

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 27. 10. 1999
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: 9823871.0
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 30. 10. 1998
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: GB
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 12. 2001
 Vestník ÚPV SR č.: 12/2001
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP99/08306
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/26202

(11), (21) Číslo dokumentu:

473-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

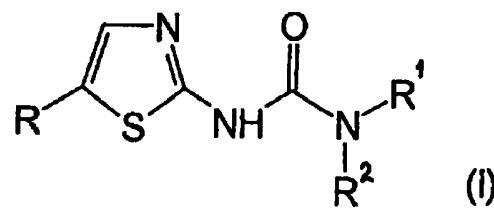
C07D277/46,
C07D417/12,
A61K 31/426,
A61K 31/427,
A61P 35/00

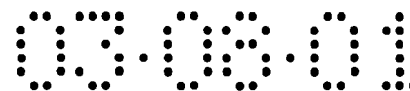
- (71) Prihlasovateľ: PHARMACIA & UPJOHN S. P. A., Milano, IT;
 (72) Pôvodca: Pevarello Paolo, Pavia, IT;
 Amici Raffaella, Piacenza, IT;
 Traquandi Gabriella, Milano, IT;
 Villa Manuela, Lurago d'Erba(Como), IT;
 Vulpetti Anna, Brugherio (Milano), IT;
 Isacchi Antonella, Milano, IT;
 (74) Zástupca: PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov 2-Ureidotiazolové deriváty, spôsob ich prípravy a ich použitie ako protinádorových činidiel

(57) Anotácia:

Opisujú sa deriváty všeobecného vzorca (I), kde R je halogén, nitro, amino, substituovaná amino alebo skupina prípadne ďalej substituovaná zvolená z: i) priamy alebo rozvetvený C₁₋₆alkyl; ii) C₃₋₆cykloalkyl; iii) aryl alebo arylalkyl, kde C₁₋₆alkyl je priamy alebo rozvetvený; R¹ je skupina prípadne ďalej substituovaná zvolená z: i) priamy alebo rozvetvený C₁₋₆alkyl; ii) C₃₋₆ cyklus alebo 5- až 7-členný heterocyklus; iii) aryl alebo arylkarbonyl; iv) arylalkyl, kde C₁₋₆alkyl je priamy alebo rozvetvený; R² je vodík, priamy alebo C₁₋₄alkyl, alebo C₂₋₄alkenyl, alebo alkynyl; alebo R¹ a R² spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú naviazané, tvoria substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu zvolenú z: i) 5- až 7-členný heterocyklus, prípadne spojený mostíkom alebo kondenzovaný s benzénovým kruhom; alebo ii) 9- až 11-členná spiro-hetero-cyklická zlúčenina; ich farmaceuticky prijateľné soli definovaných derivátov, ktoré sú vhodnými látkami pri liečbe rakoviny a bunkových proliferatívnych chorôb súvisiacich s aktivitou kinázy uvedených buniek.





PV 473-2001

2-Ureidotiazolové deriváty, spôsob ich prípravy a ich použitie ako protinádorových činidiel

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka 2-ureidotiazolových derivátov, konkrétne 2-ureido-1,3-tiazolov, spôsobu ich prípravy, farmaceutických prípravkov ich obsahujúcich a ich použitia ako terapeutických činidiel, hlavne pri liečbe rakoviny a bunkových proliferatívnych chorôb.

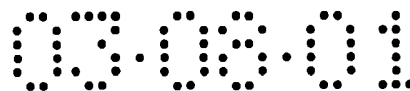
Doterajší stav techniky

Existuje niekoľko cytotoxických liekov, ako napr. fluorouracil (5-FU), doxorubicín a kamptotecíny, ktoré poškodzujú DNA alebo ovplyvňujú bunkové metabolické pochody a tým, v mnohých prípadoch, nepriamo narušujú bunkový cyklus. Vyvolávaním nevratných škôd v normálnych a nádorových bunkách vykazujú tieto lieky významnú toxicitu a vedľajšie účinky. V tomto ohľade je vysoko žiaduce vyvinúť vysoko špecifické protinádorové látky, ktoré by selektívne viedli k poškodeniu a apoptóze nádorových buniek s rovnakou účinnosťou ako doteraz známe protinádorové lieky, avšak so zníženou toxicitou.

Je dobre známe, že pochod bunkového cyklu je riadený mnohými kontrolnými bodmi, niekedy označovanými ako reštrikčné body, ktoré sú regulované rodinou enzýmov, tzv. cyklín-dependentných kináz (cdk). Cyklín-dependentné kinázy (cdk) sú taktiež regulované na mnohých úrovniach, napr. väzbou k cyklínom. Normálny pochod bunkového cyklu je kontrolovaný koordinačnou aktiváciou a inaktiváciou rôznych komplexov cyklín/cdk. V G1 cyklín D/cdk4 a cyklín E/cdk2 sprostredkovávajú začiatok S-fázy. Priebeh S-fázy vyžaduje aktivitu cyklínu A/cdk2, zatiaľ čo aktivácia cyklínu A/cdk2 (cdk1) a cyklínu B/cdk2 je nutná na spustenie metafáz.

Všeobecné informácie o cyklínoch a cyklín-dependentných kinázach sú uvedené napr. v Kevin R. Webster a spol., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, vol. 7(6), 865-887.

Kontrolné body v nádorových bunkách sú defektné, čiastočne vďaka zlej regulácii cyklín-dependentných kináz. V nádorových bunkách bola napríklad



pozorovaná zmenená expresia cyklínu E a cyklín-dependentných kináz a bolo dokázané, že delécia génu KIP pre cdk inhibitor p27 u myši, vedie k vyššiemu výskytu rakoviny. Tieto pozorovania podporujú myšlienku, že cyklín-dependentné kinázy určujú rýchlosť pochodu bunkového cyklu a sú teda na molekulárnej úrovni cieľom chemoterapeutického zásahu. Obzvlášť priama inhibícia aktivity cyklín-dependentnej kinázy/cyklín kinázy by mohla obmedziť neregulovanú proliferáciu nádorových buniek.

Podstata vynálezu

V súčasnosti bolo zistené, že 2-ureido-1,3-tiazolové deriváty predkladaného vynálezu vykazujú inhibičnú aktivitu oproti cdk/cyklín kináze a ako také sú vhodnými terapeutickými protinádorovými látkami, pretože súčasne nie sú toxické ani nevykazujú vedľajšie účinky, čo je, ako už bolo uvedené, veľkou nevýhodou doterajších používaných protinádorových liekov.

Konkrétne bolo zistené, že 2-ureido-1,3-tiazolové deriváty predkladaného vynálezu sú vhodné pri liečbe rôznych typov rakoviny, vrátane ochorení, ako sú : karcinóm močového mechúra, pľúc, čreva, ľadvín, pľúc, vrátane rakoviny malých pľúcnych buniek, hrtanu, žlčníka, vaječníkov, slinivky, žalúdka, maternicového hrdla, štítnej žľazy, prostaty a pokožky, vrátane karcinómu dlaždicových buniek ; ďalej pri liečbe hematopoézných nádorov lymfoidnej línie ako je leukémia, akútna lymfoblastická leukémia, lymfóm B-buniek, lymfóm T-buniek, Hodgkinov lymfóm, non-Hodgkinov lymfóm, lymfóm vlasových buniek a Burkettov lymfóm; ďalej pri liečbe hematopoézných nádorov myeloidnej línie ako je akútna a chronická myelogenózna leukémia, myelodysplastický syndróm a promyelocytárna leukémia; pri liečbe nádorov mezenchymálneho pôvodu ako je fibrosarkóm a rabdomyosarkóm; pri liečbe nádorov centrálného a periferného nervového systému ako je astrocytom, neuroblastom, glióm a schwannom; pri liečbe ďalších nádorov ako sú melanóm, seminóm, tetrakarcinóm, osteosarkóm, xenoderoma pigmentosum, keratocantom, tyroidná folikulárna rakovina a Kaposiho sarkóm.

Vďaka kľúčovej úlohe cyklín-dependentných kináz v regulácii bunkovej proliferácie sú predkladané 2-ureido-1,3-tiazolové deriváty vhodné pri liečbe mnohých porúch bunkovej proliferácie, ako sú napríklad benígne hyperplazie prostaty, familiárna adenomatóza, polypóza, neuro-fibromatóza, psoriáza, proliferácia

buniek hladkého svalstva súvisiaca s aterosklerózou, pulmonálna fibróza, artritída, glomerulonefritída a pooperačná stenóza a restenóza.

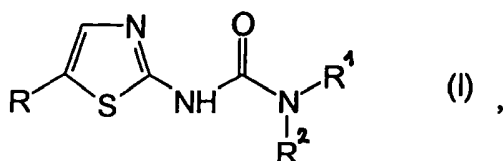
Zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu byť použiteľné pri liečbe Alzheimerovej choroby, ako vyplýva z faktu, že cdk5 sa zúčastňuje fosforylácie tau-proteínu (J. Biochem., 117, 741-749, 1995). Predkladané zlúčeniny, ako modulátory apoptózy, môžu byť taktiež užitočné pri liečbe rakoviny, vírusových infekcií, pri prevencii vývoja AIDS u HIV pozitívnych osôb, pri liečbe autoimunitných a neurodegeneratívnych chorôb. Predkladané zlúčeniny môžu byť užitočné pri inhibícii angiogenézy nádorov a vzniku metastáz.

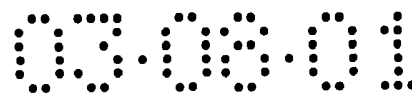
Predkladané zlúčeniny môžu taktiež pôsobiť ako inhibítory ďalších proteínových kináz, napr. proteín kinázy C, her2, raf1, MEK1 MAP kináz, receptora EGF, receptora PDGF, receptora IGF, PI3 kinázy, kinázy weel, Src, Ab1 a tak byť účinnými liečivami chorôb súvisiacich s ďalšími proteín kinázami.

V oblasti techniky sú známe niektoré 2-ureido-1,3-tiazolové deriváty, hlavne ako herbicídy alebo syntetické medziprodukty na prípravu herbicídov [všeobecné informácie pozri US 3 726 891, Shell Co. a C.A. 83 (1975):114381]. Príkladom týchto derivátov sú napr. N'-metyl a N'-etyl-N-(5-bróm-2-tiazolyl)močovina; N'-metyl a N'-etyl alebo N'-fenyl-N-(5-chlór-2-tiazolyl)močovina; N-(5-chlór-2-tiazolyl)-N',N'-dimetylmočovina; N-(5-bróm-2-tiazolyl)-N',N'-dimetylmočovina; N'-metyl alebo N'-fenyl-N-(5-metyl alebo N'-fenyl-N-(5-metyl-2-tiazolyl)močovina.

Iné 2-ureido-1,3-tiazolové deriváty boli opísané ako látky s terapeutickými účinkami; napr. N'-metyl a N'-fenyl-N-(5-chlór-2-tiazolyl)močovina ako sedatívum a látka s protizápalovým účinkom vo FR M. 7428 (Melle-bezons) alebo N-[4-(oxazolyl)fenyl]-N'-(5-metyl-2-tiazolyl)močovina účinkujúca ako inhibítor inozín-5'-monofosfát dehydrogenázy (IMPDH) vo WO 97/40028 (Vertex Pharmaceuticals Inc.).

Podstatou predkladaného vynálezu je teda použitie derivátu 2-ureido-1,3-tiazolu všeobecného vzorca I





kde

R je halogén, nitro, amino, substituovaná amino, alebo skupina, prípadne ďalej substituovaná, zvolená z :

- i) priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl;
- ii) C₃₋₆ cykloalkyl;
- iii) aryl alebo arylalkyl, kde C₁₋₆ alkyl je priamy alebo rozvetvený;

R¹ je skupina, prípadne ďalej substituovaná, zvolená z :

- i) priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl;
- ii) C₃₋₆ cyklus alebo 5- až 7-členný heterocyklus;
- iii) aryl alebo arylkarbonyl;
- iv) arylalkyl, kde C₁₋₆ alkyl je priamy alebo rozvetvený ;

R² je vodík, priamy alebo rozvetvený C₁₋₄ alkyl alebo C₂₋₄ alkenyl alebo alkinyl; alebo

R¹ a R² spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú naviazané, tvoria substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu zvolenú z :

- i) 5- až 7-členný heterocyklus, prípadne spojený mostíkom alebo kondenzovaný s benzénovým kruhom ; alebo
- ii) 9- až 11-členná spiro-heterocyklická zlúčenina;

alebo použitia jeho farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu liečiva na liečbu bunkových proliferatívnych ochorení súvisiacich s aktivitou kinázy uvedených buniek.

Podľa výhodného uskutočnenia predkladaného vynálezu je cieľovým ochorením vhodným na liečbu predkladanými zlúčeninami ochorenie zvolené zo skupiny : rakovina, Alzheimerova choroba, vírusové infekcie, autoimunitné choroby alebo neurodegeneratívne poruchy. Rakovinové ochorenia sú vhodne volené zo skupiny : karcinóm, karcinóm dlaždicových buniek, hematopoézne nádory myeloidné alebo lymfoidné línie nádory mezenchymálneho pôvodu, nádory centrálného a periférneho systému, melanóm, seminóm, tetrakarcinóm, osteosarkóm, xenoderoma pigmentosum, keratocantóm, tyroidná folikulárna rakovina a Kaposiho sarkóm.

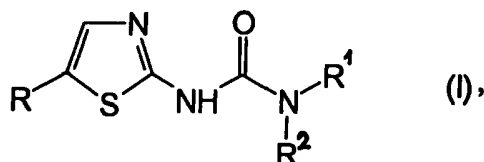
Podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia predkladaného vynálezu je cieľové ochorenie bunkovej proliferácie vhodné na liečbu predkladanými zlúčeninami zvolené zo skupiny : benigna hyperplazia prostaty, familiárna adenomatóza, polypóza, neurofibromatóza, psoriáza, proliferácia buniek hladkého svalstva súvisiaca

s aterosklerózou, pulmonálna fibróza, artritída, glomerulonefritída a pooperačná stenóza a restenóza.

Ďalej, ako látky účinné pri liečbe bunkových chorôb súvisiacich s aktivitou kinázy uvedených buniek, totiž inhibovaním bunkového cyklu alebo cdk/cyklín dependentnou inhibíciou, predkladané zlúčeniny všeobecného vzorca I tiež umožňujú inhibíciu angiogenézy nádorov a vznik metastáz.

Ako už bolo uvedené vyššie, niektoré predkladané zlúčeniny všeobecného vzorca I už boli v oblasti techniky uvedené ako užitočné terapeutiká, napr. s protizápalovými, sedatívnymi alebo analgetickými účinkami.

Preto je ďalej predmetom predkladaného vynálezu použitie derivátu 2-ureido-1,3-tiazolu všeobecného vzorca I



kde

R je halogén, nitro, amino, substituovaná amino, alebo skupina, prípadne ďalej substituovaná, zvolená z :

- i) priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl ;
- ii) C₃₋₆ cykloalkyl;
- iii) aryl alebo arylalkyl, kde C₁₋₆ alkyl je priamy alebo rozvetvený;

R¹ je skupina, prípadne ďalej substituovaná, zvolená z :

- i) priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl;
- ii) C₃₋₆ cyklus alebo 5- až 7-členný heterocyklus;
- iii) aryl alebo arylkarbonyl;
- iv) arylalkyl, kde C₁₋₆ alkyl je priamy alebo rozvetvený;

R² je vodík, priamy alebo rozvetvený C₁₋₄ alkyl alebo C₂₋₄ alkenyl alebo alkynyl; alebo

R¹ a R² spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú naviazané, tvoria substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu zvolenú z :

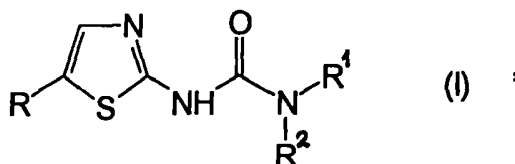
- i) 5- až 7-členný heterocyklus, prípadne spojený mostíkom alebo kondenzovaný s benzénovým kruhom; alebo
- ii) 9- až 11-členná spiro-heterocyklická zlúčenina;

alebo jeho farmaceuticky prijateľné soli; teda použitie tohto derivátu ako liečiva za podmienky, že :

- a) pokiaľ R je chlór a R^2 je vodík, potom R^1 nie je metyl, fenyľ alebo trifluórmetylfenyľ; a
- b) pokiaľ R je metyl a R^2 je vodík, potom R^1 nie je 4-(5-oxazolyl)fenyl.

Medzi zlúčeninami všeobecného vzorca I, definovanými vyššie, je niekoľko látok nových.

Preto predkladaný vynález ďalej poskytuje derivát 2-ureido-1,3-tiazolu, všeobecného vzorca I,



kde

R je halogén, nitro, amino, substituovaná amino, alebo skupina, prípadne ďalej substituovaná, zvolená z :

- i) priamy rozvetvený C_{1-6} alkyl ;
- ii) C_{3-6} cykloalkyl
- iii) aryl alebo arylalkyl, kde C_{1-6} alkyl je priamy alebo rozvetvený;

R^1 je skupina, prípadne ďalej substituovaná, zvolená z :

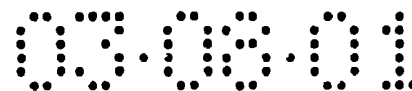
- i) priamy alebo rozvetvený C_{1-6} alkyl;
- ii) C_{3-6} cyklus alebo 5- až 7- členný heterocyklus;
- iii) aryl alebo arylkarbonyl;
- iv) arylalkyl, kde C_{1-6} alkyl je priamy alebo rozvetvený;

R^2 je vodík, priamy alebo rozvetvený C_{1-4} alkyl alebo C_{2-4} alkenyl alebo alkynyl; alebo

R^1 a R^2 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú naviazané, tvoria substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu zvolenú z :

- i) 5- až 7- členný heterocyklus, prípadne spojený mostíkom alebo kondenzovaný s benzénovým kruhom; alebo
- ii) 9- až 11- členná spiro-heterocyklická zlúčenina;

alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ; za podmienky, že



- a) pokiaľ R je chlór alebo bróm a R^2 je vodík, potom R^1 nie je nesubstituovaný C_{1-3} alkyl, fenyľ, trifluórmetylfenyľ alebo prípadne susbtituovaný fenyľkarbonyľ;
- b) pokiaľ R je metyl a R^2 je vodík, potom R^1 nie je metyl, fenyľ alebo 4-(5-oxazolyl)fenyľ;
- c) pokiaľ R je nitrofenyľ a R^2 je vodík, potom R^1 nie je halogénalkyl;
- d) pokiaľ R je bróm alebo chlór, potom R^1 alebo R^2 nie sú súčasne metyl.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu obsahovať asymetrický uhlík a vyskytovať sa ako racemické zmesi či jednotlivé optické izoméry. Následne všetky možné izoméry a ich zmesi, ako metabolity, tak i farmaceuticky prijateľné bio-prekursorzory zlúčenín všeobecného vzorca I a ich použitie, patrí do rozsahu predkladaného vynálezu.

V predkladanom opise, pokiaľ nie je uvedené inak, označenie halogénový atóm predstavuje atómy chlóru, brómu, fluóru alebo jódu.

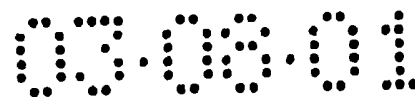
Výraz prípadne substituovaná aminoskupina znamená, že jeden alebo obidva vodíky aminoskupiny sú prípadne nahradené inými susbtituentmi, zhodnými alebo rôznymi, ako je uvedené ďalej.

Výraz priamy alebo rozvetvený C_{1-6} alkyl predstavuje napr. skupiny: metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, sek-butyl, terc-butyl, n-pentyl, n-hexyl a pod.

Výraz priamy alebo rozvetvený C_{2-4} alkenyl alebo alkinyl predstavuje napr. skupiny : vinyl, allyl, izopropenyl, 1-, 2- alebo 3-butenyl, izobutenyl, etinyl, 1- alebo 2-propinyl, butinyl a pod.

Výraz C_{3-6} cykloalkyl predstavuje napr. skupiny cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl alebo cyklohexyl.

Výraz aryl alebo arylalkyl, arylkarbonyl a pod. predstavuje mono-, bi- alebo polykarbocyklické alebo heterocyklické uhľovodíky obsahujúce 1 až 4 kruhové skupiny, buď kondenzované alebo spojené jednoduchými väzbami, pričom najmenej jeden z karbocyklických či heterocyklických kruhov je aromatický. Príkladom arylových skupín sú : fenyľ, bifenyľ, α - alebo β -naftyl, tetrahydronaftyl, indenyl, dihydroindenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, izoindolyl, dihydroizoindolyl, imidazolyl, imidazopyridyl, benzimidazolyl, dihydrobenzimidazolyl, 1,2-metyléndioxyfenyl, tiazolyl, izotiazolyl, benzotiazolyl, pyrolyl, pyrazolyl, furyl, benzotetrahydrofuranyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, oxazolyl, izoxazolyl,



tienyl, benzotienyl, tetrazolyl, chinoliny, izochinoliny, dihydroizochinoliny, chinoxaliny, dihydrochinoxaliny, oxadiazolyl, tetrahydrobenzodiazepiny, a pod.

Výraz 3- až 6-členný uhlíkový cyklus, teda zahrňujúci C_{3-6} cykloalkylové skupiny (nie výhradne) predstavuje aj nenasýtené cyklické uhľovodíky ako napr. cyklopentylén alebo cyklohexylén.

Výraz 5- až 7-členný heterocyklus, zahrňujúci aromatické heterocykly tiež označované ako arylové skupiny, predstavuje tiež nasýtené alebo čiastočne nenasýtené 5- až 7-členné cyklické uhľovodíky, kde jeden alebo viacej atómov uhlíka je nahradených heteroatómom, ako je napr. dusík, kyslík alebo síra. Príklady 5- až 7-členných heterocyklov, prípadne kondenzovaných s benzénovým jadrom, sú 1,3-dioxolan, pyran, pyrrolidín, pyrrolín, imidazolidín, pyrazolidín, pyrazolín, piperidín, piperazín, N-alkyl-piperazín, morfolín, tetrahydrofurán, a pod.

Výraz mostikom spojené heterocykly predstavuje systém obsahujúci najmenej dva kruhy, z ktorých jeden je dusíkový heterocyklus, a tieto dva kruhy majú najmenej dva spoločné atómy, ako napr. azabicyclo[3.2.2]nonan.

Výraz 9- až 11-členný spiro-heterocyklus predstavuje systém obsahujúci najmenej dva kruhy, z ktorých jeden je dusíkatý heterocyklus, a tieto dva kruhy majú jeden spoločný atóm, ako napr. 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dekan a 1,3,8-triazaspiro[4.5]dekan.

Podľa významov substituentov uvedených vyššie, môže byť ľubovoľná zo skupín R, R^1 a R^2 prípadne substituovaná v ktorejkoľvek voľnej polohe jednou alebo niekoľkými skupinami, napr. 1 až 6 skupinami, zvolenými zo skupiny zahrňujúcej: halogén, nitro, oxo(=O), karboxy, kyano, alkyl, perfluoralkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, aminoskupiny a ich deriváty, napr. alkylamino, alkoxykarbonylalkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, alkylsulfonylamino alebo arylureido; karbonylamino skupiny a ich deriváty ako napr. formylamino, alkykarbonylamino, alkenylkarbonylamino, arylkarbonylamino, alkoxykarbonylamino; oximy substituované na kyslíku ako napr. alkoxykarbonylalkoxyimino alebo alkoxyimino; hydroxyskupiny a ich deriváty ako napr. alkoxy, aryloxy, alkykarbonyloxy, arylkarbonyloxy, cykloalkenyloxy; karbonylové skupiny a ich deriváty ako napr. alkylkarbonyl, arylkarbonyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, cykloalkyloxykarbonyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl; sírne deriváty ako napr. alkyltio, aryltio, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylsulfinyl,



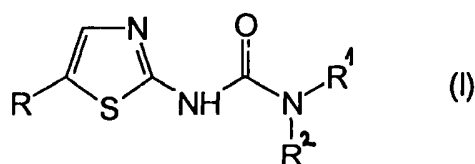
arylsulfinyl, arylsulfonyloxy, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl alebo dialkylaminosulfonyl. Kdekoľvek je to vhodné, je možné ktorýkoľvek zo substituentov R, R¹ a R² ďalej substituovať jednou alebo niekoľkými z vyššie uvedených skupín. Príklady zlúčenín všeobecného vzorca I, kde skupiny R, R¹ a R² sú ďalej substituované jednou alebo niekoľkými z vyššie uvedených skupín, ktoré sú ešte ďalej prípadne substituované, sú uvedené nižšie.

Farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca I sú adičné soli s kyselinami, anorganickými i organickými, ako sú napríklad kyselina dusičná, chlorovodíková, bromovodíková, sírová, chloristá, fosforečná, octová, trifluóroctová, propiónová, glykolová, mliečna, šťavelová, malónová, maleínová, vínna, citrónová, benzoová, škoricová, mandľová, metánsulfónová, isetionová a salicylová; vhodné sú taktiež soli s anorganickými či organickými bázami, ako sú napríklad alkalické kovy alebo kovy alkalických zemín, najmä sodík, draslík, vápnik alebo horčík, hydroxidy, uhličitany alebo hydrogénuhličitany, acyklické alebo cyklické amíny, výhodne metylamín, etylamín, dietylamín, trietylamín alebo piperidín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu obsahovať asymetrický uhlík a vyskytovať sa ako racemické zmesi alebo jednotlivé optické izoméry. Následne použitie všetkých možných izomérov a ich zmesí, ako metabolitov, tak farmaceuticky prijateľných bio-prekursorov zlúčenín všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľných solí ako protinádorových liečiv patrí do rozsahu predkladaného vynálezu.

Výhodné predkladané zlúčeniny všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde R je halogén, priama alebo rozvetvená C₁₋₄ alkylová skupina, fenyl alebo cykloalkyl; R² je vodík a R¹ je prípadne substituovaná skupina zvolená z alkyl, aryl alebo arylalkyl. Ešte výhodnejšie sú v rámci tejto triedy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R je bróm alebo chlór, priama alebo rozvetvená C₁₋₄ alkylová skupina, fenyl alebo cykloalkyl; R² je vodík a R¹ je prípadne substituovaný aryl, arylalkyl alebo heterocyklyl-alkyl, obsahujúci v rámci alkylového reťazca 1 až 4 atómy uhlíka.

Ďalšou triedou výhodných zlúčenín predkladaného vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I





kde

R je halogén alebo skupina zvolená zo skupiny zahrňujúcej nitro, amino, alkylamino, hydroxyalkylamino, arylamino, C₃₋₆ cykloalkyl, priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl prípadne substituovaný skupinou hydroxy, alkyltio, alkoxy, amino, aklyamino, alkoxykarbonylalkylamino, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, alkoxykarbonyl, karboxy, aryl prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami hydroxy, halogén, nitro, alkoxy, aryloxy, alkyltio, aryltio, amino, alkylamino, dialkylamino, N-alkyl-piperaziny, 4-morfoliny, arylamino, kyano, alkyl, fenyl, aminosulfonyl, aminokarbonyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, alkoxykarbonyl alebo karboxy, alebo R je aryl prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami ako hydroxy, halogén, nitro, alkoxy, aryloxy, alkyltio, aryltio, amino, alkylamino, dialkylamino, N-alkyl-piperaziny, 4-morfoliny, arylamino, kyano, alkyl, fenyl, aminosulfonyl, aminokarbonyl, alkylkarbonyl, arylkarbnonyl, alkoxykarbonyl alebo karboxy;

R¹ je priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl alebo aryl, obidve skupiny sú prípadne substituované substituentmi uvedenými v skupiny R

R² je vodík

a ich farmaceuticky prijateľné soli;

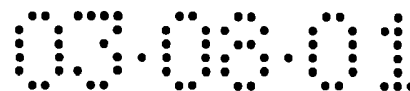
za podmienky, že

- a) pokiaľ R je chlór alebo bróm, potom R¹ nie je nesubstituovaný C₁₋₃ alkyl, fenyl, trifluórmetylfenyl alebo prípadne substituovaný fenyلكarbonyl;
- b) pokiaľ R je metyl, potom R¹ nie je metyl, fenyl alebo 4-(5-oxazolyl) fenyl;
- c) pokiaľ R je nitrofenyl, potom R¹ nie je halogénalkyl.

Ďalšou triedou výhodných zlúčenín predkladaného vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R je priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl a R¹ a R² spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria substituovaný alebo nesubstituovaný 5- až 7-členný heterocyklus, prípadne spojený mostíkom alebo kondenzovaný s benzénovým kruhom; alebo 9- až 11- členný spiro-heterocyklus.

Ešte ďalšou triedou výhodných zlúčenín predkladaného vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R je priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl, R² je priamy alebo rozvetvený C₁₋₄ alkyl alebo C₂₋₄ alkenyl alebo alkynyl a R¹ je aryl alebo arylalkyl, kde C₁₋₄ alkyl má priamy alebo rozvetvený reťazec.

Príkladmi výhodných zlúčenín predkladaného vynálezu, kde je to vhodné, sú vo forme farmaceuticky prijateľných solí, napr. hydrobromidy alebo hydrochloridy.

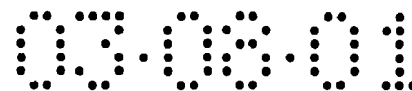


- 1) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-fenylmočovina;
- 2) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'- fenylmočovina;
- 3) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N' - fenylmočovina
- 4) N-(cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-fenylmočovina;
- 5) N-(bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-sulfamoylfenyl)močovina;
- 6) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-sulfamoylfenyl)močovina;
- 7) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-sulfamoylfenyl)močovina;
- 8) N-(cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-sulfamoylfenyl)močovina;
- 9) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxyfgenyl)močovina;
- 10) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxyfenyl)močovina;
- 11) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxyfenyl)močovina;
- 12) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxyfenyl)močovina;
- 13) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórphenyl)močovina;
- 14) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórphenyl)močovina;
- 15) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórphenyl)močovina;
- 16) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórphenyl)močovina;
- 17) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-chlórphenyl)močovina;
- 18) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-chlórphenyl)močovina;
- 19) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-chlórphenyl)močovina;
- 20) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-chlorfenyl)močovina;
- 21) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chlórphenyl)močovina;
- 22) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-y1)-N'-(2-chlórphenyl)močovina;
- 23) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chlórphenyl)močovina;
- 24) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chlórphenyl)močovina;
- 25) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxyfenyl)močovina;
- 26) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxyfenyl)močovina;
- 27) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxyfenyl)močovina;
- 28) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxyfenyl)močovina;
- 29) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-hydroxyfenyl)močovina;
- 30) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-hydroxyfenyl)močovina;
- 31) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-hydroxyfenyl)močovina;
- 32) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-hydroxyfenyl)močovina;
- 33) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-hydroxyfenyl)močovina
- 34) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-hydroxyfenyl)močovina;

- 35) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-hydroxyfenyl)močovina;
- 36) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-hydroxyfenyl)močovina;
- 37) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metoxyfenyl)močovina;
- 38) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metoxyfenyl)močovina;
- 39) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metoxyfenyl)močovina;
- 40) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metoxyfenyl)močovina;
- 41) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-hydroxyfenyl)močovina;
- 42) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-hydroxyfenyl)močovina;
- 43) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-hydroxyfenyl)močovina;
- 44) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-hydroxyfenyl)močovina;
- 45) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-nitrofenyl)močovina;
- 46) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-nitrofenyl)močovina;
- 47) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-nitrofenyl)močovina;
- 48) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-nitrofenyl)močovina;
- 49) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-aminofenyl)močovina;
- 50) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-aminofenyl)močovina;
- 51) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-aminofenyl)močovina;
- 52) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-aminofenyl)močovina;
- 53) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-nitrofenyl)močovina;
- 54) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-nitrofenyl)močovina;
- 55) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-nitrofenyl)močovina;
- 56) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-nitrofenyl)močovina;
- 57) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-aminofenyl)močovina;
- 58) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-aminofenyl)močovina;
- 59) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-aminofenyl)močovina;
- 60) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-aminofenyl)močovina;
- 61) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;
- 62) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;
- 63) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;
- 64) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;
- 65) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-3-yl)močovina;
- 66) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-3-yl)močovina;
- 67) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-3-yl)močovina;
- 68) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-3-yl)močovina;



- 69) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-4-yl)močovina;
- 70) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-4-yl)močovina;
- 71) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-4-yl)močovina;
- 72) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-4-yl)močovina;
- 73) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-2-yl)močovina;
- 74) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-2-yl)močovina;
- 75) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-2-yl)močovina;
- 76) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-2-yl)močovina;
- 77) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(benzotiofén-2-yl)močovina;
- 78) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(benzotiofén-2-yl)močovina;
- 79) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(benzotiofén-2-yl)močovina;
- 80) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(benzotiofén-2-yl)močovina;
- 81) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-morfolín karboxamid;
- 82) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metylfenyl)močovina;
- 83) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-fluórfenyl)močovina;
- 84) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-kyanofenyl)močovina;
- 85) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-kyanofenyl)močovina;
- 86) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,6-dimetylfenyl)močovina;
- 87) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-fluórbenzyl)močovina;
- 88) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-acetylfenyl)močovina;
- 89) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-acetylfenyl)močovina;
- 90) kyselina 3-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)benzoová;
- 91) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-izopropylfenyl)močovina;
- 92) 3-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)benzamid;
- 93) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxybenzyl)močovina;
- 94) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-butylnfenyl)močovina;
- 95) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-trifluórmetylnfenyl)močovina;
- 96) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-brómfenyl)močovina;
- 97) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-cyklohexylnfenyl)močovina;
- 98) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-fenoxynfenyl)močovina;
- 99) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-benzyloxyfenyl)močovina;
- 100) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,5-dimetylnfenyl)močovina;
- 101) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,3-dimetylnfenyl)močovina;
- 102) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxy[1,1-bifenyln]-4-yl)močovina;

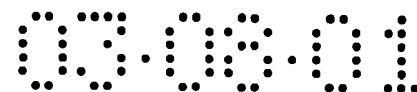


- 103) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-izochinolin karboxamid
- 104) N-benzyl-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-metylmočovina;
- 105) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-6,7-dimetoxy-3,4-dihydro-2(1H)-izochinolin karboxamid
- 106) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(3-chlór-4-metyl}fenyl)močovina;
- 107) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(3-chlór-6-metyl}fenyl)močovina;
- 108) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,5-dimetoxyfenyl)močovina;
- 109) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,4-dimetoxyfenyl)močovina;
- 110) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(2-metoxy-5-chlór}fenyl)močovina;
- 111) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(2-chlor-4-metoxy}fenyl)močovina;
- 112) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,5-dichlór}fenyl)močovina;
- 113) N-[(1,1-bifenyl)-2-yl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 114) N-etyl-N'-{5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N-fenylmočovina;
- 115) N-[4-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl-amino}-2-metoxyfenyl]acetamid;
- 116) 2-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl} amino)-N-fenylbenzamid;
- 117) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-morfolinofenyl)močovina;
- 118) N-[4-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl} amino)fenyl]-N'-metyl acetamid;
- 119) N-(2-{[cyklohexyl(metyl)amino]metylfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 120) N-[3-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl} amino)-4-metoxyfenyl] acetamid;
- 121) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-(4-etoxyfenyl)-1-piperazín karboxamid;
- 122) N-(2-furylmetyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 123) N-(4-fluórfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 124) N-(2-metoxybenzyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 125) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[2-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)etyl]močovina;
- 126) N-(3,4-dimetoxybenzyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 127) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]dekan-8-karboxamid;
- 128) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-karboxamid;
- 129) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[2-(1-piperidiny)etyl]močovina;



- 130) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[2-(1-morfolinyl)etyl]močovina;
- 131) 4-(4-fluórfenyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperazín karboxamid;
- 132) N-[4-(4-chlórfenyl)-3-etyl-izoxazolyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 133) 4-[(4-fluórfenyl)(hydroxy)metyl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperidín karboxamid;
- 134) N-(3-etylfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 135) N-(2-metoxy-3-fluórfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 136) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-oxo-1-piperidiny)močovina;
- 137) N-(3-acetylaminofenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 138) N-[3-(2-furyl)-1H-pyrazol-5-yl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 139) N-{4-[etyl(izopropyl)amino]fenyl}-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 140) N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 141) 5-(((5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)karbonyl)-amino)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karboxamid;
- 142) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-pyridinylmetyl)močovina;
- 143) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-pyrazinyl)močovina;
- 144) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-fenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)močovina;
- 145) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidín karboxamid;
- 146) N-(1,3-benzotiazol-6-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 147) N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 148) N-(3-fenyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 149) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-hydroxy-1-piperidín karboxamid;
- 150) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-izoindol-5-yl)močovina;
- 151) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-benzyl-1-piperazín karboxamid;
- 152) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-metyl-1-piperazín karboxamid;
- 153) 4-hydroxy-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperidín karboxamid;
- 154) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-azabicyklo[3.2.2]nonan-3-karboxamid;
- 155) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-(4-acetylfenyl)-1-piperazín karboxamid;
- 156) 4-[bis(4-fluórfenyl)]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperazín karboxamid;
- 157) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepín-1-karboxamid;
- 158) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenyl)močovina;

- 159) N-(4-fenyl-2-tiazolyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 160) 4-(4-fluórbenzoyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperidín karboxamid;
- 161) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)močovina;
- 162) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4'-(2-pyrimidiny)-piperazín karboxamid;
- 163) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-1(2H)-chinoxalín;
- 164) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(1H-indazol-6-yl)močovina;
- 165) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chlórbenzyl)močovina;
- 166) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,4-dichlórbenzyl)močovina;
- 167) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-fluórbenzyl)močovina;
- 168) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,4-dichlórbenzyl)močovina;
- 169) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,4-difluórbenzyl)močovina;
- 170) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,5-difluórbenzyl)močovina;
- 171) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,6-difluórbenzyl)močovina;
- 172) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(4-hydroxy-3-metoxi)benzyl]močovina;
- 173) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-metyl-2-furyl)močovina;
- 174) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metylsulfonylbenzyl)močovina;
- 175) N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 176) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórbenzyl)močovina;
- 177) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-pyridinylmetyl)močovina;
- 178) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,5-dimetoxi)benzyl)močovina;
- 179) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-pyridinylmetyl)močovina;
- 180) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-trifluórbenzyl)močovina;
- 181) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,4,5-trimetoxi)benzyl)močovina;
- 182) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,4-dimetoxi)benzyl)močovina;
- 183) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-dimetylaminobenzy)močovina;
- 184) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,5-dimetoxi)benzyl)močovina;
- 185) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(2-chlór-6-fenoxy)benzyl]močovina;
- 186) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(1R,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]močovina;
- 187) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(3-hydroxy-4-metyl)fenyl]močovina;
- 188) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[4-(1H-benzimidazol-2-yl)fenyl]močovina;
- 189) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-fenyl-1H-pyrazol-5-yl)močovina;
- 190) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metyl-6-chinolinyl)močovina;



- 191) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[4-(kyanometyl)fenyl]močovina;
- 192) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chinoliny)močovina;
- 193) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)močovina;
- 194) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-oxo-2,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)močovina;
- 195) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaleny)močovina;
- 196) metyl-3-({{(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino}karbonyl} amino)-4-metylbenzoát;
- 197) metyl-4-({{(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino}karbonyl} amino)-3-metylbenzoát;
- 198) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-fenyl)močovina;
- 199) etyl-4-({{(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino}karbonyl} amino)benzoát;
- 200) (2R)-1-benzyl-2-({{(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino}karbonyl} amino)propanamid;
- 201) 2-hydroxy-5-({{(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino}karbonyl} amino)benzoová kyselina;
- 202) 2-chlór-5-({{(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino}karbonyl} amino)benzoová kyselina;
- 203) 3-({{(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino}karbonyl} amino)benzoová kyselina;
- 204) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-metyl-3-izoxazolyl)močovina;
- 205) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,6-dimetoxyfenyl)močovina;
- 206) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,3-dimetoxybenzyl)močovina;
- 207) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,4-difluórbenzyl)močovina;
- 208) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,4-dimetylfenyl)močovina;
- 209) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(1H-benzimidazol-5-yl)močovina;
- 210) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(R)-fenylglycínamido]močovina;
- 211) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-fenoxyacetamido)močovina;
- 212) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(S)-fenylglycínamido]močovina;
- 213) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-{2-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metoxy]fenyl}močovina;
- 214) N-(3 jódfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 215) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[3-(3-metoxo-1-propinyl)fenyl]močovina;
- 216) N-{3-[3-(dimetylamino)-1-propinyl]fenyl}-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 217) N-[4-({{(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino}karbonyl} amino)fenyl]metansulfón-

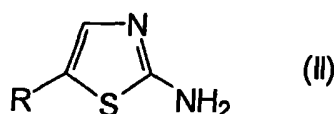
amid;

- 218) 2-[3-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)anilín]acetamid;
 219) N-[3-(3-hydroxy-1-butinyl)fenyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina,
 220) N-(imidazo[1,2-a]pyridín-2-yl-metyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
 221) 2-{{[[[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}(2-propinyl)amino]metyl]}-
 benzén-sulfonamid;
 222) N-(1H-indol-6-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
 223) N-[(1S)-2-hydroxyfenyletyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
 224) N-(1H-indol-5-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
 225) N-[(1R)-2-hydroxyfenyletyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
 226) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-butylmočovina;
 227) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzoylmočovina;
 228) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,6-dimetylfenyl)močovina;
 229) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;
 230) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-butylmočovina;
 231) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-morfolínkarboxamid;
 232) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-fenylmočovina;
 233) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxybenzyl)močovina;
 234) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-fluórfenyl)močovina;
 235) N-[(1-etyl-2-pyrolidiny)metyl]-N'-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
 236) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-hydroxy-1H-pyrazol-3-yl)močovina;
 237) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-pyridinyl)močovina;
 238) N-(4-fluórfenyl)-N'-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli je možné pripraviť napríklad postupom, ktorý zahrňuje nasledujúce kroky:

a) pokiaľ R^2 je vodík

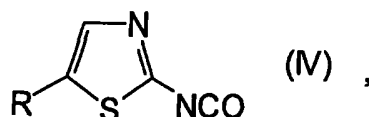
nechá sa reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



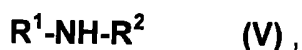
kde R má vyššie definovaný význam, so zlúčeninou všeobecného vzorca III



- kde R^1 má vyššie definovaný význam, alebo
 b) pokiaľ R^2 je vodík alebo má vyššie definovaný význam,
 nechá sa reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IV



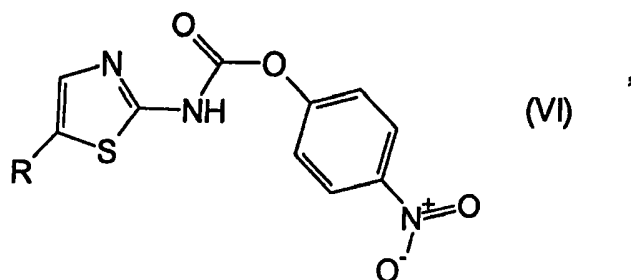
kde R má vyššie definovaný význam, so zlúčeninou všeobecného vzorca V



kde R^1 a R^2 majú vyššie definovaný význam; a pokiaľ je to žiaduce, prevedie sa 2-ureido-1,3-tiazolový derivát všeobecného vzorca I na iný derivát všeobecného vzorca I a/alebo na jeho soľ.

Alternatívne je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I pripraviť postupom, ktorý zahŕňa nasledujúce kroky :

nechá sa reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II, kde R má vyššie definovaný význam, so 4-nitrofenyl-chlórmyravanom, prípadne naviazanom na polymérnom nosiči, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca VI, prípadne naviazanej na polymérnom nosiči,

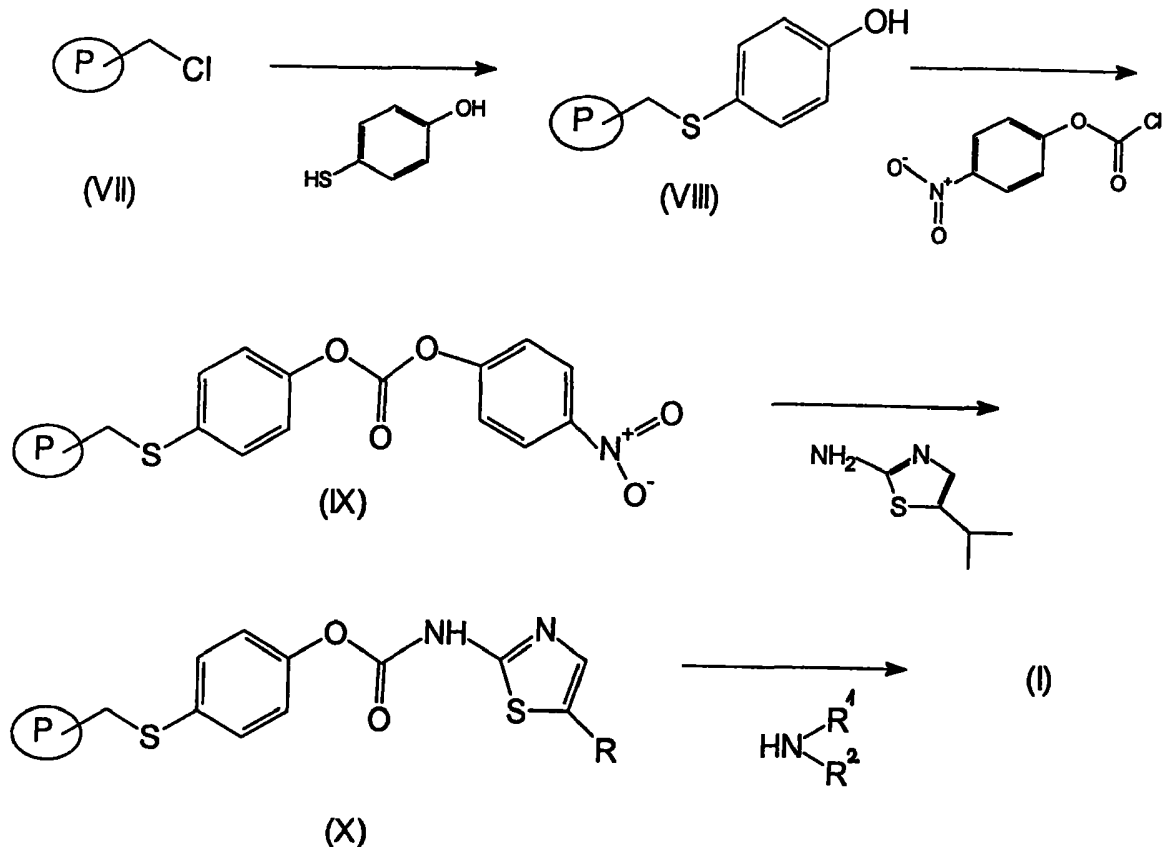


kde R má vyššie definovaný význam ; a zlúčenina všeobecného vzorca VI sa nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca V



kde R^1 a R^2 majú vyššie definovaný význam; a pokiaľ je to žiaduce, prevedie sa 2-ureido-1,3-tiazolový derivát všeobecného vzorca I, prípadne naviazaný na polymérnom nosiči, na iný derivát všeobecného vzorca I a/alebo na jeho soľ.

Konkrétnejšie, pokiaľ sa uskutočňuje postup syntézy na polymérnom nosiči, je možné reakčný postup znázorniť nasledujúcou schémou :



Pri syntetickom postupe na polymérnom nosiči sa používajú bežné reakčné podmienky, odborníkom v odbore dobre známe.

Ďalej je odborníkovi v odbore zrejmé, že pokiaľ zlúčeniny všeobecného vzorca I, pripravené vyššie uvedenými postupmi sú získané ako izoméry, ich separácia na jednotlivé izoméry sa uskutočňuje bežnými postupmi oblasti techniky, tiež zahrnutými do rozsahu predkladaného vynálezu. Podobne konverzia odpovedajúcich solí na príslušný voľný 2-ureido-1,3-tiazolový derivát všeobecného vzorca I je postup v oblasti techniky známy a patrí do rozsahu predkladaného vynálezu.

Vyššie opísané varianty postupov sú analogické a je možné ich uskutočňovať dobre známymi spôsobmi.

Reakcia medzi zlúčeninou všeobecného vzorca II a zlúčeninou všeobecného vzorca III alebo reakcia medzi zlúčeninou všeobecného vzorca IV a zlúčeninou všeobecného vzorca V sa uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmetán, chloroform, tetrahydrofurán, dietyléter, 1,4-dioxan, acetonitril, toluén alebo acetón, pri teplotách v rozmedzí laboratórnej teploty až teploty varu a v reakčnom čase 1 až 96 hodín.

Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca vznikujúcej z zlúčeniny všeobecného vzorca VI sa uskutočňuje s 4-nitrofenylchlórmravčanom alebo 4-nitrofenylchlórmravčanom naviazanom na nosiči, za prítomnosti terciálnej bázy ako je napr. trietylamín, N-metylmorfolín, N,N-diizopropyletylamín alebo pyridín, vo vhodnom rozpúšťadle ako je toluén, dichlórmetán, chloroform, dietyléter, tetrahydrofurán, acetonitril, dioxan alebo N,N-dimetylformamid, pri teplotách v rozmedzí $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až laboratórna teplota.

Reakcia medzi zlúčeninou všeobecného vzorca VI a zlúčeninou všeobecného vzorca za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I sa uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle ako je toluén, dichlórmetán, chloroform, dietyléter, tetrahydrofurán, acetonitril, 1,4-dioxan alebo N,N-dimetylformamid, pri teplotách v rozmedzí laboratórnej teploty až teploty varu.

Vo vyššie uvedenej schéme, pri použití postupu v pevnej fáze, sa zlúčenina VIII pripraví reakciou zlúčeniny VII s 4-merkaptóetanolom za prítomnosti bázy ako je terc. butoxid draselný, uhličitan draselný alebo hydroxid sodný alebo draselný, vo vhodnom rozpúšťadle, napr. N,N-dimetylformamid pri teplotách v rozmedzí 40 až $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakcia zlúčeniny VIII a 4-nitrofenylchlórmravčanu vedúce k zlúčenine IX sa uskutočňuje za prítomnosti bázy ako je N-metylmorfolín, trietylamín alebo N,N-diizopropyletylamín vo vhodnom rozpúšťadle ako je dichlórmetán, chloroform, 1,4-dioxan alebo N,N-dimetylformamid, pri laboratórnej teplote.

Reakcia medzi zlúčeninou všeobecného vzorca IX a zlúčeninou všeobecného vzorca II, kde R má vyššie definovaný význam, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca X sa uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dichlórmetán, chloroform, toluén alebo N,N-dimetylformamid, pri laboratórnej teplote, počas 2 až 22 hodín.

Reakcia medzi zlúčeninou všeobecného vzorca X, kde R má vyššie definovaný význam, a zlúčeninou všeobecného vzorca V, kde R^1 a R^2 majú vyššie definovaný význam, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I, sa uskutočňuje za prítomnosti bázy ako je trietylamín, N,N-diizopropyletylamín alebo N-metylmorfolín,

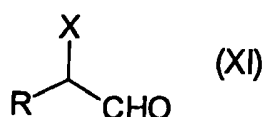
vo vhodnom rozpúšťadle ako je toluén, acetonitril alebo N,N-dimetylformamid, v rozmedzí laboratórnej teploty až 100 °C.

Taktiež prípadná konverzia zlúčeniny všeobecného vzorca I na inú zlúčeninu všeobecného vzorca I sa uskutočňuje známymi postupmi. Napríklad premenenie nitroskupiny zlúčeniny všeobecného vzorca I na aminoskupinu je možné urobiť napr. chloridom ciničitým v koncentrovanej kyseline chlorovodíkovej, prípadne použitím organického rozpúšťadla ako je kyselina octová, 1,4-dioxan a tetrahydrofurán, pri teplote v rozmedzí laboratórnej teploty až 100 °C.

Podobne je možné premeniť alkyltio alebo aryltio skupiny na odpovedajúci alkylsulfonyl a arylsulfonyl skupiny napríklad reakciou s kyselinou m-chlórperbenzoovou vo vhodnom rozpúšťadle ako je dichlórmetán či chloroform, v rozmedzí teploty -5 °C až laboratórnej teploty.

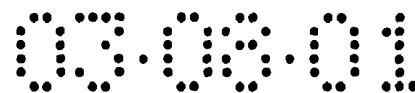
Prípadné vytvorenie solí zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo naopak premenenie solí zlúčeniny všeobecného vzorca I na voľnú zlúčeninu, alebo separácia zmesi izomérov na jednotlivé izoméry, sa taktiež uskutočňuje známymi postupmi oblasti techniky.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II a IV, používané vo vyššie uvedených postupoch, sú buď známe zlúčeniny, alebo je ich možné pripraviť všeobecnými postupmi. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca II, kde R má vyššie definovaný význam sa pripraví reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XI



kde X je Br alebo Cl, s tiomočovinou vo vhodnom rozpúšťadle ako je metanol, etanol, tetrahydrofurán, 1,4-dioxan alebo toluén pri teplotách v rozmedzí laboratórnej teploty až teploty varu príslušného rozpúšťadla, v čase 1 až 24 hodín.

Zlúčeninu všeobecného vzorca IV je možné pripraviť napr. reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde R má vyššie definovaný význam s bis(trichlórmetyl)karbonátom alebo trichlórmetylchlórmmravčanom za prítomnosti, pokiaľ je to nevyhnutné, terciárnej bázy ako je trietylamin, N,N-diizopropyletylamín alebo pyridín, vo vhodnom rozpúšťadle ako je dichlórmetán, chloroform alebo toluén, v rozmedzí teplôt -20 °C až teploty varu príslušného rozpúšťadla.



Zlúčeniny všeobecného vzorca III, V a XI sú dobre známe a komerčne dostupné, alebo je možné ich pripraviť známymi postupmi organickej chémie.

Pri príprave zlúčenin všeobecného vzorca I podľa postupov opísaných v predkladanom vynáleze je nutné prípadné funkčné skupiny východiskových zložiek alebo intermediátov, ktoré by viedli k nežiaducim vedľajším reakciám, chrániť vhodnými chrániacimi skupinami podľa bežných postupov.

Podobne je možné tieto chránené produkty premeniť na voľné zlúčeniny opísanými postupmi v oblasti techniky.

Farmakológia

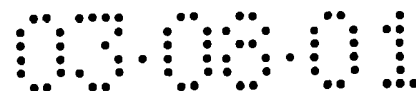
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ako cdk/cyklín inhibítory, dávajú pozitívne výsledky testov robených podľa ďalej opísaných postupov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I obmedzujú neregulovanú proliferáciu nádorových buniek, takže sú použiteľné pri liečbe rôznych nádorov, ako sú karcinómy, napr. prsný karcinóm, karcinóm pľúc, karcinóm močového mechúra, karcinóm hrubého čreva; endometriálne nádory a nádor vaječníkov; sarkómy, ako napr. sarkómy mäkkých tkanív alebo kostné sarkómy a hematologické zhubné bujnenie, ako je napr. leukémia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú použiteľné aj pri liečbe ďalších proliferačných porúch, ako sú psoriáza, proliferácia hladkých svalových buniek, súvisiace s aterosklerózou a pooperačnou stenózou a restenózou a pri liečbe Alzheimerovej choroby.

Inhibičná aktivita predpokladaných cdk/cyklín inhibítorov a účinnosť vybraných zlúčenín bola stanovovaná pomocou MultiScreen-PH 96 jamkových dosiek (Millipore), v ktorých na dne každej jamky bol umiestnený fosfocelulózový filtračný papier umožňujúci väzbu kladne nabitého substrátu po kroku pranie/filtrácia. Akonáhle bola rádioaktívne označená fosfátová skupina prenesená ser/treo kinázou na histon naviazaný na filtri, emitované žiarenie bolo zmerané scinitačným počítadlom. Test inhibície cdk2/cyklín A aktivity bol urobený nasledujúcim postupom:

Kinázová reakcia : Zmes obsahujúca 1,5 $\mu\text{mol/l}$ substrátu histon H1, 25 $\mu\text{mol/l}$ ATP (0,5 μCi $\text{P}^{33}_{\gamma}\text{-ATP}$), 30 ng komplexu Cyklín A/cdk2, 10 $\mu\text{mol/l}$ inhibítora v konečnom objeme 100 μl (10 mmol/l-Tris HCl, pH 7,5, 10 mmol/l-MgCl₂, 7,5 mmol/l-DTT) bola vnesená na dno každej z 96 jamôk. Po 10 min. inkubácii pri teplote 37 °C bola reakcia zastavená prídavkom 20 μl 120 mmol/l-EDTA.



Zachytenie: Z každej jamky bolo prenesených 100 µl na MultiScreen dosku, aby sa substrát mohol naviazať na fosfocelulózový filter. Dosky boli premyté 3 x 150 µl/jamku roztokom PBS neobsahujúcim Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ a boli prefiltrované MultiScreen filtračným systémom.

Detekcia: filtre boli vysušené pri 37 °C, bol pridaný scintilačný roztok (100 µl/jamku a histon H1 značený P³³ bol detekovaný stanovením rádioaktivity prístrojom Top-Count.

Výsledky: údaje boli analyzované a vyjadrené v % inhibície vzhľadom k celkovej aktivite enzýmu (= 100 %). Všetky zlúčeniny vykazujúce inhibíciu > 50 % boli ďalej študované a bola definovaná ich účinnosť (IC50) i kinetický profil inhibície vypočítaním Ki.

Výpočet IC50: bol urobený vyššie opísaný postup testov inhibítorov pri koncentráciách v rozmedzí 0,0045 až 10 µmol/l. Experimentálne dáta boli analyzované počítačovým programom GraphPad Prizm.

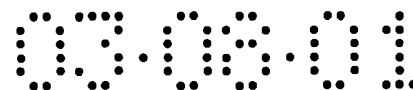
Výpočet Ki: Koncentrácie ATP a histonového H1 substrátu boli menené : 4, 8, 12, 24, 48 µmol/l pre ATP obsahujúce úmerne zriedené P³³γ-ATP) a 0,4; 0,8; 1,2; 2,4; 4,8 µmol/l pre histon a boli použité v pokusoch v neprítomnosti a prítomnosti dvoch rôznych starostlivo zvolených koncentráciách inhibítorov. Experimentálne dáta boli analyzované počítačovým programom SigmaPlot a boli stanovené hodnoty Ki, s využitím randomného bireaktantného systému rovníc:

$$v = \frac{V_{\max} * \frac{(A)(B)}{aK_A K_B}}{1 + \frac{(A)}{K_A} + \frac{(B)}{K_B} + * \frac{(A)(B)}{aK_A K_B}}$$

kde A=ATP a B=histon H1

Podľa vyššie uvedeného postupu bola testovaná reprezentatívna zlúčenina všeobecného vzorca I predkladaného vynálezu N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,5-dimetylfenyl)močovina, ktorá vykazovala inhibičnú aktivitu oproti cdk2/cyklín A komplexu zodpovedajúcu hodnote 0,56 µmol/l (IC50).

Okrem toho bola predpokladaná aktivita inhibítorov komplexu cdk/cyklín a účinnosť vybraných zlúčenín stanovovaná testom SPA (Scintillation Proximity Assay) na 96-tich jamkových testovacích doskách. Tento test vychádza zo schopnosti SPA



zrníek potiahnutých sireptavidinom vychytávať biotinylovaný peptid odvodený od fosforylačného miesta histonu. Akonáhle sa rádioaktívne značená fosfátová skupina preniesie na biotinylovaný histonový peptid, scintilačné počítadlo zmeria emitované žiarenie.

Inhibičný test aktivity cdk5/p25 bol urobený nasledujúcim postupom:

Kinázová reakcia: Zmes obsahujúca 1,0 $\mu\text{mol/l}$ substrát biotinylovaný histonový peptid, 0,25 μCi $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$, 4 nmol/l komplex cdk2/p25, 0-100 $\mu\text{mol/l}$ inhibítor v konečnom objeme 100 μl pufru (Hepes 20 mmol/l ; pH 7,5, 15 mmol/l - MgCl_2 , 1 mmol/l -DTT) bola vnesená na dno každej z 96 jamôk. Po 20 min. inkubácie pri teplote 37 $^\circ\text{C}$ bola reakcia zastavená prídavkom 500 μg SPA zrníek v soľnom roztoku pufrovanom fosfátovým pufrom a obsahujúcim 0,1 % Triton X-100, 50 $\mu\text{mol/l}$ ATP a 5 mmol/l -EDTA. Zrnká boli dekantované a inkorporovaná rádioaktivita bola detekovaná na scintilačnom počítadle Top Count.

Výsledky: Dáta boli analyzované a vyjadrené v % inhibície podľa vzorca:

$$100X(1-(\text{neznámy} - \text{Bkgd})/(\text{Enz. kontrola}-\text{Bkgd}))$$

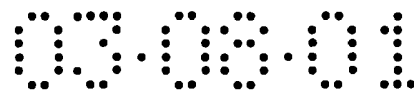
Hodnoty IC_{50} boli vypočítané z variácií štyroch parametrov logistickej rovnice:

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

kde $X = \log(\mu\text{mol/l})$ a $Y = \%$ inhibície.

Zlúčeniny predkladaného vynálezu všeobecného vzorca I je možné preto použiť na obmedzenie neregulovanej proliferácie nádorových buniek a pri terapii rôznych nádorových ochorení, ako sú napr. karcinómy, napr. karcinóm pľús, pľúc, močového mechúra, hrubého čreva, endometriálny sarkóm a sarkóm vaječníkov; sarkómy, ako napr. sarkómy mäkkých tkanív či kostné sarkómy a hematologické zhubné bujnenie ako je napr. leukémia. Zlúčeniny predkladaného vynálezu všeobecného vzorca I sú tiež použiteľné pri liečbe ďalších ochorení bunkovej proliferácie, ako je psoriáza, proliferácia buniek hladkého svalstva súvisiace s aterosklerózou a pooperačná stenóza a restenóza a Alzheimerova choroba.

Predkladané zlúčeniny je možné podávať samostatne a v kombinácii so známymi protirakovinovými liekmi s cytostatickým či cytotoxickým účinkom. Ako príklad vyššie uvedených liekov, ktoré je možné podávať v kombinácii s



predkladanými zlúčeninami je možné uviesť napr. chemoterapeutiká ako taxán, taxánové deriváty, CPT-11, kamfotecínové deriváty, antracyklínové glykozidy, napr. doxorubicín alebo epirubicín, etoposid, navelbin, vinblastin, karboplatina, cisplatina a pod., prípadne vo forme lipozomálneho prípravku.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I predkladaného vynálezu, vhodné na podávanie cicavcom, napr. ľuďom, je možné podávať obvyklými cestami a v dávkach závisiacich od veku, hmotnosti, zdravotného stavu pacienta a cesty podania.

Napríklad vhodná dávka zlúčeniny všeobecného vzorca aj pre perorálne podávanie sa pohybuje v rozmedzí 10 až 500 mg/dávku 1 až 5 krát denne. Predkladané zlúčeniny je možné podávať v rôznych dávkových formách, napr. perorálne vo forme tabliet, kapsúl, tabliet poťahovaných cukrom alebo filmom, vo forme kvapalného roztoku alebo suspenzie; rektálne vo forme čípkov; parenterálne, napr. intramuskulárne alebo intravenózne a/alebo intratekálne alebo intraspínálne injekciou alebo infúziou.

Predkladaný vynález tiež zahŕňa farmaceutické prípravky obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, spolu s farmaceuticky prijateľným excipientom (čo je nosič alebo riedidlo). Farmaceutické prípravky obsahujúce predkladané zlúčeniny sa pripravujú obvyklými spôsobmi a sú podávané vo farmaceuticky vhodných formách. Napríklad perorálne pevné formy obsahujú spolu s účinnou zložkou riedidlá, ako je napr. laktóza, dextróza, sacharóza, celulóza, obilný škrob či zemiakový škrob; lubrikanty ako je napr. kremík, talok, kyselina stearová, stearát horečnatý alebo vápenatý a/nebo polyetylénglykoly; spojivá napr. škroby, arabská guma, želatína, metylcelulóza, karboxymetylcelulóza alebo polyvinylpyrolidón; disagregačné činidlá ako je napr. škrob, kyselina algínová, algináty alebo sodný glykolát škrobu; šumivé zmesi; farbivá, sladidlá, zvlhčovadlá ako lecitíny, polysorbáty, laurylsulfáty; a všeobecne netoxické a farmakologicky neaktívne substancie používané bežne vo farmaceutických prípravkoch. Tieto farmaceutické prípravky sa spracovávajú známymi postupmi, napr. mixovaním, granuláciou, tabletovaním, poťahujú sa cukrom alebo filmom. Kvapalnými disperziami na perorálne podávanie sú napr. sirupy, emulzie a suspenzie. Sirupy obsahujú ako nosič napr. sacharózu alebo sacharózu s glycerínom a/alebo manit a/alebo sorbit. Suspenzia a emulzie obsahujú ako nosič napr. prírodnú gumu, agar, alginát sodný, pektín, metylcelulózu, karboxymetylcelulózu, alebo polyvinylalkohol. Suspenzie alebo roztoky pre intramuskulárne injekcie obsahujú spolu s účinnou

zložkou farmaceuticky prijateľný nosič, napr. sterilnú vodu, olivový olej, etyloléat, glykoly, napr. propylénglykol, a pokiaľ je to žiaduce vhodné množstvo lidokain hydrochloridu. Roztoky pre intravenózne injekcie alebo infúzie môžu obsahovať ako nosič napr. sterilnú vodu alebo výhodne sú vo forme sterilného vodného izotonického soľného roztoku, alebo môžu obsahovať ako nosič propylénglykol. Čípky obsahujú spolu s účinnou zložkou farmaceuticky prijateľný nosič, napr. kakaové maslo, polyetylénglykol, povrchovo aktívny polyoxyetylén sorbitanový ester mastnej kyseliny alebo lecitín.

Nasledujúci príklady ilustrujú predkladaný vynález, nevymedzujú však jeho rozsah.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava metylcyklopropylacetátu

Kyselina cyklopropyloctová (1,08 g; 10,57 mmol) bola rozpustená v metanole (50 ml). Roztok bol ochladený na 0°C a po kvapkách bola pridaná 96 % kyselina sírová (5 ml), za stáleho miešania. Roztok bol udržiavaný pri laboratórnej teplote počas noci a potom vliaty do zmesi ľadu a vody, zalkalizovaný 30 % vodným amoniakom a extrahovaný metylénchloridom. Organická fáza bola sušená síranom sodným a odparená do sucha s výťažkom 1,1 g olejovitého produktu (90 % hmotn.), ktorý bol použitý bez purifikácie do ďalšej reakcie.

Príklad 2

Príprava 2-cyklopropyletanolu

Sodík (85 mg; 0,004 mmol) bol rozpustený v metanole (50 ml) a do roztoku bol pridaný borohydrid sodný (8,7 g; 0,23 mol). Do zmesi bol pridaný po kvapkách roztok metylcyklopropylacetátu (3,7 g; 0,032 mol) z príkladu 1 v metanole (20 ml) za stáleho miešania. Reakčná zmes bola zahrievaná do varu pod spätným chladičom 6 hodín, ďalej bol pridaný soľný roztok a zmes bola extrahovaná dichlórmetánom.

Organická fáza bola vysušená síranom sodným a odparená do sucha s výťažkom 1,52 g (55 % hmotn.) 2-cyklopropyletanolu.

Príklad 3

Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VI: 2-cyklopropyletanal

Oxalylchlorid (1,24 ml; 14,18 mmol) bol rozpustený v dichlórmetáne (10 ml), roztok bol ochladený na $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a bol pridaný po kvapkách roztok 2-cyklopropyletanolu (1,02 g; 11,9 mmol) z príkladu 2 v dichlórmetáne (10 ml). Zmes bola miešaná 30 minút pri rovnakej teplote a potom bol pridaný trietylamín (8,3 ml; 59,5 mmol).

Po 2 h pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bola pridaná voda. Zmes bola zriedená dichlórmetánom a postupne premytá kyselinou chlorovodíkovou (1 mol.l^{-1}), vodou, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a soľným roztokom. Organická fáza bola vysušená síranom sodným a odparená do sucha s výťažkom 0,31 g (30 % hmotn.) 2-cyklopropyletanalu.

Príklad 4

Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca II: 2-amino-5-izopropyl-1,3-tiazol

3-Metylbutanaldehyd (2 ml; 18,6 mmol) bol rozpustený v dioxane (15 ml). Do roztoku bol pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ prikvapkaný 2 % (obj./obj.) roztok brómu v dioxane (47,81 ml; 18,6 mmol). Zmes bola 2 h miešaná pri laboratórnej teplote a bola pridaná tiomočovina (2,83 g; 37,2 mmol) a etanol (10 ml). Po 6 h pri laboratórnej teplote bola zmes odparená do sucha, zostatok rozpustený v dichlórmetáne a produkt bol extrahovaný kyselinou chlorovodíkovou (1 mol.l^{-1}), vodná fáza zalkalizovaná vodným amoniakom (30 %) a znova extrahovaná dichlórmetánom.

Organická fáza bola vysušená síranom sodným a odparená do sucha. Surový produkt bol chromatografovaný na stípci silikagélu, elučnou zmesou cyklohexán-etylacetát s výťažkom 1,1 g (42 % hmotn.) 2-amino-5-izopropyl-1,3-tiazolu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 6,6 (s, 2H, NH_2); 6,58 (s, 1H, tiazol CH); 2,9 (m, 1H, CHMe_2); 1,18 (s, 3H, MeCHMe); 1,17 (s, 3H, MeCHMe).

Analogickým postupom boli pripravené nasledujúce zlúčeniny:

2-amino-5-fenyl-1,3-tiazol a
2-amino-5-cyklopropyl-1,3-tiazol.

Príklad 5

Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca I: N-(5-brom-1,3-tiazol-2-yl)-N'-fenylmočovina

Fenylizokyanát (1,7 ml; 15,6 mmol) bol pridaný do roztoku 2-amino-5-bróm-1,3-tiazol hydrobromidu (4 g; 15,6 mmol) a trietylamínu (2,1 ml; 15,6 mmol) v dichlórmetáne (70 ml) a zmes bola magneticky miešaná pri laboratórnej teplote. Po 4 dňoch bol pridaný metanol (7 ml) a reakčná zmes bola premytá soľným roztokom, vysušená síranom sodným a odparená.

Zostatok bol purifikovaný chromatografiou na stĺpci silikagélu (dichlórmetán, dichlórmetán/metanol=90/10) s výťažkom 1,9 g (52 % hmotn.) N-(5-brom-1,3-tiazol-yl)-N'-fenylmočoviny ako bezfarebnej pevnej látky (t.t. 166-169 °C/rozk.).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 10,50 (bs, 1H, NHCONHPh); 8,50 (bs, 1H, NHCONHPh); 7,45 (d, $J=7,6$ Hz, 2H, o-Ph vodíky), 7,36 (dd, $J=7,3$ a 7,6 Hz, 2H, m-Ph vodíky); 7,29 (s, 1H, tiazolová CH); 7,16 (t, $J=7,3$ Hz, 1H, p-Ph vodíky).

Analogickým postupom z odpovedajúcich izokyanátov boli pripravené nasledujúce zlúčeniny

N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-fenylmočovina

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 10,56 (bs, 1H, NHCONHPh); 8,99 (bs, 1H, NHCONHPh); 7,77 (s, 1H, tiazolová CH); 7,6-7,0 (m, 10H, fenyl);

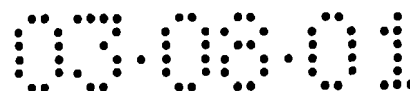
N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-sulfamoylfenyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-sulfamoylfenyl)močovina

b.t. $>200^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 10,58 (bs, 1H, NHCONHPh); 9,38 (bs, 1H, NHCONHPh); 7,75 (d, 2H, H3 a H5 Ph), 7,61 (d, 2H, H2 a H6 Ph); 7,21 (s, 2H, SO_2NH_2); 7,02 (s, 1H, tiazolová CH); 3,02 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$); 1,22 (s, 3H, MeCHMe); 1,21 (s, 3H, MeCHMe);

ESI (+) -MS: m/z 341 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$).



N-benzoyl-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina

b.t.>217-219°C

¹H-NMR (400 MHz- DMSO-d₆) δ ppm: 1,27 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 3,11 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 7,18 (d, 1H, J=0,9 ,tiazolová CH); 7,54 (m, 2H, m-Ph vodíky); 7,66 (m, 1H, p-Ph vodíky); 8,00 (m, 2H, o-Ph vodíky); 11,50 (bs, 1H, NH); 11,80 (bs, 1H, NH).

ESI (+) MS: m/z 290 (70, (M+H)⁺); m/z 169 (100, MH-C₆H₅CONH₂)⁺;

N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-sulfamoylfenyl)močovina;

N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-sulfamoylfenyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxyfenyl)močovina;

b.t. 149-150°C

¹H-NMR (400 MHz- DMSO-d₆) δ ppm: 1,23 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 3,06(m, 1H, CH₃CHCH₃); 3,72 (s, 3H, CH₃); 7,02 (d, 1H, tiazolová CH); 6,57 (dd, 1H, J=8,3 , 2,4 , H-4'-fenyl); 6,93 (d, 1H, J=8,3 , H-6'-fenyl); 7,18 (m, 2H, H-5', H-2'-fenyl); 8,94 (s, 1H, NH); 10,35 (bs, 1 H, NH).

ESI (+) MS: m/z 292 (100, (M+H)⁺);

N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxyfenyl)močovina;

b.t. 190-191°C

¹H-NMR (400 MHz- DMSO-d₆) δ ppm: 7,44 (s, 1H, tiazolová CH); 3,72 (s, 3H, CH₃); 6,61 (dd, 1H, J=2,4 , 7,8 , H-4'-fenyl); 6,94 (dd, 1H, J=2,0 , 7,8 , H-6'-fenyl); 7,13 (dd, 1H, J=2,0 , 2,0 , H-2'-fenyl); 7,20 (dd, 1H, J=7,8 , 7,8 , H-5'-fenyl); 8,95 (s, 1H, NH); 10,80 (s, 1H, NH).

ESI (+) -MS: m/z 328 (100, (M+H)⁺);

N-(5-fenyl-1,3 -tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxyfenyl)močovina;

N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxyfenyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-fenylmočovina;

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,3 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 3,07 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 7,03 (m, 2H, tiazolová CH + H-4'-fenyl); 7,29 (m, 2H, H-5', H-4'-fenyl); 7,43 (m, 2H, H-2', H-6'-fenyl); 8,91 (s, 1H, NH); 10,30 (bs, 1H, NH).

ESI (+) -MS: m/z 262 (100, (M+H)⁺);

N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-fenylmočovina;

N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-fenylmočovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórfenyl)močovina;

b.t. 191-193°C

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,16 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 3,00 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 6,95 (d, 1H, J=1,0 , tiazolová CH); 7,40 (d, 2H, J=8,9 , m-fenyl); 7,26 (d, 2H, J=8,9 , o-fenyl); 9,01 (bs, 1H, NH); 10,40 (bs, 1H, NH).

ESI (+) -MS: m/z 296 (100, (M+H)⁺);

N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórfenyl)močovina;

N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórfenyl)močovina;

N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórfenyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-chlórfenyl)močovina;

N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-chlórfenyl)močovina;

N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-chlórfenyl)močovina;

N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-chlórfenyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chlórfenyl)močovina;

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,24 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 3,07 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 7,07 (m, 2H, tiazolová CH + H-4'-fenyl); 7,31 (dd, 1H, J=7,8 , H-5'-fenyl); 7,47 (d, 1H, J=7,8 , H-3'-fenyl); 8,14 (d, 1H, J=7,8 , H-6'-fenyl); 8,80 (bs, 1H, NH); 11,01 (bs, 1H, NH).

ESI (+) MS: m/z 296 (100, (M+H)⁺);

N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chlórfenyl)močovina;

b.t. 210-212°C

¹H-NMR (300 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 7,29 (s, 1H, tiazolová CH); 7,02 (ddd, 1H, J=1,67,6 , 7,6 , H-4'-fenyl); 7,25 (ddd, 1H, J=1,6 , 7,6 , 7,6 , H-5'-fenyl); 7,41 (dd, 1H, J=1,6 , 7,6 , H-3'-fenyl); 8,03 (dd, 1H, J=1,6 , 7,6 , H-6'-fenyl); 8,58 (s, 1H, NH); 11,31 (bs, 1H, NH).

ESI (+) MS: m/z 332 (100, (M+H)⁺);

N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chlórfenyl)močovina;

N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chlórfenyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxyfenyl)močovina;



N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxyfenyl)močovina;
 N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxyfenyl)močovina;
 N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxyfenyl)močovina;
 N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-hydroxyfenyl)močovina;
 N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-hydroxyfenyl)močovina;
 N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-hydroxyfenyl)močovina;
 N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-hydroxyfenyl)močovina;
 N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-hydroxyfenyl)močovina;
 N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-hydroxyfenyl)močovina;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metoxyfenyl)močovina;

b.t. 184-185°C

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,23 (d, 6H, J=6,7, CH₃CHCH₃); 3,07 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 6,92 (τη, 1H, H-fenyl); 7,01 (m, 3H, H-fenyl+H-tiazol); 8,07 (d, 1H, J=8,3, H-6'-fenyl); 8,80 (bs, 1H, NH); 10,82 (s, 1H, NH).

ESI (+) -MS: m/z 292 (100, (M+H)⁺);

N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metoxyfenyl)močovina;

b.t. 218-220°C

¹H-NMR (300 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 3,79 (s, 3H, CH₃O); 6,90-7,98 (2m, 4H, fenyl); 7,36 (s, 1H, H-tiazol); 8,57 (s, 1H, NH); 11,13 (bs, 1H, NH).

ESI (+) MS: m/z 292 (328, (M+H)⁺);

N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metoxyfenyl)močovina;

N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metoxyfenyl)močovina;

N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-hydroxyfenyl)močovina;

N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-hydroxyfenyl)močovina;

N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-hydroxyfenyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-nitrofenyl)močovina;

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,23 (d, 6H, J=6,8, CH₃CHCH₃); 7,04 (s, 1H, H-tiazol); 7,74 (d, 2H, J=9,3, H-2', H-6'-fenyl); 8,18 (d, 2H, J=9,3, H-3', H-5'-fenyl); 9,65 (bs, 1H, NH); 11 (bs, 1H, NH).

ESI (+) -MS : m/z 307 (100, (M+H)⁺);

N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-nitrofenyl)močovina;
 N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-nitrofenyl)močovina;
 N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-nitrofenyl)močovina;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-nitrofenyl)močovina;
 b.t. 220-222°C

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,24 (d, 6H, J=6,9 , CH₃CHCH₃); 3,05 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 7,04 (s, 1H, H-tiazol); 7,56 (dd, 1H, J=8,2 , 8,2 , H-5'-fenyl); 7,77 (d, 1H, J=8,2 , H-6'-fenyl); 7,83 (dd, 1H, J=8,2 , 1,5 , H-4'-fenyl);); 8,58 (d, 1H, J=1,5 , H-2'-fenyl); 9,45 (s, 1 H, NH); 10,60 (bs, 1 H, NH).

ES I (+) -M S : m/z 3 07 (100, (M+H)⁺);

N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-nitrofenyl)močovina;
 N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-nitrofenyl)močovina;
 N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-nitrofenyl)močovina;
 N-(5-izopropyl-1,3 -tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,21 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 3,03 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 4,31 (d, 2H, J=6,35, CH₂); 6,96 (m, 1H, NH-CH₂); 7,27 (m, 5H, fenyl).

ESI (+) -MS: m/z 276 (100, (M+H)⁺);

N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;
 N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;
 N-(5-cyklopropyl-1, 3-tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-3-yl)močovina;
 N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-3-yl)močovina;
 N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-y1)-N'-(pyrid-3-yl)močovina;
 N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-3-yl)močovina;

- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-4-yl)močovina;
- N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-4-yl)močovina;
- N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-4-yl)močovina;
- N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-4-yl)močovina;
- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-2-yl)močovina;
- N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-2-yl)močovina;
- N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-2-yl)močovina;
- N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-2-yl)močovina;
- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(benzotiofén-2-yl)močovina;
- N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(benzotiofén-2-yl)močovina;
- N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(benzotiofén-2-yl)močovina;
- N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(benzotiofén-2-yl)močovina.

Príklad 6

Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VI: 4-nitrofenyl-5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl karbamát

Do roztoku 5-izopropyl-2-amino-1,3-tiazolu (4 g; 28,13 mmol) v bezvodom dichlórmetáne (30 ml) bol pridaný 4-nitrofenyl chlórmmravčan (5,7 g; 18,13 mmol) po kvapkách a v dusíkovej atmosfére. Ďalej bol pridaný pyridín (2,3 ml). Zmes bola miešaná počas noci pri laboratórnej teplote a odfiltrovaná s výťažkom 6,96 g (80 % hmotn.) 4-nitrofenyl-5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl karbamátu vo forme pevnej bielej látky.

b.t. 157-159 °C

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,23 (d, 6H, J=6,8, CH₃CHCH₃); 3,06 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 7,05 (s, 1H, H-tiazol); 6,91 (d, 2H, J=9,2, H-3',5'-fenyl); 8,10 (d, 1H, J=9,2, H-2',6'-fenyl); 11,00 (bs, 1H, NH).

EI-MS: m/z 307 (0,5 M⁺; m/z 168 ((CH₃)₂-CH-tiazol-NCO)⁺; m/z 153 (100, (CH₃-CH-tiazol-NCO)⁺; m/z 139 (45, (OH-C₆H₄-NO₂)⁺).

Príklad 7

Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca I: N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-jódfenyl)močovina

4-nitrofenyl-5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl karbamát (1 g; 3,25 mmol) a 3 jódanilín (0,39 ml; 3,25 mmol) boli suspendované v atmosfére argónu v acetonitrile (25 ml). Po 2 h pri 70 °C bol vzniknutý roztok ochladený s výtlačkom 0,923 g N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-jódfenyl)močoviny, ktorá bola ešte prekryštalizovaná so zmesou dietyléter/pentán 1/1.

b.t. 160- 162 °C

¹H-NMR (300 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,23 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 3,06 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 7,03 (d, 1H, J=0,8 , H-tiazol); 7,07 (t, 1H, J=8,0 , H-5'-fenyl); 7,23 (m, 2H, H4',6'-fenyl); 8,00 (t, 1H, J=1,8 , H-2'-fenyl); 9,06 (bs, 1H, NH); 10,50 (bs, 1H, NH).

ESI (+) - MS: m/z 388 (100, (M+H)⁺).

Analogickým postupom z východiskového 2-[(2-propinylamino)metyl]benzén-sulfonamidu bol pripravený odpovedajúci 2-[[[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl](2-propinyl)amino]metyl]benzénsulfonamid.

b.t. 90-92 °C

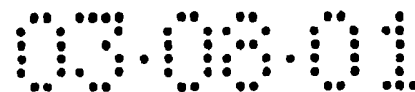
¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,19 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 2,93 (m, 1H,CHC-); 3,13 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 4,18 , 5,08 (2m, 4H, CH₂Ph + CH₂ CC-); 6,89 (d, 1H, J=0,8 ,H-tiazol); 7,22 (m, 1H, H-3'-fenyl); 7,41 , 7,53 (2m, 2H, H-5', H-4'-fenyl); 7,86 (m, 1H, H-6'-fenyl); 11,90 (bs, 1H, NH).

ESI (+) -MS: m/z 415 (100, (M+Na)⁺); m/z 393 (100, (M+H)⁺).

Analogickým postupom z východiskového 1H-benzimidazol-6-amínu bola pripravená odpovedajúca N-(1H-benzimidazol-5-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina.

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,27 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 3,09 (m, 1H, CH₃CHCH₃), 7,01 (s, 1H, H-tiazol); 7,13 (d, 1H, H-6'-benzimidazol); 7,49 (d, 1H, H-7'-benzimidazol); 7,81 (s, 1H, H-4'-benzimidazol); 8,03 (s, 1H, H-2'-benzimidazol);.

ESI (+) -MS: m/z 302 (100, (M+H)⁺).



Analogickým postupom z východiskového 1H-indol-6-amínu bola pripravená odpovedajúca N-(1 H-indol-6-yl)-N'-(5-izopropyl- 1,3-tiazol-2-yl) močovina.

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,24 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 3,06 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 7,03 (bs, 1H, H-tiazol); 6,33 (m, 1H, H-3'-indol); 6,84 (d, 1H, J=8,3 , H-5'-indol); 7,23 (t, 1H, J=2,4 , 2,4 , H-2'-indol); 7,42 (d, 1H, J=8,3 , H-4'-indol); 7,77 (s, 1H, H-7'- indol); 8, 82 (s, 1H, NH); 10,18 (bs, 1H, NH); 10,95 (s, 1H, NH-indol).

ESI (+) - MS: m/z 301 (100, (M+H)⁺).

Analogickým postupom z východiskového 1H-indol-5-amínu bola pripravená odpovedajúca N-(1H-indol-5-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl) močovina.

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,24 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 3,06 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 7,02 (bs, 1H, H-tiazol); 6,35 (m, 1H, H-3'-indol); 7,05 (dd, 1H, J=2,0 , 8,5 , H-6'-indol); 7,30 (m, 2H, H-2', H-7'-indol); 7,67 (d, 1H, J=2,0 , H-4'-indol); 8,68 (s, 1H, NH); 10,15 (bs, 1H, NH); 10,98 (s, 1H, NH-indol).

ESI (+) MS: m/z 301 (100, (M+H)⁺).

Analogickým postupom z východiskového imidazo[1,2-a]pyridín-2-yl-metanamidu bola pripravená odpovedajúca N-(imidazo[1,2-a]pyridín-2-yl-metyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl) močovina;

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,21 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 3,04 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 4,40 (d, 2H, J=5,6 , CH₂); 6,96 (d, 1H, J=1,2 , H-tiazol); 6,84 (dt, 1H, J=2,2 , 6,8 , H-6'-imidazopyridín); 7,20 (m, 1H, H-5'-imidazopyridín); 7,47 (m, 1H, H-7'-imidazopyridín); 7,78 (s, 1H, H-3'-imidazopyridín); 8,49 (m, 1H, H-4'-imidazopyridín); 7,01 (t, 1H, J=5,4 , NH-CH₂); 10,23 (bs, 1H, NH-CO).

ESI (+) -MS: m/z 316 (100, (M+H)⁺); m/z 338 (85, (M+Na)⁺).

Analogickým postupom z východiskového 1-metyl-2-[(2-aminofenoxy)metyl] 1H-imidazolu bola pripravená odpovedajúca N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-{2-[(1-metyl-1H-imidazol-2- yl)metoxy] fenyl} močovina;

¹H-NMR (300 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,23 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 3,05 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 3,70 (s, 3H, N-CH₃); 5,21 (s, 2H, CH₂); 6,92 (bs, 1H, H-tiazol); 6,90-8,20 (m, 6H, imidazol + fenyl); 8,10 (bs, 1H, NH); 10,96 (s, 1H, NH).

ESI (+) -MS: m/z 372 (95, (M+H)⁺), m/z 410 (100, (M+K)⁺).

Analogickým postupom z východiskového 2-(2-aminofenoxy)acetamidu bola pripravená odpovedajúca N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-fenoxyacetamido) močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (d, 6H, $J=7,0$, CH_3CHCH_3); 3,07 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 4,50 (s, 2H, CH_2); 7,05 (d, 1H, $J=1,0$, H-tiazol); 6,50-7,00 (m, 3H, fenyl); 8,10 (m, 1H, fenyl); 8,67 (bs, 1H, NH); 10,86 (s, 1H, NH).

ESI (+) -MS: m/z 335 (50, (M+H) $^+$); m/z 373 (100, (M+K) $^+$).

Analogickým postupom z východiskového (2S)-2-amino-2-fenyletanamidu bola pripravená odpovedajúca N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(S)-fenylglycínamido] močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,19 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,01 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 5,26 (d, 1H, $J=7,7$, CH); 6,95 (s, 1H, H-tiazol); 7,20-7,60 (m, 6H, NH-CH +fenyl); 7,20-7,80 (s, 2H, NH_2); 10,26 (s, 1H, NH).

ESI (+) -MS: m/z 319 (25, (M+H) $^+$); m/z 357 (100, (M+K) $^+$).

Analogickým postupom z východiskového (2R)-2-amino-2-fenyletanamidu bola pripravená odpovedajúca N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(R)-fenylglycínamido] močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,19 (d, 6H, $J=7,0$, CH_3CHCH_3); 3,01 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 5,26 (d, 1H, $J=7,6$, CH); 6,95 (d, 1H, $J=1,3$, H-tiazol); 7,20-7,50 (m, 6H, NH-CH + fenyl); 7,21-7,79 (s, 2H, NH_2); 10,20 (bs, 1 H, NH).

ESI (+) -MS: m/z 319 (100, (M+H) $^+$); m/z 357 (65, (M+K) $^+$).

Analogickým postupom z východiskového 2-aminofenolu bola pripravená odpovedajúca N-(2-hydroxyfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl) močovina;

b.t. 204-206 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,06 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 7,02 (s, 1H, H-tiazol); 6,74 (m, 1H, H-5'-fenyl); 6,82 (m, 2H, H-3', H-4'-fenyl); 7,98 (d, 1H, $J=7,6$, H-6'-fenyl); 8,60 (bs, 1H, NH); 10,0 (bs, 1H, NH); 10,80 (s, 1H, OH).

ESI (+) -MS: m/z 278 (100, (M+H) $^+$).

Analogickým postupom z východiskového 3-aminofenolu bola pripravená odpovedajúca N-(3-hydroxyfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl) močovina;

b.t. 185-187 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,05 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 7,03 (s, 3H, H-tiazol + H-2', H-5'-fenyl); 6,39 (d, 2H, $J=8,0$, H-4'-fenyl); 6,77 (d, 2H, $J=8,0$, H-6'-fenyl); 8,81 (s, 1H, NH); 9,37 (s, 1H, NH).

ESI (+) -MS: m/z 278 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$).

Analogickým postupom z východiskového 4-aminofenolu bola pripravená odpovedajúca N-(4-hydroxyfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl) močovina;

b.t. 130-132 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,05 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 7,00 (s, 1H, H-tiazol); 6,68 (d, 2H, $J=8,8$, H-3', H-5'-fenyl); 7,21 (d, 2H, $J=8,8$, H-2', H-6'-fenyl); 8,60 (s, 1H, NH); 9,14 (s, 1H, NH); 10,18 (bs, 1H, OH).

ESI (+) -MS: m/z 278 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$).

Analogickým postupom z východiskového (2R)-2-amino-2-fenyl-1-etanolu bola pripravená odpovedajúca N-[(1S)-2-hydroxy-1-fenyletyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl) močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,20 (d, 6H, $J=7,0$, CH_3CHCH_3); 3,01 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 3,60 (m, 2H, CH₂); 4,73 (m, 1H, CH); 5,00 (t, 1H, $J=5,1$, 5,1, OH); 6,95 (d, 1H, $J=1,1$, H-tiazol); 7,10-7,40 (m, 6H, NH-CH + fenyl); 10,15 (s, 1H, NH).

ESI (+) -MS: m/z 306 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$).

Analogickým postupom z východiskového (2S)-2-amino-2-fenyl-1-etanolu bola pripravená odpovedajúca N-[(1R)-2-hydroxy-1-fenyletyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl) močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,19 (d, 6H, $J=6,9$, CH_3CHCH_3); 3,01 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 3,59 (m, 2H, CH₂); 4,73 (m, 1H, CH); 5,02 (t, 1H, $J=5,1$, 5,1, OH); 6,95 (d, 1H, $J=0,7$, H-tiazol); 7,20-7,40 (m, 6H, NH-CH + fenyl); 10,17 (s, 1H, NH).

ESI (+) MS: m/z 306 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$).

Příklad 8

Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca I: N-[3-(3-hydroxy-1-butinyl)fenyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl) močovina

Do roztoku N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-jódofenyl)močoviny (0,2 g; 0,56 mmol) v bezvodom dimetylformamide (3 ml) boli postupne pridané tetrametylguanidín (0,6 ml), D,L-1-butin-3-ol (0,088 ml; 1,126 mmol), bis(trifenylfosfin)paládium(II)dihydrochlorid (19 mg; 0,027 mmol) a vetvený jodid (5,8 mg; 0,03 mmol) pod argónom. Po 5 h bola pridaná voda a zmes bola extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola premytá soľným roztokom, sušená síranom sodným a odparená s výťažkom 0,116 g titulnej zlúčeniny ako bledožltej pevnej látky.

b.t. 71-73 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (d, 6H, $J=6,9$, CH_3CHCH_3); 3,06 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 1,37 (d, 3H, $J=6,6$, CH_3); 4,57 (m, 1H, CH); 5,43 (d, 1H, $J=5,1$, OH); 7,03 (s, 1H, H-tiazol); 7,02 {d, 1H, $J=8,0$, H-4'-fenyl); 7,27 (t, 1H, $J=8,0$, H-6'-fenyl); 7,65 (s, 1H, H-2'-fenyl); 8,02 (s, 1H, NH); 10,40 (bs, 1H, NH).

ESI (+) MS: m/z 330 (100, (M+H) $^+$).

Analogickým postupom z východiskového N,N-dimetyl-2-propyl-1-amínu bola pripravená N-{3-[3-(dimetylamino)-1-propinyl]fenyl}-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl) močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,05 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 2,23 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3,44 (s, 2H, CH_2); 7,03 (s, 1H, H-tiazol); 7,05 (d, 1H, $J=7,8$, H-4'-fenyl); 7,27 (t, 1H, $J=7,8$, 7,8, H-5'-fenyl); 7,36 (d, 1H, $J=7,8$, H-6'-fenyl); 7,64 (s, 1H, H-2'-fenyl); 9,04 (bs, 1H, NH); 10,45 (bs, 1H, NH).

ESI (+) MS: m/z 343 (100, (M+H) $^+$).

Analogickým postupom z východiskového 3-metoxy-1-propínu bola pripravená N-[3-(3-metoxy-1-propinyl)fenyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl) močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,05 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 3,32 (s, 3H, CH_3); 4,31 (s, 2H, CH_2); 7,03 (s, 1H, H-tiazol); 7,08 (d, 1H, $J=8,3$, H-4'-fenyl); 7,29 (t, 1H, $J=8,3$, 8,3, H-5'-fenyl); 7,39 (d, 1H, $J=8,3$, H-6'-fenyl); 7,67 (s, 1H, H-2'-fenyl); 9,03 (s, 1H, NH); 10,40 (bs, 1H, NH).

ESI (+) -MS: m/z 330 (100, (M+H) $^+$).

Príklad 9

Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca I: N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-aminofenyl) močovina

Zmes N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-nitrofenyl)močoviny (1,55 g; 5,05 mmol) pripravená podľa príkladu 5 a práškoveho železa (0,98 g; 17,7 mmol) s kyselinou octovou (2,02 ml; 35,35 mmol) v etanole (50 ml) bola za stáleho miešania zahrievaná do bodu varu pod spätným chladičom v argónovej atmosfére. Po 5 h bola pridaná voda (1,5 l) a produkt bol extrahovaný etylacetátom. Organická vrstva bola premytá soľným roztokom, sušená síranom sodným a odparená. Odparok bol chromatografovaný na stĺpci silikagélu elučnou zmesou chloroform/etanol (47/3) s výťažkom 0,84 g titulnej zlúčeniny ako pevnej bielej látky.

b.t. 113-115 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,05 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 5,07 (s, 2H, NH_2); 7,02 (s, 1H, H-thiazol); 6,20 (dd, 1H, $J=2,0$, 8,3, H-4'-fenyl); 6,52 (dd, 1H, $J=1,5$, 8,3, H-6'-fenyl); 6,76 (bs, 1H, H-1'-fenyl); 6,89 (t, 1H, $J=8,3$, 8,3, H-5'-fenyl); 8,61 (s, 1H, TTH); 10,13 (bs, 1H, NH).

ESI (+) -MS: m/z 277 (100, (M+H) $^+$).

Analogickým postupom z východiskovej N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-nitrofenyl)močoviny a N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-nitrofenyl) boli pripravené nasledujúce zlúčeniny:

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-aminofenyl) močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-aminofenyl) močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,22 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,04 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 4,83 (s, 2H, NH_2); 6,99 (s, 1H, H-thiazol); 6,50 (d, 2H, $J=8,7$, H-3', H-5'-fenyl); 7,05 (d, 2H, $J=8,7$, H-2', H-6'-fenyl); 8,42 (s, 1H, NH); 10,09 (bs, 1H, NH).

ESI (+) -MS: m/z 277 (100, (M+H) $^+$).

Znova analogickým postupom z východiskových 6-nitro-1H-indolu a 6-nitro-1H-benzimidazolu boli pripravené 1H-indol-6-amín a 1H-benzimidazol-6-amín.

Príklad 10

Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca I: N-[4-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl-amino} fenyl)metánsulfonamid;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-aminofenyl) močovina (0,2 g; 0,724 mmol) bola rozpustená v absolútnom etanole (10 ml) a postupne bol pridaný hydrogénuhličitan draselný (0,2 g; 1,95 mmol) a metánsulfonylchlorid (124,3 mg). Zmes bola udržiavaná v argónovej atmosfére pri 80 °C 7 h a potom odparená. Zostatok bol roztrepaný medzi vodu a dichlórmetán. Organická fáza bola vysušená síranem a odparená s výťažkom 104 mg titulnej zlúčeniny vo forme bielej pevnej látky.

b.t. 249-248 °C

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,23 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 3,06 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 2,97 (s, 3H, CH₃); 7,03 (s, 1H, H-tiazol); 6,84 (d, 1H, J=6,8 , H-6'-fenyl); 7,19 (m, 2H, H-4', H-5'-fenyl); 7,39 (s, 1H, H-2'-fenyl); 9,00 (s, 1H, NH); 9,72 (bs, 1H, NH); 10,18 (bs, 1H, NHSO₂).

ESI (+) -MS: m/z 355 (100, (M+H)⁺).

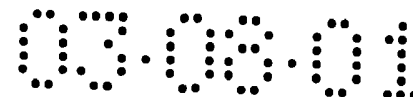
Príklad 11

Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca I: 2-[3-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl- amino)anilino] acetamid

Do roztoku N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-aminofenyl) močovina (0,2 g; 0,724 mmol) v N,N-dimetylformamide (2 ml) boli postupne pridané 2-brómacetamid (100 mg; 0,724 mmol) a hydrogénuhličitan draselný (108,6 mg; 1,95 mmol). Zmes bola udržiavaná 8 h pri 40 °C v argónovej atmosfére, potom vliata do vody a extrahovaná dichlórmetánom. Organická vrstva bola premytá soľným roztokom, sušená síranom sodným a zahustená. Po ochladení bola získaná titulná zlúčenina s výťažkom 160 mg.

b.t. 133-135 °C

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,23 (d, 6H, J=6,8 , CH₃CHCH₃); 3,06 (m, 1H, CH₃CHCH₃); 3,54 (d, 2H, J=5,4 , CH₂); 7,02 (s, 1H, H-tiazol); 5,88 (m, 1H, NH-CH₂); 6,21 (d, 1H, J=7,8 , H-4'-fenyl); 6,65 (d, 1H, J=7,8 , H-6'-fenyl); 6,69 (s, 1H,



H-2'-fenyl). 6,98 (t, 1H, $J=7,8$, $7,8$, H-5'-fenyl); 8,71 (s, 1H, NH); 10,11 (s, 1H, NH); 7,08 , 7,29 (s, 2H, NH₂).

ESI (+) -MS: m/z 334 (100, (M+H)⁺).

Príklad 12

Príprava (2R)-2-amino-2-fenyletánamidu

(2R)-2-amino-2-fenyletanoát hydrochlorid (3,025 g; 15 mmol) bol suspendovaný v dioxáne (45 ml) a bol pridaný vodný čpavok (45 ml). Zmes bola miešaná 8 h pri laboratórnej teplote, rozpúšťadlo odparené, odparok rozpustený v chloroforme a premytý vodou. Organická fáza bola odparená s výťažkom 1,7 g titulnej zlúčeniny vo forme pevnej bielej látky.

Analogickým postupom z východiskového (2S)-2-amino-2-fenyletanoátu bol pripravený (2S)-2-amino-2-fenyletánamid.

Príklad 13

Príprava 1-metyl-2-[(2-nitrofenoxy)metyl]-1H-imidazolu

Roztok obsahujúci sodnú soľ o-nitrofenolu (1,92 g; 11,97 mmol), uhličitan sodný (3,8 g; 35,9 mmol), 1-metyl-2-chlórmetylimidazol hydrochlorid (2 g; 11,97 mmol) v N,N-dimetylformamide (30 ml) bol zahrievaný na 50 °C 2 h. Zmes bola vliata do vody a extrahovaná etylacetátom. Organická fáza bola premytá soľným roztokom, sušená síranom sodným a odparená s výťažkom 1,17 g titulnej zlúčeniny, po rekryštalizácii z dietyléteru.

b.t. 172-174 °C

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 3,67 (s, 3H, CH₃); 5,34 (s, 2H, OCH₂); 6,86 (s, 1 H, H-4-imidazol); 7,13 (m, 1 H, H-6-fenyl); 7,19 (s, 1 H, H-5-imidazol); 7,60 (m, 1 H, H-3-fenyl)

ESI (+) -MS: m/z 234 (100, (M+H)⁺).

Analogickým postupom z východiskového 2-chlóracetamidu bol pripravený 2-(2-nitrofenoxy) acetamid

b t 190-192 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 4,65 (s, 2H, CH_2); 7,14 (ddd, 1H, $J=1,0$, 7,5, 7,5 H-4); 7,22 (dd, 1H, $J=1,0$, 8,7, H-6); 7,32, 7,47 (2bs, 2H, CONH_2); 7,64 (ddd, 1H, $J=1,5$, 7,5, 8,7, H-5); 7,90 (dd, 1H, $J=1,5$, 7,9, H-3).

ESI (+) -MS: m/z 197 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$).

Príklad 14

Príprava 1-metyl-2-[(2-aminofenoxy)metyl]-1H-imidazolu

Roztok obsahujúci 1-metyl-2-[(2-nitrofenoxy)metyl]-1H-imidazol (1,13 g) v metanole (70 ml) a 10 % Pd/C (0,14 g) bol hydrogenovaný pri 50 psi 6 h pri laboratórnej teplote. Katalyzátor bol odfiltrovaný a rozpúšťadlo odparené. Zostatok bol chromatografovaný na stĺpci silikagélu v elučnej sústave chloroform/metanol 48/2 s výtlačkom 0,856 g titulnej zlúčeniny ako červeného oleja.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 3,72 (s, 3H, CH_3); 3,80 (bs, 2H, NHH_2); 5,15 (s, 2H, H-3 + H-4-fenyl); 6,81 (m, 1H, H-5-fenyl); 6,90 (s, 1H, H-4-imidazol); 7,02 (m, 2H, H-6-fenyl + H-5-imidazol).

ESI (+) -MS: m/z 204 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$).

Analogickým postupom z východiskového 2-(2-nitrofenoxy) acetamidu bol pripravený 2-(2-aminofenoxy) acetamid

b.t. 114-116 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 4,30 (s, 2H, CH_2CO); 5,03 (s, 2H, NH_2); 6,45 (m, 1H, H-5); 6,61 (m, 1H, H-3); 6,67 (m, 1H, H-4); 6,72 (m, 1H, H-6); 7,45 (s, 1H, CONH); 7,73 (s, 1H, CONH_2);

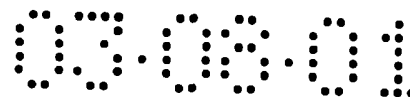
ESI (+) MS: m/z 167 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$).

Príklad 15

Príprava 2-(imidazo[1,2-a]pyridín-2-yl-metyl)-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu

2-(Chlórmetyl)imidazo[1,2-a] pyridín bol rozpustený v N,N-dimetylformamide (140 ml) a do roztoku bol po častiach pridaný ftalimid draselný (4,81 g, 0,026 mol) Reakčná zmes bola zahrievaná na 60 °C 20 h. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá vodou, dietyléterom a tetrahydrofuránom s výtlačkom 4,8 g titulnej zlúčeniny.

b.t. 230-232 °C



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 4,88 (s, 2H, CH_2); 6,82 (m, 1H, H-6 imidazopyridín); 7,17 (m, 1 H, H-5-imidazopyridín); 8,42 (m, 1H, H-4-imidazopyridín).
ESI (+) MS: m/z 278 (100, (M+H) $^+$).

Príklad 16

Príprava imidazo[1,2-a]pyridín-2-yl-metanamidu

Roztok obsahujúci 2-(imidazo[1,2-a]pyridín-2-yl-metyl)-1H-izoinol-1,3(2H)-dion (1,37 g, 4,94 mmol) v 98% hydrazín hydrátu (14 ml) a etanolu (1 ml) bol miešaný 1 h pri laboratórnej teplote. Zmes bola vliata do 35 % hydroxidu sodného (25 ml) a extrahovaná dichlórmetánom. Organická fáza bola sušená síranom sodným a odparená s výťažkom 0,426 g titulnej zlúčeniny po rekryštalizácii z dietyléteru.

b.t. 91-93 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,98 (bs, 2H, NH_2); 3,78 (s, 2H, CH_2); 6,80 (m, 1H, H-6); 7,15 (m, 1H, H-5); 7,41 (m, 1H, H-7); 7,73 (s, 1H, H-3); 8,46 (m, 1H, H-4).

ESI (+) MS: m/z 148 (100, (M+H) $^+$).

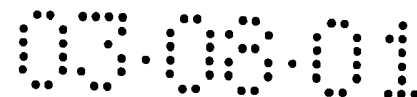
Príklad 17

Príprava zlúčeniny VIII naviazanej na polymérny nosič

Roztok obsahujúci 4-merkptoetanol (8,72 g, 69,1 mmol) v suchom N,N-dimetylformamide (20 ml) bol pridaný po kvapkách (počas 20 min) do roztoku t-butoxidu draselného (7,76 g, 69,1 mmol) v suchom N,N-dimetylformamide (120 ml) v argónovej atmosfére pri 5 °C. Do roztoku bola pridaná Merrifieldova živica (VII) (25 g, 19,97 mmol) (Novabiochem, kapacita 0,79 mmol/g) a teplota zmesi bola udržiavaná na 60 °C. Zmes bola jemne miešaná pri 22 °C, 24 h. Potom bola živica odfiltrovaná, premytá N,N-dimetylformamidom, dichlórmetánom, metanolom a odparená. Nasýtenie 4-merkptoetanolom bolo vypočítané z percentuálneho obsahu síry stanoveného mikroanalýzou: S=2,64 %, nasýtenie 0,755 mmol S/g. Prítomnosť OH skupín bola potvrdená pomocou DRIFTS (široký absorpčný pás 3180-3520 nm).

Príklad 18

Príprava zlúčeniny IX naviazanej na polymérny nosič



4-Nitrofenylchlórmravčan (7,98 g; 39,6 mmol) a N-metylmorfolín (4,35 ml; 39,6 mmol) boli pridané do zlúčeniny VIII naviazanej na polymérny nosič nabobtnalý v dichlórmetáne (200 ml) v atmosfére argónu. Zmes bola miešaná pri 22 °C 22 h. Získaná zlúčenina IX bola odfiltrovaná, premytá dichlórmetánom, metanolom a odparená vo vákuu. Nasýtenie nosiča 4-nitrofenylchlórmravčanom bolo vypočítané z percentuálneho obsahu síry stanoveného mikroanalýzou: S=2,34 %, nasýtenie 0,731 mmol S/g. Neprítomnosť OH pásu (široký absorpčný pás 3400 nm) a vznik pásu karbonylovej skupiny (silný pás 1785 nm) bol potvrdený pomocou DRIFTS.

Príklad 19

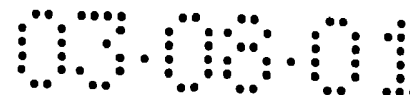
Príprava zlúčeniny X naviazanej na polymérny nosič

Roztok 2-amino-5-izopropyl-1,3-tiazolu (39,6 mmol) v dichlórmetáne (12,5 ml) bol pridaný do zlúčeniny IX naviazanej na polymérny nosič nabobtnalý v dichlórmetáne (200 ml) v atmosfére argónu. Zmes bola miešaná pri 22 °C 22 h. Získaná zlúčenina X bola odfiltrovaná, premytá dichlórmetánom, metanolom a odparená vo vákuu. Nasýtenie nosiča 2-amino-5-izopropyl-1,3-tiazolom bolo vypočítané z percentuálneho obsahu síry stanoveného mikroanalýzou: S=4,21 %, nasýtenie 0,724 mmol S/g. Prítomnosť karbamátovej skupiny (silný pás 1742 nm) bola potvrdená pomocou DRIFTS.

Príklad 20

Príprava zlúčenín všeobecného vzorca I, paralelná syntéza na nosiči

Amín V (0,236 mmol) a N,N-diizopropyletylamín (0,236 mmol) boli pridané k zlúčenine X (0,118 mmol) naviazanej na polymérny nosič nabobtnalý v toluéne (3 ml) v reakčnej nádobe Argonaut Quest 210. Pokiaľ boli použité amíny vo forme soli, bola pridaná ešte živica (128 mg; 4 ekvivalenty) s naviazaným N,N-diizopropyletylamínom (PS-DIEA, nasýtenie 3,68 mmol/g). Reakčné zmesi boli miešané 22 h pri 60 °C, potom boli odfiltrované a živica premytá dichlórmetánom. Kvapalná fáza, získaná v testovacích skúmavkách Climax, bola odparená v prúde dusíka pri 35 °C v termostate Liebisch Termochem Metal-block. Získaný surový produkt bol triturovaný zmesou dietyléter-dichlórmetán a výsledná zrazenina bola odfiltrovaná v striekačkách



vybavených fritou (Alltech extract-clean filtračné skúmavky 1,5 ml Alltech Teflon frity pre 1,5 ml skúmavky). Produkty boli nakoniec sušené vo vákuu.

Týmto postupom z vhodných východiskových aminor boli pripravené nasledujúce zlúčeniny:

- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-morfolín karboxamid;
- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metylfenyl)močovina;
- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-fluórfenyl)močovina;
- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-kyanofenyl)močovina;
- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-kyanofenyl)močovina;
- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,6-dimetylfenyl)močovina;
- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-fluórbenzyl)močovina;
- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-acetylfenyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (d, 6H, $J=7,0$, CH_3CHCH_3); 3,06 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 2,55 (s, 3H, COCH_3); 7,32 (t, 1H, $J=7,6$, H-5'-fenyl); 7,44 (t, 1H, $J=7,9$, H-5'-fenyl); 7,5-7,8 (m, 2H, H-4', H-6'-fenyl); 8,08 (s, 1H, H-2'-fenyl); 7,04 (s, 1H, H-tiazol); 9,2 (bs, 1H, CONH -fenyl); 10,5 (bs, 1H, NHCONH -fenyl);

- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-acetylfenyl)močovina;
- kyselina 3-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)benzoová;
- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-izopropylfenyl)močovina;
- 3-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl} amino)benzamid;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,05 (ept, 1H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 7,32 (t, 1H, $J=7,6$, H-5'-fenyl); 7,35 (t, 1H, $J=1,5$, H-2'-fenyl); 7,49 (d, 1H, $J=7,6$, H-6'-fenyl); 7,62 (dd, 1H, $J=7,6$, 1,5, H-4'-fenyl); 7,04 (s, 1H, H-tiazol); 9,64 (s, 1H, CONH -fenyl); 10,36 (s, 1H, NCONH -fenyl);

- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxybenzyl)močovina;
- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-butyľfenyl)močovina;
- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-trifluórmetyľfenyl)močovina;
- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-brómfenyl)močovina,
- N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-cyklohexyľfenyl)močovina,



N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-fenoxyfenyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (d, 6H, $J=7,0$, CH_3CHCH_3); 3,05(m, 1H, CH_3CHCH_3); 6,96 (m, 4H, H-3', H-5'-fenyl, H-2', H-6'-fenoxy); 7,02 (s, 1H, H-tiazol); 7,08(m, 1H, H-4'-fenoxy); 7,35 (m, 2H, H-3', H-5'-fenoxy); 7,47 (m, 2H, H-2', H-6'-fenyl), 8,95(bs, 1H, CONH -fenyl); 10,3 (bs, 1H, NHCONH);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-benzyloxyfenyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,5-dimetylfenyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,05 (ept, 1H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 2,22 (s, 6H, $2\times\text{CH}_2$); 6,65-7,06 (m, 3H, H-fenyl); 7,02 (s, 1H, H-tiazol); 6,71 (s, 1H, H-fenyl); 6,72 (s, 1H, H-fenyl); 8,75 (bs, 1H, CONH -fenyl); 10,3 (bs, 1H, NHCONH);

ESI (+) -MS: m/z 362 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$).

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,3-dimetylfenyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxyl[1,1-bifenyl]-4-yl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-izochinolín karboxamid

N-benzyl-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-metylmočovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-6,7-dimetoxi-3,4-dihydro-2(1H)-izochinolín karboxamid

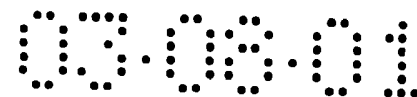
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (d, 6H, $J=6,4$, CH_3CHCH_3); 2,99 (ept, 1H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 2,7 (t, 2H, $J=5,5$, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$); 3,68 (t, 2H, $J=5,5$, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$); 3,69(s, 3H, OCH_3); 4,55 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$); 6,97 (s, 1H, H-tiazol); 6,71 (s, 1H, H-fenyl); 6,72(s, 1H, H-fenyl); 10,7 (bs, 1H, NH);

ESI (+) -MS: m/z 362 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$).

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(3-chlór-4-metyl)fenyl]močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(3-chlór-6-metyl)fenyl]močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,5-dimetoxifenyl)močovina;



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm. 1,24 (d, 6H, $J=7,0$, CH_3CHCH_3); 3,07 (m, 1H, $J=7,0$, CH_3CHCH_3); 3,68 , 3,80 (dva s, 6H, 2-OCH $_3$); 7,04 (s, 1H, H-tiazol); 6,53 (dd, 1H, $J=3,0$, 8,9 , H-4'-fenyl); 6,93 (d, 1H, $J=8,9$, H-3'-fenyl); 7,79 (d, 1H, $J=3,0$, H-6'-fenyl); 8,7(bs, 1H,NHPh); 10,9 (bs, 1H, NHCONHPh)

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,4-dimetoxyfenyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (d, 6H, $J=7,0$, CH_3CHCH_3); 3,05 (ept, 1H, $J=7,0$, CH_3CHCH_3); 3,7 (s, 3H, OCH $_3$); 3,73 (s, 3H, OCH $_3$); 7,02 (s, 1H, H-tiazol); 6,8-7,2 (m,3H, H-fenyl); 8,76 (s, 1 H, CONHPh); 10,2 (s, 1H, NHCONHPh);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(2-metoxy-5-chlór)fenyl]močovina;

N-(5-izopropyl-1, 3-tiazol-2-yl)-N'-[(2-chlór-4-metoxy)fenyl]močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,5-dichlór)fenyl]močovina;

N-[(1,1-bifenyl)-2-yl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

N-etyl-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N-fenylmočovina;

N-[4-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)-2-metoxyfenyl]acetamid;

2-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)-N-fenylbenzamid;

N-(5-izopropyl-1,3 -tiazol-2-yl)-N'-(2-morfolín)fenyl]močovina;

N-[4-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)fenyl]-N'-metyl acetamid;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,22 (d, 6H, $J=6,6$, CH_3CHCH_3); 3,08 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 1,73 (s, 3H, NCOCH_3); 7,03 (s, 1H, H-tiazol); 3,09 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{NCOCH}_3$); 7,23 (d, 2H, $J=8,1$, H-6', H-2'-fenyl); 7,51 (d, 2H, $J=8,1$, H-5', H-3'-fenyl); 9,1 (bs, 1 H, NHCONHPh); 10,4 (bs, 1H, NHCONHPh);

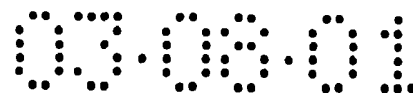
N-(2-{{[cyklohexyl(metyl)amino]metyl}fenyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

N-[3-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)-4-metoxyfenyl]acetamid;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-(4-etoxyfenyl)-1-piperazín karboxamid;

N-(2-furylmetyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 2,99 (ept; 1H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 4,32 (d, 2H, $J=5,6$, NHCH_2); 6,26 (d, 1H, $J=3$, H-5'-



furyl); 6,4 (d, 1H, J=3, H-4'-furyl); 6,98 (s, 1H, H-tiazol); 6,93 (t, 1H, NHCH₂); 7,59 (s, 1H, H-3'-furyl); 10,19 (bs, 1H, NHCO);

ESI (+) MS: mlz 266 (100, (M+H)⁺).

N-(4-fluórfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

N-(2-metoxybenzyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[2-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)etyl]močovina;

N-(3,4-dimetoxybenzyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,21 (d, 6H, J=7,0, CH₃CHCH₃); 3,01 (ept, 1H, J=7,0, CH₃CHCH₃); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 4,22 (d, 2H, J=5,0, NHCH₂Ph); 6,8-6,9 (m, 3H, H-fenyl); 6,96 (s, 1H, H-tiazol);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]dekan-8-karboxamid;

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,23 (d, 6H, J=6,8, CH₃CHCH₃); 3,03 (ept, 1H, J=6,8, CH₃CHCH₃); 1,62 (d, 2H, J=13,6, H-3'eq, H-5'eq-piperidín); 2,4 (td, 2H, J=13,6, 5,1, H-3'ax, H-5'ax-piperidín); 3,46 (bt, 2H, J=10,4, H-6'ax, H-2'ax-piperidín); 4,14 (bd, 2H, J=10,4, H-6'eq, H-2'eq-piperidín); 4,58 (s, 2H, CONHCH₂NPh); 6,6-6,7 (m, 3H, H-2', H-6', H-4'-fenyl); 7,14 (t, 2H, J=7,5, H-3', H-5'-fenyl); 6,98 (bs, 1H, H-tiazol); 8,75 (bs, 1H, CONHCH₂NPh); 10,85 (bs, 1H, tiazol-NHCON);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-karboxamid;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[2-(1-piperidiny)etyl]močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[2-(1-morfoliny)etyl]močovina;

4-(4-fluórfenyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperazín karboxamid;

N-[4-(4-chlórfenyl)-3-etyl-izoxazolyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

4-[(4-fluórfenyl)(hydroxy)metyl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperidín karboxamid;

N-(3-etinylfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

N-(2-metoxy-3-fluórfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-oxo-1-piperidiny)močovina;

N-(3-acetylaminofenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

N-[3-(2-furyl)-1H-pyrazol-5-yl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

N-{4-[etyl(izopropyl)amino]fenyl}-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

N-(1,3-benzodioxo-1,5-y1)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

5-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karboxamid;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-pyridinylmetyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-pyrazinyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-fenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidín karboxamid;

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,23 (d, 6H, J=7,0, CH₃CHCH₃); 3,01 (ept, 1H, J=7,0, CH₃CHCH₃); 1,69 (bd, 2H, J=9,8, H-3'eq, H-5'eq-piperidín); 2,21 (m, 2H, H-3'ax, H-5'ax-piperidín); 3,46 (bt, 2H, J=12,4, H-6'ax, H-2'ax-piperidín); 4,14 (m, 3H, H-2'eq, H-6'eq, H-4'ax-piperidín); 4,58 (s, 2H, CONHCH₂NPh); 6,9-7,2 (m, 4H, aromatické H); 6,98 (s, 1H, H-tiazol); 10,8 (bs, 1H, NHCONH);

N-(1,3-benzotiazol-6-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

¹H-NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ ppm: 1,24 (d, 6H, J=6,8, CH₃CHCH₃); 3,05 (ept, 1H, J=6,8, CH₃CHCH₃); 7,5 (dd, 1H, J=8,8, 1,9, H-5'-benzotiazol); 7,98 (d, 1H, J=8,8, H-4'-benzotiazol); 8,38 (d, 1H, J=1,9, H-7'-benzotiazol); 9,22 (s, 2H, H-2'-benzotiazol +NHCONHPh); 7,04 (s, 1H, H-tiazol); 10,41 (s, 1H, NHCONHPh);

N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

N-(3-fenyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-hydroxy-1-piperidín karboxamid;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-izoindol-5-yl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-benzyl-1-piperazín karboxamid;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-metyl-1-piperazín karboxamid;

4-hydroxy-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperidín karboxamid;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-azabicyklo[3.2.2]nonan-3-karboxamid;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-(4-acetylfenyl)-1-piperazín karboxamid;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm. 1,21(d, 6H, $J=7,0$, CH_3CHCH_3); 2,99(ept, 1H, $J=7,0$, CH_3CHCH_3); 2,44 (s, 3H, CH_3COPh); 3,29 (bt, 4H, $\text{CH}_2\text{-2',6'}$ -piperazín); 3,63 (bt, 4H, $\text{CH}_2\text{-3',5'}$ -piperazín); 6,97 (d, 2H, $J=9,2$, H-3', H-5'-fenyl); 7,8 (d, 2H, $J=9,2$, H-2', H-6'-fenyl); 6,97 (s, 1H, H-tiazol); 10,95 (bs, 1H, NHCON);

4-[bis(4-fluórfenyl)]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperazín karboxamid;
N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-1-karboxamid;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenyl)močovina;

N-(4-fenyl-2-tiazolyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

4-(4-fluórbenzoyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperidín karboxamid;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4'-(2-pyrimidinyl)-piperazín karboxamid;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-1(2H)-chinoxalín;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(1H-indazol-6-yl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,25 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,07 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 6,94 (d, 1H, $J=8,4$, H-5'-indazol); 7,65 (d, 1H, $J=8,4$, H-4'-indazol); 7,94 (m, 2H, H-3', H-7'-indazol); 7,04 (s, 1H, H-tiazol); 9,12 (bs, 1H, CONH -indazol); 10,30 (bs, 1H, NH -tiazol); 12,87 (bs, 1H, NH -indazol);

ESI (+) MS: m/z 302 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$);

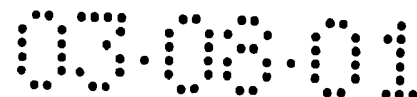
N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chlórbenzyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (d, 6H, $J=6,9$, CH_3CHCH_3); 3,03 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 4,38 (d, 2H, $J=5,9$, CH_2); 7,3-7,44 (m, 4H, fenyl); 6,97 (d, 1H, H-tiazol); 7,10 (bs, 1H, NHCH_2); 10,32 (bs, 1H, NH -tiazol);

ESI (+) MS: m/z 310 {100, $(\text{M}+\text{H})^+$ };

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,4-dichlórbenzyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-fluórbenzyl)močovina;



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,03 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 4,32 (d, 2H, $J=6,1$, CH_2); 6,97 (d, 1H, $J=0,9$, H-tiazol); 7,0-7,4 (m, 5H, fenyl + NHCH_2); 10,30 (bs, 1H, NH-tiazol);

ESI (+) MS: m/z 294 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,4-dichlórbenzyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (d, 6H, $J=6,7$, CH_3CHCH_3); 3,03 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 4,30 (d, 2H, $J=6,1$, CH_2); 7,28 (dd, 1H, $J=2,0$, $8,2$, H-6'-fenyl); 7,52 (d, 1H, $J=2,0$, H-2'-fenyl); 7,58 (d, 1H, $J=8,2$, H-5'-fenyl); 6,97 (d, 1H, $J=0,9$, H-tiazol); 7,12 (bs, 1H, NHCH_2); 10,41 (bs, 1H, NH-tiazol);

ESI (+) -MS: m/z 143 (100, (izopropylaminotiazol+H)+); m/z 344 (65, $(\text{M}+\text{H})^+$)

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,4-difluórbenzyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (d, 6H, $J=6,7$, CH_3CHCH_3); 3,03 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 4,30 (d, 2H, $J=6,0$, CH_2); 6,97 (d, 1H, $J=0,9$, H-tiazol); 7,0-7,4 (m, 4H, fenyl + NHCH_2); 10,20 (bs, 1H, NH-tiazol);

ESI (+) -MS: m/z 312 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,5-difluórbenzyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (d, 6H, $J=6,9$, CH_3CHCH_3); 3,02 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 4,35 (d, 2H, $J=5,8$, CH_2); 7,08 (m, 2H, H-3', H-5'-fenyl); 7,39 (m, 1H, H-4'-fenyl); 6,95 (d, 1H, $J=0,9$, H-tiazol); 7,04 (bs, 1H, NHCH_2); 10,08 (bs, 1H, NH-tiazol);

ESI (+) -MS: m/z 312 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,6-difluórbenzyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(4-hydroxy-3-metoxy)benzyl]močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-metyl-2-furyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,03 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 2,21 (s, 3H, CH_3); 4,23 (d, 2H, $J=5,8$, CH_2); 5,97, 6,11 (2s,

2H, furan); 6,96 (d, 1H, $J=1,0$, H-tiazol); 6,91 (bs, 1H, NHCH_2). 10,14 (bs, 1H, NH-tiazol);

ESI (+) - MS: m/z 280 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metylsulfonylbenzyl)močovina;

N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol 2yl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórbenzyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,03 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 4,29 (d, 2H, $J=6,1$, CH_2); 7,73, 7,37 (2d, 4H, $J=8,5$, fenyl); 6,97 (d, 1H, $J=0,9$, H-tiazol); 7,06 (bs, 1H, NHCH_2); 10,30 (bs, 1H, NH-tiazol);

ESI (+) -MS: m/z 310 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$);

N-(5-izopropyl-1,3 -tiazol-2-yl)-N'-(2-pyridinylmetyl)močovina;

N-(5 -izopropyl-1, 3 -tiazol-2-y1)-N'-(3, 5-dimetoxybenzyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,03 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 4,24 (d, 2H, $J=5,9$, CH_2); 3,71 (s, 6H, 2 OCH_3); 6,37 (s, 1H, H-4'-fenyl); 6,44 (s, 2H, H-2', H-6'-fenyl); 6,97 (s, 1H, H-tiazol); 6,99 (bs, 1H, NHCH_2); 10,22 (bs, 1H, NH- tiazol);

ESI (+) -MS: m/z 336 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$);

N-(5-izopropyl-1, 3 -tiazol-2-yl)-N'-(3-pyridinylmetyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-trifluórbenzyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,4,5-trimetoxybenzyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,03 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 4,24 (d, 2H, $J=5,9$, CH_2); 3,60, 3,65 (3s, 9H, 3 OCH_3); 6,60 (s, 2H, fenyl); 6,97(s, 1H, H-tiazol); 6,99 (bs, 1H, NHCH_2); 10,20 (bs, 1H, NH-tiazol);

ESI (+)- MS: m/z 336 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$); m/z 181 (100, $(\text{CH}_3\text{O}_3\text{-C}_7\text{H}_4^+)$);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-y)}-N'-(2,4-dimetoxybenzyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,03 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 4,24 (d, 2H, $J=5,9$, CH_2); 3,70, 3,78 (2s, 6H, 2 OCH_3); 6,48 (dd, 1H, H-5'-fenyl); 7,05 (d, 1H, H-6'-fenyl); 6,97 (s, 1H, H-tiazol); 6,80 (bs, 1H, NHCH_2); 10,10 (bs, 1H, NH - tiazol);

ESI (+) -MS: m/z 336 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-dimethylaminobenzyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,5-dimetoxybenzyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(2-chlór-6-fenoxy)benzyl]močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(1R,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(3-hydroxy-4-metyl)fenyl]močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[4-(1 H-benzimidazol-2-yl)fenyl]močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-fenyl-1 H-pyrazol-5-yl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metyl-6-chinolinyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,25 (d; 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,07 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 2,61 (s, 3H, CH_3); 7,05 (s, 1H, H-tiazol); 7,36 (d, 1H, $J=8,4$, H-3'-chinolin); 7,65 (dd, 1H, $J=2,0$, $9,0$, H-7'-chinolin); 7,85 (d, 1H, $J=9,0$, H-8'-chinolin); 8,14 (m, 2H, H-4', H5'-chinolin); 9,22 (bs, 1H, NHCONH -chinolin); 10,40 (bs, 1H, NH-tiazol);

ESI (+) -MS: m/z 185 (100, $(\text{MH}-(\text{CH}_3)_2\text{-CH-amino-tiazol})^+$); m/z 327 (75, $(\text{M}+\text{H})^+$);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[4-(kyanometyl)fenyl]močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (d, 6H, $J=6,9$, CH_3CHCH_3); 3,05 m, 1H, CH_3CHCH_3); 7,03 (s, 1H, H-tiazol); 3,94 (s, 2H, CH_2); 7,27 (d, 2H, H-3', H-5'-fenyl); 7,48 (d, 2H, $J=8,5$, H-2', H-6'-fenyl); 9,01 (bs, 1H, NH-fenyl); 10,30 (bs, 1H, NH -tiazol);

ESI (+) -MS: m/z 301 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chinolinyl)močovina;



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,27 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,13 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 7,17 (s, 1H, H-tiazol); 7,44 (m, 1H, H-3'-chinolín); 7,50 (m, 1H, H-6'-chinolín); 7,75 (m, 1H, H-7'-chinolín); 7,82 (m, 1H, H-8'-chinolín); 7,90 (m, 1H, H-5'-chinolín); 8,34 (m, 1H, H-4'-chinolín); 10,45 (bs, 1H, NHCONH -chinolín); 13,02 (bs, 1H, NHCON);

ESI (+)- MS: m/z 313 (100, (M+H) $^+$);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-oxo-2,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,06 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 7,04 (s, 1H, H-tiazol); 5,35 (s, 1H, CH_2); 7,58 (d, 1H, $J=8,4$, H-5'-fenyl); 7,71 (d, 1H, $J=8,4$, H-6'-fenyl); 8,08 (s, 1H, H-2'-fenyl); 9,34 (bs, 1H, NHCONH -fenyl); 10,50 (bs, 1H, NHCON);

ESI (+) - MS: m/z 318 (100, (M+H) $^+$);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyl)močovina;

methyl-3-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl} amino)-4-metylbenzoát;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,25 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,10 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 2,30 (s, 3H, CH_3 -fenyl); 3,80 (s, 3H, CH_3O); 7,05 (s, 1H, H-tiazol); 7,30 (d, 1H, H-5'-fenyl); 7,85 (dd, 1H, H-6'-fenyl); 8,55 (m, 2H, H-2'-fenyl+ NHPh); 10,80 (bs, 1H, NH - tiazol);

ESI (+) -MS: m/z 334 (100, {M+H} $^+$);

methyl-4-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl} amino)-3-metylbenzoát;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (d, 6H, CH_3CHCH_3); 3,03 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 2,25 (s, 3H, CH_3 -fenyl); 3,83 (s, 3H, CH_3O); 7,03 (s, 1H, H-tiazol); 7,30 (d, 1H, H-3'-fenyl); 7,53 (dd, 1H, H-4'-fenyl); 8,50 (m, 2H, H-6'-fenyl+ NHPh); 10,70 (bs, 1H, NH - tiazol);

ESI (+) - MS: m/z 334 (100, (M+H) $^+$);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-fenyl)močovina;



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,03 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 7,03 (s, 1H, H-tiazol); 6,84, 7,20 (2m, 2H, H-5', H-6'-imidazopyridín); 7,50, 7,90 (2m, 5H, H-2', H-3', H-5', H-6'-fenyl + H-imidazopyridín); 8,30 (s, 1H, H-3'-imidazopyridín); 8,50 (d, 1H, H-4'-imidazopyridín); 9,00 (bs, 1H, NHCONHPh); 10,30 (bs, 1H, NHCON);

ESI (+) -MS: : m/z 236 (100, $(\text{MH}-(\text{CH}_3)_2\text{-CH-amino-tiazol})^+$); m/z 378 (85, $(\text{M}+\text{H})^+$);

etyl-4-(((5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)karbonyl) amino)benzoát;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,20 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,03 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 7,00 (s, 1H, H-tiazol); 1,15 (t, 3H, CH_3); 3,58 (s, 2H, CH_2Ph); 4,06 (q, 2H, CH_2O); 7,38 (2d, 4H, fenyl); 8,90 (bs, 1H, NHCONHPh); 10,30 (bs, 1H, NHCON);

ESI (+) -MS: : m/z 348 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$);

(2R)-1-benzyl-2-(((5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)karbonyl) amino)propanamid;

2-hydroxy-5-(((5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)karbonyl)benzoová kyselina;

2-chlór-5-(((5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)karbonyl) amino)benzoová kyselina;

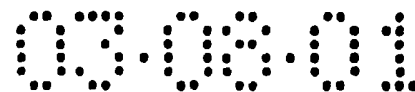
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,04 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 7,02 (s, 1H, H-tiazol); 7,35 (d, 1H, $J=8,8$, H-5'-fenyl); 7,55 (dd, 1H, H-6'-fenyl); 7,88 (bs, 1H, H-2'-fenyl); 9,75 (bs, 1H, NHCONHPh); 11,00 (bs, 1H, NHCON);

ESI (+) MS: m/z 340 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$);

3-(((5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino)karbonyl) amino)benzoová kyselina;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,03 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 7,04 (s, 1H, H-tiazol); 7,40 (dd, 1H, $J=7,9$, H-5'-fenyl); 7,58, 7,63 (2d, 2H, $J=7,9$, H-4', H-6'-fenyl); 8,13 (s, 1H, H-2'-fenyl); 9,28 (s, 1H, NHCONHPh); 10,50 (bs, 1H, NHCON);

ESI (+) - MS: m/z 306 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$);



N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-metyl-3-izoxazolyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,6-dimetoxyfenyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,3-dimetoxybenzyl)močovina;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (d, 6H, $J=6,8$, CH_3CHCH_3); 3,03 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 4,32 (d, 2H, $J=6,1$, CH_2); 3,72, 3,75 (2s, 6H, 2 OCH_3); 6,8-7;0 (m, 3H, fenyl); 6,97 (s, 1H, H-tiazol); 6,90 (bs, 1H, NHCH_2); 10,20 (bs, 1H, NH-tiazol);

ESI (+) -MS: : m/z 336 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,4-difluórbenzyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,4-dimetylfenyl)močovina;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-butylmočovina;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz-DMSO- d_6) δ ppm: 1,20 (d, 6H, CH_3CHCH_3); 3,00 (m, 1H, CH_3CHCH_3); 0,85 (t, 3H, CH_3); 1,20-1,40 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 3,10 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 6,94 (d, 1H, $J=1,0$, H-tiazol); 6,49 (t, 1H, NHCH_2); 10,50 (bs, 1H, NH-tiazol);

ESI (+) -MS: : m/z 242 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$);

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzoylmočovina;

N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,6-dimetylfenyl)močovina;

N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;

N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-butylmočovina;

N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-morfolínkarboxamid;

N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-fenylmočovina;

N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxybenzyl)močovina;

N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-fluórfenyl)močovina;

N-[(1-etyl-2-pyrolidiny)metyl-N'-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-hydroxy-1H-pyrazol-3-yl)močovina;

N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-pyridinyl)močovina;

N-(4-fluórfenyl)-N'-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;

Všetky zlúčeniny boli charakterizované hmotnostným spektrom (MS). LCMS

potvrdilo, že vo všetkých prípadoch sa hlavná zložka prejavila molekulovým iónom odpovedajúcim očakávanému produktu. HPLC chromatogram zlúčenín vykázal plochu odpovedajúcu 70 až 100 %. HPLC analýza:

Prístroj: Beckman Systém Gold Chromatographer (127 Solvent modul, 168 Detector, 507e Autosampler)

Mobilná fáza A: H₂O/CH₃CN (90/10) + 0,1% TFA.

Mobilná fáza B: H₂O/CH₃CN (10/90) + 0,075% TFA. Prietok 1, 5 ml/min.

Objem vzorky 20 µl.

Kolóna Supelco^(tm), Discovery RP Amide C16, 5µm, (50 x 4,6) mm

Teplota: 25 °C.

Gradient:

čas (min)	% A	% B
0	0	100
6,5	0	100
7	100	0
10	100	0

Detekcia : diódové zoskupenie UV 254 nm.

Všetky zlúčeniny boli analyzované hmotnostným spektrom (ESI) na LCQ Finnigan Mass Spektrometer

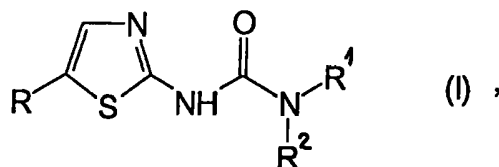
37 náhodne vybraných zlúčenín bolo analyzovaných ¹H-NMR. Spektrá boli merané na prístroji Varian XL 400.

Priemyselná využiteľnosť

Predkladané 2-ureido-1,3-tiazolové deriváty všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli sú ako inhibítory cdk/cyklín kinázy využiteľné na prípravu farmaceutických prípravkov na liečbu rôznych typov rakovinových ochorení a chorôb súvisiacich s bunkovou proliferáciou a aktivitou kinázy uvedených buniek. Predkladané 2-ureido-1,3-tiazolové deriváty nie sú, na rozdiel od doteraz používaných protinádorových liekov, toxické a ani nevykazujú vedľajšie účinky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie derivátu 2-ureido-1,3-tiazolu všeobecného vzorca I ,



kde

R je halogén, nitro, amino, substituovaná amino, alebo skupina prípadne ďalej substituovaná, zvolená z:

v) priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl;

vi) C₃₋₆ cykloalkyl;

vii) aryl alebo arylalkyl, kde C₁₋₆ alkyl je priamy alebo rozvetvený;

R¹ je skupina, prípadne ďalej substituovaná, zvolená z:

iv) priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl;

v) C₃₋₆ cyklus alebo 5- až 7-členný heterocyklus;

vi) aryl alebo arylkarbonyl;

viii) arylalkyl, kde C₁₋₆ alkyl je priamy alebo rozvetvený;

R² je vodík, priamy alebo rozvetvený C₁₋₄ alkyl alebo C₂₋₄ alkenyl alebo alkynyl;
alebo

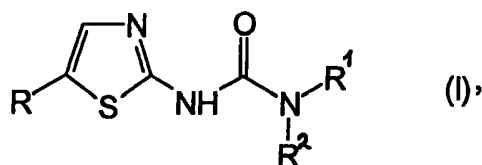
R¹ a R² spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú naviazané, tvoria substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu zvolenú z:

iii) 5- až 7-členný heterocyklus, prípadne spojený mostíkom alebo kondenzovaný s benzénovým kruhom; alebo

iv) 9- až 11-členná spiro-heterocyklická zlúčenina;

alebo použitie jeho farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva na liečbu bunkových proliferatívnych ochorení súvisiacich s aktivitou kinázy uvedených buniek.

2. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 1, na liečbu bunkových proliferačných ochorení zvolených zo skupiny zahrňujúcej rakovinu, Alzheimerovu chorobu, vírusové infekcie, autoimunitné ochorenie alebo neurodegeneratívne choroby.
3. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 2, na liečbu rakovinového ochorenia zvoleného zo skupiny karcinóm, karcinóm plochých buniek, nádory hematopoéznych myeloidných alebo lymfoidných buniek, nádory mezenchymálneho pôvodu, nádory centrálného i periférneho nervového systému, melanóm, seminóm, teratokarcinóm, osteosarkóm, xenoderoma pigmentosum, keratocantóm, tyroidná folikulárna rakovina a Kaposiho sarkóm.
4. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 1, na liečbu bunňkových proliferačných ochorení zvolených zo skupiny zahrňujúcej ochorenia ako benígna hyperplazia prostaty, familiálny nádor adenomatóznych polypov, neurofibromatóza, psoriáza, proliferácia hladkých svalových buniek súvisiaca s aterosklerózou, pulmonálna fibróza, glomerulonefroidná artróza a pooperačná stenóza a restenóza.
5. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde liečivo umožňuje angiogézu nádoru a inhibíciu metastáz.
6. Použitie derivátu 2-ureido-1,3-tiazolu všeobecného vzorca I ,



kde

R je halogén, nítro, amino, substituované amino, alebo skupina, prípadne ďalej substituovaná, zvolená z:

iv) priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl;

v) C₃₋₆ cykloalkyl;

vi) aryl alebo arylalkyl, kde C₁₋₆ alkyl je priamy alebo rozvetvený;

R¹ je skupina prípadne ďalej substituovaná, zvolená z:

v) priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl;

vi) C₃₋₆ cyklus alebo 5- až 7-členný heterocyklus;

vii) aryl alebo arylkarbonyl;

viii) arylalkyl, kde C₁₋₆ alkyl je priamy alebo rozvetvený;

R² je vodík, priamy alebo rozvetvený C₁₋₄ alkyl alebo C₂₋₄ alkenyl nebo alkinyl; alebo

R¹ a R² spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú naviazané, tvoria substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu zvolenú z:

v) 5- až 7-členný heterocyklus, prípadne spojený mostíkom alebo kondenzovaný s benzénovým kruhom; alebo

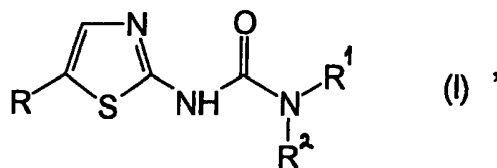
vi) 9- až 11 -členná spiro-heterocyklická zlúčenina;

alebo použitie jeho farmaceuticky prijateľnej soli ako liečiva, za podmienky, že:

c) pokiaľ R je chlór a R² je vodík, potom R¹ nie je metyl, fenyl alebo trifluórmetylfenyl; a

d) pokiaľ R je metyl a R² je vodík, potom R¹ nie je 4-(5-oxazolyl)fenyl.

7. Derivát 2-ureido-1,3-tiazolu všeobecného vzorca I ,



kde

R je halogén, nitro, amino, substituovaná amino, alebo skupina prípadne ďalej substituovaná, zvolená z:

i) priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl;

ii) C₃₋₆ cykloalkyl

iii) aryl alebo arylalkyl, kde C₁₋₆ alkyl je priamy alebo rozvetvený;

R^1 je skupina prípadne ďalej substituovaná, zvolená z:

- iii) priamy alebo rozvetvený C_{1-6} alkyl;
- iv) C_{3-6} cyklus alebo 5- až 7-členný heterocyklus;
- vii) aryl alebo arylkarbonyl;
- viii) arylalkyl, kde C_{1-6} alkyl je priamy alebo rozvetvený;

R^2 je vodík, priamy alebo rozvetvený C_{1-4} alkyl alebo C_{2-4} alkenyl alebo alkynyl; alebo

R^1 a R^2 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú naviazané, tvoria substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu zvolenú z:

- iii) 5- až 7-členný heterocyklus, prípadne spojený mostikom alebo kondenzovaný s benzénovým kruhom; alebo
- iv) 9- až 11-členná spiro-heterocyklická zlúčenina; alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ, za podmienky, že

e) pokiaľ R je chlór alebo bróm a R^2 je vodík, potom R^1 nie je nesubstituovaný C_{1-3} alkyl, fenyl, trifluórmetylfenyl alebo prípadne substituovaný fenyلكarbonyl;

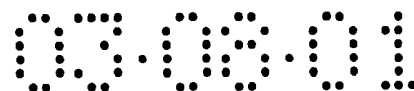
f) pokiaľ R je metyl a R^2 je vodík, potom R^1 nie je metyl, fenyl alebo 4-(5-oxazolyl) fenyl;

g) pokiaľ R je nitrofenyl a R^2 je vodík, potom R^1 nie je halógenalkyl;

h) pokiaľ R je bróm alebo chlór, potom R^1 a R^2 nie sú súčasne metyl.

8. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 7, kde R je halogén, priamy alebo rozvetvený C_{1-4} alkyl, fenyl alebo cykloalkyl; R^2 je vodík a R^1 je prípadne substituovaná skupina zvolená z alkylu, arylu alebo arylalkylu.

9. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 8, kde R je bróm alebo chlór, priamy alebo rozvetvený C_{1-4} alkyl, fenyl alebo cykloalkyl; R^2 je vodík a R^1 je prípadne substituovaný aryl alebo arylalkyl alebo heterocyklyl- C_{1-4} alkylová skupina.



10. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 7, kde

R je halogén alebo skupina zvolená zo skupiny zahrňujúcej nitro, amino, alkylamino, hydroxyalkylamino, arylamino, C₃₋₆ cykloalkyl, priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl prípadne substituovaný skupinou hydroxy, alkyltio, alkoxy, amino, alkylamino, alkoxykarbonylalkylamino, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, alkoxykarbonyl, karboxy, aryl prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami ako hydroxy, halogén, nitro, alkoxy, aryloxy, alkyltio, aryltio, amino, alkylamino, dialkylamino, N-alkyl-piperaziny, 4-morfoliny, arylamino, kyano, alkyl, fenyl, aminosulfonyl, aminokarbonyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, alkoxykarbonyl alebo karboxy, alebo R je aryl prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými skupinami ako hydroxy, halogén, nitro, alkoxy, aryloxy, alkyltio, aryltio, amino, alkylamino, dialkylamino, N-alkyl-piperaziny, 4-morfoliny, arylamino, kyano, alkyl, fenyl, aminosulfonyl, aminokarbonyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, alkoxykarbonyl alebo karboxy;

R¹ je priamo alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl alebo aryl, obidve skupiny sú prípadne substituované substituentmi uvedenými v skupine R

R² je vodík

a jej farmaceuticky prijateľná soľ, za podmienky, že

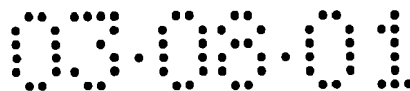
d) pokiaľ R je chlór alebo bróm, potom R¹ nie je nesubstituovaný C₁₋₃ alkyl, fenyl, trifluórmetylfenyl alebo prípadne substituovaný fenylnkarbonyl;

e) pokiaľ R je metyl, potom R¹ nie je metyl, fenyl alebo 4-(5-oxazolyl)fenyl;

f) pokiaľ R je nitrofenyl, potom R¹ nie je halogénalkyl.

11. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 7, kde R je priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl a R¹ a R² spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria substituovaný alebo nesubstituovaný 5- až 7-členný heterocyklus, prípadne spojený mostíkom alebo kondenzovaný s benzénovým kruhom; alebo 9- až 11-členný spiro-heterocyklus.

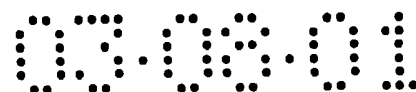
12. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 7, kde R je priamy alebo rozvetvený C₁₋₆ alkyl, R² je priamy alebo rozvetvený C₁₋₄ alkyl alebo C₂₋₄ alkenyl



alebo alkynyl a R^1 je aryl alebo arylalkyl, kde C_{1-4} alkyl má priamy alebo rozvetvený reťazec.

13. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, zvolená zo skupiny zahrňujúcej :

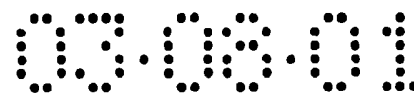
- 1) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-fenylmočovina;
- 2) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-fenylmočovina;
- 3) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-fenylmočovina;
- 4) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-fenylmočovina;
- 5) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-sulfamoylfenyl)močovina;
- 6) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-sulfamoylfenyl)močovina;
- 7) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-sulfamoylfenyl)močovina;
- 8) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-sulfamoylfenyl)močovina;
- 9) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxyfenyl)močovina;
- 10) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxyfenyl)močovina;
- 11) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxyfenyl)močovina;
- 12) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxyfenyl)močovina;
- 13) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórfenyl)močovina;
- 14) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórfenyl)močovina;
- 15) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórfenyl)močovina;
- 16) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórfenyl)močovina;
- 17) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-chlórfenyl)močovina;
- 18) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-chlórfenyl)močovina;
- 19) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-chlórfenyl)močovina;
- 20) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-chlórfenyl)močovina;
- 21) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chlórfenyl)močovina;
- 22) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chlórfenyl)močovina;
- 23) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chlórfenyl)močovina;
- 24) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chlórfenyl)močovina;
- 25) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxyfenyl)močovina;
- 26) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxyfenyl)močovina;
- 27) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxyfenyl)močovina;
- 28) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxyfenyl)močovina;
- 29) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-hydroxyfenyl)močovina;



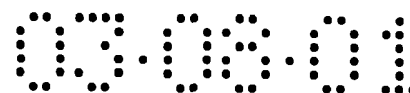
- 30) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-hydroxyfenyl)močovina;
- 31) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-hydroxyfenyl)močovina;
- 32) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-hydroxyfenyl)močovina;
- 33) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-hydroxyfenyl)močovina;
- 34) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-hydroxyfenyl)močovina;
- 35) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-hydroxyfenyl)močovina;
- 36) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-hydroxyfenyl)močovina;
- 37) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metoxyfenyl)močovina;
- 38) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metoxyfenyl)močovina;
- 39) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metoxyfenyl)močovina;
- 40) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metoxyfenyl)močovina;
- 41) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-hydroxyfenyl)močovina;
- 42) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-hydroxyfenyl)močovina;
- 43) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-hydroxyfenyl)močovina;
- 44) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-hydroxyfenyl)močovina;
- 45) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-nitrofenyl)močovina;
- 46) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-nitrofenyl)močovina;
- 47) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-nitrofenyl)močovina;
- 48) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-nitrofenyl)močovina;
- 49) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-aminofenyl)močovina;
- 50) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-aminofenyl)močovina;
- 51) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-aminofenyl)močovina;
- 52) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-aminofenyl)močovina;
- 53) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-nitrofenyl)močovina;
- 54) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-nitrofenyl)močovina;
- 55) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-nitrofenyl)močovina;
- 56) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-nitrofenyl)močovina;
- 57) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-aminofenyl)močovina;
- 58) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-aminofenyl)močovina;
- 59) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-aminofenyl)močovina;
- 60) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-aminofenyl)močovina;
- 61) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;
- 62) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;
- 63) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;



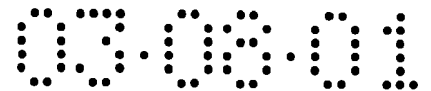
- 64) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;
- 65) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-3-yl)močovina;
- 66) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-3-yl)močovina;
- 67) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-3-yl)močovina;
- 68) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-3-yl)močovina;
- 69) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-4-yl)močovina;
- 70) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-4-yl)močovina;
- 71) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-4-yl)močovina;
- 72) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-4-yl)močovina;
- 73) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-2-yl)močovina;
- 74) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-2-yl)močovina;
- 75) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-2-yl)močovina;
- 76) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(pyrid-2-yl)močovina;
- 77) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(benzotiofén-2-yl)močovina;
- 78) N-(5-bróm-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(benzotiofén-2-yl)močovina;
- 79) N-(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(benzotiofén-2-yl)močovina;
- 80) N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(benzotiofén-2-yl)močovina;
- 81) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-morfolín karboxamid;
- 82) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metylfenyl)močovina;
- 83) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-fluórfenyl)močovina;
- 84) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-kyanofenyl)močovina;
- 85) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-kyanofenyl)močovina;
- 86) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,6-dimetylfenyl)močovina;
- 87) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-fluórbenzyl)močovina;
- 88) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-acetylfenyl)močovina;
- 89) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-acetylfenyl)močovina;
- 90) kyselina 3-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)benzoová;
- 91) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-izopropylfenyl)močovina;
- 92) 3-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)benzamid;
- 93) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxybenzyl)močovina;
- 94) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-butylfenyl)močovina;
- 95) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-trifluórmetylfenyl)močovina;
- 96) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-brómfenyl)močovina;
- 97) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-cyklohexylfenyl)močovina;



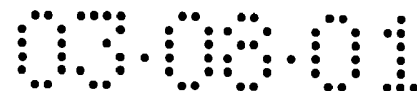
- 98) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-fenoxyfenyl)močovina;
- 99) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-benzyloxyfenyl)močovina;
- 100) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,5-dimetylfenyl)močovina;
- 101) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,3-dimetylfenyl)močovina;
- 102) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-metoxy[1,1-bifenyl]-4-yl)močovina;
- 103) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-izochinolín karboxamid
- 104) N-benzyl-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-metylmočovina;
- 105) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-6,7-dimetoxi-3,4-dihydro-2(1H)-izochinolín
- karboxamid
- 106) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(3-chlór-4-metyl)fenyl]močovina;
- 107) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(3-chlór-6-metyl)fenyl]močovina;
- 108) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,5-dimetoxifyfenyl)močovina;
- 109) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,4-dimetoxifyfenyl)močovina;
- 110) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(2-metoxi-5-chlór)fenyl]močovina;
- 111) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(2-chlór-4-metoxi)fenyl]močovina;
- 112) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,5-dichlórfenyl)močovina;
- 113) N-[(1,1-bifenyl)-2-yl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 114) N-etyl-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N-fenylmočovina;
- 115) N-[4-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)-2-metoxifyfenyl]
acetamid;
- 116) 2-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)-N-fenylbenzamid;
- 117) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-morfolinofenyl)močovina;
- 118) N-[4-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)fenyl]-N'-metyl-
acetamid;
- 119) N-(2-{{[cyklohexyl(metyl)amino]metyl}fenyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-
močovina;
- 120) N-[3-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)-4-metoxifyfenyl]
acetamid;
- 121) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-(4-etoxyfenyl)-1-piperazín karboxamid;
- 122) N-(2-furylmetyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 123) N-(4-fluórfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 124) N-(2-metoxybenzyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 125) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[2-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)etyl]močovina;



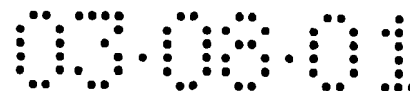
- 126) N-(3,4-dimetoxybenzyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 127) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]dekan-8-karboxamid;
- 128) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-karboxamid;
- 129) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[2-(1-piperidiny)etyl]močovina;
- 130) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[2-(1-morfoliny)etyl]močovina;
- 131) 4-(4-fluórfenyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperazín karboxamid;
- 132) N-[4-(4-chlórfenyl)-3-etyl-izoxazolyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 133) 4-[(4-fluórfenyl)(hydroxy)metyl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperidín-karboxamid;
- 134) N-(3-etinylfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 135) N-(2-metoxy-3-fluórfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 136) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-oxo-1-piperidiny)močovina;
- 137) N-(3-acetylaminofenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 138) N-[3-(2-furyl)-1H-pyrazol-5-yl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 139) N-{4-[etyl(izopropyl)amino]fenyl}-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 140) N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 141) 5-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karboxamid;
- 142) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-pyridinylmetyl)močovina;
- 143) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-pyraziny)močovina;
- 144) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-fenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)močovina;
- 145) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidín karboxamid;
- 146) N-(1,3-benzotiazol-6-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 147) N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 148) N-(3-fenyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 149) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-hydroxy-1-piperidín karboxamid;
- 150) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-izindol-5-yl)močovina;
- 151) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-benzyl-1-piperazín karboxamid;
- 152) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-metyl-1-piperazín karboxamid;
- 153) 4-hydroxy-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperidín karboxamid;



- 154) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-azabicyklo[3.2.2]nonan-3-karboxamid;
- 155) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-(4-acetylfenyl)-1-piperazín karboxamid;
- 156) 4-[bis(4-fluórfenyl)]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperazín karboxamid;
- 157) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-1-karboxamid;
- 158) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenyl)močovina;
- 159) N-(4-fenyl-2-tiazolyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 160) 4-(4-fluórbenzoyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-1-piperidín karboxamid;
- 161) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)močovina;
- 162) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-4'-(2-pyrimidinylyl)-piperazín karboxamid;
- 163) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-1(2H)-chinoxalín;
- 164) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(1H-indazol-6-yl)močovina;
- 165) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chlórbenzyl)močovina;
- 166) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,4-dichlórbenzyl)močovina;
- 167) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-fluórbenzyl)močovina;
- 168) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,4-dichlórbenzyl)močovina;
- 169) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,4-difluórbenzyl)močovina;
- 170) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,5-difluórbenzyl)močovina;
- 171) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,6-difluórbenzyl)močovina;
- 172) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(4-hydroxy-3-metoxi)benzyl]močovina;
- 173) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-metyl-2-furyl)močovina;
- 174) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metylsulfonylbenzyl)močovina;
- 175) N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 176) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-chlórbenzyl)močovina;
- 177) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-pyridinylmetyl)močovina;
- 178) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,5-dimetoxibenzylyl)močovina;
- 179) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-pyridinylmetyl)močovina;
- 180) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-trifluórbenzyl)močovina;
- 181) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,4,5-trimetoxibenzylyl)močovina;
- 182) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,4-dimetoxibenzylyl)močovina;
- 183) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-dimetylamino)benzylyl)močovina;
- 184) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,5-dimetoxibenzylyl)močovina;
- 185) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(2-chlór-6-fenoxi)benzylyl]močovina;



- 186) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(1R,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]močovina;
- 187) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(3-hydroxy-4-metyl)fenyl]močovina;
- 188) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[4-(1H-benzimidazol-2-yl)fenyl]močovina;
- 189) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-fenyl-1H-pyrazol-5-yl)močovina;
- 190) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-metyl-6-chinoliny)močovina;
- 191) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[4-(kyanometyl)fenyl]močovina;
- 192) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-chinoliny)močovina;
- 193) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)močovina;
- 194) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-oxo-2,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)močovina;
- 195) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaleny)močovina;
- 196) metyl-3-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)-4-metylbenzoát;
- 197) metyl-4-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)-3-metylbenzoát;
- 198) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-fenyl)močovina;
- 199) etyl-4-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amin]karbonyl}amino)benzoát;
- 200) (2R)-1-benzyl-2-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)propanamid;
- 201) 2-hydroxy-5-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}benzoová kyselina);
- 202) 2-chlór-5-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)benzoová kyselina;
- 203) 3-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}amino)benzoová kyselina;
- 204) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-metyl-3-izoxazolyl)močovina;
- 205) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,6-dimetoxyfenyl)močovina;
- 206) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,3-dimetoxybenzyl)močovina;
- 207) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3,4-difluórbenzyl)močovina;
- 208) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,4-dimetylfenyl)močovina;

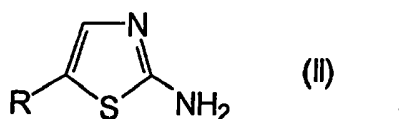


- 209) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(1H-benzimidazol-5-yl)močovina;
- 210) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(R)-fenylglycinamido]močovina;
- 211) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2-fenoxyacetamido)močovina;
- 212) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[(S)-fenylglycinamido]močovina;
- 213) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-{2-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metoxy]fenyl} močovina;
- 214) N-(3 jódfenyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 215) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-[3-(3-metoxy-1-propinyl)fenyl]močovina;
- 216) N-{3-[3-(dimetylamino)-1-propinyl]fenyl}-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 217) N-[4-({[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl} amino)fenyl]metansulfónamid;
- 218) 2-[3-({ [(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl} amino)anilino]acetamid;
- 219) N-[3-(3-hydroxy-1-butinyl)fenyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 220) N-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-metyl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina
- 221) 2-{{[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]karbonyl}(2propinyl)amino]metyl} benzensulfonamid;
- 222) N-(1H-indol-6-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 223) N-[(1 S)-2-hydroxyfenyletyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 224) N-(1H-indol-5-yl)-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 225) N-[(1R)-2-hydroxyfenyletyl]-N'-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 226) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-butylmočovina;
- 227) N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzoylmočovina;
- 228) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(2,6-dimetylfenyl)močovina;
- 229) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-benzylmočovina;
- 230) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-butylmočovina;
- 231) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-4-morfolínkarboxamid;
- 232) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-fenylmočovina;
- 233) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-metoxybenzyl)močovina;
- 234) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(4-fluórfenyl)močovina;
- 235) N-[(1-etyl-2-pyrolidinyl)metyl]-N'-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
- 236) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(5-hydroxy-1H-pyrazol-3-yl)močovina;
- 237) N-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)-N'-(3-pyridinyl)močovina;

238) N-(4-fluórfenyl)-N'-(5-metyl-1,3-tiazol-2-yl)močovina;
a farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

14. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 7, **vyznačujúci sa tým**, že:

- a) pokiaľ R² je vodík
- sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II

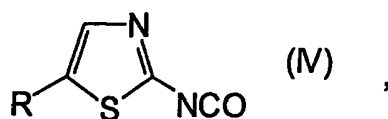


kde R je definované podľa nároku 7, so zlúčeninou všeobecného vzorca III

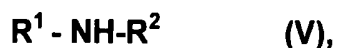


kde R¹ je definované podľa nároku 7, alebo

- b) pokiaľ R² je definované podľa nároku 7
- se nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IV

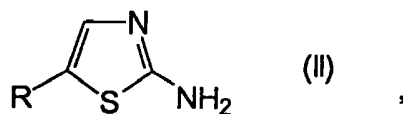


kde R je definované podľa nároku 7, so zlúčeninou všeobecného vzorca V

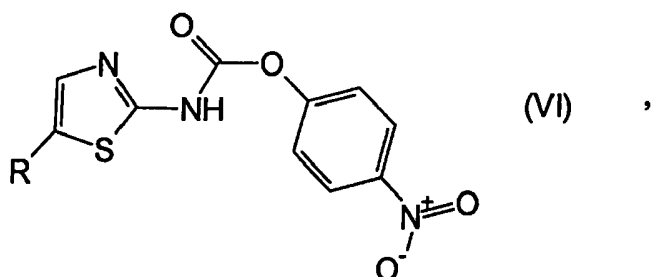


kde R¹ a R² sú definované v nároku 7; a pokiaľ je to žiaduce, premení sa 2-ureido-1,3-tiazolový derivát všeobecného vzorca I na iný derivát všeobecného vzorca I a/alebo na jeho soľ.

15. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 7, **vyznačujúci sa tým**, že se nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



kde R je definované v nároku 7, so 4-nitrofenyl-chlórmyravanom, prípadne napojenom na polymérnom nosiči, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca VI, prípadne napojenej na polymérnom nosiči,



kde R je definované v nároku 7; a zlúčenina všeobecného vzorca VI sa nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca V



kde R^1 a R^2 sú definované v nároku 7; a pokiaľ je to žiaduce, premení sa 2-ureido-1,3-tiazolový derivát všeobecného vzorca I, prípadne napojený na polymérnom nosiči, na iný derivát všeobecného vzorca I alebo na jeho soľ.

16. Farmaceutický prípravok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje jeden alebo niekoľko farmaceuticky prijateľných nosičov a/alebo riedidiel a ako účinnú zložku účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1.