерозолів або для інгаляції готують у фізіологічному розчині і можуть містити, наприклад, бензиловий спирт або інші підходящі консерванти, активатори абсорбції для підвищення біодоступності і/або інші добре відомі солюбілізатори і диспергатори.

Для парентерального введення композиції звичайно мають форму розчинів або суспензій для ін'єкцій, котрі можуть містити, наприклад, підходящі для парентерального вживання нетоксичні роз-

ріджувачі або розчинники, наприклад, маніт, 1,3-бутандіол, воду, розчин Рінгера, ізотонічний розчин хлориду натрію або інші підходящі диспергувальні або змочувальні і суспендувальні агенти, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди та жирні кислоти, включаючи олеїнову кислоту.

Типові композиції для ректального введення мають форму супозиторіїв, до складу яких можуть входити, наприклад, підходящий не подразливий ексципієнт, як-от какаова олія, синтетичні гліцериди або поліетиленгліколі, які при звичайній температурі є твердими, але в ректальній порожнині стають рідкими і/або розчиняються, звільняючи лікарський засіб.

У типових композиціях для місцевого введення носієм служить такий матеріал, як Plastibase (мінеральне масло, желатиноване поліетиленом).

Ефективна кількість сполуки за даним винаходом може бути легко визначена фахівцем у даній галузі і для дорослого звичайно лежить у межах доз приблизно від 0,1 до 100 мг активної сполуки на кілограм маси тіла (мг/кг) на день і може вводитися однократною дозою або поділеними дозами, наприклад, 1-4 рази на день. Цілком зрозуміло, що величина дози і частота її введення у кожного пацієнта можуть бути різними і залежать від таких чинників, як активність конкретної використовуваної сполуки, її метаболічна стабільність і тривалість дії, стать, вік, маса тіла, загальний стан здоров'я і режим харчування пацієнта, спосіб і час введення, швидкість екскреції, вживана комбінація лікарських засобів і ступінь тяжкості конкретного стану. Кращими об'єктами для лікування є тварини, а найкращими - ссавці, включаючи людей і свійських тварин, наприклад собак, кішок і т.п., що страждають на розлади, пов'язані з протеїноглікозидами.

При внутрішньовенному введенні сполуки за даним винаходом, включаючи сполуки за формулами III і IV, вводять переважно у формі описаних тут фармацевтичних препаратів. У загальному випадку сполуки за даним винаходом, включаючи сполуки за формулами III і IV, вводять шляхом внутрішньовенного вливання протягом часу, приблизно, від 10хв. до 3 год., переважно від 30хв. до 2 год., краще від 45хв. до 90хв. і найкраще протягом приблизно 1 год. Сполуки вводять звичайно внутрішньовенним шляхом з дозою, приблизно, від 0,5 мг/м² до 65 мг/м², краще від 1 мг/м² до 50 мг/м², ще краще від 2,5 мг/м² до 30 мг/м² і найкраще приблизно 25 мг/м². Методика перерахування дози, вираженої в мг/кг, у дозу, виражену в мг/м², за відомих даних щодо росту і/або маси тіла пацієнта повинна бути добре відомою фахівцеві в даній галузі, див, наприклад, [<http://www.fda.gov/cder/cancer/animalfram.htm>].

Як зазначалося вище, сполуки за даним винаходом, включаючи сполуки за формулами III і IV, можна вводити перорально, внутрішньовенно або обома цими шляхами. Зокрема, процеси згідно з даним винаходом можуть здійснюватися, наприклад, за такими графіками дозування: один раз на день протягом 2-10 днів, краще - кожні 3-9 днів, ще краще - кожні 4-8 днів і найкраще - кожні 5 днів. У відповідності з одним із варіантів між циклами ви-

тримують проміжок без лікування від 3 днів до 5 тижнів, краще - від 4 днів до 4 тижнів, ще краще - від 5 днів до 3 тижнів і найкраще - від 1 тижня до 2 тижнів. Згідно з іншим варіантом здійснення винаходу запропоновані сполуки, включаючи ті, що описуються формулами III і IV, можуть уводитися перорально, внутрішньовенно або обома цими шляхами 1 раз на день протягом 3 днів з перервою 1-3 тижні без лікування між циклами. Згідно з ще одним варіантом сполуки за даним винаходом, включаючи сполуки, що описуються формулами III і IV, можуть уводитися перорально, внутрішньовенно або обома цими шляхами 1 раз на день протягом 5 днів з перервою 1-3 тижні без лікування між циклами.

В одному з кращих варіантів цикл введення сполук за даним винаходом, включаючи сполуки, що описуються формулами III і IV, складається із щоденного введення ліків один раз на день протягом 5 днів поспіль, а проміжок між циклами складає 2-10 днів, а ще краще - 1 тиждень. В іншому подібному варіанті сполуки за даним винаходом, включаючи сполуки за формулами III і IV, можуть уводитися один раз на день протягом 5 днів поспіль, після чого роблять перерву протягом 2 днів.

Сполуки за даним винаходом, включаючи сполуки, що описуються формулами III і IV, можуть уводитися перорально, внутрішньовенно або обома цими шляхами 1 раз кожні 1-10 тижнів, краще - кожні 2-8 тижнів, ще краще - кожні 3-6 тижнів і найкраще - кожні 3 тижні.

В одному з варіантів процесу за даним винаходом запропоновані сполуки, включаючи ті, що описуються формулами III і IV, вводять протягом 28-денного циклу в 1-й, 7-й і 14-й дні внутрішньовенно і в 21-й день перорально. За іншим графіком сполуки згідно з даним винаходом, включаючи описувані формулами III і IV, вводять протягом 28-денного циклу, під час якого сполуки за формулами I і II вводять перорально в 1-й день і внутрішньовенно - в 7-й, 14-й і 28-й дні.

У відповідності з процесами за даним винаходом сполуки, включаючи описувані формулами III і IV, вводять доти, аж поки у пацієнта не виникне реакція у відповідь, як-от зменшення розмірів пухлини, або поки не буде досягнута токсична межа введеної дози.

Сполуки за даним винаходом вживаються як відокремлено, так і в сполученнях між собою та підходящими іншими терапевтичними засобами, придатними для лікування розладів, що асоціюються з (білок-тирозин)-кіназами. Такими іншими терапевтичними засобами можуть бути інгібітори РТК, відмінні від запропонованих даним винаходом, протизапальні засоби, антипроліферативні засоби, хімотерапевтичні засоби, імуносупресанти, протиракові і цитотоксичні засоби.

Як приклади інших терапевтичних засобів можна назвати циклоспорини (наприклад, циклоспорин А), CTLA4-Ig, антитіла (наприклад анти-ICAM-3), рецептор анти-IL-2 (Anti-Tac), анти-CD45RB, анти-CO2, анти-CO3 (ОКТ-3), анти-CO-4, анти-CD80, анти-CD86, моноклональне антитіло ОКТ3, засоби блокування взаємодії між CD40 і др39, як-от антитіла, специфічні до CD40 і/або др39 (тобто

CD154), злиті білки, сконструйовані із CD40 і др39 (CD401g і CD8gp39), інгібітори NF-капа-В-функції, наприклад інгібітори ядерної транслокації, такі як деоксиспергуалін (DSG), нестероїдні протизапальні засоби (NSAIDs), наприклад ібупрофен, стероїди, наприклад преднізон або дексаметазон, сполуки золота, антипроліферативні агенти, наприклад метотрексат, FK506 (такролімус, Prograf), мофетилмікофенолят, цитотоксичні засоби, наприклад азатиприн і циклофосфамід, інгібітори TNF- α , наприклад тенідап, антитіла проти TNF або розчинний рецептор TNF, такий як етанерцепт (Enbrel), рапаміцин (сиролімус або Rapamune), лефлунімід (Arava) та інгібітори циклооксигенази-2 (COX-2), такі як целекоксиб (Celebrex) і рофекоксиб (Vioxx) або їх похідні, та інгібітори РТК, описані в таких заявках США:

№60/056 770, подана 8/25/97 (Attorney Docket No QA202*),

№60/069 159, подана 12/9/97 (Attorney Docket No QA202a*),

№09/097 338, подана 6/15/98 (Attorney Docket No QA202b),

№60/056 797, подана 8/25/97 (Attorney Docket No QA205*),

№09/094 797, подана 6/15/98 (Attorney Docket No QA205a),

№60/065 042, подана 11/10/97 (Attorney Docket No QA207*),

№09/173 413, подана 10/15/98 (Attorney Docket No QA207a),

№60 076 789, подана 3/4/98 (Attorney Docket No QA208*),

№09 262 525, подана 3/4/99 (Attorney Docket No QA208a),

а також в таких публікаціях і зроблених в них посиланнях: Hollenbaugh, D., Douthwright, J., McDonald, V., and Aruffo, A., "Cleavable CD40lg fusion proteins and the binding to sgp39", J. Immunol. Methods (Netherlands), 188(1), p.1-7 (Dec. 15 1995); Hollenbaugh, D., Grosmaire, L. S., Kullas, C. D., Chalupny, N. J., Braesch-Andersen, S., Noelle, R. J., Stamenkovic, I., Ledbetter, J. A., and Aruffo, A., "The human T cell antigen gp39, a member of TNF gene family, is a ligand for the CD40 receptor: expression of a soluble form of gp39 with B cell costimulatory activity", EMBO J (England), 11(12), p.4313-4321 (Dec. 1992); and Moreland, L. W. et al., "Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein", New England J. of Medicine, 337(3), p.141-147 (1997).

Серед типових протиракових і цитотоксичних засобів можна назвати, наприклад, алкілсульфонати, нітрозосечовини, етиленіміни і триазени; антиметаболіти, такі як фолатні антагоністи, аналоги пурину й аналоги піримідину; антибіотики, такі як антрацикліни, блеоміцини, митоміцин, дактиноміцин і плікаміцин; ферменти, такі як L-аспарагіназа, інгібітори фарнезил-білок-трансферази; гормональні засоби, наприклад глюкокортикоїди, естрогени і антиестрогени, андрогени й антиандрогени, прогестини й антагоністи гормону, що звільнює лютеїнізуючий гормон, октреотидицетат; засоби руйнування мікротрубочок, такі як ектейнасцидини або їх аналоги і

похідні; засоби стабілізації мікротрубочок, такі як паклітаксел (Taxol®), доцетаксел (Taxotere®) і епотилони A-F або їх аналоги і похідні; продукти рослинного походження, такі як Vinca-алкалоїди, епіподофілотоксини, таксани; інгібітори топоізомери-ази; інгібітори пренілпротеїнтрансферази; та інші різноманітні засоби, такі як оксисечовина, прокарбазин, мітотан, гексаметилмеламін, координаційні комплекси платини, наприклад цисплатин і карбоплатин; інші засоби, використовувані як протираккові і цитотоксичні ліки, наприклад модифікатори біологічних реакцій, фактори росту; імуномодулятори і моноклональні антитіла. Сполуки за даним винаходом можна застосовувати у комбінації з радіаційною терапією.

Типовими представниками цих класів протиракових і цитотоксичних засобів є гідрохлорид мехлоретаміну, циклофосфамід, хлорамбуцил, мелфалан, іфосфамід, бісульфан, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, тіотепа, дакарбазин, метотрексат, тіогуанін, меркаптопурин, флударабін, пентастатин, кладрибін, цитарабін, флуорурацил, доксорубіцингідрохлорид, даунорубіцин, ідарубіцин, сульфат блеоміцину, мітоміцин C, актиноміцин D, сафразици, сафрамицини, хінокарцини, дискодермоліди, вінкрістин, вінбластин, тартрат вінорельбіну, етопозид, теніпозид, паклітаксел, тамоксифен, естрамустин, естрамустинфосфат натрію, флутамід, бузерелін, лейпролід, птеридини, діінези, левамизол, афлакон, інтерферон, інтерлейкіни, альдеслейкін, філграстим, сарграмостим, ритуксимаб, BCG, третіноїн, іринотекану гідрохлорид, бетаметозон, гемцитабін гідрохлорид, альтретамін і топотека, а також будь-які їх аналоги та похідні.

Серед кращих для застосування згідно з винаходом представників цих класів можна назвати, наприклад, паклітаксел, цисплатин, карбоплатин, доксорубіцин, карміноміцин, даунорубіцин, аміноптерин, метотрексат, метоптерин, мітоміцин C, ектеїнасцидин 743, порфіроміцин, 5-флуорурацил, 6-меркаптопурин, гемцитабін, цитозинарабінозид, подофілотоксин і похідні подофілотоксину, такі як етопозидфосфат або тенопозид, мелфалан, вінбластин, вінкрістин, лейрозицин, віндесин і лейрозин.

Підходящими протираковими та іншими цитотоксичними засобами є також похідні епотилону, описані в заявці США №09/506 481, від 17 лютого 2000р. (Attorney Docket No LD186); патенті DE №4138042.8; заявках WO 97/19086, WO 98/22461, WO 98/25929, WO 98/38192, WO 99/01124, WO 99/02224, WO 99/02514, WO 99/03848, WO 99/07692, WO 99/27890, WO 99/28324, WO 99/43653, WO 99/54330, WO 99/54318, WO 99/54319, WO 99/65913, WO 99/67252, WO 99/67253 і WO 00/00485; інгібітори циклінзалежних кіназ, описаних у WO 99/24416, та інгібітори преніл-протеїнтрансферази, описані в WO 97/30992 і WO 98/54966.

Вищезазначені «інші терапевтичні засоби» при застосуванні їх у комбінаціях зі сполуками за даним винаходом можуть вводитися в кількостях, наприклад, рекомендованих у довіднику лікаря

[Physician's Desk Reference (PDR)] або ж добраних фахівцем.

Для оцінки активності сполуки («випробуваної сполуки») як інгібітору РТК можна застосовувати описані нижче аналітичні методи.

Сполуки, описані в нижченаведених прикладах, були піддані аналізу за однією або декількома методиками і продемонстрували подані тут рівні активності.

Ферментний аналіз із застосуванням Lck, Fyn, Hck, Fgr, Src, Blk і Yes

Випробування із застосуванням (білок-тирозин)-кіназ Lck, Fyn, Hck, Fgr, Src, Blk або Yes проводили за такою методикою.

Потрібну протеїнтирозинкіназу інкубували в кіназному буферному розчині (20ммоль MOPS, pH7, 10ммоль $MgCl_2$) при наявності випробуваної сполуки. Реакцію ініціювали шляхом добавлення субстратів до кінцевої концентрації 1ммоль ATP, 3,3ммоль/мл [33P] гамма-ATP і 0,1мг/мл денатурованої кислотою енолази (приготованої так, як описано в [Cooper J. A., Esch, F. S., Taylor, S. S., and Hunter T., "Phosphorylation sites in enolase and lactate dehydrogenase utilized by tyrosine protein kinases in vivo and in vitro", J. Biol. Chem., 259, 7835-7841 (1984)]. Реакцію зупиняли через 10хв. добавленням 10% трихлороцтової кислоти, 100ммоль пірофосфату натрію з наступним введенням 2мг/мл альбуміну бичачої сироватки. Мічений протеїноенолазний субстрат осаджували при 4°C, збирали на планшети Packard Unifilter і підраховували за допомогою сцинтиляційного лічильника Торсcount, визначаючи таким чином активність інгібування випробуваної сполуки щодо даної (білок-тирозин)-кінази (активність інгібування є зворотно-пропорційною кількості міченої протеїноенолази). Точну концентрацію реагентів і кількість мітки можна змінювати за потребою.

Ця методика випробувань має ту перевагу, що в ній використовується екзогенний субстрат (енолаза), який підвищує точність ферментної кінетики, і може здійснюватися на 96-лунковому планшеті, який легко автоматизувати. Крім того, His-мічені протеїнтирозинкіназами (описані нижче) можна готувати з великими виходами і з високим ступенем чистоти порівняно з GST- протеїнтирозинкіназним злитим білком.

Протеїнтирозинкінази можуть бути придбані із комерційних джерел або одержані за допомогою описаного тут рекомбінантного методу. Для одержання рекомбінантної Lck готували Lck людини у формі His-міченого злитого білка при використанні продажного (Life Technologies, Gibco) вектора pFastBac Hta бакуловірусу в клітинах комах. У цей вектор вставляли PCR (полімеразно-ланцюгова реакція) виділену кДНК, що кодує Lck людини, і експресували білок за методикою виробника. Lck очищали методом афінної хроматографії. Виробляти Lck в клітинах комах із застосуванням бакуловірусу можна за методикою, описаною в [Spana, C., O'Rourke, E. C., Bolen, J. B and Fargnoli, G., "Analysis of the tyrosine kinase p56lck expressed as a glutathione S-transferase protein in Spodoptera frugiperda cells", "Protein expression and purification", Vol.4, p.390-397 (1993)]. Аналогічні

методи можна застосовувати для рекомбінантного одержання інших кіназ сімейства Src.

Ферментний аналіз із застосуванням HER1 або HER2

Вибрані сполуки піддавали випробуванням у кіназному буфері, ще містив 20ммоль Tris.HCl, pH7,5, 10ммоль $MnCl_2$, 0,5ммоль дитіотреїтолу, альбумін бичачої сироватки 0,1мг/мл, полі(glu/tyr, 4:1) у концентрації 0,1мг/мл, 1мкмоль ATP і 4мкКюрі/мл [гамма ^{33}P]ATP. Полі(glu/tyr, 4:1) є синтетичним полімером, котрий служить акцептором фосфорильних груп і може бути придбаний у Sigma Chemicals. Кіназну реакцію ініціювали додаванням ферменту, і реакційні суміші інкубували при 26°C протягом 1год. Реакцію зупиняли додаванням EDTK, 50ммоль/л, і білки осаджували додаванням трихлороцтової кислоти до 5%. Осаджений білок виділяли шляхом фільтрування на Packard Unifilter, і виміряли радіоактивність за допомогою лічильника Topcount.

Для приготування рекомбінантного HER1 експресували цитоплазматичну послідовність рецептора в клітинах комарів у формі GST злитого білка, котрий очищали методом афінної хроматографії аналогічно описаному вище для Lck. Цитоплазматичну послідовність HER2 субклонували у бакуловірусному векторі експресії pBlueBac4 (Invitrogen) і експресували у формі неміченого білка в клітинах комарів. Рекомбінантний білок частково очищали методом іонної хроматографії.

Клітинні випробування

Фосфорилування клітинного тирозину

Т-клітини Jurkat інкубують разом з випробуваними сполуками, а потім стимулюють шляхом додавання антитіла проти CD3 (моноклональне антитіло G19-4). За 4хв. або в інший підходящий час клітини піддають лізису шляхом додавання лізисного буфера, що містить детергент NP-40. Фосфорилування білків виявляють методом антифосфотирозинового імуноблотінгу. Виявлення фосфорилування потрібних білків, наприклад ZAP-70, здійснювали методом імуноосадження за допомогою антитіла проти ZAP-70 з наступним антифосфотирозиним імуноблотінгом. Докладно такі методи описані в [Schieven, G. L., Mittler, R. S., Nadler, S. G., Kiriha, J. M., Bolen, J. B., Kanner, S. B., and Ledbetter, J. A., "ZAP-70 tyrosine kinase, CD45 and T cell receptor involvement in UV and H_2O_2 induced T cell signal transduction", J. Biol. Chem., 269, 20718-20726 (1994)] і в посиланнях цієї публікації. Інгібітори Lck пригнічують фосфорилування тирозину клітинних білків, викликане антитілами проти CD3.

Моноклональне антитіло G19-4 готують так, як описано в [Hansen, J. A., Martin, P. J., Beatty, P. G., Clark, E. A., and Ledbetter, J. A., "Human T lymphocyte cell surface molecules defined by the workshop monoclonal antibodies", in Leukocyte Typing I, A. Bernard, J. Boumsell, J. Dausett, C. Milstein, and S. Schlossman, eds. (New York: Springer Verlag), p.195-212 (1984); and Ledbetter, J. A., June, C. H., Rabinovitch, P. S., Grossman, A., Tsu, T. T., and Imboden J. B., "Signal transduction through CD4 receptors: stimulatory vs. inhibitory activity is

regulated by CD4 proximity to the CD3/T cell receptor, Eur. J. Immunol., 18, 525 (1988)].

Випробування на кальцій

Інгібітори Lck блокують мобілізацію кальцію в Т-клітинах, стимульованих антитілами проти CD3. Клітини завантажують індикатором кальцію - барвником індо-1, обробляють антитілом проти CD3, наприклад моноклональним антитілом G19-4, і визначають мобілізацію кальцію методом проточної цитометрії, реєструючи зміни колірного відношення синій/фіолетовий барвника індо-1 так, як описано в [Schieven, G. L., Mittler, R. S., Nadler, S. G., Kiriha, J. M., Bolen, J. B., Kanner, S. B., and Ledbetter, J. A., "ZAP-70 tyrosine kinase, CD45 and T cell receptor involvement in UV and H_2O_2 induced T cell signal transduction", J. Biol. Chem., 269, 20718-20726 (1994)] і в посиланнях, поданих у цій публікації.

Випробування на проліферацію

Інгібітори Lck інгібують проліферацію нормальних Т-клітин периферійної крові людини, ріст яких стимульований антитілами проти CD3 плюс проти CD28. 96-лунковий планшет обробляють моноклональним антитілом до CD3 (як-от G19-4), дають антитілу можливість зв'язатися з планшетом і планшет промивають. Зв'язане з планшетом антитіло використовують для стимуляції клітин. До лунок для спільної стимуляції додають нормальні Т-клітини периферійної крові людини разом з випробуваною сполукою плюс антитіло проти CD28. Через певний час (наприклад, 3 дні) до клітин додають [3H]-тимідин, і після подальшого інкубування для входження мітки в заново синтезовану ДНК клітини збирають і за допомогою сцинтиляційного лічильника виміряють їх проліферацію.

Нижче наведені скорочення, застосовані в тексті даного опису, і приклади, що ілюструють різноманітні варіанти здійснення даного винаходу без обмеження його об'єму. Сполуки у прикладах позначені номером відповідного прикладу і номером стадії, на котрій вони одержані (так, позначення «1А» надане сполуці, отриманій на стадії А Прикладу 1), або ж тільки номером прикладу, якщо сполука була отримана в одну стадію (так, позначення «2» надане сполуці, отриманій у Прикладі 2)

Скорочення

aq. - водний

conc. - концентрований

DMSO - диметилсульфоксид

EtOAc - етилацетат

Et₂O - діетиловий етер

h - година

HANU - N-[диметиламіно-1H-1,2,3-триазол-[4,5-b]піридин-1-ілметил]-N-метилметанамінийгексафторфосфату N-оксид

MeOH - метанол

MOPS - 4-морфолінпропансульфо кислота

MS - мас-спектрометрія

Ret time - час утримання (хроматограф.)

RT - кімнатна температура

Satd. - насичений

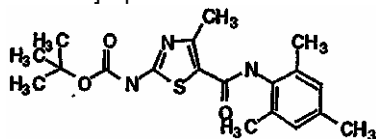
TFA - трифтороцтова кислота

THF - тетрагідрофуран

DMF- N,N-диметилформамід

Приклад 1

Одержання 1,1-диметилетилового естеру [5-[[[2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбаїмінової кислоти



А. Етил-2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-метилтіазол-5-карбоксилат

Суспензію етил-2-аміно-4-метилтіазол-5-карбоксилату (18,6г, 100ммоль), ди-трет-бутилдикarbonату (26,2г, 120ммоль) і 4-диметиламінопіридину (800мг, 6,55ммоль) в сухому тетрагідрофурані (300мл) перемішали в атмосфері азоту протягом 16год. Розчинник випарили у вакуумі. Залишок суспендували в дихлорметані (1л) і профільтрували через целітовий фільтр. Фільтрат промили 1н. водним розчином HCl (300мл, двічі), водою і соляним розчином, просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок розтерли з гексаном. Твердий залишок профільтрували і просушили у вакуумі одержавши зазначену в заголовку сполуку (20г, 72%) у вигляді твердої речовини золотистого кольору.

В. 2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-метилтіазол-5-карбонова кислота

Розчин етил-2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-метилтіазол-5-карбоксилату (10г, 34,95ммоль) у суміші тетрагідрофурани з етанолом (250мл, 2:3) при перемішуванні обробили 6н. розчином KOH (250мл). Суміш нагріли до 55°C і витримали при цій температурі протягом ночі. Розчин охолодили до 0°C і підкислили концентрованою HCl до pH1. Розчинник випарили у вакуумі. Залишок промили водою, діетиловим етером і просушили у вакуумі над безводним двопротіокисом фосфору, одержавши цільову кислоту (6г, 89%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

С. Хлорангідрид 2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-метилтіазол-5-карбоної кислоти

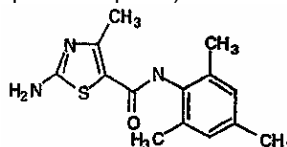
Розчин 2моль/л оксалілхлориду в дихлорметані (22,5мл, 45ммоль) по краплях добавили до перемішуваної суспензії 2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-метилтіазол-5-карбоної кислоти (10г, 38,72ммоль) у дихлорметані (150мл) і N,N-диметилформаміді (150мл) при 0°C. Суспензія після завершення добавлення поступово гомогенізувалася. Розчину дали відігрітися до кімнатної температури і перемішали при кімнатній температурі протягом 1,5год. Розчинник випарили у вакуумі, а залишок випарили разом з толуолом (300мл, двічі) і просушили у вакуумі, одержавши зазначений у заголовку хлорангідрид кислоти (10,7г, 99%) у вигляді твердої речовини золотистого кольору.

Д. 1,1-Диметилетиловий естер [5-[[[2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбаїмінової кислоти

2,4,6-триметиланілін (6,3мл, 38,66ммоль) по краплях добавили до перемішуваного розчину хлорангідриду 2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-метилтіазол-5-карбоної кислоти (10,7г, 38,66ммоль) в дихлорметані (150мл) при 0°C. Че-

рез 20хв. по краплях добавили діізопропілетиламін (8,8мл, 44,88ммоль). Розчину дали відігрітися до кімнатної температури і перемішали протягом ще 2год. Розчинник випарили у вакуумі. Залишок суспендували в EtOAc (700мл), промили 1 н. водним розчином HCl (300мл, двічі), водою і соляним розчином, просушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували. Залишок розтерли з етером, одержавши зазначену в заголовку сполуку (12,5г, 86%) у вигляді твердої речовини золотистого кольору.

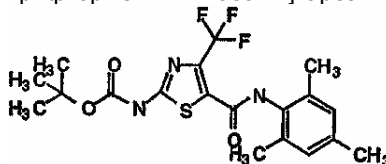
Приклад 2 Одержання 2-аміно-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксаміду



Розчин 1,1-диметилетилового естеру [5-[[[2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбаїмінової кислоти (10г, 26,63ммоль) в трифтороцтовій кислоті (100мл) перемішали протягом 3год. при кімнатній температурі. Після цього розчин концентрували під зниженим тиском, і залишок розбавили EtOAc (700мл), промили 5% водним розчином KHCO₃ (400мл, двічі), водою і соляним розчином, просушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували. Залишок промили етером (200мл) і ацетонитрилом (100мл), одержавши зазначену в заголовку сполуку (6,7г, 91%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад 3

Одержання 1,1-диметилетилового естеру [5-[[[2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-4-трифторметил-2-тіазоліл]карбаїмінової кислоти



А. Етил-2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-трифторметил-тіазол-5-карбоксилат

Суспензію етил-2-аміно-4-трифторметилтіазол-5-карбоксилату (5,05г, 21,02ммоль), ди-трет-бутилдикarbonату (4,82г, 22,07ммоль) і 4-диметиламінопіридину (260мг, 2,1ммоль) в дихлорметані (209мл) перемішали в атмосфері азоту протягом 1,5год. Розчинник випарили у вакуумі. Залишок піддали хроматографії на колонці з силікагелем. Після елювання 5% EtOAc в гексані з наступним елюванням 15% EtOAc в гексані одержали зазначену в заголовку сполуку (6,57г, 92%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

В. 2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-трифторметилтіазол-5-карбонова кислота Перемішуваний розчин етил-2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-трифтор-метилтіазол-5-карбоксилату (6,5г, 19,1ммоль) в метанолі (100мл) обробили 1н. водним розчином NaOH (573мл). Суміш перемішали при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин охолодили до 0°C, підкислили 6моль/л водним розчином HCl до pH1 і екстрагували хлороформом (150мл, 6х). Екстракти в хлороформі об'єднали, просушили (Na₂SO₄),

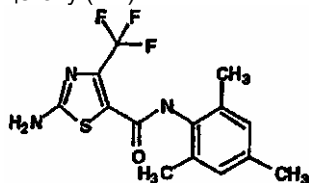
профільтрували і концентрували під зниженим тиском і у вакуумі, одержавши зазначену в заголовку кислоту (5,75г, 96%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

С. 1,1-Диметилетиловий естер [5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-4-трифторметил-2-тіазолікарбамінової кислоти

До суміші 2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-трифторметилтіазол-5-карбонової кислоти (100мг, 0,32ммоль), 2,4,6-триметиламіну (45мкл, 0,32ммоль) і гексафторфосфату бензотріазол-1-ілокситрис-(диметиламіно)фосфонію (реагент ВОР, 380мг, 0,4ммоль) в DMF (2мл) добавили 4-метилморфін (40мкл, 0,39ммоль). Розчин перемішали при кімнатній температурі протягом 72год., розбавили дихлорметаном і промили 0,25ммоль/л водним розчином KHSO_4 , а потім насиченим водним розчином KHSO_4 . Екстракт у дихлорметані відокремили, просушили (Na_2SO_4), профільтрували і концентрували. Залишок піддали хроматографії на колонці з силікагелем і елюювали 5% EtOAc в гексані, а потім 10% EtOAc в гексані, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку (90г, 65%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад 4

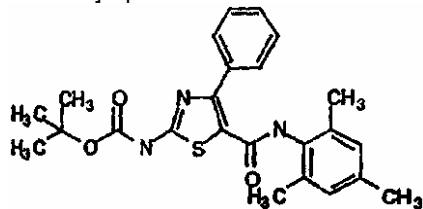
Одержання 2-аміно-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-трифторметил-5-тіазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)



Розчин 1,1-диметилетилового естеру [5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-4-трифторметил-2-тіазолікарбонової кислоти (120мг, 0,28ммоль) у трифтороцтовій кислоті (5мл) перемішали при 0°C протягом 1год. Далі розчин концентрували під зниженим тиском, а залишок випарили разом з етером, одержавши тверду речовину жовтого кольору, котру розтерли з гексаном, і в результаті отримали зазначену в заголовку сполуку (96мг, 76%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

Приклад 5

Одержання 1,1-диметилетилового естеру [5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-4-феніл-2-тіазолікарбамінової кислоти



А. Етил-2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-фенілтіазол-5-карбоксилат

Сполуку 5А одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 3А, за винятком того, що в результаті застосування етил-2-аміно-4-фенілтіазол-5-карбоксилату одержали зазначену в заголовку сполуку 5А у вигляді твердої речовини білого кольору (90,5%).

В. 2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-фенілтіазол-5-карбонова кислота

Сполуку 5В одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 3В, за винятком того, що в результаті застосування 5А одержували сполуку 5В у вигляді твердої речовини білого кольору (99%).

С. Хлорангідрид 2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-фенілтіазол-5-карбонової кислоти

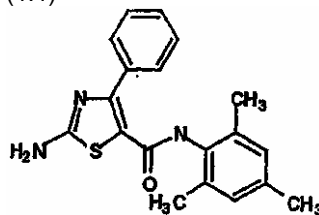
Сполуку 5С одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 1С, за винятком того, що в результаті застосування 5В одержували сполуку 5С у вигляді твердої речовини білого кольору (90%).

Д. 1,1-Диметилетиловий естер [5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-4-феніл-2-тіазолікарбамінової кислоти

Сполуку 5D одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 1D, за винятком того, що в результаті застосування сполуки 5С одержували сполуку 5D у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (93%).

Приклад 6

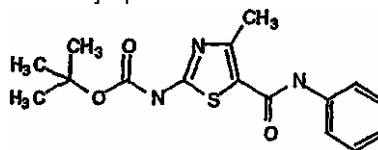
Одержання 2-аміно-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-феніл-5-тіазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)



Сполуку 6 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що в результаті застосування 5D, одержували сполуку 6 у вигляді твердої речовини білого кольору (68%).

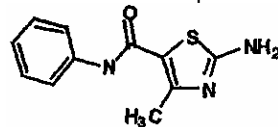
Приклад 7

Одержання 1,1-диметилетилового естеру [5-[(феніламіно)карбоніл]-4-метил-2-тіазолікарбамінової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 1D, але використовуючи анілін замість 2,4,6-триметиланіліну і триетиламін замість діізопропілетиламіну; в результаті одержували сполуку 7 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору (76%).

Приклад 8 Одержання 2-аміно-N-(феніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)

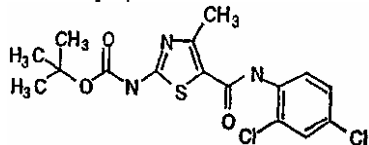


Сполуку 8 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що використовували сполуку 7, а утворювана в результаті

сполука 8 мала вигляд твердого порошку білого кольору (68%).

Приклад 9

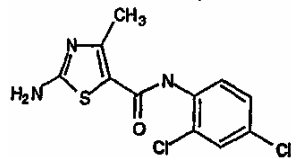
Одержання 1,1-диметилетилового естеру [5-[[[(2,4-дихлорфеніл)аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбаїнової кислоти



Сполуку 9 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 1D, але при використанні 2,4-дихлораніліну, а утворювана сполука 9 мала вигляд твердої речовини білого кольору (28%)

Приклад 10

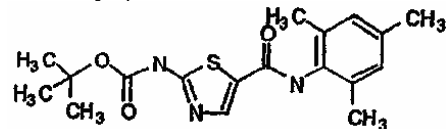
Одержання 2-аміно-N-(2,4-дихлорфеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)



Сполуку 10 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що використовували сполуку 9, а утворювана сполука 10 мала вигляд твердої речовини білого кольору (100%).

Приклад 11

Одержання 1,1-диметилетилового естеру [5-[[[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]карбаїнової кислоти



А. Етил-2-трет-бутоксикарбонілоксиамінотіазол-5-карбоксилат.

Сполуку 11А одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 3А, за винятком того, що використовували етил-2-амінотіазол-5-карбоксилат, а утворювана сполука 11А мала вигляд твердої речовини білого кольору (79,5%).

В. 2-трет-бутоксикарбонілоксиамінотіазол-5-карбонова кислота

Сполуку 11В одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 3В, за винятком того, що використовували сполуку 11А, а утворювана сполука 11В мала вигляд твердої речовини білого кольору (95,5%).

С. Хлорангідрид 2-трет-бутоксикарбонілоксиамінотіазол-5-карбонової кис-

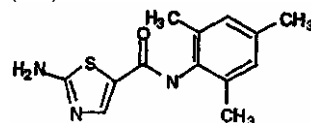
лоти Сполуку 11С одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 1С, використовуючи 11В.

Д. [5-[[[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]карбаїнової кислоти 1,1-диметилетиловий естер

Сполуку 11D одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 1D, за винятком того, що використовували 11С, а утворювана сполука 11D мала вигляд твердої речовини не зовсім білого кольору (70%).

Приклад 12

Одержання 2-аміно-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-феніл-5-тіазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)



Сполуку 12 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що використовували сполуку 11D, а утворювана сполука 12 мала вигляд твердої речовини світло-жовтого кольору (88%).

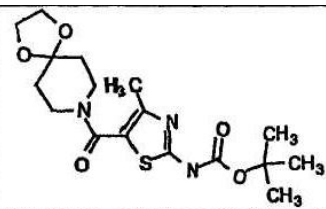
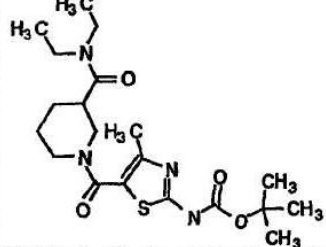
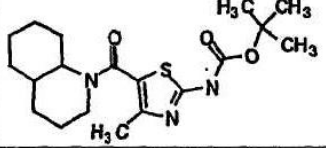
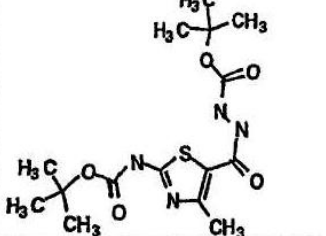
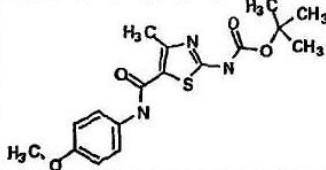
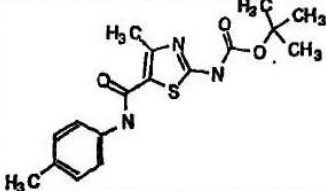
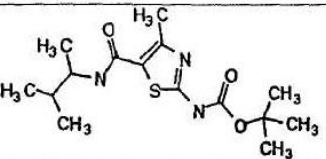
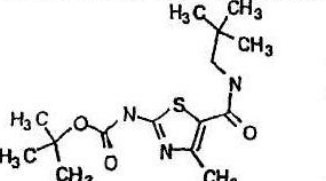
Приклади 13-53

Загальний процес

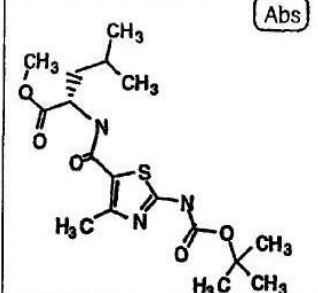
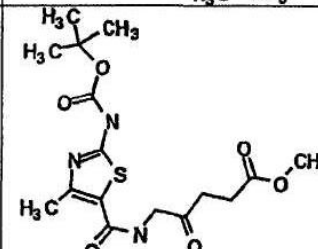
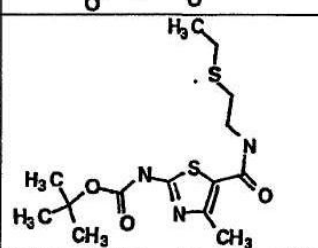
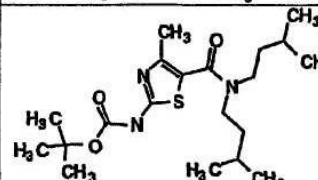
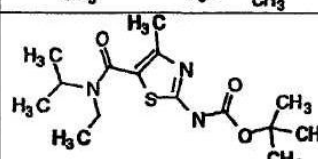
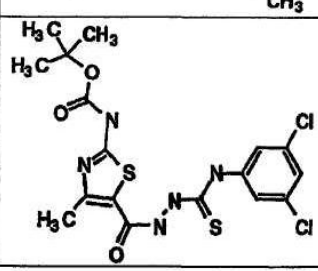
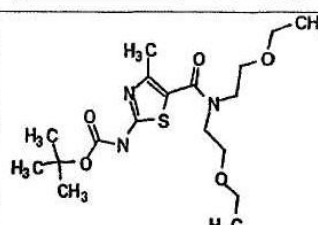
Сполуки 13-53 одержували, використовуючи такий процес. До суспензії сполуки 1С (100мг, 0,36ммоль) в дихлорметані (3мл) добавляли відповідні аміни (0,40ммоль) і діізопропілетиламін (70мкл, 0,40ммоль). Розчин перемішували механічним способом у герметично закритій пробірці при кімнатній температурі протягом 16год. Реакційну суміш розбавляли метанолом (200мкл) і поміщали в іонообмінні колонки (2г/6см³) Varian SCX, попередньо оброблені сумішшю метанол/дихлорметан (8мл, 1:1), а потім дихлорметаном (8мл). Фільтрацію в колонках SCX здійснювали за допомогою роботи Gilson. Колонку промивали послідовно дихлорметаном (9мл), сумішшю дихлорметан/метанол (9мл, 4:1), сумішшю дихлорметан/метанол (9мл, 1:1), метанолом (9мл), 0,01моль/л розчином гідроксиду амонію в метанолі (9мл) і 0,05моль/л розчином гідроксиду амонію в метанолі (9мл). Елюати збирали відокремлено роботом і концентрували у вакуумі. Фракції, що містили цільові продукти, об'єднували. Зазначений у таблиці нижче параметр «HPLC Ret Time» являє собою час утримання при HPLC (рідинний хроматографії високого розрізнення), визначений в таких умовах: баластна колонка YMC S5 ODS 4,6×50мм, 4хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90% H₂O, 0,2% H₃PO₄) і закінчуючи 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄), витрата елюенту 4мл/хв., довжина хвилі =220нм.

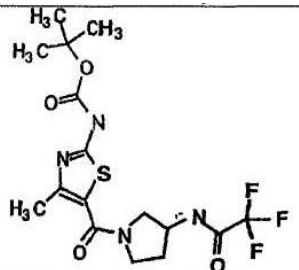
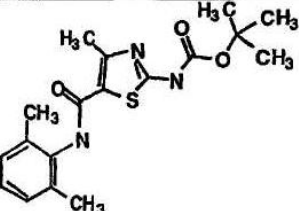
Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
13		1,1-Диметилетиловий естер [5-[[2-метокси-6-метил-феніл]аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,79
14		1,1-Диметилетиловий естер [4-метил-5-[[[3-метил-4-(1-метилетил)феніл]аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	4,51
15		[5-[[[4-бром-2,6-диметил-феніл]аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти 1,1-диметилетиловий естер	4,24
16		1,1-Диметилетиловий естер [4-метил-5-[[[2-метил-6-(1-метилетил)феніл]аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	4,17
17		1,1-Диметилетиловий естер [5-[[2,4-диметилфеніл]-аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	4,05
18		1,1-Диметилетиловий естер [4-метил-5-[[[2-метил-феніл]аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,87
19		1,1-Диметилетиловий естер [5-[[[2-хлор-6-метил-феніл]аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,86
20		1,1-Диметилетиловий естер [5-[[[2-(1,1-диметилетил)-4-метилфеніл]аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	4,30

21		[5-[(2-фуранілметил)-аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти 1,1-диметилетиловий естер	3,54
22		1,1-Диметилетиловий естер [5-[[[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	4,43
23		1,1-Диметилетиловий естер [5-[[[4-циклогексилфеніл]аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	4,78
24		[5-[[[циклогексилметил]-аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти 1,1-диметилетиловий естер	4,21
25		1,1-Диметилетиловий естер [5-[[[2,3-дигідро-1H-інденіл]аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	4,30
26		[5-[(2,5-дигідро-1H-пірол-1-іл)карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти 1,1-диметилетиловий естер	3,56
27		1,1-Диметилетиловий естер [5-[(2,5-дигідро-2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,86
28		1-[[2-[[[1,1-диметил-етокси]карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазоліл]карбоніл]-L-пролінамід	2,96
29		1,1-Диметилетиловий естер [5-[(4-форміл-1-піперазиніл)карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	2,90

30		1,1-Диметилетиловий естер [5-(1,4-діокса-8-азаспіро-[4,5]-декан-8-ілкарбоніл)-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,54
31		1,1-Диметилетиловий естер [5-[[3-(діетиламіно)-карбоніл-1-піперидиніл]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,66
32		1,1-Диметилетиловий естер [4-метил-5-[(октагідро-1-хінолініл)карбоніл]-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	4,37
33		2-[[[(1,1-диметилетокси)-карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти 2-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]гідразид]	3,50
34		1,1-Диметилетиловий естер [5-[[[(4-метоксифеніл)аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,83
35		1,1-Диметилетиловий естер [4-метил-5-[[[(4-метилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	4,07
36		1,1-Диметилетиловий естер [5-[[[(1,2-диметилпропіл)аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,87
37		1,1-Диметилетиловий естер [5-[[[(2,2-диметилпропіл)аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,97

38		[4-метил-5-[(2-пропіл-аміно)карбоніл]-2-тіазоліл]карбамінової кислоти 1,1-диметилетиловий естер	3,22
39		1,1-Диметилетиловий естер [4-метил-5-[(2-пропіл-аміно)карбоніл]-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,41
40		1,1-Диметилетиловий естер [4-метил-5-[метилфеніл-аміно)карбоніл]-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,75
41		1,1-Диметилетиловий естер [4-метил-5-[[[3,4,5-три-метоксифеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,84
42		1,1-Диметилетиловий естер [5-[[[2,6-біс(1-метилетил)феніл)аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	4.40
43		[5-[[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл)аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти 1,1-диметилетиловий естер	2.45
44		1,1-Диметилетиловий естер [5-[[[3,4-дифторфеніл)-метил]аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,97

45		Метилловий естер N-[[2-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазоліл]карбоніл]-L-лейцину	3,99
46		Метилловий естер 5-[[[2-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазоліл]карбоніл]аміно]-4-оксопентанової кислоти	3,27
47		1,1-Диметилетилловий естер [5-[[[2-(етилтіо)етил]аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,75
48		[5-[[[біс(3-метилбутил)аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти 1,1-диметилетилловий естер	4,67
49		1,1-Диметилетилловий естер [5-[[[етил-(1-метилетил)аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,84
50		2-[[[(1,1-Диметилетокси)-карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти 2-[[[(3,5-дихлорфеніл)аміно]тіооксометил]гідразид	4,66
51		1,1-Диметилетилловий естер [5-[[[біс(2-етоксіетил)аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,83

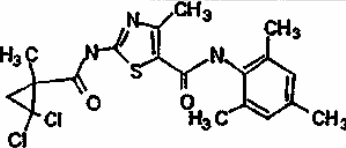
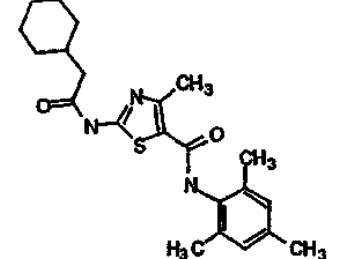
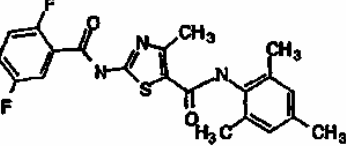
52		1,1-Диметилетиловий естер [4-метил-5-[[3-[(фторацетил)аміно]-1-піролідиніл]карбоніл]-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,47
53		1,1-Диметилетиловий естер [5-[[2,6-диметилфеніл]аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти	3,87

Приклади 54-129

Загальний процес

Сполуки 54-129 одержували у відповідності з таким процесом. Діізопропілетиламін (60мкл, 0,34ммоль) добавляли до суміші аміну 2 (30мг, 0,11ммоль), відповідної карбонової кислоти (0,13ммоль), 1-гідрокси-7-азабензотриазолу (19,5мг, 0,14ммоль) і етил-3-(3-диметиламіно)пропілкарбодіімідгідрохлориду (26,8мг, 0,14ммоль) в THF (0,4мл). Суміш нагрівали в герметично закритій пробірці в атмосфері аргону при 45°C протягом 24год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (4мл) і промивали 2н. водним розчином HCl (2мл, тричі). Розчин дихлорметану перепускали через катіонообмінну колонку Varian SCX (2г, 6см³), використовуючи робот Gilson. Елюювання здійснювали послідовно сумішшю ацетонітрil/метанол (10мл, 4:1), сумішшю метанолу з 2моль/л розчином аміаку в метанолі (3мл, 4:1) і 2моль/л розчином аміаку в метанолі

(3мл, 4х). Фракції збирали відокремлено за допомогою робота Gilson. Фракцію, що містила цільовий продукт, концентрували і просушували у вакуумі. Зазначений у таблиці нижче параметр «HPLC Ret Time» являє собою час утримання при HPLC (рідинній хроматографії високого розрізнення), визначений для сполук 54-127 в таких умовах: баластна колонка YMC S5 ODS 4,6×50мм, 4хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90% H₂O, 0,2% H₃PO₄) і закінчуючи 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄), витрата елюенту 4мл/хв., довжина хвилі =220нм. Для сполук 128-129 використовувалися такі умови HPLC-хроматографії: коротка колонка Zorbax S8-C18 4,5мм×7,5см, 8хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90% H₂O, 0,2% H₃PO₄) і закінчуючи 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄), витрата елюенту 2,5мл/хв., довжина хвилі =217нм.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
54		2-[[[(2,2-дихлор-1-метилциклопропіл)карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,22
55		2-[(циклогексилацетил)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,47
56		2-[(2,5-дифторбензоіл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,15

57		2-[(5-бром-2-хлорбензоїл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,37
58		2-[(3-ціанбензоїл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,06
59		2-[[4-(ацетиламіно)-бензоїл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,60
60		4-метил-2-[[3-(трифторметил)бензоїл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,45
61		4-метил-2-[[2-(2-феніл-етил)бензоїл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,64
62		2-[(3,5-диметилбензоїл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,49
63		2-[(4-етилбензоїл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	
64		2-[(4-бутилбензоїл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,58

65		4-метил-2-[(4-пентил-бензоїл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,76
66		4-метил-2-[(2-метил-1-оксогексил)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,41
67		4-метил-2-[(1-оксо-3-феноксипропіл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,21
68		4-метил-2-[(1-оксо-3-фенілпропіл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,26
69		2-[[3-[(2-метоксифеніл)-1-оксопропіл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,31
70		4-метил-2-[(2-нафталеніл-ацетил)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,43
71		2-[(дифенілацетил)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,13
72		2-[(2-хлор-6-фторфеніл-ацетил)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,17

73		4-метил-2-[[2-метил-феніл)ацетил]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,95
74		2-[[3-метоксифеніл)-ацетил]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,11
75		2-[[3,4-диметоксифеніл)-ацетил]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,90
76		2-[[4-хлорфеніл)-ацетил]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,34
77		2-[(1,1'-біфеніл)-4-ілацетил]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,60
78		4-метил-2-[(1-оксо-4-фенілбутил)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,40
79		4-метил-2-[(1-оксооктил)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,65
80		2-[(2-гідрокси-2-феніл-1-оксопропіл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,13

81		2-[(2-гидрокси-1-оксогексил)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметил-феніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,14
82		4-метил-2-[[1-оксо-4-(2-тієніл)бутил]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,32
83		4-метил-2-[(3-тієніл-карбоніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,04
84		2-[(2-бензофураніл-карбоніл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,37
85		N-[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]-4-піридинкарбоксаміду N-оксид	3,50
86		6-хлор-N-[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]-3-піридинкарбоксамід	4,08
87		N-[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]-3-піридинкарбоксамід	3,56
88		N-[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]-3-хінолінкарбоксамід	4,11
89		4-метил-2-[[4-(4-нітрофеніл)ацетил]аміно]-N-(2,4,6-триметил-феніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,08
90		4-метил-2-[(2,4,6-трихлор-бензоїл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,45
91		4-метил-2-[[2-[[3-(трифторметил)феніл]аміно]бензоїл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,86
92		4-метил-2-[[4-(4-нітрофеніл)-1-оксобутил]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,28

93		4-метил-2-[[4-(метил-сульфоніл)бензоїл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,79
94		2-[(4-гептилбензоїл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	
95		2-[[2,4-дифторфеніл]-ацетил]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,15
96		S-2-[[2-(дипропіламіно)-1-оксопропіл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметил-феніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,20
97		2-[(2-біфенілен-карбоніл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,64
98		2-[[3-(3-метоксифеніл)-1-оксопропіл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,26
99		4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-2-[[2,4,6-триметилфеніл]-ацетил]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	4,52

100		4-метил-2-[(1-оксо-6-гептеніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,47
101		2-[[1,3-бензодіоксол-5-іл]ацетил]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,07
102		4-метил-2-[[[2-(фенілметокси)феніл]ацетил]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,46
103		4-метил-2-[[[3-феноксифеніл]ацетил]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,56
104		2-[(3,5-диметоксифеніл)-ацетил]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,13
105		2-[[4-[4-[біс(2-хлоретил)аміно]феніл]-1-оксобутил]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,75
106		4-[[4-[[[4-метил-5-[[[2,4,6-триметилфеніл]аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]аміно]карбоніл]феніл]аміно]-4-оксибутанової кислоти метиловий естер	4,03
107		4-метил-2-[[[2-(фенілсульфоніл)ацетил]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,77
108		2-[[2-(ацетиламіно)-1-оксогексил]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,99

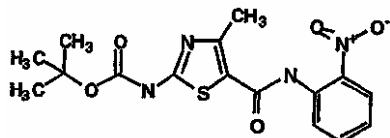
109		2-[[4-[(дипропіламіно)сульфоніл]бензоїл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,51
110		2-[(4-циклогексил-бензоїл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,94
111		2-[(4-бром-3-метилбензоїл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,80
112		2-[[[(2,3-дифторфеніл)ацетил]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,14
113		4-метил-2-[[[4-(1-метилетил)феніл]ацетил]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,56
114		2-[[[4-(1,1-диметилетил)циклогексил]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,85
115		N,N-диметил-N'-[4-метил-5-[[[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]бутандіамід	3,50

116		2-[(1,6-діоксогоксил)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,40
117		2-[(бензо[b]тіофен-2-ілкарбоніл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,53
118		2-[(1-адамантилкарбоніл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,66
119		4-метил-2-[[4-метил-циклогексил]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,48
120		2-[(1,7-діоксооктил)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,88
121		2-[[2-(ацетиламіно)-4-(етилтіо)-1-оксобутил]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,93
122		1,5-диметил-N-[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл-1Н-піразол-3-карбоксамід	3,91
123		2-[[[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]аміно]карбоніл]бензойна кислота	3,70
124		N-[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]-6-бензотіазолкарбоксамід	4,18
125		1-етил-4-метил-N-[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл-1Н-піразол-3-карбоксамід	4,09

126		4-метил-2-[[3-[(3H-1,2,3-триазол[4,5-b]піридин-3-ілокси)метил]бензоїл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,15
127		2-[(2-фуранілкарбоніл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,45
128		2-[(4-хлорбензоїл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,85
129		2-[(2,2-диметил-1-оксопропіл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,30

Приклад 130

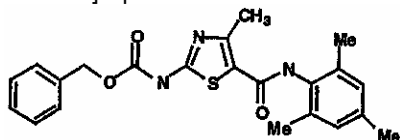
Одержання 1,1-Диметилетилового естеру [4-метил-5-[[2-нітрофеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]-карбамінової кислоти



До перемішаного розчину хлорангідриду 2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-метилтіазол-5-карбонової кислоти 1С (100мг, 0,36ммоль) в дихлорметані (3мл) по краплях добавили 2-нітроанілін (55мг, 0,4ммоль) і діізопропілетиламін (70мкл, 0,4ммоль). Через 16год. витримування при кімнатній температурі добавили 4-Н,N-диметиламінопіридин (22мг, 0,18ммоль), і суміш перемішували протягом ще 3,5год. Розчинник випарили у вакуумі. Залишок піддали хроматографії на колонці з силікагелем. У результаті елюювання 5% EtOAc у гексані, а потім 20% EtOAc у гексані одержали зазначену в заголовку сполуку (15мг, 11%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Приклад 131

Одержання фенілметилового естеру [4-метил-5-[[2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]-карбамінової кислоти



А. Етил-2-бензилоксикарбонілоксиаміно-4-метилтіазол-5-карбоксилат

До перемішаного розчину етил-2-аміно-4-метилтіазол-5-карбоксилату (372мг, 2ммоль) в THF (20мл) при 0-5°C добавили 3моль/л водний розчин NaHCO₃ (10мл, 30ммоль). Після цього до-

бавили бензилхлорформіат (500мкл). Через 2год. знов добавили бензилхлорформіат (500мкл), і двофазний розчин перемішали ще 2год при 0-5°C. Суміш розбавили дихлорметаном (50мл) і водою (30мл). Органічний шар відокремили, просушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували. Залишок піддали хроматографії на колонці з силікагелем. У результаті елюювання 10% EtOAc у гексані, а потім 20% і 30% EtOAc у гексані одержали зазначену в заголовку сполуку (310мг, 48%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

В. 2-бензилоксикарбонілоксиаміно-4-метилтіазол-5-карбонова кислота

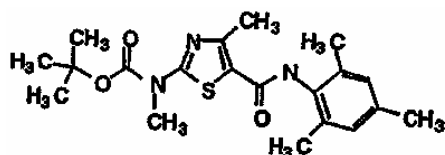
Сполуку 131В одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 3В, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 131А, а утворена сполука 131В мала вигляд білого порошку (77%).

С. Фенілметиловий естер [4-метил-5-[[2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]-карбамінової кислоти

До розчину сполуки 131В (100мг, 0,34ммоль), 2,4,6-триметиланіліну (60мкл, 0,41ммоль) і [O-(7-аза-бензотіазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній]гексафторфосфату (НАТУ, 160мг, 0,41ммоль) добавили діізопропілетиламін (70мкл, 0,41ммоль). Суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 24год., розбавили EtOAc (20мл) і промили 2н. водним розчином HCl (тричі), соляним розчином, просушили (Na₂SO₄), профільтрували і концентрували. Залишок розтерли з етером (40мл), одержавши зазначену в заголовку сполуку (100мг, 77%) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

Приклад 132

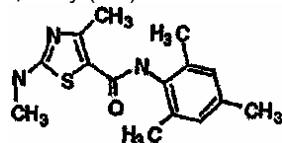
Одержання 1,1-диметилетилового естеру метил-[4-метил-5-[[2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]-карбамінової кислоти



Сполуку 132 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 1, за винятком того, що при цьому використовували етил-2-трет-бутоксикарбонілоксиамінометил-4-метилтіазол-5-карбоксилат, а утворювана сполука 132 мала вигляд твердої речовини золотистого кольору.

Приклад 133

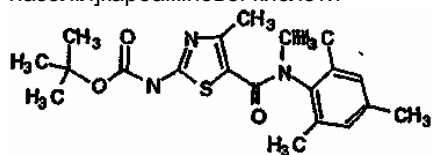
Одержання 4-метил-2-(метиламіно)-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)



Сполуку 133 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 132, а утворювана сполука 133 мала вигляд твердої речовини білого кольору (91%).

Приклад 134

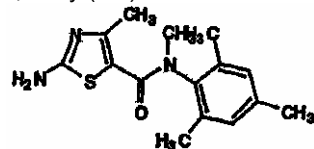
Одержання 1,1-диметилетилового естеру [4-метил-5-[[метил-(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]карбамінової кислоти



Сполуку 134 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 1, за винятком того, що при цьому використовували N-метил-2,4,6-триметиланілін, а утворювана сполука 134 мала вигляд твердої речовини білого кольору (60%).

Приклад 135

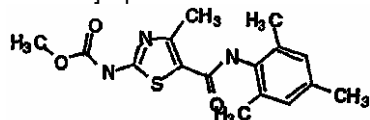
Одержання 2-аміно-N,4-диметил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)



Сполуку 135 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 134, а утворювана сполука 135 мала вигляд твердої речовини білого кольору (97%).

Приклад 136

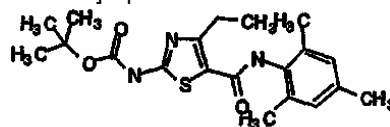
Одержання метилового естеру [4-метил-5-[[2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]карбамінової кислоти



Суміш сполуки 2 (100мг, 0,36ммоль), піридину (87мкл, 1,08ммоль), метилхлорформіату (111мкл, 1,44ммоль) в дихлорметані (3мл) перемішали при кімнатній температурі протягом 1,5 год Розчин розбавили дихлорметаном і промили водним розчином NaHCO_3 (20мл, двічі), соляним розчином, просушили (MgSO_4), профільтрували і концентрували. Осад розтерли з етером, одержавши сполуку 136 (88мг, 82%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад 137

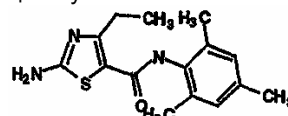
Одержання 1,1-диметилетилового естеру [4-етил-5-[[2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]карбамінової кислоти



Сполуку 137 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 1, за винятком того, що при цьому використовували метил-2-аміно-4-етилтіазол-5-карбоксилат, а утворювана сполука 137 мала вигляд твердої речовини білого кольору (70%).

Приклад 138

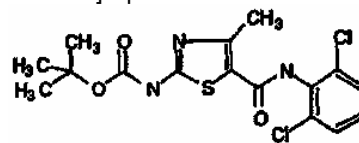
Одержання 2-аміно-4-етил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду трифторацетату



Сполуку 138 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 137, а утворювана сполука 138 мала вигляд твердої речовини білого кольору (89%).

Приклад 139

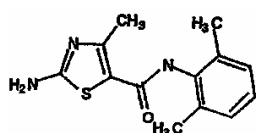
Одержання 1,1-диметилетилового естеру [5-[[2,6-дихлорфеніл)аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти



До перемішаного розчину 2,6-дихлораніліну (13,4мг, 0,08ммоль) в THF (1мл) добавили 1моль/л розчин біс-триметилсиліаміду натрію (290мкл, 0,29ммоль). Через 30хв. суміш охолодили до 0°C , і до неї однією порцією добавили сполуку 1С (30мг, 0,11ммоль). Суміші дали відігрітися до кімнатної температури і перемішали протягом 16год. Розчин розбавили дихлорметаном і промили 2н. водним розчином HCl (2мл, тричі), просушили (MgSO_4), профільтрували і концентрували. Залишок піддали хроматографії на колонці з силікагелем і елюванням 30% EtOAc у гексані, одержавши сполуку 139 (20мг, 45%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

Приклад 140

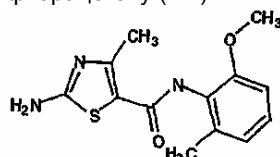
Одержання 2-аміно-N-(2,6-диметилфеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)



Сполуку 140 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 53, а утворювана сполука 140 мала вигляд твердої речовини світло-оранжевого кольору (100%).

Приклад 141

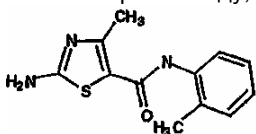
Одержання 2-аміно-N-(2-метокси-6-метилфеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)



Сполуку 141 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 13, а утворювана сполука 141 мала вигляд твердої речовини не зовсім білого кольору (100%).

Приклад 142

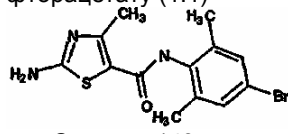
Одержання 2-аміно-N-(2-метилфеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)



Сполуку 142 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 18, а утворювана сполука 142 мала вигляд твердої речовини світло-оранжевого кольору (90%).

Приклад 143

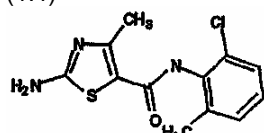
Одержання 2-аміно-N-(2,6-диметил-4-бромфеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)



Сполуку 143 у вигляді твердої речовини світло-оранжевого кольору (70%) одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 15.

Приклад 144

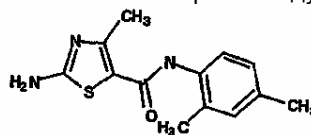
Одержання 2-аміно-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)



Сполуку 144 у вигляді твердої речовини світло-оранжевого кольору (81%) одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 19.

Приклад 145

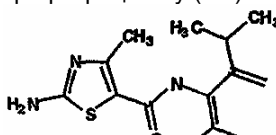
Одержання 2-аміно-N-(2,4-диметилфеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)



Сполуку 145 у вигляді твердої речовини світло-оранжевого кольору (68%) одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 17.

Приклад 146

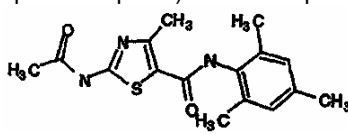
Одержання 2-аміно-N-(2-метил-6-ізопропілфеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)



Сполуку 146 у вигляді твердої речовини світло-оранжевого кольору (100%) одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 16.

Приклад 147

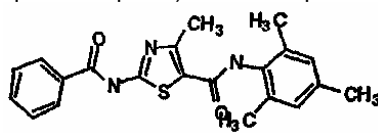
Одержання 2-(ацетиламіно)-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду



Суміш сполуки 2 (54мг, 0,2ммоль), оцтового ангідриду (22мкл, 0,23ммоль), диметиламінопіридину (3мг) в дихлорметані (4,5мл) перемішали при кімнатній температурі протягом 4,5год. Суміш розбавили дихлорметаном (65мл) і промили 1н. водним розчином HCl (20мл), водою, просушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували. Залишок піддали хроматографії на колонці з силікагелем і елюювали 35% EtOAc у гексані, одержавши сполуку 147 (43мг, 69%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад 148

Одержання 2-(бензоїламіно)-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду

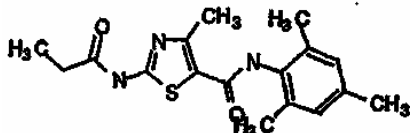


Розчин сполуки 2 (100мг, 0,36ммоль) і бензойного ангідриду (226мг, 1ммоль) в дихлорметані (10мл) і піридині (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього суміш розбавили дихлорметаном (50мл) і промили 2н. водним розчином HCl (15мл, двічі), 10% водним розчином NaHCO₃ (20мл, двічі), просушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували. Залишок піддали хроматографії на колонці з силікагелем і елюювали 30% EtOAc у гексані а потім 50% EtOAc у гексані, одержавши сполуку 148, забруднену бензойною кислотою. Твердий продукт розчинили в EtOAc (40мл) і промили насиченим розчином KHCO₃ (15мл, чотирикратно) просушили (MgSO₄), профі-

льтрували і концентрували, одержавши сполуку 149 (110мг, 80%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад 149

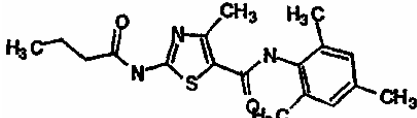
Одержання 4-метил-2-[(1-оксопропіл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду



Суміш сполуки 2 (100мг, 0,36ммоль), пропіонового ангідриду (332мкл, 2,58ммоль) в дихлорметані (10мл) і піридині (4мл) перемішали при кімнатній температурі протягом 3год. Додавали диметиламінопіридин (122мг, 1ммоль), і суміш перемішали протягом ще 1,5год. Далі суміш розбавили дихлорметаном і промили 1н. водним розчином HCl (25мл, тричі), водним розчином NaHCO₃ (20мл, двічі), водою (20мл), соляним розчином, просушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували. Залишок піддали хроматографії на колонці з силікагелем і елюванням 20% EtOAc у гексані, одержавши в результаті сполуку 149 (81мг, 68%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад 150

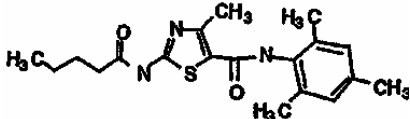
Одержання 4-метил-2-[(1-оксобутил)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 150 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 149, за винятком того, що при цьому використовували масляний ангідрид, а утворювана сполука 150 мала вигляд твердої речовини білого кольору (76%).

Приклад 151

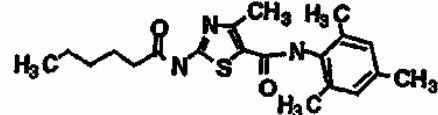
Одержання 4-метил-2-[(1-оксопентил)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 151 у вигляді твердої речовини білого кольору (77%) одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 149, використовуючи валеріановий ангідрид.

Приклад 152

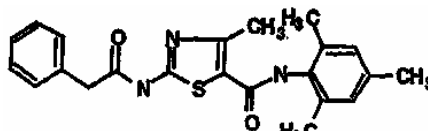
Одержання 4-метил-2-[(1-оксогексил)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 152 у вигляді твердої речовини білого кольору (75%) одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 149, використовуючи гексановий ангідрид.

Приклад 153

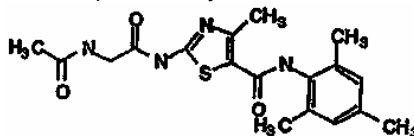
Одержання 4-метил-2-[(фенілацетил)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду



Розчин аміну 2 (50мг, 0,18ммоль), діізопропілетиламіну (101мкл, 0,58ммоль), фенілоцтовою кислоти (27,2мг, 0,20ммоль), 1-гідрокси-7-азабензотриазола (29,4мг, 0,22ммоль) і етил-3-(3-диметиламіно)пропілкарбодііміду гідрохлориду (42,2мг, 0,22ммоль) в дихлорметані (0,62мл) перемішали механічним способом у герметично закритій пробірці протягом 16год. Реакційну суміш перепустили через іонообмінну колонку Varian SCX (2г/6см³) і елювали сумішшю ацетонітрил/метанол (10мл, 4:1), а потім 2моль/л розчином аміаку в метанолі (9мл). Фракції, що містили ціловий продукт, зібрали і концентрували. Залишок розчинили в дихлорметані і промили 2н. водним розчином HCl (тричі), просушили (Na₂SO₄), профільтрували і концентрували, одержавши зазначену в заголовку сполуку, (39мг, 55%) у вигляді твердої речовини золотистого кольору.

Приклад 154

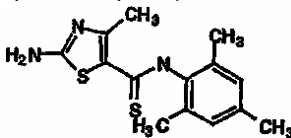
Одержання 2-[[[ацетиламино]ацетил]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-6-тіазолкарбоксаміду



Розчин аміну 2 (50мг, 0,18ммоль), діізопропілетиламіну (400мкл, 2,3ммоль), N-ацетилгліцину (42мг, 0,36ммоль), 1-гідрокси-7-азабензотриазола (49мг, 0,36ммоль) і гідрохлориду етил-3-(3-диметиламіно)пропілкарбодііміду (72,2мг, 0,36ммоль) в THF (5мл) нагріли до 50°C і витримали при цій температурі протягом ночі. Після цього суміш охолодили, розбавили дихлорметаном (60мл) і промили 2н. водним розчином HCl (20мл), насиченим водним розчином KHCO₃ (20мл), просушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували. Сирий продукт розтерли з етером (10мл), профільтрували, промили етером (5мл, тричі), отримавши в результаті сполуку 154 (40мг, 59%) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

Приклад 155

Одержання 2-аміно-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарботіоаміду



Суспензію сполуки 2 (50мг, 0,18ммоль) і реагенту Лавесона (44мг, 0,11ммоль) в толуолі (0,23мл) гріли при 100°C протягом 4год. Після цього знов добавили реагент Лавесона (44мг, 0,11ммоль), і суміш гріли ще протягом 3,5год. Далі сиру суміш піддали хроматографії на колонці з силікагелем і елювали 50% EtOAc у гексані, а потім 70% EtOAc у гексані, одержавши тверду речовину жовтого кольору, котру розтерли з гекса-

ном (6мл), отримавши в результаті сполуку 155 (11мг, 21%), яка мала вигляд твердої речовини жовтого кольору.

Приклади 156-170

Загальний процес

Сполуки 156-170 одержували у відповідності з таким процесом. До суміші аміну 2 (30мг, 0,11ммоль), відповідної карбонової кислоти (0,13ммоль), 1-гідрокси-7-азабензотриазолу (19,5мг, 0,14ммоль) і гідрохлориду етил-3-(3-диметиламіно)пропілкарбодіміду (26,8мг, 0,14ммоль) в THF (1мл) добавляли діізопропілетиламін (60мкл, 0,34ммоль). Суміш гріли в герметично закритій пробірці в атмосфері аргону при 45°C протягом 24год. Після цього реакційну суміш розбавили дихлорметаном (4мл) і промили 2н.

водним розчином HCl (2мл, тричі), просушили (Na_2SO_4) і концентрували, використовуючи Speedvac. Сирі продукти розтирали із сумішшю дихлорметан/етер (5мл, 1:1) або очищали на хроматографічній колонці з силікагелем (розчинник: 50% EtOAc у гексані і EtOAc). Зазначений у таблиці нижче параметр «HPLC Ret Time» являє собою час утримання при HPLC (рідинній хроматографії високого розрізнення), визначений в таких умовах: баластна колонка YMC S5 ODS 4,6×50мм, 4хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90% H_2O , 0,2% H_3PO_4) і закінчуючи 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H_2O , 0,2% H_3PO_4), витрата елюенту 4мл/хв., довжина хвилі = 220нм.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
156		2-[(4-бромбензоїл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,03
157		4-метил-2-[(4-нітробензоїл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,87
158		2-[(4-ціанбензоїл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,70
159		4-метил-2-[[5-нітро-2-фуроніл]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,63
160		4-метил-2-[(2-тієнілкарбоніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,60
161		4-[[[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]аміно]карбоніл] бензойної кислоти метиловий естер	4,99
162		2-[(5-(ізоксазолілкарбоніл)аміно)-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,87
163		2-[(3-фуранілкарбоніл)аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,54
164		2-[[[2,4-диметил-5-тіазоліл]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,74

165		2-[[4-(4-метокси-3-тієніл)карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,75
166		4-метил-2-[[5-нітро-3-тієніл)карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,78
167		2-[[4-[(4-хлорфеніл)тіо]-3-тієніл)карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,27
168		2-[[5-(5-хлор-4-метокси-3-тієніл)карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,04
169		2-[[2-[(4,5-дигідро-4,4-диметил-2-оксазоліл)-3-тієніл)карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,13
170		2-[[2-(2-ацетил-3-тієніл)карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,54

Приклади 171-180

Загальний процес

Сполуки 171-180 одержували у відповідності з таким загальним процесом.

Суміш сполуки 2 (80мг, 0,29ммоль), відповідного ізоціанату (0,87ммоль) і піридину (2мл) в THF (3,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. В деяких випадках реакційну суміш нагрівали до 60-70°C і витримували при цій температурі протягом 5год. Деякі реакції проводили при кімнатній температурі протягом ночі при наявності каталітичного N,N-диметиламінопіридину. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали 1н. водним розчином HCl (тричі), водою, соляним розчином, просушували (MgSO₄), профільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали розтиранням з етером і сумішшю етер/гексан або хроматографуванням на колонці з силікагелем (розчинник 20-40% EtOAc у гексані) з наступним розтиранням або перепусканням через катіонний картридж Varian SCX і елюванням ме-

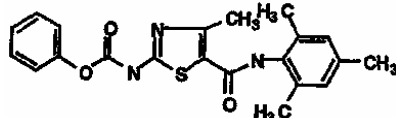
танолом (5мл), сумішшю ацетонітрил/метанол (10мл, 4:1) і сумішшю метанолу з 2моль/л розчинним аміаку в метанолі (10мл, 4:1), одержуючи в результаті цільову сполуку. Зазначений у таблиці нижче параметр «HPLC Ret Time» являє собою час утримання при HPLC (рідинній хроматографії високого розрізнення), визначений в таких умовах: для сполук 171-172, 175 і 177: колонка Zorbax S8-C18 4,5мм×7,5см, 30хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90% H₂O, 0,2% H₃PO₄) і закінчуючи 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄), витрата елюенту 2,5мл/хв., довжина хвилі =217нм. Для інших сполук використовувалися такі умови HPLC-хроматографії: коротка колонка Zorbax S8-C18 4,5мм×7,5см, 8хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90% H₂O, 0,2% H₃PO₄) і закінчуючи 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄), витрата елюенту 2,5мл/хв., довжина хвилі =217нм.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
171		4-метил-2-[[[(метиламіно)карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	24,48

172		4-метил-2-[[[(феніламіно)карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	30,45
173		4-метил-2-[[[(4-метилфеніл)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,81
174		4-метил-2-[[[(фенілметил)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,52
175		2-[[[(бутиламіно)-карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	30,49
176		4-метил-2-[[[(пропіламіно)карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	7,41
177		2-[[[(циклогексиламіно)-карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	27,21
178		2-[[[(2-хлорфеніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,99
179		2-[[[(3-фторфеніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,87
180		2-[[[(2,6-диметилфеніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,92

Приклад 181

Одержання фенілового естеру [5-[[[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-4-метил-2-тіазоліл]карбамінової кислоти



До перемішаного розчину сполуки 2 (1,02г, 3,7ммоль) в THF (130мл) добавили 10% водний розчин KHCO_3 (170мл). Після цього по краплях добавили фенілхлорформіат (1,39мл, 11,1ммоль). Двофазну суміш перемішали при кімнатній температурі протягом ночі, розбавили дихлорметаном (200мл) і промили водою (50мл, двічі) та соляним розчином. Органічний екстракт відокремили, просушили (MgSO_4), профільтрували і концентрували. Залишок піддали хроматографії на колонці з силікагелем і елююванням 10% EtOAc у гексані, одержавши сполуку 181 у вигляді твердої речовини (980мг, 69%).

Приклади 182-236

Загальний процес

Сполуки 182-236 одержували у відповідності з таким загальним процесом.

Розчин фенілкарбамату 181 (20мг, 0,054ммоль) і відповідного аміну (0,08ммоль) в суміші THF/ацетонітрил (3мл, 1:1) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. У деяких випадках реакційну суміш нагрівали до 60°C і витримували при цій температурі протягом від 4 год. до всієї ночі. Після цього суміш розбавляли дихлорметаном (4мл) і промивали 1н. водним розчином HCl (1,5мл, двічі) і 1н. водним розчином NaOH (1,5мл, двічі). Екстракт в дихлорметані відокремлювали, просушували (MgSO_4), профільтрували і концентрували, одержуючи в результаті цільовий продукт. Зазначений у таблиці нижче параметр «HPLC Ret Time» являє собою час утримання при HPLC (рідинній хроматографії високого розрізнення), визначений для сполук 182-192 у таких умовах: колонка Zorbax SB-C18 4,5мм×7,5см, 8хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника А (10% MeOH , 90% H_2O , 0,2% H_3PO_4) і закінчуючи 100%

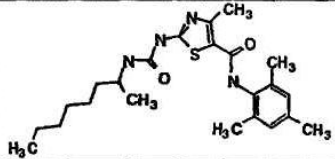
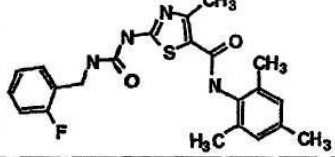
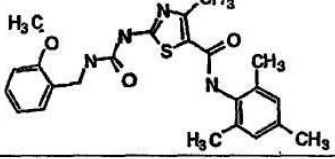
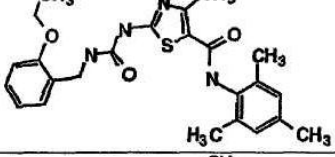
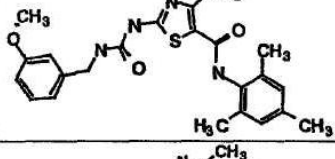
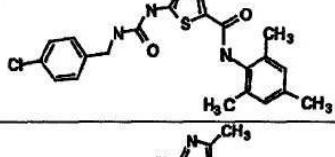
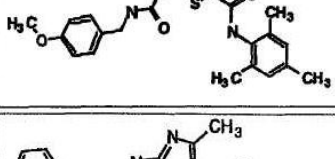
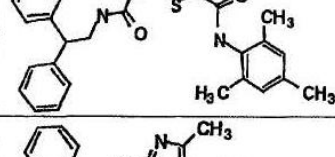
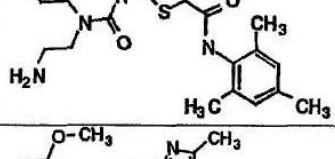
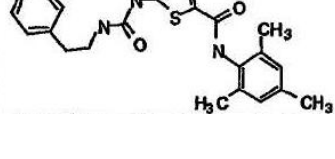
розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄), витрата елюенту 2,5мл/хв., довжина хвилі =217 нм; для сполук 193-236 у таких умовах: баластна колонка YMC S5 ODS 4,6×50мм, 4хв. градієнт, по-

чинаючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90% H₂O, 0,2% H₃PO₄) і закінчуючи 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄), витрата елюенту 4мл/хв., довжина хвилі =220нм.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
182		4-метил-2-[[[(фенілетил)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,83
183		2-[[[гексиламіно]-карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	9,01
184		2-[[[(1,1диметилетил)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,48
185		2-[[[(3-фтор-4-метилфеніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,92
186		2-[[[(4-метоксифеніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,57
187		2-[[[діетиламіно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,19
188		2-[[[біс(1-метилетил)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,90
189		4-метил-2-[[[метил(фенілметил)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,56
190		4-метил-2-[[[метил(феніламіно)карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,39
191		2-[[[(циклогексилметиламіно)карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,84
192		4-метил-2-[[[(1-феніл-етил)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,47
193		2-[[[(циклопропілметил)пропіламіно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,36

194		4-метил-2-[[[(2-метил-циклогексил)аміно] карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,42
195		4-метил-2-[[[(4-метилциклогексил)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,49
196		2-[[[(циклогексилметил)аміно] карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,49
197		2-[[[(2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,35
198		4-метил-2-[[[(1-нафталенілметил)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,43
199		2-[[[біс(фенілметил)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,66
200		2,6-диметил-N-[4-метил-5-[[[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]-4-морфолінкарбоксамід	3,97
201		2-етил-N-[4-метил-5-[[[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]-1-піперидинкарбоксамід	4,29

202		1-[[[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]аміно]карбоніл]-3-піперидинкарбонової кислоти етиловий естер	4,10
203		3,3-диметил-N-[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]-1-піперидинкарбоксамід	4,32
204		1-[[[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]аміно]карбоніл]-4-піперидинкарбонової кислоти етиловий естер	4,06
205		4-метил-2-[[[(3-метил-2-піридиніл)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,51
206		4-метил-2-[[[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,28
207		Октагідро-N-[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]-1-(2H)-хінолінкарбоксамід	4,55
208		3,4-дигідро-N-[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]-2(1H)-ізохінолінкарбоксамід	4,35
209		2-[[[(1,5-диметилгексил)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,72

210		4-метил-2-[[[(1-метил-гептил)аміно]карбоніл]-аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,74
211		2-[[[(2-фторфеніл)-метил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,17
212		2-[[[(2-метоксифеніл)метил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,22
213		2-[[[(2-етоксифеніл)метил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,36
214		2-[[[(3-метоксифеніл)метил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,13
215		2-[[[(4-хлорфеніл)метил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,36
216		2-[[[(4-метоксифеніл)метил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,12
217		2-[[[(2,2-дифенілетил)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,57
218		2-[[[(2-аміноетил)феніламіно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,70
219		2-[[[(2-(3-метоксифеніл)-етил)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,26

220		2-[[[2-(3,4-диметокси- феніл)етил]аміно]карбоніл]аміно]-4- метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5- тіазолкарбоксамід	4,05
221		2-[[[2-(4-метоксифеніл)- етил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил- N-(2,4,6-триметилфеніл)-5- тіазолкарбоксамід	4,25
222		4-метил-2-[[[3-феніл- пропіл]аміно]карбоніл]аміно]-N- (2,4,6-триметилфеніл)-5- тіазолкарбоксамід	4,40
223		2-[[[2-(циклогекс-1-ен-1- іл)етил]аміно]карбоніл]аміно]-4- метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5- тіазолкарбоксамід	4,11
224		2-[[[4-(1,1-диметилетил)- циклогексил]аміно]карбоніл]аміно]- 4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5- тіазолкарбоксамід	4,85
225		2-[[[3- бутоксипропіл]аміно]карбоніл]аміно]- 4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)- 5-тіазолкарбоксамід	4,33
226		2-[[[2-(2-метоксифеніл)- етил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил- N-(2,4,6- триметилфеніл)-5- тіазолкарбоксамід	4,46
227		2-[[[2-(4-хлор-4-фтор- феніл)метил]аміно]карбоніл]аміно]- 4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5- тіазолкарбоксамід	4,39
228		2-[[[гексилметиламіно]- карбоніл]аміно]-4-метил- N-(2,4,6- триметилфеніл)-5- тіазолкарбоксамід	4,65
229		2-[[[1-(4-хлорфеніл)- етил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил- N-(2,4,6-триметилфеніл)-5- тіазолкарбоксамід	4,42

230		2-[[[2-(3-хлорфеніл)-етил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,44
231		4-метил-2-[[[2-(2-тієніл)етил]аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,18
232		2-[[[2-(2-фторфеніл)-етил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,85
233		4-метил-2-[[[2-(2-піридинілокси)етил]аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,28
234		2-[[[2-(2-бром-4,5-диметоксифеніл)метил]метиламіно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,87
235		(E)-2-[[[2-(3,7-диметил-2,6-октадієніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,34
236		2-[[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-іл)метил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,27

Приклади 237-285

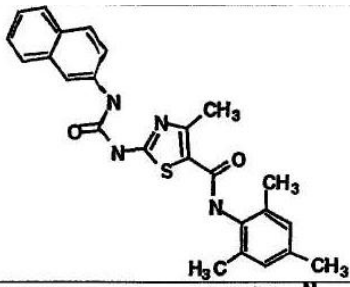
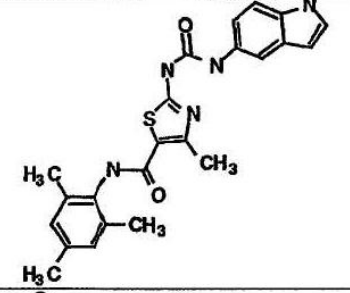
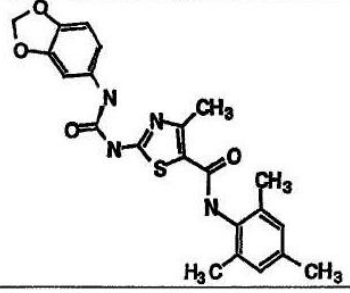
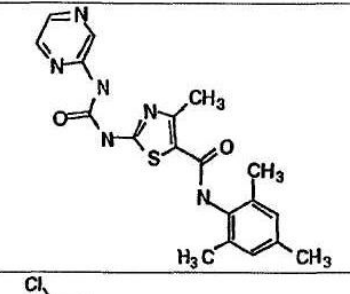
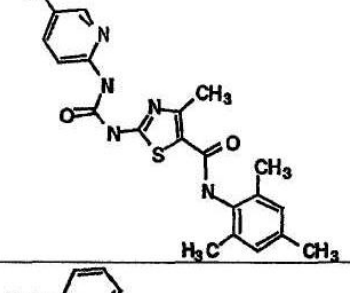
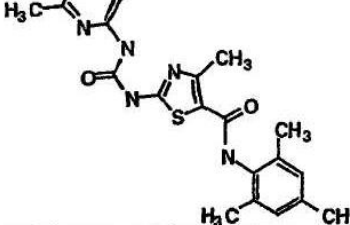
Загальний процес

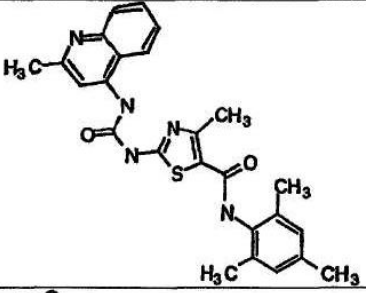
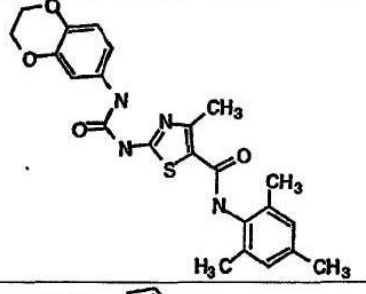
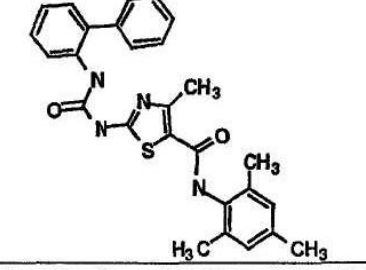
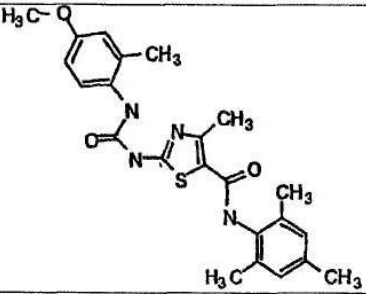
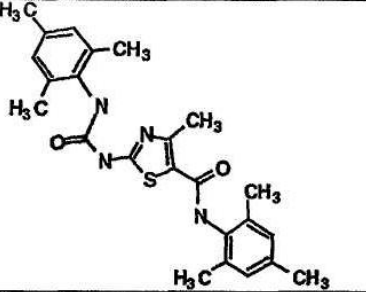
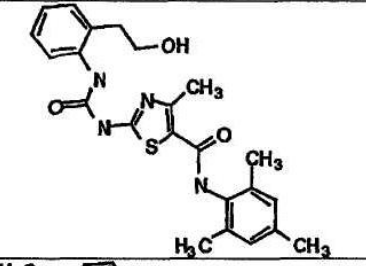
Сполуки 237-285 одержували у відповідності з таким загальним процесом.

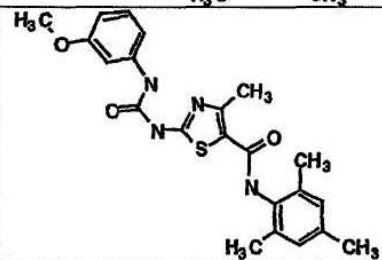
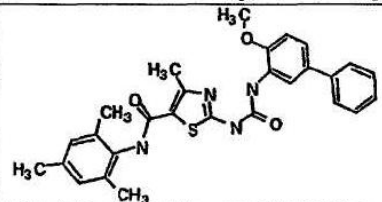
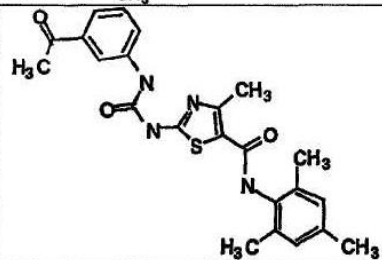
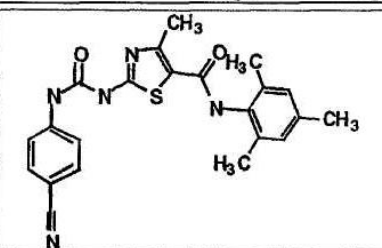
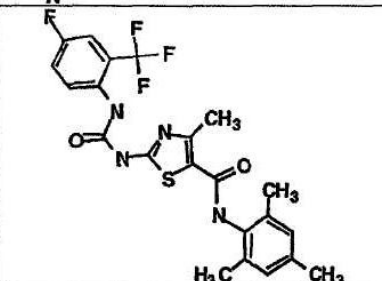
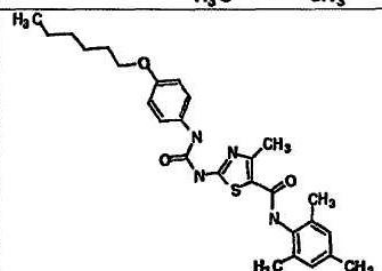
Розчин фенілкарбамату 181 (20мг, 0,054ммоль) і відповідного аміну (0,08ммоль) у суміші THF/ацетонітрил (3мл, 1:1) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли дихлорметаном (4мл) і промили 1н. водним розчином HCl (1,5мл, двічі) і 1н. водним розчином NaOH (1,5мл, двічі). Екстракт в дихлорметані відокремлювали, просували (MgSO₄), профільтровували і концентрували, одержуючи цільовий продукт. Зазначений у таблиці нижче параметр «HPLC Ret Time» являє собою час

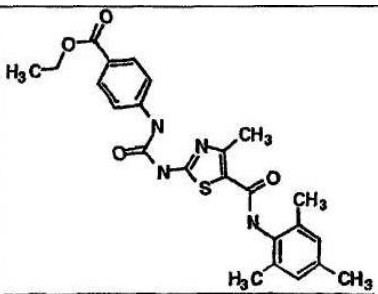
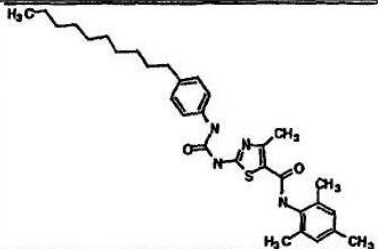
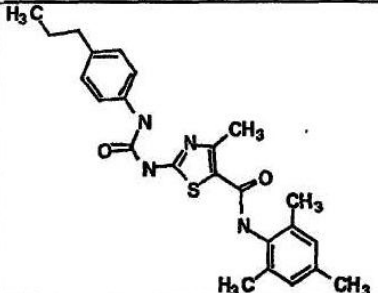
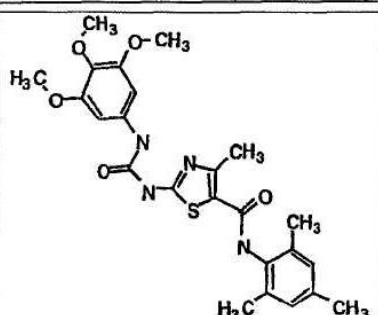
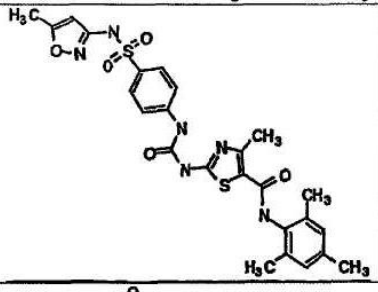
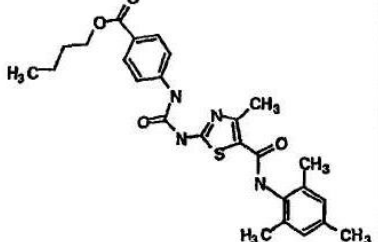
утримання при HPLC (рідинній хроматографії високого розрізнення), визначений для сполук 237-278 в таких умовах: баластна колонка YMC S5 ODS 4,6×50мм, 4хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90% H₂O, 0,2% H₃PO₄) і закінчуючи 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄), витрата елюенту 4мл/хв., довжина хвилі =220нм; для сполук 279-285 в таких умовах: колонка Zorbax S8-C18 4,5мм×7,5см, 8хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90% H₂O, 0,2% H₃PO₄) і закінчуючи 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄), витрата елюенту 2,5мл/хв., довжина хвилі =217нм.

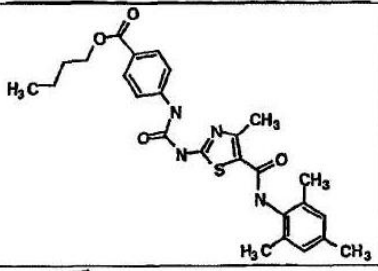
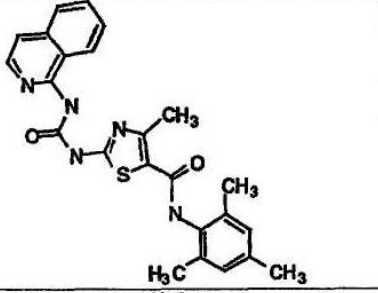
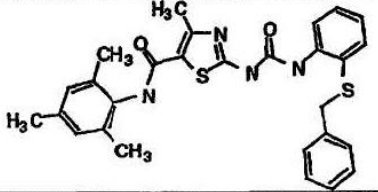
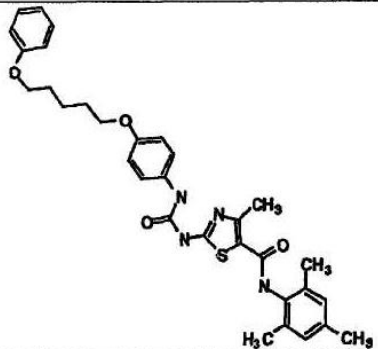
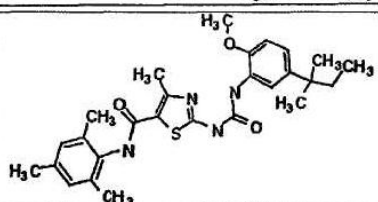
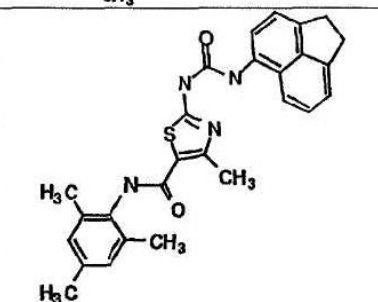
Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
237		2-[[[3-метокси-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,36
238		2-[[[4-циклогексилфеніл]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,73
239		4-метил-2-[[[5,6,7,8-тетрагідро-1-нафталеніл]аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,38
240		2-[[[1-антраценіламіно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,82
241		2-[[[4-хлор-1-нафталеніл]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,76

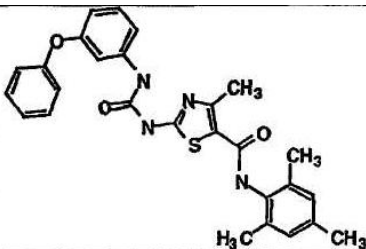
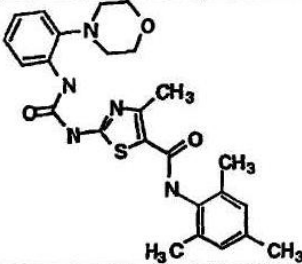
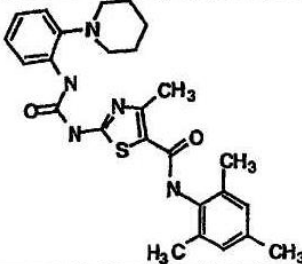
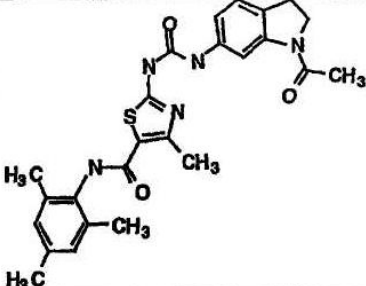
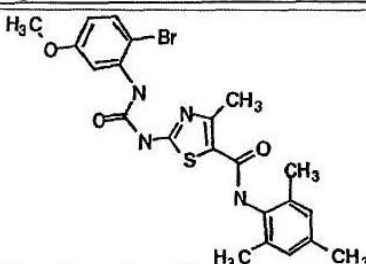
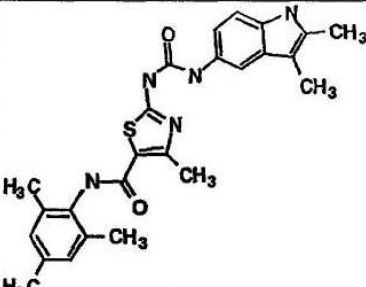
242		4-метил-2-[[[2-нафталеніламіно)-карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,28
243		2-[[[(1H-индо-5-іламіно)-карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,00
244		2-[[[(1,3-бензодіоксол-5-іламіно)карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,76
245		4-метил-2-[[[2-піразиніл-аміно)карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,84
246		2-[[[(5-хлор-2-піридиніл)аміно)карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,38
247		4-метил-2-[[[(6-метил-2-піридиніл)аміно)карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,44

248		4-метил-2-[[[(2-метил-4-хінолініл)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,23
249		2-[[[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,72
250		2-[[[(1,1'-дифеніл)-2-іламіно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,29
251		2-[[[(4-метокси-2-метилфеніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,80
252		4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-2-[[[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	5,06
253		2-[[[(2-(2-гідроксіетил)-феніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,02

254		2-[[[(3-метоксифеніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,86
255		2-[[[(4-метокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,81
256		2-[[[(3-ацетилфеніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,12
257		2-[[[(4-ціанофеніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,15
258		2-[[[(4-фтор-2-(трифторметил)феніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,99
259		2-[[[(4-гексилоксифеніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,42

260		4-[[[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]аміно]карбоніл]аміно]-бензойної кислоти етиловий естер	4,26
261		2-[[[4-децилфеніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	
262		4-метил-2-[[[4-пропілфеніл)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,71
263		4-метил-2-[[[3,4,5-триметоксифеніл)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,67
264		4-метил-2-[[[4-[[5-метил-(3-ізоксазоліл)аміно]сульфоніл]феніл)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,27
265		4-[[[4-метил-5-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]аміно]карбоніл]аміно]-бензойної кислоти бутиловий естер	4,75

265		4-[[[4-метил-5-[[2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]аміно]карбоніл]аміно]-бензойної кислоти бутиловий естер	4,75
266		2-[[[1-ізохінолініл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,81
267		4-метил-2-[[[2-[(феніл-метил)тіо]феніл)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,42
268		4-метил-2-[[[4-[(5-феноксипентил)окси]феніл)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,96
269		2-[[[5-(1,1-диметил-пропіл)-2-метоксифеніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,76
270		2-[[[1,2-дигідро-5-аценафтиленіл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,70

271		4-метил-2-[[[(3-фенокси-феніл)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,70
272		4-метил-2-[[[2-(4-морфолініл)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,01
273		4-метил-2-[[[2-(1-піперидиніл)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,55
274		2-[[[(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,08
275		2-[[[(2-бром-5-метоксифеніл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,55
276		2-[[[(2,3-диметил-1Н-індол-5-іл)аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,30

277		4-метил-2-[[[2-[[[1-метилетил]аміно]карбоніл]феніл]аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,82
278		2-[[[3-бром-2-метилфеніл]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,60
279		2-[[[4-метоксибутил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	7,62
280		2-[[[3,3-диметилбутил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	9,13
281		4-метил-2-[[[2-метилбутил]аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,90
282		4-метил-2-[[[3-метилбутил]аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,98
283		2-[[[2-метоксіетил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	7,30
284		2-[[[2-(диметиламіно)етил]аміно]карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	5,73
285		4-метил-2-[[[2-(метилтіо)етил]аміно]карбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	8,19

Приклади 286-311

Загальний процес

Сполуки 286-311, за винятком сполуки 307, одержували у відповідності з таким загальним процесом.

Розчин хлорангідриду 2-[[[2-[[[2-метил-5-тіазолкарбонілової кислоти (30мг, 0,11ммоль), від-

повідного аміну (0,12ммоль) в THF (1мл) змішували з діізопропілетиламіном (22,6мл, 0,13ммоль). Суміш продували аргоном і перемішували механічним способом у пробірці протягом 22год., розбавляли дихлорметаном (4мл) і промивали 2н. водним розчином HCl (тричі). Органічний екстракт

відокремлювали, просушували (Na_2SO_4), профільтрували і концентрували. Сирі продукти очищали розтиранням із сумішшю дихлорметан/етер (1:1) або піддавали хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: 80% EtOAc у гексані, а потім EtOAc) або препаративній автоматичній HPLC (умови: колонка YMC S5 ODS 20×100мм, 10хв. градієнт, починаючи від 30% розчинника В (90% MeOH, 10% H_2O , 0,1% TFA) і 70% розчинника А (10% MeOH, 90% H_2O , 0,1% TFA) до 100% розчинника В, витрата елюенту 20мл/хв., довжина хвилі 220нм.

Сполуку 307 одержували за допомогою такого процесу. Суспензійний розчин 2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазолкарбонової кислоти (100мг, 0,36ммоль) і NATU (170мг, 0,44ммоль) в DMF (3мл) змішали з діізопропілетиламіном (62мл, 0,44ммоль). Суміш нагріли до 60°C і витримали при цій температурі протягом 2год., охолодили, розбавили дихлорметаном (12мл), промили 8моль/л водним розчином сечовини в 2н. водному розчині HCl (6мл, тричі), 5% водним розчином KHCO_3 (6мл, тричі), просушили (Na_2SO_4), профільтрували і концентрували. Залишок розтерли із сумішшю EtOAc/етер, отримавши проміжний змішаний ангідрид (102мг, 74%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

1моль/л розчин біс(триметилсиліламіду) натрію в THF (170мл, 0,17ммоль) по краплях добавили до перемішаного розчину 2,6-дихлораніліну (19,4мг, 0,12ммоль) в THF (1мл). Через 15хв. до розчину однією порцією добавили проміжний змішаний ангідрид (41,3мг, 0,11ммоль), після чого добавили декілька крапель DMF, і розчин перемішали протягом 16год. Далі знов добавили 1моль/л розчин біс(триметилсиліламіду) натрію (110мкл), і суміш перемішали ще 2год. Після цього суміш розбавили дихлорметаном (4мл) і промили 2н. водним розчином HCl (2мл, тричі), насиченим водним розчином KHCO_3 (тричі), просушили (Na_2SO_4), профільтрували і концентрували. Твердий продукт промили гексаном (двічі), і залишок піддали хроматографії на колонці з силікагелем. У результаті елюювання 80% EtOAc у гексані, а потім EtOAc одержали сполуку 307 (12мг, 27%) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. У наведеній нижче таблиці параметр «HPLC Ret Time» являє собою Час утримання при HPLC-хроматографії складав в таких умовах: баластна колонка YMC S5 ODS 4,6×50мм, 4хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90% H_2O , 0,2% H_3PO_4) і закінчуючи 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H_2O , 0,2% H_3PO_4), витрата елюенту 4мл/хв., довжина хвилі 220нм.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time , хв.
286		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	4,20
287		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-2-нафталеніл-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	4,20
288		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-(3-гідрокси-2-нафталеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	4,24
289		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-2-фтор-5-метилфеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,95
290		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,78

291		N-(4-бром-2-метилфеніл)-2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	4,12
292		N-(3-бром-2,4,6-триметил-феніл)-2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	4,28
293		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-(2,6-диметил-3-(1-метилетил)феніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	4,28
294		N-(2-бром-4,6-диметилфеніл)-2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	4,00
295		3-[[[2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазоліл] карбоніл]аміно]-4-метил-2-тіафенкарбонової кислоти метиловий естер	3,83
296		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-метил-N-(2-метил-6-хінолініл)-5-тіазолкарбоксамід	2,98
297		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-(2,6-диметоксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,39
298		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-(4-метокси-2-нафталеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	4,31
299		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-(2-метил-1-нафталеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,92

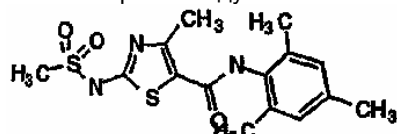
300		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-[4-(диметиламіно)-2,3,5,6-тетраметилфеніл]-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,14
301		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-(6-метил-5-хінолініл)-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,13
302		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-[2-(2-гідроксіетил)-6-метилфеніл]-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,50
303		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-(2,6-диметил-3-нітрофеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,75
304		N-(2-бром-3,4,6-триметилфеніл)-2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	4,12
305		N-(2-ацетил-6-гідроксифеніл)-2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,75
306		4-[[[2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазоліл] карбоніл]аміно]-2,3,5,6-тетраметилфеніл]карбонової кислоти 1,1-диметиловий естер	4,10
307		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-(2,6-дихлорфеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	4,42
308		N-(4-аміно-2,3,5,6-тетраметилфеніл)-2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,15
309		N-[5-(ацетиламіно)-2,4-диметилфеніл]-2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,52

310		N-(4-бром-2,6-диметилфеніл)-2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	4,93
311		2-[[[(бутиламіно)карбоніл]аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	4,51

Приклад 312

Одержання

4-метил-2-[[[(метилсульфоніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід]



А. Етил-2-[[[(метилсульфоніл)аміно]-4-метилтіазол-5-карбоксилат

Перемішуваний розчин етил-2-аміно-4-метилтіазол-5-карбоксилату (558мг, 3ммоль) в дихлорметані (15мл) і піридині (5мл) змішали з метансульфонілхлоридом (687мг, 6ммоль), і розчин витримали при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього розчин розбавили дихлорметаном (50мл) і промили 2н. водним розчином HCl (15мл, тричі), просушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували. Сирий залишок розбавили етером (25мл), твердий продукт відфільтрували, промили 1:1 сумішшю етер/гексан (10мл, тричі) і просушили у вакуумі, отримавши в результаті сполуку 312А (687мг, 87%) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

В. 2-[[[(метилсульфоніл)аміно]-4-метилтіазол-5-карбонова кислота.

Перемішуваний розчин сполуки 312А (300мг, 1,14ммоль) в метанолі (9мл) змішали з 1н. розчином NaOH (28,4мл, 28,4ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і після цього охолодили до 0°C і підкислили 6н. водним розчином HCl до pH1. Далі розчин екстрагували сумішшю дихлорметану з хлороформом. Органічний екстракт просушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували у вакуумі, одержавши зазначену в назві кислоту 312В (148мг, 55%).

С. 4-метил-2-[[[(метилсульфоніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід

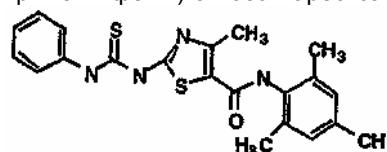
До розчину кислоти 312В (99мг, 0,42ммоль), 2,4,6-триметиланіліну (68мкл, 0,5ммоль) і [O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній]гексафторфосфату (НАТУ, 191мг, 0,5ммоль), в DMF (3мл) добавили діізопропілетиламін (87мкл, 0,5ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, розбавили EtOAc і промили 0,5н. водним розчином HCl (15мл), 10% водним розчином LiCl (25мл, тричі), водою (930мл, двічі), соляним розчином, просушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували. Залишок піддали хроматографії на колонці з силікагелем і елююванням 50% EtOAc у гексані, а потім 75% EtOAc у гексані і 2% MeOH в EtOAc, одержавши

вши в результаті сполуку 312С (19мг, 13%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад 313

Одержання

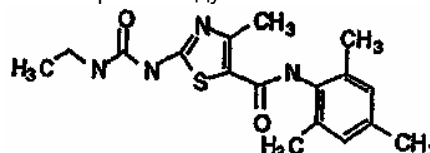
4-метил-2-[[[(феніламіно)тіокарбоніл]аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід]



Розчин сполуки 2 (45мг, 0,16ммоль) і фенілізоціанату (43мг, 0,32ммоль) в піридині (2мл) нагріли до 80°C і витримали при цій температурі протягом 20год. Після цього розчин охолодили, розбавили сумішшю дихлорметан/TNF (80мл, 31) і промили 2н. водним розчином HCl (15мл, двічі). Органічний екстракт просушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували. Залишок розбавили EtOAc (20мл), твердий продукт відфільтрували, промили етером (10мл, тричі) і просушили у вакуумі, отримавши в результаті сполуку 313 (35мг, 52%), котра мала вигляд твердої речовини не зовсім білого кольору.

Приклад 314

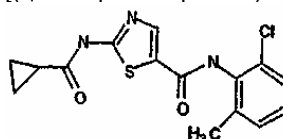
Одержання 2-[[[(етиламіно)карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід]



Сполуку 314 одержали аналогічно процесу виготовлення сполук 171-180, за винятком того, що при цьому використовували етилізоціанат, а утворена сполука 314 (65%) мала вигляд твердої речовини білого кольору.

Приклад 315

Одержання N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[[(циклопропілкарбоніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід]



А. Етил-2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-метилтіазол-6-карбоксилат

Суспензію етил-2-амінотіазол-5-карбоксилату (978мг, 6ммоль) [B Plouvier, C. Bailly, R. Houssin, J-P. Henchart Heterocycles 32(4), 693-701, 1991 і H. J. Becker, J. de Jonge Rec. Trav. Chim., 61, 463, 1942],

ди-трет-бутилдикarbonату (1,94г, 9ммоль) і 4-диметиламінопіридину (73мг, 0,6ммоль) в сухому тетрагідрофурані (75мл) перемішували в атмосфері азоту протягом 24год. Розчинник випарили у вакуумі. Залишок суспендували в етері (50мл). Твердий продукт промили етером (10мл, тричі) і просушили у вакуумі, одержавши сполуку 315A (1,1г, 70%).

В. 2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-метилтіазол-5-карбонова кислота

Перемішуваний розчин етил-2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-4-метилтіазол-5-карбоксилату (1,1г, 4,2ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метанол (80мл, 1:1) обробили 6н. водним розчином NaOH (20мл, 120ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24год. Більшу частину TNF і метанолу видалили відгонкою під зниженим тиском, а водний розчин підкислили 6н. водним розчином HCl (22мл). Осаджений твердий продукт профільтрували, промили водою й етером, просушили на повітрі а потім у вакуумі, отримавши зазначену в заголовку сполуку (940мг, 96%) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

С. 1,1-Диметиловий естер [5-[(2-хлор-6-метилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]карбамінової кислоти

Розчин 2моль/л оксалілхлориду в дихлорметані (1мл, 2ммоль) по краплях добавили до перемішаного розчину 2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-5-карбонової кислоти (234мг, 1ммоль) в TNF (10мл) і N,N-диметилформаміді (декілька крапель). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4год. Розчинник випарили під зниженим тиском і у вакуумі, одержавши сирий хлорангідрид кислоти. До перемішаного розчину хлорангідриду 2-трет-бутоксикарбонілоксиаміно-5-карбонової кислоти (1ммоль) в дихлорметані (10мл) при 0°C по краплях добавили 2-хлор-6-метиланілін (212мг, 1,5ммоль), і після цього добавили діізопропілетиламін (516мг, 4ммоль). Розчину дали відігрітися до кімнатної температури, потім перемішували протягом 24год., розбавили дихлорметаном (60мл) і промили 2н. водним розчином HCl (15мл). Органічний екстракт просушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували. Залишок розбавили сумішшю EtOAc/етер (25мл, 1:4), твердий продукт профільтрували, промили етером (5мл, чотирикратно) і просушили у вакуумі, отримавши в результаті сполуку 315C (175мг, 48 %), яка мала вигляд твердої речовини золотистого кольору.

Д. 2-аміно-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід

Сполуку 315D одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 2, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 315C, а утворювана сполука 315D мала вигляд твердої речовини золотистого кольору.

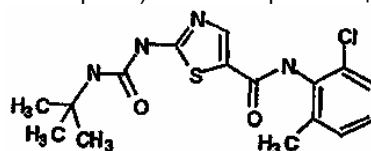
Е. 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід

Розчин сполуки 315D (50,6мг, 0,19ммоль) та ангідриду циклопропан карбонової кислоти (302мг, 1,96ммоль) в діоксані (2мл) нагріли до 93°C і витримали при цій температурі протягом ночі. Суміш

концентрували у вакуумі, розбавили EtOAc і промили насиченим водним розчином KHCO₃ (двічі). Органічний екстракт просушили (Na₂SO₄), профільтрували і концентрували. Залишок розтерли з етером, отримавши зазначену в заголовку сполуку (11мг, 17%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад 316

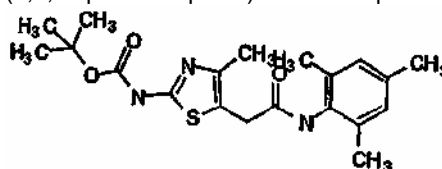
Одержання 2-[[[1,1-диметилетил)аміно]карбоніл]аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду



До розчину сполуки 315D (48,3мг, 0,18ммоль) і трет-бутилізоціанату (41мкл, 0,36ммоль) в THF (5мл) при 0°C добавили гідрід натрію (19,2мг, 0,8ммоль). За 1год. суміш розбавили EtOAc і промили холодним насиченим водним розчином хлориду амонію. Водний шар відокремили і екстрагували EtOAc. Екстракти в EtOAc об'єднали, просушили (Na₂SO₄), профільтрували і концентрували. Залишок очистили за допомогою автоматизованої препаративної HPLC-хроматографії (умови: колонка YMC S5 ODS A 20×100мм, 10хв. градієнт, починаючи від 10% розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA) і 90% розчинника А (10% MeOH, 90% H₂O, 0,1% TFA) і закінчуючи 100% розчинника В, витрата елюенту 20мл/хв., довжина хвилі 220нм. У результаті була отримана зазначена в заголовку сполука (18мг, 28%) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

Приклад 317

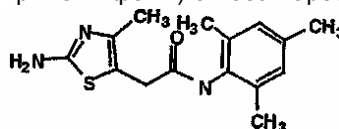
Одержання 2-[[[1,1-диметилетилетокси)карбоніл]аміно]-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 317 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 1, за винятком того, що при цьому використовували метил-2-аміно-4-метилтіазол-5-ацетат, а утворювана сполука 317 мала вигляд твердої речовини не зовсім білого кольору.

Приклад 318

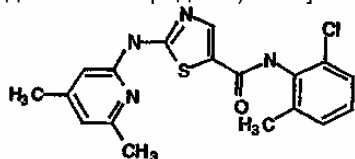
Одержання 2-аміно-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 318 у вигляді світло-коричневої твердої речовини було одержано аналогічно процесу виготовлення сполуки 2, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 317.

Приклад 319

Одержання N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(4,6-диметил-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



А. 2-Бром-N-(2-хлор-6-метилфент)-5-тіазолкарбоксамід

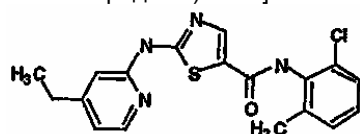
Розчин броміду міді(II) (2,68г, 12ммоль) в ацетонітрилі (50мл) продули азотом і охолодили до 0°C. Додавали трет-бутилітрит (2мл, 15ммоль), а потім розчин сполуки 315D (2,68г, 10ммоль) в ацетонітрилі (50мл). Суміш перемішали при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували у вакуумі. Осад розчинили в EtOAc, промили насиченим водним розчином NaHCO₃, і залишок видалили шляхом фільтрування. Органічний екстракт просушили (Na₂SO₄), профільтрували і концентрували. Осад кристалізували із суміші EtOAc/етер/гексан, отримавши зазначену в заголовку сполуку (1,68 г, 51%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

В. N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(4,6-диметил-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід

До суміші 319А (25мг, 0,075ммоль) і 4,6-диметил-2-амінопіридину (37мг, 0,302ммоль) в THF (1мл) добавили 95% гідрід натрію (15мг). Суміш нагріли до 60°C і витримали при цій температурі протягом ночі, після чого охолодили до кімнатної температури і розбавили насиченим водним розчином хлориду амонію. Далі суміш екстрагували EtOAc (двічі). Органічні екстракти об'єднали, промили водою, просушили (Na₂SO₄), профільтрували і концентрували. Залишок розтерли з етером, одержавши зазначену в заголовку сполуку (17,5мг, 63%) у вигляді твердої речовини золотистого кольору.

Приклад 320

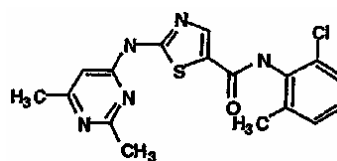
Одержання N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(4-етил-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 320 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 319В, за винятком того, що при цьому використовували 4-етил-2-амінопіридин.

Приклад 321

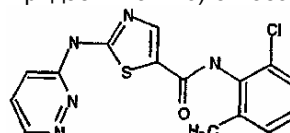
Одержання N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(2,6-диметил-4-піримідиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 321 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 319В, за винятком того, що при цьому використовували 2,6-диметил-2-амінопіримідин.

Приклад 322

Одержання N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-(3-піридазиніламіно)-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 322 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 319В, за винятком того, що при цьому використовували 3-аміно-піридазин.

Приклади 323-335

Загальний процес

Сполуки 323-335 одержували у відповідності з процесом, описаним нижче.

До суміші аміну 144 (31мг, 0,11ммоль), відповідної карбонової кислоти (0,13ммоль), 1-гідрокси-7-азабензотриазолу (19,5мг, 0,14ммоль) і гідрохлориду етил-3-(3-диметиламіно)пропілкарбодііміду (26,8мг, 0,14ммоль) в TNF (0,4мл) добавляли діізопропілетиламін (60мкл, 0,34ммоль). Суміш гріли в герметичній пробірці в атмосфері аргону при 50°C протягом 24год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (4мл) і промивали 1н. водним розчином HCl. Розчин в дихлорметані перепускали через катіонообмінну колонку Varian Mega Bond Elut SCX (попередньо промити метанолом і зрівноважену сумішшю ацетонітрил/метанол (4:1). Колонку елюювали послідовно сумішшю ацетонітрил:метанол (4:1) і сумішшю метанол:2моль/л розчин аміаку в метанолі (4:1). Фракції, що містили цільовий продукт, збирали і концентрували у вакуумі. Зазначений у таблиці нижче параметр «HPLC Ret Time» являє собою час утримання при HPLC (рідинній хроматографії високого розрізнення), визначений в таких умовах: баластна колонка YMC S5 ODS 4,6×50мм, 4хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90% H₂O, 0,2% H₃PO₄) і закінчуючи 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄), витрата елюенту 4мл/хв., довжина хвилі 220нм.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
323		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-метил-2-[(2-тієніл-карбоніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,70
324		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,41

325		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-метил-2-[(2-фураніл-карбоніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,49
326		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-метил-2-[(3-тієнілкарбоніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,71
327		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-метил-2-[(3-фураніл-карбоніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,57
328		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-метил-2-[(2-феніл-циклопропіл)карбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	4,09
329		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-метил-2-[(2-метилциклопропіл)карбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,65
330		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(циклобутил)карбоніл]аміно]-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,63
331		N,N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(циклопентилкарбоніл)аміно]-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,82
332		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-метил-2-[(2-метил-1-оксопропіл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,50
333		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-метил-2-[(1-оксо-пентил)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,79
334		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-метил-2-[(2-метил-1-оксопентил)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,90
335		2-(бензоїламіно)N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	3,79

Приклади 336-362

Загальний процес

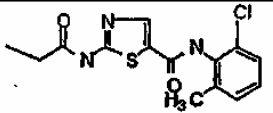
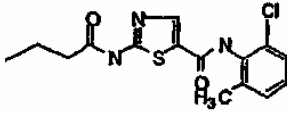
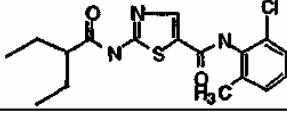
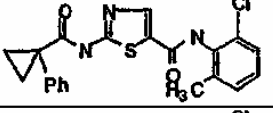
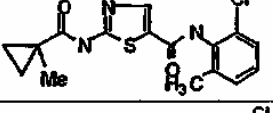
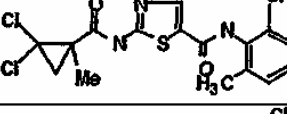
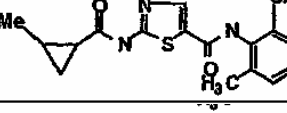
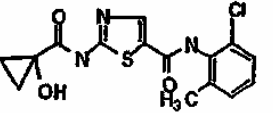
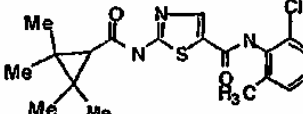
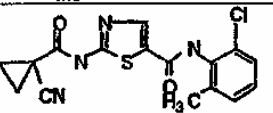
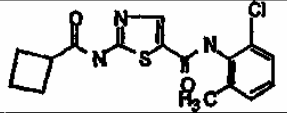
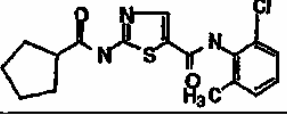
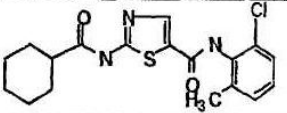
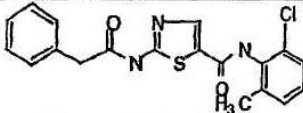
Сполуки 336-362 одержували аналогічно процесу виготовлення сполук 332-335, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 315D замість сполуки 144. Сирі продукти очищали за допомогою автоматизованої препаративної HPLC (умови: колонка YMC S5 ODS A 20×100мм, 10хв. градієнт, починаючи від 10% розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA) і 90% розчинника А (10% MeOH, 90% H₂O, 0,1% TFA) і закінчуючи

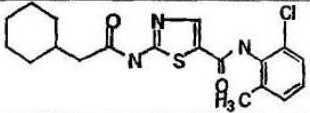
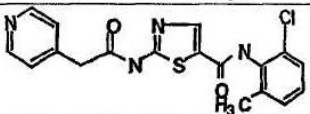
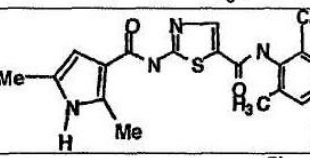
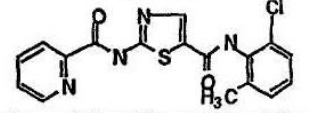
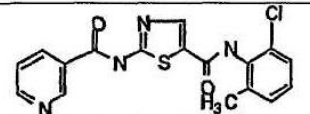
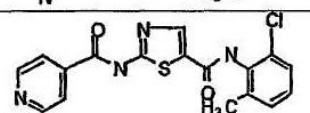
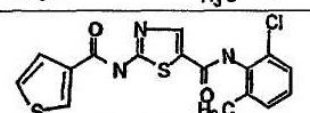
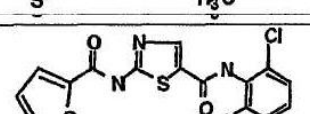
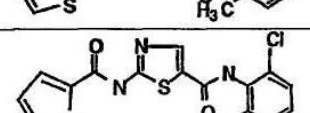
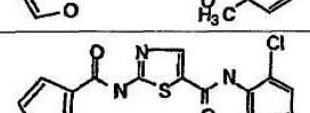
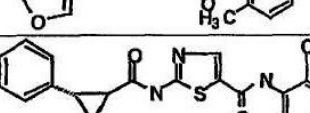
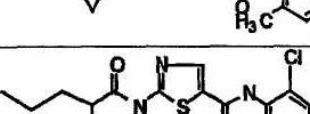
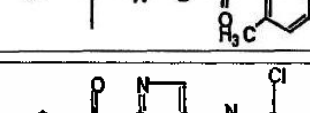
100% розчинника В, витрата елюенту 20мл/хв., довжина хвилі 220нм) і в результаті одержували сполуки 336-362.

Зазначений у таблиці нижче параметр «HPLC Ret Time» являє собою час утримання при HPLC (рідинній хроматографії високого розрізнення), визначений в таких умовах баластна колонка YMC S5 ODS 4,6×50мм, 4хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90% H₂O, 0,2% H₃PO₄) і закінчуючи 100% розчинника В (90% Me-

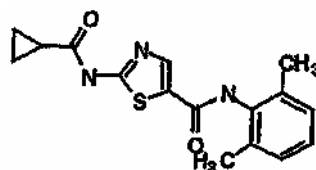
ОН, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄), витрата елюенту

4мл/хв., довжина хвилі 220нм.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
336		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(1-оксопропіл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,53
337		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(1-оксобутил)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,61
338		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(2-етил-1-оксобутил)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,54
339		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[1-(фенілциклопропіл)карбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,86
340		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[1-(1-метилциклопропіл)карбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,53
341		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2,2-дихлор-1-метилциклопропіл]карбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,53
342		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-метилциклопропіл]карбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,53
343		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[1-(гідроксициклопропіл)карбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,58
344		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2,2,3,3-тетраметилциклопропіл]карбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,69
345		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[1-(ціанциклопропіл)карбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,53
346		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[циклобутилкарбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,52
347		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[циклопентилкарбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,59
348		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[циклогексилкарбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,78
349		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[фенілацетил]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,62

350		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(циклогексилацетил)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	4,07
351		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(4-піридинілацетил)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,75
352		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(2,5-диметил-1Н-пірол-3-іл)карбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,17
353		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(2-піридинілкарбоніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,07
354		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(3-піридинілкарбоніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,07
355		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(4-піридинілкарбоніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,61
356		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(3-тієнілкарбоніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,60
357		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(2-тієнілкарбоніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,61
358		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(2-фуранілкарбоніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,61
359		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(3-фуранілкарбоніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,69
360		транс-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-фенілциклопропіл)карбоніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,98
361		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(2-метил-1-оксопентил)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,90
362		2-(бензоіламіно)-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,61

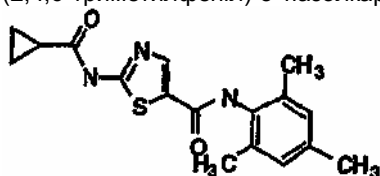
Приклад 363
Одержання 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 363 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 315, за винятком того, що на стадії одержання цільової сполуки використовували 2,6-диметиланілін.

Приклад 364

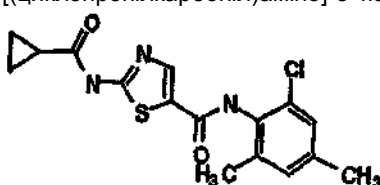
Одержання 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 364 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 315, за винятком того, що на стадії одержання цільової сполуки використовували 2,4,6-триметиланілін.

Приклад 365

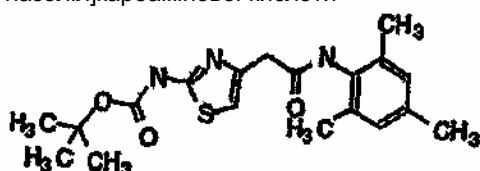
Одержання N-(2-хлор-4,6-диметилфеніл)-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 365 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 315, за винятком того, що на стадії одержання цільової сполуки використовували 2-хлор-4,6-диметиланілін.

Приклад 366

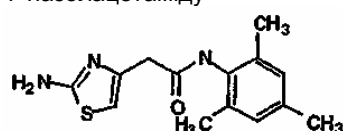
Одержання 1,1-диметилетилового естеру [4-[2-оксо-2-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]етил]-2-тіазоліл]карбаїнової кислоти



Сполуку 366 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 1, за винятком того, що при цьому використовували 2-трет-бутоксикрбонілоксиамінотіазол-4-оцтової кислоти, а виготовлена сполука 366 мала вигляд твердої речовини білого кольору.

Приклад 367

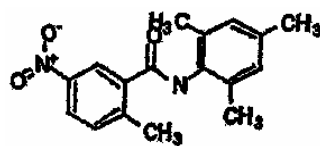
Одержання 2-аміно-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-тіазолацетаміду



Сполуку 367 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 365, а виготовлена сполука 367 мала вигляд твердої речовини білого кольору.

Приклад 368

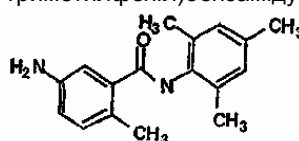
Одержання 2-метил-5-нітро-N-(2,4,6-триметилфеніл)бензаміду



Сполуку 368 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 3, за винятком того, що на стадії одержання цільової сполуки використовували 2-метил-5-нітробензойну кислоту, а виготовлена сполука 368 мала вигляд твердої речовини білого кольору.

Приклад 369

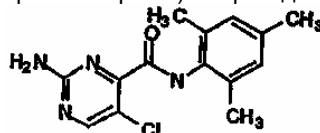
Одержання 5-аміно-2-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)бензаміду



До перемішаного розчину сполуки 368 (149мг, 0,5ммоль) в EtOAc (50мл) добавили 10% паладію на деревному вугіллі (30мг). Реакційна колба була обладнана триходовим запірним краном, підключеним до балона з воднем. Повітря із колби видаляли під зниженим тиском, і колбу заповнювали воднем із балона. Через 4год. каталізатор відфільтровували і промивали в EtOAc (5мл, 5х). Фільтрат концентрували, отримуючи в результаті зазначену в заголовку сполуку (133мг, 99%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад 370

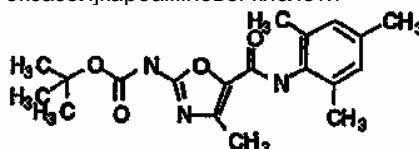
Одержання 2-аміно-5-хлор-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-піримідинкарбоксаміду



Сполуку 370 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 3, за винятком того, що на стадії виготовлення цільового продукту використовували 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-карбонову кислоту, а виготовлена сполука 370 мала вигляд твердої речовини білого кольору.

Приклад 371

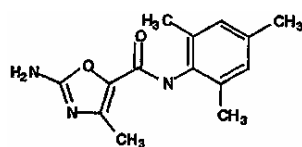
Одержання 1,1-диметилетилового естеру [4-метил-5-[[[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-оксазол]карбаїнової кислоти



Сполуку 371 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 1, за винятком того, що на стадії виготовлення цільового продукту використовували 2-трет-бутоксикрбонілоксиаміно-4-метил-5-оксазолкарбонову кислоту, а виготовлена сполука 371 мала вигляд світло-жовтої піни

Приклад 372

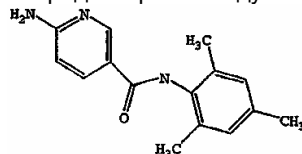
Одержання 2-аміно-4-(метил)-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-оксазолкарбоксаміду, трифторацетату (1:1)



Сполуку 372 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 4, за винятком того, що на стадії виготовлення цільового продукту використовували сполуку 369, а виготовлена сполука 372 мала вигляд твердої речовини білого кольору

Приклад 373

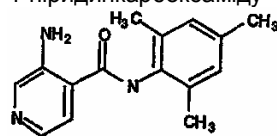
Одержання 2-аміно-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-піридинкарбоксаміду



Сполуку 373 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 3, за винятком того, що на стадії виготовлення цільового продукту використовували 6-амінонікотинову кислоту, а виготовлена сполука 373 мала вигляд твердої речовини білого кольору.

Приклад 374

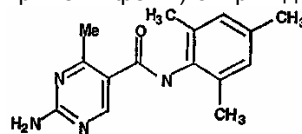
Одержання 3-аміно-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-піридинкарбоксаміду



Сполуку 374 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 3, за винятком того, що на стадії виготовлення цільового продукту використовували 3-аміно-4-піридин-4-карбонову кислоту, а виготовлена сполука 374 мала вигляд твердої речовини білого кольору

Приклад 375

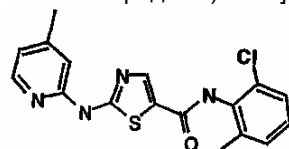
Одержання 2-аміно-4-метил-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-піримідинкарбоксаміду



Сполуку 375 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 3, за винятком того, що на стадії виготовлення цільового продукту використовували 2-аміно-4-метил-5-піримідинкарбонову кислоту, а одержана сполука 375 мала вигляд твердої речовини білого кольору.

Приклад 376

Одержання N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(4-метил-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксаміду

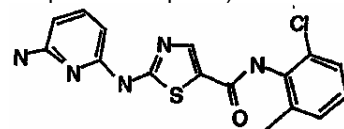


Сполуку 376 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 319В, за винятком того, що на стадії виготовлення цільового продукту використовували 2-аміно-4-метилпіридин, а одержана

сполука 376 мала вигляд твердої речовини не зовсім білого кольору.

Приклад 377

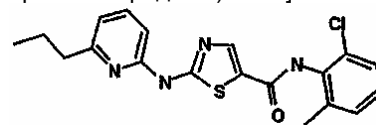
Одержання 2-[(6-аміно-2-піридиніл)аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 377 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 319В, за винятком того, що на стадії виготовлення цільового продукту використовували 2,6-діамінопіридин, а одержана сполука 377 мала вигляд твердої речовини світло-коричневого кольору.

Приклад 378

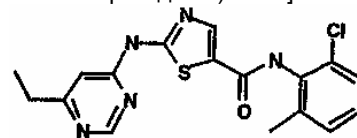
Одержання N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(6-пропіл-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 378 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 319В, за винятком того, що на стадії виготовлення цільового продукту використовували 2-аміно-6-пропілпіридин, а одержана сполука 378 мала вигляд твердої речовини не зовсім білого кольору.

Приклад 379

Одержання N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(6-етил-4-піримідиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксаміду

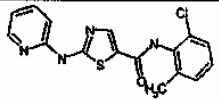
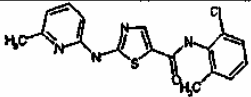
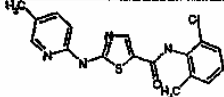
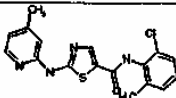
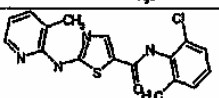
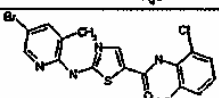
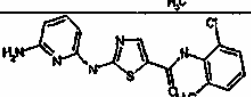
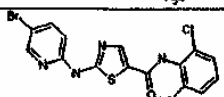
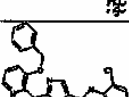
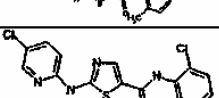
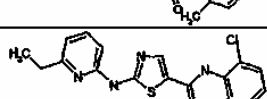
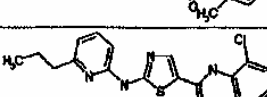
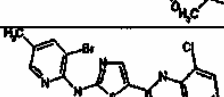
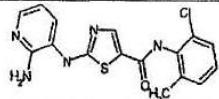
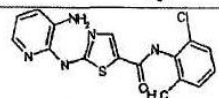
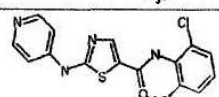


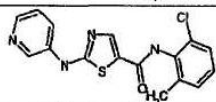
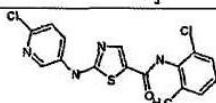
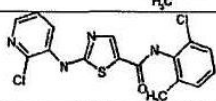
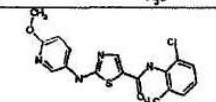
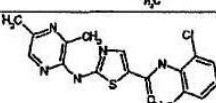
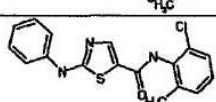
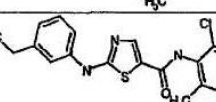
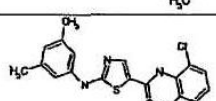
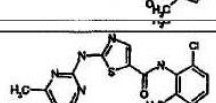
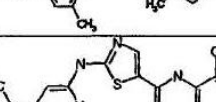
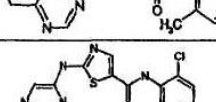
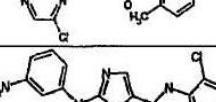

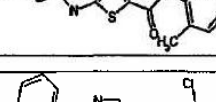
Сполуку 379 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 319В, за винятком того, що на стадії виготовлення цільового продукту використовували 4-аміно-6-етилпіримідин, а одержана сполука 379 мала вигляд твердої речовини білого кольору.

Приклади 380-409

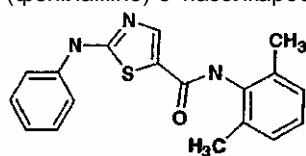
Загальний процес

Сполуки від 380 до 409 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 319В. У подальших прикладах від 380 до 527 зазначений у нижченаведених таблицях параметр «HPLC Ret Time» являє собою час утримання при HPLC (рідинній хроматографії високого розрізнення), визначений в таких умовах: баластна колонка YMC S5 ODS 4,6×50мм, 4хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90% H₂O, 0,2% H₃PO₄) і закінчуючи 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄), витрата елюенту 4мл/хв., довжина хвилі 220нм. Параметр «HPLC Ret Time "B"» (там, де він наведений) означає Час утримання при HPLC-хроматографії складає в таких умовах: турбо-колонка YMC S5 ODS 4,6×33мм, 2хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90% H₂O, 0,1% TFA) і закінчуючи 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA) з 1хв. у 100% розчинника В, витрата елюенту 4мл/хв., довжина хвилі 220нм.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
380		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-(2-піридиніламіно)-5-тіазолкарбоксамід	3,337
381		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(6-метил-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,61
382		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(5-метил-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,487
383		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(4-метил-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,293
384		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(3-метил-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,243
385		'2-[(5-бром-3-метил-2-піридиніл)аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,17
386		'2-[(6-аміно-2-піридиніл)аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	2,817
387		'2-[(5-бром-2-піридиніл)аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,023
388		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(3-(фенілметокси)-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	4,143
389		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(5-хлор-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,957
390		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(6-етил-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,867
391		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(6-пропіл-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	4,083
392		'2-[(3-бром-5-метил-2-піридиніл)аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,077
393		'2-[(2-аміно-3-піридиніл)аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	2,343
394		'2-[(3-аміно-2-піридиніл)аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	2,777
395		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-(4-піридиніламіно)-5-тіазолкарбоксамід	2,493

396		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-(3-піридиніламіно)-5-тіазолкарбоксамід	2,47
397		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(6-хлор-3-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,75
398		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(2-хлор-3-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,443
399		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(6-метокси-3-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,517
400		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(3,5-диметил-2-піразиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,583
401		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-(феніламіно)-5-тіазолкарбоксамід	3,697
402		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(3-етилфеніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	4,107
403		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(3,5-диметилфеніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,98
404		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(4,6-диметил-2-піримідиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,51
405		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(6-етил-4-піримідиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,943
406		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(6-хлор-2-піразиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,763
407		'2-2-[(3-амінофеніл)аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	2,633
408		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(3-гідроксифеніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,337
409		'2-[(3-бромфеніл)аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,12

Приклад 410
Одержання 'N-(2,6-диметилфеніл)-2-(феніламіно)-5-тіазолкарбоксаміду



А. 1,1-Диметилетиловий естер [5-[[2,6-диметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазол]карбаїмінової кислоти

Сполуку 410А одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 315С, за винятком того, що при цьому використовували 2,6-диметиланілін.

В. 2-аміно-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід

Сполуку 410В одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 315D, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 410А.

С. Сполука, зазначена в заголовку

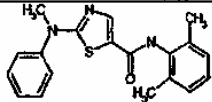
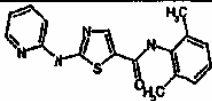
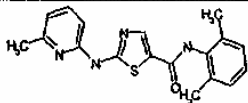
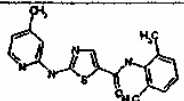
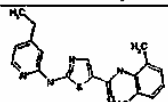
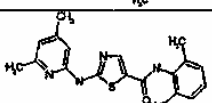
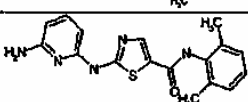
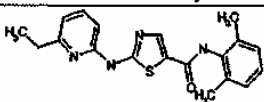
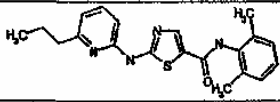
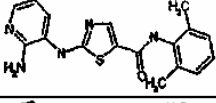
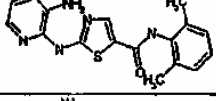
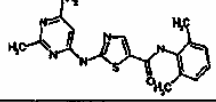
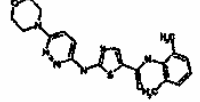
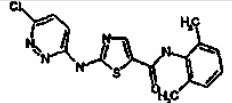
Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 319В, за винятком того, що на стадії виготовлення цільово-

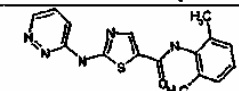
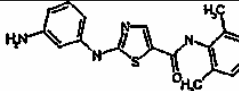
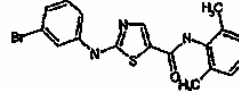
го продукту використовували сполуку 410В і анілін. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 3,69хв.

Приклади 411-427

Загальний процес

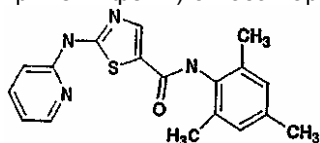
Сполуки від 411 до 427 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 319В

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
411		'N-(2,6-диметилфеніл)-2-(метилфеніламіно)-5-тіазолкарбоксамід	3,667
412		'N-(2,6-диметилфеніл)-2-(2-піридиніламіно)-5-тіазолкарбоксамід	3,297
413		'N-(2,6-диметилфеніл)-2-[(6-метил-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,587
414		'N-(2,6-диметилфеніл)-2-[(4-метил-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,222
415		'N-(2,6-диметилфеніл)-2-[(4-етил-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,54
416		'N-(2,6-диметилфеніл)-2-[(4,6-диметил-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,543
417		'2-[(6-аміно-2-піридиніл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	2,807
418		'N-(2,6-диметилфеніл)-2-[(6-етил-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,847
419		'N-(2,6-диметилфеніл)-2-[(6-пропіл-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	4,057
420		'2-[(2-аміно-3-піридиніл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	2,337
421		'2-[(3-аміно-2-піридиніл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	2,737
422		'2-[(6-аміно-2-метил-4-піримідиніл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	2,71
423		'N-(2,6-диметилфеніл)-2-[(6-(4-морфолініл)-3-піридазиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,727
424		'2-[(6-хлор-3-піридазиніл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,46

425		'N-(2,6-диметилфеніл)-2-(3-піридазиніламіно)-5-тіазолкарбоксамід	2,973
426		'2-[(3-амінофеніл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	2,63
427		'2-[(3-бромфеніл)аміно]-N-(2,6-диметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,143

Приклад 428

Одержання 2-(2-піридиніламіно)-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду



А. 1,1-Диметилетиловий естер [5-[[2,4,6-триметилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазол]карбамінової кислоти

Сполуку 428А одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 315С, за винятком того, що при цьому використовували 2,4,6-триметиланілін.

В. 2-аміно-N-(2,6-диметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід

Сполуку 428В одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 315D, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 428А.

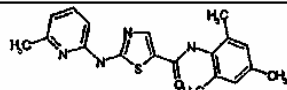
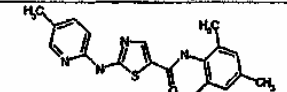
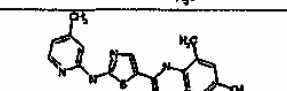
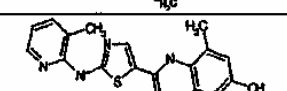
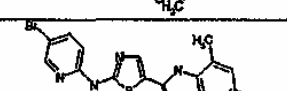
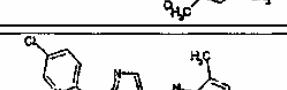
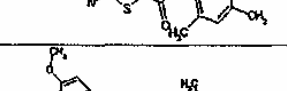
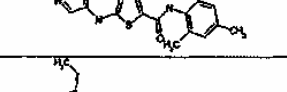
С. Сполука, зазначена в заголовку

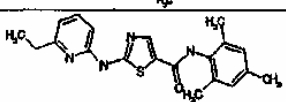
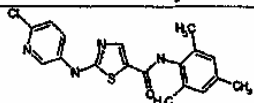
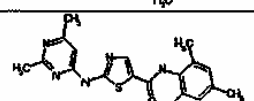
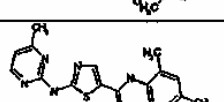
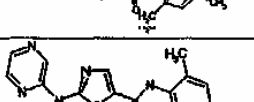
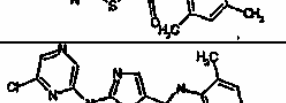
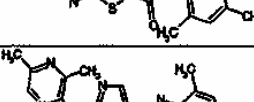
Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 319В, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 428В і 2-амінопіридин. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 3,66хв.

Приклади 429-443

Загальний процес

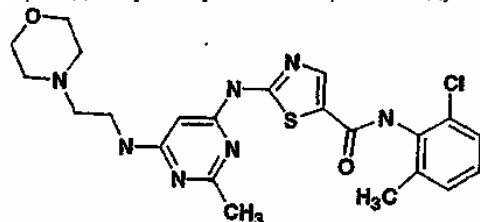
Сполуки від 429 до 443 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 319В.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
429		'2-[(6-метил-2-піридиніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,903
430		'2-[(5-метил-2-піридиніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,8
431		'2-[(4-метил-2-піридиніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,603
432		'2-[(3-метил-2-піридиніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,56
433		'2-[(5-бром-2-піридиніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,263
434		'2-[(5-хлор-2-піридиніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,203
435		'2-[(6-метокси-3-піридиніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,8
436		'2-[(4-етил-2-піридиніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,86

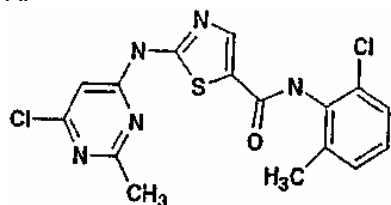
437		'2-[(6-етил-2-піридиніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,127
438		'2-[(6-хлор-3-піридиніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,017
439		'2-[(2,6-диметил-4-піримідиніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	2,943
440		'2-[(4-метил-2-піримідиніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,723
441		'2-(2-піразиніламіно)-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,65
442		'2-[(6-хлор-2-піразиніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	4,05
443		'2-[(3,5-диметил-2-піразиніл)аміно]-N-(2,4,6-триметилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	3,877

Приклад 444

Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-метил-6-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



A.



До суспензії NaH (148мг, 6,17ммоль) у THF (20мл) добавили розчин сполуки 315D (551мг, 2,06ммоль) у THF (10мл), і перемішали при кімна-

тній температурі протягом 0,5год. Приготували розчин 4,6-дихлор-2-метилпіримідину (671,6мг, 4,12ммоль) в THF (10мл), який перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолодили оцтовою кислотою, а розчинник видалили у вакуумі. До залишку добавили воду і насичений NaHCO₃, і провели екстрагування CH₂Cl₂. Органічний шар видалили у вакуумі, а сирий матеріал очистили за допомогою хроматографічної колонки, одержавши в результаті сполуку 444A (494мг).

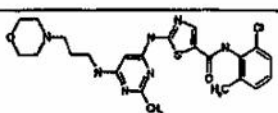
В. Сполука, зазначена в заголовку

До сполуки 444A добавили N-(2-аміноетил)морфолін, і суміш гріли протягом 2год. при температурі 80°C. До реакційної суміші добавили воду, і продукт реакції зібрали шляхом фільтрації. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 2,357хв.

Приклади 445-461

Загальний процес

Сполуки від 445 до 461 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 444B шляхом заміщення відповідного аміну.

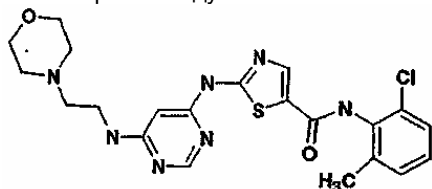
Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Час, хв.
445		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-метилфеніл-6-[[3-(4-морфолініл)пропіл]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,253

446		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-метил-6-[[метил(3-(метиламіно)пропіл)аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,493
447		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-метил-6-[[2-(тетрагідро-2-оксо-1H-імідазол-1-іл)етил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,71
448		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-метил-6-[[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,303
449		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-метил-6-(4-морфолініл)-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,337
450		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[[(2R)-1-етил-2-піролідиніл]метил]аміно]-2-метил-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,703
451		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[[(2S)-1-етил-2-піролідиніл]метил]аміно]-2-метил-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,717
452		'2-[[6-[(2S)-2-(амінокарбоніл)-1-піролідиніл]-2-метил-4-піримідиніл]аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	2,81
453		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[(2-гідроксіетил)аміно]-2-метил-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,677
454		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[4-(гідроксиметил)-1-піперидиніл]-2-метил-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,05
455		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]-2-метил-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,717
456		'1-[6-[[5-[(2-хлор-6-метилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]аміно]-2-метил-4-піримідиніл]-4-піперидинкарбоксамід	2,863
457		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-метил-[[6-[(3S)-3-метил-1-піперазиніл]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,823
458		'2-[[6-[3-(ацетиламіно)]-1-піролідиніл]-2-метил-4-піримідиніл]аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	2,78

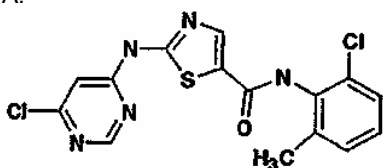
459		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[2-(1-метил-2-піролідиніл)етил]аміно]-2-метил-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,383
460		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-метил-6-[[5-метил-2-піразиніл]метил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,027
461		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-метил-6-[[2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)етил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,78

Приклад 462

Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



A.



Сполуку 462A одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 444A, за винятком того, що при цьому використовували 4,6-дихлорпіримідин.

В. Сполука, зазначена в заголовку

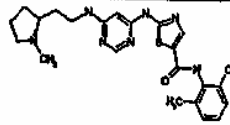
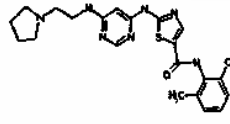
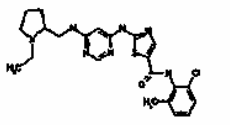
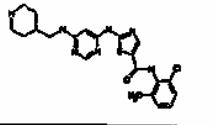
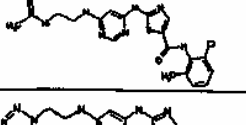
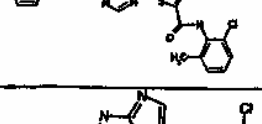
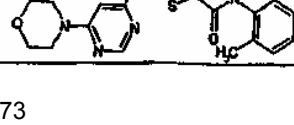
Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 444B, за винятком того, що замість сполуки 444A використовували сполуку 462A. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 2,533хв.

Приклади 463-472

Загальний процес

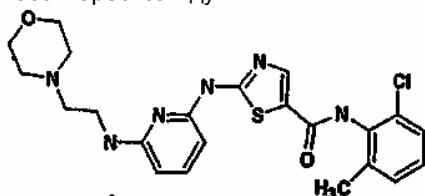
Сполуки від 463 до 472 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 444B шляхом заміщення відповідного аміну. Наведений в таблиці нижче параметр «HPLC Ret Time "B"» означає час утримання при HPLC-хроматографії в таких умовах: турбоколонка YMC S5 ODS 4,6×33мм, 2хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA) до 1хв. при 100% розчинника В, витрата елюенту 4мл/хв., довжина хвилі 220нм.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Час, хв.
463		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,527
464		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[2-(тетрагідро-2-оксо-1H-імідазол-1-іл)-етил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,797
465		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[метил[2-(метиламіно)етил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,137 В

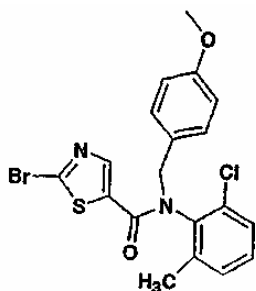
466		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[2-(1-метил-2-піролідиніл)етил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,113 В
467		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[2-(1-піролідиніл)етил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,150 В
468		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[1-етил-2-піролідиніл]метил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,237 В
469		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[4-піперидиніл]метил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,160 В
470		'2-[[6-[[2-(ацетиламіно)-етил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	2,457 В
471		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[2-(1Н-1,2,3-тіазол-1-іл)етил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,897
472		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-(4-морфолініл)-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,437

Приклад 473

Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



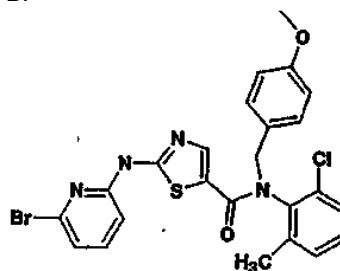
А.



До охолодженої до 0°C суспензії NaH (2,83г, 118ммоль) добавили сполуку 319А (31г, 93,5ммоль). Суміш перемішали протягом 45хв. при температурі 0°C, а потім добавили Bu_4NI (6,9г, 18,7ммоль) і додатково 4-метоксibenзилхлорид (18г, 115ммоль). Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш повільно охолодили оцтовою кислотою. Після цього

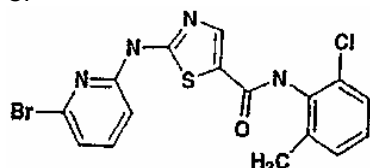
го у вакуумі видалили розчинник. До залишку добавили воду, і суміш нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO_3 . Далі суміш тричі екстрагували EtOAc , і об'єднані органічні шари промили водою, а потім насиченим розчином NaCl . Шар EtOAc концентрували у вакуумі, а залишок очистили на хроматографічній колонці, одержавши сполуку 473А (35г).

В.



До розчину сполуки 473А (0,5г, 1,1ммоль) у THF (50мл) повільно добавили NaH (0,13г, 5,5ммоль), а потім 2-бром-6-амінопіридин (0,76г, 4,4ммоль). Реакційну суміш гріли в посудині зі зворотним холодильником протягом 2год., після чого охолодили до кімнатної температури і, крім того, оцтовою кислотою. Розчинник видалили у вакуумі, до залишку добавили воду і гексан, і суміш перемішали при кімнатній температурі. Твердий осад відфільтрували, промили водою і Et_2O , одержавши сполуку 473В (0,48г).

C.



До розчиненої в TFA (5мл) сполуки 473B (0,48г) добавили анізол (2мл), а потім трифторметансульфокислоту (1мл). Реакційну масу перемішали при кімнатній температурі протягом 3год., а потім повільно добавили до перемішуваної суміші льоду з насиченим NaHCO_3 , Et_2O і CH_2Cl_2 . Холодну суміш перемішали протягом 1год., після чого твердий осад відфільтрували, промили водою, а

потім сумішшю $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. У результаті одержали сполуку 473C (0,344г). Час утримання при HPLC-хроматографії складав 3,85хв.

D. Сполука, зазначена в заголовку.

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 444B, за винятком того, що при цьому використовували сполуку 473C замість сполуки 444A. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 2,80хв.

Приклади 474-480

Загальний процес.

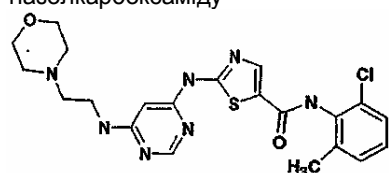
Сполуки від 474 до 480 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473D шляхом заміщення відповідного аміну.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
474		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[3-(4-морфолініл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,867
475		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[метил[3-(метиламіно)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,067
476		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[3-(3S)-3-метил-1-піперазиніл]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,827
477		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[3-(1H-імідазол-1-ілпропіл)аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,83
478		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[2-гідроксіетил]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,077
479		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]amino]-2-	2,093

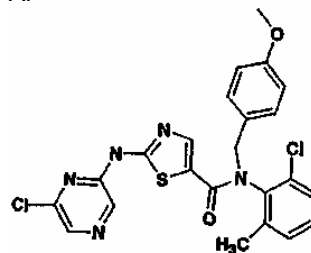
		піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	
480		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[4-морфолініл]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,727

Приклад 481

Одержання N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[2-{4-морфолініл}етил]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду

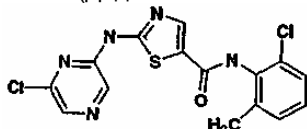


A.



Сполуку 481А одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473В, за винятком того, що замість 2-бром-6-амінопіридину використовували 2-хлор-6-амінопіразидин.

В. (Додатковий синтез сполуки 406)



Сполуку 406 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473С, за винятком того, що

замість сполуки 473В використовували сполуку 481А

С. Сполука, зазначена в заголовку

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 444В, за винятком того, що замість сполуки 444А використовували сполуку 406. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 2,69хв.

Приклади 482-486

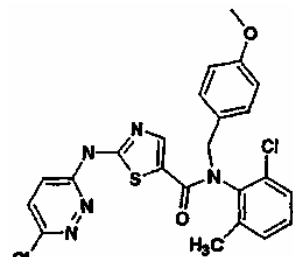
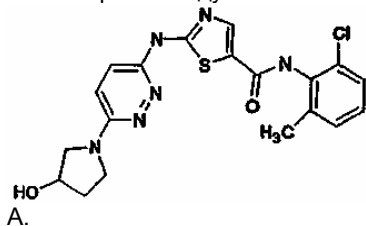
Загальний процес

Сполуки від 482 до 486 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 481С шляхом заміщення відповідного аміну.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
482		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-((3-морфолініл)пропіл)аміно]-2-піразиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,783
483		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-(4-морфолініл)-2-піразиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,57
484		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-((3S)-3-метил-1-піперазиніл)-2-піразиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,743
485		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-(3-гідрокси-1-піролідиніл)-2-піразиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	3,327
486		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-((1H-імідазол-1-іл)-2-піразиніл]аміно)-5-тіазолкарбоксамід	2,68

Приклад 487

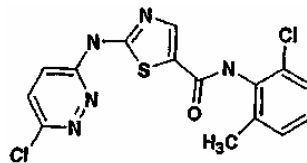
Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-(3-гідрокси-1-піролідил)-3-піридазиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 487А одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473В, за винятком того, що

замість 2-бром-6-амінопіридину використовували 3-хлор-5-амінопіридазин.

В.



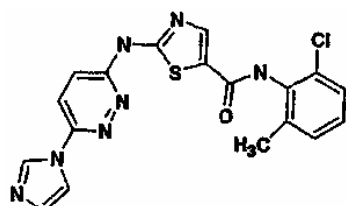
Сполуку 487В одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473С, за винятком того, що замість сполуки 473В використовували сполуку 487А

С. Сполука, зазначена в заголовку

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 444В, за винятком того, що при цьому замість сполуки 444А використовували сполуку 487В, а замість N-(2-аміноетил)морфоліну використовували 3-гідроксипіролідін. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 2,493хв.

Приклад 488

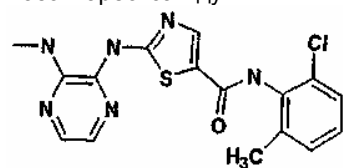
Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-(1H-імідазол-1-іл)-3-піридазиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



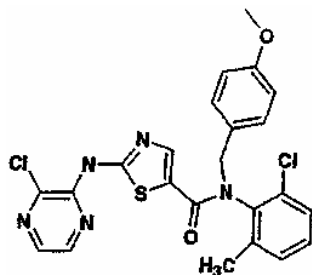
Сполуку 488 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 487С, за винятком того, що замість 3-гідроксипіролідину використовували імідазолу. Час утримання при HPLC-хроматографі складав 2,61хв.

Приклад 489

Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[3-(метиламіно)-2-піразиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



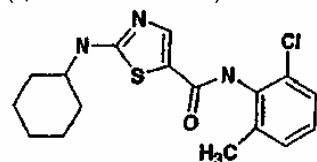
A.



Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
490		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[3-(3-гідрокси-1-піролідиніл)-2-піразиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,82

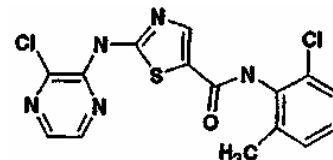
Приклад 495

Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-(циклогексиламіно)-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 495 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 444В, за винятком того, що

Сполуку 489А одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473В, за винятком того, що при цьому замість 2-бром-6-амінопіридину використовували 2-хлор-3-амінопіразин.



Сполуку 489В одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473С, за винятком того, що при цьому замість сполуки 473В використовували сполуку 489А.

С. Сполука, зазначена в заголовку

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 444В, за винятком того, що при цьому замість сполуки 444А використовували сполуку 489В, а замість N-(2-аміноетил)морфоліну використовували метиламін. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 2,81хв.

Приклади 490-494

Загальний процес

Сполуки від 490 до 494 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 489С і заміною відповідного аміну.

при цьому замість сполуки 444А використовували сполуку 319А, а замість N-(2-аміноетил)морфоліну використовували циклогексиламін. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 3,547хв.

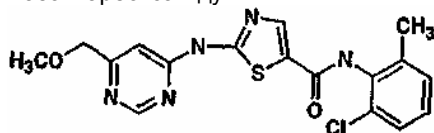
Приклади 496-500

Загальний процес

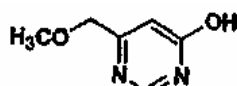
Сполуки від 496 до 500 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 495, використовуючи відповідний амін.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
496		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-(метиламіно)-5-тіазолкарбоксамід	2,357

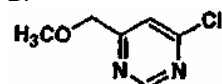
Приклад 501
Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-(метоксиметил)-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



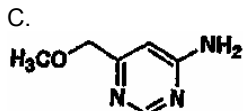
A.



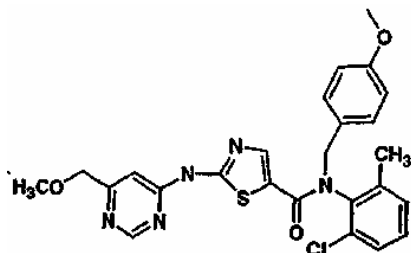
До суміші метил-4-метоксіяцетоацетату (14,6г, 0,1мол) і хлористоводневого формамідину (16,1г, 0,2мол) в 70мл сухого MeOH порціями добавили 25% розчин метоксиду натрію (70мл, 0,3мол) в MeOH. Одразу ж утворився білий осад. Реакційну суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 1год. Добавили оцтову кислоту (28,6мл, 0,5мол), і суміш концентрували у вакуумі. До залишку добавили воду, і суміш перенаситили NaCl та екстрагували EtOAc (п'ятикратно). Об'єднані екстракти просушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, одержавши 8,13 г сполуки 501A у вигляді твердої речовини жовтого кольору.



Суміш сполуки 501A (5,3г, 37,8ммоль) і POCl₃ (40мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2год. Суміш концентрували у вакуумі, і залишок вилили в суміш льоду з CH₂Cl₂. За допомогою концентрованої NH₄OH величину pH встановили в межах 6,5-7. Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (тричі), і об'єднані екстракти просушили над Na₂SO₄. Отриманий продукт концентрували у вакуумі і піддали флеш-хроматографії (CH₂Cl₂:EtOAc, 9:1) на силікагелі. У результаті одержали 5,33 г сполуки 501B у вигляді блідо-жовтого масла.



Суміш сполуки 501B (3,2г, 20ммоль) і NH₄OH (50мл) гріли при температурі 85°C У пробірці під тиском протягом 3год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували у вакуумі, а залишок розтерли з етером, одержавши 2,81г сполуки 501C у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.



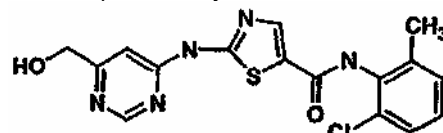
Сполуку 501D одержували зі сполуки 501C аналогічно процесу виготовлення сполуки 473B.

Е. Сполука, зазначена в заголовку

Зазначену в заголовку сполуку одержували зі сполуки 501D аналогічно процесу виготовлення сполуки 473C. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 3,25хв.

Приклад 502

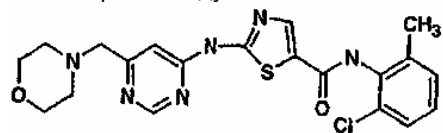
Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-(гідроксиметил)-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



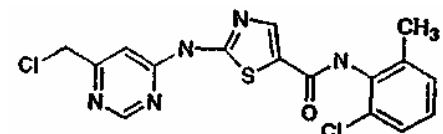
До розчину сполуки 501 (56мг, 0,144ммоль) в сухому CH₂Cl₂ (3,0мл), охолоджену до 0°C, добавили чистий BBr₃ (0,054мл, 0,574ммоль). Суміш перемішали протягом 1год. при кімнатній температурі. Повільно й обережно при 0°C добавили MeOH, й утворену суміш концентрували у вакуумі. До залишку добавили воду і довели pH до 7,0 насиченим розчином NaHCO₃. Білий залишок зібрали на фільтрі, промили сумішшю води з етером і просушили в умовах високого вакууму, одержавши 52мг сполуки 502 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 2,84хв.

Приклад 503

Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-(4-морфолінілметил)-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



A.



До суспензії сполуки 502 (44,2мг, 0,118ммоль) в 0,5мл сухого CH₂Cl₂ добавили тонілхлорид (0,086мл, 1,18ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5,0год. і після цього концентрували у вакуумі. Залишок був підданий азеотропному випаровуванню з CH₂Cl₂, у результаті чого була одержана сполука 503 у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

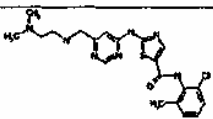
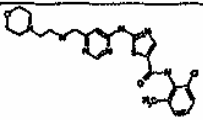
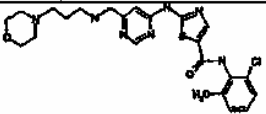
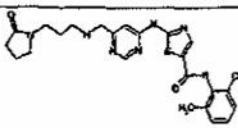
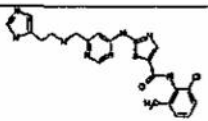
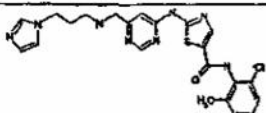
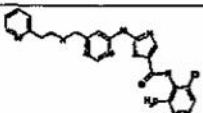
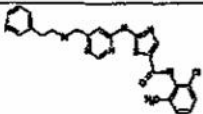
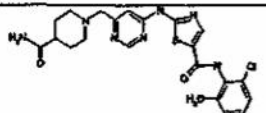
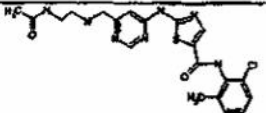
В. Сполука, зазначена в заголовку

Суміш сполуки 503A (20мг), морфоліну (0,014мл) і діізопропілетиламіну (0,09мл) в 0,5мл сухого діоксану гріли при 85°C протягом 4год. Утворений продукт концентрували у вакуумі і піддали флеш-хроматографії (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 95:5:0,5) на силікагелі, одержавши 15мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 2,52хв.

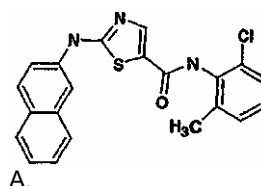
Приклади 504-513

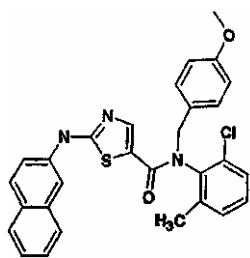
Загальний процес
Сполуки від 504 до 513 одержували зі сполуки
503А аналогічно процесу виготовлення сполуки

503. Сполуки за цими прикладами мають структуру, показану в таблиці нижче.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
504		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[[2-(диметиламіно)етил]аміно]метил]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,083
505		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]метил]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,593
506		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[[3-(4-морфолініл)пропіл]аміно]метил]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,163
507		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[[3-(2-оксо-1-піролідиніл)пропіл]аміно]метил]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,693
508		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[[2-(1Н-імідазол-4-ілетил)аміно]метил]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	2,143
509		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[[3-(1Н-імідазол-1-ілпропіл)аміно]метил]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,103 В
510		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[[2-(2-піридиніл)етил]аміно]метил]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,113 В
511		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[[2-(3-піридиніл)етил]аміно]метил]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,117 В
512		'1-[[6-[[5-[(2-хлор-6-метилфеніл)аміно]карбоніл]-2-тіазоліл]аміно]-4-піримідиніл]метил]-4-піперидинкарбоксамід	1,207 В
513		'2-[[6-[[[2-(ацетиламіно)етил]аміно]метил]-4-піримідиніл]аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	1,193 В

Приклад 514
Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-(2-нафталеніламіно)-5-тіазолкарбоксаміду





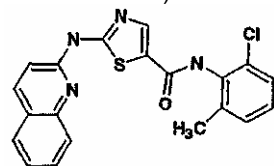
Сполуку 514А одержували зі сполуки 473А аналогічно процесу виготовлення сполуки 473В, за винятком того, що при цьому замість 2-бром-6-амінопіридину використовували 2-амінонафталін

В. Сполука, зазначена в заголовку

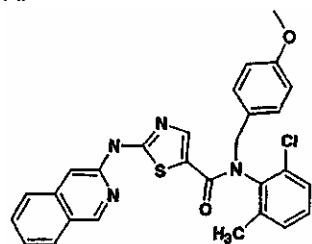
Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473С, за винятком того, що замість сполуки 473В використовували сполуку 514А. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 4,11хв.

Приклад 515

Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-(2-хінолініламіно)-5-тіазолкарбоксаміду



А.



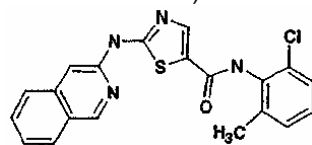
Сполуку 515А одержували зі сполуки 473А аналогічно процесу виготовлення сполуки 473В, за винятком того, що при цьому замість 2-бром-6-амінопіридину використовували 2-амінохінолін.

В. Сполука, зазначена в заголовку

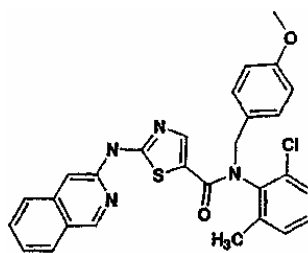
Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473С, за винятком того, що замість сполуки 473В використовували сполуку 515А. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 3,94хв.

Приклад 516

Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-(3-ізохінолініламіно)-5-тіазолкарбоксаміду



А.



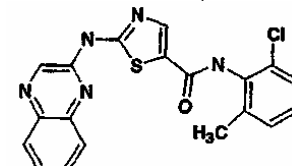
Сполуку 516А одержували зі сполуки 473А аналогічно процесу виготовлення сполуки 473В, за винятком того, що при цьому замість 2-бром-6-амінопіридину використовували 3-аміноізохінолін.

В. Сполука, зазначена в заголовку

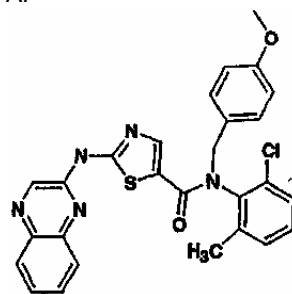
Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473С, за винятком того, що при цьому замість сполуки 473В використовували сполуку 516А. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 3,94хв.

Приклад 517

Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-(2-хіноксалініламіно)-5-тіазолкарбоксаміду



А.



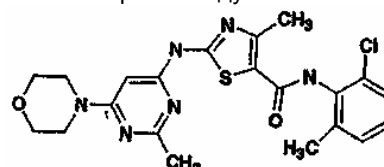
Сполуку 517А одержували зі сполуки 473А аналогічно процесу виготовлення сполуки 473В, за винятком того, що при цьому замість 2-бром-6-амінопіридину використовували 2-амінохіноксалин.

В. Сполука, зазначена в заголовку

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473С, за винятком того, що замість сполуки 473В використовували 517А. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 3,927хв.

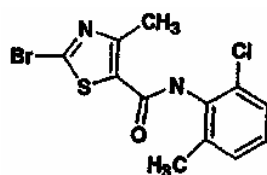
Приклад 518

Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-метил-2-[[[2-метил-6-(4-морфолініл)-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду

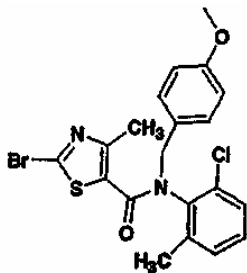


А.

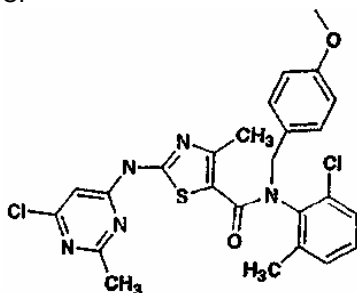
167



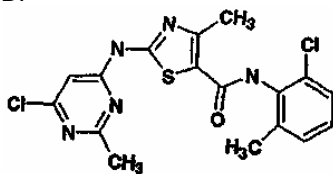
Сполуку 518A одержували зі сполуки 144 аналогічно процесу виготовлення сполуки 319A.
B.



Сполуку 518B одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473A, за винятком того, що замість сполуки 319A використовували сполуку 518A.
C.



Сполуку 518C одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473B, за винятком того, що при цьому замість сполуки 473A використовували сполуку 518B, а замість 2-аміно-6-бромпіридину використовували 4-аміно-6-хлор-2-метилпіримідин.
D.



Сполуку 518D одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473C, за винятком того, що замість сполуки 473B використовували сполуку 518C.

Е. Сполука, зазначена в заголовку

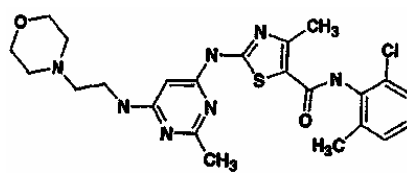
Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 444B, за винятком того, що замість сполуки 444A використовували сполуку 518D, а замість N-(2-аміноетил)морфоліну використовували морфолін. Час утримання при HPLC-хроматографі складав 3,397хв.

Приклад 519

Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-метил-2-[[2-метил-6-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]-4-піримідиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду

87456

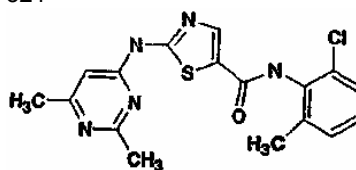
168



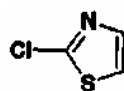
Сполуку 519 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 518E, за винятком того, що при цьому замість морфоліну використовували N-(2-аміноетил)морфолін. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 2,493хв.

Приклад 520

Альтернативний процес одержання сполуки 321

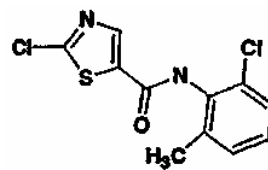


A.



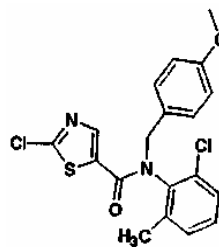
Сполуку 520A одержували із 2-амінотіазолу у відповідності з процесом, описаним у заявці GB 2 323 595A.

B.



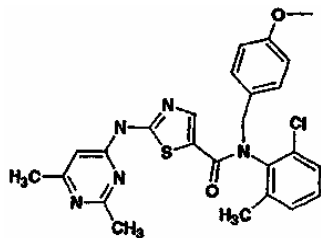
До розчину сполуки 520A (480мг, 4,0ммоль) в сухому THF (10мл), охолоджену до -78°C, за допомогою шприца по краплях добавили 2,5ммоль/л розчин n-BuLi (1,68мл, 4,2ммоль) у гексані, підтримуючи температуру вмісту нижче -75°C. Після завершення добавлення утворюється суспензія бежевого кольору. Реакційну суміш перемішали протягом 15хв. при -78°C. Добавили розчин 2-хлор-6-метилфенілізоціанату (0,6мл, 4,4ммоль) в 5мл сухого THF і реакційну суміш перемішували протягом ще 2,0год. при -78°C. Після цього до суміші добавили насичений розчин NH₄Cl (10мл), розподілили її між EtOAc і водою і екстрагували EtOAc (двічі). Об'єднані екстракти просушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Після рекристалізації із суміші EtOAc/гексан одержали 0,99г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді біло-жовтих кристалів.

C.



Сполуку 520C одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473A, за винятком того, що

при цьому замість сполуки 319А використовували сполуку 520В.
D.

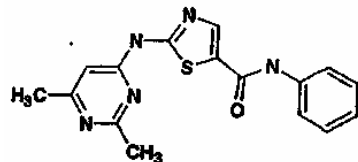


Сполуку 520D одержували зі сполуки 520С аналогічно процесу виготовлення сполуки 473В.

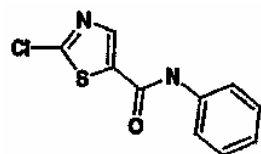
Е. Сполука, зазначена в заголовку. Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473С.

Приклад 521

Одержання 2-[(2,6-диметил-4-піримідиніл)аміно]-N-феніл-5-тіазолкарбоксаміду

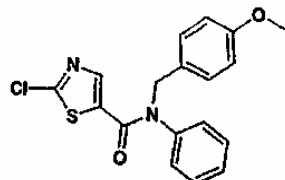


A.



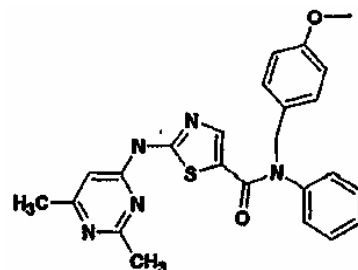
Сполуку 521А одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 520В, за винятком того, що при цьому замість 2-хлор-6-метилфенілізоціанату використовували фенілізоціанат.

B.



Сполуку 521В одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473А, за винятком того, що замість сполуки 319А використовували сполуку 521А.

C.



Сполуку 521С одержували зі сполуки 521В аналогічно процесу виготовлення сполуки 473В.

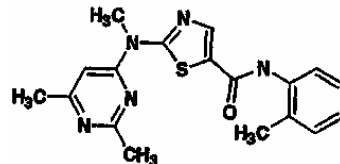
D. Сполука, зазначена в назві

Зазначену в назві сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473С. Час

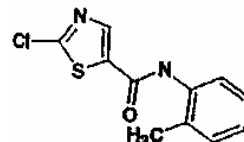
утримання при HPLC-хроматографії складав 1,3хв. (процес В).

Приклад 522

Одержання 2-[(2,6-диметил-4-піримідиніл)метиламіно]-N-(2-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду

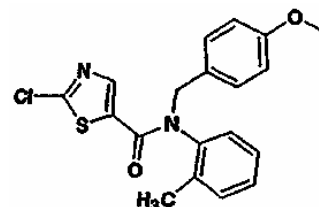


A.



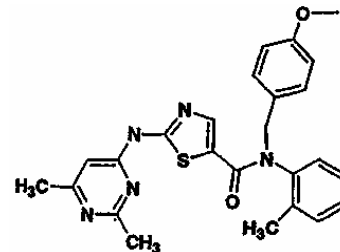
Сполуку 522А одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 520В, за винятком того, що при цьому замість 2-хлор-6-метилфенілізоціанату використовували 2-метилфенілізоціанат.

B.



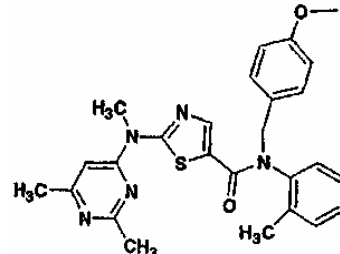
Сполуку 522В одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473А, за винятком того, що при цьому замість сполуки 319А використовували сполуку 522А.

C.



Сполуку 522С одержували зі сполуки 522В аналогічно процесу виготовлення сполуки 473В.

D.



До розчину сполуки 522С (280мг, 0,61ммоль) у 2мл DMF при кімнатній температурі добавили гідрід натрію (60% у маслі; 40мг, 1ммоль). Після перемішування протягом 30хв. добавили йодометан (0,2мл, 3ммоль), і суміш перемішали протягом ще 4год. Після розподілу реакційної суміші між етилацетатом (50мл) і водою (50мл) органічний шар

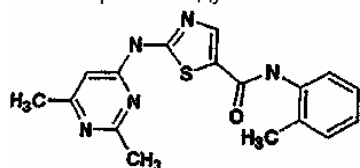
промили водою (2×50мл) і соляним розчином (50мл). продукт просушили (MgSO₄) і концентрували, одержавши масло, котре піддали хроматографії на колонці 2,5×15см з силікагелем, використовуючи як елюент суміш 50-75% етилацетат/гексан. Чисті фракції концентрували, і залишок кристалізували із суміші етилацетат/гексан, одержавши 100мг сполуки 522D у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Е. Сполука, зазначена в назві

Зазначену в назві сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473С. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 1,21хв. (метод В).

Приклад 523

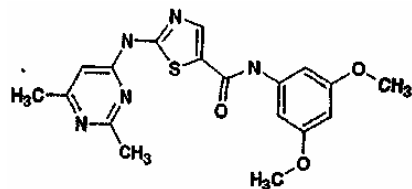
Одержання '2-[(2,6-диметил-4-піримідиніл)аміно]-N-(2-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксаміду



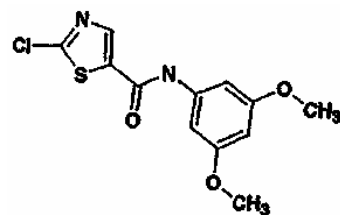
Сполуку 523 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473С, за винятком того, що при цьому замість сполуки 473В використовували сполуку 522С. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 1,24хв. (процес В).

Приклад 524

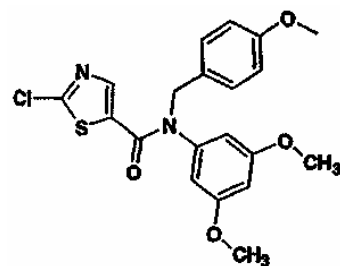
Одержання 'N-(3,5-диметоксифеніл)-2-[(2,6-диметил-4-піримідиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



А.



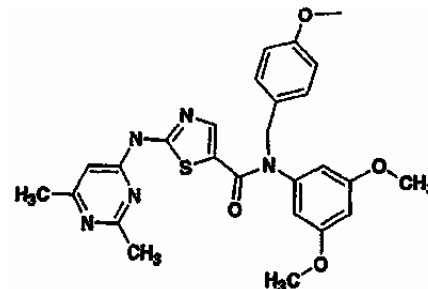
Сполуку 524А одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 520В, за винятком того, що при цьому замість 2-хлор-6-метилфенілізоціанату використовували 3,5-диметоксифенілізоціанат.



Сполуку 524В одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473А, за винятком того, що

замість сполуки 319А використовували сполуку 524А.

С.



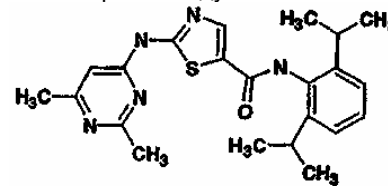
Сполуку 524С одержували зі сполуки 524В аналогічно процесу виготовлення сполуки 473В.

Д. Сполука, зазначена в заголовку

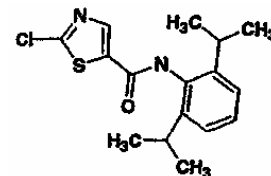
Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473С, за винятком того, що при цьому замість сполуки 473В використовували сполуку 524С. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 1,28хв. (процес В).

Приклад 525

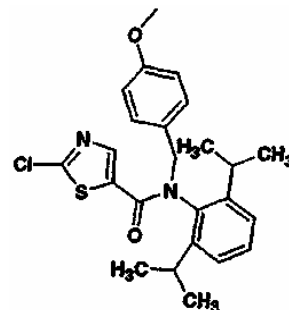
Одержання 'N-[2,6-біс(1-метилетил)феніл]-2-[(2,6-диметил-4-піримідиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



А.

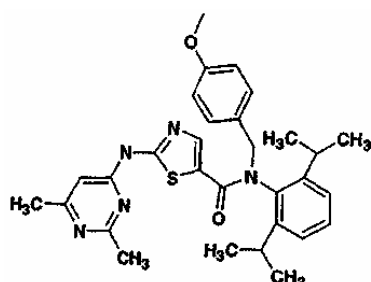


Сполуку 525А одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 520В, за винятком того, що при цьому замість 2-хлор-6-метилфенілізоціанату використовували 2,2-діізопропілфенілізоціанат.



Сполуку 525В одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473А, за винятком того, що замість сполуки 319А використовували сполуку 525А.

С.



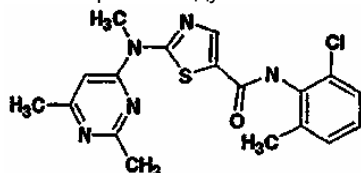
Сполуку 525С одержували зі сполуки 525В аналогічно процесу виготовлення сполуки 473В.

D. Сполука, зазначена в заголовку

Зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 473С, за винятком того, що при цьому замість сполуки 473В використовували сполуку 525С. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 1,6хв. (процес В)

Приклад 526

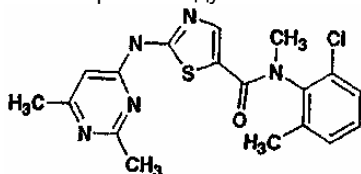
Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(2,6-диметил-4-піримідиніл)метиламіно]-5-тіазолкарбоксаміду



Суміш сполуки 321 (110мг, 0,29ммоль), карбонату калію (138мг, 1ммоль) і йодометану (0,06мл, 1ммоль) в DMF перемішали протягом 2год. при кімнатній температурі. Після розподілення суміші між етилацетатом (25мл) і водою (25мл) органічний шар промили водою (2×25мл) і соляним розчином (25мл). Продукт просушили (MgSO₄) і концентрували, одержавши масло, котре піддали хроматографії на колонці 2,5×15см з силікагелем, використовуючи як елюент 1-4% суміш MeOH/CH₂Cl₂. Фракції, що містили сполуку 526, зібрали, одержавши 20мг цільового продукту. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 1,3хв. (процес В).

Приклад 527

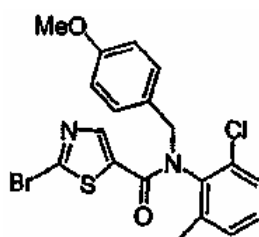
Одержання 'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(2,6-диметил-4-піримідиніл)аммо]-N-метил-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 527 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 526, за винятком того, що зібрані фракції, що містили сполуку 527, дали 60мг продукту. Час утримання при HPLC-хроматографії складав 1,23хв. (процес В).

Приклад 528

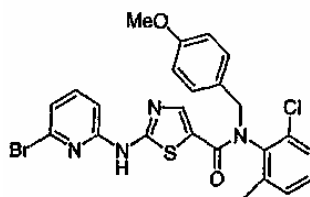
Одержання 2-бром-N,N'-(2-хлор-6-метилфеніл)-(4-метоксбензил)-5-тіазолкарбоксаміду



До охолодженого (0°C) розчину 2-хлор-6-метиланіліну (2,86мл, 23,3ммоль, 1,1екв.) в THF за допомогою шприца по краплях добавили 1,0ммоль/л розчин біс(триметилсиліл)аміду натрію (42,2мл, 42,2ммоль, 2,00екв.). Гомогенний розчин залишили перемішуватися протягом 5хв., а потім до нього за допомогою канюлі добавили розчин етил-2-бром-5-тіазолкарбоксилату (5,0г, 21,1ммоль, 1,0екв., одержаного аналогічно процесу виготовлення сполуки 319А) в THF. Розчин залишили перемішуватися протягом 15хв., яких було достатньо для того, щоб TLC (тонкошарова хроматографія) показувала повну відсутність вихідного матеріалу. Після цього до суміші добавили 4-метоксбензилхлорид (7,15мл, 52,7ммоль, 2,5екв.) і каталітичну кількість йодиду тетрабутиламонію (1,56г, 4,22ммоль, 0,2екв.). Гомогенну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували у вакуумі. Залишок розподілили між етилацетатом і водою, органічні екстракти промили соляним розчином і просушили над Na₂SO₄. Після фільтрації і видалення розчинника продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії (10-20% етилацетат у гексані), одержавши зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини золотистого кольору (47%).

Приклад 529

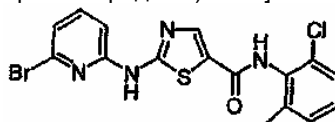
Одержання N,N'-(2-хлор-6-метилфеніл)-(4-метоксбензил)-2-[6-бром-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 529 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 319В, за винятком того, що при цьому як реагенти використовували сполуку 528 і 6-бром-2-амінопіридин.

Приклад 530

Одержання N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(6-бром-2-піридиніл)аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 529 (0,5г, 0,919ммоль, 1,0екв.) розчинили в 5мл трифтороцтової кислоти, і при кімнатній температурі добавили 2мл анізолу і 1мл трифторметансульфокислоти. Утворений темно-червоний гомогенний розчин перемішували протягом ночі, і реакцію зупинили обережним виливанням розчину в суміш льоду з бікарбонатом натрію.

Із суміші відфільтрували білий продукт, який по-
слідовно промили водою, сумішшю гексан/етер 1:1
і етером, отримавши в результаті зазначену в за-
головку сполуку (41%).

Приклади 531-538

Загальний процес

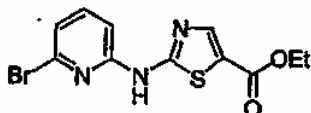
Сполуки 531-538 одержували у відповідності з
таким процесом. До пробірки ємністю 1 аптекарсь-
ку унцію (приблизно 3,9г) помістили сполуку 530 і з
надлишком амін. Пробірку нагріли до 90°C і ви-
тримали при цій температурі протягом ночі. Зали-
шок очистили за допомогою HPLC з оберненою

фазою, одержавши чисту сполуку. У випадку при-
кладів 531-555 зазначений у таблиці нижче пара-
метр «HPLC Ret Time» являє собою час утриман-
ня при HPLC (рідинній хроматографії високого
розрізнення), визначений в таких умовах: колонка
YMC ODS-A C18 S7 3,0×50мм, 2хв. градієнт, почи-
наючи від 100% розчинника А (10% MeOH, 90%
H₂O, 0,1% TFA) до 100% розчинника В (90% Me-
OH, 10% H₂O, 0,1% TFA), витрата елюенту
5мл/хв., довжина хвилі 220нм.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
531		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[4-(2-фуранілкарбоніл)-1-піперазиніл]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,56
532		'2-[[6-[[3-(1H-бензімідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	1,41
533		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[4-(1H-імідазол-1-іл)бутил]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,24
534		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[5-(1H-імідазол-1-іл)пентил]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,25
535		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[3-(4-метил-1-піперазиніл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,14
536		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[4-(1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,29
537		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[[6-(1H-імідазол-1-іл)гексил]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,27
538		'N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[6-[(3-1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,24

Приклад 539

Одержання етил-2-[(6-бром-2-піридиніл)аміно]-
5-тіазолкарбоксаміду



Сполуку 539 одержували аналогічно процесу
виготовлення сполуки 319В, за винятком того, що
при цьому як реагенти використовували 2-бром-5-
тіазолкарбоксилат і 6-бром-2-амінопіридин.

Приклади 540-550

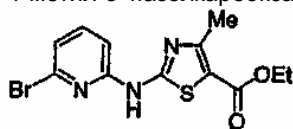
Загальний процес

Сполуки 540-550 одержували у відповідності з
таким загальним процесом. Сполуку 539 сконден-
совували з відповідним аніліном так, як описано у
Прикладі 528, одержуючи відповідний N-(4-
метоксибензил)амід. Проміжний бромпіридин при-
водили у взаємодію з N-(3-амінопропіл)імідазолом
аналогічно з Прикладами 531-538, у результаті
чого утворювався відповідний діамінопіридин. Ці-
льові сполуки 540-550 одержували після видален-
ня із утвореного діамінопіридину 4-
метоксибензильної групи способом, описаним у
Прикладі 530, і очищення отриманого продукту
методом HPLC з оберненою фазою.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
540		'2-[[6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-N-(4-метоксифеніл)-5-тіазолкарбоксамід	1,12
541		'2-[[6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-N-(4-феноксифеніл)-5-тіазолкарбоксамід	1,48
542		'N-(4-хлорфеніл)-2-[[6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,31
543		'2-[[6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-N-[1-(фенілметил)-1H-імідазол-5-іл]-5-тіазолкарбоксамід	1,34
544		'N-(4-етилфеніл)-2-[[6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,18
545		'N-(2,6-диметоксифеніл)-2-[[6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,11
546		'N-(2,6-диметоксифеніл)-2-[[6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,06
547		'2-[[6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-N-феніл-5-тіазолкарбоксамід	1,06
548		'2-[[6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-N-(2-метилфеніл)-5-тіазолкарбоксамід	1,11
549		'N-(2-хлорфеніл)-2-[[6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,16
550		'N-(2,6-діетилфеніл)-2-[[6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,29

Приклад 551

Одержання етил-2-[(6-бром-2-піридиніл)аміно]-4-метил-5-тіазолкарбоксаміду

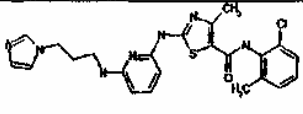
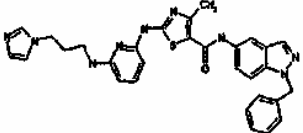


Сполуку 551 одержували аналогічно процесу виготовлення сполуки 319В, за винятком того, що

при цьому як реагенти використовували етил-2-бром-4-метил-5-тіазолкарбоксилат і 6-бром-2-амінопіридин.

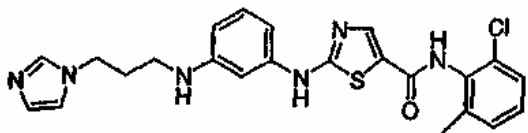
Приклади 552 і 553

Сполуки 552 і 553 одержували аналогічно процесу виготовлення сполук 540-550, за винятком того, що при цьому як вихідний матеріал використовували сполуку 551

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
552		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-4-метил-5-тіазолкарбоксамід	1,19
553		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-піридиніл]аміно]-4-метил-N-[1-(фенілметил)-5-тіазолкарбоксамід	1,35

Приклад 554

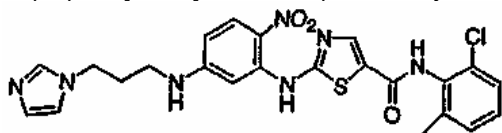
Одержання N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]феніл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



Розчин сполуки 528 (0,127г, 0,281ммоль, 1,0екв.) і 3-[N,N-(трет-бутоксикарбоніл)-(3-амінопропіл)імідазол]-1,3-фенілендіаміну (0,178г, 0,563ммоль, 2,0екв.) в 0,2мл DMSO гріли при 120°C в герметично закритій пробірці протягом ночі. Після очистки методом препаративної HPLC з оберненою фазою і зняття захисту способом, застосованим для сполуки 530, одержали сполуку 554.

Приклад 555

Одержання N-(2-хлор-6-метилфент)-2-[[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-2-нітрофеніл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



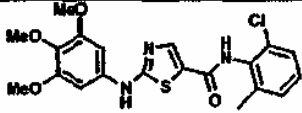
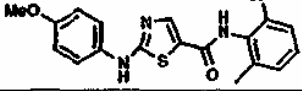
До розчину 2,4-дифторнітробензолу (0,400мл, 3,65ммоль, 1,0екв.) в ацетонітрилі добавили K₂CO₃ (0,605г, 4,38ммоль, 1,20екв.) і твердий етиламін-5-тіазолкарбоксилат (0,628г, 3,65ммоль, 1,0екв.). Гетерогенну суміш в герметично закритій посудині нагріли до 120°C і витримали при цій температурі протягом ночі. Розчин профільтрували, а потім концентрували у вакуумі. Після очистки методом флеш-хроматографії одержали етил-2-[(3-фтор-6-нітро-1-феніл)аміно]-5-тіазолкарбоксилат у вигляді твердої речовини жо-

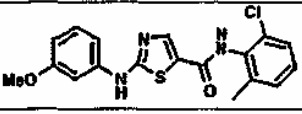
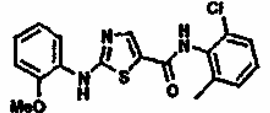
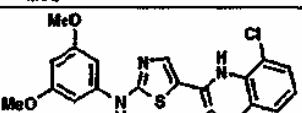
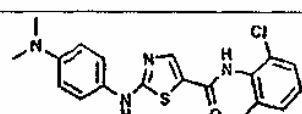
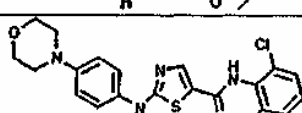
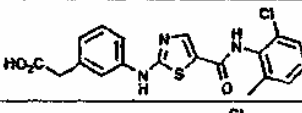
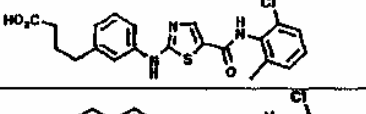
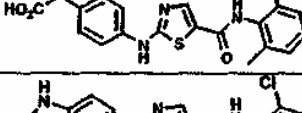
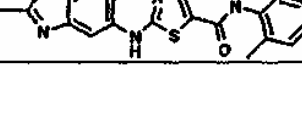
втого кольору (9%). Цю проміжну сполуку за допомогою способу, описаного для сполуки 528, об'єднали з 2-хлор-6-метиланіліном, одержавши N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[[3-(фтор-6-нітро-1-феніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід (21%). Сполуку 555 одержали шляхом приведення у взаємодію при 80°C цієї проміжної сполуки з узятим у надлишковій кількості N-(амінопропіл)імідазолом з наступною очисткою методом препаративної HPLC з оберненою фазою.

Приклади 556-566

Загальний процес

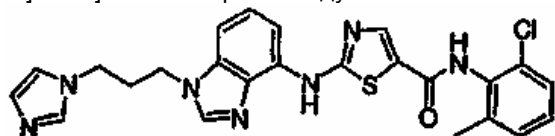
Сполуки 556-566 були одержані у відповідності з таким процесом. Суміш 2-бром-N-[2-хлор-6-метилфеніл]-5-тіазолкарбоксаміду 319A, аніліну (1екв.), 1,0н. водного розчину HCl (0,5екв.) у n-BuOH гріли при 120°C в герметично закритій посудині протягом ночі. Після цього суміш розбавили метанолом, і утворений продукт виділили методом препаративної HPLC (колонка YMC S5 ODS 30×100мм, елювання двома сумішами розчинників (суміш A: 10% MeOH, 90% води і 0,1% TFA; суміш B: 90% MeOH, 10% води і 0,1% TFA). У випадку анілінів, заміщених карбокисотною групою, реакційну суміш обробляли 1н. водним розчином NaOH (5екв.) протягом ночі, після чого проводили остаточну очистку продукту за допомогою HPLC-хроматографії. Зазначений у таблиці нижче параметр «HPLC Ret Time» являє собою час утримання при HPLC (рідинній хроматографії високого розрізнення), визначений в таких умовах: колонка YMC S5 ODS 4,6×30мм (для 556-560) або YMC S7 ODS 3×50мм (для 561-566), 2хв. градієнт, починаючи від 100% розчинника A (10% MeOH, 90% H₂O, 0,1% TFA) до 100% розчинника B (90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA), витрата елюенту 5мл/хв., довжина хвилі 220нм.

Приклад №	Структура сполуки	Назва сполуки	HPLC Ret Time, хв.
556		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[[3,4,5-триметоксифеніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,63
557		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[[4-метоксифеніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,63

558		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(3-метоксифеніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,70
559		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(2-метоксифеніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,65
560		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(3,5-диметоксифеніл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,55
561		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[4-(диметиламіно)феніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,25
562		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[4-(4-морфолініл)феніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,24
563		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[3-(карбоксиметил)феніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,36
564		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[3-(3-карбоксипропіл)феніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,48
565		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[4-(карбоксиметил)феніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,35
566		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(2-метил-1H-бензімідазол-5-іл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід	1,27

Приклад 567

Одержання N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[1-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-1H-бензімідазол-4-іл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду

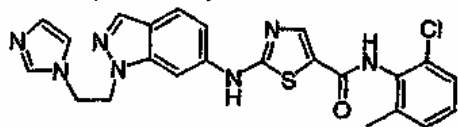


Суміш 1-бром-3-хлорпропану (10мл, 0,1ммоль), імідазолу (6,81г, 0,1ммоль) в етаноловому розчині NaOEt (41,3мл, 21%(мас), 1,1ммоль) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1год. Після охолодження до кімнатної температури суміш профільтрували, а залишок на фільтрі промили EtOH. Розчинник із фільтрату видалили, одержавши сирий 3-хлор-1-(імідазо-1-іл)пропан у вигляді масла. Частина сирого хлориду (1,07г, 7,4ммоль) добавили до суміші 4-нітробензімідазолу (1,09г, 6,66ммоль) і NaH (293мг, 60% у маслі, 8,14ммоль) в DMF (15мл). Після нагрівання при 60°C протягом ночі а потім при 75°C протягом 3год. розчинник видалили. Залишок розподілили між водою і сумішшю 10% MeOH у DCM. Органічну фазу відокремили, просуши-

ли (Na₂SO₄), і розчинники видалили. Після радіальної хроматографії (4мм пластина силікагелю, елюювання зі ступінчастим градієнтом DCM, що містив 2, 3, 4,...10% MeOH) одержували головний продукт, 1-[3-імідазо-1-ілпропіл]-4-нітробензімідазол, у вигляді твердої речовини (513мг, 28%). Суміш цього продукту (250мг) і 10% паладію на деревному вугіллі (200мг) в EtOH (10мл) в атмосфері водню (балон) інтенсивно перемішували протягом 1год. Після видалення фільтруванням каталізатора і розчинника під зниженим тиском одержували сирий 4-аміно-1-[3-імідазо-1-ілпропіл]бензімідазол у вигляді твердої речовини. Частина цього продукту (46мг, 0,191ммоль) добавляли до суміші сполуки 319A (63мг, 1екв.), водного розчину HCl (0,24мл, 1,0моль/л, 1,25екв.) у n-BuOH (1мл). Цю суміш гріли в герметично закритій посудині при 120°C протягом 44год. Після охолодження до кімнатної температури виділяли сполуку 567 за допомогою препаративної HPLC-хроматографії (Час утримання при HPLC-хроматографії (YMC ODS S5 4,6×30мм) складав 1,20хв.).

Приклад 568

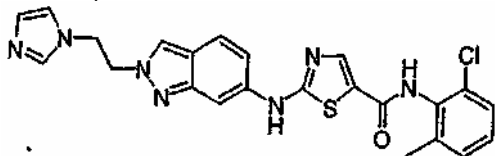
Одержання N-(2-хлор-6-метилфент)-2-[[1-[2-(1H-імідазол-1-іл)етил]-1H-індазол-6-іл]аміно]-5-тіазолкарбоксаміду



Суміш 1-бром-2-хлоретану (4,6мл, 0,055моль), імідазолу (3,40г, 0,055моль) в етаноловому розчині NaOEt (19мл, 21%(мас), 1екв.) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1год. Після охолодження до кімнатної температури суміш профільтрували, а залишок на фільтрі промили EtOH. Розчинник із фільтрату видалили, одержавши сирий 3-хлор-1-(імідазо-1-іл)етан. Частиину сирого хлориду (2,24г, 17,2ммоль) добавили до суміші 6-нітроіндазолу (1,63г, 10,0ммоль), K₂CO₃ (1,50г, 1,1екв.) і KI (1,70г, 1,1екв.) в DMF (15мл). Після нагрівання при температурі 70°C протягом ночі, а потім при 90°C протягом 4год. розчинник видалили. Залишок розподілили між водою і сумішшю 5% MeOH в DCM. Органічну фазу відокремили, просушили (Na₂SO₄), і розчинники видалили. Після радіальної хроматографії (4мм силікагелю, елюювання зі ступінчастим градієнтом DCM, що містив 0, 1, 2% MeOH) одержали 659мг 1-[2-імідазо-1-ілетил]-6-нітроіндазолу і 450мг ізомеру, 2-[2-імідазо-1-ілетил]-6-нітроіндазолу. Суміш 1-[2-імідазо-1-ілетил]-6-нітроіндазолу (650мг) і 10% паладію на деревному вугіллі (600мг) в EtOH (10мл) в атмосфері водню (балон) інтенсивно перемішали протягом 1год. Після видалення фільтруванням каталізатора і розчинника під зниженим тиском одержали сирий 6-аміно-1-[3-імідазо-1-ілетил]індазол у вигляді твердої речовини. Частиину цього продукту (68,1мг, 1,5екв.) добавили до суміші сполуки 556 (99,3мг, 0,3ммоль) і водного розчину HCl (0,45мл, 1,0М, 1,5екв.) в n-BuOH (1,5мл). Суміш гріли в герметично закритій посудині при 120°C протягом 44год. Після охолодження до кімнатної температури виділили сполуку 568 за допомогою препаративної HPLC-хроматографії. (Час утримання при HPLC-хроматографії (YMC ODS S7 3×50мм) складав 1,31хв.).

Приклад 569

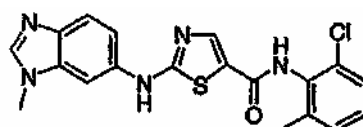
N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-[2-(1H-імідазол-1-іл)етил]-2H-індазол-6-іл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід.



Використовуючи як вихідний матеріал ізомерний 2-[2-імідазо-1-ілетил]-6-нітроіндазол і процес, аналогічний процесу виготовлення сполуки 568, була одержана сполука 569. (Час утримання при HPLC-хроматографії (YMC ODS S7 3×50мм) складав 1,28хв.).

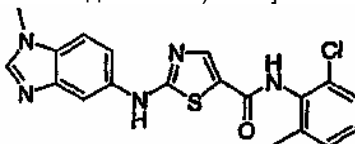
Приклад 570

N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(1-метил-1H-бензімідазол-6-іл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід



Приклад 571

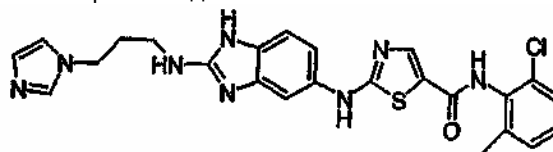
N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[(1-метил-1H-бензімідазол-5-іл)аміно]-5-тіазолкарбоксамід



Використовуючи як вихідні матеріали 5-нітробензімідазол і йодистий метил, і процеси, аналогічні процесам виготовлення сполук 557 і 558, були одержані сполука 570 (час утримання при HPLC-хроматографії (YMC ODS S7 3×50мм) складав 1,23хв.) і сполука 571 (час утримання при HPLC-хроматографії (YMC ODS S7 3×50мм) складав 1,23хв.).

Приклад 572

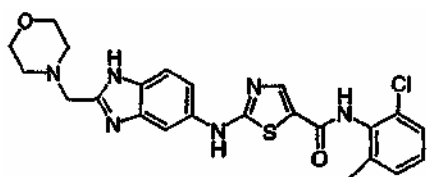
N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-1H-бензімідазол-5-іл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід



Суміш 2-хлор-5-нітробензімідазолу (985мг, 5,0ммоль) і 1-(3-амінопропіл)імідазолу (1,8мл, 3екв.) в толуолі (15мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5год. Реакційну суміш розподілили між EtOAc і соляним розчином, осад зібрали на фільтрі. Після флеш-хроматографії цього продукту (силікагель; елюювання зі ступінчастим градієнтом сумішами DCM, що містили 1, 2, 3,... 10% MeOH) одержали 2-[3-[імідазол-1-іл]пропіламіно]-5-нітробензімідазол (550мг) у вигляді твердої речовини. Продукт об'єднали з 10% Pd на деревному вугіллі (500мг), суспендували в EtOH і перемішували в атмосфері водню (балон) протягом ночі. Після видалення фільтруванням каталізатора і видалення розчинника під зниженим тиском одержали сирий 5-аміно-2-[3-імідазо-1-ілпропіламіно]бензімідазол у вигляді твердої речовини. Частиину цієї речовини (77мг, 0,3ммоль) добавили до суміші сполуки 319A (99мг, 1,0екв.), водного розчину HCl (0,6мл, 1,0М, 2екв.) і n-BuOH (1,5мл). Продукт гріли в герметично закритій посудині при 120°C протягом 20год. Після охолодження до кімнатної температури виділили сполуку 572 методом препаративної HPLC-хроматографії (час утримання при HPLC-хроматографії (YMC ODS S7 3×50мм) складав 1,20хв.).

Приклад 573

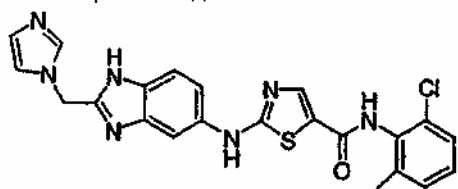
N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-(4-морфолінілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід



Суміш 3,4-діамінонітробензолу (15,3г, 0,10ммоль) і хлороцтової кислоти (14,18г, 1,5екв.) в 5,0н. водному розчині HCl (80мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш профільтрували через целіт і фільтрат витримували при 0°C протягом 2 днів. Утворені кристали зібрали і рекристалізували із суміші EtOH і води, одержавши 7,2г гідрохлориду 2-хлорметил-5-нітробензімідазолу. Частину цієї солі (528мг, 2,13ммоль) і морфолін (1,31мл, 7екв.) в толуолі (15мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш профільтрували, і осад на фільтрі промили толуолом. Після видалення розчинника одержали сирий 2-[N-морфолінілметил]нітробензімідазол у вигляді масла. Частину цього продукту (657мг) і 10% паладію на деревному вугіллі (650мг) в EtOH (10мл) перемішали протягом ночі в атмосфері водню (балон). Після видалення фільтруванням каталізатора і розчинника одержали сирий 5-аміно-2-[N-морфолінілметил]бензімідазол у вигляді масла. Частину цього продукту об'єднали зі сполукою 556, як описано у випадку сполуки 570, одержавши в результаті сполуку 573 (час утримання при HPLC-хроматографії (YMC ODS S7 3×50мм) складав 0,92хв.).

Приклад 574

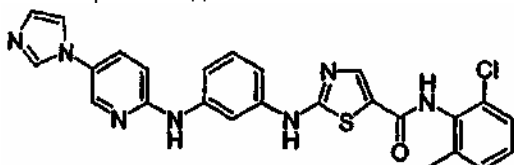
N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[2-(1H-імідазол-1-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід



Використовуючи як вихідні матеріали імідазол і 2-хлорметил-5-нітробензімідазол і процес, аналогічний процесу виготовлення сполуки 570, була одержана сполука 574 (час утримання при HPLC-хроматографії (YMC ODS S7 3×50мм) складав 1,17хв.).

Приклад 575

N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[3-[[5-(1H-імідазол-1-іл)-2-піридиніл]аміно]феніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід

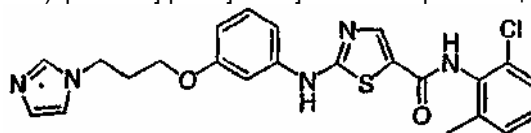


Суміш 3-нітроаніліну (2,91г, 21,1ммоль) і 2,5-дібромпіридину (5,0г, 1екв.) гріли при 185°C протягом 1год. Після охолодження до кімнатної тем-

ператури твердий продукт роздрібнили та обробили сумішшю насиченого водного розчину NaHCO₃ і 10% MeOH у DCM. Суспендований твердий продукт зібрали на фільтрі і промили невеликою кількістю 10% MeOH в DCM, а потім водою, одержавши після сушки 3,72 г сирого N-15-бромпіридин-2-іл]-5-нітроаніліну. Частину цього продукту (500мг, 1,70ммоль) об'єднали з імідазолом (116мг, 1екв.), CuI (81мг, 0,25екв.) і K₂CO₃ (235мг, 1екв.) у DMF (2мл), 1 суміш гріли при 130°C протягом 2 днів. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видалили, а залишок розподілили між водою і сумішшю 20% MeOH у DCM. Органічну фазу видалили, просушили (Na₂SO₄), а розчинники видалили, одержавши сирий N-[5-імідазо-1-іл]піридин-2-іл]-5-нітроанілін у вигляді твердої речовини. Цей продукт змішали з 10% паладію на деревному вугіллі (650мл) в EtOH і витримали в атмосфері водню протягом 1,5год. Після видалення каталізатора, а потім розчинника одержали сирий N-[5-імідазо-1-іл]піридин-2-іл]-5-аміноанілін. Продукт очистили методом радіальної хроматографії (4мм силікагель, елюювання зі ступінчастим градієнтом DCM, що містив 1, 2, 3,... 6% MeOH). Отриману похідну аніліну об'єднали зі сполукою 319A, як описано у випадку сполуки 570, одержавши в результаті сполуку 575 (час утримання при HPLC-хроматографії (YMC ODS S5 4,6×30мм) складав 1,42хв.).

Приклад 576

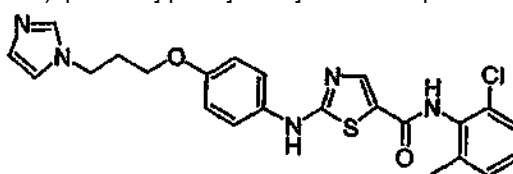
N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[3-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропокси]феніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід



i

Приклад 577

N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[4-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропокси]феніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід

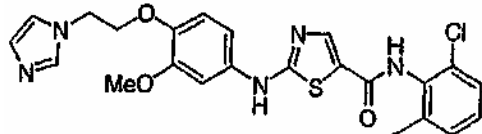


Суспензію 3-нітрофенолу (837мг, 6,02ммоль), 1-хлор-3-(імідазол-1-іл)пропану (871мг, 1екв.), K₂CO₃ (3,3г, 4екв.) і NaI (1,0г, 1,1екв.) у DMF гріли при 120°C протягом 6год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш профільтрували, і залишок на фільтрі промили DMF. Розчинник видалили із фільтра, а залишок піддали хроматографії (радіальна хроматографія, 4мм пластина силікагелю, елюювання зі ступінчастим градієнтом DCM, що містив 0, 1, 2, 5, 7,5% MeOH), одержавши 400мг 3-[імідазол-1-ілпропокси]нітробензолу. Продукт обробили 10% паладію на деревному вугіллі (400мл) в EtOH в атмосфері водню протягом 4год. Після видалення каталізатора, а потім розчинника одержали 3-

[імідазол-1-ілпропокси]анілін. Продукт об'єднали з сполукою 319А, як описано у випадку сполуки 570, отримавши в результаті сполуку 576 (час утримання при HPLC-хроматографії (YMC ODS S5 4,6×30мм) складав 1,33хв.). Аналогічно процесу виготовлення сполуки 576 була одержана сполука 577 із 4-нітрофенолу і 1-хлор-3-(імідазол-1-іл)пропану (час утримання при HPLC-хроматографії (YMC ODS S5 4,6×30мм) складав 1,42хв.).

Приклад 578

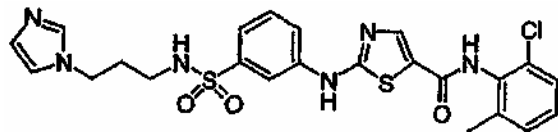
N-(2-хлор-6-метилфент)-2-[[4-[2-(1H-імідазол-1-іл)етокси]-3-метоксифеніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід



Із 2-метокси-4-нітрофенолу і 1-хлор-3-[імідазол-1-іл]етану, використовуючи процес, аналогічний процесу виготовлення сполуки 576, була одержана сполука 578 (час утримання при HPLC-хроматографії (YMC ODS S5 4,6×30мм) складав 1,35хв.)

Приклад 579

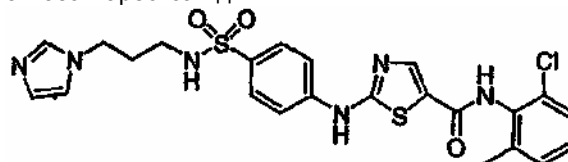
N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[3-[[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]сульфоніл]феніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід



i

Приклад 580

N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-[[4-[[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]сульфоніл]феніл]аміно]-5-тіазолкарбоксамід



До розчину 3-нітро-бензосульфонілхлориду (1,5г, 6,77ммоль) у THF (20мл) при кімнатній температурі добавили 3-імідазол-1-ілпропіламін (2,04мл, 2,5екв.). Через 1год. розчинник видалили, а залишок розподілили між водою і сумішшю 10% MeOH у DCM. Органічну фазу відокремили, промили водою і просушили (Na₂SO₄). Сирий M-[3-[імідазо-1-іл]пропіл]-3-нітробензолсульфонамід обробили 10% паладію на деревному вугіллі (2г) у THF (60мл) в атмосфері водню протягом ночі. Після видалення каталізатора і розчинника одержали сирий 3-аміно-N-[3-імідазо-1-іл]пропіл]бензосульфонамід, котрий об'єднали зі сполукою 319А, як описано у випадку сполуки 570, отримавши в результаті сполуку 579 (час утримання при HPLC-хроматографії (YMC ODS S7 3×50мм) складав 1,22хв.). Аналогічним чином із 4-нітробензосульфонілхлориду і 3-(імідазо-1-іл)пропіламіну одержали сполуку 580 (час утримання при HPLC-хроматографії (YMC ODS S5 4,6×30мм) складав 1,21хв.).