



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 214 404** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 277/48, A 61 K 31/427,**
A 61 P 35/00, 19/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

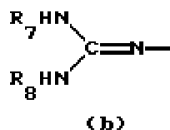
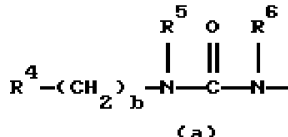
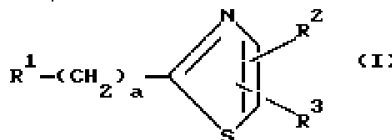
(21), (22) Заявка: 2001113285/04, 15.10.1999
(24) Дата начала действия патента: 15.10.1999
(30) Приоритет: 22.10.1998 EP 98119985.4
(43) Дата публикации заявки: 20.05.2003
(46) Дата публикации: 20.10.2003
(56) Ссылки: WO 96/22966 A, 01.08.1996. EP 0445796 A, 11.09.1991. EP 0417751 A, 20.03.1991. SU 1153829 A, 30.04.1985.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 22.05.2001
(86) Заявка РСТ: EP 99/07824 (15.10.1999)
(87) Публикация РСТ: WO 00/24724 (04.05.2000)
(98) Адрес для переписки: 101000, Москва, М.Златоустинский пер., д.10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. М.В. Колесниковой

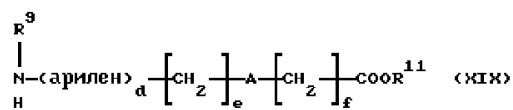
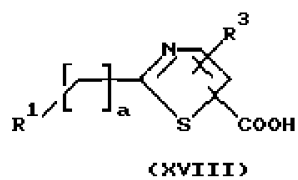
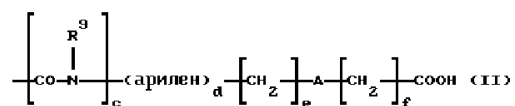
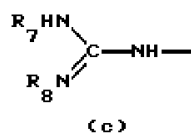
(71) Заявитель:
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)
(72) Изобретатель: АЛИГ Лео (CH),
ХИЛЬПЕРТ Курт (CH), ВЕЛЛЕР Томас (CH)
(73) Патентообладатель:
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)
(74) Патентный поверенный:
Веселицкая Ирина Александровна

(54) **ТИАЗОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ**

(57) Изобретение относится к новым тиазольным производным формулы (I), где R¹ обозначает (a), (b) или (c), R² обозначает (II), R³ обозначает водород, низший алкил; R⁴ обозначает фенил; R⁵-R⁸ обозначают водород; R⁹ обозначает водород; R¹⁰ обозначает водород, фенил; A обозначает кислород, -CH=CH- и т. д.; арилен представляет собой фенилен или замещенный фенилен, где заместители выбраны из алкокси и т.д.; символы от a до f равны нулю или обозначают целые положительные числа, и т.д.; и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры. Способ получения соединения формулы I путем взаимодействия соединения формулы (XVIII) с амином формулы (XIX). Фармацевтическая композиция, обладающая действием антагониста рецептора витронектина, содержащая в качестве действующего вещества соединение формулы (I) и терапевтически инертный носитель.

Технический результат - получение новых соединений, обладающих действием антагониста рецептора витронектина. 3 с. и 12 з.п. ф-лы, 2 табл.





RU 2214404 C2

RU 2214404 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 214 404** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 277/48, A 61 K 31/427,**
A 61 P 35/00, 19/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

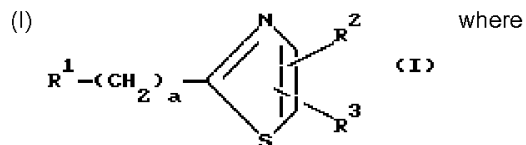
(21), (22) Application: 2001113285/04, 15.10.1999
(24) Effective date for property rights: 15.10.1999
(30) Priority: 22.10.1998 EP 98119985.4
(43) Application published: 20.05.2003
(46) Date of publication: 20.10.2003
(85) Commencement of national phase: 22.05.2001
(86) PCT application:
EP 99/07824 (15.10.1999)
(87) PCT publication:
WO 00/24724 (04.05.2000)
(98) Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., d.10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov. M.V.
Kolesnikovoj

(71) Applicant:
F.KhOFFMANN-LJa ROSH AG (CH)
(72) Inventor: ALIG Leo (CH),
KhIL'PERT Kurt (CH), VELLER Tomas (CH)
(73) Proprietor:
F.KhOFFMANN-LJa ROSH AG (CH)
(74) Representative:
Veselitskaja Irina Aleksandrovna

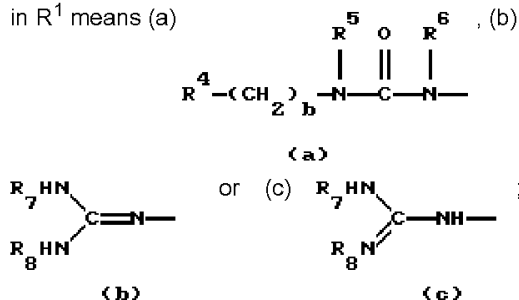
(54) THIAZOLE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

(57) Abstract:

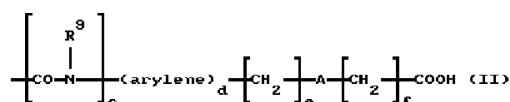
FIELD: organic chemistry, chemical technology, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to novel thiazole derivatives of the formula



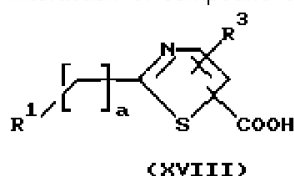
in R¹ means (a)



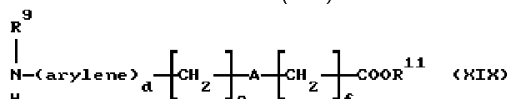
R² means (II)



; R³ means hydrogen atom, lower alkyl; R⁴ means phenyl; R⁵-R⁸ mean hydrogen atom; R⁹ means hydrogen atom, phenyl; A means oxygen atom, -CH=CH- and so on; arylene represents phenylene or substituted phenylene where substituents are taken among alkoxy-group and so on; symbols from a to f = 0 or mean whole positive figures, and so on; and to their pharmaceutically acceptable salts and esters. Invention relates also to method for preparing compound of the formula (I) by interaction of compound of the formula (XVIII) with amine of the



formula (XIX)



RU 2 214 404 C2

RU 2 214 404 C2

. Invention relates also to pharmaceutical composition eliciting effect of antagonist of vitronectin receptor and containing compound of the formula (I) as an active substance and therapeutically inert carrier.

Invention provides preparing novel compounds eliciting effect of antagonist of vitronectin receptor. EFFECT: improved preparing method, valuable medicinal properties of compounds. 15 cl, 1 tbl, 21 ex

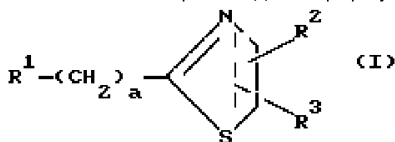
RU 2 2 1 4 4 0 4 C 2

RU ? 2 1 4 4 0 4 C 2

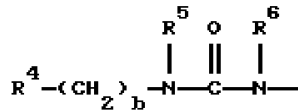
Текст описания в факсимильном виде (см. графическую часть)е

Формула изобретения:

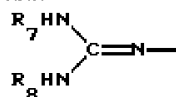
1. Тиазольные производные формулы (I)



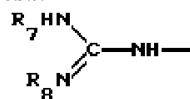
где R¹ обозначает



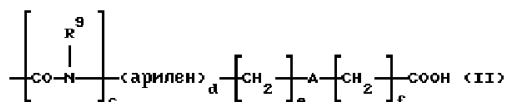
или



или



R² обозначает



R³ обозначает водород или низший алкил;

R⁴ обозначает фенил;

R⁵ и R⁶ обозначают водород;

R⁷ и R⁸ обозначают водород;

R⁹ обозначает водород;

R¹⁰ обозначает водород или фенил;

A обозначает кислород, -CH=CH- или



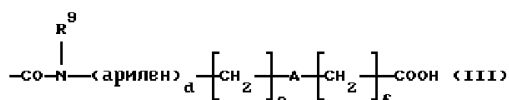
арилен представляет собой фенилен или замещенный фенилен, где заместители выбраны из алкокси, карбокси и группы -CO-O-CH₂-CO-O-алкил;

символы от a до f равны нулю или обозначают целые положительные числа, при этом a имеет значения от 0 до 2; b имеет значения от 0 до 4; c и d равны 0 или 1 при условии, что c и d одновременно не равны 0; e имеет значения от 0 до 5 при условии, что e не равно 0, если d равно 0, и e имеет значения от 0 до 3, если A обозначает -CH=CH-; и f имеет значения от 0 до 3 при условии, что f не равно 0, если A обозначает кислород, серу или



и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

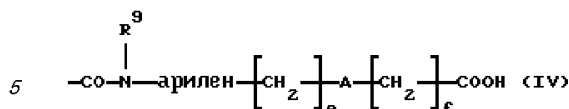
2. Соединения по п.1, где R² обозначает



и R⁹, A, d-f имеют значения, указанные в п.1.

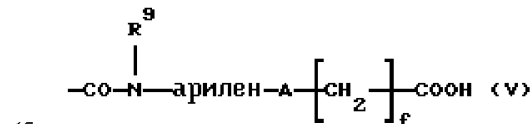
3. Соединения по п.1 или 2, где

R² обозначает



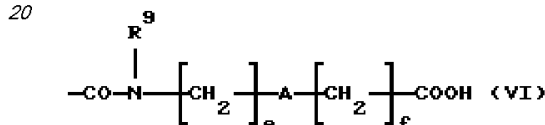
и R⁹, A, e и f имеют значения, указанные в п.1.

4. Соединения по любому из пп.1-3, где R² обозначает



и R⁹, A и f имеют значения, указанные в п.1.

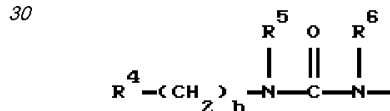
5. Соединения по п.1 или 2, где R обозначает



e равно 1-5 и R⁹, A и f имеют значения, указанные в п.1.

6. Соединения по любому из пп.1-5, где A обозначает кислород или -CH=CH-.

7. Соединения по любому из пп.1-6, где R¹ обозначает



8. Соединения по пп.1-7, где арилен представляет собой мета- или парафенилен или замещенный мета- или парафенилен, причем заместители фенилена, описанные ранее при определении R², находятся в мета- или в пароположении по отношению друг к другу и замещенный фенилен несет в кольцо дополнительный заместитель, выбранный из ряда, включающего алкокси, карбокси или -CO-O-CH₂-CO-O-алкил.

9. Соединения по любому из пп. 1-8, где R³ связан с положением 4 и R³ связан с положением 5 тиазольного кольца.

10. Соединения по любому из пп.1-9, выбранные из ряда, включающего этил(4-{[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}фенокси)ацетат;

[4-{[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}фенокси]уксусную кислоту;

этил(4-{[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}-2-метоксифенокси)ацетат;

(4-{[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}-2-метоксифенокси)уксусную кислоту;

этоксикарбонилметил-5-{[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}-2-этоксикарбонил метоксибензоат;

5-{[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}-2-карбоксиметоксибензойную кислоту;

этил-(E)-3-[4-{[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}фенил]акрилат;

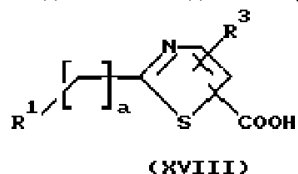
(E)-3-[4-{[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}фенил]акриловую кислоту.

11. Соединения по любому из пп.1-10, обладающие действием антагониста

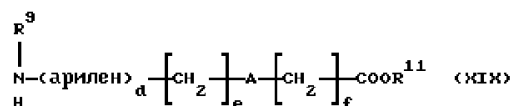
рецептора витронектина.

12. Соединения по любому из пп.1-10, предназначенные для приготовления лекарственных средств, обладающих действием антагониста рецептора витронектина.

13. Способ получения соединения формулы I, предусматривающий взаимодействие соединения формулы



с амином формулы



где R¹, R³, R⁹, a и d-f имеют значения, указанные в п.1, с равно 1 и R¹¹ обозначает алкил или аралкил.

14. Соединения по любому из пп.1-10, полученные согласно способу по п. 13.

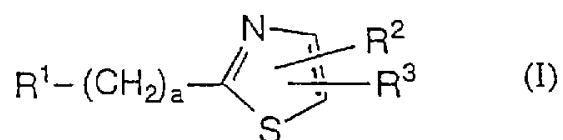
15. Фармацевтическая композиция, обладающая действием антагониста рецептора витронектина, содержащая действующее вещество и терапевтически инертный носитель, отличающаяся тем, что в качестве действующего вещества содержит соединение по любому из пп.1-10.

RU 2214404 C2

RU 2214404 C2

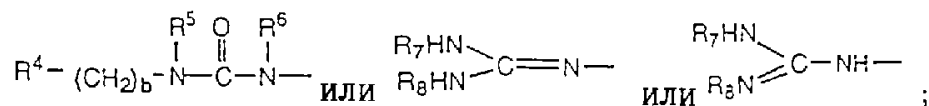
Настоящее изобретение относится к новым тиазольным производным. Производные обладают способностью ингибировать связывание адгезивных протеинов с поверхностью клеток различного типа посредством взаимодействия типа клетка-клетка и клетка-матрикс.

Настоящее изобретение относится, прежде всего, к тиазольным производным формулы (I)

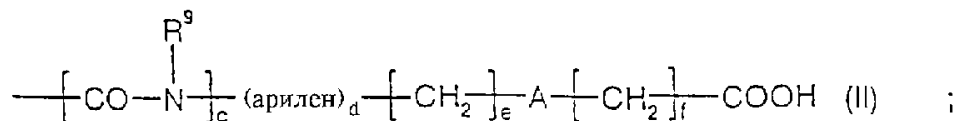


где

R¹ обозначает



R² обозначает



R³ обозначает водород, алкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил, карбокси, алкил-O-CO- или аралкил-O-CO-;

R⁴ обозначает водород, алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R⁵ и R⁶ независимо друг от друга обозначают водород, алкил, циклоалкил или гетероарил;

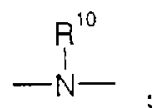
R⁷ и R⁸ независимо друг от друга обозначают водород, алкил, циклоалкил или гетероарил или

R⁷ и R⁸ вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 5-8-членное гетероциклическое кольцо, которое может нести один или несколько алкильных заместителей;

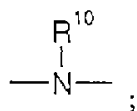
R⁹ обозначает водород, алкил или циклоалкил;

R¹⁰ обозначает водород, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклилалкил, карбоксиалкил, алкил, циклоалкил, алкил-O-CO-, аралкил-O-CO-, алкил-CO-, алкилсульфонил, арилсульфонил или гетероарилсульфонил;

A обозначает кислород, серу, -CH=CH- или



символы от a до f равны нулю или обозначают целые положительные числа, при этом a имеет значения от 0 до 2; b имеет значения от 0 до 4; c и d равны 0 или 1 при условии, что c и d одновременно не равны 0; e имеет значения от 0 до 5 при условии, что e не равно 0, если d равно 0, и e имеет значения от 0 до 3, если A обозначает -CH=CH-; и f имеет значения от 0 до 3 при условии, что f не равно 0, если A обозначает кислород, серу или



и к их фармацевтически приемлемым солям и сложным эфирам.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры являются новыми и обладают ценными фармакологическими свойствами. В частности, они ингибируют связывание адгезивных протеинов, таких как фибриноген, витронектин, фактор фон Виллебранда, фибронектин, тромбоспондин и остеопонтин, с рецепторами витронектина (VNR) (такими как, например, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$ и т.д.) на поверхности клеток различного типа. Таким образом, указанные соединения оказывают влияние на взаимодействия типа клетка-клетка и клетка-матрикс и могут применяться для лечения и профилактики заболеваний, опосредуемых нарушением функции связывания адгезивных протеинов с рецепторами витронектина. В частности, они могут применяться в качестве антагонистов рецептора витронектина для профилактики или лечения неоплазм, метастазов опухоли, роста опухоли, остеопороза, болезни Педжета, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, рестеноза, вызванного операцией на сосудах, псориаза, артрита, фиброза, почечной недостаточности, а также инфекций, вызванных вирусами, бактериями или грибами.

Объектами настоящего изобретения являются соединения формулы I и указанные выше их соли и сложные эфиры per se, а также их применение в качестве действующих веществ, обладающих терапевтической активностью, способ получения указанных соединений, промежуточные продукты, фармацевтические композиции, лекарственные средства, содержащие указанные соединения, их соли или сложные эфиры, применение указанных соединений, сольватов и солей для профилактики и/или лечения заболеваний, прежде всего для лечения или профилактики, например, неоплазм, метастазов опухоли, роста опухоли, остеопороза, болезни Педжета, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, рестеноза, вызванного операцией на сосудах, псориаза, артрита, фиброза, почечной недостаточности, а также инфекций, вызванных вирусами, бактериями или грибами, и применение указанных

соединений и их солей для приготовления лекарственных средств, предназначенных для лечения или профилактики, например, неоплазм, метастазов опухоли, роста опухоли, остеопороза, болезни Педжета, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, рестеноза, вызванного операцией на сосудах, псориаза, артрита, фиброза, почечной недостаточности, а также инфекций, вызванных вирусами, бактериями или грибами.

В контексте настоящего описания понятие "алкил" индивидуально или в сочетании обозначает алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-8 атомов углерода, предпочтительно алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-4 атома углерода. Примерами C_1 - C_8 алкильных групп с прямой или разветвленной цепью, являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, изомеры пентила, изомеры гексила, изомеры гептила и изомеры октила, предпочтительными являются метил, этил, изопропил и трет-бутил.

Понятие "циклоалкил" индивидуально или в сочетании обозначает циклоалкильное кольцо, содержащее 3-8 атомов углерода, предпочтительно циклоалкильное кольцо, содержащее 3-6 атомов углерода. Примерами C_3 - C_8 циклоалкила являются циклопропил, метилциклопропил, диметилциклопропил, циклобутил, метилциклобутил, циклопентил, метилциклопентил, циклогексил, метилциклогексил, диметилциклогексил, циклогептил и циклооктил, предпочтительно циклопентил и наиболее предпочтительно циклопентил.

Понятие "алкокси" индивидуально или в сочетании обозначает группу простого алкилового эфира, в которой алкильный фрагмент имеет указанные выше значения, такую как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси, предпочтительно метокси и этокси.

Понятие "арил" индивидуально или в сочетании обозначает фенильную или нафтильную группу, которая необязательно несет один или несколько заместителей, выбранных независимо друг от друга из ряда, включающего алкил, алкокси, галоген, карбокси, алкоксикарбонил, аминокарбонил, гидроксид, амино, нитро и т.п., такую как фенил, пара-толил, 4-метоксифенил, 4-трет-

бутоксифенил, 4-фторфенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-гидроксифенил, 1-нафтил, 2-нафтил. Предпочтительными являются алкоксифенилы и хлорфенилы, прежде всего, фенил и орто-, мета- и парамонохлорфенилы, предпочтительно пара- и метаклорфенил и пара- и метаметоксифенил. Наиболее предпочтительным является фенил.

Понятие "арилокси" индивидуально или в сочетании обозначает группу формулы -О-арил, где арильный фрагмент имеет указанные выше значения.

Понятие "аралкил" индивидуально или в сочетании обозначает алкильную или циклоалкильную группу как она определена выше, в которой один атом водорода замещен арильной группой как она определена выше, такую как, например, бензил, 2-фенилэтил и т.п., предпочтительно бензил.

Понятие "аралкокси" индивидуально или в сочетании обозначает аралкильную группу как она определена выше, в которой один атом водорода в алкильном фрагменте замещен атомом кислорода, имеющим свободную валентность. Предпочтительной является бензилоксигруппа.

Понятие "арилен" индивидуально или в сочетании обозначает фениленовую или нафтиленовую группу, которая необязательно несет один или несколько заместителей, выбранных из ряда, включающего алкил, циклоалкил, галоген, гидроксид, амино, нитро, арилокси, аралкокси, алкоксиалкокси и предпочтительно алкокси, карбокси и -CO-O-CH₂-CO-O-алкил. Примерами являются орто-, мета- или парафенилен, толилены, метоксифенилены, трет-бутоксифенилены, фторфенилены, хлорфенилены, гидроксифенилены, нафтилены, бензилоксифенилены и т.д. Предпочтительными являются мета- и парафенилены, где заместители фенилена, соответствующие указанным ранее при определении R², находятся в мета- или паразамещении по отношению друг к другу, и где, кроме того, в ариленовом кольце могут присутствовать один или несколько заместителей, выбранных из ряда, включающего алкил, циклоалкил, галоген, гидроксид, амино, арилокси и алкоксиалкокси, предпочтительно алкокси, карбокси и -CO-O-CH₂-CO-O-алкил. Особенно предпочтительными являются мета- и парафенилен, несущие один из указанных выше заместителей в фениленовом кольце и в этом случае наиболее предпочтительными являются мета- и парафенилены, несущие в фениленовом кольце метокси, карбокси или

-CO-O-CH₂-CO-O-этил. Наиболее предпочтительными являются мета- и парафенилены.

Понятие "гетероцикл" индивидуально или в сочетании обозначает насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический 5-10-членный гетероцикл, который содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. При необходимости он может быть замещен на одном или нескольких атомах углерода галогеном, алкилом, алкокси-, оксогруппой и т.д., и/или на вторичном атоме азота (т.е. -NH-) алкилом, циклоалкилом, алкоксикарбонилем, алканойлом, фенилом или фенилалкилом или на третичном атоме азота (т.е. =N-) предпочтительно оксидогруппой, галогеном, алкилом, циклоалкилом и алкоксигруппой. Примерами гетероциклических групп являются пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролил, имидазолил (например, имидазол-4-ил, 1-бензилоксикарбонилимидазол-4-ил), пиразолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, гексагидропиримидинил, фурил, тиенил, тиазолил, оксазолил, тиазолил, индолил (например, 2-индолил), хинолил (например, 2-хинолил, 3-хинолил, 1-оксидо-2-хинолил), изохинолил (например, 1-изохинолил, 3-изохинолил), тетрагидрохинолил (например, 1,2,3,4-тетрагидро-2-хинолил), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил (например, 1,2,3,4-тетрагидро-1-оксоизохинолил) и хиноксалинил. Предпочтительными являются 5-6-членные кольца, прежде всего, пиперидил и пиридил.

Понятие "гетероарил" индивидуально или в сочетании обозначает ароматические соединения, подпадающие под определение "гетероцикл", которые могут нести указанные в этом определении заместители. Предпочтительными являются 5- и 6-членные кольца, прежде всего пиридил.

Понятие "амино" индивидуально или в сочетании обозначает первичную, вторичную или третичную аминогруппу, связанную через атом азота с вторичной аминогруппой, несущей алкильный или циклоалкильный заместитель, и третичной аминогруппой, несущей два одинаковых или различных алкильных или циклоалкильных заместителя, или где два заместителя азота вместе образуют кольцо, такую как, например, -NH₂, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, метилэтиламино, пирролидин-1-ил или

пиперидино и т.д., предпочтительно амино-, диметиламино- и диэтиламиногруппу, прежде всего первичную аминогруппу.

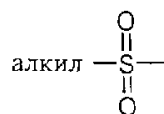
Понятие "галоген" обозначает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор.

Понятие "алкил-О-СО-" обозначает группу сложного алкилового эфира, в которой алкильный фрагмент имеет указанные выше значения. В этом случае предпочтительными являются сложный метиловый эфир, сложный этиловый эфир, сложные эфиры изомеров пропила и сложные эфиры изомеров бутила. Наиболее предпочтительными являются группы сложного метилового эфира и сложного этилового эфира.

Понятие "аралкил-О-СО-" обозначает группу сложного аралкилового эфира, в которой алкильный фрагмент имеет указанные выше значения. В данном случае предпочтительной является группа сложного бензилового эфира.

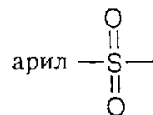
Понятие "гетероциклилалкил" обозначает алкильную группу как она определена выше, в которой атом водорода замещен гетероциклильной группой. Примерами таких гетероциклилалкилов являются пиридилметил, 1-пиридилэтил и 2-пиридилэтил.

Понятие "алкилсульфонил" обозначает группу



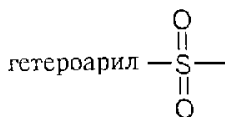
в которой алкильный фрагмент имеет указанные выше значения. Предпочтительными "алкилсульфонилами" являются метилсульфонил, этилсульфонил, изомеры пропилсульфонила и изомеры бутилсульфонила.

Понятие "арилсульфонил" обозначает группу



где арильный фрагмент имеет указанные выше значения. Предпочтительными арилсульфонилами являются фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил, 2-нафтилсульфонил и 2-мезитиленсульфонил.

Понятие "гетероарилсульфонил" обозначает группу

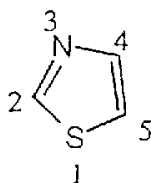


где гетероарильный фрагмент имеет указанные выше значения. Предпочтительными гетероарилсульфонилами являются 2-тиофенсульфонил и 3,5-диметилизоксазол-4-сульфонил.

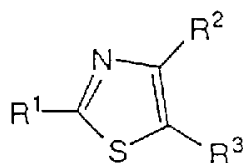
Понятие "алкил-СО-" обозначает алкилкарбонильную группу, где алкильный фрагмент имеет указанные выше значения. Предпочтительными примерами являются метил- и этилкарбонил.

Примерами физиологически приемлемых солей соединений формулы I являются соли с физиологически совместимыми минеральными кислотами, такими как серная кислота, фосфорная кислота или предпочтительно соляная кислота; или с органическими кислотами, такими как метансульфоновая кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота или салициловая кислота. Соединения формулы I, имеющие свободную карбоксигруппу, также могут образовывать соли с физиологически совместимыми основаниями. Примерами таких солей являются соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, аммонийные и алкиламмонийные соли, такие как Na-, K-, Ca- или тетраметиламмонийная соль. Соединения формулы I также могут находиться в форме цвиттерионов.

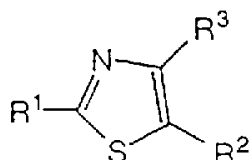
Согласно используемой в настоящем описании номенклатуре кольцевые атомы в тиазольном кольце нумеруются следующим образом:



при этом заместитель R^1 связан с положением 2 и заместители R^2 связаны с положением 4 и R^3 связан с положением 5:



или R^2 связан с положением 5 и R^3 связан с положением 4 тиазольного кольца:

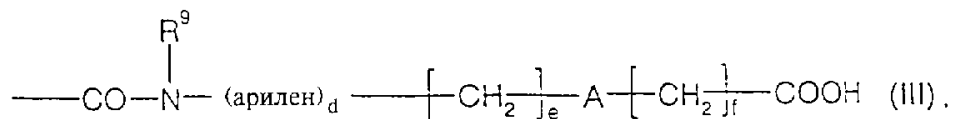


В объем изобретения специально включены фармацевтически приемлемые производные соединений формулы I. Например, группы COOH в R^2 могут быть этерифицированы. Примерами пригодных сложных эфиров являются алкильные и аралкильные сложные эфиры. Предпочтительными сложными эфирами являются метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый, бензиловый и (R/S)-1-((изопропоксикарбонил)окси)этиловый сложные эфиры. Наиболее предпочтительными являются сложные этиловые эфиры и сложные эфиры изомеров бутана.

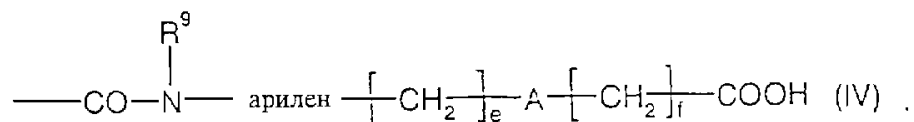
Соединения формулы I также могут быть сольватированы, например, гидратированы. Гидратация может быть осуществлена в процессе производства или может происходить, например, вследствие гигроскопических свойств первоначально безводного соединения формулы I (гидратация).

Соединения формулы I могут содержать несколько асимметричных центров и могут существовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистых диастереоизомеров, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов.

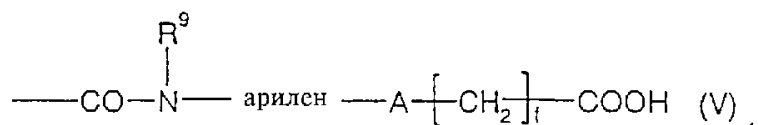
Примерами предпочтительных соединений формулы (I) являются соединения, в которых R^2 обозначает



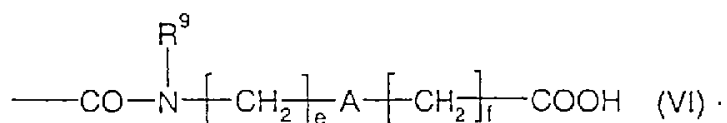
Также предпочтительными являются указанные выше соединения формулы (I), в которых R^2 обозначает



Также предпочтительными соединениями формулы (I) являются соединения, в которых R^2 обозначает

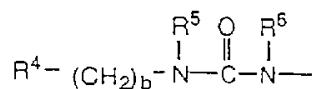


Кроме того, к предпочтительным соединениям относятся соединения, в которых R^2 обозначает



Предпочтительными являются соединения формулы (I), в которых А обозначает кислород или ---CH=CH--- . Наиболее предпочтительно А обозначает кислород.

Кроме того, к предпочтительным соединениям, описанным выше, относятся соединения, в которых R^1 обозначает



Кроме того, предпочтительными соединениями формулы (I) являются соединения, в которых арилен представляет собой фенилен или замещенный

фенилен, при этом замещенный фенилен несет один или несколько заместителей, предпочтительно один заместитель, выбранный из ряда, включающего аралкокси, галоген, алкоксиалкокси и, прежде всего алкокси, карбокси или $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-$ алкил.

Особенно предпочтительными являются указанные выше соединения формулы (I), в которых арилен представляет собой мета- или парафенилен или замещенный мета- или парафенилен, причем заместители фенилена, описанные ранее при определении R^2 , находятся в мета- или в паразождении по отношению друг к другу и замещенный фенилен несет в кольце дополнительный заместитель, выбранный из ряда, включающего алкокси, карбокси или $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-$ алкил, и, в частности, из ряда, включающего метокси, карбокси или $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-$ этил. Наиболее предпочтительными являются указанные выше соединения формулы (I), в которых арилен представляет собой незамещенный фенилен и, прежде всего, незамещенный мета- или парафенилен.

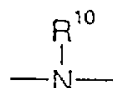
Группа предпочтительных соединений формулы (I) включает соединения, в которых R^3 обозначает водород, алкил, циклоалкил или фенил. Среди них наиболее предпочтительными соединениями являются соединения, в которых R^3 обозначает водород или алкил.

Еще одна группа предпочтительных соединений формулы (I) включает соединения, в которых R^4 обозначает водород, алкил, циклоалкил или фенил, причем наиболее предпочтительными являются соединения, в которых R^4 обозначает водород или фенил.

Также предпочтительными являются указанные выше соединения формулы (I), в которых R^5 , R^6 , R^7 и R^8 обозначают водород или R^5 и R^6 оба обозначают водород и R^7 и R^8 вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо. Среди них наиболее предпочтительными являются соединения, в которых R^5 , R^6 , R^7 и R^8 обозначают водород.

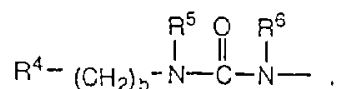
Следующая группа предпочтительных соединений формулы (I) включает соединения, в которых R^9 обозначает водород или циклоалкил. Наиболее предпочтительными являются соединения, в которых R^9 обозначает водород.

Предпочтительными соединениями формулы (I), в которых A обозначает



являются соединения, в которых R^{10} обозначает алкил или циклоалкил и, прежде всего соединения, в которых R^{10} обозначает водород. Наиболее предпочтительными являются соединения, в которых R^{10} обозначает фенил.

Предпочтительными соединениями являются соединения формулы (I), в которых R^2 связан с положением 4 и R^3 связан с положением 5 тиазольного кольца. Среди них наиболее предпочтительными являются соединения, в которых R^2 связан с положением 4 и R^3 связан с положением 5 тиазольного кольца и R^1 обозначает



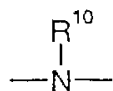
Также предпочтительными являются соединения формулы (I), в которых a равно 1. Наиболее предпочтительными являются соединения, в которых a равно 0.

Также предпочтительными являются соединения формулы (I), в которых b равно 0-2 и наиболее предпочтительными являются соединения, в которых b равно 1.

Кроме того, предпочтительными являются соединения формулы (I), в которых e равно 0-4. Наиболее предпочтительными являются соединения, в которых e равно 3 и d равно 0.

Также предпочтительными являются соединения формулы (I), в которых e равно 0 и d равно 1.

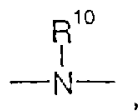
Еще одна группа предпочтительных соединений включает соединения формулы (I), в которых f равно 1 и A обозначает кислород, серу или



и, прежде всего соединения, в которых A обозначает кислород.

Также предпочтительными являются соединения формулы (I), в которых f равно 0 и A обозначает $-CH=CH-$.

Кроме того, предпочтительными являются соединения формулы (I), в которых А обозначает



R¹⁰ обозначает фенил, с равно 1 и е равно 0.

Примерами предпочтительных соединений формулы I являются:

бутил {3- [(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино] пропокси} ацетат;

гидрохлорид [3- [(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино] пропокси] уксусной кислоты;

этил {4- [(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино] фенокси} ацетат;

гидрохлорид [4- [(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино] фенокси] уксусной кислоты;

бутил {3- [(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино] фенокси} ацетат;

[3- [(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино] фенокси] уксусная кислота;

этил {4- [(2-гуанидинотиазол-4-карбонил)амино] фенокси} ацетат;

гидрохлорид [4- [(2-гуанидинотиазол-4-карбонил)амино] фенокси] уксусной кислоты;

этил {4- [(2-гуанидинотиазол-5-карбонил)амино] фенокси} ацетат;

гидрохлорид [4- [(2-гуанидинотиазол-5-карбонил)амино] фенокси] уксусной кислоты;

этил (4- { [2- (3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} фенокси) ацетат;

[4- { [2- (3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} фенокси] уксусная кислота;

этил (4- { [2- (3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} -2-метоксифенокси) ацетат;

(4- { [2- (3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} -2-метоксифенокси) уксусная кислота;

этоксикарбонилметил-5- { [2- (3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} -2-этоксикарбонилметоксибензоат;

5- {[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} -2-карбоксиметокси-бензойная кислота;

этил-(Е)-3-[4-[[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино]фенил]акрилат;

(Е)-3-[4-[[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино]фенил]акриловая кислота;

и

метил [(4- {[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} фенил) фениламино]ацетат.

Среди этих соединений наиболее предпочтительными являются следующие соединения:

этил(4- {[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} фенокси)ацетат;

[4-[[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино] фенокси]уксусная кислота;

этил(4- {[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} -2-метоксифенокси)ацетат;

(4- {[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} -2-метоксифенокси)уксусная кислота;

этоксикарбонилметил-5- {[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} -2-этоксикарбонилметоксибензоат;

5- {[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} -2-карбоксиметокси-бензойная кислота;

этил-(Е)-3-[4-[[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино]фенил]акрилат;

(Е)-3-[4-[[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино]фенил]акриловая кислота.

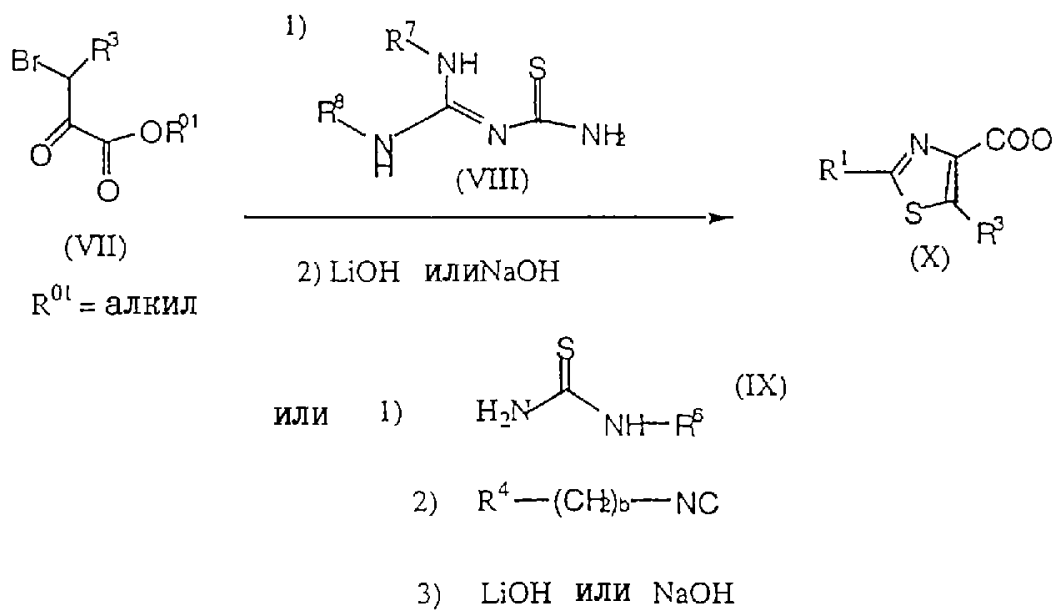
Способы получения соединений формулы I также являются объектом изобретения. В каждом случае способы основаны на взаимодействии тиазольного производного, представляющего собой основную тиазольную структуру, с реакционноспособным реагентом, представляющим собой заместитель R² или его реакционноспособный компонент и/или производное.

Для получения соответствующей основной тиазольной структуры могут использоваться приведенные ниже схемы, при этом заместители и индексы, использованные в приведенных ниже схемах, имеют указанные выше значения, если не указано иное.

Пригодные основные тиазольные структуры могут быть получены, например, способом, представленным на схеме 1a. Согласно этой схеме α -бромкетон формулы VII, такой как этилпируват, подвергают взаимодействию в растворителе, таком как этанол, с производным тиомочевины формулы VIII, таким как 2-имино-4-тиобиурет, при повышенной температуре (J. Med. Chem. 34, 914, 1991). Путем последующего омыления сложноэфирной группы с помощью основания, такого как водный раствор NaOH или KOH, получают производное тиазол-4-карбоновой кислоты типа X (Схема 1a).

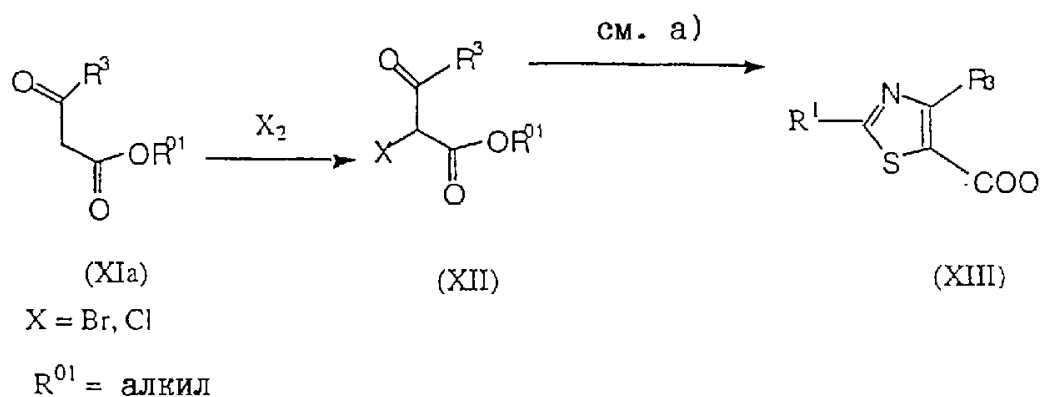
В одном из вариантов способа используют необязательно замещенную тиомочевину формулы IX, которую после циклизации с образованием тиазола подвергают взаимодействию с изоцианатом, таким как бензилизоцианат, в растворителе, таком как ДМФ, при комнатной температуре, после чего проводят омыление сложного эфира как описано выше.

Схема 1а



В приведенном ниже способе получения (схема 1б) используют α -галокетоны, в результате чего аналогично тому, как это описано в приведенном выше способе, получают производные тиазол-5-карбоновой кислоты типа XIII (Fargnaso 44, 1011, 1989). α -Галокетоны формулы XII получают из соответствующих β -кетозэфиров (формула XI), таких как этилбутирилацетат, этилпивалоилацетат и т.д., путем галогенирования, например, бромом, в растворителе, таком как вода, обычно при температуре 0-5°С (J. Chem. Soc. Perkin I, 1982, 162).

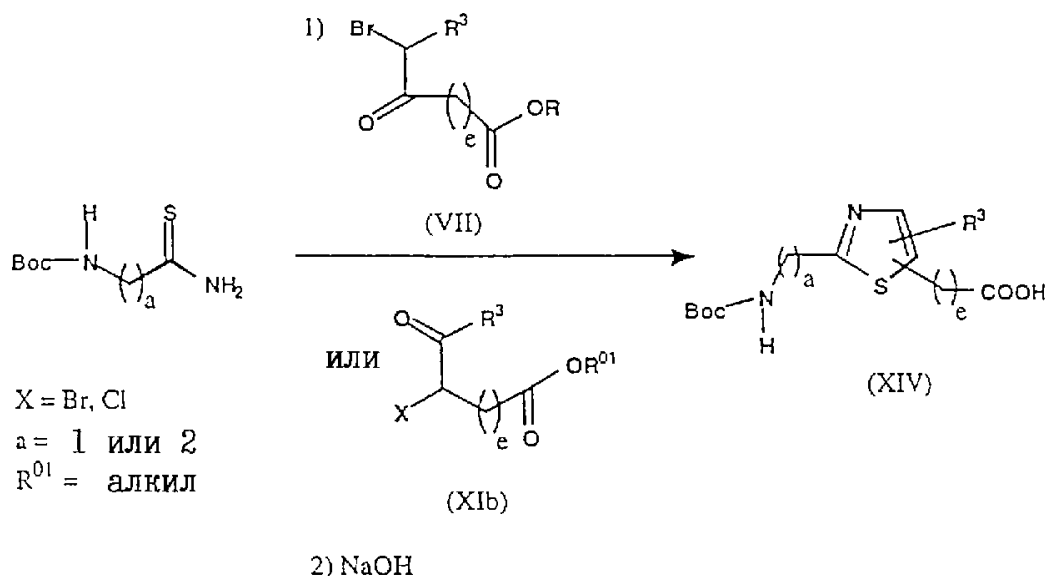
Схема 16



В другом варианте (схема 1в) основную тиазольную структуру синтезируют путем взаимодействия тиоамида, имеющего N-защищенный аминокислотный фрагмент, необязательно защищенного на атоме азота аминогруппы, такого как N-Вос-глицинтиоамид, с α -галокетоном формулы VII или XIb. Путем последующего омыления сложноэфирной группы с помощью основания как описано для схемы 1а получают производные тиазолкарбоновой кислоты формулы XIV. После удаления защитной группы они могут быть подвергнуты дальнейшей модификации, например, согласно схеме 7.

Если вместо остатка COOR^{01} в соединении XIb или XII используют остаток $((\text{CH}_2)_6\text{-NH-(защитная группа)})$, то могут быть получены аминотиазольные производные, соответствующие формуле XIII. Это же относится к схеме 1а.

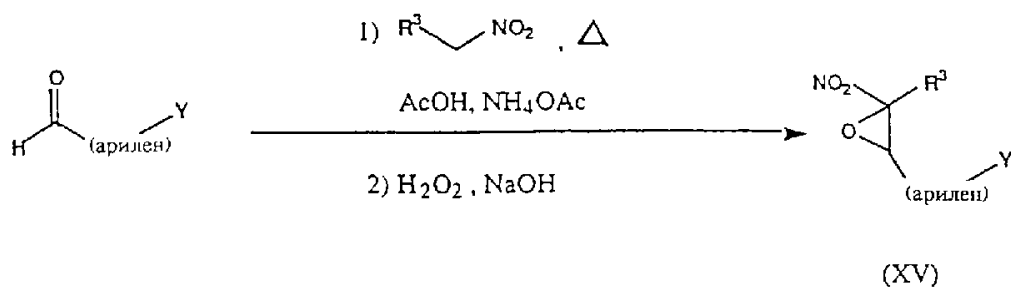
Схема 1в



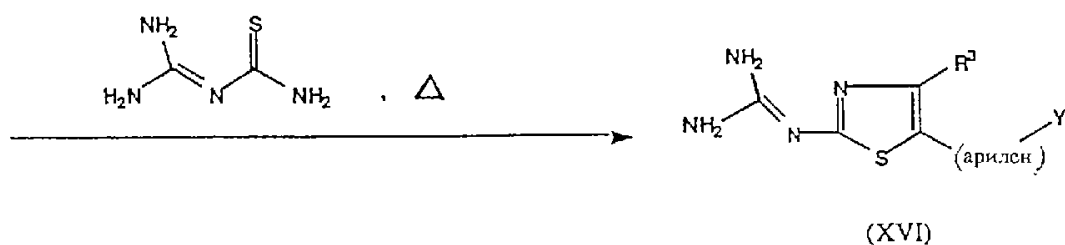
В другом варианте способа (схема 1г) замещенный бензальдегид, такой как 3-нитробензальдегид, или метил-3-формилбензоат, превращают путем взаимодействия с нитроалканом, таким как нитроэтан, в пригодном растворителе, таком как уксусная кислота, с добавлением ацетата аммония обычно при повышенной температуре, такой как температура дефлегмации, в соответствующий нитроолефин (Org. Synth. Coll. IV, 573 или Synthesis 1994, 258). Его эпоксируют с помощью окислителя, такого как перекись водорода, в пригодном растворителе, таком как вода, при добавлении водного раствора гидроксида натрия, получая нитроэпоксид формулы XV (Synthesis 1976, 53). Путем взаимодействия такого нитроэпоксида с производным тиомочевины, таким как 2-имино-4-тиобиурет, при повышенной температуре, такой как температура дефлегмации, получают арилтиазолы формулы XVI.

При использовании в описанной выше реакции другого производного тиомочевины и последующего взаимодействия с изоцианатом, таким как бензилизоцианат, в растворителе, таком как ДМФ, при комнатной температуре получают арилтиазолы формулы XVII, в которые затем обычными методами может быть введен дополнительный заместитель R⁵.

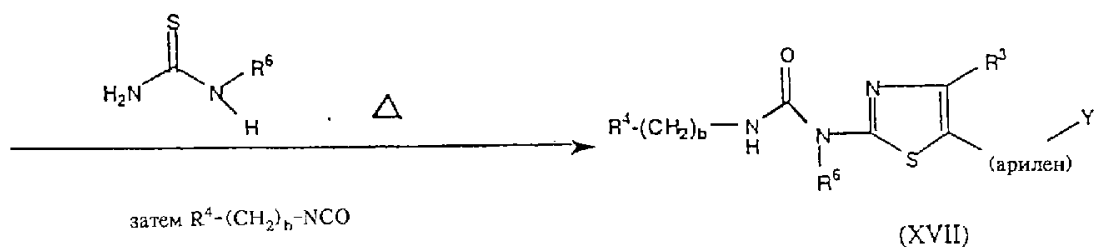
Схема 1г



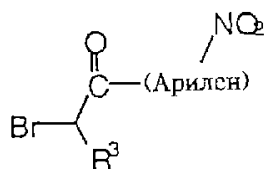
$\text{Y} = -\text{NO}_2$,
 $-\text{COOR}^{03}$,
 $-(\text{CH}_2)_c-\text{NH}-$ (защитная группа, например, Boc или CBz)
 $\text{R}^{03} = \text{алкил}$



ИЛИ



При использовании



вместо соединения XV согласно схеме 1г получают соединение, соответствующее формулам XVI и XVII, но в которых ариленовый фрагмент связан с положением 4 и R³ связан с положением 5 тиазольного кольца.

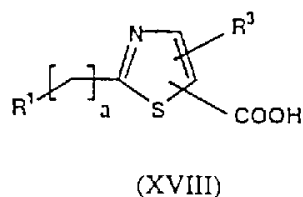
Для получения соединений, которые являются аналогичными соединениям формул XVI и XVII, но в которых индекс а отличен от нуля согласно формуле I, тиаамид, используемый согласно схеме 1в в качестве исходного продукта, может быть, например, применен вместо производного тиомочевины, используемого согласно схеме 1г.

Основные тиазольные структуры, получаемые согласно описанным выше вариантам способа, подвергают превращению с помощью последующих реакций с реакционноспособным компонентом и/или реакционноспособным производным заместителя R², получая с помощью одной стадии или нескольких стадий реакции соединение общей формулы I.

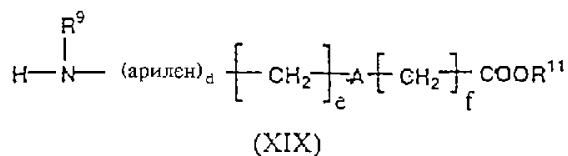
Если с равно 1, т.е. в тиазольной структуре присутствует амидная связь, то соответствующая тиазолкарбоновая кислота может быть подвергнута взаимодействию известными методами с соответствующим амином с получением соединения формулы I. В принципе можно придерживаться следующей реакционной схеме:

Согласно следующему варианту способа (схема 2) требуемый тиазол формулы I получают путем сочетания тиазолкарбоновой кислоты формулы XVIII с амином формулы XIX с использованием БОП (гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония), ГБТУ (гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония) или СДМТ (2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин) и последующего гидролиза сложноэфирной функции (см. также Z.J. Kaminski, Synthesis, 1987, 917).

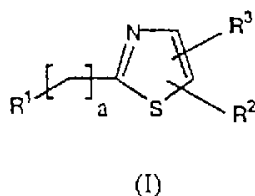
Схема 2



R^{11} = алкил, аралкил



- 1) БОП, 4-этилморфолин, ДМФ
или ГБТУ, НММ, ДМФ
или СДМТ, НММ, ТГФ
необязательно
2) гидролиз сложноэфирной функции



Если А обозначает -NH-, то эту аминофункцию следует защищать обычными защитными группами, например, Вос.

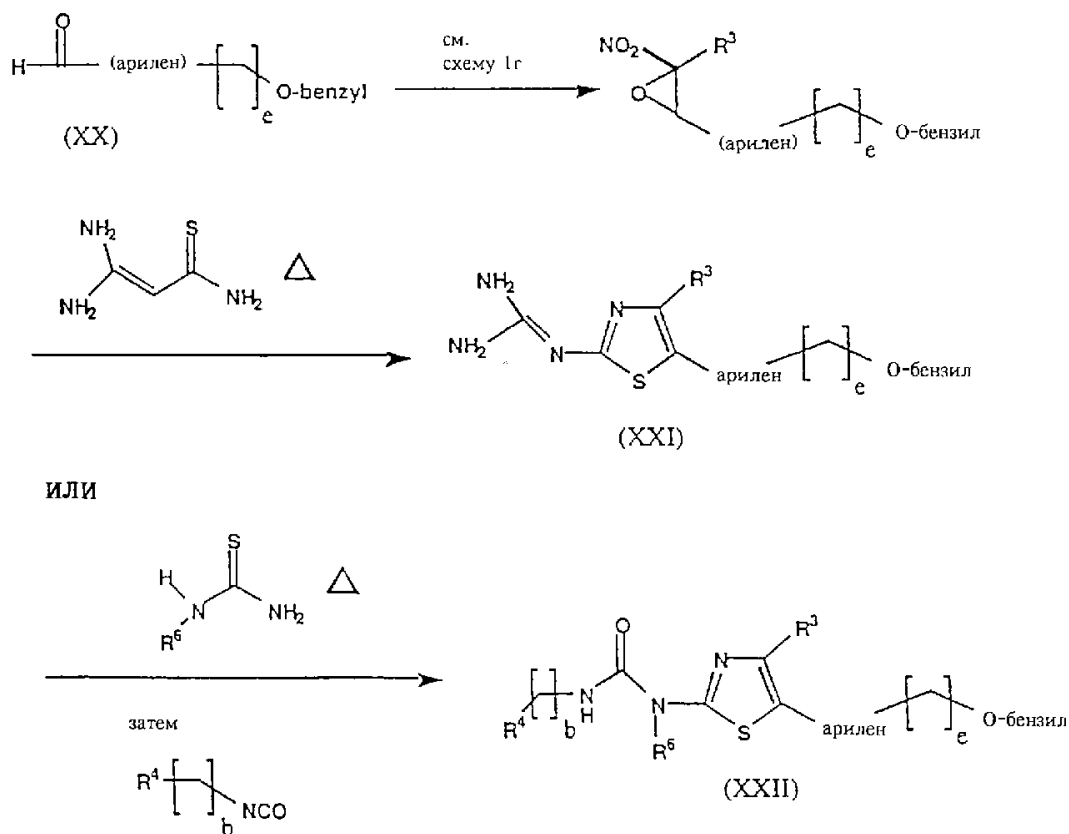
В частности, тиазолкарбоновую кислоту формулы XVIII подвергают сочетанию с амином формулы XIX с помощью обычного связывающего вещества, такого как ГБТУ, СДМТ и т.д., в присутствии основания, такого как N-метилморфолин, в растворителе, таком как ДМФ или ТГФ. Свободные соединения формулы I получают путем последующего расщепления сложного эфира сильной кислотой, такой как трифторуксусная кислота, в метиленхлориде или водной соляной кислотой, или сильным основанием, таким как NaOH.

В альтернативном варианте указанные выше соединения общей формулы I могут быть получены путем взаимодействия реакционноспособного частичного компонента амина формулы XIX и последующего присоединения еще пока отсутствующего компонента-заместителя R^2 .

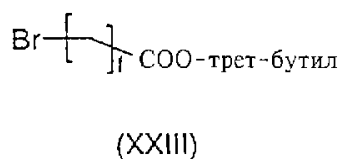
Если с равно нулю, т.е. тиазольное кольцо не имеет амидной связи, и d равно 1, для синтеза соединений формулы I применяют следующий процесс:

Если e равно нулю, основную тиазольную структуру получают аналогично схеме 1г, где Y обозначает -O-бензил (см. схему 3).

Схема 3

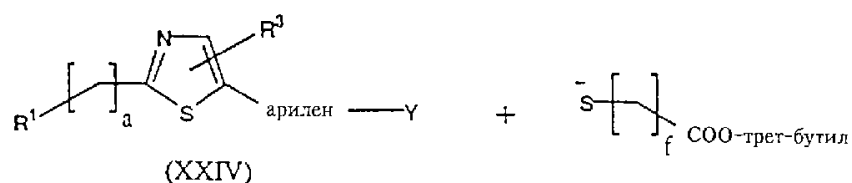


Бензильную группу отщепляют путем гидрогенолиза и, если A обозначает кислород, то образовавшийся спирт подвергают взаимодействию с галогенидом формулы XXIII



Если с равно нулю, d равно 1, e равно нулю и A обозначает серу, то применяют следующий процесс: галогенид тиазоларилена формулы XXIV подвергают взаимодействию с соответствующим тиолатом формулы XXV,

например, в присутствии медного или палладиевого катализатора в ДМФ или ДМСО.



Галогенированный арилен формулы XXIV получают согласно схеме 1г, где Y обозначает бром, хлор или йод.

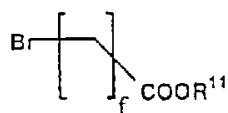
Если с равно нулю, d равно 1, e имеет значение, отличное от нуля, и A обозначает серу, используют продукты, полученные согласно схеме 3. После отщепления путем гидрогенолиза бензильной группы (H₂, Pd/C) полученный таким образом спирт превращают, например, с помощью метансульфонилхлорида или пара-толуолсульфонилхлорида в соответствующий мезилат или тозилат. Затем проводят взаимодействие с соответствующими тиолами или тиолатами в присутствии ненуклеофильного основания, например, диизопропилэтиламина.

Если с равно нулю, d равно 1, e равно нулю, и A обозначает -NR₁₀⁻, то соответствующие основные тиазольные структуры получают согласно схеме 1г, где Y обозначает NO₂. После восстановления с использованием водорода и катализатора Pd/C или никеля Ренея в спирте получают соответствующий амин.

Если R¹⁰ обозначает аралкил, алкил, циклоалкил, гетероциклилалкил или карбоксиалкил, требуемые соединения получают путем восстановительного аминирования соответствующих альдегидов в присутствии борогидридов и каталитического гидрирования (см., например, G. Verrado и др., Synthesis 1993, 121).

Если R¹⁰ обозначает арил или гетероарил, то используют основную тиазольную структуру, полученную согласно схеме 1г, где Y обозначает -NH₂. Это соединение подвергают взаимодействию с соответствующим гетероарилгалогенидом или арилгалогенидом (см. J.P. Wolfe и др., Tetrahedron Letters, 1997, 38, 6367; S.L. Buchwald и др., Tetrahedron Letters, 1997, 38, 6359; S.L. Buchwald и др., J. Org. Chem., 1997, 62, 6066; D. Ma и др., Tetrahedron Asymm., 1998, 9, 1137).

Полученные таким образом амины затем подвергают взаимодействию с соответствующими галогенидами формулы

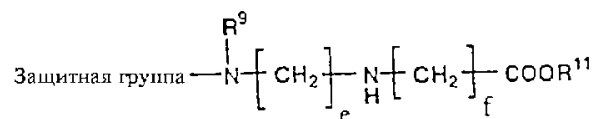


R^{11} = алкил, аралкил

в условиях реакции нуклеофильного замещения. Полученные таким образом сложные эфиры расщепляют в щелочных условиях как указано для схемы 1а.

Если R^{10} обозначает ацил или сульфонил, может быть использован следующий процесс:

Если d равно нулю, то защищенный амин формулы

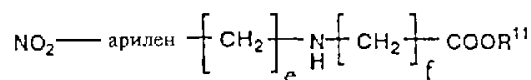


R^{11} = алкил, аралкил

Защитная группа: например, Boc или Cbz

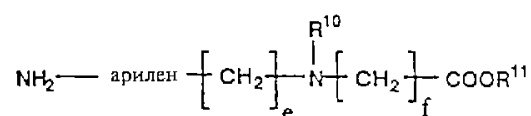
(см., например, L. Cristensen и др., Nucleic Acid Res., 1998, 26, 2735) ацилируют на свободном атоме азота хлорангидридом карбоновой кислоты или ангидридом карбоновой кислоты или сульфируют хлорангидридом сульфоновой кислоты (см., например, I.S. Weitz и др., J. Org. Chem. 1997, 62, 2527 или P.H.H. Hermkens и др., Tetrahedron, 1988, 44, 1991). После отщепления защитной группы образовавшийся амин может быть подвергнут согласно обычным методам сочетанию с тиазолкарбоновой кислотой формулы X или XIII и после гидролиза эфирной функции может быть превращен в соответствующие производные формулы I.

Если d равно 1, то соединение формулы



R^{11} - алкил, аралкил

(см. J. Kihlberg и др., Acta Chem. Scand., Ser. B, 1983, B37, 911 и A.G. Katopodis и др., Biochemistry, 1990, 29, 4541) может быть ацилировано или сульфониrowано на свободном атоме азота согласно описанным выше методам. Полученные таким образом соединения затем восстанавливают, получая соответствующие амины формулы



R^{10} - ацил, сульфонил
 R^{11} - алкил, аралкил

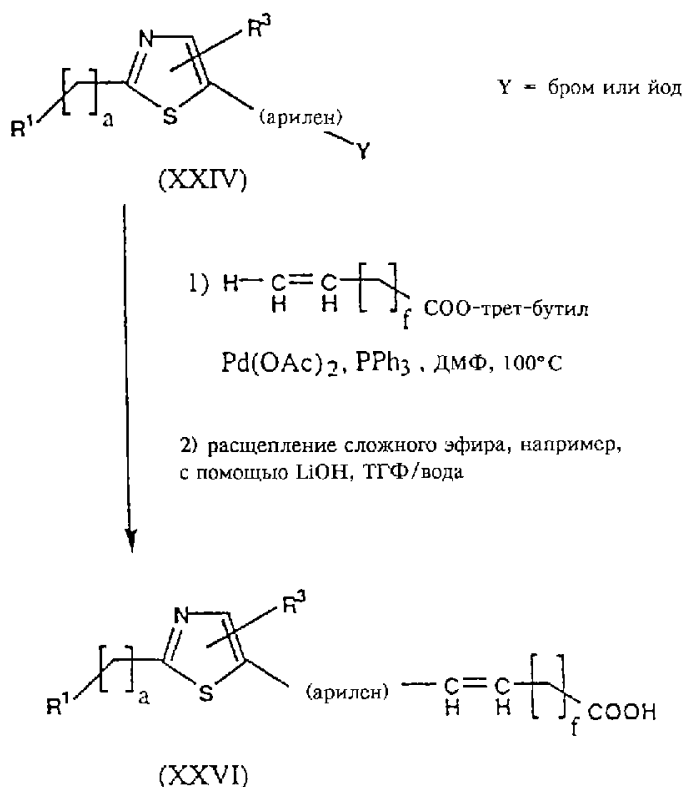
Если R^9 обозначает алкил или циклоалкил, то полученный таким образом амин подвергают взаимодействию с соответствующим альдегидом в условиях восстановительного аминирования (процесс восстановительного аминирования описан, например, для случая, когда s равно нулю, d равно 1, e равно нулю и A обозначает $-\text{NR}^{10}-$).

Соответствующие производные формулы I могут быть получены путем сочетания этих аминов с тиазолкарбоновыми кислотами формулы X или XIII и последующего гидролиза сложноэфирной функции.

Если s равно нулю, d равно 1, e имеет значение, отличное от нуля и A обозначает $-\text{NR}^{10}-$, то соединение, полученное согласно схеме 1г, где Y обозначает O -бензил, превращают путем гидрирования в соответствующий спирт и затем подвергают взаимодействию с метансульфонилхлоридом или паратолуолсульфонилхлоридом, получая соответствующий мезилат или тозилат. Затем проводят взаимодействие с соответствующими аминовыми компонентами в условиях реакции нуклеофильного замещения.

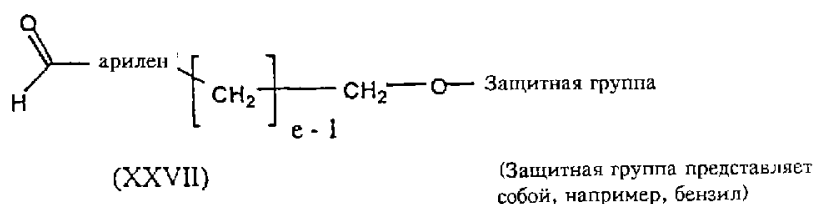
Процесс, представленный на схеме 4, используют для получения тиазольных производных XXVI соединений формулы I, где s равно нулю, d равно 1, e равно нулю и A обозначает $-\text{CH}=\text{CH}-$:

Схема 4



Соответствующий бромид или йодид тиазоларилена формулы XXIV подвергают взаимодействию в условиях реакции Хека в присутствии Pd/C, например, в ДМФ, при температуре приблизительно от 80°С до 100°С с соответствующим алкеном (см. S.G. Davies и др., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1987, 2597).

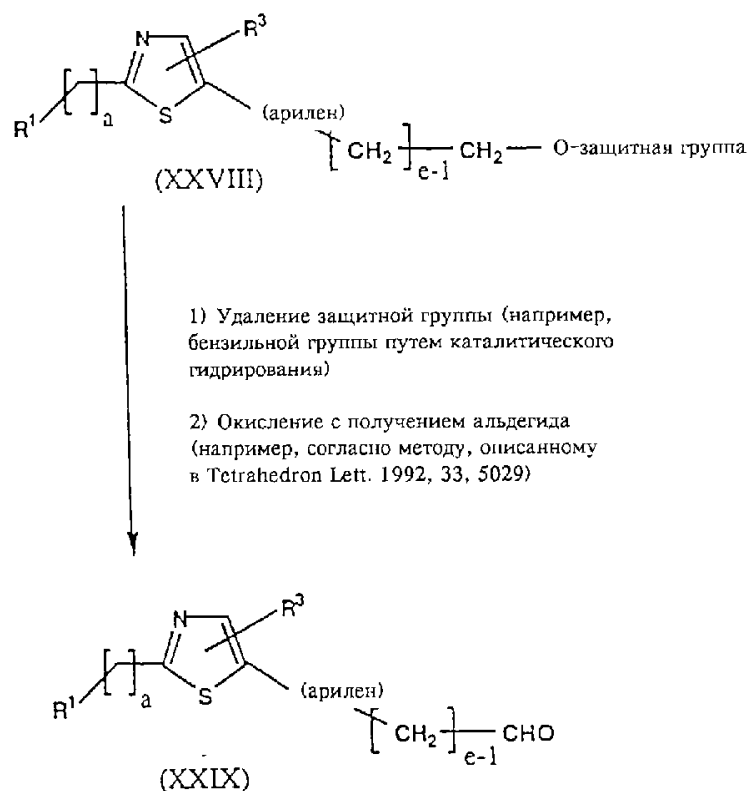
Если с равно нулю, d равно 1, e равно 1-3 и А обозначает -CH=CH-, то применяют следующий процесс: процесс соответствует таковому, описанному для схемы 1г, при этом используют указанный ниже альдегид формулы XXVII:



Полученное таким образом тиазольное производное (формула XXVIII) затем подвергают дальнейшей обработке согласно схеме 5. Бензильную защитную группу удаляют путем каталитического гидрирования. Полученный

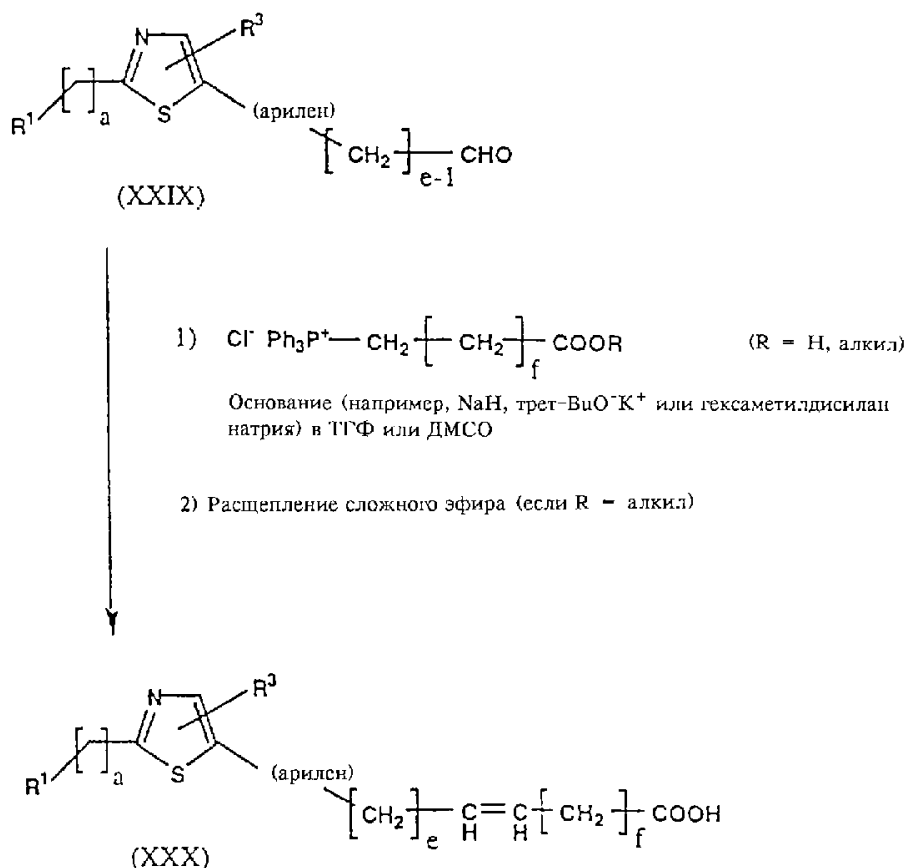
путем восстановления спирт в конце концов окисляют в обычных условиях с получением альдегида (см., например, Tetrahedron Lett. 1992, 33, 5029).

Схема 5

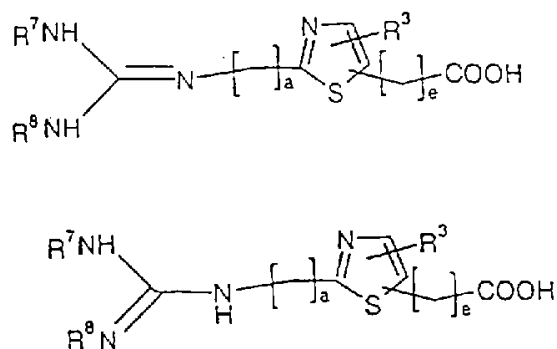


Полученный таким образом альдегид XXIX подвергают взаимодействию согласно схеме 6 в условиях реакции Виттига (или ее варианта) с галогенидом фосфония, в результате чего образуется двойная связь. Требуемое соединение в форме свободной кислоты получают путем расщепления эфира, например, с использованием LiOH/ТГФ/Н₂О.

Схема 6



В дополнение к описанным выше процессам в объеме определений, указанных для общей формулы I, могут быть осуществлены вариации заместителя R¹. Например, защитная группа Вос соединения (XIV) может быть отщеплена для получения соответствующих соединений формул

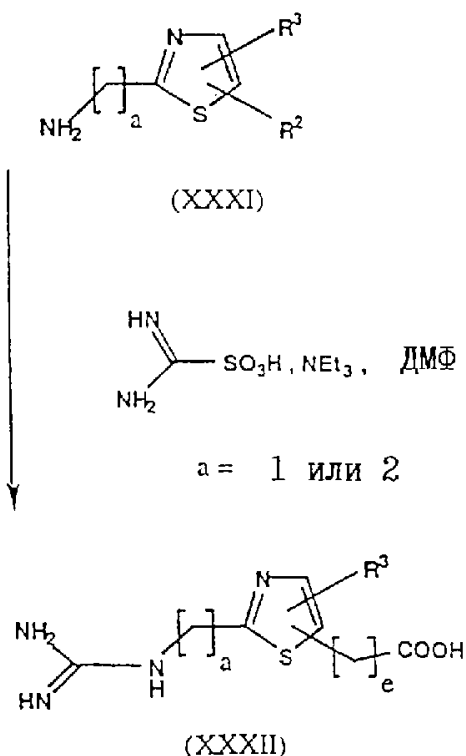


Образовавшийся амин подвергают взаимодействию с соответствующим амидирующим агентом, например, амидиносульфоновой кислотой, получая соответствующие гуанидиновые производные (где R⁷ и R⁸ обозначают водород).

Если R^7 и R^8 не обозначают водород, то выбирают метод амидирования, описанный у М.А. Poss и др., *Tetrahedron Letters*, 1992, 33, 5933-5936.

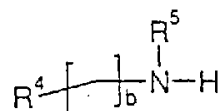
В варианте способа, представленном на схеме 7, в тиазольное производное формулы XXXI может быть введена гуанидиногруппа (*Tet. Lett.* 29, 3183-3186, 1998) с использованием промежуточной защиты кислотных функций, содержащихся в R^2 и R^3 .

Схема 7



Соединение XXXI подвергают взаимодействию с изоцианатом для получения соответствующих производных мочевины.

В альтернативном варианте амин XXXI также может быть обработан эквимольными количествами фосгена в присутствии основания, например, триэтиламина, и полученный продукт затем может быть подвергнут взаимодействию с соответствующим амином формулы



Если R^6 не обозначает водород, то после отщепления защитной группы Вос от соединения (XIV) осуществляют алкилирование путем восстановительного аминирования соответствующим альдегидом.

Соединения формулы XXXI могут быть получены, например, из соединений XIV путем удаления защитной группы Вос в кислотных условиях, например, с помощью трифторуксусной кислоты.

В альтернативном варианте полученный таким образом амин может быть последовательно превращен в соответствующие моноалкиламины путем восстановительного аминирования с помощью соответствующих альдегидов, например, в присутствии борогидрида или $H_2/Pd/C$.

Для получения соответствующих гетероарильных производных соединения (XIV) используют производные тиомочевины согласно схеме 1в, которые замещают гетероариллом на атоме азота. Полученные продукты подвергают взаимодействию с соединением (VII) или (XIb).

Если a равно нулю, то процесс начинают, используя в качестве исходных продуктов соответствующие основные тиазольные соединения, полученные согласно схемам 1а, 1б и 1г.

Амин XIX, используемый согласно схеме 2, может быть получен согласно широко известным методам. Например, если А обозначает кислород, то может быть использована следующий процесс. Присутствующая простая эфирная связь может быть получена путем взаимодействия гидроксильной функции с соответствующим галогенидом. Одновременно с этим другие реакционноспособные группы, такие как, например, аминофункция, должны быть инактивированы с помощью известных методов введения защитных групп.

Если А обозначает серу, то простая тиоэфирная группа может быть получена, например, путем взаимодействия галогенида с соответствующим тиолатом в ДМФ или ДМСО. Используемый тиолат получают из соответствующего тиола путем отщепления протона с помощью основания. В другом варианте требуемое тиоэфирное производное может быть получено путем взаимодействия

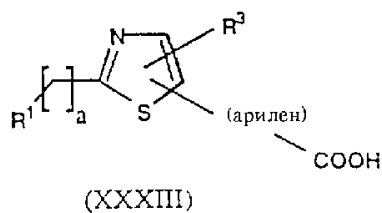
тиолата с соответствующим мезилатом или тозилатом. Указанный мезилат или тозилат может быть получен, например, из соответствующих спиртов путем взаимодействия с метансульфонилхлоридом или паратолуолсульфонилхлоридом.

Если А обозначает $-NR^{10}-$, то требуемая азот-углеродная связь может быть получена согласно описанным выше методам (см. вариант, где с равно нулю и А обозначает $-NR^{10}-$).

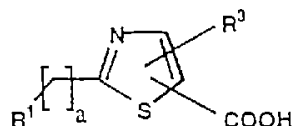
Если А обозначает $-CH=CH-$, то используемый в схеме 2 амин может быть получен аналогично ранее описанным процессам (см. схему 4, схему 5 и схему 6). Так, например, аналогично тому, как описано для схемы 4, соответствующий аминобромарилен или аминойодарилен может быть подвергнут взаимодействию с соответствующим алкеном в присутствии палладиевого катализатора. В этом случае аминогруппа может нести защитную группу Вос. В альтернативном варианте процесс можно начинать, используя в качестве исходного продукта соответствующий нитробромарилен, который после катализируемой палладием реакции сочетания восстанавливают с помощью дигидрата дихлорида олова в этаноле с сохранением двойной связи. Аналогичным образом, может быть использован согласно схеме 5 соответствующий нитроарилен. После окисления с получением альдегида и проведения реакции Виттига нитрогруппа может быть восстановлена с помощью олова(II) с получением амина согласно описанному выше методу.

Амин, в котором d равно нулю, требуемый для схемы 2, может быть получен из соответствующего защищенного аминоспирта. После окисления с получением альдегида (см. схему 5) получают требуемый амин с использованием реакции Виттига.

Под объем изобретения также подпадают промежуточные продукты формул

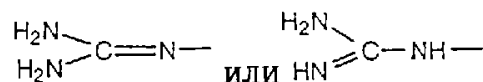


и



(XVIII)

и их соли, где R^1 , R^3 и a имеют указанные выше значения и R^3 в формуле XVIII не обозначает водород или метил, если R^1 обозначает



Наиболее предпочтительными промежуточными соединениями являются:

бутил(3-трет-бутоксикарбониламинопропокси)ацетат;

гидрохлорид бутил(3-аминопропокси)ацетата;

этоксикарбонилметил-5-бензилоксикарбониламино-2-этоксикарбонилметоксибензоат;

этоксикарбонилметил-5-амино-2-этоксикарбонилметоксибензоат.

Другими объектами изобретения являются описанные выше соединения формулы (I), предназначенные для применения в качестве субстанций, обладающих терапевтической активностью.

Объектом изобретения также являются описанные выше соединения формулы (I), предназначенные для приготовления лекарственных средств для профилактики и лечения болезней, опосредуемых нарушением функции связывания адгезивных протеинов с рецепторами витронектина.

Аналогичным образом объектом изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие описанное выше соединение формулы (I) и терапевтически инертный носитель. Изобретение также относится к описанной выше фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит одно или несколько соединений общей формулы (I) или дополнительно содержит одно или несколько соединений, выбранных из группы, включающей антикоагулянты, фибринолитические средства, а также лекарственные средства для профилактики и лечения болезней, опосредуемых нарушением функции связывания адгезивных протеинов с рецепторами витронектина.

Объектом изобретения также является применение описанных выше соединений формулы (I) для приготовления лекарственных средств для профилактики и лечения болезней, опосредуемых нарушением функции связывания адгезивных протеинов с рецепторами витронектина.

Также объектом изобретения является применение одного из описанных выше соединений формулы (I) для приготовления лекарственных средств, например, для лечения или профилактики неоплазм, метастазов опухоли, роста опухоли, остеопороза, болезни Педжета, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, рестеноза, вызванного операцией на сосудах, псориаза, артрита, фиброза, почечной недостаточности, а также инфекций, вызванных вирусами, бактериями или грибами.

Другим объектом изобретения являются соединения формулы (I), которые могут быть получены согласно одному из описанных выше вариантов способов.

Также объектом изобретения являются способы лечения и профилактики болезней, опосредуемых нарушением функции связывания адгезивных протеинов с рецепторами витронектина, которые предусматривают введение эффективного количества соединения формулы (I).

Кроме того, объектом изобретения является способ лечения или профилактики неоплазм, метастазов опухоли, роста опухоли, остеопороза, болезни Педжета, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, рестеноза, вызванного операцией на сосудах, псориаза, артрита, фиброза, почечной недостаточности, а также инфекций, вызванных вирусами, бактериями или грибами, который предусматривают введение эффективного количества описанного выше соединения формулы (I).

Также объектом изобретения являются описанные выше соединения формулы (I), предназначенные для лечения или профилактики неоплазм, метастазов опухоли, роста опухоли, остеопороза, болезни Педжета, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, рестеноза, вызванного операцией на сосудах, псориаза, артрита, фиброза, почечной недостаточности, а также инфекций, вызванных вирусами, бактериями или грибами.

Превращение соединения формулы (I) в фармацевтически приемлемую соль может быть осуществлено путем обработки соединения неорганической

кислотой, например, галогенводородной кислотой, такой как, например, соляная кислота или бромистоводородная кислота, серной кислотой, азотной кислотой, фосфорной кислотой и т.д., или органической кислотой, такой как, например, уксусная кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота или пара-толуолсульфоновая кислота.

Соответствующие карбоксилаты соединений формулы (I) могут быть также получены путем обработки физиологически совместимыми основаниями.

Превращение соединения формулы (I) в фармацевтически приемлемый сложный эфир может быть осуществлено путем обработки такого соединения обычным методом или согласно методам, описанным в примерах.

Как указывалось выше, соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры ингибируют, прежде всего, связывание различных адгезивных протеинов, таких как фибриноген, витронектин, фактор фон Виллебранда, фибронектин, тромбоспондин и остеопонтин, с рецепторами витронектина (такими как, например, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$ и т.д.) на поверхности клеток различного типа. Таким образом, указанные соединения оказывают влияние на взаимодействия типа клетка-клетка и клетка-матрикс. Поскольку рецепторы витронектина, среди прочего, играют роль в распространении опухолевых клеток, в росте новой сосудистой ткани, в разложении костной ткани, в миграции клеток гладкой мускулатуры в стенках сосудов и в проникновении вирусных частиц в клетки-мишени, то указанные соединения могут использоваться в качестве антагонистов рецептора витронектина для лечения или предупреждения неоплазм, метастазов опухоли, роста опухоли, остеопороза, болезни Педжета, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, рестеноза, вызванного операцией на сосудах, псориаза, артрита, фиброза, почечной недостаточности, а также инфекций, вызванных вирусами, бактериями или грибами. Поскольку связывание адгезивных протеинов с рецепторами фибриногена ($\alpha_{IIb}\beta_3$) на поверхности тромбоцитов практически не ингибируется, то при терапевтическом применении указанных соединений могут подавляться нежелательные побочные действия, такие как кровотечение.

Ингибирование связывания адгезивных протеинов, таких как, например, фибриноген, с рецепторами витронектина (такими как, например, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$ и т.д.) или с рецептором фибриногена ($\alpha_{IIb}\beta_3$) соединениями формулы (I) может быть определено методом, описанным L. Alig и др. (J. Med. Chem. 1992, 35, 4393-4407).

В целом метод состоит в следующем. Лунки титрационного микропланшета (типа Nunc-Immunoplate MaxiSorp) сенсibiliзируют в течение ночи при 4°С рецептором витронектина $\alpha_v\beta_3$ (из плаценты человека, 100 мкл/лунку) в буферной системе, содержащей 150 ммолей/л NaCl, 1 ммоль/л CaCl₂, 1 ммоль/л MgCl₂, 0,0005% Тритона X-100 и 20 ммолей/л Трис HCl, pH 7,4. Сайты неспецифического связывания блокируют путем инкубации с 3,5%-ным бычьим сывороточным альбумином (БСА от фирмы Fluka) при 20°С в течение по крайней мере 1 ч. Перед началом опыта планшеты промывают каждый раз буфером, содержащим 150 ммолей/л NaCl, 1 ммоль/л CaCl₂, 1 ммоль/л MgCl₂ и 20 ммолей/л Трис HCl, pH 7,4 (буфер А). Сенсibiliзированные таким образом планшеты могут храниться по крайней мере в течение 2 месяцев в присутствии 0,05%-ного NaN₃ (в буфере А) при 4°С в увлажняющей камере без потери связывающей активности. Фибриноген (IMCO, не содержащий фибронектина) разбавляют до концентрации 1.5 мкг/мл в буфере А в присутствии 1%-ного БСА. Лунки, сенсibiliзированные рецептором, инкубируют с фибриногеном (100 мкг/лунку) в течение ночи при комнатной температуре в присутствии возрастающих концентраций RGDS (H-Arg-Gly-Asp-Ser-OH) (в качестве контрольного соединения) или тестируемого соединения, или без указанных соединений. Несвязанный фибриноген удаляют путем трехкратной промывки буфером А, связанный фибриноген обнаруживают с помощью метода ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ). При комнатной температуре добавляют на 1 ч кроличьи антитела к человеческому фибриногену (фирма Dakopatts, Дания), разбавленные буфером А, в присутствии 0,1%-ного БСА, после чего инкубируют в течение 30 мин с биотинилированными антителами к кроличьему иммуноглобулину (фирма Amersham). Несвязанные антитела удаляют путем трехкратной промывки буфером А. После этого на 30 мин добавляют предварительно приготовленный комплекс стрептавидин-

биотинилированная пероксидаза (фирма Amersham). Снова осуществляют трехкратную промывку буфером А. После добавления субстрата для пероксидазы АБТС (2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоная кислота, фирма Boehringer Mannheim) измеряют ферментативную активность с помощью многоканального фотометра (типа UVmax, фирма Molecular Devices). В качестве меры специфической связывающей активности принимают разницу между общей связывающей активностью (при отсутствии тестируемого соединения) и неспецифической связывающей активностью (в присутствии 100 мкМ RGDS. Значение IC_{50} определяют как концентрацию тестируемого соединения, необходимую для 50%-ного ингибирования специфической связывающей активности.

Выделение рецептора $\alpha_v\beta_3$, используемого в опыте, может быть осуществлено следующим образом: Плаценту человека помещают на хранение при -80°C сразу после ее выделения. Для экстракции рецептора каждый образец плаценты подвергают слабому оттаиванию и нарезают узкими полосками с помощью скальпеля. Кусочки промывают дважды буфером, содержащим 150 ммоль/л NaCl, 1 ммоль/л CaCl_2 , 1 ммоль/л MgCl_2 и 20 ммоль/л Трис HCl, pH 7,4. Протеины экстрагируют при комнатной температуре в течение 1 ч буферным раствором, содержащим 1% Тритона X-100, 150 ммоль/л NaCl, 1 ммоль/л CaCl_2 , 1 ммоль/л MgCl_2 и 20 ммоль/л Трис HCl, 0,02% NaN_3 , 0,5 ммоль/л фенилметансульфонилфторида, 1 ммоль/л леупептина и 2 ммоль/л N-этилмалеимида (pH 7,4), и фильтруют через стерильную марлю. Фильтрат центрифугируют при 30000 g в течение 30 мин при 4°C . Сначала гликопротеины разделяют с помощью колонки с конкавалин А-сефарозой 4В. Протеины, связанные с колонкой, элюируют и затем вносят в Aeg-RGDS-колонку. После повторной промывки связанный рецептор витронектина элюируют с помощью 3 ммоль/л RGDS в буфере, содержащем 0,1% Тритон X-100, 150 ммоль/л NaCl, 20 ммоль/л Трис HCl, 1 ммоль/л CaCl_2 , 1 ммоль/л MgCl_2 , 0,05% NaN_3 (pH 7,0).

Результаты, полученные в описанном выше опыте с использованием репрезентативных соединений формулы I в качестве тестируемых соединений, приведены в представленной ниже таблице.

Таблица 1

Соединение	VNR IC ₅₀ [нМ]
(4- {[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} -2-метоксифенокси)уксусная кислота	0,2
5- {[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} -2-карбоксиметоксибензойная кислота	1,3
[4- [[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино]фенокси]уксусная кислота	1,0

Предпочтительные соединения имеют значение IC₅₀ меньше 100нМ; особенно предпочтительные соединения имеют значение IC₅₀ меньше 10нМ. Наиболее предпочтительные соединения имеют значение IC₅₀ меньше 2нМ.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры могут применяться в качестве лекарственных средств (например, в форме фармацевтических композиций). Фармацевтические композиции могут вводиться внутрь, например, перорально (например, в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, желатиновых капсул с твердым и мягким покрытием, растворов, эмульсий или суспензий), назально (например, в форме назальных спреев) или ректально (например, в форме суппозиториев). Однако введение можно также осуществлять парентерально, например, внутримышечно или внутривенно (например, в форме растворов для инъекций).

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры могут быть подвергнуты обработке с фармацевтически инертными неорганическими или органическими адъювантами для приготовления таблеток, таблеток с покрытием, драже и желатиновых капсул с твердым покрытием. В качестве таких адъювантов для таблеток, драже и желатиновых капсул с твердым покрытием могут использоваться, например, лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли и т.д.

Пригодными адъювантами для желатиновых капсул с мягким покрытием являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые субстанции и жидкие полиолы и т.д.

Пригодными адъювантами для приготовления растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т.д.

Пригодными адъювантами для растворов для инъекций являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.д.

Пригодными адъювантами для суппозиторий являются, например, природные или гидрогенизированные масла, воски, жиры, полутвердые или жидкие полиолы и т.д.

Кроме того, фармацевтические композиции могут содержать консерванты, солюбилизаторы, повышающие вязкость вещества, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, подслащивающие вещества, красители, корригенты, соли для регулирования осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Они также могут содержать и другие ценные в терапевтическом отношении субстанции.

Согласно изобретению соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры могут применяться в качестве антагонистов рецептора витронектина, прежде всего, для лечения или профилактики неоплазм, метастазов опухоли, роста опухоли, остеопороза, болезни Педжета, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, рестеноза, вызванного операцией на сосудах, псориаза, артрита, фиброза, почечной недостаточности, а также инфекций, вызванных вирусами, бактериями или грибами. Доза может варьироваться в широких пределах и, конечно, она должна быть отрегулирована в соответствии с индивидуальными требованиями в каждом конкретном случае. В случае перорального введения в целом может быть пригодной суточная доза приблизительно от 0,1 мг до 20 мг на килограмм веса тела, предпочтительно приблизительно от 0,5 мг до приблизительно 4 мг на килограмм веса тела (например, приблизительно 300 мг на пациента), разделенная предпочтительно на 1-3 отдельные дозы, которые, например, могут быть одинаковыми. Однако, должно быть очевидным, что указанный выше верхний предел может быть превышен при наличии соответствующих показаний.

Ниже изобретение иллюстрируется с помощью примеров, которые не ограничивают объема изобретения.

Пример 1

175 мг 2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты, 2,6 мл ДМФ, 0,29 мл N-ММ и 332 мг ГБТУ перемешивают при КТ в течение 1 ч, обрабатывают 197 мг гидрохлорида бутил(3-аминопропокси)ацетата и перемешивают при КТ еще в течение 18 ч. Для обработки смесь разбавляют этилацетатом, промывают разбавленным раствором карбоната натрия, разбавленным раствором хлорида натрия, сушат и упаривают в вакууме. С помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси метиленхлорид-спирт получают 162 мг бутил{3-[(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино]пропокси}ацетата, МС: 372 (М+Н)⁺.

Гидрохлорид бутил(3-аминопропокси)ацетата может быть получен следующим образом:

а) Гидрохлорид бутил(3-аминопропокси)ацетата гидрируют в присутствии Pd/C в уксусной кислоте и затем подвергают взаимодействию в трет-бутаноле и триэтиламине с ди-трет-бутилдикарбонатом, получая бутил(3-трет-бутоксикарбониламинопропокси)ацетат, который очищают с помощью хроматографии; МС: 290 (М+Н)⁺.

б) Путем обработки продукта 4н. HCl в этилацетате получают гидрохлорид бутил(3-аминопропокси)ацетата, $t_{пл}$ 36-36°С, МС: 190 (М+Н)⁺.

Пример 2

151 мг бутил{3-[(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино]пропокси}ацетата перемешивают в течение 5 ч в 3 мл 25%-ной соляной кислоты. Реакционную смесь упаривают досуха в вакууме и остаток лиофилизируют из уксусной кислоты. В результате получают 144 мг гидрохлорида [3-[(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино]пропокси]уксусной кислоты (1:1), $t_{пл}$ 48-51°С, МС: 316 (М+Н)⁺.

Пример 3

400 мг 2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты, 463 мг гидрохлорида этил-4-аминофенилоксиацетата, 6 мл ДМФ, 0,67 мл N-ММ и 759 мг ГБТУ перемешивают при КТ в течение 22 ч. Обработку и очистку осуществляют как описано в примере 1. После кристаллизации из MeCN

получают 368 мг этил{4-[(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино]фенокси}ацетата, $t_{пл}$ 223°С, МС: 378 (М+Н)⁺.

Пример 4

330 мг этил{4-[(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино]фенокси}ацетата перемешивают при КТ в течение 11 ч в 6 мл 25%-ной соляной кислоте. Реакционную смесь упаривают досуха в вакууме и остаток растирают в MeCN. В результате получают 293 мг гидрохлорида [4-[(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино]фенокси]уксусной кислоты (1:1), $t_{пл}$ 273°С, МС: 350 (М+Н)⁺.

Пример 5

2-Гуанидино-4-метилтиазол-5-карбоновую кислоту подвергают взаимодействию с трет-бутил(3-аминофенокси)ацетатом аналогично тому, как это описано в примере 3. После хроматографии на силикагеле с использованием метиленхлорида-этилацетата и метиленхлорида-спирта получают 176 мг трет-бутил{3-[(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино]фенокси}ацетата, $t_{пл}$ 204°С, МС: 406 (М+Н)⁺.

Пример 6

142 мг Трет-бутил{3-[(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино]фенокси}ацетата перемешивают в 1,1 мл метиленхлорида и 1,1 мл ТФК в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь упаривают в вакууме, остаток растворяют в воде и раствор упаривают досуха. Твердый продукт суспендируют в воде, доводят значение рН до 8 с помощью 1н. раствора аммиака при перемешивании, фильтруют в вакууме, промывают водой и сушат. В результате получают 101 мг [3-[(2-гуанидино-4-метилтиазол-5-карбонил)амино]фенокси]уксусной кислоты, $t_{пл}$ 284°С, МС: 350 (М+Н)⁺.

Пример 7

Работая аналогично методу, описанному в примере 3, из 2-гуанидинотиазол-4-карбоновой кислоты и гидрохлорида этил-4-аминофенилоксиацетата получают этил{4-[(2-гуанидинотиазол-4-карбонил)амино]фенокси}ацетат, $t_{пл}$ 206°С, МС: 364 (М+Н)⁺.

Пример 8

227 мг этил {4-[(2-гуанидинотиазол-4-карбонил)амино]фенокси}ацетата перемешивают в течение 3 дней при КТ в 25%-ной соляной кислоте. Осадок отфильтровывают под вакуумом, промывают водой, растирают с метанолом, отфильтровывают под вакуумом и сушат. В результате получают 165 мг гидрохлорида [4-[(2-гуанидинотиазол-4-карбонил)амино]фенокси]уксусной кислоты (1:1), $t_{пл}$ 278°С, МС: 336 (М+Н)⁺.

Пример 9

Работая аналогично методу, описанному в примере 3, из 2-гуанидинотиазол-5-карбоновой кислоты и гидрохлорида этил-4-аминофенилоксиацетата получают после кристаллизации из MeOH этил {4-[(2-гуанидинотиазол-5-карбонил)амино]фенокси}ацетат, $t_{пл}$ 218°С, МС: 364 (М+Н)⁺.

Пример 10

239 мг этил {4-[(2-гуанидинотиазол-5-карбонил)амино]фенокси}ацетата перемешивают в течение 27 ч в 4,8 мл 25%-ной соляной кислоты. Осадок отфильтровывают под вакуумом, промывают водой и сушат. В результате получают 222 мг гидрохлорида [4-[(2-гуанидинотиазол-5-карбонил)амино]фенокси]уксусной кислоты (1:1), $t_{пл}$ 336°С, МС: 364 (М+Н)⁺.

Пример 11

419 мг 2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбоновой кислоты, 265 мг CDMT??, 4,5 мл ТГФ и 0,18 мл N-ММ перемешивают в течение 4,5 ч при КТ. После добавления 350 мг гидрохлорида этил-4-аминофенилоксиацетата и 0,18 мл N-ММ смесь перемешивают еще в течение 20 ч при КТ. Для обработки смесь разбавляют этилацетатом и последовательно промывают разбавленной соляной кислотой, водой, разбавленным раствором карбоната натрия, водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия и выпаривают в вакууме. После хроматографии на силикагеле с использованием смеси метиленхлорид-спирт (99:1) и кристаллизации из простого эфира получают 350 мг этил(4-{[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}фенокси)ацетата, $t_{пл}$ 173°С, МС: 455 (М+Н)⁺.

Пример 12

243 мг этил(4- {[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино} фенок-
си)ацетата перемешивают в течение 4,5 ч при КТ в 4,3 мл этанола и 0,8 мл 1н.
NaOH. Для обработки смесь перемешивают в смеси этилацетат/разбавленная
соляная кислота, отделяют органическую фазу, промывают водой и раствором
хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. После
кристаллизации из простого эфира получают 208 мг [4- {[2-(3-бензилуреи-
до)тиазол-4-карбонил]амино} фенокси] уксусной кислоты, $t_{пл}$ 208°С, МС: 427
(М+Н)⁺.

Пример 13

Работая аналогично методу, описанному в примере 11, из 2-(3-
бензилуреидо)тиазол-4-карбоновой кислоты и этил(4-амино-2-метоксифенок-
си)ацетата получают этил(4- {[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}-
2-метоксифенокси)ацетат, $t_{пл}$ 197-198°С, МС: 485 (М+Н)⁺.

Пример 14

Работая аналогично методу, описанному в примере 12, из этил(4- {[2-(3-
бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}-2-метоксифенокси)ацетата после
кристаллизации из ацетонитрила получают (4- {[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-
карбонил]амино}-2-метоксифенокси)уксусную кислоту, $t_{пл}$ 210°С, МС: 457
(М+Н)⁺.

Пример 15

Работая аналогично методу, описанному в примере 11, из 2-(3-
бензилуреидо)тиазол-4-карбоновой кислоты и этоксикарбонилметил-5-амино-
2-этоксикарбонилметоксибензоата получают этоксикарбонилметил-5- {[2-(3-
бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}-2-этоксикарбонилметоксибензоат, $t_{пл}$
125-127°С (из этилацетата), МС: 585 (М+Н)⁺.

Исходный продукт может быть получен следующим образом:

а) 5-Бензилоксикарбониламино-2-гидроксibenзойную кислоту подвергают
взаимодействию с этилбромацетатом при температуре дефлегмации в ацетоне в
присутствии карбоната калия, получая этоксикарбонилметил-5-бензилоксикар-
бониламино-2-этоксикарбонилметоксибензоат, $t_{пл}$ 77-78°С, МС: 460
(М+Н)⁺.

б) Путем каталитического гидрирования в присутствии Pd/C в EtOH из него получают этоксикарбонилметил-5-амино-2-этоксикарбонилметоксибензоат, МС: 326 (М+Н)⁺.

Пример 16

378 мг этоксикарбонилметил-5- {[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}-2-этоксикарбонилметоксибензоата, 6,5 мл этанола и 1,29 мл 2н. раствора гидроксида натрия перемешивают в течение 5 ч при КТ. После добавления 3 мл уксусной кислоты и 2 мл воды смесь нагревают до получения гомогенного раствора. После охлаждения осадок отфильтровывают под вакуумом, промывают смесью уксусная кислота-вода (1:1) и сушат. В результате получают 290 мг 5- {[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}-2-карбонилметоксибензойной кислоты, $t_{пл}$ 219°С, МС: 471 (М+Н)⁺.

Пример 17

2-(3-Бензилуреидо)тиазол-4-карбоновую кислоту подвергают реакции сочетания с этил-(Е)-3-(4-аминофенил)акрилатом аналогично методу, описанному в примере 11. После хроматографии на силикагеле с использованием смеси метиленхлорид-этанол (98:2) и кристаллизации из простого эфира получают этил-(Е)-3-[4-[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино]фенил]акрилат, $t_{пл}$ 207°С, МС: 451 (М+Н)⁺.

Пример 18

235 мг этил-(Е)-3-[4-[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино]фенил]акрилата, 4,7 мл этанола и 1 мл 2н. NaOH перемешивают при КТ в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляют 4,7 мл воды и доводят значение pH до 2 с помощью 1н. соляной кислоты. Осадок отфильтровывают под вакуумом, промывают водой, растирают с этанолом, фильтруют под вакуумом и сушат. В результате получают 164 мг (Е)-3-[4-[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино]фенил]акриловой кислоты, $t_{пл}$ 264°С, МС: 423 (М+Н)⁺.

Пример 19

Раствор, содержащий 1,1 г (4 ммоль) 2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбоновой кислоты, 1,05 г (4 ммоль) метил[(4-аминофенил)фениламино]ацетата, 1,7 г (4,4 ммоль) ГБТУ и 0,6 мл (6 ммоль) NMM в 50 мл ДМФ, перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После обычной

обработки и последующей хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол (30:1)) получают 1,2 г метил[4-{[2-(3-бензилуреидо)тиазол-4-карбонил]амино}фенил]фениламино]ацетата в виде аморфного порошка, МС: 516 (M+1)⁺.

Исходный продукт может быть получен следующим образом:

а) 4-Нитродифениламин (фирма Aldrich) подвергают взаимодействию с метилбромацетатом в ДМФ в присутствии карбоната калия при 70°С, получая метил[(4-нитрофенил)фениламино]ацетат (масло коричневого цвета), МС: 287 (M+1)⁺.

б) Путем каталитического гидрирования метил[(4-нитрофенил)фениламино]ацетата в метаноле в присутствии Pd/C (10%) получают после фильтрации и удаления растворителя метил[(4-аминофенил)фениламино]ацетат в виде масла коричневого цвета, МС: 256 (M+1)⁺.

Пример А

Соединение формулы I может применяться хорошо известным методом в качестве действующего вещества для приготовления таблеток, имеющих следующий состав:

	На таблетку
действующее вещество	200 мг
микrokристаллическая целлюлоза	155 мг
кукурузный крахмал	25 мг
тальк	25 мг
гидроксипропилметилцеллюлоза	20 мг
	425 мг

Пример Б

Соединение формулы I может применяться хорошо известным методом в качестве действующего вещества для приготовления капсул, имеющих следующий состав:

	На таблетку
действующее вещество	100 мг
кукурузный крахмал	20 мг
лактоза	95
тальк	4,5 мг
стеарат магния	0,5 мг
	220,0 мг

Перечень общих сокращений

AcOEt	этилацетат
AcOH	уксусная кислота
Aeg-RGDS	аминоэтилглицин-Arg-Gly-Asp-Ser-OH
Boc	трет-бутоксикарбонил
БОП	гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трис(диметилами- но)фосфония
BCA	бычий сывороточный альбумин
Cbz	бензилоксикарбонил
ХДМТ	2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин
ДМФ	диметилформамид
ЭДК	гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида
EI	ионизация электронным ударом
ELISA	твёрдофазный иммуноферментный анализ
EtOH	этанол
FAB	бомбардировка ускоренными атомами
ГБТУ	гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'- тетраметилурония
ISP	ионный пучок (положительно заряженные ионы)
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
МС	масс-спектрометрия
NMM	N-метилморфолин
RGDS	Arg-Gly-Asp-Ser-OH

РФ	обращенная фаза
КТ	комнатная температура
$t_{пл}$	температура плавления
t-BuOH	трет-бутанол
ТФК	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран

RU 2214404 C2

RU 2214404 C2