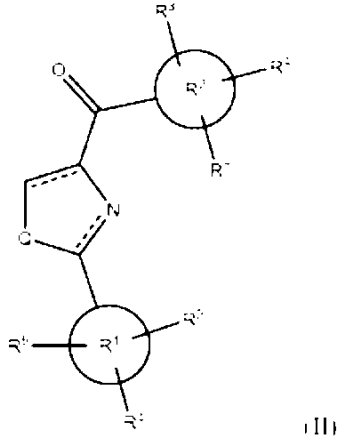


ÖZET**KANSER TEDAVİSİ İÇİN BİLEŞİKLER**

5 Mevcut buluş anti-kanser aktivitesine sahip olan yeni bir bileşik, bu bileşiklerin yapılarına yöntemleriyle ve kanserin çeşitli formlarının tedavisinde kullanılması ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Formül (II)'ye göre bileşik olup



5

burada,

Q, S'dir;

 R^1 furanil, indolil, fenil, tiyofen-il veya fluoren-ildir;

10

R^1 'e göre, R^3 , R^4 ve R^5 'ten her biri bağlanarak hidrojen, hidroksil ve bir alifatik düz- veya çatallı zincir C_1 ila C_{10} hidrokarbonu, ariloksi, nitro, siyano, halo, bir C_1 ila C_{30} haloalkil, bir C_1 ila C_{30} dihaloalkil, bir C_1 ila C_{30} trihaloalkil, amino, bir C_1 ila C_{30} alkilamino, mesilamino, bir C_1 ila C_{30} dialkilamino, arilamino, üre, bir C_1 ila C_{30} alkilüre, bir C_1 ila C_{30} alkilamido, bir C_1 ila C_{30} haloalkilamido, arilamido, aril, ve C_5 ila C_7 sikloalkil, veya aril(C_1 - C_{30})alkildir, burada "aril" ikame edilmiş veya edilmemiş bir aromatik halkaya atıfta bulunmaktadır

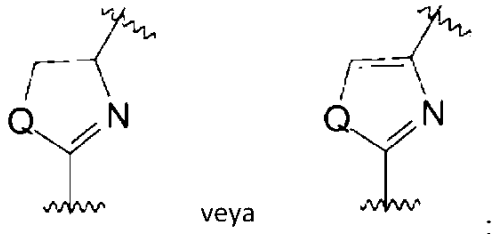
15

 R^2 fenildir;

R^2 'ye bakacak olursak, R^3 , R^4 ve R^5 'ten her biri bağlanarak bir C_1 ila C_{30} alkoksidir; ve

merkez halka doymamış ve aşağıdaki ile

20



veya

bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ya da hidratı ile temsil edilmektedir.

2. R^{2'} nin R³, R⁴ ile ikame edildiği R^{5'} in 3,4,5-trimetoksifenil olduğu İstem 1'e göre bileşik.

5 **3.** R^{1'} in bir fenil, tiofen-il, veya indolil olduğu; burada her bir R³, R⁴ ve R^{5'} in bağlanması olarak hidrojen, metil, etil, floro, broo, siyano, nitro, trifloro, ve aminodan seçildiği İstem 1 veya 2'ye göre bileşik.

4. Bileşiğin aşağıdakilerden seçildiği İstem 1'e göre bileşik:

10

(3,4,5-trimetoksifenil)(2-feniltiyazol-4-il)metanon (8f);
 (2-*p*-toliltiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (8k);
 (2-(4-fluorofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (8n);
 (2-(4-nitrofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (8p);
 15 (2-(4-siyanofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (8q);
 (2-(4-(trifluorometil)-fenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (8t);
 (2-(4-bromofenil)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (8u);
 (2-(4-etilfenil)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksi-fenil)metanon (8v);
 (2-(4-aminofenil)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksi-fenil)metanon (8w);
 20 (2-(1*H*-indol-5-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (31);
 (2-(1*H*-indol-2-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (32);
 (2-(1*H*-indol-1-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon;
 (2-(1*H*-indol-3-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon;
 (2-(1*H*-indol-4-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon;
 25 (2-(1*H*-indol-6-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; ve
 (2-(1*H*-indol-7-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon.

5. Önceki İstemden herhangi birine göre bir bileşiği içeren bir farmasötik bileşim ve farmasötik olarak kabul edilebilir taşıdır.

30

6. Kanserden muzdarip bir sujede kanserin tedavi edilmesinde kullanıma yönelik İstemler 1 ila 4'ten herhangi birine göre bir bileşik veya İstem 5'e göre bir farmasötik bileşim olup burada söz konusu kanser prostat kanseri, göğüs kanseri, yumurtalık kanseri, cilt kanseri, akciğer kanseri, kolon kanseri, lösemi, böbrek kanseri, Merkezi sinir sistemi kanseri veya bunların bir kombinasyonundan meydana gelen gruptan seçilmiştir.

35

7. Söz konusu bileşik veya farmasötik bileşimin sistemik olarak uygulandığı İstem 6'ya göre kullanıma yönelik bir bileşik veya farmasötik bileşim.

5 **8.** Söz konusu bileşik veya farmasötik bileşimin oral olarak, topikal olarak, transdermal olarak, parenteral olarak, subkütanöz olarak, intravenöz olarak, intramüsküler olarak, intraperitoneal olarak, intranazal aşılama aracıyla, intrakaviter veya intravezikal aşılama aracıyla, intraoküler olarak, intra arterial olarak, intralezyonel olarak veya mukoz membranlara uygulama aracıyla uygulanabildiği İstem 6'ya göre kullanıma yönelik bir
10 bileşik veya farmasötik bileşim.

9. Söz konusu bileşiğin vücut ağırlığına kilogram başına yaklaşık 0.01 ila 100 mg'lık bir dozaj oranında uygulandığı İstem 6'ya göre kullanıma yönelik bir bileşik veya farmasötik bileşim.

15 **10.** Söz konusu bileşik veya farmasötik bileşimin periyodik olarak uygulandığı İstem 6'ya göre kullanıma yönelik bir bileşik veya farmasötik bileşim.

11. Söz konusu bileşik veya farmasötik bileşimin başka bir kanser terapisi ile kombinasyon halinde uygulandığı İstem 6'ya göre kullanıma yönelik bir bileşik veya farmasötik bileşim.

TARİFNAME

KANSER TEDAVİSİ İÇİN BİLEŞİKLER

5 Bu buluş ABD Savunma Bakanlığı DAMD 17-01-1-0830 hibesi, ABD Kamu Sağlığı Hizmeti CA -125623 hibe bağışı kapsamında ve Ulusal Sağlık Kurumları Ana Hibesi 21765 kapsamında alınan fonlarla gerçekleştirilmiştir. Birleşik Devletler hükümeti bu buluşa ilgili belirli haklara sahiptir.

10 TEKNİK ALAN

Mevcut buluş antikanser faaliyete sahip yeni bileşikler, bu bileşiklerin üretilmesine yönelik yöntemler ve çeşitli kanser biçimlerinin tedavi edilmesi için bu bileşiklerin kullanımı ile ilgilidir.

15 ÖNCEKİ TEKNİK

Kanser Amerika Birleşik Devletlerinde sadece kalp hastalığı tarafından geçilen en yaygın ikinci ölüm nedenidir. Amerika Birleşik Devletlerinde kanser her 4 ölümün 1'inden sorumludur. 1996 ila 2003 arasında tanı koyulan bütün kanser hastalarına yönelik 5 yıllık bağış kurtulma oranı 1975 ila 1977'deki % 50'den % 66'ya çıkmıştır (Cancer Facts & Figures American Cancer Society: Atlanta, GA (2008)). Hayatta kalmaya ilişkin bu gelişme daha erken bir aşamada tanı koyulmasındaki ilerlemeyi ve tedavideki gelişmeleri yansıtır. Düşük toksisitesi olan son derece etkili antikanser ajanların keşfedilmesi kanser araştırmasında birincil amaçtır.

25

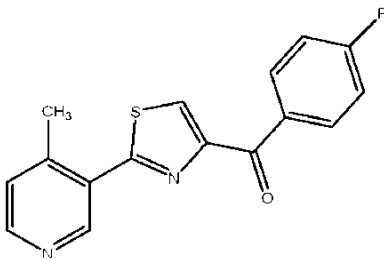
2-aril-tiyazolidin-4-karboksilik asit amidler, hem prostat kanseri hem de melanoma için potent sitotoksik ajanlar olarak açığanmıştır (Li ve ark., "Synthesis and Antiproliferative Activity of Tiyazolidin Analogs for Melanoma," Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:4113-7 (2007); Li ve ark., "Structure-Activity Relationship Studies of Arylthiazolidine Amides as Selective Cytotoxic Agents for Melanoma," Anticancer Res. 27:883-888 (2007); Lu ve ark., "Synthesis and Biological Evaluation of 2-Arylthiazolidine-4-Carboxylic Acid Amides for Melanoma and Prostate Cancer," Abstracts of Papers, 234th ACS National Meeting, Boston, MA, United States, August 19-23, 2007, MEDI-304; Gududuru ve ark., "SAR Studies of 2-Arylthiazolidine-4-Carboxylic Acid Amides: A Novel Class of Cytotoxic Agents for Prostate Cancer," Bioorg. Med. Chem. Lett. 15:4010-4013 (2005); Gududuru ve ark., "Discovery of 2-Arylthiazolidine-4-

Carboxylic Acid Amides as a New Class of Cytotoxic Agents for Prostate Cancer," J. Med. Chem. 48:2584-2588 (2005)). Bu 2-Ariltiyazolidin-4-karboksilik asit amitler, bir lipit zinciri olan lizofosfatidik asitten (LPA) türetilmiştir. Bu tasarımı prostat kanserinin proliferasyonuna ve bundan kurtulmaya dahil olan GPCR (guanin bağlayıcı proteine bağlı reseptör) sinyalleme sinin inhibisyonuna yönelik olmuştur (Raj ve ark., "Guanosine Phosphate Binding Protein Coupled Receptors in Prostate Cancer: A Review," J. Urol. 167:1458-1463 (2002); Kue ve ark., "Essential Role for G Proteins in Prostate Cancer Cell Growth and Signaling," J. Urol. 164:2162-7 (2000); Guo ve ark., "Expression and Function of Lysophosphatidic Asit LPA1 Receptor in Prostate Cancer Cells," Endocrinology 147:4883-4892 (2006); Qi ve ark., "Lysophosphatidic Asit Stimulates Phospholipase D Activity and Cell Proliferation in PC-3 Human Prostate Cancer Cells," J. Cell. Physiol. 174:261-272 (1998)).

2-aril-tiyazolidin-4-karboksilik asit amidlerin en potenti 0.7 ila 1.0 μM aralığında bir ortalama IC_{50} 'si olan prostat kanseri hücrelerini inhibe edebilir ve melanoma hücrelerine karşı ortalama 1.8~2.6 μM 'dir (Li ve ark., "Synthesis and Antiproliferative Activity of Thiazolidine Analogs for Melanoma," Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:4113-7 (2007)). Tercih edilen bir bileşik, (2R, 4R)-2-fenil-tiyazolidin-4-karboksilik asit hegzadesilamid, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü 60 insan tümör hücre hattı antikanser ilaç taraması (NCI-60) gönderildi. NCI-60 analizinden sonuçlar bu bileşiğin 0.124 μM (Lösemi, CCRF-CEM) ila 3.81 μM (Küçük Olmayan Hücreli Akciğer Kanseri, NCI-H522) aralığındaki IC_{50} değerleri olan dokuz kanser hücresinin tamamını büyümesini inhibe edebilir. Ayrıca kendi IC_{50} değerleri açısından bu bileşikler anti-kanser aktivitesindeki gelişme istenmektedir.

Mevcut buluş önceki teknikteki bu ve bunun gibi diğer eksikliklerin üstesinden gelmeye yöneliktir.

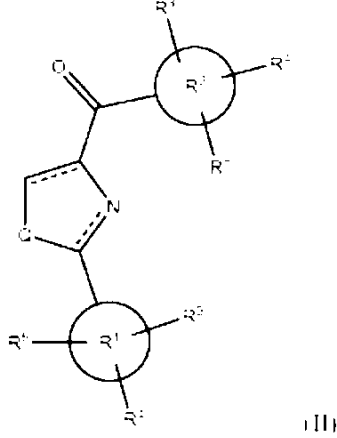
WO 03/027085 (Bayer Pharmaceuticals Corporation) 3-piridil veya 4-izokuinolinil tiazol bileşikler ve bunların C17,20 liyaz inhibitörleri olarak bunların kullanılmaları ile ilgilidir, bunlardan biri şudur.



WO 03/027085 (D34)'ün örneği

Buluşun Kısa Açıklaması

Buluşun bir birinci yönü formül (II)'ye göre bileşiklerle ilgilidir



burada,

Q, S'dir;

R¹ furanil, indolil, fenil, tiyofen-il veya fluoren-ildir;

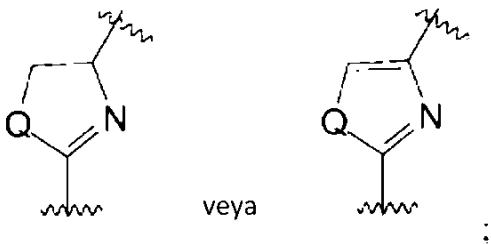
R¹'e göre, R³, R⁴ ve R⁵'ten her biri bağmsız olarak hidrojen, hidroksil ve bir alifatik düz- veya çatallı zincir C₁ ila C₁₀ hidrokarbonu, ariloksi, nitro, siyano, halo, bir C₁ ila C₃₀ haloalkil, bir C₁ ila C₃₀ dihaloalkil, bir C₁ ila C₃₀ trihaloalkil, amino, bir C₁ ila C₃₀ alkilamino, mesilamino, bir C₁ ila C₃₀ dialkilamino, arilamino, üre, bir C₁ ila C₃₀ alkilüre, bir C₁ ila C₃₀ alkilamido, bir C₁ ila C₃₀ haloalkilamido, arilamido, aril, ve C₅ ila C₇ sikloalkil, veya aril(C₁-C₃₀)alkildir,

burada "aril" ikame edilmiş veya edilmemiş bir aromatik halkaya atıfta bulunmaktadır

R² fenildir;

R²'ye bakacak olursak, R³, R⁴ ve R⁵'ten her biri bağmsız olarak bir C₁ ila C₃₀ alkoksidir; ve

merkez halka doymamış ve aşağıdaki ile



veya

bunun farmasötikolarak kabul edilebilir tuzu ya da hidratı ile temsil edilmektedir.

- 5 Bir yapılandırılmada R^2 , R^3 , R^4 ve R^5 'le ikame edilmiştir ve 3,4,5-trimetoksifenildir.

Diğer bir yapılandırılmada R^1 bir fenil, tiofen-il, veya indolildir; burada her bir R^3 , R^4 ve R^5 bağları olarak hidrojen, metil, etil, floro, broo, siyano, nitro, trifloro, ve aminodan seçilmiştir.

10

Diğer yapılandırmalarda bileşik aşağıdakilerden seçilmiştir:

- (3,4,5-trimetoksifenil)(2-feniltiyazol-4-il)metanon (8f);
 (2-*p*-toliltiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (8k);
 15 (2-(4-fluorofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (8n);
 (2-(4-nitrofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (8p);
 (2-(4-siyanofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (8q);
 (2-(4-(trifluorometil)-fenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (8t);
 (2-(4-bromofenil)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (8u);
 20 (2-(4-etilfenil)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksi-fenil)metanon (8v);
 (2-(4-aminofenil)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksi-fenil)metanon (8w);
 (2-(1*H*-indol-5-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (31);
 (2-(1*H*-indol-2-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (32);
 (2-(1*H*-indol-1-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon;
 25 (2-(1*H*-indol-3-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon;
 (2-(1*H*-indol-4-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon;
 (2-(1*H*-indol-6-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; ve
 (2-(1*H*-indol-7-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon.
 30 Mevcut buluşun bir ikinci yönü farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ve mevcut buluşun birinci yönüne göre bileşik içeren bir farmasötik bileşimle ilgilidir.

- Mevcut buluşun üçüncü yönü mevcut buluşun birinci yönüne göre, kanserden muzdarip bir
 sujede kanserin tedavi edilmesine kullanıma yönelik söz konusu bileşiği içeren bir bileşikle
 35 veya bir farmasötik bileşimle ilgilidir, burada söz konusu kanser prostat kanseri, göğüs

kanseri, yumurtalık kanseri, cilt kanseri, akciğer kanseri, kolon kanseri, lösemi, böbrek kanseri, Merkezi sinir sistemi kanseri veya bunların bir kombinasyonundan meydana gelen gruptan seçilmiştir.

- 5 Bir yapılımda söz konusu bileşik veya farmasötik bileşim sistemik olarak uygulanmaktadır

- Bir yapılımda söz konusu bileşik veya farmasötik bileşim oral olarak, topikal olarak, transdermal olarak, parenteral olarak, subkütanöz olarak, intravenöz olarak, intramüsküler olarak, intraperitoneal olarak, intranazal aşıyla, intrakaviter veya intravezikal aşıyla, intraoküler olarak, intra arterial olarak, intralezyonel olarak veya mukoz membranlara uygulama amacıyla uygulanabilir.
- 10

- Bir yapılımda söz konusu bileşik veya farmasötik bileşim bir kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 0.01 ila 100 mg'lık bir dozaj oranında uygulanır
- 15

Bir yapılımda söz konusu bileşik veya farmasötik bileşim periyodik olarak uygulanır

- Bir yapılımda söz konusu bileşik veya farmasötik bileşim başka bir kanser terapisi ile kombinasyon halinde uygulanır
- 20

- Mevcut buluş prostat ve melanoma kanser hücreleri dahil çeşitli farklı kanser hücresi hatlarına karşı in vitro çalışmalar sırasında gelişmiş potansiyel, ve seçiciliği (önceki yağ asidi tiazolidin karboksiamidlerle karşılaştırıldığında) bulunduran yeni bir bileşik sınıfıdır. Bu sınıfın tercih edilen bir elemanının kullanılmasıyla ayrıca bu bileşiklerin tübül polimerizasyonunun inhibitörleri olduğu, eşlik eden örneklerde gösterilmektedir. Bu bileşiklerin birinin farelerde melanomaya ilişkin in vivo ksenograft çalışmalarında anti-kanser aktivitesini bulundurduğu gösterilmiştir. Bu verilere ve etki modunun gösterilmesine dayanarak mevcut buluşun bileşiklerinin bir dizi kanser formuna karşı önemli aktiviteye sahip olduğuna inanılmaktadır
- 25
- 30

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

- Şekil 1, % 50 olasılık seviyesinde gösterilen termal elipsoidlerle bileşik 8f'nin ORTEP çizimidir. Çizim x-ışın kristalografi çalışmalarına tabi olarak gerçekleştirilmiştir.
- 35

Şekil 2, tiazolinden tiazol bileşik 8f'ye kadar oto-dehidrojenasyonu ölçen NMR çalışmaları gösterir. 0. günde NMR numunesi $CDCl_3$ 'de tiazolin ve tiazol karışımları içermektedir; oran yaklaşık 3: 2 idi. 9. günde tiazolin bileşiği neredeyse tamamen tiazol bileşiği 8f'ye çevrilmişti.

Şekil 3A ve B, LNCaP prostat kanser hücrelerinin bileşik 8f üzerindeki hücre döngüsü dağılımı üzerindeki etkisini göstermektedir. Şekil 3A, kontrole göre bileşik 8f'nin çeşitli dozajları (10 nM, 50 nM, 200 nM ve 500 nM) etkisini gösterir. IC_{50} değerlerini geçen miktarlar hücre döngüsü dağılımındaki önemli bir değişimi gösterir. Şekil 3B, G2/M ile G1 hücre döngüsü dağılımındaki değişimi grafiksel olarak gösterir.

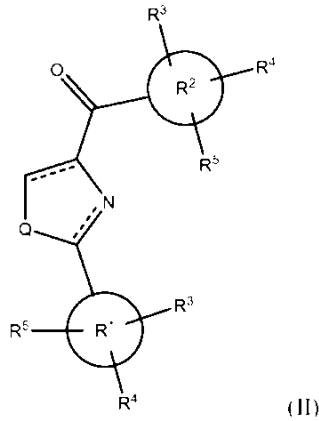
Şekil 4, bileşik 8f'nin tübülün düzeni üzerindeki etkisini gösteren bir grafikdir.

Şekil 5A ve B, bileşik 8f'nin ve 8n'nin in vitro bir analizde A375 melanom koloni oluşumunu önemli ölçüde inhibe etme kabiliyetini gösteren grafiklerdir. 0.3 μM veya yukarıda koloni oluşumu tamamen inhibe edilmektedir.

Şekil 6, bileşik 8n'nin (6 mg/kg, IP günlük enjeksiyon) in vivo B16 melanom tümör büyümesini inhibe etme kabiliyetini gösteren bir grafikdir.

BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI

Mevcut buluşun bir yönü formül (II)'ye göre bileşiklerle ilgilidir.



burada

Q, S'dir

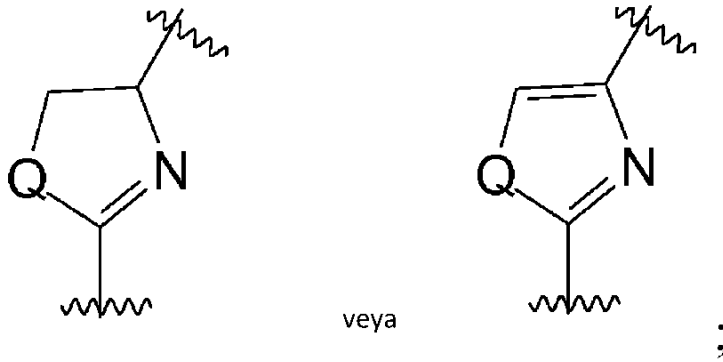
R^1 furanil, indolil, fenil, tiofen-il, veya fluoren-il'dir;

R^1 'e bakacak olursak R^3 , R^4 , ve R^5 'ten her biri bağımsız olarak hidrojen, hidroksil ve bir alifatik düz- veya çatallı zincir C_1 ile C_{10} hidrokarbonu, ariloksi, nitro, siyano, halo, bir C_1 ile C_{30} haloalkil, bir C_1 ile C_{30} dihaloalkil, bir C_1 ile C_{30} trihaloalkil, amino, bir C_1 ile C_{30} alkilamino, mesilamino, bir C_1 ile C_{30} dialkilamino, arilamino, üre, bir C_1 ile C_{30} alkilüre, bir C_1 ile C_{30}

alkilamido, bir C₁ ila C₃₀ haloalkilamido, arilamido, aril, ve C₅ ila C₇ sikloalkil, veya aril(C₁-C₃₀)alkildir,

burada "aril" ikame edilmiş veya edilmemiş bir aromatik halkaya atıfta bulunmaktadırlar
R² fenildir;

- 5 R²'ye bakacak olursak, R³, R⁴ ve R⁵'ten her biri bağlanarak bir C₁ ila C₃₀ alkoksidir; ve merkez halka doymamış ve aşağıdaki ile



10

veya

bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ya da hidratla temsil edilmektedir.

- 15 Burada kullanılan şekli ile "alifatik düz- veya çatallı zincir hidrokarbon" hem tek bir hem de istenilen sınıra kadar karbonu içeren alkilen grupları ve hem de bunlarla beraber üst limite kadar iki karbonu içeren alkenil grupları ve alkinil grupları atıfta bulunmaktadırlar burada karbonlar tek bir zincir veya çatallı zincir olarak mevcut olabilirler. Alkenil ve alkinil grupları mono doymuş veya poli doymuş olabilirler.

- 20 Burada kullanılan şekli ile "alkil" ifadesi aksi belirtilmediği sürece 30 karbona kadar herhangi bir düz-veya çatallı zincir alkil grubu olabilir. Alkil grubu tek bir ikame olabilir veya alkoksi, haloalkil, arilalkil, alkilamino, dialkilamino, alkilamido, alkilüre v.s gibi daha büyük bir ikamenin bir bileşeni olabilir. Tercih edilen alkil grupları metil, etil ve propildir ve böylece halometil, dihalometil, trihalometil, haloetil, dihaloetil, trihaloetil, halopropil, dihalopropil, trihalopropil, metoksi, etoksi, propoksi, arilmetil, ariletil, arilpropil, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, metilamido, asetamido, propilamido, halometilamido, haloetilamido, halopropilamido, metil-üre, etil-üre, propil-üre, v.s olabilir.
- 25

Burada kullanıldıkları şekli ile "aril" ifadesi doğrudan R^1 halka elemanına bağlı olan herhangi bir aromatik halkaya atıfta bulunmaktadır. Aril grubu tek bir ikame olabilir veya aril grubu arilalkil, arilamino, arilamido v.s. gibi daha büyük bir ikamenin bir bileşeni olabilir. Örnekleyici aril gruplar fenil, tolil, ksilil, furanil, naftil, fenilmetil, feniletil, fenilamino ve fenilamidoyu içermektedir.

En çok tercih edilen R^2 grubu 3,4,5-trimetoksifenildir ve en çok tercih edilen R^1 grupları ikame edilmiş ve ikame edilmemiş fenil, ikame edilmiş ve edilmemiş tiyofen-il ve ikame edilmiş ve edilmemiş indolil grupları içermektedir. Bu tercih edilen R^1 grupları ikameleri metil, etil, fluoro, bromo, siyano, nitro, trifluoro, ve aminodur.

Formül (II)'nin örnekleyici bileşikleri şunları içermektedir; fenil(2-feniltiyazol-4-il)metanon (**bileşik 8a**); fenil(2-feniltiyazolidin-4-il)metanon; fenil(2-feniloksazol-4-il)metanon; (4-metoksifenil)(2-feniltiyazol-4-il)metanon (**bileşik 8b**); (4-metoksifenil)(2-feniltiyazolidin-4-il)metanon; (4,5-dihidro-2-feniltiyazol-4-il)(4-metoksifenil)metanon; (3-metoksifenil)(2-feniltiyazol-4-il)metanon (**bileşik 8c**); (3-metoksifenil)(2-feniltiyazolidin-4-il)metanon; (4,5-dihidro-2-feniltiyazol-4-il)(3-metoksifenil)metanon; (2-metoksifenil)(2-feniltiyazol-4-il)metanon (**bileşik 8d**); (2-metoksifenil)(2-feniltiyazolidin-4-il)metanon; (4,5-dihidro-2-feniltiyazol-4-il)(2-metoksifenil)metanon; (3,4-dimetoksifenil)(2-feniltiyazol-4-il)metanon (**bileşik 8e**); (3,4-dimetoksifenil)(2-feniltiyazolidin-4-il)metanon; (4,5-dihidro-2-feniltiyazol-4-il)(3,4-dimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-feniltiyazol-4-il)metanon (**bileşik 8f**); (3,4,5-trimetoksifenil)(2-feniltiyazolidin-4-il)metanon; (4,5-dihidro-2-feniltiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,5-dimetoksifenil)(2-feniltiyazol-4-il)metanon (**bileşik 8g**); (3,5-dimetoksifenil)(2-feniltiyazolidin-4-il)metanon; (4,5-dihidro-2-feniltiyazol-4-il)(3,5-dimetoksifenil)metanon; (2-fluorofenil)(2-feniltiyazol-4-il)metanon (**bileşik 8h**); (2-fluorofenil)(2-feniltiyazolidin-4-il)metanon; (4,5-dihidro-2-feniltiyazol-4-il)(2-fluorofenil)metanon; (2-feniltiyazol-4-il)(piridin-2-il)metanon (**bileşik 8i**); (4,5-dihidro-2-feniltiyazol-4-il)(piridin-2-il)metanon; (2-feniltiyazolidin-4-il)(piridin-2-il)metanon; (2-p-toliltiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8k**); (4,5-dihidro-2-p-toliltiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-p-toliltiyazolidin-4-il)metanon; (2-(2-fluorofenil)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8l**); (4,5-dihidro-2-(2-fluorofenil)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(2-fluorofenil)tiyazolidin-4-il)metanon; (2-(3-fluorofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8m**); (4,5-dihidro-2-(3-fluorofenil)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(3-fluorofenil)tiyazolidin-4-il)metanon; (2-(4-fluorofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8n**); (4,5-dihidro-2-(4-fluorofenil)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(4-fluorofenil)tiyazolidin-4-il)metanon; (2-

(3,4-dimetoksifenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8o**); (4,5-dihidro-2-(3,4-dimetoksifenil)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(3,4-dimetoksifenil)tiyazolidin-4-il)metanon; (2-(4-nitrofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8p**); (4,5-dihidro-2-(4-nitrofenil)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil) (2-(4-nitrofenil)tiyazolidin-4-il)metanon; (2-(4-cyanofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8q**); (4,5-dihidro-2-(4-cyanofenil)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(4-cyanofenil)tiyazolidin-4-il)metanon; 4-(4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)-tiyazol-2-il)-benzoik asit (**bileşik 8r**); 4-(4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)-(1,3-dihidro)tiyazol-2-il)-benzoik asit; 4-(4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)-tiyazolidin-2-il)-benzoik asit; metil-4-(4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)-tiyazol-2-il)-benzoate (**bileşik 8s**); metil-4-(4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)-(1,3-dihidro)tiyazol-2-il)-benzoate; metil-4-(4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)-tiyazolidin-2-il)-benzoate; (2-(4-(trifluorometil)-fenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8t**); (4,5-dihidro-2-(4-(trifluorometil)-fenil)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(4-cyanofenil)tiyazolidin-4-il)metanon; (2-(4-bromofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8u**); (4,5-dihidro-2-(4-bromofenil)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(4-bromofenil)tiyazolidin-4-il)metanon; (2-(4-etilfenil)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksi-fenil)metanon (**bileşik 8v**); (4,5-dihidro-2-(4-etilfenil)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(4-etilfenil)tiyazolidin-4-il)metanon; (2-(4-aminofenil)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksi-fenil)metanon (**bileşik 8w**); (2-(4-aminofenil)tiyazolidin-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(4-aminofenil)-4,5-dihidrotiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(4-asetamidofenil)tiyazolidin-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(4-asetamidofenil)-4,5-dihidrotiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(4-asetamidofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(3,4,5-trimetoksifenil)tiyazol-4-il)metanon; (4,5-dihidro-2-(3,4,5-trimetoksifenil)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(3,4,5-trimetoksifenil)tiyazolidin-4-il)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(3,4-dimetoksifenil)tiyazol-4-il)metanon; (4,5-dihidro-2-(3,4-dimetoksifenil)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(3,4-dimetoksifenil)tiyazolidin-4-il)metanon; (2-(4-fluornofenil)tiyazolidin-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(4-fluorofenil)-4,5-dihidrotiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(4-fluorofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(2-metoksifenil)tiyazol-4-il)metanon; (4,5-dihidro-2-(2-metoksifenil)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(2-metoksifenil)tiyazolidin-4-il)metanon; (2-(piridin-4-il)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8x**); (4,5-dihidro-2-(piridin-4-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(piridin-4-il)tiyazolidin-4-il)metanon; (2-(pirimidin-2-il)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8y**); (4,5-dihidro-2-

(pirimidin-4-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(pirimidin-4-il)tiyazolidin-4-il)metanon; (2-(tiofen-2-il)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8z**); (4,5-dihidro-2-(tiofen-2-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (3,4,5-trimetoksifenil)(2-(tiofen-2-il)tiyazolidin-4-il)metanon; (2-(1H-indol-5-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 31**); (2-(1H-indol-5-il)tiyazolidin-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (4,5-dihidro-2-(1H-indol-5-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(1H-indol-2-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 32**); (4,5-dihidro-2-(1H-indol-2-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(1H-indol-2-il)tiyazolidin-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(1H-indol-1-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (4,5-dihidro-2-(1H-indol-1-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(1H-il)tiyazolidin-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(1H-indol-3-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (4,5-dihidro-2-(1H-indol-3-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(1H-indol-3-il)tiyazolidin-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(1H-indol-4-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (4,5-dihidro-2-(1H-indol-4-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(1H-indol-4-il)tiyazolidin-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(1H-indol-6-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (4,5-dihidro-2-(1H-indol-6-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(1H-indol-6-il)tiyazolidin-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(1H-indol-7-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (4,5-dihidro-2-(1H-indol-7-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; and (2-(1H-indol-7-il)tiyazolidin-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon.

20

Tercihen R¹ grubu ikame edilmiş veya edilmemiş fenildir, ikame edilmiş veya edilmemiş tiyofen-il veya ikame edilmiş veya edilmemiş indolildir; ve R² grubu ise 3,4,5-trimetoksifenildir. Böylece (3,4,5-trimetoksifenil)(2-feniltiyazol-4-il)metanon (**bileşik 8f**); (2-p-toliltiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8k**); (2-(4-fluorofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8n**); (2-(4-nitrofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8p**); (2-(4-cyanofenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8q**); (2-(4-(trifluorometil)-fenil)-tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8t**); (2-(4-bromofenil)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 8u**); (2-(4-etilfenil)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksi-fenil)metanon (**bileşik 8v**); (2-(4-aminofenil)-tiyazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksi-fenil)metanon (**bileşik 8w**); (2-(1H-indol-5-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 31**); (2-(1H-indol-2-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**bileşik 32**); (2-(1H-indol-1-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(1H-indol-3-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(1H-indol-4-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; (2-(1H-indol-6-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon; ve (2-(1H-indol-7-il)tiyazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon tercih edilmektedir.

35

Belirli bileşikler, özellikle asit veya bazik grupları barındıranlar ayrı bir tuz, özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuz formunda olabilir. "Farmasötik olarak kabul edilebilir tuz" biyolojik olarak veya aksi halde istenmeyen serbest bazları veya serbest asitlerin biyolojik etkinliğini ve özelliklerini koruyan tuzlar anlamına gelir. Tuzlar hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, nitrik asit, fosforik asit ve benzerleri gibi inorganik tuzlarla ve asetik asit, propionik asit, glisolik asit, pirüvik asit, oksilik asit, maleik asit, malonik asit, sükinik asit, fumarik asit, tartarik asit, sitrik asit, benzoik asit, sinamik asit, mandelik asit, metansülfonik asit, etansülfonik asit, p-toluensülfonik asit, salisilik asit, N-asetilsistein ve benzerleri gibi organik asitleri içerir. Diğer tuzlar, teknik uzman kişinin bildikleridir ve kolaylıkla mevcut buluşa göre uyarlanabilir.

Mevcut buluşun bileşiklerinin ayrı bir ön ilaç olarak da formüle edilebilecekleri burada açıklanmaktadır. Dolayısıyla kendileri az veya hiç farmakolojik etkiye sahip olmayabilen belirli türevler, vücut içine veya dışına uygulandığında zaman istenen aktiviteye sahip olan mevcut buluşun bileşiklerine örneğin hidroitik klevaj araçlarıyla çevrilebilir. Ön ilaçları kullanımı hakkında ayrı bilgi Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (Higuchi and Stella); ve Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association) (1987) yayınlarında bulunabilir.

Ön ilaçlar örneğin mevcut buluşun bileşiklerinde bulunan uygun işlevselliklerin teknikte uzman kişilerce ön-kısımlar olarak bilinen belirli kısımlarla değiştirilmesi vasıtasıyla üretilebilir. Bu tür ön ilaçlara ilişkin örnekler, bir eter oluşturmak için bir alkol işlevselliği (-OH) 'nin bir C₁ ile C₆ alkille değiştirilmesini; ve (ii) bir sekonder amino işlevselliğindeki hidrojenin bir amid oluşturmak için bir C₁ ile C₁₀ alkanol ile değiştirilmesini içerir.

Mevcut buluşun bileşikleri ayrı bir hidrat formunda olabilmekte olup, bu da bileşiğin ayrı kovalent olmayan moleküller arasındaki kuvvetler vasıtasıyla bağlanan suyun bir stoikiyometrik veya sitokiometrik olmayan miktarını içerir.

Mevcut buluşun bileşikleri ayrı büyük ölçüde benzer miktarlarda stereoizomerler içeren bir rasemik karışım formunda bulunabilir. Başka bir yapılandırılmada mevcut buluşun bileşikleri kendi karşıt gelen stereoizomerlerinden büyük ölçüde muaf (başka bir deyişle, büyük ölçüde saf) bir stereoizomer elde etmek için bilinen prosedürler kullanılarak hazırlanabilir veya diğer türlü izole edilebilir. Büyük ölçüde saf terimi ile bir stereoizomerin en az yaklaşık % 95 saf,

daha da tercih edilen şekliyle en az % 98 saf, en çok tercih edilen şekliyle yaklaşık % 99 saf olmasın amaçlanmaktadır

Mevcut buluşun ilave bir yönü formül (II)'ye göre bileşiklerin üretilmesine yönelik bir yöntemle ilgilidir. Ayrıca mevcut başvuru amid, alkoksiamid, keton, hidrazin ve tiyazolidinlerin, tiyazolinlerin, tiyazollerin, imidazolinlerin, imidazollerin, oksazolidinlerin, oksazolinlerin ve oksazollerin oksim türevlerinin hazırlanması için sentetik metodolojileri açıklar.

- 10 Tiyazolin ve tiyazol serisi bileşikleri sentezlemek için L- veya D-sisteinin metanol ve pH6.4 tampon solüsyonu içinde ortam sıcaklığında birkaç gün boyunca kendi ikame edilmiş veya ornatılmış benzonitrili ile reaksiyona sokulması açıklanmaktadır (Bergeron ve ark., "Evaluation of Desferrithiocin and its Synthetic Analogs as Orally Effective Iron Chelators," J. Med. Chem. 34:2072-8 (1991); Bergeron ve ark., "Desazadesmetildesferrithiocin Analogues as Orally Effective Iron Chelators," J. Med. Chem. 42:95-108 (1999); Zamri ve ark., "An Improved Stereocontrolled Synthesis of Pyochelin, Siderophore of Pseudomonas aeruginosa and Burkholderia cepacia," Tetrahedron 56:249-256 (2000)). Meydana gelen karboksilik asit ara ürünleri, kenetleme aydınlatıcı olarak EDCI/HOBt kullanılarak kolaylıkla karşı gelen Weinreb amidlerine çevrilebilir (Nahm ve ark., "N-Methoxy-N-methylamides as Effective Acylating Agents," Tetrahedron Lett. 22:3815-18 (1981)). Tiyazol ara ürünleri Weinreb amidlerin $BrCCl_3/DBU$ dehidrojenasyonundan elde edilebilir. Tiyazol ara ürünleri uygun lityum aydınlatıcı veya Grignard aydınlatıcı (başka bir deyişle karşı gelen "C" halkası taşıyanlar, bakınız Şema 3infra) ile susuz THF içinde nihai tiyazolleri vermek için reaksiyona sokulabilir (Nahm ve ark., "N-Metoksi-N-metilamides as Effective Acylating Agents," Tetrahedron Lett. 22:3815-18 (1981)). Alternatif olarak tiyazolin Weinreb amidleri, doymuş NH_4Cl solüsyonu ile söndürmeden sonra doğrudan uygun lityum aydınlatıcı veya Grignard aydınlatıcı ile reaksiyona sokulabilir, bu da tiyazolin bileşiklerinin karşı gelen ve karşı gelen tiyazol bileşikleri verir.

- 30 Tiyazolin/tiyazol karşı gelen solvent içine yerleştirildiğinde ve belirli bir süre (gece boyunca ila birkaç gün) boyunca ortam atmosferi altında havaya maruz kaldıkça zaman zaman tiyazolin halka eş zamanlı olarak tiyazollere dehidrojenasyona tabi olur. Bir örnekte döteryumlanmış kloroform ile solüsyon içindeki tiyazolin/tiyazol bileşiklerinin karşı gelen neredeyse 9 gün sonra neredeyse saf tiyazol bileşiklerine yavaşça çevrilebilir (bakınız örneğin Şekil 2).

Tiyazolidin bileşiklerinin oluşumu Miller ve ark., adlı U.S. 7,307,093 sayılı patent belgesinde ve Miller ve ark., adlı U.S. 2007/0155807 sayılı patent başvurusu yayında açıklanmaktadır

5

Mevcut buluşa göre oksazolin türevleri imin türevlerinin (benzonitril ve 1-fenil-2-metoksi-etanimin) enantionerik (L veya D) veya rasemik sistein veya serin esterle yoğunlaşırken bir baz olarak trietilamin kullanılarak vasıfıyla hazırlanabilir (Meyer ve ark., Tetrahedron: Asymmetry 14:2229-2238 (2003)).

10

İmidazolin türevleri, örneğin mevcut buluşun bileşiği, imidazolin halka sistemi oluşturmak için ikame edilmiş veya ornatılmış arilaldehit ile bir yoğunlaşma reaksiyonunda L-tartarik asit kullanılarak hazırlanır (Anderson ve ark., J. Med. Chem. 32(1),119-127 (1989)).

15

Tiyazol, oksazol ve imidazolin sentezleri karşılıklı gelen tiyazolin, oksazolin veya imidazolinin dehidrojenasyonu vasıfıyla gerçekleştirilebilir. Mevcut buluşa göre dehidrojenasyona bu çekirdek halka sistemlerinin başlangıç halojenasyonu ardından istenen tiyazol, oksazol ve imidazolin vermek için eliminasyon vasıfıyla erişilebilir.

20

Tiyokarbonil bağlayıcı grup (karbonilden) oluşumu, Lawesson ayırıcı kullanılarak gerçekleştirilebilir (Jesberger ve ark., Synthesis 1929-1958 (2003)). Konjuge edilmiş halkalar olan tiyoketon yapı engellenmemiş tiyoketonlara göre stabildir.

25

Karbonil bağlayıcı grup ayrıca Grignard ayırıcılar göre bir ara ürün aldehitin Grignard reaksiyonu kullanılarak bir alkole indirgenebilir. Alternatif olarak karbonil grubu karşılıklı gelen hidrokarbonu oluşturmak için (örneğin metilen grubu) Clemmensen indirgemesi ile tamamen uzaklaştırılabilir. Karbonil bir alkol veya metilene indirgendiği zaman güçlü hidrojen alıcı = O güçlü hidrojen donörü O-H veya hidrokarbona tersinir, bu da hidrojen bağ etkilerini tamamen yitirir.

30

Ester ve karboksamid bağlayıcı ayırıcılar (asit ve "C" halka prekürsörü) ilgili ester (DCC; NMM) veya amid (EDCI, HOBt, Et₃N) bağlanma oluşumu için uygun koşullara maruz kalmasında haricinde keton oluşturmak için kullanılan aynı ara ürün asitlerden hazırlanabilir. Karboksamid bağlayıcı ayrıca Miler ve ark., adlı U.S. 7,307,093 Miller ve Miller ve ark., adlı U.S.

35

2007/0155807 sayılı patent başvurusu yayında açıklanmaktadır

Mevcut buluşun bileşikleri ve sentetik ara ürünlerinin teknikte uzman kişiler tarafından bilinen sentetik işlemler aracılığıyla hazırlanabilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Mevcut buluşun ara ürünlerinin ve bileşiklerinin fonksiyonel grupları uygun koruyucu gruplar aracılığıyla korunması gerekebilir. Bu fonksiyonel gruplar hidroksi, amino, merkaptto ve karboksilik asit içerir. Hidroksi için uygun koruyucu gruplar trialkilsilil veya diarilalkilsilil (örneğin, t-bütildimetilsilil, t-bütildifenilsilil veya trimetilsilil) tetrahidropranil, benzil ve benzerlerini içerir. Amino, aminido ve guanidino için uygun koruyucu gruplar t-bütoksikarbonil (t-Boc veya Boc), benziloksikarbonil veya benzerlerini içerir. Merkapro için uygun koruyucu gruplar C(O)-R (burada R alkil, aril veya aralalkildir), p-metoksibenzil, tritil ve benzerlerini içerir. Karboksilik asit için uygun koruyucu gruplar alkil, aril veya aralalkil esterleri içerir.

Koruyucu gruplar teknikte uzman kişiler tarafından bilinen ve burada açıklanan standart tekniklere uygun olarak eklenebilir veya değiştirilebilir. Koruyucu grubun kullanımı Green ve ark., Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., Wiley-Interscience (1991) yayınında detaylı şekilde açıklanmaktadır.

Mevcut buluşun bir diğer yönü farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içeren bir farmasötik bileşimle ve mevcut buluşa göre bir bileşikle ilgilidir. Farmasötik bileşim, mevcut buluşa ait yukarıda tanımlanan bileşiklerden bir veya daha fazlasını içerebilir. Tipik olarak mevcut buluşun farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, mevcut buluşun bir bileşimini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu aynı zamanda farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içeren bir farmasötik bileşimle ilgilidir. "Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı" terimi uygun adjuvanlar, taşıyıcılar, ekspiyanlar veya stabilize edicileri içerir ve tabletler, kapsüller, tozlar, solüsyonlar, süspansiyonlar veya emülsiyonlar gibi katı veya sıvı formda olabilir.

Tipik olarak bileşim yaklaşık yüzde 0.01 ila 99, tercih edilen şekliyle yaklaşık yüzde 20 ila 75 aktif bileşik (bileşikler) ile birlikte adjuvanlar, taşıyıcılar ve/veya ekspiyanlar içerir. Bireylerin ihtiyaçları değişiklik gösterebilirken her bir bileşiğin etkili miktarları optimal aralıkları belirlenmesi teknikteki uzmanlık dahilindedir. Tipik dozajlar ağrıya yaklaşık 0.01 ila 100 mg/kg vücut içerir. Tercih edilen dozajlar ağrıya yaklaşık 0.1 ila 100 mg/kg vücut içerir. En çok tercih edilen dozajlar ağrıya yaklaşık 1 ila 100 mg/kg vücut içerir. Mevcut buluşun bileşiklerinin uygulanması için tedavi rejimi ayrıca teknikte uzman kişiler tarafından kolaylıkla

belirlenebilir. Yani dozun uygulama frekansı ve dozun büyüklüğü, tercih edilen şekliyle herhangi bir yan etki minimize edilirken rutin optimizasyon vasıtasıyla oluşturulabilir.

Katı birim dozaj formları geleneksel türden olabilir. Katı form bir kapsül ve mevcut buluşun bileşiklerini ve bir taşıyıcı, örneğin kayganlaştırıcılar ve laktoz, sükroz veya mısır nişastası gibi inert dolgu maddelerini içeren bir sıradan jelatin türü gibi benzerleri olabilir. Başka bir yapılandırılarda bu bileşikler laktoz, sükroz veya mısır nişastası gibi geleneksel tabletlerle akasya, mısır nişastası veya jelatin benzeri bağlayıcılara, mısır nişastası patates nişastası veya aljinik asit gibi dezentegre edici ajanlarla ve stearik asit veya magnezyum stearat benzeri bir kayganlaştırıcıyla tablet haline getirilir.

Tabletler, kapsüller ve benzerleri ayrıca ağaç sakızı, akasya, mısır nişastası veya jelatin gibi bir bağlayıcı, dikalsiyum fosfat gibi ekşiyanlar; mısır nişastası patates nişastası aljinik asit gibi bir dezentegre edici ajan; magnezyum stearat gibi bir kayganlaştırıcı ve sükroz, laktoz veya sakarin gibi bir tatlandırıcı ajan içerebilir. Dozaj birim formu bir kapsül olduğu zaman yukarıdaki malzeme türlerine ek olarak bir sabit yağ gibi bir sıvı taşıyıcı içerebilir.

Çeşitli başka malzemeler kaplamalar olarak veya dozaj biriminin fiziksel formunu modifiye etmek için bulunabilir. Örneğin tabletler şellak, şeker veya her ikisi ile kaplanabilir. Bir şurup aktif bileşene ek olarak bir tatlandırıcı ajan olarak sükroz, koruyucu maddeler olarak metil ve propilparabenler, bir boya ve çilek veya portakal aroması gibi aroma verici içerebilir.

Oral terapötik uygulama için bu aktif bileşikler ekşiyanlarla birlikte kullanılabilir ve tabletler, kapsüller, iksirler, süspansiyonlar, şuruplar ve benzerleri formunda kullanılabilir. Bu tür bileşimler ve preparasyonlar aktif bileşiğin en az % 0.1'ini içerir. Bu bileşimlerdeki bileşiğin yüzdesi elbette değişiklik gösterebilir ve güvenli şekilde birimin ağırlığının yaklaşık % 2'si ile yaklaşık % 6'sı olabilir. Aktif bileşiğin bu tür terapötik olarak faydalı bileşimlerdeki miktarı uygun bir dozajı elde edileceği şekildedir. Mevcut buluşa göre tercih edilen bileşimler hazırlanabilir bu durumda oral dozaj birimi yaklaşık 1 mg ve 800 mg aktif bileşik içerir.

Mevcut buluşun aktif bileşikleri oral olarak örneğin bir inert seyreltici ile veya bir asimile edilebilir yenilebilir taşıyıcı ile oral olarak uygulanabilir veya bunlar sert veya yumuşak kabuklu kapsüller içine yerleştirilebilir veya bunlar tabletler şeklinde sıkıştırılabilir veya bunlar doğrudan diyet gıdasıyla birleştirilebilir.

- Enjekte edilebilir kullanılm için uygun farmasötik formlar, steril sulu solüsyonlar veya dispersiyonlar ve steril enjekte edilebilir solüsyonlar veya dispersiyonlar ekstamporone preparasyonu için steril tozlar içerir. Bütün durumlarda form steril olmalı ve kolay şekilde edilebilirliğin bulunduğu kapsamda kullanılabilir. Üretim ve depolama koşullarında stabil olmalı ve bakteri ve mantar gibi mikroorganizmaların kirletici etkisine karşı korunmalıdır. Taşıyıcı bir solvent veya dispersiyon ortamı olabilmekte olup, örneğin su, etanol, poliol (örneğin gliserol, propilen glikol ve polietilen glikol), bunların uygun karışımları ve bitkisel yağlar olabilir.
- 10 Mevcut buluşun bileşikleri veya farmasötik bileşimleri ayrıca bu malzemelerin fizyolojik olarak kabul edilebilir seyreltici içinde bir farmasötik adjuvan, taşıyıcı veya ekspiyanla solüsyonu veya süspansiyonu vasıtasıyla enjekte edilebilir dozlar içinde uygulanabilir. Bu tür adjuvanlar, taşıyıcılar ve/veya ekspiyanlar bir yüzey aktif maddenin ve diğer farmasötik olarak ve fizyolojik olarak kabul edilebilir bileşenlerin eklenmesi ile veya bu olmadan su ve yağlar gibi steril sıvılar içerir ancak bunlarla sınırlı değildir. Örnek yağlar petrolyum, hayvani, bitkisel veya sentetik orijinli olanlar, örneğin fıstık yağı, soya fasulyesi yağı veya mineral yağdır. Genelde su, tuzlu su, sulu dekstroz ve ilgili şeker solüsyonu ve propilen glikol veya polietilen glikol gibi glikoller, özellikle enjekte edilebilir solüsyonlar için tercih edilen sıvı taşıyıcılardır.
- 20 Aktif bileşikler ayrıca parenteral olarak uygulanabilir. Bu aktif bileşiklerin solüsyonları veya süspansiyonları bu içinde hidrokspipilselüloz gibi bir yüzey aktif madde ile uygun şekilde karıştırılabilir. Dispersiyonlar ayrıca glikol, polietilen glikoller ve bunların yağlardaki karışımları şeklinde hazırlanabilir. Örnek yağlar petrolyum, hayvani, bitkisel veya sentetik orijinli olanlar, örneğin fıstık yağı, soya fasulyesi yağı veya mineral yağdır. Genelde su, tuzlu su, sulu dekstroz ve ilgili şeker solüsyonu ve propilen glikol veya polietilen glikol gibi glikoller, özellikle enjekte edilebilir solüsyonlar için tercih edilen sıvı taşıyıcılardır. Depolama ve kullanımı koşullarında bu preparasyonlar mikroorganizmaların büyümesini engellemek için bir koruyucu madde içerir.
- 30 Aerosoller olarak kullanılm için solüsyon veya süspansiyon içindeki mevcut buluş bileşikleri uygun iticilerle birlikte örneğin propan, bütan veya izobütan benzeri hidrokarbon iticilerle gelenekse adjuvanlarla basıncı bir aerosol kap içinde paketlenabilir. Mevcut buluşun malzemeleri ayrıca bir nebulizer veya atomizer gibi basıncı olmayan bir form şeklinde uygulanabilir.

Mevcut buluşun yine bir diğer yönü mevcut buluşun bir bileşiğini içeren bir farmasötik bileşim ve kanserden muzdarip bir sujede kanserin tedavi edilmesine kullanıma yönelik farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ile ilgili olup, burada söz konusu kanser prostat kanseri, göğüs kanseri, yumurtalık kanseri, cilt kanseri, akciğer kanseri, kolon kanseri, lösemi, böbrek kanseri, Merkezi sinir sistemi kanseri veya bunların bir kombinasyonundan meydana gelen gruptan seçilmiştir.

Mevcut buluşun bileşikler uygulandığı zaman sistemik olarak uygulanabilir veya alternatif olarak doğrudan kanser hücrelerinin veya kanser öncesi hücrelerin mevcut olduğu spesifik alana uygulanabilir. Dolayısıyla uygulama farmasötik bileşimlerin veya bileşiklerin kanser hücrelerine veya ön kanser hücrelerini iletilmesi için etkili bir şekilde gerçekleştirilebilir. Örnek uygulama modları bileşiklerin veya bileşimlerin oral olarak, topikal olarak, transdermal olarak, parenteral olarak, subkütanöz olarak, intravenöz olarak, intramüsküler olarak, intraperitoneal olarak veya intranazal aşılama vasıtasıyla, intrakaviter veya intravezikal aşılama vasıtasıyla, intraoküler olarak, intraarterial olarak, intralezyonel olarak veya mukoz membranlara örneğin burun, boğaz ve bronş tüplerine uygulama vasıtasıyla uygulanmasını içerir.

Mevcut buluşun bileşikler çeşitli kanser formlarını, özellikle prostat kanseri, yumurtalık cilt kanseri (örneğin melanom), akciğer kanseri, kolon kanseri, lösemi, böbrek kanseri, Merkezi sinir sistemi kanseri (örneğin glioma, glioblastoma) formlarının tedavisinde veya engellenmesinde faydalıdır. Bu farklı kanserlerin tedavisi buradaki Örneklerle desteklenmektedir. Bunun ötesinde tübülün inhibitörleri olarak inanılan etki moduna dayanarak diğer kanser formlarını da benzer şekilde mevcut buluşun bileşiklerinin veya bileşimlerinin bir hastaya uygulanması üzerine tedavi edilebilir veya engellenebilir olduğuna inanılmaktadır. Mevcut buluşun tercih edilen bileşikler kanser hücrelerinin yok olmasına ancak normal hücrelerin tercih edilen şekliyle yok olmamasına neden olarak kanser hücrelerinin seçici olarak yok edilmesidir. Önemli şekilde normal hücrelere verilen zarar minimize edilir çünkü kanser hücreleri mevcut buluşun bileşiklerinin çok daha düşük konsantrasyonlarda hasar görmesine duyarlıdır.

Dolayısıyla burada ilave olarak bir kanser hücrelerini yok etmeye ilişkin bir yöntem açıklanmakta olup yöntem şunları içermektedir: mevcut buluşun bir bileşiğinin sağlanması ve daha sonra temas ettirilen kanser hücrelerini imha etmek için etkili koşullar altında bileşik kanserli hücrenin temas ettirilmesi. Kanser hücrelerinin yok edilmesine ilişkin çeşitli

yapılan deneylere göre yok edilecek olan hücreler ister in vivo ister ex vivo (kültür içerisinde) yer alabilmektedirler.

5 Burada ayrı ayrı şunları içeren bir kanserli durumun önlenmesi veya tedavi edilmesine yönelik yöntem açıklanmıştır. Mevcut buluşun bir bileşiğinin sağlanması ve daha sonra bileşiğin etkili bir miktarda kanserli durumun önlenmesi veya tedavi edilmesinde etkili olacak şekilde hastaya etkili miktarda bileşiğin uygulanması.

10 Tedavi edilecek hasta bir kanser öncesi koşulun mevcudiyeti ile karakterize edilebilir ve bileşik kanser öncesi koşulun kanser koşuluna gelişmesini engellemekte etkili olabilir. Bu durum kanser öncesi hücrenin bir kanser durumuna gelişmesinden önce veya bununla eş zamanlı olarak yok edilmesi vasıtasıyla meydana gelebilir.

15 Tedavi edilecek hasta kanserli bir durumun mevcudiyeti aracılığıyla karakterize edilebilir ve bileşiğin uygulanması gerek kanserli durumun gerilemesine neden olmak için gerekse kanserli durumun büyümesinin inhibe edilmesi, başka bir deyişle büyümesinin tamamen durdurulması veya kendi büyüme hızını azaltması için etkili olabilir. Bu tercih edilen şekliyle hasta vücudundaki konumundan bağış olarak kanser hücrelerinin yok edilmesini vasıtasıyla meydana gelir. Yani kanser hücrelerinin bir primer tümör bölgede bulunup bulunmaması veya 20 kanser hücrelerinin metastaz yapmaması ve hasta vücudunda sekonder tümörler meydana getirip getirmemesi.

25 Burada kullanılan şekilde suye veya memeli insanlar ve diğer primatlar, köpekleri, kedileri, atlar, koyunlar, inekleri, domuzlar, fareleri, sıçanlar ve diğer kemirgenleri içeren herhangi bir memeli hasta anlamına gelir.

30 Mevcut buluşun bileşikleri veya farmasötik bileşimleri bir kanserli durumu engellemek veya tedavi etmek için kullanılan zaman farmasötik bileşim ayrı ayrı halihazırda biline veya bundan sonra çeşitli kanser türlerinin tedavisi için geliştirilecek diğer terapötik ajanlarla veya tedavi rejimi ile birlikte uygulanabilir veya bunları içerebilir. Diğer terapötik ajanlar veya tedavi rejimi örnekleri radyasyon terapisi, immünoterapi, kemoterapi, cerrahi müdahale ve bunların kombinasyonlarıdır.

ÖRNEKLER

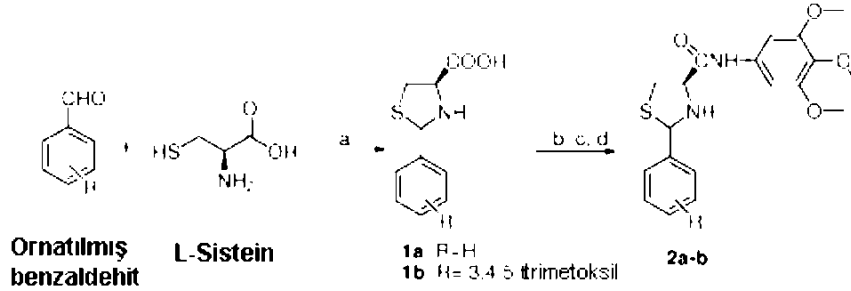
Aşağıdaki Örnekler ileri sürüldüğü üzere formül (II)'nin bileşikleri ve bunların kanser tedavisinde kullanılabileceği ilgili değildir, bunlar kıyaslayıcı örneklerdir.

Bütün reaksiyon maddeleri Sigma-Aldrich Chemical Co., Fisher Scientific (Pittsburgh, PA), AK Scientific (Mountain View, CA), Oakwood Products (West Columbia, SC), vs.'den alınmıştır ve ayrıca saflaştırılmadan kullanılmıştır. Neme duyarlı reaksiyonlar bir argon atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Rutin ince tabakalı kromatografi (TLC) alüminyum kaplı Uniplakalar üzerinde gerçekleştirilmiştir (Analtech, Newark, DE). Erime noktaları Fisher-Johns erime noktası aparatı ile ölçülmüştür (düzeltilmemiş). NMR spektrumları bir Bruker ARX 300 (Billerica, MA) veya Varian Inova-500 spektrometre üzerinde elde edilmiştir. Kimyasal kaymalar $CDCl_3$ içinde TMS'ye göre milyonda bir parça (ppm) olarak bildirilmiştir. Kütle spektral veri bir Bruker ESQUIRE elektrospreyleme/iyon yakalama aletinde pozitif ve negatif iyon modlarında toplanmıştır. Elementsel analizler Atlantic Microlab Inc (Norcross, GA) aracılığıyla gerçekleştirilmiştir.

Örnek 1- Tiyazol, Tiyazolin ve Tiyazolidin Karboksiamidlerin Sentezi

Tiyazol ve tiyazolin karboksamidlerin sentezi genel olarak Miller ve ark., adına U.S. 7,307,093 ve Miller ve ark., adına U.S. 2007/0155807 sayılı patent başvuru yayınında açıklanmaktadır. Mevcut buluşun çeşitli tiyazol, dihidrotiyazol ve tiyazolin karboksamid bileşiklerinin sentezi ayrıca aşağıdaki Şema 1'de gösterilmektedir.

Şema 1



Reaksiyon maddeleri ve koşulları (a) C_2H_5OH , H_2O , oda sıcaklığında; (b) Boc_2O , 1 N NaOH, 1, 4-dioksan, H_2O ; (c) EDCI, HOBt, TEA, 3,4,5-trimetoksianilin; (d) TFA, CH_2Cl_2 .

(2RS, 4R)-2-Aril-tiyazolidin-4-karboksilik asit'in hazırlanması için Genel Prosedür: Bir L-sistein (3.16 g, 26.11 mmol) ve uygun aldehit (26.15 mmol) karışımı etanol (300 mL) ve su (30 mL) içinde yaklaşık 6 ila 15 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır ve çöken katı toplanır, diyetil

eterle yıkanarak ve % 70 ila 99'uk getiriyle (2RS, 4R)-2-aril-tiyazolidin-4-karboksilik asit 1 vermek için kurutuldu. 0 °C'de 1 (5.95 mmol) 1N NaOH (6 mL) ve 1,4-dioksan (15 mL) içinde çözüldü, daha sonra di-tert-bütildikarbonat (2.80 g, 12.80 mmol) yavaşça eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı vakum içinde konsantre edildi ve etil asetat (20 mL) ile yıkanarak sulu faz 1N HCl veya % 5 KHSO₄ eklenmesi vasıtasıyla pH = 4'e ayarlandı, daha sonra etil asetat ile kurutuldu, magnezyum sülfatla filtrelendi ve sonraki adımda ayrıca saflaştırma için kullanılan köpüklü katılar olarak karıştırılan gelen BOC korumalı asitleri vermek için vakum üzerinde konsantre edildi.

- 10 (2RS, 4R)-2-Aril-N-(3,4,5-trimetoksifenil)tiyazolidin-4-karboksamidler 2a,2b'nin hazırlanması için Genel Prosedür: Uygun bir BOC korumalı karboksilik asit (0.3-0.5g), EDCI (1.2 eşdeğer) ve HOBT (1.05 eşdeğer) karışımı, CH₂Cl₂ (20 mL) içinde 10 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu solüsyona 3,4,5-trimetoksianiline (1.05 eşdeğer) ve Et₃N (1.2 eşdeğer) eklendi ve karıştırma oda sıcaklığında 6 ila 8 saat devam etti. Reaksiyon karışımı CH₂Cl₂ (30 mL) ile 15 seyreltildi ve sonrasında su, doymuş NaHCO₃, tuzlu su ile yıkanarak ve MgSO₄ üzerinde kurutuldu. Solvent BOC grubunu yarmak için 1 ila 8 saat boyunca oda sıcaklığında 20 mL CH₂Cl₂ içinde TFA (0.6-1 mL) ile karıştırılan bir ham yağ vermek için indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı konsantre edildi, doymuş NaHCO₃ ile yıkanarak ve üzerinde MgSO₄ kurutuldu. Solvent bir ham katı vermek için uzaklaştırıldı ve bileşikler 2a-2b kolon 20 kromatografi vasıtasıyla saflaştırıldı. Elde edilen verim 2 adımı getiri olarak raporlandı.

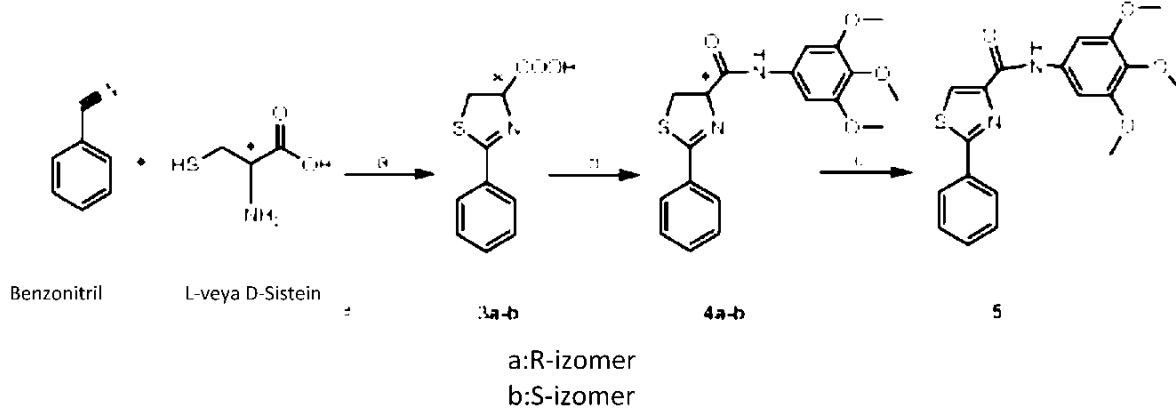
(2RS, 4R)-2-Fenil-N-(3,4,5-trimetoksifenil)tiyazolidin-4-karboksamid (bileşik 2a): Verim: 69.5 %. M. p. 158-159 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 0.8 H), 8.61 (s, 0.2 H), 7.58-7.32 (m, 5 H), 6.90 (s, 1.6 H), 6.71 (s, 0.4H), 5.71 (dd, 0.2 H, J = 9.0 Hz), 5.42 (dd, 0.8 H, J = 11.7 Hz), 4.53 (dt, 0.8 H), 4.19 (m, 0.2 H), 3.87, 3.80 (s, s, 6 H), 3.82, 3.78 (s, s, 3 H), 3.80-3.78 (m, 0.4 H), 3.62-3.42 (m, 1.6 H), 2.96 (t, 0.2 H, J = 9.0 Hz), 2.74 (dd, 0.8 H, J = 11.7 Hz). MS (ESI) m/z 375.1 [M + H]⁺, 397.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₁₉H₂₂N₂O₄S) C, H, N.

- 30 (2RS, 4R)-N,2-bis(3,4,5-trimetoksifenil)tiyazolidin-4-karboksamid (bileşik 2b): Verim: 34.5 %. M. p. 147-149 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 0.7 H), 8.59 (s, 0.3 H), 6.90 (s, 1.4 H), 6.80 (s, 0.6 H), 6.74 (s, 1.4H), 6.71 (s, 0.6 H), 5.66 (br, 0.3 H), 5.35 (d, br, 0.7 H, J = 7.5 Hz), 4.52 (br, 0.7 H), 4.21 (br, 0.3 H), 3.90, 3.87, 3.86, 3.84, 3.82, 3.81, 3.79, 3.78 (all s, 18 H), 3.66-3.61, 3.54-3.38 (m, 1.6 H), 2.98, 2.72 (br, 1 H). MS (ESI) m/z 465.1 [M + H]⁺, 487.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₂₂H₂₈N₂O₇S) C, H, N.

Etkiyi arttırmak ve daha seçici ajanlar geliştirmek için bu sentez genişletildi ve sonraki örneklerde eşe alındaki gibi biyolojik çalışmalar 4 pozisyonundaki karbonile takılan ornatmalar yapılarak incelemek için gerçekleştirildi. Bu ilave bileşiklerin sentezi aşağıdaki Şema 2’de gösterilmektedir.

5

Şema 2



- 10 Reaksiyon maddeleri ve koşullar: (a) MeOH / pH = 6.4 fosfat tampon, oda sıcaklığı; (b) EDCI, HOBT, TEA, 3,4,5-trimetoksianilin; (c) CBrCl₃, DBU.

- 2-Fenil-N-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamidler 4a-4b, 5’in Sentezi: İkame edilmiş benzonitril (40 mmol) 100 ml 1:1 MeOH/pH6.4 fosfat solüsyonu içinde L-veya D-sistein (45 mmol) ile kombine edildi. Reaksiyon 3 gün boyunca 40 °C’de karıştırıldı (Bergeron ve ark., "Evaluation of Desferrithiocin and its Synthetic Analogs as Orally Effective Iron Chelators," J. Med. Chem. 34:2072-8 (1991)). Çökelti filtrasyon aracılığıyla uzaklaştırıldı ve MeOH döner buharlaştırma kullanılarak uzaklaştırıldı. Geriye kalan solüsyona pH = 4’e ayarlamak için 0 °C altında 1M HCl eklendi. Meydana gelen çökelti CH₂Cl₂ içinde ekstrakte edildi, kurutuldu ve konsantre edildi (Şema 2). Karboksilik asitler 3a,3b bileşikler 2a,2b’nin hazırlanması için açılan ayni prosedür kullanılarak 3,4,5-trimetoksianilinele reaksiyona sokuldu, bu sayede bileşik 4a,4b oluştu. Dihidrotiyazoller 4a,4b’nin tiyazolin 5’e dönüşmesi BrCCl₃/DBU ile oksidasyon vasıfıyla gerçekleştirildi (Williams ve ark., "Studies of Mild Dehydrogenations in Heterocyclic Systems," Tetrahedron Lett. 38:331-334 (1997)).

25

(4R)-2-Fenil-4,5-dihidrotiazol-4-karboksilik asit (bileşik 3a): Verim:% 58.3. $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (br, 1 H), 7.88-7.85 (m, 2 H), 7.55-7.41 (m, 3 H), 5.38 (t, 1 H, $J = 9.6$ Hz), 3.75 (dt, 2 H, $J = 9.6$ Hz, 2.7 Hz). MS (ESI) m/z 162.0 $[\text{M} - \text{COOH}]^-$.

5 (4S)-2-Fenil-4,5-dihidrotiazol-4-karboksilik asit (bileşik 3b): Verim:% 53.9 . $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.85 (m, 2 H), 7.55-7.41 (m, 3 H), 5.38 (t, 1 H, $J = 9.3$ Hz), 3.75 (dt, 2 H, $J = 9.3$ Hz, 2.7 Hz). MS (ESI) m/z 162.0 $[\text{M} - \text{COOH}]^-$.

10 (4R)-2-Fenil-N-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 4a): Verim: 98.7 %. M. p. 121-122 $^\circ\text{C}$. $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1 H), 8.02-7.94, 7.62-7.48 (m, 5 H), 6.93 (s, 2 H), 5.38 (t, 1 H, $J = 9.6$ Hz), 3.92-3.85 (m, 2 H), 3.87 (s, 6 H), 3.82 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 373.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$) C, H, N.

15 (4R)-2-Fenil-N-(3,4,5-trimetoksifenil)-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 4b): Verim: 70.7 %. M. p. 122-123 $^\circ\text{C}$. $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1 H), 7.93-7.90 (m, 2 H), 7.55-7.45 (m, 3 H), 6.88 (s, 2 H), 5.31 (t, 1 H, $J = 9.6$ Hz), 3.86 (s, 6 H), 3.79 (s, 3 H), 3.83-3.70 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 395.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 370.9 $[\text{M} - 1]^-$. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$) C, H, N.

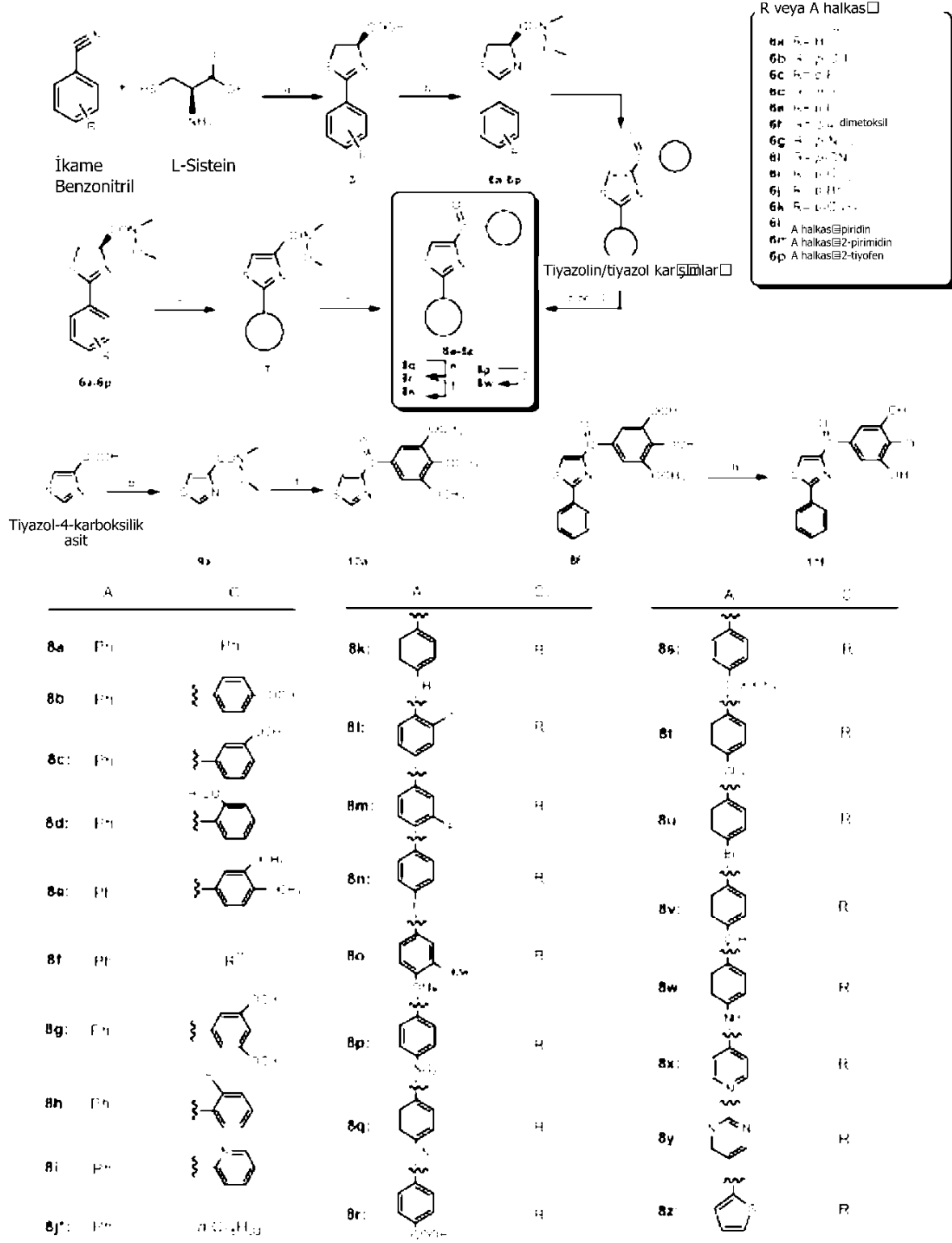
20 2-Fenil-N-(3,4,5-trimetoksifenil) tiazol-4-karboksamid (bileşik 5): Verim: 89.7 %. M. p. 157-158 $^\circ\text{C}$. $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.04-8.01 (m, 2 H), 7.53-7.51 (m, 3 H), 7.08 (s, 2 H), 3.92 (s, 6 H), 3.86 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 393.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$) C, H, N.

25 **Örnek 2- Tiyazol ve Tiyazolin Metanon Türevlerinin Sentezi**

2-(ikame edilmiş-fenil)-4,5-dihidrotiazol-4-karboksilik asit metoksimetilamid ara ürünleri: Aşağıdaki Şema 3'te gösterildiği gibi 2-(ikame edilmiş-fenil) ve ornatılmış 2-fenil-4, 5-dihidrotiyazol-4-karboksilik asit 3 uygun nitrillerden (örneğin benzonitril, piridinil-nitril, 30 pirimidinil-nitril, tiyofen-il-nitril) ve L-Sisteinden yukarıda açıklandığı gibi hazırlanmış ve elde edilen karboksilik asitler daha sonra metoksimetilamid ara ürünlerinin sentezi için kullanıldı. Uygun karboksilik asit 3 (5mmol), EDCI (6 mmol) ve HOBt (5 mmol) karışımı CH_2Cl_2 (50 mL) içinde 10 dakika boyunca karıştırıldı. Bu solüsyona NMM (5 mmol) ve $\text{HNCH}_3\text{OCH}_3$ (5 mmol) eklendi ve karıştırma 6 ila 8 saat boyunca oda sıcaklığında devam etti. Reaksiyon karışımı CH_2Cl_2 35 (1000 mL) ile seyreltildi ve sonrasında su, doymuş NaHCO_3 , tuzlu su ile yıkandı ve MgSO_4

üzerinde kurutuldu. Solvent kolon kromatografisi aracılığıyla saflaştırılan bir ham ürün 2 vermek için indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı.

Şema 3



Reagents and conditions: (a) MeOH, pH=6.4 phosphate buffer, n.t.; (b) EDCI, HOBT, NMP, $\text{HN}(\text{CH}_3)_2$; (c) CBrCl_3 , DBU; (d) ArSnBuLi or ArMgBr , THF; (e) HCl - HOAc ; (f) MeOH - CH_3COOH ; (g) Fe - HOAc ; (h) BBr_3 , CH_2Cl_2 .

(R)-N-Metoksi-N-metil-2-fenil-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 6a). Verim: 92.0 %.¹HNMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.83 (m, 2 H), 7.48-7.36 (m, 3 H), 5.66 (t, 1 H, J = 9.0 Hz), 3.90 (s, 3 H), 3.88-3.80 (br, 1 H), 3.55-3.47 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 9.0 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 251.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 273.0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(R)-N-metoksi-N-metil-2-p-tolyl-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 6b). Verim: 55.8 %.¹HNMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, 2 H, J = 7.8 Hz), 7.22 (d, 2 H, J = 7.8 Hz), 5.68 (t, 1 H, J = 8.7 Hz), 3.91 (s, 3 H), 3.80 (t, 1 H, J = 9.3 Hz), 3.55 (t, 1 H, J = 9.3 Hz), 3.30 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 265.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 287.0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(R)-2-(2-florofenil)-N-metoksi-N-metil-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 6c). Verim: 39.6 %.¹HNMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (dt, 1 H, J = 7.5 Hz, 1.8 Hz), 7.43 (m, 1 H), 7.19-7.09 (m, 2 H), 5.63 (t, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.83 (br, 1 H), 3.48 (dd, 1 H, J = 11.1 Hz, 9.6 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 291.0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(R)-2-(3-florofenil)-N-metoksi-N-metil-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 6d). Verim: 84.3 %.¹HNMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.56 (m, 2 H), 7.38 (dt, 1 H, J = 8.1 Hz, 6.0 Hz), 7.16 (dt, 1 H, J = 8.1 Hz, 2.4 Hz), 5.67 (t, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.86-3.83 (br, 1 H), 3.52 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 9.3 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 291.0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(R)-2-(4-florofenil)-N-metoksi-N-metil-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 6e). Verim: 66.0 %.¹HNMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, 2 H), 7.13 (d, 2 H), 5.63 (t, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.83 (br, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 3.31 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 269.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(R)-2-(3,4-dimetoksifenil)-N-metoksi-N-metil-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 6f). Verim: 36.7 %.¹HNMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.19-7.09 (d, 1H), 5.41 (t, 1 H), 3.97 (s, 6H), 3.89 (s, 3 H), 3.73 (br, 1 H), 3.39 (dd, 1 H), 3.31 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 333.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(R)-N-metoksi-N-metil-2-(4-nitrofenil)-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 6g). Verim: 53.7 %.¹HNMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25(d, 2 H, J = 9.0 Hz), 8.01 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 5.73

(t, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.87 (br, 1 H), 3.59 (dd, 1 H, J = 11.1 Hz, 9.3 Hz), 3.31 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 318.1 [M + Na]⁺.

(R)-2-(4-siyanofenil)-N-metoksi-N-metil-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 6h). Verim: 26.7 %. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94(d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.69 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 5.71 (t, 1 H, J = 9.3 Hz), 3.89 (s, 3 H), 3.87 (br, 1 H), 3.56 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 9.3 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 298.0 [M + Na]⁺.

(R)-N-metoksi-N-metil-2-(4-triflorometilfenil)-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 6i). Verim: 62.0 %. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.65 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 5.70 (t, 1 H, J = 9.6 Hz), 3.89 (s, 3 H), 3.85 (br, 1 H), 3.55 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 9.6 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 341.0 [M + Na]⁺.

(R)-2-(4-bromofenil)-N-metoksi-N-metil-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 6j). Verim: 20.0 %. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71, 7.53 (d, d, 4 H, J = 8.4 Hz), 5.63 (t, 1 H, J = 9.6 Hz), 3.88 (s, 3 H), 3.84 (t, 1 H, J = 9.6 Hz), 3.52 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 9.6 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 351.0 [M + Na]⁺.

(R)-N-metoksi-N-metil-2-(4-ethyl)-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 6k). Verim: 77.7 %. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75(d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.21 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 5.64 (t, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.81 (m, 1 H), 3.48 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 9.3 Hz), 3.29 (s, 3 H), 2.67 (q, 2 H), 1.24 (t, 3 H). MS (ESI) m/z 301.0 [M + Na]⁺.

(R)-N-metoksi-N-metil-2-(piridin-4-il)-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 6l). Verim: 66.6 %. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 7.67 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 5.71 (t, 1 H, J = 9.6 Hz), 3.90 (s, 3 H), 3.73 (t, 1 H), 3.55 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 9.6 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 252.1 [M + H]⁺, 274.0 [M + Na]⁺.

(R)-N-metoksi-N-metil-2-(pirimidin-2-il)-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 6m). Verim: 32.5 %. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, 2 H, J = 4.8 Hz), 7.38 (t, 1 H, J = 4.8 Hz), 5.83 (t, 1 H, J = 9.0 Hz), 3.87 (s, 3 H), 3.56 (dd, 2 H, J = 9.0 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 275.0 [M + Na]⁺.

(R)-N-metoksi-N-metil-2-(tiofen-2-il)-4,5-dihidrotiazol-4-karboksamid (bileşik 6p). Verim: 58.5 %. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (br, 1 H), 7.49 (d, 1 H, J = 4.8 Hz), 7.09 (dd, 1 H, J =

3.6 Hz, 4.8 Hz), 5.64 (t, 1 H, J = 9.0 Hz), 3.90 (s, 3 H), 3.85 (br, 1 H), 3.57 (dd, 1 H, J = 9.9, 9.0 Hz), 3.29 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 279.0 [M + Na]⁺.

N-metoksi-N-metiltiazol-4-karboksamid (bileşik 9a): Verim: 58.7 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 8.10 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 3.79 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 194.9 [M + Na]⁺.

2-(İkame edilmiş-fenil)-tiazol-4-karboksilik asit metoksimetilamidler 7a-p: CH₂Cl₂ içinde meydana gelen dihidrotiyazol-4-karboksilik asit metoksimetilamidlerin 6a-6p (1 eşdeğer) bir solüsyonu 0 °C'de soğutuldu ve distile edilmiş DBU (2 eşdeğer) eklendi. Bromotriklorometan (1.7 eşdeğer) daha sonra damlatarak 10 dakika boyunca şırınga aracılığıyla eklendi. Reaksiyon karışımları oda sıcaklığına soğumasına izin verildi ve gece boyunca karıştırıldı. Doymuş sulu NH₄Cl (2 x 50 mL) ile yıkama üzerine sulu faz EtOAc (3x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilmiş organik tabakalar MgSO₄ üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve in vacuo konsantre edildi. Kalıntı bileşikler 7a-p vermek üzere gerektiği gibi flaş kromatografi vasıtasıyla saflaştırıldı.

2-Fenil-tiazol-4-karboksilik asit metoksimetilamide (bileşik 7a): Verim: 73.6 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1 H), 7.99-7.96 (m, 2 H), 7.47-7.44 (m, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 271.0 [M + Na]⁺.

(2-(ikame edilmiş-fenil)-tiazol-4-il)-(ikame edilmiş-fenil)-metanon: Yukarıdaki Şema 3'te gösterildiği gibi farklı yöntemler metanonlar 8a-8z'nin sentezi için kullanıldı.

Yöntem 1: 8 mL THF içinde bir n-BuLi (1.6M, 0.713 mL) solüsyonuna 3 mL THF altında 3,4,5-trimetoksibromobenzene (1.09 mmol) solüsyonu -78°C altında eklendi. Karışım 2 saat boyunca karıştırıldı ve 3 mL THF içinde bir 6 veya 7 (1.14 mmol) solüsyonu eklendi. Karışım oda sıcaklığına soğumasına izin verildi ve gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı doymuş NH₄Cl ile söndürüldü, etil eterle ekstrakte edildi, MgSO₄ ile kurutuldu ve hava atmosferine gece boyunca maruz bırakıldı. Solvent kolon kromatografisi aracılığıyla saflaştırılan bir ham ürün 8a-8z vermek için indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı.

Yöntem 2: 2 mL THF içinde bir karışıma gelen Grignard ayarlarından (0.5M, 3 mL) oluşan bir solüsyona 3 mL THF içinde bir amid 6 veya 7 solüsyonu (1 mmol) eklendi. Karışımlar TLC

plakalar üzerinde amidler yok olana kadar 30 dakika ila 2 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı doymuş NH_4Cl ile söndürüldü, etil eterle ekstrakte edildi, MgSO_4 ile kurutuldu ve başlangıç malzemesi olarak 6 vermek için hava atmosferine gece boyunca maruz bırakıldı. Solvent kolon kromatografisi aracılığıyla saflaştırılan bir ham ürün 8a-8z vermek için indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı.

Bileşik 8i, 8x, v 8w'nin hidroklorür tuzları ayrıca hazırlanarak 0°C 'de etil eter (2 M) solüsyonu içinde 10 mL HCl solüsyonuna 5 mL CH_2Cl_2 (5 mL) içinde 8i, 8x veya 8w (100 mg) eklendi ve gece boyunca karıştırıldı. Hidroklorür çökeltisi filtrelendi ve etil eterle yıkanarak yüksek vakum altında kurutma karışımı elen tuzlar verdi.

Fenil (2-feniltiazol-4-il)-metanon (bileşik 8a): Verim: 76.3 %. M. p. $65-66^\circ\text{C}$. $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32-8.29 (m, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.04-8.00 (m, 2 H), 7.64-7.52 (m, 3 H), 7.50-7.46 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 288.0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NOS}$) C, H, N.

(4-Metoksifenil) (2-feniltiazol-4-il)-metanon (bileşik 8b): Verim: 74.8 %. M. p. $105-106^\circ\text{C}$. $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, 2 H), 8.22 (s, 1 H), 8.02 (dd, 2 H), 7.47 (m, 3 H), 7.01 (d, 2 H), 3.80 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 318.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$) C, H, N.

(3-Metoksifenil) (2-feniltiazol-4-il)-metanon (bileşik 8c): Verim: 58.8 %. M. p. $43-44^\circ\text{C}$. $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1 H), 8.05-8.01 (m, 2 H), 7.93 (d, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.49-7.40 (m, 4 H), 7.16-7.15 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 318.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$) C, H, N.

(2-Metoksifenil)(2-feniltiazol-4-il)-metanon (bileşik 8d): Verim: 57.4 %. Renksiz yağ. $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1 H), 7.98-7.95 (m, 2 H), 7.57-7.47 (m, 2 H), 7.47-7.42 (m, 3 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 318.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$) C, H, N.

(3, 4-Dimetoksifenil) (2-feniltiazol-4-il)-metanon (bileşik 8e): Verim: 15.3 %. M. p. $89-91^\circ\text{C}$. $^1\text{HNMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1 H), 8.22 (dd, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz), 8.04-8.02 (m, 2 H), 7.99 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.49-7.47 (m, 3 H), 6.98 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 3.99 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 348.0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$) C, H, N.

(2-Fenil-tiazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-metanon (bileşik 8f): Verim: 27.3 %. M. p. 133-135 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1 H), 8.03 (q, 2 H), 7.80 (s, 2 H), 7.49-7.47 (m, 3 H), 3.96 (s, 6 H), 3.97 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 378.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₁₉H₁₇NO₄S) C, H, N.

5 (3, 5-Dimetoksifenil)(2-feniltiazol-4-il)-metanon (bileşik 8g): Verim: 41.5 %. M. p. 84-85 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1 H), 8.04-8.01 (m, 2 H), 7.99 (d, 2 H, J = 2.4 Hz), 7.49-7.43 (m, 3 H), 6.72 (t, 1 H, J = 2.4 Hz), 3.87 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 348.3 [M + Na]⁺. Anal. (C₁₈H₁₅NO₃S) C, H, N.

10 (2-Florofenil) (2-feniltiazol-4-il)-metanon (bileşik 8h): Verim: 66.4 %. M. p. 77-79°C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48-8.41 (m, 2 H), 8.28 (s, 2 H), 8.04-7.98 (m, 2 H), 7.50-7.46 (m, 3 H), 7.26-7.16 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 306.0 [M + Na]⁺, 283.9 [M- H]⁻. Anal. (C₁₆H₁₀FNOS) C, H, N.

15 (2-Feniltiazol-4-il)-(piridin-2-il)-metanon (bileşik 8i): Verim: 20.7 %. M. p. 95-97 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1 H), 8.77 (d, 1 H, J = 4.8 Hz), 8.28 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 8.08-8.05 (m, 2 H), 7.92 (dt, 1 H, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz), 7.52 (ddd, 1 H, J = 7.8 Hz, 4.8 Hz, 1.2 Hz), 7.48-7.46 (m, 3 H). (bileşik 8i HCl salt): Verim: 70.6 %. M. p. 105-107 °C. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H, J = 4.8 Hz), 8.10 (br, 1 H), 8.08 (br, 1 H), 8.03-8.00 (m, 2 H), 7.73-7.69 (m, 1 H), 7.56-7.54 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 267.0 [M + H]⁺. Anal. (C₁₅H₁₀N₂OS, C₁₅H₁₀N₂OS HCl) C, H, N.

20

1-(2-feniltiazol-4-il)-heptadecan-1-one (bileşik 8j): Verim: 66.4 %. M. p. 63-64 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1 H), 8.02-7.99 (m, 2 H), 7.49-7.47 (m, 3 H), 3.16 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 1.82-1.72 (m, 2 H), 1.26 (s, 26 H), 0.88 (t, 3 H, J = 6.9 Hz). MS (ESI) m/z 414.4 [M + H]⁺. Anal. (C₂₆H₃₉NOS) C, H, N.

25

(2-p-Tolyltiazol-4-il)-(3,4,5-trimetoksifenil)-metanon (bileşik 8k): Verim: 53.2 %. M. p. 116-119 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1 H), 7.91 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.80 (s, 2 H), 7.28 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 3.96 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 392.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₂₀H₁₉NO₄S) C, H, N.

30

[2-(2-Florofenil)-tiazol-4-il]-(3,4,5-trimetoksifenil)-metanon (bileşik 8l): Verim: 39.6 %. M. p. 90-102 °C. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1 H), 8.33 (dt, 1 H, J = 1.5 Hz, 8.0 Hz), 7.78

(s, 2 H), 7.49-7.44 (m, 1 H), 7.30-7.23 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 396.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₁₉H₁₆FNO₄S) C, H, N.

5 [2-(3-Florofenil)-tiazol-4-il](3,4,5-trimetoksifenil)-metanon (bileşik 8m): Verim: 14.1 %. M. p. 122-124 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1 H), 7.79 (s, 2 H), 7.76-7.74 (m, 2 H), 7.45 (dt, 1 H, J = 6.0 Hz, 8.4 Hz), 7.18 (dt, 1 H, J = 1.8 Hz, 8.4 Hz), 3.97 (s, 3 H), 3.96 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 396.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₁₉H₁₆FNO₄S) C, H, N.

10 [2-(4-Florofenil)-tiazol-4-il]-(3,4,5-trimetoksifenil)-metanon (bileşik 8n): Verim: 40.2 %. M. p. 153-155 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1 H), 8.04-8.00 (dd, 2 H, J = 8.4 Hz, 5.7 Hz), 7.75 (s, 2 H), 7.21-7.15 (t, 3 H, J = 8.4 Hz), 3.97 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 396.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₁₉H₁₆FNO₄S) C, H, N.

15 [2-(3,4-Dimetoksifenil)-tiazol-4-il]-(3,4,5-trimetoksifenil)-metanon (bileşik 8o): Verim: 46.6 %. M. p. 145-147 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1 H), 7.76 (s, 2 H), 7.58-7.54 (m, 2 H), 6.94 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 3.96 (s, 6 H), 3.95 (s, s, 9H). MS (ESI) m/z 438.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₂₁H₂₁NO₆S 1/4H₂O) C, H, N.

20 [2-(4-Nitrofenil)-tiazol-4-il]-(3,4,5-trimetoksifenil)-metanon (bileşik 8p): Verim: 46.4 %. M. p. 199-200 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 8.34 (s, 1 H), 8.20 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 7.73 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 423.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₁₉H₁₆N₂O₆S) C, H, N.

25 4-[4-(3,4,5-Trimetoksibenzoyl)-tiazol-2-il]-benzonitril (bileşik 8q): Verim: 45.9 %. M. p. 181-182 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1 H), 8.13 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.78 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 403.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₂₀H₁₆N₂O₄S) C, H, N.

30 4-[4-(3,4,5-Trimetoksibenzoyl)-tiazol-2-il]-benzoik asit (bileşik 8r): Verim: 61.9 %. M. p. >220 °C (derece). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1 H), 8.00 (d, d, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 3.88 (s, 6 H), 3.80 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 397.9 [M - H]⁻, 353.9 [M - COOH]⁻. Anal. (C₂₀H₁₇NO₆S) C, H, N.

35 Metil-4-[4-(3,4,5-trimetoksibenzoyl)-tiazol-2-il]-benzoat (bileşik 8s): Verim: 72.5 %. M. p. 172-174 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1 H), 8.12 (dd, 4 H, J = 8.4 Hz), 7.78 (s, 2

H), 3.97 (s, 3 H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 436.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₂₁H₁₉NO₆S) C, H, N.

(2-(4-(Triflorometil)-fenil)-tiazol-4-il) (3,4,5-trimetoksifenil)-metanon (bileşik 8t): Verim: 45.5 %
 5 M. p. 144-145 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1 H), 8.14, 7.65 (d, d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.76 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 446.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₂₀H₁₆F₃NO₄S) C, H, N.

[2-(4-Bromofenil)-tiazol-4-il]-(3,4,5-trimetoksifenil)-metanon (bileşik 8u): Verim: 51.8 %
 10 M. p. 149-150 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1 H), 7.89, 7.62 (d, d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.75 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 456.0, 458.0 [M + Na]⁺. Anal. (C₁₉H₁₆BrNO₄S) C, H, N.

[2-(4-Ethyl-fenil)-tiazol-4-il]-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-metanon (bileşik 8v): Verim: 40.0 %
 15 M. p. 86-87 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1 H), 7.93, 7.31 (d, d, 4 H, J = 8.4 Hz), 7.81 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 406.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₂₁H₂₁NO₄S) C, H, N.

[2-(4-Amino-fenil)-tiazol-4-il]-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-metanon (bileşik 8w): Verim: 61.8 %
 20 M. p. 177-179 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1 H), 7.82, 7.65 (d, d, 4 H, J = 8.4 Hz), 7.78 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H). (bileşik 8w HCl tuz): Verim: 50.1 %
 M. p. 166-169 °C. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1 H), 7.84, 6.94 (d, d, 4 H, J = 8.4 Hz), 7.62 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.79 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 393.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₁₉H₁₈N₂O₄S, C₁₉H₁₈N₂O₄S HCl) C, H, N.

[2-(Piridin-4-il)-tiazol-4-il]-(3,4,5-trimetoksifenil)-metanon (bileşik 8x): Verim: 29.3 %
 25 M. p. 178-180 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (dd, 2 H, J = 6.0 Hz, 1.5 Hz), 8.40 (s, 1 H), 7.87 (dd, 2 H, J = 6.0 Hz, 1.8 Hz), 7.75 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). (bileşik 8x HCl salt): Verim: 92.7 %
 30 M. p. 182-184 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (br, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 8.22 (br, 2 H), 7.66 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 379.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₁₈H₁₆N₂O₄S, C₁₈H₁₆N₂O₄S HCl) C, H, N.

[2-(Pirimidin-2-il)-tiazol-4-il]-(3,4,5-trimetoksifenil)-metanon (bileşik 8y): Verim: 51.9 %
 M. p. 190-191 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, 2 H, J = 4.8 Hz), 8.44 (s, 1 H), 7.73 (s, 2

H), 7.37 (t, 1 H, J = 4.8 Hz), 3.95 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 380.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₁₇H₁₅N₃O₄S) C, H, N.

[2-(Tiofen-2-il)-tiazol-4-il]-(3,4,5-trimetoksifenil)-metanon (bileşik 8z): Verim: 30.5 %. M. p. 111-113 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1 H), 7.90 (s, 2 H), 7.58 (dd, 1 H, J = 3.6, 0.9 Hz), 7.46 (dd, 1 H, J = 5.4, 0.9 Hz), 7.12 (dd, 1 H, J = 5.4, 3.6 Hz), 3.98 (s, 6 H), 3.97 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 384.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₁₇H₁₅NO₄S₂) C, H, N. Tiazol-4-il-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-metanon (bileşik 10a): Verim: 49.4 %. M. p. 106-108 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 8.34 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 7.61 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.93 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 302.0 [M + Na]⁺. Anal. (C₁₃H₁₃NO₄S) C, H, N.

Yöntem 3: (2-Fenil-tiazol-4-il)-(3,4,5-trihidroksi-fenil)-metanon (11f) bileşik 8f. ile başlayarak sentezlendi. 5 mL susuzCH₂Cl₂ içinde bir bileşik8f (123 mg, 0.35 mmol) solüsyonuna-78 °C'de BBR₃ (CH₂Cl₂, 1.75 mL, 5 mmol) içinde eklendi. Karışım 2 saat boyunca karıştırıldı ve 3 mL THF içinde bir amid 7 (1.14 mmol) solüsyonu eklendi. Karışımın oda sıcaklığına ısınmasına izin verildi ve gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışım doymuş NH₄Cl ile söndürüldü, etil asetatla ekstrakte edildi, MgSO₄ ile kurutuldu. Solvent kuru kristalli katı olarak saf bileşik elde etmek için kolon kromatografisi aracılığıyla bir ham ürün vermek için indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı. Verim: 50.9 %. M. p. 175-176 °C. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (d, 1 H), 8.07-8.04 (m, 2 H), 7.57-7.55 (m, 3 H), 7.33 (s, 2 H). MS (ESI) m/z 336.1 [M + Na]⁺. Anal. (C₁₆H₁₁NO₄S) C, H, N.

Örnek 3- Bileşik 8f'nin X-ışın Kristalografi Yapısının Belirlenmesi

Bileşik 8f heksan ve etil asetatdan yeniden kristalize edildi ve X-ışın difraksiyonu için uygun tekil renksiz kristaller elde edildi. 8f için X ışın kristalografik veri bir naylon kiro döngü üzerinde paraton yağın monte edilen bir tekil kristalden toplandı. Veriler bir Bruker Proteum CCD alan detektörü üzerinde 100K'da toplandı. Cu radyasyonu oluşturmak için bir döner anot jeneratörü ve Ozmik aynalar kullanarak Proteum2 yazılımı aracılığıyla kontrol edildi (Proteum2, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA (2005)) (λ = 1.54178 Å). Veriler SAINT (SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA. (1998)) ile toplandı, burada SADABS (SADABS, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA. (2000)) kullanılarak gereksiz yansımalara dayanarak absorpsiyon düzeltilmesi uygulandı. Bu düzeltmeye bir küresel bileşen dahil edildi. Yapı ağ atomları tamamen bağıba çıkartan doğrudan yöntemler (SHELXS^{x4}) kullanılarak çözüldü. SHELXL (SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, Germany (1997)) ile yapıyenileme F²'ye dayanarak tam-matris yöntemleri kullanılarak gerçekleştirildi

ve yumuşakça devam ettirildi. Hidrojen atomlarına C-H mesafeleri ve bağlı karbon atomununkine benzer olacak şekilde izotropik ADP'ler tahmin edilerek yapısal modele eklendi. Son modelde anizotropik ADP'ler bütün ağırlık atomlardan saflaştırıldı ve Kimyasal olarak benzer hidrojenler için izotropik ADP'ler (örneğin metil H) benzer olacak şekilde kullanıldı. Son saflaştırma parametreleri, 228 parametreleri $wR2 = 0.084$ ve 3066 gözlem için $R^1 = 0.031$, S (uyum derecesi) = 1.507.

Atom etiketleme şemasıyla 8f'nin ORTEP çizimi Şekil 1'de gösterilmiştir. X-ışını yapısal bir konjuge edilmiş sistemde saklanan 8f'nin üç aromatik halkadan ve beklendiği gibi "B" ve "C" halkaları arasında bir karbonil grubu bağlanarak oluştuğunu gösterdi ("A" halkası= fenil; "B" halkası= tiyazol; "C" halkası= 3, 4, 5-trimetoksifenil). Sonuç olarak "A" fenil ve "B" tiyazol halka arasındaki C = O ve C-C bağları (C1-C7 = 1.496(2) Å; C7-C8 = 1.492(2) Å; C10-C11 = 1.471(2) Å) normal C-C bağından (1.54 Å) daha kısa bağ uzunluğu ve normal C = C çift bağından (1.34 Å) daha uzun bağlar sergiledi (bakınız aşağıdaki Tablo 1). Dolayısıyla n sisteminin konjugasyonu "A", "B", "C" halkaları ve karbonil grubu için uygun olur. Karbonil grubu bitişik "B" tiyazolin halkasıyla eş düzlemseldir (O-C7-C1-C6 16.2(2)°, O-C7-C8-C9 9.7(2)°).

Tablo 1: Bileşik 8f'nin Seçilen Geometrilere (Å, °)

C1-C7	1.496(2)	O-C7-C1	120.1(2)
C7-O	1.224(2)	C8-C7-C1	121.9(2)
C7-C8	1.492(2)	C9-C8-N	115.1(2)
C8-C9	1.371(2)	C9-C8-C7	121.7(2)
C8-N	1.380(2)	N-C8-C7	123.0(2)
C9-S	1.711(2)	C8-C9-S	110.0(1)
S-C10	1.747(2)	C9-S-C10	89.6(1)
C10-N	1.303(2)	N-C10-C11	123.5(2)
C10-C11	1.471(2)	N-C10-S	113.9(1)
C2-C1-C6	121.2(2)	C11-C10-S	122.6(1)
C2-C1-C7	122.3(2)	C10-N-C8	111.4(2)
C6-C1-C7	116.4(2)	C12--C11--C10	122.3(2)

O--C7--C8

118.0(2)

C16-C11-C10

118.5(2)

Örnek 4 Anti-kanser Sitotoksitesitesi için In vitro Analizler

In vitro İn vitro analizler hem melanom hücre hatları hem de prostat kanseri hücre hatları yönelik test edildi. Her bir durumda standart sülforhodamin B analizi kullanıldı. Hücreler büyüme hızlarına dayanarak 1000 ila 5000 hücre/kuyucukta 96 kuyucuk plakasına ekildi. 12 saat sonra ortam yüklendi ve bileşiğin seri seyreltmeleri eklendi. Hücreler 48 saat boyunca her bir bileşikle inkübe edildi. Test bileşiğini içeren taze ortam 24 saat boyunca yüklendi. Bundan sonra hücre sayıları karşılaştırmaya gelen (hem canlı hem canlı olmayan hücreler) toplam hücre protein üreticinin protokolüne göre (Sigma-Aldrich, Inc.) sülforhodamin B (SRB) analizi kullanılarak ölçüldü (Rubinstein ve ark., "Comparison of in vitro Anticancer Drug-screening Data Generated with a Tetrazolium Assay Versus a Protein Assay Against a Diverse Panel of Human Tumor Cell Lines," J. Natl. Cancer Inst. 82:1113-1118 (1990); Dothager ve ark., "Synthesis and Identification of Small Molecules that Potently Induce Apoptosis in Melanoma Cells Through G1 Cell Cycle Arrest," J. Am. Chem. Soc. 127:8686-8696 (2005)).

Melanom analizleri için insan melanom hücre hattı (A375) ve bir fare melanom hücre hattı (B16-F1) kullanıldı. A375 hücreler ve B16-F1 hücreler ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA) alındı. Fibroblast hücreler bu bileşiklerin melanoma karşı seçiciliğini belirlemek için bir kontrol olarak kullanıldı. İnsan dermal fibroblast hücreler Cascade Biologics, Inc., Portland, veya ABD'den alındı. Bütün hücre hatları DMEM (Cellgro Mediatech, Inc., Herndon, VA, USA) içinde kültürlendi, % 5 FBS (Cellgro Mediatech) % 1 antibiyotik/antimikotik karışımı (Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, MO, USA) ve sığır insülinle desteklendi. Kültürler % 5 CO₂ içeren bir nemli atmosferde 37 °C'de korundu. Hücreler, 48 saat boyunca yuvarlak tabanlı 96 kuyucuk plakasında geniş aralıklı konsantrasyonlara maruz bırakıldı. Hücreler % 10 trikloroasetik asit ile sabitlendi ve su ile beş kere yıkandı. Hücreler gece boyunca hava ile kurutulup SRB solüsyonu ile boyandı. Bir hafta sonra toplam proteinler bir plaka okuyucu ile 560 nm'de ölçüldü. IC₅₀ (başka bir deyişle tedavi kontrollerin % 50'siyle hücre büyümesini inhibe eden konsantrasyon) değerleri GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) ile lineer olmayan regresyon analizi vasıtasıyla elde edildi.

Prostat kanseri analizleri için dört insan prostat kanser hücresi hattı (LNCaP, DU 145, PC-3 ve PPC-1) seçildi. LNCaP, PC-3 ve DU 145 hücreler ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA) alınıp University of Tennessee Health Science Center'dan Dr. Mitchell Steiner nazik bir şekilde PPC-1 hücreleri temin etti. Bütün prostat kanseri hücre hatları RPMI 1640 (Cellgro Mediatech, Inc., Herndon, VA, USA) içinde kültürlendi, 510 FBS (Cellgro Mediatech) ile desteklendi. Kültürler % 5 CO₂ içeren bir nemli atmosferde 37 °C'de korundu. 1000 ila 5000 hücre büyüme hızına dayanarak 96-kuyucuk plakasına her bir kuyucuğuna yerleştirildi ve üç ila beş kopya şeklinde 96 saat boyunca bir test bileşiğinin farklı konsantrasyonlarına maruz bırakıldı. İlaç tedavisinin sonundaki hücre sayıları SRB analizi vasıtasıyla ölçüldü. Kısaca hücreler % 10 trikloroasetik asit ile sabitlendi ve % 0.4 SRB ile boyandı ve 540 nm'de abzorbanlar bir plaka okuyucu (DYNEX Technologies, Chantilly, VA) kullanılarak ölçüldü. Hücre kurtulmasıyla ilaç konsantrasyonlarının yüzdeleri grafik haline getirildi ve IC₅₀ (tedavi edilmemiş kontrolün % 50'si aracılığıyla hücre büyümesini inhibe eden konsantrasyon) değerleri lineer olmayan regresyon analizi vasıtasıyla WinNonlin (Pharsight Corporation, Mountain View, CA) kullanılarak gerçekleştirildi.

Bu analizlerin sonuçları aşağıdaki Tablo 2 ile 4'te sağlanmaktadır.

"B" halka formunun bir tiyazolinden tiyazol sistemine ve bağlayıcı bir amiddan bir ketona modifikasyonları. Önceki ATCAA bileşiklerinde kendi 3-pozisyonunda bir serbest HH içeren tiyazolidin halkasının sitotoksikite için önemli olacağı gösterildi. "B" halkası tiyazolidin kısmı bir tiyazolin halka ile değiştirildi, antiproliferatif aktivite 0.6 µM'den 50 µM'ye kadar WM-164 hücre hatlarında sertçe azaldı (Li ve ark., "Synthesis and Antiproliferative Activity of Tiyazolidin Analogs for Melanoma," Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:4113-7 (2007)). Melanom ve prostat kanserine karşı en etkili olan ATCAA-1 yağ amit türevleri incelendi ve bir IC₅₀ 0.4-2.2 µM sahip olduğu gösterildi (bakınız Tablo 2). Uzun yağ zincirinin floren (ATCAA-2) gibi belirli bir aromatik yığılma ile değiştirilmesi her iki kanser hücre hattı üzerindeki inhibitör etkiyi gösterdi (IC₅₀ = 1.6-3.9 µM). 4-karboksilik amid pozisyonundaki floren grubu ayrı ayrı 3,4,5-trimetoksifenil grubuyla (2a ve 2b) değiştirildi ancak her iki kanser hücresine karşı potens kayboldu. Doymuş tiyazolidin bileşiği 2a'dan doymamış tiyazol 5'e sonraki "B" halka modifikasyonu test edilen her iki kanser hücre hattına karşı sitotoksikite göstermedi. Ancak tiyazolin enantiyomerler 4a ve 4b (R-izomer ve S-izomeri, benzer antiproliferatif aktiviteleri vardı) 2a, 2b ve 5 karşılaştırıldığında gelişmiş aktivite gösterdi (IC₅₀ = 3.4- 38.3 µM). "B" halkası ve "C" halkası arasındaki amid CONH bağları bir karbonil bağlayıcı vasıtasıyla değiştirildi, tiyazolin/tiyazol keton 8f karşın istenen tiyazolin keton yerine elde edildi çünkü tiyazolin

ve tiyazol arasında oto-dehidrojenasyon meydana geldi (dönüşüm Şekil 2’de gösterildi). Şaşırtıcı şekilde karbonil bağlayıcı ve tiyazol “B” halkası doğal antikanser ajan Kolsikinle karşılaştırılan bir düşük nanomolar seviyesi (8f, $IC_{50} = 0.021- 0.071 \mu M$) olan incelenmiş kanser hücre hatlarındaki büyüme inhibisyonunun önemli bir artışına neden oldu. Sonuç olarak bir tiyazol halka olarak “B”li ilgili bileşik serileri tasarlandı ve 8f’nin keşfine dayanarak sentezlendi. Antikanser aktivitesi ayrıca melanom ve prostat kanserine karşı değerlendirildi.

“C” halkasındaki modifikasyonların belirgin etkileri vardı. Fenil ornatmaların varilasyonu potans üzerindeki etkide önemli bir değişime sahipti. Tablo 3’te gösterilen in vitro analiz sonuçları ilginç sonuçlar sağladı ancak sadece 3,4,5-trimetoksifenil “C” halkası (8f) bütün kanser hücrelerine karşı mükemmel inhibisyon gösterdi ($IC_{50} = 21-71 \text{ nM}$, ortalama $IC_{50} = 41 \text{ nM}$). Bileşik 8g ile bir 3,5-dimetoksifenil grubu farklı hücre hatlarına karşı 8f’den 6-kat düşük ortalama sitotoksikite gösterdi ($IC_{50} = 170-424 \text{ nM}$, hesaplanan ortalama $IC_{50} = 261 \text{ nM}$). Meta-pozisyonundaki (8e) bir metoksinin veya iki metoksi grubunun (8b, 8c ve 8d) 8f’den çok artmış ve bu nedenle 8f’nin modifikasyonların aktivitede dramatik bir kayba neden oldu ($IC_{50} > 20 \mu M$). Her ne kadar orto- ikame edilmiş monometoksi bileşik 8dmeta-/para-MeO ikame edilmiş 8c/8b ve dimetoksifenil bileşik 8e ile karşılaştırılan belirli bir hücre hattına karşı zayıf aktivite sergiledi, bunların hiçbirisi 8f ile karşılaştırıldığında inhibisyonda önemli potans gösterdi. Benzer trendler ayrıca “C” halka modifikasyonlarında 2-florofenil ve heksadesil ile 8h ve 8j’de görüldü.

Farklı para-ikame edilmiş elektron çekme grupları (EWG) ve elektron donör grupları (EDG) kullanılarak “A” halkasındaki modifikasyonların antiproliferatif etki üzerinde temiz etki göstermedi. Bir zayıf EWG (4-F 8n, IC_{50} değerleri: 6- 43 nM) veya zayıf EDG (4-CH₃ 8k, IC_{50} : 5 - 21 nM) dahil edilmesinin ikisinde 8f’ye nazaran potansi arttı (bakınız Tablo 4). Para-pozisyonun NO₂ (8p), CN (8q), CF₃ (8t) gibi güçlü EWG ile değiştirilmesi veya güçlü EDG’nin (3,4-dimetoksi) “A” fenil halkaya dahil edilmesi karşılaştırılabilir antiproliferatif etki sergiledi.

Orto-, meta- ve para- ornatmaların etkilerini karşılaştırmak için “A” fenil halkasındaki (8l, 8m, ve 8n) farklı pozisyonlarında bir floro atomu dahil edildi. Çeşitli o-, m-, p- ornatmalar eşit aktivite sergilemedi. p-Floro ikame edilmiş 8n incelenen prostat kanseri hücreleri (6 ila 13 nM) için en iyi aktiviteye sahipken o-floro ikame edilmiş 8l melanom hücrelerine karşı en düşük IC_{50} (27- 30 nM) değerini gösterdi. Ancak o-floro ikame edilmiş 8l, diğer ikame edilmiş bileşikler arasından prostat kanseri hücreleri üzerinde en düşük potense sahipti (IC_{50} değerleri: 52-114 nM). Meta-ikame edilmiş bileşik 8m melanom hücreleri üzerinde en düşük aktiviteyi gösterdi

(IC₅₀değerleri: 287-304 nM) ancak prostat kanseri hücreleri üzerinde orta dereceli inhibisyon gösterdi (IC₅₀ değerleri: 23-46 nM).

"A" fenil halka ornatıklar üzerinde sterik engellenmenin etkilerine dönersekp-bromonun (8u, IC₅₀ değerleri: 18-44 nM) p-floro pozisyona (8n, IC₅₀değerleri: 6-12 nM) göre antiproliferatif etkide bir azalmaya neden oldu ancak bu durum sadece prostat kanseri hücrelerinde gerçekleşti. p-metil (8k, IC₅₀değerleri: 5-21 nM) bir p-etil grubu (8v, IC₅₀değerleri: 17-70 nM) ile değiştirildiği zaman her iki kanser hücrelerine karşı indirgenmiş aktivite meydana geldi.

- 10 Fenil halkasındaki "A" halka bölgesinde önemli bir rol oynayıp oynamadığını araştırmak için 2-tiyazol pozisyonundaki fenil uzaklaştıran ve bileşik 10 elde edildi. Bu modifikasyon 8f ile karşılaştırıldığında aktivite kaybına neden oldu."A" halkasındaki piridin (bileşik 8x) ile değiştirilmesi aynı etkiye sahipti. Bunun ötesinde "A" halkasındaki 2-pirimidin (bileşik 8y) ornatılmasında ayrıca aktivitede önemli bir azalmaya neden oldu(IC₅₀s: 11.8- 41.0 µM). Ancak
- 15 fenilin tiyofen değişiminin "A" pozisyonuna eklenmesi potansi 8f (IC₅₀s: 21-71 nM) nazaran incelenen bütün hücre hatlarında hesaplanmıştır 1 ila 3 kat geliştirdi.

- Bileşiklerin birçoğu düşük çözünürlük gösterdiğinden dolayı iç suda çözülebilen tuz NH₂ (8w) ve COOH (8r) gibi bir hidrofilik grubun HCl veya sodyum tuzları oluşturmak için "A" halkasına
- 20 eklenmesinden sonra hazırlandı. Başka bir modifikasyon 8a ile piridin (8i, 8x, 8y) veya pirimidin halkalarındaki "A"/"C" halkasındaki değiştirilmesidir, bu da ayrıca HCl tuzlarına çevrilir. Bu modifikasyonlar hesaplanan LogP değerlerini(LogP = 2.74- 3.90) 8a ve 8f (LogP = 4.46 v 4.08 nazaran azalttı (bakınız Tablo 5). "A" fenile(8w) p-amino dahil edilmesi8f'ye nazaran bütün hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktiviteyi arttırmak için tek durumdur (HCl
- 25 tuzu, IC₅₀ değerleri: 11-29 nM). Her ne kadar fenilin pirimidin ((8y) ile değiştirilmesi her iki kanser hücrelerine karşı kısmi aktiviteyi tutsa da potens aralığı 8f ile karşılaştırıldığında nM'den µM'ye önemli ölçüde düştü. Ne yazık ki COOH'nin para- fenil "A" halkasına ve piridin "A" veya "C" halkalarına (8i, 8r, 8x) dahil edilmesi anti-kanser aktivitesinin tamamen kaybıyla sonuçlandı. Potensteki tam bir kayıp her iki kanser hücre hattına karşı asidin 8r metil
- 30 esterinde 8s görüldü. Bileşik 8f'nin demetilasyonu "C" halka bileşiği 11f'de suda çözünebilen 3,4,5-trihidroksifenil sağladı ancak bu demetilasyon test edilen bütün kanser hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitenin tam kaybıyla sonuçlandı bu da ayrıca 3, 4, 5-trimetoksifenil'in metanonları "C" pozisyonundaki önemini işaret etmektedir.

Verilen sonuçlara göre bileşik 8f ayrı bir NCI-60 tarama analizinde in vitro teste tabi tutuldu, bu test alt lösemi hücre hattı, sekiz küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre hatları, yedi kolon kanseri hücre hattı, alt Merkezi sinir sistemi kanseri (örneğin glioma/glioblastoma) hücre hattı, sekiz melanoma hücre hattı, alt yumurtalık kanseri hücre hattı, yedi renal kanser hücre hattı, iki prostat kanseri hücre hattı ve sekiz meme kanseri hücre hattı karşı bileşiğin etki kabiliyetini ölçer. NCI-60 analizinin sonuçları bütün bu kanserlere karşı geniş aktivite gösterdi, burada birçok hücre hattı karşı nanomolar aralıktaki ($< 1.0 \times 10^{-8}$) GI_{50} değerleri ve birçok hücre hattı karşı mikromolar aralıktaki TGI değerleri vardı. Nanomolar aralıktaki TGI değerleri çeşitli lösemi hücre hatları, bir akciğer kanseri hücre hattı, çeşitli yumurtalık kanser hücre hattı ve çeşitli meme kanseri hücre hattı karşı elde edildi.

Tablo 2: Melanom (A375, B16-F1) ve Prostat Kanseri Hücrelerinin (DU145, PC-3, LNCaP, PPC-1) Proliferasiyonuna karşı Modifiye edilmiş ATCAA Bileşiklerin İnhibitör Etkisi

	A halkası	B halkası	C halkası	X	IC ₅₀ ± SEM (μM)					
					B16-F1	A375	DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1
ATCAA-1	p-NHAc-Ph	TZD	C ₁₆ H ₃₃	CONH	2.2 ± 0.3	2.1 ± 0.2	1.7 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.4 ± 0.1
ATCAA-2	p-NHAc-Ph	TZD	9H-fluoren-1-il	CONH	3.9 ± 0.3	2.1 ± 0.1	1.9 ± 0.3	2.1 ± 0.1	3.5 ± 0.7	1.6 ± 0.1
-2a-	Ph	TZD	3,4,5-triMeO-Ph	CONH	>100	>100	>20	>20	>20	>20
2b	3,4,5-triMeO-Ph	TZD	3,4,5-triMeO-Ph	CONH	>100	>100	>20	>20	>20	>20
4a(4R)	Ph	TZL	3,4,5-triMeO-Ph	CONH	38.3 ± 3.2	22.8 ± 1.6	>20	>20	>20	5.3 ± 0.3
4b(4S)	Ph	TZL	3,4,5-triMeO-Ph	CONH	30.4 ± 2.8	13.6 ± 1.2	>20	13.2 ± 2.1	16.8 ± 1.8	3.4 ± 0.2
5	Ph	TZ	3,4,5-triMeO-Ph	CONH	>100	>100	>20	>20	>20	>20
8f	Ph	TZ	3,4,5-triMeO-Ph	CO	0.055 ± 0.005	0.028 ± 0.005	0.071 ± 0.004		0.028 ± 0.004	0.043 ± 0.005

	A halkası	B halkası	C halkası	X	IC ₅₀ ± SEM (μM)					
					B16-F1	A375	DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1
Kolsişin					0.029 ± 0.005	0.020 ± 0.003	0.010 ± 0.002	0.011 ± 0.001	0.016 ± 0.004	0.020 ± 0.001

^a. TZD = Tiyazolidin, TZL = Tiyazolin, TZ = Tiyazol; ^b ATCAA-1 için "C" pozisyonu bir lipit zinciri içerir. ATCAA-1 ve ATCAA-2 Örnek 1'in Şema 1'ine göre uygun bağlanma malzemeleri kullanılarak hazırlanmış ve ayrı ayrı Li ve ark., "Synthesis and Antiproliferative Activity of Tiyazolidin Analogs for Melanoma," Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:4113-7 (2007); Gududuru ve ark., "Discovery of 2-Arylthiazolidine-4-Carboxylic Acid Amides as a New Class of Cytotoxic Agents for Prostate Cancer," J. Med. Chem. 48:2584-2588 (2005)).

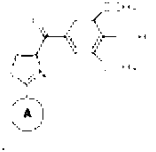
Tablo 3: Melanom (A375, B16-F1) ve Prostat Kanseri Hücrelerinin (DU145, PC-3, LNCaP, PPC-1) Proliferasiyonuna karşı Farklı "C" halkaları olan Bileşiklerin 8a-8j Büyüme İnhibitör Etkisi

Bileşik 8	C halkası	IC ₅₀ ± SEM (μM)					
		B16-F1	A375	DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1
8a	Ph	>100	>100	>20	>20	>20	>20
8b	4-MeO-Ph	>100	>100	>20	>20	>20	>20
8c	3-MeO-Ph	>100	>100	>20	>20	>20	>20
8d	2-MeO-Ph	59.4 ± 21.2	70.3 ± 32.5	>20	>20	>20	>20
8e	3,4-diMeO-Ph	>100	>100	>20	>20	>20	>20
8f	3,4,5-triMeO-Ph	0.055 ± 0.005	0.028 ± 0.005	0.071 ± 0.004	0.021 ± 0.001	0.028 ± 0.004	0.043 ± 0.005
8g	3,5-diMeO-Ph	0.350 ± 0.2	0.170 ± 0.1	0.424 ± 0.098	0.301 ± 0.030	0.323 ± 0.041	0.242 ± 0.014
8h	2-Floro-Ph	>100	>100	>20	>20	>20	>20
8j	Heksadesil ^a	18.6 ± 17.5	16.0 ± 15.2	>20	>20	>20	>20

^a Bileşik 8j "C" halka pozisyonunda bir lipit zincirine sahiptir.

5 Tablo 4: Melanom (A375, B16-F1) ve Prostat Kanseri Hücrelerinin (DU145, PC-3, LNCaP, PPC-1) Proliferasiyonuna karşı Farklı "A" halkaları olan Bileşiklerin 8f, 8k-8q, 8t-v, 8x-z ve 10 Büyüme İnhibitör Etkisi

Bileşik 8	A Halkası	IC ₅₀ ± SEM (nM)					
		B16-F1	A375	DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1
8f	Ph	55 ± 5	28 ± 5	71 ± 4	21 ± 1	28 ± 4	43 ± 5
8k	4-Metil-Ph	21 ± 10	11 ± 5	7 ± 1	5 ± 1	6 ± 1	6 ± 1
8l	2-Floro-Ph	27 ± 11	30 ± 9	114 ± 3	82 ± 9	53 ± 4	52 ± 3
8m	3-Floro-Ph	287 ± 36	304 ± 25	35 ± 3	24 ± 2	11 ± 2	21 ± 1
8n	4-Floro-Ph	43 ± 21	33 ± 14	12 ± 1	13 ± 1	6 ± 1	8 ± 1
8o	3, 4-diMeO-Ph	161 ± 29	34 ± 10	102 ± 2	69 ± 3	38 ± 6	56 ± 2

Bileşik 8	A Halkası	IC ₅₀ ± SEM (nM)					
		B16-F1	A375	DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1
	8p	4-Nitro-Ph	56 ± 12	38 ± 9	95 ± 5	56 ± 1	39 ± 4
	8q	4-Siyano-Ph	53 ± 16	59 ± 24	52 ± 2	30 ± 7	15 ± 4
	8t	4-Triflorometil-Ph	92 ± 16	23 ± 5	50 ± 5	58 ± 4	94 ± 1
	8u	4-Bromo-Ph	32 ± 5	13 ± 2	21 ± 4	18 ± 3	44 ± 3
	8v	4-Etil-Ph	70 ± 8	17 ± 2	31 ± 4	27 ± 4	60 ± 5
	8x	4-Piridin	>100000	>100000	>20000	>20000	>20000
	8y	2-Pirimidin	2300 ± 860	4100 ± 740	2813 ± 92	2657 ± 40	2370 ± 85
	8z	2-Tienil	38 ± 15	20 ± 7	22±1	17 ± 2	9 ± 1
10	H ^a		>100000	>100000	>20000	>20000	>20000

^a Bileşik 10 "A" halkası pozisyonunda bir protona sahiptir.

Örnek 5- İlave Metanon Bileşiklerin Sentezi in vitro Sitotoksitesi

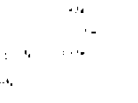
Bileşikler 31 ve 32'nin bir A halka indolü yukarıdaki Şema 3'te açıklanan^{8f} ile aynı yaklaşımla kullanılarak, başlangıç malzemesi olarak 1H-indole-5-carbonitrilden veya 1H-indole-2-carbonitrilden sentezlendi. Ham ürün kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırıldı.

(2-(1H-indol-5-il)tiazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil) metanon(Bileşik 31): Verim: 36.3 %. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (br, 1H), 8.31 (br, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92-7.89 (dd, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.64 (t, br, 1H), 3.98 (s, 3 H), 3.97 (m, 6 H). MS (ESI) m/z 417.1 [M + Na]⁺, 392.9 [M- H]⁻.

(2-(1H-indol-2-il) tiazol-4-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon(Bileşik 32): Verim: 45.8 %. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (br, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.97 (s, 3 H), 3.93 (m, 6 H). MS (ESI) m/z 417.1 [M + Na]⁺, 392.9 [M- H]⁻.

Bileşik 31'nin aktivitesi yukarıdaki Örnek 4'te açıklandığı gibi in vitro sitotoksite vasıtasıyla incelendi. Bileşik 31'in PC-3, A375 ve B16 hücre hatlarına karşı gelişmiş aktivite sergilediği belirlendi.

Tablo 5: Melanom ve Prostat Kanseri Hücrelerinin Proliferasyonuna karşı Bileşikler 31-32'nin In Vitro Büyüme Engelleme Etkisi

Bileşik	Yapı	IC ₅₀ (nM)						
		RH7777	DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1	A375	B16
31		ND	ND	7.6	ND	ND	25.0	8.3
	<chem>C21H18N2O4S</chem>							
	Moleküler Ağırlık 394.44							
	C, 63.94; H, 4.60; N, 7.10; O, 16.22; S, 8.13							
32		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	<chem>C21H18N2O4S</chem>							
	Moleküler Ağırlık 394.44							
	C, 63.94; H, 4.60; N, 7.10; O, 16.22; S, 8.13							

ND = belirlenmedi.

Örnek 6- Bileşik 8f'nin Etki Mekanizması'nın Belirlenmesi

- Bu son derece potent bileşiklere yönelik hedefi anlamak için hücre döngüsü analizi bileşik 8f kullanılarak gerçekleştirildi. LNCaP prostat kanseri hücreleri bileşik 8f'ye (IC₅₀ = 29 nM) özellikle duyarlıydı. LNCaP hücreleri propidiyum iyodür ile boyamadan ve hücre döngüsü analizi gerçekleştirmeden önce bileşik 8f (10 ila 500 nM) ile 24 saat boyunca işleme tabi tutuldu. Her ne kadar bileşik 8f bir 10 nM (IC₅₀'nin altında) hücre döngüsü dağılımı üzerinde etkiye sahip değilse de hücrelerin G2/m fazındaki oran daha yüksek konsantrasyonlarda bileşik 8f'nin konsantrasyon oranında arttı. İşleme tabi tutulmamış hücrelerin yaklaşık % 10 G2/M fazında gözlemlenirken 50 nM'den fazlasıyla işleme tabi tutulan hücreler G2/M fazındaki hücrelerden daha büyük bir oran sergiledi (% 57, 53 ve 49, sırasıyla 50, 200 ve 500 nM için). Sonuçlar Şekil 3A ila B'de gösterilmektedir. G2/M fazındaki hücrelerdeki artışa kontrole göre G1 popülasyonlarındaki bir azalma eşlik etti. Bu veriler bileşik 8f'nin paklitaksel, vinka alkaloidler ve kosikine benzer bir şekilde tübülün etkisini inhibe edebildiğini belirtmektedir (Margolis ve ark., "Addition of Colchicine--Tubulin Complex to Microtubule Ends: The Mechanism of Substoichiometric Colchicine Poisoning," Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 74:3466-70 (1977)).

Bu sonuçlara dayanarak bir in vitro mikrotübül polimerizasyon analizi gerçekleştirildi. Sığır beyin tübülün (0.4 mg) (Cytoskeleton, Denver, CO) bileşiğın 8f çeşitli konsantrasyonları ile karşılaştırıldı (0.625-20 μ M) ve 120 μ l genel tübülün tamponunda (80 mM PIPES, 2.0 mM $MgCl_2$, 0.5 mM EGTA, pH 6.9 ve 1 mM GTP) inkübe edildi. 340 nm’de dalga boyunun abzorbanı SYNERGY 4 Microplate Reader (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT) aracılığıyla 20 dakika boyunca her 60 saniyede bir gözlemlendi. Spektrofotometre tübülün polimerizasyonu için 37 °C’de ayarlandı. IC_{50} değeri mikrotübül polimerizasyonunu inhibe edebilen konsantrasyon olarak tanımlandı. Sonuçlar Şekil 4 ’te gösterilmiştir. Tedavi edilmemiş kontrole karşılaştırıldığında bileşik 8f tübülün polimerizasyonunu inhibe eder. 8f’nin tübülün analizi üzerindeki etkisi 0.625 μ M ila 20 μ M konsantrasyonlarında incelendi. Gözlemlenen sonuçlar bileşiğın 8f bir doza bağlı şekilde tübülün polimerizasyonunu inhibe ettiğini gösterdi, burada IC_{50} değeri 4.23 μ M idi.

Örnek 7- A375 Melanom hücre hattına karşı Bileşik 8f ve 8n’nin In vitro Sitotoksitesitesi

İnsan A375 malignant melanom hücreler, bir koloni oluştıruıcı yoğunlukta plakalandı (altı kuyucuk plakası üzerindeki her bir kuyucukta 200 hücre). Hücreler DMEM ortamında (GIBCO, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA) büyütüldü, odun kömürü şeritli fetal sığır serumuyla (HyClone, Logan, UT) ve bir antibiyotik-antimikotik solüsyonla (Sigma, St. Louis, MO) 37 °C’de % 95 hava ve % 5 CO_2 atmosferinde desteklendi. Hücreler farklı konsantrasyonlarda (0, 0.03, 0.3 ve 3 μ M) bileşiklerle 8f ve 8n işleme tabi tutuldu. Hücreler 10 gün boyunca büyüdü ve koloniler 4 °C’de % 4 paraformaldehit ile sabitlendi. Sabitlenen koloniler distile edilmiş suyla yıkanıldı, % 0.1 kristalin maviyle 30 dakika boyunca boyandı ve fazla boyayı uzaklaştırmak için distile edilmiş suyla durulandı. Plakalar fotoğraflandı ve koloni formasyonu gözle ve mikroskop altında incelendi. Bileşik 8f ve 8n’nin her ikisi 0.03 μ M’de melanom koloni formasyonunu önemli ölçüde inhibe etti. Test edilen daha yüksek konsantrasyonlarda (0.3 ve 3 μ M) koloni formasyonu tamamen inhibe edildi, burada mikroskop altında görünen koloni yoktu (Şekil 5A-B).

Örnek 8- Melanom Ksenograft Tümörüne karşı Bileşik 8n’nin In vivo Sitotoksitesitesi

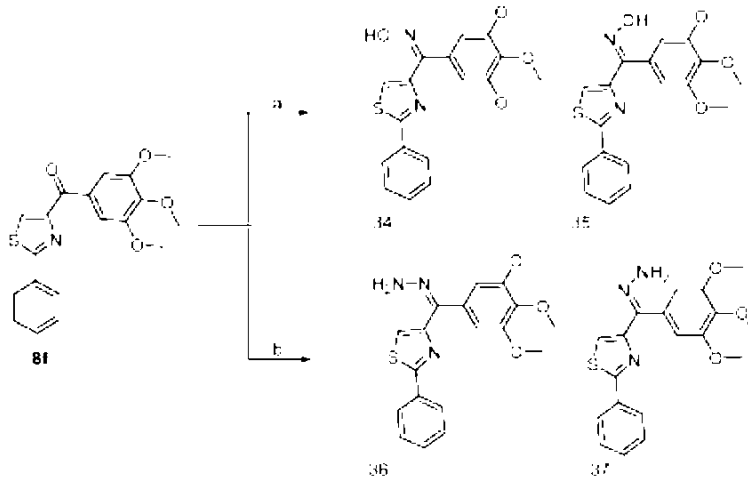
Bileşik 8n’nin etkinliği C57 siyah farelere enjekte edilen B16-F1 fare melanom hücreleri kullanılarak değerlendirildi. B16 tümörler tamamen immünoyumlı bir konakta büyüyecektir,

bu durumda tümör ilerlemesi melanom büyümesini doğru şekilde türetebilir. Logaritmik büyüme fazı B16-F1 (3.8×10^5) hücre C57BL/6 farelerin sağ sırtına s.c. enjekte edildi. Tümörler müdahale edilebilir olduğu zaman fareler bir kontrol ve bir tedavi grubuna ayrıldı (n = 9). Fareler günlük olarak 30 µl araçla (kontrol grubu) veya solüsyon 8n (tedavi grubu, 6 mg/kg) ile dozlandı. Tümör hacmi günde bir kere bir Traceable® elektronik dijital kaliper ile ölçüldü ve $a \times b^2 \times 0.5$, formülü kullanılarak hesaplandı, burada a ve b sırasıyla daha büyük ve daha küçük çaplar temsil etmektedir. Vücut ağırlıkları ayrıca kaydedildi. Tümör hacmi milimetre küp olarak ifade edildi. Veriler Ortalama $\pm$ SS olarak her bir grup için ifade edildi ve zamanla bir fonksiyonu olarak grafiklendi. Tedavi zamanında bütün fareler CO₂ inhalasyonu ile öldürüldü ve ardından cerrahi çıkartma yapıldı. Bileşik 8n Şekil 6'da gösterildiği gibi nispeten düşük dozda (6 mg(kg) önemli tümör büyümesi inhibisyonu gösterdi. Belirgin bir vücut ağırlık kaybı (<%5) gözlemlenmemiştir ve tüm fareler deney süresince normal aktivitelerine devam etmişlerdir.

15 Örnek 9- Hidrazin ve Oksimle Bileşik 8f Türevlerinin Sentezi

Karbonil grubu bağlayıcılar Şema 4'te gösterildiği gibi oksim ve hidrazin bağlayıcılara modifiye edildi (bileşik33-36). Bileşik 8f başlangıç malzemesi olarak kullanıldı.

Şema 4



Reaksiyon maddeleri (a) NH₂OH. HCl, C₂H₅OH, H₂O, NaOH, 51% ; (b) NH₂NH₂ .xH₂O, CH₂Cl₂, C₂H₅OH, 57%.

2 mL etil alkol içinde 50 mg 8f'lik bir süspansiyona 34 mg hidroksilamin hidroklorürün bir 0.5 mL sulu solüsyonu eklendi. Daha sonra 0.5 mL H₂O içinde 13 mg sodyum hidroksit eklendi ve oda sıcaklığında 10 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra 60 °C'ye iletildi ve 3 saat boyunca karıştırıldı. Oksim izomerler 33 ve 34 % 50 getiri ile beyaz kristaller olarak flaş kromatografi vasıtasıyla reaksiyon karışımlarından ayrıldı.

(Z)-(2-feniltiazol-4-il) (3,4,5-trimetoksifenil) metanon oksim (bileşik 33): M.p 150-153 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.94 (br, 1H), 8.35 (br, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.81-7.75 (d, 1H), 7.50-7.49 (m, 3H), 6.85 (s, 2H), 3.73 (s, 6 H), 3.71 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 393.3 [M + Na]⁺, 368.9 [M - H]⁻.

(E)-(2-feniltiazol-4-il) (3,4,5-trimetoksifenil) metanon oksim (bileşik 34): M.p 176-177 °C. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (br, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.64 (br, 1H), 7.52-7.48 (d, 1H), 7.52-7.48 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 3.75 (s, 6 H), 3.72 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 393.1 [M + Na]⁺, 368.9 [M - H]⁻.

6 mL etil alkol içinde bir 2 mL hidrazin solüsyonuna 2 mL metilen klorür içinde 230 mg'lık bir 8f eklendi. Karışımlar gece boyunca geri akışa tabi tutuldu ve silikon jel üzerine emdirildi. Hidrazon izomerler (35 ve 36) %56.9'luk bir verim ile beyaz kristaller olarak flaş kromatografiden ayrıştırıldı.

(Z)-4-(hidrazono(3,4,5-trimetoksifenil)metil)-2-feniltiazol (bileşik 35): M.p 117-119°C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.98 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.87 (s, 3 H), 3.85 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 370.1 [M + H]⁺.

(E)-4-(hidrazono(3,4,5-trimetoksifenil)metil)-2-feniltiazol (bileşik 36): M.p 65-66 °C. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.00 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.93 (s, 3 H), 3.87 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 370.1 [M + H]⁺.

Tablo 6: Bileşikler 33-36'ın antiproliferatif etkisi

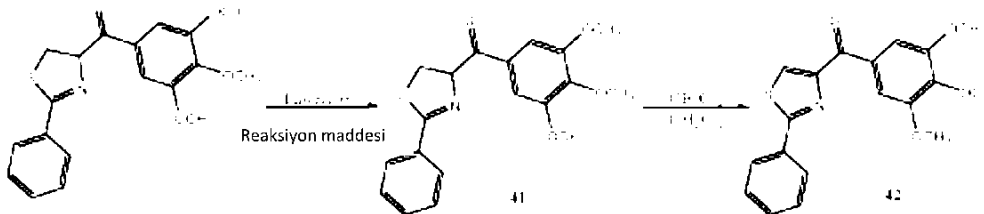
Bileşik	IC ₅₀ (μM)						
	B16	A375	Fibroblast	DU145	PC-3	LNCaP	PPC-1

33		0.32	0,18	0.36	0.10	0.12	0.19	0.16
34		11,4	7,8	10,1	>1	>1	>1	>1
35		2.0	0.9	1.9	1.21	1.12	1.80	0.87
36		1.8	0.6	1.0	1.21	1.04	1.30	0.97

Örnek 10- İlave Türevlerin Tasarımı

- 5 Bileşik 8f ayrı tiyoketon analoglarına 41 ve 42 modifiye edilecektir (aşağıdaki Şema 5). Bileşikler 8a-z benzer şekilde modifiye edilecektir. Karbonil grubu Lawesson ayırma etkisiyle bir tiyakarbonil grubuna çevrilebilir (Jesberger ve ark., Synthesis 1929-1958 (2003)). Konjuge edilmiş halkalar olan tiyoketon yapı engellenmemiş tiyoketonlara göre stabildir. Tiyazol bileşiği dehidronasyondan sonra elde edilebilir (Riedrich ve ark., Angewandte Chemie, International Edition, 46(15):2701-2703 (2007)). Çevrim ketondaki O...H ile tiyondaki S...H'nin hidrojen bağlanabilirliğini azaltacaktır. Bu moleküllerde hidrojen alıkonuşmasının önemini incelemek yardımcı olacaktır.

Şema 5

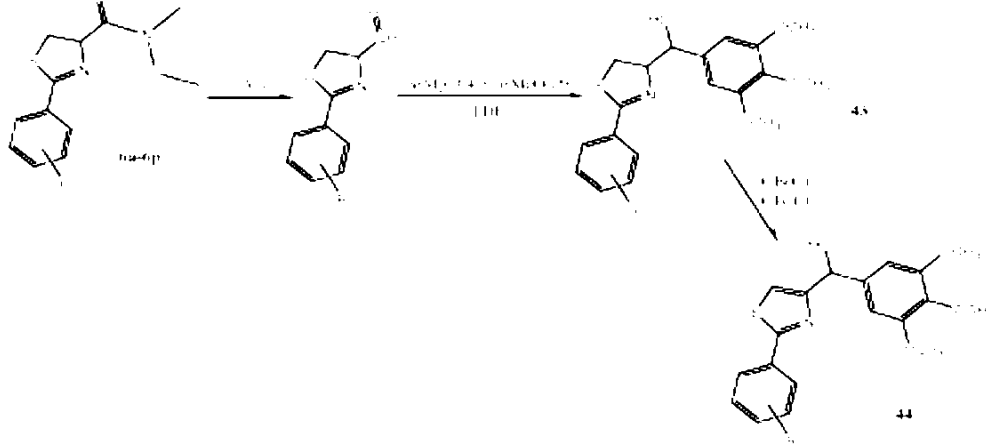


15

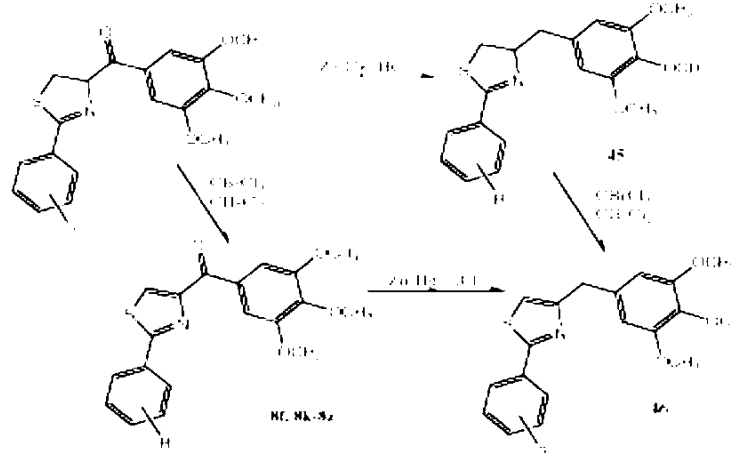
Karbonilin bir alkole (43 ve 44, aşağıda Şema 6) indirgenmiş olduğu veya metilene (45 and 46, aşağıda Şema 7) indirgenmiş olduğu yeni analoglar sentezlenecektir. Alkol 43 ve 44 Grignard ayırma göre ara ürün aldehitin Grignard reaksiyonu kullanılarak elde edilebilir.

Analoglar 45 ve 46 karşılaştırmalı gelen hidrokarbon üretmek için keton fonksiyon grubunun Clemmensen indirgemesi ile hazırlanabilir. Karbonil bir alkol veya metilene indirgendiği zaman güçlü hidrojen alıcı $C=O$ güçlü hidrojen donörü O-H veya hidrokarbona tersinir, bu da hidrojen bağ etkilerini tamamen yitirir. Bu modifikasyon karbonil grubun önemine ve anti-kanser aktivitesindeki spesifik fonksiyonuna bir bakış sağlayacaktır.

Şema 6A



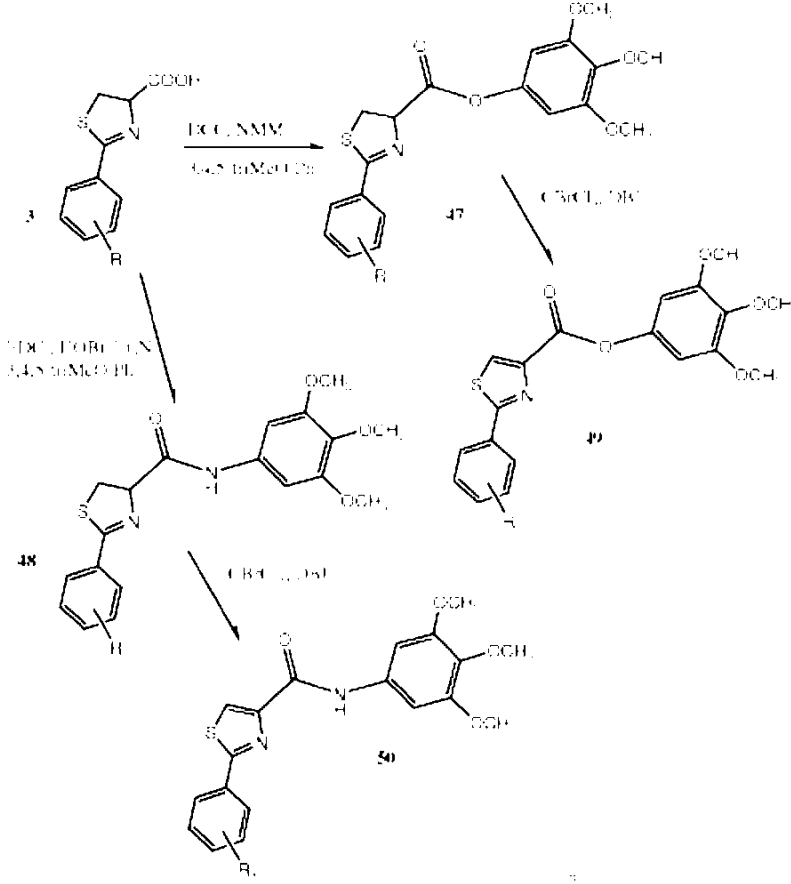
Şema 6B



Ketonun kanser hücrelerindeki antiproliferasyonu üzerindeki önemini araştırmak için bu bağlayıcı amid ve ester analoglarına çevrilecektir (47-50, aşağıdaki Şema 7). Bu analog dizilerinin herhangi birindeki aktiviteyi bulmak için halkalar arasındaki farklı bağlar gelişmiş aktivite ve metabolik stabiliteyi arttırmak için optimize edildi. Aşağıdaki Şema 7'de gösterildiği gibi önceki örneklerdeki sonuçlarla tutarlı olarak tiyazolin ve tiyazol halkaları benzonitrilin (ikame edilmiş benzonitril dahil) ve sistenin reaksiyonundan elde edilecektir (Bergeron ve ark., J. Med. Chem. 48:821-831 (2005)). Meydana gelen asit ara ürünleri ester ve amid bağları hazırlamak için kullanılacaktır. Bu analoglar prostat kanseri hücreleri ve/veya

melanoma hücreleri ve kontrol hücreleri üzerindeki antiproliferasyon aktivitesine yönelik ve bileşiklere 8f ve 8n'yle karşılaştırılacaktır

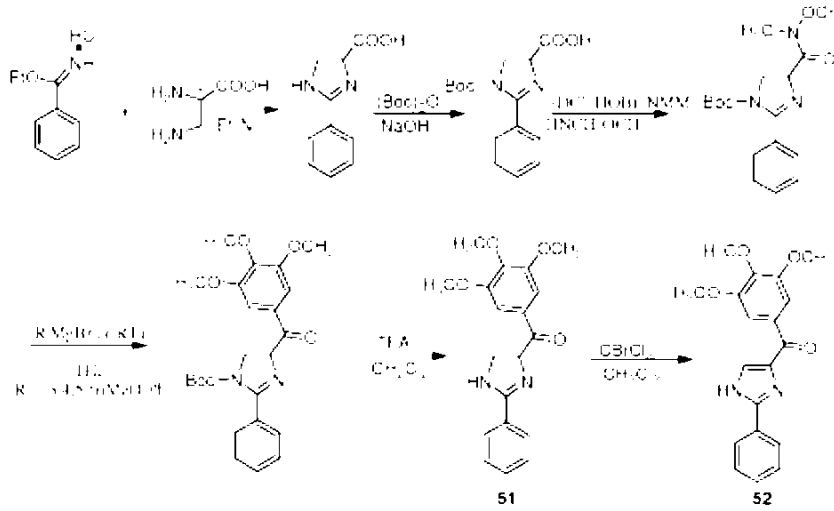
Şema 7



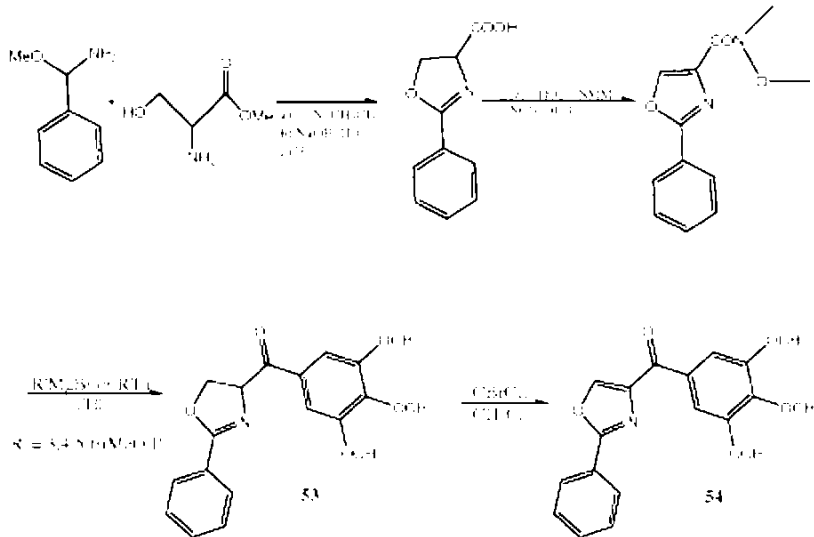
Bileşikler ayrıca farklı aromatik halkalarla değiştirilen trimetoksifenil grubu, doymuş veya doymamış alkoller ve burada açıldığında gibi çeşitli heterosiklik gruplarla hazırlanacaktır. Bu, farklı Grignard aydınlatıcıları kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu analoglar en iyi aktiviteye, en düşük toksisiteye ve prostat kanseri, melanom ve diğer kanserler için metabolik stabiliteye sahip "C" halkasının optimizasyonuna olanak sağlayacaktır

- Merkezi tiyazolin ve tiyazol halkalarının karşılaşılan imidazolin(51), imidazol (52), oksazolin (53) ve oksazol (54) halka sistemleriyle değiştirilmesi ayrıca gerçekleştirilecektir. Etil benzimidat hidroklorür tuzu imidazol halka sistemini vermek için 2,3-diaminopropanoik asitle reaksiyona sokuldu (bakınız aşağıdaki Şema 8A). (Hsu ve ark., J. Med. Chem. 23(11), 1232-1235 (1980)). İmidazolinlerin dehidrojenasyonu istenen imidazol bileşiklerini verecektir.
- Oksazolinler fenil imino eterin bir baz olarak trietilamin kullanılarak serin esterle yoğunlaşmasıyla göre hazırlanabilir(bakınız aşağıdaki 8B şeması) (Meyer ve ark., Tetrahedron: Asymmetry 14:2229-2238 (2003)). Oksazolinlerin dehidrojenasyonu istenen oksazol bileşiklerini verecektir.

Şema 8A



Şema 8B



Bileşikler 8a-8z'nin optik olarak saf izomerleri ayrıca tiyazolinin 4-pozisyonunda kiralitesinin önemini araştırmak için hazırlanacaktır. Bu durum korunmuş D- veya L-sisteinden kiral ara ürün ketonlar sentezlemek için D- veya L-Sistein kullanılarak gerçekleştirilecektir. Ara ürün ketonların benzonitrillere yoğunlaşması R- veya S- tiyazolin izomerleri sağlayacaktır. Tiyazoller dehidrojenasyon aracılığıyla hazırlanabilir.

- 10 Tiyazolin karboksilik asit amidlerin, yapıları üzerine önceki etkilerinden tiyazolidin halkasının C-2 pozisyonundaki fenil üzerinde ornatarak tersine elektronik etkileri prostat kanser hücre hatları üzerinde önemli farklılıkla sonuçlandı. Çeşitli ikame edilmiş benzonitril reaktantlardan farklı aromatik halka ornatarak tiyazolin halkasındaki C-2 pozisyonunun

halka ornatılarda elektron çekilmesini ve elektron bağlayarak indüklemek için türevler ayrıca hazırlanmıştır (örneğin, 4-dimetilamino-benzonitril, 3-hidroksibenzonitril, 4-metoksibenzonitril, 3,4-dimetoksibenzonitril, 3,4,5-trimetoksibenzonitril, 4-asetamidobenzonitril, 4-florobenzonitril, 4-bromobenzonitril, 4-nitrobenzonitril, 4-siyanobenzonitril, 3,5-diflorobenzonitril, 4-metilbenzonitril, 3-bromo-4-florobenzonitril, 2,6-diklorobenzonitril, fenilbenzonitril, indolenitril ve ikame edilmiş indolilnitrils, piridin-nitril ve ikame edilmiş piridinilnitril, furan-nitril ve ikame edilmiş furanilnitril), C-2 fenilin, indolilin, furanilin, tiyofen-ilin ve piridinil grupları en iyi ornatılar meydana gelen analogları taranmasından sonra bulunabilir.

10

15

20

25

30

35