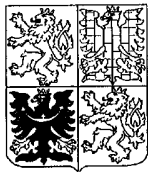


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.10.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.10.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9823871**
(33) Země priority: **GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.09.2001**
(Věstník č. 9/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/EP99/08306**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/26202**

(21) Číslo dokumentu:

2001 -1414

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/426
A 61 K 31/427
C 07 D 277/44
C 07 D 417/12
C 07 D 417/14
A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:
PHARMACIA & UPJOHN S. P. A., Milano, IT;

(72) Původce:
Pevarello Paolo, Pavia, IT;
Amici Raffaella, Piacenza, IT;
Traquandi Gabriela, Milano, IT;
Villa Manuela, Lurago d'Erba, IT;
Vulpetti Anna, Brugherio, IT;
Isacchi Antonella, Milano, IT;

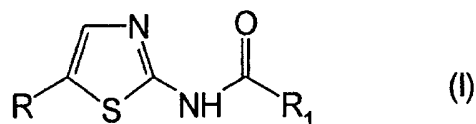
(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**2-Aminothiazolové deriváty, způsob přípravy a
použití jako protinádorových agens**

(57) Anotace:

2-Amino-1,3-thiazolové deriváty obecného vzorce I, kde R je halogen, nitro, amino, substituovaná amino, nebo skupina, případně dále substituovaná, zvolená z: i) přímý nebo rozvětvený C₁₋₈alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkinyl; ii) C₃₋₆cykloalkyl; iii) aryl nebo arylalkyl, kde C₁₋₈alkyl je přímý nebo rozvětvený; R₁ je skupina, případně dále substituovaná, zvolená z: i) přímý nebo rozvětvený C₁₋₈alkyl, C₂₋₆alkenyl; ii) C₃₋₆cyklus nebo 5- až 7-členný heterocyklus; iii) aryl nebo arylkarbonyl; iv) arylalkyl, kde C₁₋₈alkyl je přímý nebo rozvětvený; v) arylalkenyl, kde C₂₋₆alkenyl je přímý nebo rozvětvený; vi) zbytek aminokyseliny, případně chráněný; nebo farmaceuticky přijatelné soli definovaných derivátů; jsou vhodnými látkami při léčbě rakoviny a buněčných proliferčních chorob souvisejících s aktivitou kinázy změněných buněk.



2-Aminothiazolové deriváty, způsob přípravy a použití jako protinádorových agens

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká 2-aminothiazolových derivátů, způsobu přípravy, farmaceutických přípravků je obsahujících, a jejich využití jako terapeutických agens, zejména při léčbě rakoviny a buněčných proliferčních chorob.

Dosavadní stav techniky

Existuje několik cytotoxických léků, jako např. fluorouracil (5-FU), doxorubicin a camptotheciny, které poškozují DNA nebo ovlivňují buněčné metabolické pochody a tím, v mnoha případech nepřímo narušují buněčný cyklus. Vyvoláváním nevratných škod v normálních i nádorových buňkách vykazují tato léčiva významnou toxicitu a vedlejší účinky. V tomto ohledu je vysoce žádoucí vyvinout vysoce specifické protinádorové látky, které by selektivně vedly k poškození a apoptóze nádorových buněk, se stejnou účinností jako dosud známá protinádorová léčiva, avšak se sníženou toxicitou.

Je dobře známo, že pochod buněčného cyklu je řízen řadou kontrolních bodů, někdy označovaných jako restriční body, které jsou regulovány rodinou enzymů, tzv. cyklin-dependentních kináz (cdk). Cyklin-dependentní kinázy (cdk) jsou rovněž regulovány na mnoha úrovních, např. vazbou k cyklinům. Normální pochod buněčného cyklu je kontrolován koordinační aktivací a inaktivací různých komplexů cyklin/cdk. V G1 cyklin D/cdk4 a cyklin E/cdk2 zprostředkovávají začátek S-fáze. Průběh S-fází vyžaduje aktivitu cyklinu A/cdk2, zatímco aktivace cyklinu A/cdk2 (cdk1) a cyklinu B/cdk2 je nutná pro spuštění metafáze.

Obecné informace o cyklinech a cyklin-dependentních kinázách jsou uvedeny např. v Kevin R. Webster *et al.*, Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, vol. 7(6), 865-887.

Kontrolní body v nádorových buňkách jsou defektní, částečně díky špatné regulaci aktivity cyklin-dependentních kináz. V nádorových buňkách byla například pozorována změněná exprese cyklinu E a cyklin-dependentních kináz a bylo prokázáno, že delece genu KIP pro cdk inhibitor p27 u myší, vede k vyššímu výskytu rakoviny. Tato pozorování podporují myšlenku, že cyklin-dependentní kinázy určují rychlost pochodu buněčného cyklu a jsou tedy na molekulární úrovni cílem chemoterapeutického zásahu. Zvláště přímá inhibice aktivity cyklin-

dependentní kinázy/cyklin kinázy by mohla omezit neregulovanou proliferaci nádorových buněk.

Podstata vynálezu

V současné době bylo zjištěno, že 2-amino-1,3-thiazolové deriváty předkládaného vynálezu jsou obdařeny inhibiční aktivitou vůči cdk/cyklin kináze a jako takové jsou vhodnými terapeutickými protinádorovými látkami, neboť současně nejsou toxické ani nevykazují vedlejší účinky, což je, jak již bylo zmíněno, velká nevýhoda dosavadních používaných protinádorových léků.

Konkrétně bylo zjištěno, že 2-amino-1,3-thiazolové deriváty předkládaného vynálezu jsou vhodné při léčbě různých typů rakoviny, včetně onemocnění, jako jsou: karcinom močového měchýře, prsu, střeva, ledvin, plic, včetně rakoviny malých plicních buněk, jícnu, žlučníku, vaječníků, slinivky, žaludku, děložního hrdla, štítné žlázy, prostaty a pokožky, včetně karcinomu dlaždicových buněk; dále při léčbě hematopoézních nádorů lymfoidní linie jako je leukémie, akutní lymfocytární leukémie, akutní lymfoblastická leukémie, lymfom B-buněk, lymfom T-buněk, Hodgkinův lymfom, non-Hodgkinův lymfom, lymfom vlasových buněk a Burkettův lymfom; dále při léčbě hematopoézních nádorů myeloidní linie jako je akutní a chronická myelogenózní leukémie, myelodysplastický syndrom a promyelocytární leukémie; při léčbě nádorů mezenchymálního původu jako je fibrosarkom a rhabdomyosarkom; při léčbě nádorů centrálního a periferního nervového systému jako je astrocytom, neuroblastom, gliom a schwannom; při léčbě dalších nádorů jako jsou melanom, seminom, teratokarcinom, osteosarkom, xenoderoma pigmentosum, keratocanthom, thyroideální folikulární rakovina a Kaposiho sarkom.

Díky klíčové roli cyklin-dependentních kináz v regulaci buněčné proliferace, jsou předkládané 2-amino-1,3-thiazolové deriváty vhodné při léčbě řady různých poruch buněčné proliferace, jako jsou například benigní hyperplazie prostaty, familiální adenomatóza, polypóza, neuro-fibromatóza, psoriáza, proliferace buněk hladkého svalstva související s aterosklerózou, pulmonální fibróza, artritida, glomerulonefritida a pooperační stenóza a restenóza.

Sloučeniny předkládaného vynálezu mohou být použitelné při léčbě Alzheimerovy choroby, jak vyplývá z faktu, že cdk5 se účastní fosforylace tau-proteinu (J. Biochem., 117, 741-749, 1995). Předkládané sloučeniny, jako modulátory apoptózy, mohou být rovněž užitečné při

léčbě rakoviny, virových infekcí, při prevenci vývoje AIDS u HIV pozitivních osob, při léčbě autoimunitních a neurodegenerativních chorob. Předkládané sloučeniny mohou být užitečné při inhibici angiogeneze nádorů a vzniku metastáz.

Předkládané sloučeniny mohou rovněž působit jako inhibitory dalších protein kináz, např. protein kinázy C, her2, raf1, MEK1 MAP kináz, receptoru EGF, receptoru PDGF, receptoru IGF, PI3 kinázy, kinázy weel, Src, Ab1 a tak se stát účinnými léčivy chorob souvisejících s dalšími protein kinázami.

V oblasti techniky jsou známy některé 2-amino-1,3-thiazolové deriváty. Například 2-acetamido-, 2-propionamido- nebo 2-butyramido-1,3-thiazolové deriváty dále substituované halogenem v poloze 5 thiazolového kruhu s herbicidními účinky jsou popsány v JP 73 027 467 nebo US 3 374 082 (Upjohn Co.); 5-nitro-2-benzamido-1,3-thiazol s pesticidními účinky je popsán v Ann.Rech.Vet., 22(4), 359-63, 1991; 5-fenyl-2-acetamido-1,3-thiazoly substituované na fenylovém kruhu jsou syntetickými intermediáty (C.A.1980, 92:128793); a 5-dimethylaminomethyl- nebo 5-diethylaminomethyl-2-acetamido-1,3-thiazol, oba s herbicidními účinky, jsou popsány v JP 71 018 564 (Japan Gas Chem Co.).

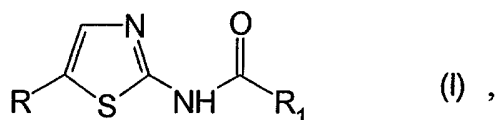
Několik dalších 2-amino-1,3-thiazolových derivátů je v oblasti techniky známo jako použitelná terapeutika. Konkrétně 5-methyl-1,3-thiazoly dále substituované v poloze 2-thiazolového kruhu benzothiazinylkarbonylamino skupinou nebo jejími deriváty, byly popsány jako inhibitory cyklooxygenázy; viz např. C.A. 126 (1997):301540.

2-Benzamido-1,3-thiazoly popsány v EP-A-261503 (Valeas S.p.A.) jsou antialergika; 5-alkyl-2-fenylalkylkarbonylamino-1,3-thiazoly dále substituované na fenylovém kruhu alkenyl- nebo alkynylkarbonylovou skupinou, popsány v WO 98/04536 (Otsuka Pharmaceutical Co.), jsou inhibitory protein kinázy C.

5-Arylthio-2-acylamido-1,3-thiazoly popsány v EP-A-412 404 (Fujisawa Pharm. Co.) mají protinádorové účinky.

Mezi sloučeninami s terapeutickými účinky jsou v dokumentu DE 2128941 (Mellebezons) uvedeny 2-aminomethylkarbonylamino-5-chlor-1,3-thiazoly, jako látky s protizánětlivými, sedativními a analgetickými účinky; sloučenina 2-diethylaminomethylkarbonylamino-5-chlor-1,3-thiazoly je uvedena jako konkrétní příklad.

Předkládaný vynález tedy přináší použití derivátu 2-amino-1,3-thiazolu obecného vzorce I



kde

R je halogen, nitro, amino, substituovaná amino, nebo skupina, případně dále substituovaná, volená z:

- i) přímý nebo rozvětvený C₁₋₈ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl;
- ii) C₃₋₆ cykloalkyl;
- iii) aryl nebo arylalkyl, kde C₁₋₈ alkyl je přímý nebo rozvětvený;

R₁ je skupina, případně dále substituovaná, volená z:

- i) přímý nebo rozvětvený C₁₋₈ alkyl, C₂₋₆ alkenyl;
- ii) C₃₋₆ cyklus nebo 5- až 7-členný heterocyklus;
- iii) aryl nebo arylkarbonyl;
- iv) arylalkyl, kde C₁₋₈ alkyl je přímý nebo rozvětvený;
- v) arylalkenyl, kde C₂₋₆ alkenyl je přímý nebo rozvětvený;
- vi) zbytek aminokyseliny, případně chráněný;

nebo použití jeho farmaceuticky přijatelné soli definovaného derivátu při výrobě léčiva na léčbu buněčných proliferčních onemocnění souvisejících s aktivitou kinázy změněných buněk.

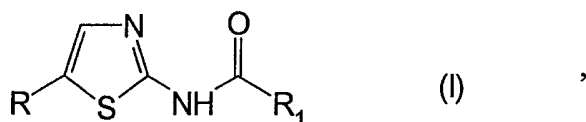
Podle výhodného provedení předkládaného vynálezu je cílovým onemocněním vhodným pro léčbu předkládanými sloučeninami onemocnění volené ze skupiny: rakovina, Alzheimerova choroba, virové infekce, autoimunitní choroby nebo neurodegenerativní poruchy. Rakovinná onemocnění jsou výhodně volena ze skupiny: karcinom, karcinom dlaždicových buněk, hematopoézní nádory myeloidní nebo lymfoidní linie nádory mezenchymálního původu, nádory centrálního a periferního nervového systému, melanom, seminom, teratokarcinom, osteosarkom, xenoderoma pigmentosum, keratoctanthom, thyroideální folikulární rakovina a Kaposiho sarkom.

Podle dalšího výhodného provedení předkládaného vynálezu je cílové onemocnění buněčné proliferace vhodné pro léčbu předkládanými sloučeninami voleno ze skupiny: benigní hyperplazie prostaty, familiální adenomatóza, polypóza, neuro-fibromatóza, psoriáza, proliferace buněk hladkého svalstva související s aterosklerózou, pulmonální fibróza, artritida, glomerulonefritida a pooperační stenóza a restenóza.

Dále, jako látky účinné při léčbě buněčných proliferačních chorob souvisejících s aktivitou kinázy změněných buněk, totiž inhibováním buněčného cyklu nebo cdk/cyklin dependentní inhibicí, předkládané sloučeniny obecného vzorce I též umožňují inhibici angiogeneze nádorů a vzniku metastáz.

Jak bylo zmíněno výše, některé předkládané sloučeniny obecného vzorce I již byly v oblasti techniky uvedeny jako užitečná terapeutika, např. s protizánětlivými, sedativními či analgetickými účinky.

Proto je dále předmětem předkládaného vynálezu použití derivátu 2-amino-1,3-thiazolu obecného vzorce I



kde

R je halogen, nitro, amino, substituovaná amino, nebo skupina, případně dále substituovaná, volená z:

- i) přímý nebo rozvětvený C₁₋₈ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl;
- ii) C₃₋₆ cykloalkyl;
- iii) aryl nebo arylalkyl, kde C₁₋₈ alkyl je přímý nebo rozvětvený;

R₁ je skupina, případně dále substituovaná, volená z:

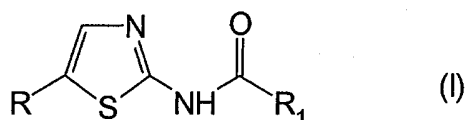
- i) přímý nebo rozvětvený C₁₋₈ alkyl, C₂₋₆ alkenyl;
- ii) C₃₋₆ cyklus nebo 5- až 7-členný heterocyklus;

- iii) aryl nebo arylkarbonyl;
- iv) arylalkyl, kde C_{1-8} alkyl je přímý nebo rozvětvený;
- v) arylalkenyl, kde C_{2-6} alkenyl je přímý nebo rozvětvený;
- vi) zbytek aminokyseliny, případně chráněný;

nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli; tedy použití tohoto derivátu jako léčiva, za podmínky, že, R a R_1 , nezávisle na sobě nejsou methyl a definovaná sloučenina není 2-diethylaminomethylkarbonylamino-5-chlor-1,3-thiazol.

Mezi sloučeninami obecného vzorce I, definovanými výše, je několik látek nových.

Proto předkládaný vynález dále poskytuje derivát 2-amino-1,3-thiazolu, obecného vzorce I,



kde

R je halogen, nitro, amino, substituovaná amino, nebo skupina, případně dále substituovaná, volená z:

- i) přímý nebo rozvětvený C_{1-8} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl;
- ii) C_{3-6} cykloalkyl;
- iii) aryl nebo arylalkyl, kde C_{1-8} alkyl je přímý nebo rozvětvený;

R_1 je skupina, případně dále substituovaná, volená z:

- i) přímý nebo rozvětvený C_{1-8} alkyl, C_{2-6} alkenyl;
- ii) C_{3-6} cyklus nebo 5- až 7-členný heterocyklus;
- iii) aryl nebo arylkarbonyl;
- iv) arylalkyl, kde C_{1-8} alkyl je přímý nebo rozvětvený;
- v) arylalkenyl, kde C_{2-6} alkenyl je přímý nebo rozvětvený;
- vi) zbytek aminokyseliny, případně chráněný;

nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli; tedy použití tohoto derivátu jako léčiva, za podmínky, že:

- a) R a R_1 , nezávisle na sobě nejsou methyl
- b) pokud R je bróm nebo chlór, R_1 není nesubstituovaný C_{2-4} alkyl nebo případně substituovaný aminomethyl;
- c) pokud R je nitro nebo fenyl, R_1 není nesubstituovaný fenyl.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat asymetrický uhlík a vyskytovat se tedy jako racemické směsi či jednotlivé optické izomery. Následovně všechny možné izomery a jejich směsi, jak metabolitů, tak farmaceuticky přijatelných bio-prekurzorů sloučenin obecného vzorce I, a jejich použití patří do rozsahu předkládaného vynálezu.

V předkládaném popise, pokud není uvedeno jinak, se pod označením halogenový atom, rozumí atomy chlóru, brómu, fluóru nebo jódu.

Výraz případně substituovaná aminoskupina znamená, že jeden či oba vodíky aminoskupiny jsou případně nahrazeny jinými substituenty, shodnými nebo různými, jak je uvedeno dále.

Výraz přímý nebo rozvětvený C_{1-8} alkyl představuje např. skupiny: methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, terc-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl apod.

Výraz přímý nebo rozvětvený C_{2-6} alkenyl nebo alkinyl představuje např. skupiny: vinyl, allyl, isopropenyl, 1-, 2- nebo 3-butenyl, isobutylenyl, pentenyl, hexenyl, ethinyl, 1- nebo 2-propinyl, butinyl, pentinyl, hexinyl apod.

Výraz C_{3-6} cykloalkyl představuje např. skupiny cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl.

Výraz aryl nebo arylalkyl, arylalkenyl, arylkarbonyl apod. představuje mono-, bi nebo poly-karbocyklické nebo heterocyklické uhlovodíky obsahující 1 až 4 kruhové skupiny, buď kondenzované nebo spojené jednoduchými vazbami, přičemž nejméně jeden z karbocyklických či heterocyklických kruhů ke aromatický. Příkladem arylových skupin jsou: fenyl, indanyl, bifenyl, α - nebo β -naftyl, fluorenyl, 9,10-dihydroantraceny, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl,

pyridaziny, indolyl, imidazolyl, 1,2-methylenedioxyfenyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, pyrrolylfenyl, furyl, fenylfuryl, benzotetrahydrofuran, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, chromenyl, thienyl, benzothienyl, isoindolyl, benzimidazolyl, tetrazolyl, tetrazolylfenyl, pyrolidinyl-tetrazolyl, isoindolylfenyl, chinolyl, isochinolyl, 2,6-difenylpyridyl, chinoxalyl, pyrazinyl, fenylchinolyl, benzofurazanyl, 1,2,3-triazol, 1-fenyl-1,2,3-triazol apod.

Výraz 3- až 6-ti členný uhlíkatý cyklus, tedy zahrnující C_{3-6} cykloalkylové skupiny (ne výhradně) představuje i nenasycené cyklické uhlovodíky jako např. cyklopentylen nebo cyklohexylen.

Výraz 5- až 7-ti členný heterocyklus, tedy zahrnující aromatické heterocykly též označované jako arylové skupiny představuje rovněž nasycené nebo částečně nenasycené 5- až 7-ti členné cyklické uhlovodíky, kde jeden nebo více atomů uhlíku je nahrazeno heteroatomem jako je např. dusík, kyslík nebo síra. Příklady 5- až 7-ti členných heterocyklů, případně kondenzovaných s benzenovým jádrem, jsou 1,3-dioxolan, pyran, pyrrolidin, pyrrolin, imidazolidin, pyrazolidin, pyrazolin, piperidin, piperazin, N-alkyl-piperazin, morfolin, tetrahydrofuran, apod.

Výraz zbytek aminokyseliny je zbytek α -aminokyseliny obecného vzorce $HOOC-R_1$, kde R_1 je vázáno ke skupině thiazol- $NH-C(=O)-$ a je to skupina obecného vzorce $-CH(Z)NHY$, kde Z je skupina charakterizující část aminokyseliny a Y je vodík nebo vhodná chránicí skupina např. terc.butyloxykarbonyl nebo benzyloxykarbonyl. Příkladem aminokyselin jsou alanin, isoleucin, glycín, lysin, arginin, cystin, histidin, leucin, prolin apod.

Dle významů substituentů uvedených výše, může být libovolná ze skupin R a R_1 případně substituována v kterékoliv volné poloze jednou nebo několika skupinami, např. 1 až 6 skupinami, volenými ze skupiny zahrnující: halogen, nitro, oxo ($=O$), karboxy, kyano, alkyl, perfluoralkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, aminoskupiny a jejich deriváty, např. alkylamino, alkoxykarbonylalkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino nebo arylureido, karbonylamino skupiny a jejich deriváty jako např. hydrogenkarbonylamino ($HCONH-$), alkylkarbonylamino, alkenylkarbonylamino, arylkarbonylamino, alkoxykarbonylamino; oximy substituované na kyslíku jako např. alkoxykarbonylalkoxyimino nebo alkoxyimino; hydroxy skupiny a jejich deriváty jako např. alkoxy, aryloxy, alkylkarbonyloxy, arylkarbonyloxy, cykloalkenyloxy; karbonylové skupiny a jejich deriváty jako např. alkylkarbonyl, arylkarbonyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, cykloalkyloxykarbonyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl; sírné deriváty jako např. alkylthio,

arylthio, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylsulfiny, arylsulfiny, arylsulfonyloxy, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl nebo dialkylaminosulfonyl. Kdekoliv je to vhodné, lze kterýkoliv ze substituentů R a R₁ dále substituovat jednou nebo několika z výše uvedených skupin.

Příklady sloučenin obecného vzorce I, kde skupiny R a R₁ jsou dále substituovány jednou nebo několika z výše uvedených skupin, které jsou ještě dále případně substituovány, jsou uvedeny níže.

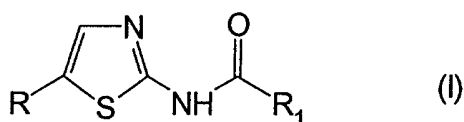
Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I jsou adiční soli s kyselinami, anorganickými i organickými, jako jsou např. kys. dusičná, chlorovodíková, bromovodíková, sírová, chloristá, fosforečná, octová, trifluoroctová, propionová, glykolová, mléčná, šťavelová, malonová, maleinová, vinná, citrónová, benzoová, skořicová, mandlová, methansulfonová, isethionová a salicylová; vhodné jsou rovněž soli s anorganickými či organickými bázemi, jako jsou např. alkalické kovy nebo kovy alkalických zemin zvláště sodík, draslík, vápník nebo hořčík, hydroxidy, uhličitany nebo hydrogenuhličitany acyklické nebo cyklické aminy výhodně methylamin, ethylamin, diethylamin, triethylamin nebo piperidin.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat asymetrický uhlík a vyskytovat se tedy jako racemické směsi či jednotlivé optické izomery. Následovně použití všech možných izomerů a jejich směsí, jak metabolitů, tak farmaceuticky přijatelných bio-prekurzorů sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí, jako protinádorových léčiv patří do rozsahu předkládaného vynálezu.

Výhodné předkládané sloučeniny obecného vzorce I jsou deriváty 2-amino-1,3-thiazolu, kde R je halogen, případně substituovaná skupina volená ze skupiny zahrnující přímý nebo rozvětvený C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ cykloalkyl aryl nebo aryl(C₁₋₄ alkyl); R₁ je případně substituovaná skupina volená ze skupiny zahrnující přímý nebo rozvětvený C₁₋₄ alkyl nebo alkenyl, aryl nebo aryl(C₁₋₄ alkyl) nebo případně chráněný zbytek aminokyseliny.

Ještě výhodnější jsou v rámci této třídy sloučeniny obecného vzorce I, kde R je bróm nebo chlór, případně substituovaná přímá nebo rozvětvená C₁₋₄ alkylová skupina, cyklopropyl, aryl nebo aryl(C₁₋₂ alkyl); R₁ je případně substituovaná skupina volená ze skupiny zahrnující přímý nebo rozvětvený C₁₋₄ alkyl nebo alkenyl, aryl nebo aryl(C₁₋₄ alkyl) nebo případně chráněný zbytek aminokyseliny.

Další třídou výhodných sloučenin předkládaného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



kde

R je halogen nebo skupina volená ze skupiny zahrnující nitro, amino, alkylamino, hydroxyalkylamino, arylamino, C₃₋₆ cykloalkyl, přímý nebo rozvětvený C₁₋₆ alkyl případně substituovaný skupinou hydroxy, alkylthio, alkoxy, amino, alkylamino, alkoxykarbonylamino, alkoxykarbonylalkylamino, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, alkoxykarbonyl, karboxy nebo aryl případně substituovaný jednou nebo několika skupinami hydroxy, halogen, nitro, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, N-alkyl-piperaziny, 4-morfoliny, arylamino, kyano, alkyl, fenyl, aminosulfonyl, aminokarbonyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, alkoxykarbonyl nebo karboxy, nebo R je aryl případně substituovaný jednou nebo několika skupinami jako hydroxy, halogen, nitro, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, N-alkyl-piperaziny, 4-morfoliny, arylamino, kyano, alkyl, fenyl, aminosulfonyl, aminokarbonyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, alkoxykarbonyl nebo karboxy;

R₁ je přímý nebo rozvětvený C₁₋₆ alkyl nebo aryl, obě skupiny případně substituovány substituenty uvedenými u skupiny R

a jejich farmaceuticky přijatelné soli; za podmínky, že

- a) R a R₁, nezávisle na sobě nejsou methyl
- b) pokud R je bróm nebo chlór, R₁ není nesubstituovaný C₂₋₄ alkyl nebo případně substituovaný aminomethyl;
- c) pokud R je nitro nebo fenyl, R₁ není nesubstituovaný fenyl.

Příklady výhodných sloučenin předkládaného vynálezu, kde je to vhodné, ve formě farmaceuticky přijatelných solí, např. hydrobromidy nebo hydrochloridy.

- 1) ethyl 3-[(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)amino]-3-oxopropanoát;

- 2) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
- 3) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 4) ethyl 4-[(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-oxobutanoát;
- 5) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypropionamid;
- 6) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxybutanamid;
- 7) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-ethoxyacetamid;
- 8) 2-N-[2-(pyridyl)acetylamino]-5-bromthiazol;
- 9) 2-N-[2-(pyridyl)acetylamino]-5-isopropylthiazol;
- 10) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-hydroxyfenyl)acetamid;
- 11) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-hydroxyfenyl)acetamid;
- 12) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-methoxyfenyl)acetamid;
- 13) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-methoxyfenyl)acetamid;
- 14) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-chlorfenyl)acetamid;
- 15) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-chlorfenyl)acetamid;
- 16) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)acetamid;
- 17) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)acetamid;
- 18) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4-dihydroxyfenyl)acetamid;
- 19) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4-dihydroxyfenyl)acetamid;
- 20) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)acetamid;
- 21) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)acetamid;
- 22) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid;
- 23) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid;
- 24) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-chlorfenyl)acetamid;
- 25) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
- 26) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-4-sulfamoylbenzamid;
- 27) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-sulfamoylbenzamid;
- 28) 4-amino-N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 29) 3-amino-N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)propionamid;
- 30) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 31) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 32) N-(5-chlor-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 33) N-(5-fenyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 34) N-(5-nitro-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;

- 35) N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 36) N-(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 37) N-(5-isobutyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 38) N-(5-cyklopropyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 39) N-[5-(2-methylsulfonylethyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;
- 40) N-[5-(2-methylthioethyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;
- 41) N-[5-(2-methoxykarbonylethyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;
- 42) N-[5-(3-methoxypropyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;
- 43) N-[5-(2-ethoxyethyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;
- 44) N-[5-(indol-3-yl-methyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;
- 45) N-[5-(3-oxobutyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;
- 46) 2-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 47) 2-[3-(2-chlorethoxy)fenyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 48) 2-(4-aminofenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 49) 4-amino-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 50) 2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 51) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-{3-[3-(4-morfolinyl)propoxy]fenyl} acetamid;
- 52) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-{3-[3-(4-morfolinyl)ethoxy]fenyl} acetamid;
- 53) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-{3-[3-(4-pyrolidiny)propoxy]fenyl} acetamid;
- 54) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-{3-[3-(4-methyl-1-piperaziny)propoxy]fenyl} acetamid;
- 55) 2-{3-[2-(dimethylamino)ethoxy]fenyl}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 56) 2-{3-[2-(dimethylamino)propoxy]fenyl}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 57) 2-[4-(dimethylamino)fenyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 58) 2-(1,3-benzodioxo-5-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 59) N-(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[4-(dimethylamino)fenyl]acetamid;
- 60) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[3-(2-methoxyethoxy)fenyl]acetamid;
- 61) 3-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(4-methyl-1-piperaziny)benzamid;
- 62) N-(5-isobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-pyridiny)acetamid;
- 63) N-(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-pyridiny)acetamid;
- 64) 2-[N-[2'-N'-(ethoxykarbonylmethyl)amino]acetyl]amino-5-bromthiazol;
- 65) 2-anilino-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;

- 66) (R)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylpropanamid;
- 67) (S)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylpropanamid;
- 68) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 69) 2,5-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 70) 3,5-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 71) 3,4-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 72) 2,4-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 73) 2,3-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 74) 3-jod-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 75) 2-jod-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 76) 4-jod-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 77) 3-brom-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 78) 4-chlor-2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 79) 5-brom-2-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 80) 3-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 81) 2-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 82) 4-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 83) 3-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 84) 2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 85) 4-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 86) 2,4-difluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 87) 3,4-difluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 88) 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 89) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methyl-3-nitrobenzamid;
- 90) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-2-nitrobenzamid;
- 91) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methyl-2-nitrobenzamid;
- 92) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dimethyl-2-nitrobenzamid;
- 93) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzamid;
- 94) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxy-2-nitrobenzamid;
- 95) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxy-3-nitrobenzamid;
- 96) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxy-4-nitrobenzamid;
- 97) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dinitrobenzamid;
- 98) 5-[[5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-2-nitrofenyl oktanoát;

- 99) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-nitrobenzamid;
- 100) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitrobenzamid;
- 101) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-nitrobenzamid;
- 102) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(methylsulfonyl)-3-nitrobenzamid;
- 103) 4-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-nitrobenzamid;
- 104) 6-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-nitrobenzamid;
- 105) 4-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitrobenzamid;
- 106) 2-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-nitrobenzamid;
- 107) 5-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitrobenzamid;
- 108) 2-brom-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-nitrobenzamid;
- 109) 4-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-nitrobenzamid;
- 110) 4-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitrobenzamid;
- 111) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitro-4-(trifluormethyl)benzamid;
- 112) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-bis(trifluormethyl)benzamid;
- 113) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,6-bis(trifluormethyl)benzamid;
- 114) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(trifluormethyl)benzamid;
- 115) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(trifluormethyl)benzamid;
- 116) 3-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(trifluormethyl)benzamid;
- 117) 2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(trifluormethyl)benzamid;
- 118) 5-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(trifluormethyl)benzamid;
- 119) 2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(trifluormethyl)benzamid;
- 120) 4-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(trifluormethyl)benzamid;
- 121) methyl 4-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}benzoát;
- 122) methyl 2-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}benzoát;
- 123) 4-kyano-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 124) 3-kyano-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 125) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methylbenzamid;
- 126) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-methylbenzamid;
- 127) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methylbenzamid;
- 128) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-vinylbenzamid;
- 129) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(2-fenylethinyl)benzamid;
- 130) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxy-4-methylbenzamid;
- 131) 2-benzyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;

- 132) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenethylbenzamid;
- 133) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylbenzamid;
- 134) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-fenylbenzamid;
- 135) 4-(t-butyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 136) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-isopropylbenzamid;
- 137) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-pentylbenzamid;
- 138) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methylbenzamid;
- 139) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,4-dimethylbenzamid;
- 140) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dimethylbenzamid;
- 141) 4-acetyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 142) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(methylsulfonyl)benzamid;
- 143) 5-aminosulfonyl-2,4-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 144) 5-aminosulfonyl-4-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 145) 3-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxybenzamid;
- 146) 3-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxybenzamid;
- 147) 5-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-methoxybenzamid;
- 148) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxybenzamid;
- 149) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxybenzamid;
- 150) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-methoxybenzamid;
- 151) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,4-dimethoxybenzamid;
- 152) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dimethoxybenzamid;
- 153) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,4-dimethoxybenzamid;
- 154) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,3-dimethoxybenzamid;
- 155) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-fenoxibenamid;
- 156) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenoxibenamid;
- 157) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-fenoxibenamid;
- 158) 2-ethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 159) 4-ethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 160) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,4,5-trimethoxybenzamid;
- 161) 3,4-diethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 162) 3,4,5-triethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 163) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxy-4-(methoxymethoxy)benzamid;
- 164) 4-butoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;

- 165) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-propoxybenzamid;
- 166) 4-isopropoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 167) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1,3-benzodioxol-5-karboxamid;
- 168) 4-(benzyloxy)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 169) 4-(2-cyklohexen-1-yloxy)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 170) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(trifluormethoxy)benzamid;
- 171) 4-(difluormethoxy)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 172) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(methylsulfanyl)benzamid;
- 173) 2-[(4-chlorfenyl)sulfinyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 174) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[(4-nitrofenyl)sulfinyl]benzamid;
- 175) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-3-nitrobenzamid;
- 176) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzamid;
- 177) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-methoxy-4-(methylsulfanyl)benzamid;
- 178) 2-[(2-kyanofenyl)sulfanyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 179) N-1-, N-1--diethyl-3,6-difluor-N-2--(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)ftalamid;
- 180) 4-formyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 181) 2-formyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 182) 4-[(2,5-dimethoxyanilino)karbonyl]amino}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 183) 4-(hydroxymethyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 184) 4-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-2-nitrobenzyl acetát;
- 185) 4-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-2-nitrobenzyl 4-(acetylamino)-3-jodbenzoát;
- 186) 4-(acetylamino)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 187) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-[(2-fenylacetyl)amino]benzamid;
- 188) 4-(acetylamino)-3-jod-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 189) 4-amino-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 190) 4-(dimethylamino)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 191) 3-(dimethylamino)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 192) 2-(methylamino)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 193) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[3-(trifluormethyl)anilino]benzamid;
- 194) 3-[(5-brom-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]amino}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 195) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(1H-pyrol-1-yl)benzamid;

- 196) 2,6-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)isonikotinamid;
- 197) 2-(4-bromfenyl)-6-(4-jodfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)isonikotinamid;
- 198) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[3-(trifluormethyl)anilino]nikotinamid
- 199) 2,6-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)nikotinamid;
- 200) 5,6-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)nikotinamid;
- 201) 2-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-methylnikotinamid;
- 202) 2,6-dichlor-5-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)nikotinamid;
- 203) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenoxynikotinamid;
- 204) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-(2,2,2-trifluorethoxy)nikotinamid;
- 205) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,6-dimethoxynikotinamid;
- 206) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-chinoxalinkarboxamid;
- 207) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-2-pyrazinkarboxamid;
- 208) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-8-chinolinkarboxamid;
- 209) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenyl-4-chinolinkarboxamid;
- 210) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karboxamid;
- 211) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-karboxamid;
- 212) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-karboxamid;
- 213) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxamid;
- 214) 2-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-yloxy)methyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxamid;
- 215) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-9H-fluoren-1-karboxamid;
- 216) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-7-methoxy-1-benzofuran-2-karboxamid;
- 217) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-pyrol-3-karboxamid;
- 218) 2-ethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-naftamid;
- 219) 4-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-naftamid;
- 220) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-naftamid;
- 221) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-9,10-dioxo-9,10-dihydro-2-antracenkarboxamid;
- 222) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-9-oxo-9H-fluoren-4-karboxamid;
- 223) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-9-oxo-9H-fluoren-1-karboxamid;
- 224) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenkarboxamid;
- 225) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-karboxamid;
- 226) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-5-karboxamid;
- 227) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-4-karboxamid;

- 228) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-methyl-2-fenyl-1H-indol-5-karboxamid;
- 229) 2-butyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-methyl-1H-indol-5-karboxamid;
- 230) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-6-karboxamid;
- 231) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methoxy-1H-indol-2-karboxamid;
- 232) 1-allyl-2-butyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-5-karboxamid;
- 233) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-methyl-1H-indol-2-karboxamid;
- 234) 1-benzyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenyl-1H-indol-5-karboxamid;
- 235) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-karboxamid;
- 236) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dimethyl-4-isoxazolkarboxamid;
- 237) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-thiofenkarboxamid;
- 238) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methyl-2-thiofenkarboxamid;
- 239) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-2-thiofenkarboxamid;
- 240) 5-brom-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-thiofenkarboxamid;
- 241) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-[(2,3,3-trichlorakryloyl)amino]-2-thiofenkarboxamid;
- 242) 5-brom-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-furamid;
- 243) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-furamid;
- 244) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(4-nitrofenyl)-2-furamid;
- 245) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(2-nitrofenyl)-2-furamid;
- 246) 5-(4-chlorfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-furamid;
- 247) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2-furamid;
- 248) 5-(4-chlor-2-nitrofenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-furamid;
- 249) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(4-methyl-2-nitrofenyl)-2-furamid;
- 250) 5-[2-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-furamid;
- 251) t-butyl (1R)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-fenylethylkarbamát;
- 252) (1R)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-fenylethyl acetát;
- 253) (1S)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-fenylethyl acetát;
- 254) (R,S)-2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
- 255) (R)-2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
- 256) (S)-2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
- 257) 2-(acetyl-amino)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
- 258) (R,S)-2-methoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
- 259) (R)-2-methoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
- 260) (S)-2-methoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;

- 261) 3,3,3-trifluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-methoxy-2-phenylpropanamid;
262) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(1-naftyl)acetamid;
263) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-naftyl)acetamid;
264) 2-(1H-indol-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
265) 2-(1,3-benzodioxol-4-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
266) 2-(2,4-dinitrofenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
267) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)acetamid;
268) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)acetamid;
269) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)acetamid;
270) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)acetamid;
271) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetamid;
272) 2-(1H-indol-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-oxoacetamid;
273) 2-(5-brom-1H-indol-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-acetamid;
274) 2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-acetamid;
275) 2-[1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-acetamid;
276) 3-(1H-indol-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-propanamid;
277) 4-(1H-indol-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-butanamid;
278) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(2-thienyl)propanamid;
279) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-thienyl)acetamid;
280) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-oxo-2-(2-thienyl)acetamid;
281) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-thienyl)acetamid;
282) 2-(5-chlor-1-benzothiofen-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-acetamid;
283) 2-(1-benzothiofen-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-acetamid;
284) 2-[2-(formylamino)-1,3-thiazol-4-yl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(methoxyimino)acetamid;
285) 2-{2-[(2-chloracetyl)amino]-1,3-thiazol-4-yl}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(methoxyimino)acetamid;
286) 2-chlor-N-(4-{2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethyl}-1,3-thiazol-4-yl)acetamid;
287) ethyl 2-({[2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-(1H-pyrazol-3-yl)ethyliden]amino}oxy)acetát
288) 2-(2-furyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-oxoacetamid;

- 289) 2-(5-brom-3-pyridinyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
290) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-4-yl)acetamid;
291) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-fenyl-3-butenamid;
292) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-oxo-4-(4-methylfenyl)butanamid;
293) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(4-nitrofenyl)butanamid;
294) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-fenylbutanamid;
295) benzyl 4-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-oxobutylkarbamát;
296) methyl 5-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-5-oxopentanoát;
297) 4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
298) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(4-methoxy-1-naftyl)-4-oxobutanamid;
299) 3-(2-chlorfenoxi)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
300) 3-(4-methylfenoxi)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
301) 3-cyklopentyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
302) 3-cyklohexyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
303) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methylpentanamid;
304) 3-(4-chlorfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
305) 3-(4-methoxyfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
306) 3-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
307) 3-fenyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
308) 2-cyklohexyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
309) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methylbutanamid;
310) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-oxo-5-fenylpentanamid;
311) 2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-fenylethyl acetát;
312) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)fenyl]propanamid;
313) 1-(4-chlorfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)cyklopentankarboxamid;
314) 1-fenyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)cyklopentankarboxamid;
315) 2-(3-brom-4-methoxyfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
316) 2-(2-nitro-4-trifluormethylfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
317) 5-cyklohexyl 1-(4-{2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethyl}benzyl) (2S)-2-[(t-butoxykarbonyl)amino]pentandioát;
318) 2-(5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
319) 2-[5-(4-chlorfenyl)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-yl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;

- 320) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[5-(1-pyrrolidiny-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)]acetamid;
- 321) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-methyl-1-benzothiofen-2-yl)acetamid;
- 322) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4,4-bis(4-methylfenyl)-3-butenamid;
- 323) 2-cyklopropyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 324) N-{4-brom-6-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-6-oxohexyl}benzamid;
- 325) 2-cyklopentyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 326) benzyl 6-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-6-oxohexylkarbamát;
- 327) N-1--(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-4--(2-propinyl)-2-butendiamid;
- 328) 4-(2,4-dimethylfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-oxobutanamid;
- 329) 4-(4-benzyloxyfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-oxobutanamid;
- 330) 4-(thiofen-2-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-oxobutanamid;
- 331) benzyl 2-[[(benzyloxy)karbonyl]amino]-5-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-5-oxopentanoát;
- 332) 4-(1H-indol-3-yl)-N-{3-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-3-oxopropyl}butanamid;
- 333) 4-[[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl]fenyl 4-chlorbenzensulfonát;
- 334) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-[[(2-methoxyanilino)karbonyl]amino}benzamid;
- 335) 4-[[2-(isopropylsulfonyl)acetyl]amino]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 336) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-[[2-(fenylsulfanyl)acetyl]amino}benzamid;
- 337) 4-[(diethylamino)sulfonyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 338) 2-brom-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 339) 3,5-difluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 340) 3-[[(2-fluoranilino)karbonyl]amino]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 341) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-fenyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-karboxamid;
- 342) 3-chlor-4-(isopropylsulfonyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methylsulfanyl)-2-thiofenkarboxamid;
- 343) 3-jod-4-(isopropylsulfonyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methylsulfanyl)-2-thiofenkarboxamid;
- 344) 2-[[(4-chlorfenyl)sulfonyl]methyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxamid;
- 345) 5-(4-chlorfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(trifluormethyl)-3-furamid;
- 346) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorfenyl)acetamid;
- 347) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-fluorfenyl)acetamid;

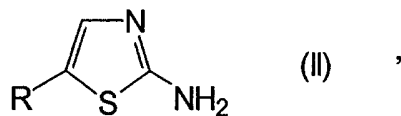
- 348) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-bromfenyl)acetamid;
- 349) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-chlorfenyl)acetamid;
- 350) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-nitrofenyl)acetamid;
- 351) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-trifluormethylfenyl)acetamid;
- 352) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-methoxyfenyl)acetamid;
- 353) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,5-dimethoxyfenyl)acetamid;
- 354) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,5-difluorfenyl)acetamid;
- 355) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)acetamid;
- 356) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,6-dichlorfenyl)acetamid;
- 357) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-chlor-6-fluorfenyl)acetamid;
- 358) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,5-dimethoxyfenyl)acetamid;
- 359) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,5-difluorfenyl)acetamid;
- 360) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,5-bis-trifluormethylfenyl)acetamid;
- 361) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methylthiofenyl)acetamid;
- 362) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid;
- 363) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-bromfenyl)acetamid;
- 364) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-chlorfenyl)acetamid;
- 365) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-fluorfenyl)acetamid;
- 366) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-nitrofenyl)acetamid;
- 367) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-trifluormethylfenyl)acetamid;
- 368) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methylfenyl)acetamid;
- 369) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-dimethylaminofenyl)acetamid;
- 370) 2-[1,1'-bifenyl]-4-yl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 371) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-trifluormethylfenyl)acetamid;
- 372) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-bromfenyl)acetamid;
- 373) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-chlorfenyl)acetamid;
- 374) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-nitrofenyl)acetamid;
- 375) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-methoxyfenyl)acetamid;
- 376) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,4-dinitrofenyl)acetamid;
- 377) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,4-dichlorfenyl)acetamid;
- 378) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)acetamid;
- 379) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-benzyloxy-3-methoxyfenyl)acetamid;
- 380) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4-dichlorfenyl)acetamid;

- 381) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4-difluorfenyl)acetamid;
- 382) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4-dimethoxyfenyl)acetamid;
- 383) 2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 384) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-fenylcyklopropankarboxamid;
- 385) 2-cyklopentyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
- 386) 2-cyklohexyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
- 387) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,2-difenylacetamid;
- 388) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-nitrofenoxi)acetamid;
- 389) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-nitrofenyl)propanamid;
- 390) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylpropanamid;
- 391) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-isobutylfenyl)propanamid;
- 392) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-oxo-2-fenylacetamid;
- 393) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methyl-2-fenylpentanamid;
- 394) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenyl-2-butenamid;
- 395) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)bicyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karboxamid;
- 396) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-oxo-1-indankarboxamid;
- 397) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylbutanamid;
- 398) t-butyl (1S)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-1-methyl-2-oxoethylkarbamát;
- 399) t-butyl (1S,2S)-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-2-methylbutylkarbamát;
- 400) t-butyl 2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethylkarbamát;
- 401) t-butyl (1S)-5-amino-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}pentylkarbamát;
- 402) t-butyl 4-[(imino{[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}methyl)amino]-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}butylkarbamát;
- 403) t-butyl 1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-3-(tritylamino)propylkarbamát;
- 404) t-butyl (1S)-1-benziloxymethyl-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethylkarbamát;
- 405) t-butyl (1S)-1-benzyl-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethylkarbamát;
- 406) t-butyl (1R)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-(benzylthiomethyl)ethylkarbamát;

- 407) benzyl (3S)-3-[(t-butoxykarbonyl)amino]-4-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-oxobutanoát;
 408) t-butyl (2S)-2-[[[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl]-2-oxo-1-pyrolidinkarboxylát;
 409) t-butyl (1S)-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethylkarbamát;
 410) t-butyl (1S)-1-[[[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl]-3-(methylsulfanyl)propylkarbamát;
 411) t-butyl (1S)-2-benzyloxy-1-[[[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl]-3-propylkarbamát;
 412) t-butyl (1S)-1-(4-benzyloxybenzyl)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethylkarbamát;
 413) t-butyl (1S)-1-[[[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl]-2-methylpropylkarbamát;
 414) t-butyl (1S)-1-[[[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl]-3-methylbutylkarbamát;
 415) benzyl (4S)-3-[(t-butoxykarbonyl)amino]-5-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-5-oxopentanoát;

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli lze připravit např. postupem, který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce II



se sloučeninou obecného vzorce III



kde R a R₁ mají výše definovaný význam a X je hydroxy nebo vhodná odstupující skupina

a pokud je to žádoucí, převede se 2-amino-1,3-thiazolový derivát obecného vzorce I na jiný derivát obecného vzorce I a/nebo na jeho sůl. Příkladem konkrétních sloučenin obecného vzorce

III, kde X je vhodná odstupující skupina jsou sloučeniny, kde X je halogen, výhodně chlór nebo bróm.

Odborníkovi v oboru je zřejmé, že pokud sloučeniny obecného vzorce I, připravené výše uvedenými postupy, jsou získány jako směs izomerů, jejich separace na jednotlivé izomery se provádí běžnými postupy oblasti techniky, rovněž zahrnutými do rozsahu předkládaného vynálezu. Podobně konverze odpovídajících solí na příslušný volný 2-amino-1,3-thiazolový derivát obecného vzorce I je postup v oblasti techniky známý a patří do rozsahu předkládaného vynálezu.

Výše popsané varianty postupů jsou analogické a lze je provádět dobře známými způsoby.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce II a karboxylovou kyselinou obecného vzorce III, kde X je OH, se provádí účinkem kondenzačního činidla nebo kondenzačního činidla ukotveného na nosiči, jako jsou karbodiimidy např. 1,3-dicyklohexylkarbodiimid, 1,3-diisopropylkarbodiimid, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid nebo N-cyklohexylkarbodiimid-N'-methylpolystyren ve vhodném rozpouštědle jako jsou např. dichlormethan, chloroform, tetrahydrofuran, diethylether, 1,4-dioxan, acetonitril, toluen nebo N,N-dimethylformamid, při teplotách v rozmezí -10°C až laboratorní teploty a po vhodnou reakční dobu tj. 30 min. až 96 h.

Reakci sloučeniny obecného vzorce II a sloučeniny obecného vzorce III lze rovněž provádět např. s využitím směsného anhydridu, alkylchlormravenčanu např. ethyl-, iso-butyl- nebo iso-propylmravenčanu, v přítomnosti terciární báze jako je triethylamin, N,N-diisopropylethylamin nebo pyridin, ve vhodném rozpouštědle jako je toluen, dichlormethan, chloroform, tetrahydrofuran, acetonitril, diethylether, 1,4-dioxan nebo N,N-dimethylformamid, při teplotách v rozmezí -30°C až laboratorní teplota.

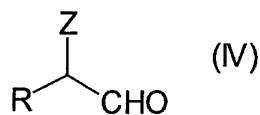
Reakci sloučeniny obecného vzorce II a sloučeniny obecného vzorce III, kde X je vhodná odstupující skupina, lze provést v přítomnosti terciární báze jako je triethylamin, N,N-diisopropylethylamin nebo pyridin, ve vhodném rozpouštědle jako je toluen, dichlormethan, chloroform, diethylether, tetrahydrofuran, acetonitril nebo N,N-dimethylformamid, při teplotách v rozmezí -10°C až teplota varu příslušného rozpouštědla.

Rovněž případná konverze sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I se provádí známými postupy. Například převedení nitroskupiny sloučeniny obecného vzorce I na aminoskupinu lze provést např. chloridem cíničitým v koncentrované kyselině chlorovodíkové, případně s použitím organického rozpouštědla jako je kyselina octová, 1,4-dioxan a tetrahydrofuran, při teplotě v rozmezí laboratorní teploty až 100 °C.

Podobně lze převést alkylthio nebo arylthio skupiny na odpovídající alkylsulfonyl a arylsulfonyl skupiny například reakcí s kyselinou m-chlorperbenzoovou ve vhodném rozpouštědle jako je dichlormethan či chloroform, v rozmezí -5 °C až laboratorní teploty.

Případné vytvoření soli sloučeniny obecného vzorce I nebo naopak převedení soli sloučeniny obecného vzorce I na volnou sloučeninu, nebo separace směsi izomerů na jednotlivé izomery, se rovněž provádějí známými postupy oblasti techniky.

Sloučeniny obecného vzorce II a III, používané ve výše uvedených postupech, jsou buď známé sloučeniny, nebo je lze připravit obecnými postupy. Například sloučenina obecného vzorce II, kde R má výše definovaný význam se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



kde Z je Br nebo Cl, s thiomocovinou ve vhodném rozpouštědle jako je methanol, ethanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan nebo toluen při teplotách v rozmezí laboratorní teploty až teploty varu příslušného rozpouštědla, po dobu 1 až 24 h.

Sloučeninu obecného vzorce III, kde X je odstupující skupina definovaná výše, lze připravit obecnými postupy z odpovídající karboxylové kyseliny obecného vzorce III, kde X je OH.

Při přípravě sloučenin obecného vzorce I podle postupů popsanych v předkládaném vynálezu je nutno případné funkční skupin výchozích složek nebo intermediátů, které by vedly k nežádoucím vedlejším reakcím, chránit vhodnými chránícími skupinami podle běžných postupů.

Podobně lze tyto chráněné produkty převést na volné sloučeniny popsánymi postupy oblasti techniky.

Farmakologie

Sloučeniny obecného vzorce I, jako cdk/cyklin inhibitory, dávají pozitivní výsledky testů prováděných podle dále popsanych postupů.

Inhibiční aktivita předpokládaných cdk/cyklin inhibitorů a účinnost vybraných sloučenin byla stanovována pomocí MultiScreen-PH 96 jamkových deskách (Millipore), v nichž na dně každé jamky byl umístěn fosfocelulózový filtrační papír umožňující vazbu kladně nabitého substrátu po kroku praní/filtrace. Jakmile byla radioaktivně označená fosfátová skupina přenesena ser/threo kinázou na histon navázaný na filtru, emitované záření bylo změřeno scintilačním počítadlem. Test inhibice cdk2/Cyklin A aktivity byl proveden následujícím postupem:

Kinázová reakce: Směs obsahující 1,5 $\mu\text{mol/l}$ substrát histon H1, 25 $\mu\text{mol/l}$ ATP (0,5 μCi $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$), 30 ng komplexu Cyklin A/cdk2, 10 $\mu\text{mol/l}$ inhibitoru v konečném objemu 100 μl (10 mmol/l-Tris HCl, pH 7,5, 10 mmol/l-MgCl₂, 7,5 mmol/l-DTT) byla vnesena na dno každé z 96 jamek. Po 10 min inkubaci při teplotě 37 °C byla reakce zastavena přidavkem 20 μl 120 mmol/l-EDTA.

Zachycení: Z každé jamky bylo přeneseno 100 μl na MultiScreen desku aby se substrát mohl navázat na fosfocelulózový filtr. Desky byly promyty 3 x 150 μl /jamku roztokem PBS neobsahujícím $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ a přefiltrovány MultiScreen filtračním systémem.

Detekce: filtry byla usušeny při 37 °C, byl přidán scintilační roztok (100 μl /jamku a histon H1 značený P^{33} byl detekován stanovením radioaktivity přístrojem Top-Count.

Výsledky: data byla analyzována a vyjádřena v % inhibice vytažené k celkové aktivitě enzymu (= 100 %). Všechny sloučeniny vykazující inhibici ≥ 50 % byly dále studovány a definována jejich účinnost (IC₅₀) i kinetický profil inhibice vypočtením Ki.

Výpočet IC₅₀: byl proveden výše popsany postup testů inhibitorů při koncentracích v rozmezí 0,0045 až 10 $\mu\text{mol/l}$. Experimentální data byla analyzována počítačovým programem GraphPad Prism.

Výpočet K_i : Koncentrace ATP a histonového H1 substrátu byly měněny: 4, 8, 12, 24, 48 $\mu\text{mol/l}$ pro ATP obsahující úměrně zředěné $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$ a 0,4; 0,8; 1,2; 2,4; 4,8 $\mu\text{mol/l}$ pro histon a byly použity v pokusech v nepřítomnosti a přítomnosti dvou různých pečlivě volených koncentracích inhibitorů. Experimentální data byla analyzována počítačovým programem SigmaPlot a stanoveny hodnoty K_i , s využitím randomního bireaktantního systému rovnic:

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

kde A=ATP a B=histon H1

Podle výše uvedeného postupu byla testována reprezentativní sloučenina obecného vzorce I předkládaného vynálezu 2-[4-(dimethylamino)fenyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid a vykazovala inhibiční aktivitu vůči cdk2/cyklin A komplexu odpovídající hodnotě 0,1 $\mu\text{mol/l}$ (K_i).

Kromě toho byla předpokládaná aktivita inhibitorů komplexu cdk/cyklin a účinnost vybraných sloučenin stanovována testem SPA (Scintillation Proximity Assay) na 96-ti jamkových testovacích deskách. Tento test vychází ze schopnosti SPA zrněk potažených streptavidinem vylahčovat biotinylovaný peptid odvozený od fosforylačního místa histonu. Jakmile se radioaktivně značená fosfátová skupina přenesla na biotinylovaný histonový peptid, scintilační počítadlo změří emitované záření.

Inhibiční test aktivity cdk5/p25 byl proveden následujícím postupem:

Kinázová reakce: Směs obsahující 1,0 $\mu\text{mol/l}$ substrát biotinylovaný histonový peptid, 0,25 μCi $\text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$, 4 nmol/l komplex cdk2/p25, 0-100 $\mu\text{mol/l}$ inhibitor v konečném objemu 100 μl pufru (Hepes 20 mmol/l; pH 7,5, 15 mmol/l-MgCl₂, 1 mmol/l-DTT) byla vnesena na dno každé z 96 jamek. Po 20 min inkubace při teplotě 37 °C byla reakce zastavena přidáním 500 μg SPA zrněk v solném roztoku pufovaném fosfátovým pufrům a obsahujícím 0,1% Triton X-100, 50 $\mu\text{mol/l}$ ATP a 5 mmol/l-EDTA. Zrnka byla dekantována a inkorporovaná radioaktivita byla detekována na scintilačním počítadle Top Count.

Výsledky: Data byla analyzována a vyjádřena v % inhibice podle vzorce:

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

Hodnoty IC₅₀ byly vypočteny z variací čtyř parametrů logistické rovnice:

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

kde X = log(μmol/l) a Y = % inhibice.

Sloučeniny předkládaného vynálezu obecného vzorce I lze proto použít k omezení neregulované proliferace nádorových buněk a tedy při terapii různých nádorových onemocnění, jako jsou např. karcinomy, např. karcinom prsu, plic, močového měchýře, tlustého střeva, endometriální sarkom a sarkom vaječníků; sarkomy, jako např. sarkomy měkkých tkání či kostní sarkomy a hematologické zhoubné bujení jako je např. leukémie.

Sloučeniny předkládaného vynálezu obecného vzorce I jsou též použitelné při léčbě dalších onemocnění buněčné proliferace, jako je psoriáza, proliferace buněk hladkého svalstva související s aterosklerózou a pooperační stenóza a restenóza a Alzheimerova choroba.

Předkládané sloučeniny lze podávat samostatně i v kombinaci se známými protirakovinnými léčivy s cytostatickým či cytotoxickým účinkem. Jako příklad výše zmíněných léčiv, která lze podávat v kombinaci s předkládanými sloučeninami lze uvést např. chemoterapeutika jako taxan, taxanové deriváty, CPT-11, kamfothecinové deriváty, anthracyklinové glykosidy, např. doxorubicin nebo epirubicin, etoposid, navelbin, vinblastin, karboplatina, cisplatina apod., případně ve formě lipozomálního přípravku.

Sloučeniny obecného vzorce I předkládaného vynálezu, vhodné pro podávání savcům, např. lidem, lze podávat obvyklými cestami a v dávkách závislejících na věku, hmotnosti, zdravotním stavu pacienta a cestě podání.

Například vhodná dávka sloučeniny obecného vzorce i pro perorální podávání se pohybuje v rozmezí 10 až 500 mg/dávku 1 až 5 krát denně. Předkládané sloučeniny lze podávat v různých dávkových formách, např. perorálně ve formě tablet, kapslí, tablet potahovaných cukrem či filmem, ve formě kapalného roztoku nebo suspenze; rektálně ve formě čípků; parenterálně, např. intramuskulární nebo intravenózní a/nebo intratekální a/nebo intraspinální injekcí nebo infuzí.

Předkládaný vynález též zahrnuje farmaceutické přípravky obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, spolu s farmaceuticky přijatelným excipientem (což je nosič nebo ředidlo). Farmaceutické přípravky obsahující předkládané sloučeniny se připravují obvyklými způsoby a jsou podávány ve farmaceuticky vhodných formách. Například perorální pevné formy obsahují spolu s účinnou složkou ředidla, jako je např. laktóza, dextróza, sacharóza, sacharóza, celulóza, obilný škrob či bramborový škrob; lubrikanty jako je např. křemík, talek, kys stearová, stearát hořečnatý nebo vápenatý a/nebo polyethylenglykoly; pojiva např. škroby, arabská guma, želatina, methylcelulóza, karboxymethylcelulóza nebo polyvinylpyrrolidon; disgregační činidla jako je např. škrob, kys. alginová, algináty nebo sodný glykolát škrobu; šumivé směsi; barviva, sladidla, zvlhčovač jako lecitiny, polysorbáty, laurylsulfáty; a obecně netoxické a farmakologicky neaktivní substance používané běžně ve farmaceutických přípravcích. Tyto farmaceutické přípravky se zpracovávají známými postupy, např. mixováním, granulací, tabletováním, potahují se cukrem nebo filmem. Kapalně disperze pro perorální podávání jsou např. sirupy, emulze a suspenze. Sirupy obsahují jako nosič např. sacharózu nebo sacharózu s glycerinem a/nebo manit a/nebo sorbit. Suspenze a emulze obsahují jako nosič např. přírodní gumu, agar, alginát sodný, pektin, methylcelulózu, karboxymethylcelulózu, nebo polyvinylalkohol. Suspenze nebo roztoky pro intramuskulární injekce obsahují spolu s účinnou složkou farmaceuticky přijatelný nosič, např. sterilní vodu, olivový olej, ethyl oleát, glykoly, např. propylenglykol, a pokud je to žádoucí vhodné množství lidokain hydrochloridu. Roztoky pro intravenózní injekce nebo infúze mohou obsahovat jako nosič např. sterilní vodu nebo výhodně jsou ve formě sterilního vodného isotonického solného roztoku, nebo mohou obsahovat jako nosič propylenglykol. Čípky obsahují spolu s účinnou složkou farmaceuticky přijatelný nosič, např. kakaové máslo, polyethylenglykol, povrchově aktivní polyoxyethylen sorbitanový ester mastné kyseliny nebo lecitin.

Následující příklady ilustrují předkládaný vynález, nevymezují však jeho rozsah.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava ethyl 3-[(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)amino]-3-oxopropanoátu

Ethylmalonylchlorid (0,88 ml; 6,99 mmol) byl přidán ke směsi 2-amino-5-bromthiazol hydrobromidu (1,30 g; 5,00 mmol) a triethylaminu (2,08 ml; 14,94 mmol) v tetrahydrofuranu (6 ml) při teplotě 0 až 5 °C. Směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě a potom zředěna sarkosínátem draselným (0,25 g; 2,00 mmol) ve vodě (12 ml). Produkt ve formě tuhé bílé látky byl odfiltrován s výtěžkem 0,75 g (51 % hmotn.).

t.t. 165-166 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 10,80 (bs, 1H, CONH); 7,38 (s, 1H, thiazolová CH); 4,28 (q, 2H, J=7,3 Hz, COOCH₂CH₃); 3,56 (s, 2H, COCH₂CO); 1,32 (t, 2H, J=7,3 Hz, COOCH₂CH₃);

Analogickým postupem byly připraveny následující sloučeniny:

N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;

t.t. 206-207 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3,76 (s, 2H, COCH₂Ph); 7,2-7,3 (m, 5H, Ph); 7,54 (s, 1H, thiazolová CH); 12,80 (bs, 1H, CONH);

N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;

t.t. 126-128 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 12,90 (bs, 1H, CONH); 8,07 , 7,93 (m, 2H, o-Ph vodíky); 7,63 (s, 1H, thiazolová CH); 7,62 , 7,53 , 7,48 (m, 3H, m- a p-Ph vodíky);

ethyl 4-[(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-oxobutanoát.

Příklad 2

Příprava N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypropionamidu

Směs obsahující LiBH_4 (44 mg; 2,02 mmol), ethyl 3-[(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)amino]-3-oxopropanoát (340 mg; 1,16 mmol), methanol (0,082 ml; 2,02 mmol) a diethylether (50 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 20 min. Poté byla reakce zředěna 1N kyselinou chlorovodíkovou při chlazení ledem.

Směs byla zředěna vodou a extrahována dichlormethanem. Extrakt byl vysušen a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Produkt byl chromatografován na silikagelu (dichlormethan/methanol=98/2 a 95/5) s výtěžkem 0,17 g (52 % hmotn.) titulní sloučeniny jako tuhé bílé látky.

t.t. 182-184 °C (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 10,20 (bs, 1H, CONH); 7,35 (s, 1H, thiazolová CH); 4,04 (t, 2H, $J=5,4$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2,74 (t, 2H, $J=5,4$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$);

Analogickým postupem z odpovídajícího ester-derivátu byly připraven N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxybutanamid.

Příklad 3

Příprava N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-ethoxyacetamidu

EDCI (0,53 g; 2,78 mmol) byl přidán k roztoku ethoxyoctové kyseliny (0,29 g; 2,78 mmol) v dichlormethanu (5 ml) za chlazení ledem. Směs byla míchána 1 h a po kapkách přidán roztok 2-amino-5-bromthiazol hydrobromidu (0,60 g; 2,31 mmol) a diisopropylethylaminu (0,40 ml; 2,34 mmol) v dichlormethanu (5 ml), celá směs byla udržována při 0 °C 1 h a poté přes noc při laboratorní teplotě. Roztok byl odpařen a roztřepán mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze byla promyta vodou, 5% kyselinou citrónovou, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a vysušena síranem sodným. Po odpaření byla vzniklá tuhá látka triturována isopropyletherem za vzniku titulní sloučeniny jako bledě béžové látky s výtěžkem 0,43 g (70 % hmotn.).

t.t. 100-102 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 9,64 (bs, 1H, CONH); 7,38 (s, 1H, thiazolová CH); 4,16 (s, 2H, COCH_2O); 3,65 (q, 2H, $J=6,8$ Hz, OCH_2CH_3); 1,29 (t, 2H, $J=6,8$ Hz, OCH_2CH_3).

Analogickým postupem byly připraveny následující produkty:

t-butyl 3-[(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)amino]-3-oxopropylkarbamát;

benzyl 4-[(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)amino]-3-oxopropylkarbamát;

t-butyl 4-{2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethyl} fenylkarbamát;

t-butyl 4-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl} fenylkarbamát;

t-butyl 4-{2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethyl}-1,3-thiazol-2-ylfenylkarbamát;

N-[(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-bromacetamid;

N-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-bromacetamid;

2-N-[2-(3-pyridyl)acetylaminó]-5-bromthiazol;

t.t. 232-235 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3,82 (s, 2H, COCH₂Ph); 7,34 (dd, 1H, J=4,4 , 7,7 Hz, H5 Py); 7,55 (s, 1H, thiazolová CH); 7,71 (ddd, 1H, J=1,6 , 2,2 , 7,7 Hz, H4 Py); 8,45 (dd, 1H, J=1,6 , 4,9 Hz, H6 Py); 8,49 (d, 1H, J=2,2 Hz, H2 Py); 12,65 (s, 1H, CONH);

2-N-[2-(3-pyridyl)acetylaminó]-5-isopropyl-1,3-thiazol

t.t. 178-180 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 12,20 (bs, 1H, CONH); 8,45 , 7,7 , 7,35 (m, 4H, Py); 7,17 (s, 1H, thiazolová CH); 3,14 (m, 1H, CHMe₂); 1,22 (d, 6H, CHMe₂);

N-(5-brom-1,3thiazol-2-yl)-2-(3-hydroxyfenyl)acetamid;

N-(5-isopropyl-1,3thiazol-2-yl)-2-(3-hydroxyfenyl)acetamid;

t.t. 206-208 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 12,1 (bs, 1H, CONH); 9,34 (s, 1H, OH); 7,14 (s, 1H, thiazolová CH); 7,1 (t, 1H, H5 Ph); 6,6-6,7 (m, 3H, H2, H4, H6 Ph); 3,6 (s, 2H, COCH₃); 3,08 (ept, 1H, CHMe₂); 1,22 (d, 6H, CHMe₂);

N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-methoxyfenyl)acetamid;

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-methoxyfenyl)acetamid;

t.t. 97-98 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 12,12 (bs, 1H, CONH); 7,21 (dd, 1H, H5 Ph); 7,14 (s, 1H, thiazolová CH); 6,87 (m, 2H, H6 Ph); 6,81 (ddd, 1H, H4 Ph); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 3,67 (s, 2H, COCH₂); 3,07 (m, 1H, CHMe₂); 1,22 (d, 6H, CHMe₂);

N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-chlorfenyl)acetamid;

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-chlorfenyl)acetamid;

t.t. 116-118 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 11,8 (bs, 1H, CONH); 7,32 (s, 1H, H2 Ph); 7,24 (m, 3H, H4, H5, H6 Ph); 7,04 (s, 1H, thiazolová CH); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 3,13 (m, 1H, CHMe₂); 1,31 (d, 6H, CHMe₂);

N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)acetamid;

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)acetamid;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 12,07 (bs, 1H, CONH); 9,33 (sb, 1H, OH); 7,17-6,7 (m, 5H, Ar + thiazolová CH); 3,60 (s, 3H, OCH₂); 3,1 (m, 1H, CHMe₂); 1,23 (d, 6H, CHMe₂);

N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4-dihydroxyfenyl)acetamid;

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4-dihydroxyfenyl)acetamid;

t.t. 168-169 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 12,01 (bs, 1H, CONH); 8,79 (sb, 2H, 2xOH); 7,12 (s, 1H, thiazolová CH); 6,69 (d, 1H, H2 Ph); 6,63 (d, 1H, H5 Ph); 6,52 (dd, 1H, H6 Ph); 3,48 (s, 2H, OCH₂); 3,06 (m, 1H, CHMe₂); 1,22 (d, 6H, CHMe₂);

N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)acetamid;

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)acetamid;

t.t. 115-116 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 12,0 (bs, 1H, CONH); 8,80 (s, 1H, OH); 7,12 (s, 1H, thiazolová CH); 6,88 (s, 1H, H2 Ph); 6,68 (m, 2H, H5, H6 Ph); 3,73 (s, 3H, OMe); 3,56 (s, 2H, COCH₂); 3,07 (m, 1H, CHMe₂); 1,22 (d, 6H, CHMe₂);

N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid;

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid;

t.t. 129-130 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 12,08 (s, 1H, CONH); 7,21 (dd, 2H, H₂, H₆ Ph); 7,13 (s, 1H, thiazolová CH); 6,87 (dd, 2H, H₃, H₅ Ph); 3,70 (s, 3H, OMe); 3,62 (s, 2H, COCH₂); 3,06 (m, 1H, CHMe₂); 1,22 (d, 6H, CHMe₂);

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;

t.t. 135-137 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 12,20 (bs, 1H, CONH); 7,29 (m, 5H, Ph); 7,13 (s, 1H, thiazolová CH); 3,70 (s, 2H, COCH₂); 3,07 (m, 1H, CHMe₂); 1,22 (d, 6H, CHMe₂);

2-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;

t.t. 91-92 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 12,08 (bs, 1H, CONH); 7,21 (t, 1H, H₅ Ph); 7,13 (s, 1H, thiazolová CH); 6,8-6,9 (m, 3H, H₂, H₄, H₆ Ph); 4,05 (t, 2H, OCH₂CH₂CH₂Cl); 3,77 (t, 2H, OCH₂CH₂CH₂Cl); 3,67 (s, 2H, COCH₂); 3,07 (ept, 1H, CHMe₂); 2,14 (quint, 2H, OCH₂CH₂CH₂Cl); 1,22 (d, 6H, CHMe₂); a

2-[3-(2-chlorethoxy)fenyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;

t.t. 134-135 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 12,09 (bs, 1H, CONH); 7,22 (t, 1H, H₅ Ph); 7,13 (s, 1H, thiazolová CH); 6,8-6,9 (m, 3H, H₂, H₄, H₆ Ph); 4,2 (t, 2H, OCH₂CH₂Cl); 3,91 (t, 2H, OCH₂CH₂Cl); 3,67 (s, 2H, COCH₂); 3,07 (ept, 1H, CHMe₂); 2,14 (quint, 2H, OCH₂CH₂CH₂Cl); 1,22 (d, 6H, CHMe₂).

Příklad 4

Příprava N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-4-sulfamoylbenzamidu

Ke směsi obsahující kyselinu 4- sulfamoylbenzoovou (1,0 g; 4,97 mmol), triethylamin (1,5 ml; 10,78 mmol), DMF (5 ml) a THF (5 ml) byl přikapán chlormravenčan isobutylatý (0,75 ml; 5,36 mmol) při -10 °C. Směs byla míchána 1 h a při stejné teplotě přikapán roztok obsahující 2-amino-5-bromthiazol hydrobromid (1,55 g; 5,96 mmol) v DMF (6 ml) a THF (4 ml). Vzniklá směs se postupně ohřála na laboratorní teplotu (během 3 h) a pak zahušťena ve vakuu. Zbytek byl roztřepán mezi ethylacetát a vodný NaHCO₃. organická fáze byla promyta vodou, vysušena bezvodým NaHCO₃ a odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl přečištěn flash chromatografií eluční směsí dichlormethan/methanol/30% vodný amoniak = 95/5/0,5 s výtěžkem 0,77 g (43 % hmotn.) titulní sloučeniny jako žluté tuhé látky.

t.t. 268-270 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7,54 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,67 (s, 1H, thiazolová CH); 7,94 (d, 2H, J=8,8 Hz, H3, H5 Ph); 8,21 (d, 2H, J=8,8 Hz, H2, H6 Ph); 13,10 (bs, 1H, CONH).

Analogickým postupem byl připraven

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-sulfamoylbenzamid;

t.t. 222-224 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 12,65 (bs, 1H, CONH); 8,18 (dd, 2H, H2, H6 Ph); 7,92 (dd, 2H, H3, H5 Ph); 7,51 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,25 (s, 1H, thiazolová CH); 3,13 (m, 1H, CHMe₂); 1,28 (d, 6H, CHMe₂).

Příklad 5

Příprava 4-amino-N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)butanamid hydrobromidu

Roztok (1,3 ml) bromovodíku v ledové kyselině octové (33%) byl přidán k benzyl 4-[(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)amino]-3-oxobutylkarbamátu (0,72 g; 1,81 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě 1 h. Poté byl přidán ether, sraženina odfiltrována a promyta etherem. Surový produkt byl překrystalován ze směsi methanol/ether s výtěžkem 0,38 g (61 % hmotn.) titulní sloučeniny jako béžové tuhé látky.

t.t. 221-213 °C (rozkl.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,84 (m, 2H, COCH₂CH₂CH₂NH₂); 2,53 (t, 2H, J=6,8 Hz, COCH₂CH₂CH₂NH₂); 7,68 (bs, 3H, NH₃⁺); 12,42 (s, 1H, CONH).

Příklad 6

Příprava 3-amino-N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)propionamid hydrochloridu

Roztok 3,6 N kyseliny chlorovodíkové v isopropanolu (14 ml) byl přidán k t-butyl 3-[(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)amino]-3-oxopropylkarbamátu (0,90 g; 2,57 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno a surový odparek triturován etherem, odfiltrován a sušen ve vakuu s výtěžkem 0,73 g (100 % hmotn.) titulní sloučeniny jako béžové tuhé látky.

t.t. 255 °C (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2,83 (t, 2H, $J=6,8$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 3,07 (q, 2H, $J=6,4$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 7,55 (s, 1H, thiazolová CH); 7,96 (bs, 3H, NH_3^+); 12,58 (s, 1H, CONH).

Analogicky byly připraveny následující sloučeniny:

2-(4-aminofenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,22 (d, 6H, CHMe_2); 3,07 (m, 1H, CHMe_2); 3,47 (s, 2H, COCH_2); 4,94 (s, 2H, NH_2); 6,48 (m, 2H, H3, H5 Ph); 6,93 (m, 2H, H2, H6 Ph); 7,12 (s, 1H, thiazolová CH); 12,00 (s, 1H, CONH);

4-amino-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,29 (d, 6H, CHMe_2); 3,12 (m, 1H, CHMe_2); 6,58 (m, 2H, H3, H5 Ph); 7,18 (s, 1H, thiazolová CH); 7,82 (m, 2H, H2, H6 Ph); 12,80 (bs, 1H, CONH);

2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;

t.t. 204-206 °C (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (d, 6H, CHMe_2); 3,10 (m, 1H, CHMe_2); 3,54 (s, 2H, COCH_2); 6,30 (s, 1H, H5 thiazol); 6,88 (s, 2H, NH_2); 11,90 (s, 1H, CONH).

Příklad 7

Příprava 3-amino-N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)butanamidu

Triethylamin (0,97 ml; 6,34 ml) a butanoyl chlorid (0,52 ml; 5,07 mmol) byly v uvedeném pořadí přidány do roztoku 2-amino-5-isopropyl-1,3-thiazolu (0,6 g; 4,23 mmol) v dichlormethanu (8 ml), při -5°C. Reakční směs byla při této teplotě míchána 2 h, organická vrstva promyta vodou, nasyceným hydrogenuhličitanem sodným, 1N kyselinou chlorovodíkovou, solným roztokem, sušena síranem sodným a odpařena. Zbytek byl

překrystalován z cyklohexanu s výtěžkem 0,45 g (50 % hmotn.) titulní sloučeniny jako bezbarvé tuhé látky.

t.t. 95-97 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 11,82 (s, 1H, CONH); 7,11 (s, 1H, thiazolová CH); 3,08 (m, 1H, CHMe_2); 2,34 (t, 2H, $J=7,1$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,58 (m, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,23 (d, 6H, $J=6,6$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 0,87 (t, 3H, $J=7,1$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Analogicky byly připraveny následující sloučeniny:

N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;

t.t. 163-164 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 12,27 (s, 1H, CONH); 7,50 (s, 1H, thiazolová CH); 2,39 (t, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,59 (m, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,87 (t, 3H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

N-(5-chlor-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;

t.t. 170-171 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 12,25 (s, 1H, CONH); 7,46 (s, 1H, thiazolová CH); 2,38 (t, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,59 (m, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,87 (t, 3H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

N-(5-fenyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;

t.t. 183-184 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 12,13 (s, 1H, CONH); 7,84 (s, 1H, thiazolová CH); 7,58 (d, 1H, $J=6,8$ Hz, o-Ph vodíky); 7,39 (dd, 2H, $J=6,8$ a 7,8 Hz, m-Ph vodíky); 7,28 (t, 2H, $J=7,8$ Hz, p-Ph vodík); 2,41 (t, 2H, $J=7,3$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,61 (m, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,89 (t, 3H, $J=7,3$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

N-(5-nitro-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;

t.t. 175-176 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 13,02 (s, 1H, CONH); 8,60 (s, 1H, thiazolová CH); 2,48 (t, 2H, $J=7,3$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,62 (m, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,89 (t, 3H, $J=7,3$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;

t.t. 137-138 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 11,89 (s, 1H, CONH); 7,04 (s, 1H, thiazolová CH); 2,48 (t, 2H, $J=7,3$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,41 (s, 3H, CH_3); 1,80 (m, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,02 (t, 3H, $J=7,3$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

N-(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;

t.t. 147-149 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,23 (m, 5H, Ph); 7,07 (s, 1H, thiazolová CH); 4,08 (s, 2H, CH_2Ph); 2,45 (t, 2H, $J=7,8$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,76 (m, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,97 (t, 3H, $J=7,8$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

N-(5-isobutyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;

t.t. 58-60 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,03 (s, 1H, thiazolová CH); 2,61 (d, 2H, $J=7,3$ Hz, Me_2CHCH_2); 2,45 (t, 2H, $J=7,8$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,81 (m, 1H, $J=7,3$ Hz, Me_2CHCH_2); 1,78 (m, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,01 (d, 3H, $J=7,8$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,95 , 0,93 (s, 6H, Me_2CHCH_2);

N-(5-cyklopropyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;

N-[5-(2-methylsulfonylethyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;

t.t. 153-155 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 11,01 (s, 1H, CONH); 7,21 (s, 1H, thiazolová CH); 3,34 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,90 (s, 3H, CH_3SO_2); 2,48 (t, 2H, $J=7,3$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,02 (t, 3H, $J=7,3$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

N-[5-(2-methylthioethyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;

t.t. 67-69 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 11,63 (bs, 1H, NHCO); 7,26 (s, 1H, thiazolová CH); 3,06 (t, 2H, $J=7,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$); 2,77 (t, 2H, $J=7,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$); 2,48 (t, 2H, $J=7,3$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,14 (s, 3H, CH_3S); 1,80 (m, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,02 (t, 3H, $J=7,3$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

N-[5-(2-methoxykarbonylethyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;

N-[5-(3-methoxypropyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;

t.t. 80-82 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 11,00 (bs, 1H, NHCO); 7,07 (s, 1H, H4 thiazol); 3,41 (t, 2H, CH₂CH₂CH₂OMe); 3,34 (s, 3H, OCH₃); 2,85 (t, 2H, CH₂CH₂CH₂OMe); 2,46 (t, 2H, NHCOCH₂); 1,91 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂OMe); 1,80 (t, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃); 1,01 (t, 2H, NHCOCH₂CH₂CH₃);

N-[5-(2-ethoxyethyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;

t.t. 74-76 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,14 (s, 1H, H4 thiazol); 3,64 (t, 2H, CH₂CH₂OEt); 3,52 (q, 2H, OCH₂CH₃); 3,02 (t, 2H, CH₂CH₂OEt); 2,47 (t, 2H, NHCOCH₂); 1,80 (t, 2H, NHCOCH₂CH₂); 1,23 (t, 3H, OCH₂CH₃); 1,02 (t, 3H, NHCOCH₂CH₂CH₃);

N-[5-(indol-3-yl-methyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;

t.t. 240-242 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 9,95 (bs, 1H, NHCO); 8,00 (s, 1H, NH indol); 7,54 (s, 1H, H4 indol); 7,36 (s, 1H, H7 indol); 7,19 (s, 1H, H6 indol); 7,17 (s, 1H, thiazolová CH); 7,09 (s, 1H, H5 indol); 7,07 (s, 1H, H2 indol); 4,23 (s, 2H, CH₂); 2,39 (m, 2H, CH₂CO); 1,73 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂); 0,96 (t, 3H, CH₃CH₂CH₂);

N-[5-(3-dimethylaminoimino-butyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid.

Příklad 8

Příprava 2-amino-5-isopropyl-1,3-thiazolu

3-Methylbutyraldehyd (2 ml; 18,3 mmol) byl rozpuštěn v dioxanu (15 ml). Při 0°C byl přikapán 2 % (obj/obj) roztok brómu v dioxanu (40,4 ml; 18,6 mmol). Směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě a potom byla přidána thiomočovina (2,83 g; 37,2 mmol) a ethanol (5 ml). Po 6 h při laboratorní teplotě byl roztok odpařen do sucha, odparek rozpuštěn v dichlormethanu a produkt extrahován 1M kyselinou chlorovodíkovou; vodná fáze byla alkalizována 30% vodným amoniakem a opět extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla sušena síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluční směsí cyklohexan-ethylacetát s výtěžkem 1,1 g (42 % hmotn.) titulní sloučeniny.

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

Analogickým postupem byly z příslušných aldehydů připraveny následující sloučeniny:

2-amino-5-isobutyl-1,3-thiazol

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 6,61 (sb, 2H, NH_2); 6,56 (s, 1H, thiazolová CH); 2,39 (dd, 1H, CH_2CHMe_2); 1,65 (m, 1H, CHMe_2); 0,85 (d, 6H, CHMe_2);

2-amino-5-fenyl-1,3-thiazol;

2-amino-5-benzyl-1,3-thiazol;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 7,3-7,2 (m, 5H, Ph); 6,68 (s, 1H, thiazolová CH); 6,67 (sb, 2H, NH_2); 3,87 (s, 2H, CH_2Ph);

2-amino-5-(3-indolylmethyl)-1,3-thiazol;

2-amino-5-ethoxyethyl-1,3-thiazol;

2-amino-5-methoxypropyl-1,3-thiazol;

2-amino-5-cyklopropyl-1,3-thiazol;

2-amino-5-methylthioethyl-1,3-thiazol;

2-amino-5-formyl-1,3-thiazol;

2-amino-5-(3-dimethylaminoimino)butyl-1,3-thiazol;

Příklad 9

4-Ethoxy-1-butanol

Sodík (85 mg; 0,004 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (50 ml) a k roztoku přidáno borohydrid sodný (8,7 g; 0,23 mol). Ke směsi byl po kapkách přidán roztok methyl 4-ethoxy-butanoátu (4,6 g; 0,032 mol) v methanolu (20 ml). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 6 h, poté přidán solný roztok (300 ml) a produkt extrahován dichlormethanem. Organická vrstva byla sušena síranem sodným a odpařena do sucha s výtěžkem 2,25 g (61 % hmotn.) titulní sloučeniny.

Analogickým postupem byly z příslušných esterů připraveny následující sloučeniny:

2-cyklopropyl-1-ethanol

3-(3-indolyl)-1-propanol; a

5-dimethylaminoimino-1-hexanol.

Příklad 10

Methyl 3-(3-indolyl)propanoát

3-Indolpropionová kyselina (2 g; 10,578 mmol) byla rozpuštěna v methanolu (50 ml). Roztok byl ochlazen na 0 °C a přikapána 96% kyselina sírová (5 ml). Roztok byl ponechán při laboratorní teplotě přes noc a pak vlit na směs ledu a vody, alkalizován 30% vodným amoniakem a extrahován dichlormethanem. Organická vrstva byla sušena síranem sodným a odpařena do sucha s výtěžkem 2,3 g (93 % hmotn.) olejovitého produktu.

Analogickým postupem byly z příslušných karboxylových kyselin připraveny následující sloučeniny:

methyl 4-ethoxybutanoát;

methyl cyklopropylacetát; a

5-methoxykarbonylethyl-2-amino-1,3-thiazol.

Příklad 11

4-Methyl-pentanal

Oxalyl chlorid (1,24 ml; 14,18 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (10 ml) a po ochlazení na - 60°C byl po kapkách přidán DMSO (2,31 ml; 35 mmol). Po 5 min při této teplotě byl přidán roztok 4-methyl-1-pentanolu (1 ml; 11,9 mmol) v dichlormethanu (10 ml). Směs byla míchána 30 min při - 60°C a přidán triethylamin (8,3 ml; 59,5 mmol). Po 2 h při 0 °C byla přidána voda. Směs byla zředěna dichlormethanem a postupně promyta 1M kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a solným roztokem. Organická vrstva byla sušena bezvodým síranem sodným a odpařena do sucha s výtěžkem 0,7 g (25 % hmotn.) titulní sloučeniny.

Analogickým postupem byly z příslušných alkoholů připraveny následující sloučeniny:

2-cyklopropyl-1-ethanal;

4-methylthio-1-butanal;

4-ethoxy-1-butanal;

5-methoxy-1-pentanal; a

5-dimethylaminoimino-1-hexanal.

Příklad 12

5-Benzyloxy-1-methoxy-pentan

Hydrid sodný v oleji (1,6 g; 0,039 mol) byl přidán do dimethylformamidu (50 ml) za stálého míchání při laboratorní teplotě. Poté byly postupně přidány 5-benzyloxy-1-pentanol (5 ml; 0,026 mol) a methyljodid (2,43 ml; 0,039 mol). Směs byla ponechána přes noc a pak byl nadbytek hybridu rozložen vodou a rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu a promyt vodou. Organická fáze byla nakonec sušena síranem sodným a odpařena s výtěžkem 3,5 g (70 % hmotn.) titulní sloučeniny.

Analogickým postupem byla s použitím ethyljodidu připravena 4-ethoxybutanová kyselina.

Příklad 13

5-Methoxy-1-pentanol

5-Benzyloxy-1-methoxy-pentan (3,5 g; 0,018 mol) byl rozpuštěn v ethanolu (50 ml) a přidáno 10% Pd/C (400 mg). Směs byla hydrogenována při 40 psi při laboratorní teplotě 5 h, potom přefiltrována přes celit a odpařena ve vakuu s výtěžkem 1,77 g (84 % hmotn.) titulní sloučeniny.

Příklad 14

Ethyl (5-dimethylaminoimino)hexanoát

Směs obsahující 4-acetylbutanoát (15,8 g; 100 mmol), bezvodý (N,N-dimethyl)hydrazin (6g; 100 mmol), toluen (50 ml) a trifluoroctovou kyselinu (0,1 ml) byla zahřívána na 70 °C 5 h. Poté byla směs promyta vodou, sušena bezvodým síranem sodným a odpařena ve vakuu s výtěžkem 12,3 g (79 % hmotn.) titulní sloučeniny.

Příklad 15

N-[5-(3-oxobutyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;

K roztoku octanu měďnatého (200 mg, 1 mmol) ve vodě (10 ml) byl za stálého míchání přidán roztok N-[5-(3-dimethylaminoimino-butyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamidu (141 mg; 0,5 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml). Po 2 h bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a přidána směs vodného chloridu amonného a vodného amoniaku, produkt byl extrahován dichlormethanem, po vysušení a odpaření získán s výtěžkem 114 mg (95 % hmotn.) titulní sloučeniny.

Příklad 16

2-Benzoyloxykarbonylamino-5-formyl-1,3-thiazol

2-Amino-5-formyl-1,3-thiazol (1 g; 7,8 mmol) byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (25 ml), k roztoku přidán triethylamin (1,35 ml; 9,36 mmol) a při 0 °C a za stálého míchání benzylchlormravenčan (1,33 ml; 9,36 mmol). Po 8 h při laboratorní teplotě bylo rozpouštědlo odpařeno, odparek rozpuštěn v dichlormethanu, roztok promyt nasycenou kyselinou vinnou a vodou. Organická fáze byla vysušena síranem sodným a odpařena. Odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluční směsí cyklohexan-ethylacetát s výtěžkem 1,3 g (65 % hmotn.) titulní sloučeniny.

Příklad 17

5-Hydroxymethyl-2-benzoyloxykarbonylamino-1,3-thiazol

Borohydrid sodný (530 mg; 14 mmol) byl po částech přidán k míchanému roztoku 2-benzoyloxykarbonylamino-5-formyl-1,3-thiazolu v methanolu (80 ml), při laboratorní teplotě. Reakce pokračovala 2 h, poté byla odpařena rozpouštědla a odparek přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluční směsí cyklohexan-ethylacetát s výtěžkem 5,05 g (71 % hmotn.) titulní sloučeniny.

Příklad 18

2-Benzoyloxykarbonylamino-5-(4-fenyl-1-sulfonyloxy)methyl-1,3-thiazol

K roztoku 5-hydroxymethyl-2-benzoyloxykarbonylamino-1,3-thiazolu (1 g; 3,78 mmol) v pyridinu (25 ml) byl přidán po kapkách a při 0 °C tosylchlorid (0,86 g; 4,54 mmol) v pyridinu. Reakční směs byla míchána 6 h při laboratorní teplotě, rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku, zbytek rozpuštěn v dichlormethanu, promyt 1M kyselinou chlorovodíkovou a vodou. Organická vrstva byla vysušena síranem sodným a odpařena. Zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluční směsí cyklohexan-ethylacetát s výtěžkem 1,2 g (80 % hmotn.) titulní sloučeniny.

Příklad 19

2-Benzoyloxykarbonylamino-5-(2-ethoxykarbonyl-3-ethoxykarbonylethyl)-1,3-thiazol

K 55% suspenzi hydridu sodného v oleji (321 mg; 7,4 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) byl přidán diethylmalonát (1,12 ml; 7,4 mmol). Po 30 min byl za stálého míchání přikapán roztok 2-benzoyloxykarbonylamino-5-(4-fenyl-1-sulfonyloxy)methyl-1,3-thiazolu (1,5 g; 3,7 mmol)

v tetrahydrofuranu (10ml). Po 6 h bylo rozpouštědlo odpařeno a zbytek rozpuštěn v dichlormethanu. Organická vrstva byla promyta vodou, sušena síranem sodným a odpařena. Odparek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluční směsí cyklohexan-ethylacetát s výtěžkem 1,05 g (70 % hmotn.) titulní sloučeniny.

Příklad 20

2-Benzyloxykarbonylamino-5-ethoxykarbonylethyl-1,3-thiazol

K roztoku 2-benzyloxykarbonylamino-5-(2-ethoxykarbonyl-3-ethoxykarbonylethyl)-1,3-thiazolu (4,06 g; 10 mmol) v dimethylsulfoxidu (10 ml) byl za stálého míchání přidán chlorid sodný (0,64g; 11 mmol) a voda (0,36 ml; 20 mmol). Směs byla zahřívána na 160 °C 5 h rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu a roztok promyt solným roztokem. Organická vrstva byla vysušena a odpařena, odparek přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluční směsí cyklohexan-ethylacetát s výtěžkem 2,67 g (80 % hmotn.) titulní sloučeniny.

Příklad 21

2-Amino-5-karboxyethyl-1,3-thiazol

2-Benzyloxykarbonylamino-5-ethoxykarbonylethyl-1,3-thiazol (1 g; 2,9 mmol) byl rozpuštěn v 33% roztoku kyseliny bromovodíkové v kyselině octové (20 ml). Po 2 h stání při laboratorní teplotě bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn v minimálním množství vody a hydrobromid titulní sloučeniny byl vysrážen diethyletherem s výtěžkem 75 % hmotn.

Příklad 22

Příprava methyl 2-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]acetátu

Směs obsahující methyl (m-hydroxyfenyl)acetát (5 g; 0,03 mol), 1-brom-3-chlorpropan (3,26 ml; 0,03 mol) a bezvodý uhličitán draselný (6,4 g) v bezvodém acetonu (60 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 40 h. Po ochlazení byla sraženina odfiltrována a roztok odpařen do sucha za vzniku olejovitého produktu, který byl přečištěn flash chromatografií na sloupci silikagelu eluční směsí hexan-ethylacetát (97:3) s výtěžkem 6,2 g (85 % hmotn.) titulní sloučeniny.

Analogickým postupem byl připraven methyl 2-[3-(2-chlorpropoxy)fenyl]acetát.

Příklad 23

Příprava methyl 2-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]octové kyseliny

Směs obsahující methyl 2-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]acetát (4,95 g; 0,02 mol) a 1N hydroxid sodný (0,02 mol) byla míchána při laboratorní teplotě 24 h. Po okyselení byla kyselina oddělena jako bílý prášek s výtěžkem 4,53 g (97 % hmotn.).

Analogickým postupem byl připraven methyl 2-[3-(2-chlorpropoxy)fenyl]octová kyselina

t.t. 100-101 °C

Příklad 24

Příprava N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-{3-[3-(4-morfolinyl)propoxy]fenyl}acetamidu

Směs obsahující 2-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid (1,00 g; 2,8 mmol), morfolin (1,24 ml; 14,2 mmol), jodid draselný (0,24 g; 1,4 mmol) v bezvodém DMF (3,5 ml) byla zahřívána na 100 °C 6 h. Roztok byl okyselen a nezreagované látky byly extrahovány etherem; poté byla směs alkalizována a extrahována etherem. Rozpouštědlo bylo odpařeno a získán olejovitý polotuhý produkt, který byl přečištěn flash chromatografií na sloupci silikagelu eluční směsí dichlormethan-methanol (97:3) s výtěžkem 1,0 g (87 % hmotn.) titulní sloučeniny.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 12,09 (bs, 1H, CONH); 7,21 (t, 1H, H₅ Ph); 7,13 (s, 1H, thiazolová CH); 6,8-6,9 (m, 3H, H₂, H₄, H₆ Ph); 3,97 (t, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 3,66 (s, 2H, COCH₂); 3,54 (t, 2H, COCH₂CH₂N); 3,07 (ept, 1H, CHMe₂); 2,39 (t, 2H, COCH₂CH₂N); 2,33 (t, 2H, COCH₂CH₂N); 2,14 (quint, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 1,22 (d, 6H, CHMe₂)

Analogickým postupem byly připraveny následující sloučeniny:

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-{3-[3-(4-morfolinyl)ethoxy]fenyl}acetamid;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 12,11 (bs, 1H, CONH); 7,20 (t, 1H, H₅ Ph); 7,13 (s, 1H, thiazolová CH); 6,7-6,9 (m, 3H, H₂, H₄, H₆ Ph); 4,04 (t, 2H, OCH₂CH₂N); 3,66 (s, 2H, COCH₂); 3,55 (m, 4H, COCH₂CH₂N morfolin); 3,08 (m, 1H, CHMe₂); 2,66 (t, 2H, COCH₂CH₂N morfolin); 1,22 (d, 6H, CHMe₂)

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-{3-[3-(4-pyrolidinyl)propoxy]fenyl}acetamid;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 12,1 (bs, 1H, CONH); 7,19 (t, 1H, H₅ Ph); 7,13 (s, 1H, thiazolová CH); 6,7-6,9 (m, 3H, H₂, H₄, H₆ Ph); 3,97 (t, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 3,66 (s, 2H,

COCH₂); 3,08 (m, 1H, CHMe₂); 2,50 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 2,41 (m, 4H, CH₂N pyrrolidin); 1,85 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 1,65 (m, 4H, CH₂CH₂N pyrrolidin); 1,23 (d, 6H, CHMe₂)

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-{3-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]fenyl}acetamid;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 12,1 (bs, 1H, CONH); 7,19 (t, 1H, H5 Ph); 7,13 (s, 1H, thiazolová CH); 6,7-6,9 (m, 3H, H2, H4, H6 Ph); 3,95 (t, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 3,66 (s, 2H, COCH₂); 3,08 (m, 1H, CHMe₂); 2,15-2,45 (m, 10H, OCH₂CH₂CH₂N + piperazin); 2,11 (s, 3H, NMe); 1,82 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 1,22 (d, 6H, CHMe₂);

2-{3-[2-(dimethylamino)ethoxy]fenyl}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 12,08 (bs, 1H, CONH); 7,2-6,90 (m, 5H, Ph + thiazolová CH); 4,00 (t, 2H, OCH₂CH₂N); 3,66 (s, 2H, COCH₂); 3,07 (m, 1H, CHMe₂); 2,59 (t, 2H, OCH₂CH₂N); 2,11 (s, 3H, NMe); 2,19 (s, 6H, Me₂N); 1,22 (d, 6H, CHMe₂);

2-{3-[2-(dimethylamino)propoxy]fenyl}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 12,05 (bs, 1H, CONH); 7,19-6,79 (m, 5H, Ph + thiazolová CH); 3,95 (t, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 3,66 (s, 2H, COCH₂); 3,08 (m, 1H, CHMe₂); 2,32 (t, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 2,11 (s, 3H, NMe); 1,81 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 1,22 (d, 6H, CHMe₂).

Příklad 25

Příprava 2-[N-[2'-N'-(ethoxykarbonylmethyl)amino]acetyl]amino-5-bromthiazolu

Roztok N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-bromacetamidu (0,35 g; 1,17 mmol) v DMF (5 ml) byl přidán po kapkách k roztoku glycinethylester hydrochloridu (0,33 g; 2,33 mmol) a triethylaminu (0,49 ml; 3,5 mmol) v DMF (10 ml). Po 3 h při laboratorní teplotě byla reakční směs zahřívána na 40 °C 5 h, poté zředěna vodou a extrahována dichlormethanem. Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem, sušeny, odpařeny a odparek přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluční směsí cyklohexan-ethylacetát (7:3) s výtěžkem 0,15 g (43 % hmotn.) titulní sloučeniny jako bezbarvé tuhé látky.

t.t. 115-116 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7,46 (s, 1H, H4 thiazol); 4,05 (q, 2H, OCH₂CH₃); 3,49 (s, 2H, NHCOCH₂); 3,4 (s, 2H, NHCH₂); 1,18 (t, 3H, OCH₂CH₃).

Analogickým postupem byl připraven

2-anilino-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid

t.t. 143-145 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 11,92 (s, 1H, NHCO); 7,13 (s, 1H, H4 thiazol); 7,06-6,6 (m, 5H, Ph); 6,0 (t, 1H, NHCH_2); 3,95 (d, 2H, NHCH_2); 3,08 (m, 1H, CHMe_2); 1,23 (d, 6H, CHMe_2);

Příklad 25

Příprava N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-bromfenyl)acetamidu

K suspenzi nosiče N-cyklohexylkarbodiimid N'-methylpolystyrenu (0,251 g; 2,39 mmol.g $^{-1}$, 0,6 mmol) předem promytého dichlormethanem (3x5 ml) v dichlormethanu (4 ml) při laboratorní teplotě byla přidána 2-bromfenyloctová kyselina (0,086 g; 0,4 mmol). Po 10 min byl přidán roztok 2-amino-5-isopropyl-1,3-thiazolu (0,0284 g; 0,2 mmol) v dichlormethanu (4 ml). Směs byla třepána 24 h při laboratorní teplotě, nosič odfiltrován a promyt dichlormethanem (3x10 ml). Filtráty byly spojeny, promyty vodou, 5% kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, vysušeny síranem sodným a odpařeny.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 10,05 (bs, 1H, NHCOCH_2); 7,6-7,2 (m, 4H, Ar); 7,08 (s, 1H, H4 thiazol); 3,98 (s, 2H, NHCOCH_2); 3,11 (m, 1H, CHMe_2); 1,31 (m, 1H, CHMe_2).

Všechny sloučeniny byly charakterizovány hmotností spektrometrií (MS). LCMS potvrdilo, že ve všech případech se hlavní složka projevila molekulovým iontem odpovídajícím očekávanému produktu.

Chromatografie HPLC byla prováděna na reverzní fázi s UV detektorem.

Mobilní fáze A: H_2O (0,1% TFA)

Mobilní fáze B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (95/5) (0,1% TFA)

Průtok: 1 ml/min.

Gradient: 10-100 % B za 12 min, 100 % B držet 3 min, návrat do 10 % B za 5 min

Detekce: UV monitor 215, 254 a 300 nm

Vzorky byly připraveny jako 1-1,5 mmol.l $^{-1}$ roztoky v acetonitrilu.

HPLC chromatogramy sloučenin vykazovaly plochu odpovídající 40 až 100 %.

Z příslušných výchozích karboxylových kyselin byly připraveny následující sloučeniny:

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-chlorfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-nitrofenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-trifluormethylfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-methoxyfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,5-dimethoxyfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,5-difluorfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,6-dichlorfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-chlor-6-fluorfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,5-dimethoxyfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,5-difluorfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,5-bis-trifluormethylfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methylthiofenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-bromfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-chlorfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-nitrofenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-trifluormethylfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methylfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-trifluormethylfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-chlorfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-methoxyfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,4-dinitrofenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,4-dichlorfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-benzyloxy-3-methoxyfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4-dichlorfenyl)acetamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4-difluorfenyl)acetamid;
2-cyklopentyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
2-cyklohexyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,2-difenylacetamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-nitrofenoxi)acetamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-nitrofenil)propanamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-isobutylfenil)propanamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-oxo-2-fenylacetamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methyl-2-fenylpentanamid;
 (E,Z)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenil-2-butenamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)bicyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karboxamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylbutanamid;
 t-butyl (1S)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-1-methyl-2-oxoethylkarbamát;
 (1R)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-fenylethyl acetát;
 (1S)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-fenylethyl acetát;
 2-(acetylaminó)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
 (R)-2-metoxi-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
 3,3,3-trifluór-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-metoxi-2-fenylpropanamid;
 2-(2,4-dinitrofenil)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)acetamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(5-benziloxi-1H-indol-3-yl)acetamid;
 2-(1H-indol-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-oxoacetamid;
 2-[1-(4-chlorbenzoyl)-5-metoxi-2-methyl-1H-indol-3-yl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-
 -acetamid;
 4-(1H-indol-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-butanamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(2-thienil)propanamid;
 2-(5-chlor-1-benzothiofen-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-acetamid;
 2-(1-benzothiofen-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-acetamid;
 2-[2-(formylaminó)-1,3-thiazol-4-yl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-
 -(metoxiimino)acetamid;
 2-{2-[(2-chloracetyl)amino]-1,3-thiazol-4-yl}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-
 -(metoxiimino)acetamid;
 2-chlor-N-(4-{2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethyl}-1,3-thiazol-4-yl)acetamid;
 ethyl 2-({[2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-(1H-pyrazol-3-
 -yl)ethyliden]amino}oxy)acetát

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-oxo-4-(4-methylfenyl)butanamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(4-nitrofenyl)butanamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-fenylbutanamid;
 benzyl 4-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-oxobutylkarbamát;
 4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(4-methoxy-1-naftyl)-4-oxobutanamid;
 3-(2-chlorfenoxi)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
 3-(4-methylfenoxi)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
 3-cyklopentyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
 3-cyklohexyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methylpentanamid;
 3-(4-chlorfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
 3-(4-methoxyfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
 3-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
 3-fenyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-oxo-5-fenylpentanamid;
 2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-fenylethyl acetát;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)fenyl]propanamid;
 1-(4-chlorfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)cyklopentankarboxamid;
 1-fenyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)cyklopentankarboxamid;
 2-(3-brom-4-methoxyfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
 2-(2-nitro-4-trifluormethylfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
 5-cyklohexyl 1-(4-{2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethyl}benzyl) (2S)-2-[(t-butoxykarbonyl)amino]pentandioát;
 2-(5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
 2-[5-(4-chlorfenyl)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-yl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[5-(1-pyrolidinyl-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)]acetamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-methyl-1-benzothiofen-2-yl)acetamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4,4-bis(4-methylfenyl)-3-butenamid;
 2-cyklopropyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
 N-{4-brom-6-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-6-oxohexyl}benzamid;
 2-cyklopentyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;

benzyl 6-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-6-oxohexylkarbamát;
 N-1--(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-4--(2-propinyl)-2-butendiamid;
 4-(2,4-dimethylfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-oxobutanamid;
 4-(4-benzyloxyfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-oxobutanamid;
 4-(tiofen-2-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-oxobutanamid;
 benzyl 2-[[[(benzyloxy)karbonyl]amino]-5-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-5-
 -oxopentanoát;
 4-(1H-indol-3-yl)-N-{3-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-3-oxopropyl}butanamid;
 4-[[[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl]fenyl 4-chlorbenzensulfonát;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-[[[(2-methoxyamilino)karbonyl]amino]benzamid;
 4-[[[2-(isopropylsulfonyl)acetyl]amino]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-[[[2-(fenylsulfanyl)acetyl]amino]benzamid;
 4-[(diethylamino)sulfonyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 2-brom-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 3,5-difluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 3-[[[(2-fluoranilino)karbonyl]amino]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-fenyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-karboxamid;
 3-chlor-4-(isopropylsulfonyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methylsulfanyl)-2-
 -tiofenkarboxamid;
 3-jod-4-(isopropylsulfonyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methylsulfanyl)-2-
 -tiofenkarboxamid;
 2-[[[(4-chlorfenyl)sulfonyl]methyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-
 -karboxamid;
 5-(4-chlorfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(trifluormethyl)-3-furamid;
 3,5-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 3,4-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 2,4-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 2,3-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 3-jod-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 2-jod-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 4-jod-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 3-brom-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;

4-chlor-2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
5-brom-2-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
3-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
2-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
3-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
2,4-difluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
3,4-difluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
2,3,4,5,6-pentafluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methyl-3-nitrobenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-2-nitrobenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methyl-2-nitrobenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dimethyl-2-nitrobenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxy-2-nitrobenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxy-3-nitrobenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxy-4-nitrobenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dinitrobenzamid;
5-[[[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl]-2-nitrofenyl oktanoát;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitrobenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-nitrobenzamid;
4-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-nitrobenzamid;
4-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitrobenzamid;
2-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-nitrobenzamid;
5-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitrobenzamid;
2-brom-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-nitrobenzamid;
4-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-nitrobenzamid;
4-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitrobenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitro-4-(trifluormethyl)benzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-bis(trifluormethyl)benzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,6-bis(trifluormethyl)benzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(trifluormethyl)benzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(trifluormethyl)benzamid;

3-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(trifluormethyl)benzamid;
2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(trifluormethyl)benzamid;
5-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(trifluormethyl)benzamid;
2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(trifluormethyl)benzamid;
4-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(trifluormethyl)benzamid;
methyl 2-[[[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}benzoát;
4-kyano-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
3-kyano-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methylbenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-methylbenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methylbenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-vinylbenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(2-fenylethynyl)benzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxy-4-methylbenzamid;
2-benzyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenethylbenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylbenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-fenylbenzamid;
4-(t-butyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-isopropylbenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-pentylbenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methylbenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,4-dimethylbenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dimethylbenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(methylsulfonyl)benzamid;
3-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxybenzamid;
3-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxybenzamid;
5-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-methoxybenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxybenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxybenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-methoxybenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,4-dimethoxybenzamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dimethoxybenzamid;

N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,4-dimethoxybenzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,3-dimethoxybenzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-fenoxibenamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenoxibenamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-fenoxibenamid;
 2-ethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 4-ethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,4,5-trimethoxybenzamid;
 3,4-diethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 3,4,5-triethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxy-4-(methoxymethoxy)benzamid;
 4-butoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-propoxybenzamid;
 4-isopropoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1,3-benzodioxol-5-karboxamid;
 4-(benzyloxy)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 4-(2-cyklohexen-1-yloxy)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(trifluormethoxy)benzamid;
 4-(difluormethoxy)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(methylsulfanyl)benzamid;
 2-[(4-chlorfenyl)sulfinyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[(4-nitrofenyl)sulfinyl]benzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-3-nitrobenzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-methoxy-4-(methylsulfanyl)benzamid;
 2-[(2-kyanofenyl)sulfanyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 N-1-, N-1--diethyl-3,6-difluor-N-2--(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)ftalamid;
 4-formyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 2-formyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 4-[[2,5-dimethoxyanilino]karbonyl]amino}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 4-(hydroxymethyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 4-[[5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl]amino]karbonyl}-2-nitrobenzyl acetát;
 4-[[5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl]amino]karbonyl}-2-nitrobenzyl 4-(acetylamino)-3-jodbenzoát;

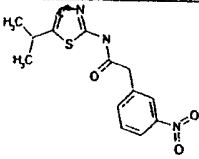
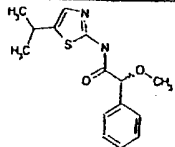
4-(acetylamino)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-[(2-fenylacetyl)amino]benzamid;
 4-(acetylamino)-3-jod-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 4-amino-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 4-(dimethylamino)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 3-(dimethylamino)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 2-(methylamino)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[3-(trifluormethyl)anilino]benzamid;
 3-[(5-brom-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]amino}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(1H-pyrol-1-yl)benzamid;
 2,6-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)isonikotinamid;
 2-(4-bromfenyl)-6-(4-jodfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)isonikotinamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[3-(trifluormethyl)anilino]nikotinamid;
 5,6-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)nikotinamid;
 2-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-methylnikotinamid;
 2,6-dichlor-5-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)nikotinamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenoxynikotinamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-(2,2,2-trifluorethoxy)nikotinamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,6-dimethoxynikotinamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-chinoxalinkarboxamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-2-pyrazinkarboxamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-8-chinolinkarboxamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenyl-4-chinolinkarboxamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karboxamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-karboxamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-karboxamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxamid;
 2-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-yloxy)methyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-9H-fluoren-1-karboxamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-7-methoxy-1-benzofuran-2-karboxamid;
 N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-pyrol-3-karboxamid;

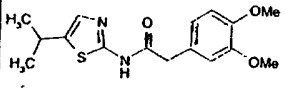
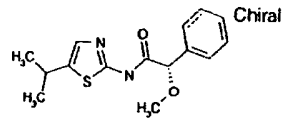
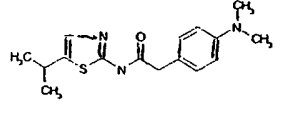
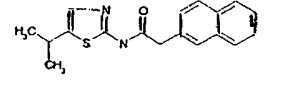
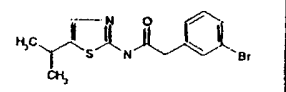
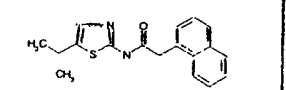
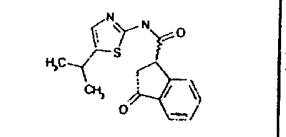
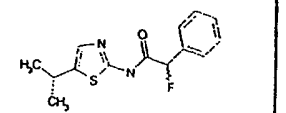
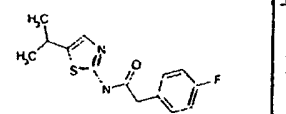
2-ethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-naftamid;
4-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-naftamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-naftamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-9,10-dioxo-9,10-dihydro-2-antracenkarboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-9-oxo-9H-fluoren-4-karboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-9-oxo-9H-fluoren-1-karboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenkarboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-karboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-5-karboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-4-karboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-methyl-2-fenyl-1H-indol-5-karboxamid;
2-butyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-methyl-1H-indol-5-karboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-6-karboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methoxy-1H-indol-2-karboxamid;
1-allyl-2-butyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-5-karboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-methyl-1H-indol-2-karboxamid;
1-benzyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenyl-1H-indol-5-karboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-karboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dimethyl-4-isoxazolkarboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-thiofenkarboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methyl-2-thiofenkarboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-2-thiofenkarboxamid;
5-brom-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-thiofenkarboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-[(2,3,3-trichlorakryloyl)amino]-2-thiofenkarboxamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-furamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(4-nitrofenyl)-2-furamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(2-nitrofenyl)-2-furamid;
5-(4-chlorfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-furamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2-furamid;
5-(4-chlor-2-nitrofenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-furamid;
N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(4-methyl-2-nitrofenyl)-2-furamid;
5-[2-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-furamid;

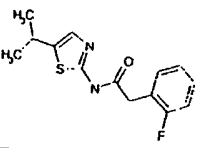
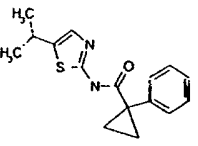
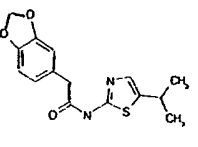
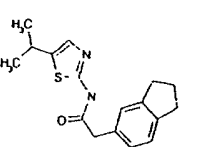
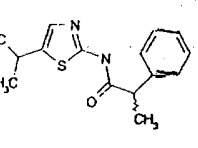
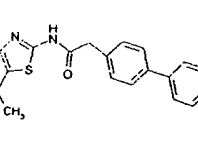
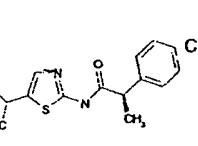
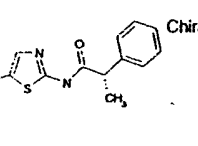
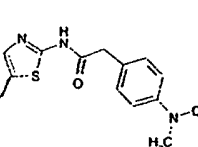
t-butyl (1S)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-1-methyl-2-oxoethylkarbamát;
 t-butyl (1S,2S)-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-2-methylbutylkarbamát;
 t-butyl 2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethylkarbamát;
 t-butyl (1S)-5-amino-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}pentylkarbamát;
 t-butyl 4-[(imino {(4-methylfenyl)sulfonyl}amino)methyl]amino]-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-
 -2-yl)amino]karbonyl}butylkarbamát;
 t-butyl 1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-3-(tritylamino)propylkarbamát;
 t-butyl (1S)-1-benzyloxymethyl-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethylkarbamát;
 t-butyl (1S)-1-benzyl-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethylkarbamát;
 t-butyl (1R)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-(benzylthiomethyl)ethylkarbamát;
 benzyl (3S)-3-[(t-butoxykarbonyl)amino]-4-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-
 -oxobutanoát;
 t-butyl (2S)-2-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-2-oxo-1-pyrolidinkarboxylát;
 t-butyl (1S)-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-
 -oxoethylkarbamát;
 t-butyl (1S)-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-3-
 -(methylsulfanyl)propylkarbamát;
 t-butyl (1S)-2-benzyloxy-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-propylkarbamát;
 t-butyl (1S)-1-(4-benzyloxybenzyl)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-
 -oxoethylkarbamát;
 t-butyl (1S)-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-2-methylpropylkarbamát;
 t-butyl (1S)-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-3-methylbutylkarbamát;
 benzyl (4S)-3-[(t-butoxykarbonyl)amino]-5-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-5-
 -oxopentanoát;

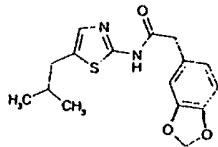
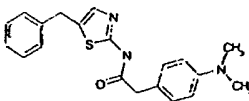
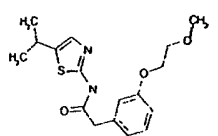
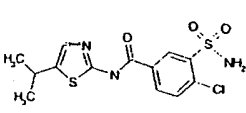
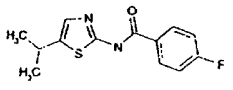
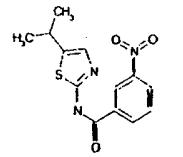
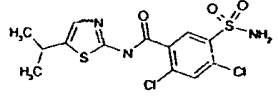
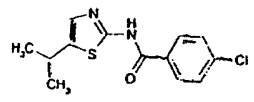
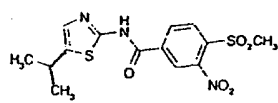
Analogickým postupem dle příkladu 3 byly připraveny sloučeniny popsané v tabulce I

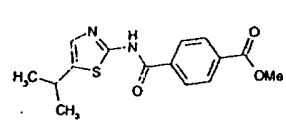
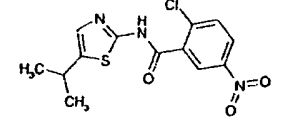
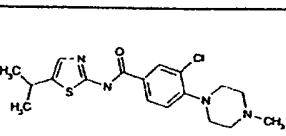
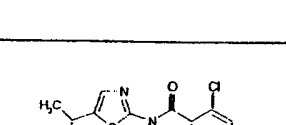
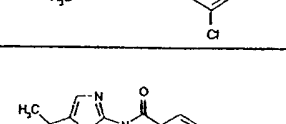
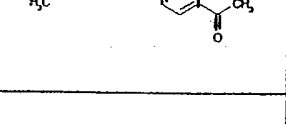
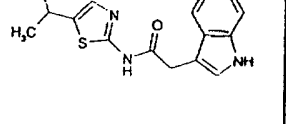
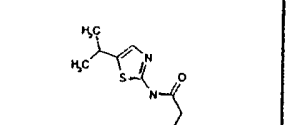
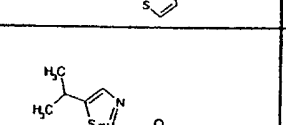
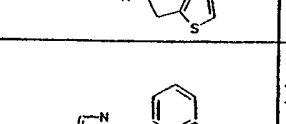
Tabulka I

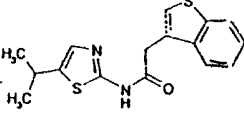
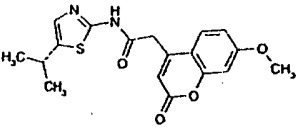
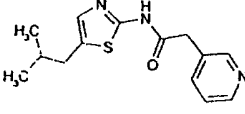
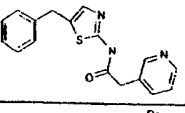
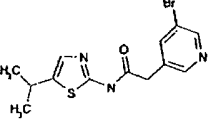
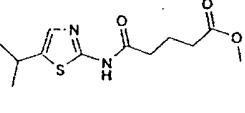
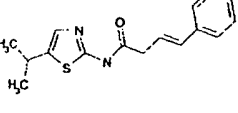
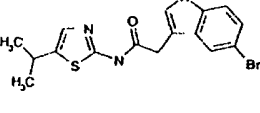
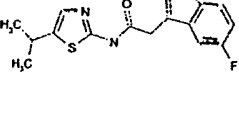
Strukturní vzorec	t.t. °C	¹ H-NMR	Rozpou- štědlo
		12,23 (s broad, 1H, <u>NHCOCH₂</u>); 8,22-7,62 (m, 4H, Ar); 7,15 (s, 1H, H4thiaz); 3,91 (s, 2H, <u>NHCOCH₂</u>); 3,08 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,22 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
		9,81 (s broad, 1H, <u>NHCOCH₂</u>); 7,5- 7,3 (m, 4H, Ar); 7,11 (s, 1H, H4thiaz); 4,83 (s, 1H, <u>NHCOCH</u>); 3,44 (s, 3H, Ome); 3,11 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,3 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶

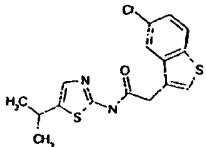
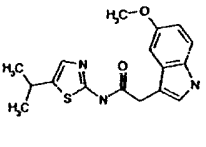
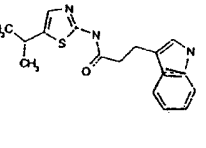
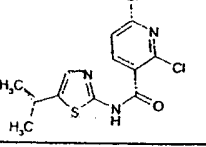
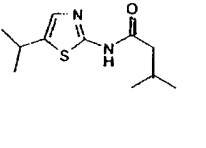
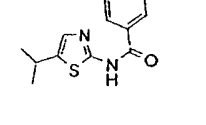
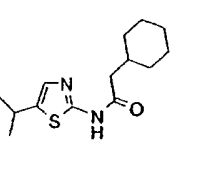
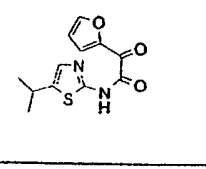
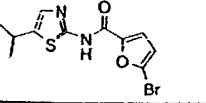
	124 - 125	12,06 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 7,13 (s, 1H, H4thiaz); 6,92-6,81 (m, 3H, Ar); 3,72 (s, 3H, <u>OMe</u>); 3,70 (s, 3H, <u>OMe</u>); 3,61 (s, 2H, <u>NHCOCH₂</u>); 3,07 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,22 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	77- 78	12,05 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 7,38-7,29 (m, 5H, Ar); 7,12 (s, 1H, H4thiaz); 4,95 (s, 1H, <u>CHOMe</u>); 3,23 (s, 2H, <u>CHOMe</u>); 3,05 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,20 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	136 - 137	12,08 (s broad, 1H, <u>NHCOCH₂</u>); 7,28 (d, 2H, Ar); 7,13 (s, 1H, H4thiaz); 7,1 (d, 2H, Ar); 3,65 (s, 2H, <u>NHCOCH₂</u>); 3,06 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 2,98 (s, 6H, <u>NMe₂</u>); 1,22 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	130 - 131	12,22 (s, 1H, <u>NHCO</u>); 7,85-7,48 (m, 7H, Ar); 7,14 (s, 1H, H4thiaz); 3,89 (s, 2H, <u>CH₂CO</u>); 3,07 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,22 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	130 - 131	12,16 (s, 1H, <u>NHCO</u>); 7,52-7,29 (m, 4H, Ar); 7,14 (s, 1H, H4thiaz); 3,73 (s, 2H, <u>CH₂CO</u>); 3,08 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,22 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	177 - 178	8,07-7,48 (m, 7H, Ar); 7,15 (s, 1H, H4thiaz); 4,22 (s, 2H, <u>CH₂CO</u>); 3,06 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,20 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	223 - 224	12,61 (s, 1H, <u>NHCO</u>); 7,69-7,51 (m, 4H, Ar); 7,19 (s, 1H, H4thiaz); 4,55 (dd, 1H, <u>CHCO</u>); 3,08 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 2,89 (m, 2H, <u>COCH₂CH</u>); 1,22 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	105 - 106	12,50 (s, 1H, <u>NHCO</u>); 7,53-7,51 (m, 5H, Ar); 7,18 (s, 1H, H4thiaz); 6,12 (d, 1H, J _{H-F} = 46,8; <u>CHF</u>); 3,09 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,22 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	150 - 152	11,20 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 7,28-7,07 (m, 5H, Ar+H4thiaz); 3,80 (s, 2H, <u>CH₂CO</u>); 3,13 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,32 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶

	164 - 166	11,45 (s broad, 1H, NHCO); 7,37-7,14 (m, 5H, Ar+ H4thiaz); 3,88 (s, 2H, NHCOCH ₂); 3,12 (m, 1H, CHMe ₂); 1,32 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶
	98- 100	8,35 (s broad, 1H, NHCO); 7,40 (m, 5H, Ar); 6,99 (s, 1H, H4thiaz); 3,10 (m, 1H, CHMe ₂); 1,78 (m, 2H, CH ₂); 1,29 (m, 2H, CH ₂); 1,25 (d, 6H, CHMe ₂)	CDCl ₃
	130 - 132	12,06 (s broad, 1H, NHCOCH ₂); 7,13 (s, 1H, H4thiaz); 6,86-6,75 (m, 3H, Ar); 5,96 (s, 2H, OCH ₂ O); 3,60 (s, 2H, NHCOCH ₂); 3,05 (m, 1H, CHMe ₂); 1,22 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶
	100 - 102	12,1 (s broad, 1H, NHCOCH ₂); 7,2-7 (m, 4H, Ar+ H4thiaz); 3,64 (s, 2H, NHCOCH ₂); 3,07 (m, 1H, CHMe ₂); 2,8-1,97 (m, 6H, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -); 1,22 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶
	98- 100	12,06 (s broad, 1H, NHCO); 7,3 (m, 5H, Ar); 7,03 (s, 1H, H4thiaz); 3,79 (q, 1H, CHMe); 3,10 (m, 1H, CHMe ₂); 1,59 (d, 3H, CHMe); 1,30 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶
	167 - 169	10 (s broad, 1H, NHCOCH ₂); 7,6-7,4 (m, 9H, Ar); 7,04 (s, 1H, H4thiaz); 3,84 (s, 2H, NHCOCH ₂); 3,11 (m, 1H, CHMe ₂); 1,31 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶
	115 - 116	12,06 (s broad, 1H, NHCO); 7,26 (m, 5H, Ar); 6,99 (s, 1H, H4thiaz); 3,79 (q, 1H, CHMe); 3,10 (m, 1H, CHMe ₂); 1,59 (d, 3H, CHMe); 1,30 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶
	112 - 114	12,06 (s broad; 1H, NHCO); 7,33 (m, 5H, Ar); 7,11 (s, 1H, H4thiaz); 3,93 (q, 1H, CHMe); 3,07 (m, 1H, CHMe ₂); 1,40 (d, 3H, CHMe); 1,22 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶
	124 - 126	12,01 (s broad, 1H, NHCO); 7,11-6,65 (m, 5H, Ar+H4thiaz); 3,55 (s, 2H, NHCOCH ₂); 2,83 (s, 6H, NMe ₂); 2,56 (d, 2H, CH ₂ iPr); 1,74 (m, 1H, CHMe ₂); 0,87 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶

	139 - 141	9,90 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 7,04 (s, 1H, <u>H4thiaz</u>); 6,78 (m, 3H, Ar); 5,96 (s, 2H, <u>OCH₂O</u>); 3,72 (s, 2H, <u>NHCOCH₂</u>); 2,60 (d, 2H, <u>CH₂iPr</u>); 1,85 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 0,93 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	CDCl ₃
	175 - 177	12,0 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 7,28 (m, 6H, <u>CH₂Ph</u> + <u>H4thiaz</u>); 7,08-6,64 (m, 4H, Ar); 4,04 (s, 2H, <u>CH₂Ph</u>); 3,53 (s, 2H, <u>NHCOCH₂</u>); 2,82 (s, 6H, <u>NMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	88- 90	12,08 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 7,20-6,81 (m, 5H, Ar+ <u>H4thiaz</u>); 4,01 (dd, 2H, <u>OCH₂CH₂OMe</u>); 3,68 (s, 2H, <u>NHCOCH₂</u>); 3,61 (dd, 2H, <u>OCH₂CH₂OMe</u>); 3,3 (s, 3H, <u>OCH₂CH₂OMe</u>); 3,05 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,22 (s, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	230 - 231	12,81 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 8,63-7,79 (m, 3H, Ar); 7,71 (s, 2H, <u>NH₂</u>); 7,24 (s, 1H, <u>H4thiaz</u>); 3,12 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,27 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	181 - 182	12,47 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 8,13-7,37 (m, 4H, Ar); 7,23 (s, 1H, <u>H4thiaz</u>); 3,13 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,27 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
		12,0 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 8,89-7,82 (m, 4H, Ar); 7,27 (s, 1H, <u>H4thiaz</u>); 3,13 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,28 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	263 - 264	12,74 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 8,11-8,0 (2s, 2H, Ar); 7,82 (s, 2H, <u>NH₂</u>); 7,24 (s, 1H, <u>H4thiaz</u>); 3,15 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,27 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	204 - 206	12,6 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 8,06-7,60 (m, 3H, Ar); 7,23 (s, 1H, <u>H4thiaz</u>); 3,12 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,27 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	148 - 150	8,54-8,31 (m, 3H, Ar); 6,98 (s, 1H, <u>H4thiaz</u>); 3,43 (s, 3H, <u>SO₂Me</u>); 3,14 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,35 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	CDCl ₃

	173 - 175	8,16-8,06 (2d, 4H, Ar); 7,25 (s, 1H, H4thiaz); 3,88 (s, 3H, COOMe); 3,14 (m, 1H, CHMe ₂); 1,28 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶
	164 - 166	8,50-7,86 (m, 3H, Ar); 7,24 (s, 1H, H4thiaz); 3,15 (m, 1H, CHMe ₂); 1,28 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶
	178 - 179	12,4 (s broad, 1H, NHCO); 8,12-7,21 (m, 3H, Ar); 7,22 (s, 1H, H4thiaz); 3,2-2,48 (m, 5H, CHMe ₂ + piperazine); 2,22 (s, 3H, NMe); 1,27 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶
		12,6 (s broad, 1H, NHCO); 7,73-7,57 (m, 3H, Ar); 7,22 (s, 1H, H4thiaz); 3,15 (m, 1H, CHMe ₂); 1,27 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶
		12,6 (s broad, 1H, NHCO); 8,16-8,05 (m, 4H, Ar); 7,24 (s, 1H, H4thiaz); 3,13 (m, 1H, CHMe ₂); 2,62 (s, 3H, COMe); 1,28 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶
	207 - 209	9,4 (s broad, 1H, NHCO); 8,3 (s, 1H, NH); 7,55-6,98 (m, 6H, indole+H4thiaz); 3,96 (s, 2H, COCH ₂); 3,10 (m, 1H, CHMe ₂); 1,30 (d, 6H, CHMe ₂)	CDCl ₃
	116 - 118	9,80 (s broad, 1H, NHCO); 7,37-7,05 (m, 3H, Ar); 7,04 (d, 1H, H4thiaz); 3,84 (s, 2H, COCH ₂); 3,11 (m, 1H, CHMe ₂); 1,32 (d, 6H, CHMe ₂)	CDCl ₃
	148 - 150	10,20 (s broad, 1H, NHCO); 7,28-7,01 (m, 4H, Ar+H4thiaz); 4,02 (s, 2H, COCH ₂); 3,13 (m, 1H, CHMe ₂); 1,32 (d, 6H, CHMe ₂)	CDCl ₃
	170 - 172	12,05 (s broad, 1H, NHCO); 10,82 (s, 1H, NH); 7,48-6,90 (m, 5H, indole+H4thiaz); 3,74 (s, 2H, COCH ₂); 3,06 (m, 1H, CHMe ₂); 2,36 (s, 3H, Me); 1,21 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶
	163 - 165	12,07 (s broad, 1H, NHCO); 7,57-7,01 (m, 6H, indole+H4thiaz); 3,79 (s, 2H, COCH ₂); 3,74 (s, 3H, NMe); 3,05 (m, 1H, CHMe ₂); 1,21 (d, 6H, CHMe ₂)	DMSO-d ⁶

	155 - 157	10,20 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 7,88-7,40 (m, 5H, Ar); 6,95 (s, 1H, H4thiaz); 4,04 (s, 2H, <u>COCH₂</u>); 3,07 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,27 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	234 - 236	11,3 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 7,52-6,28 (m, 5H, Ar+H4thiaz); 3,93 (s, 2H, <u>COCH₂</u>); 3,87 (s, 3H, OMe); 3,10 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,27 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	161 - 163	12,19 (s, 1H, <u>NHCO</u>); 8,49-7,34 (m, 4H, Ar); 7,12 (s, 1H, H4thiaz); 2,56 (d, 2H, <u>CH₂iPr</u>); 1,75 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 0,86 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	166 - 168	12,20 (s, 1H, <u>NHCO</u>); 8,48-7,24 (m, 10H, 2Xar+H4thiaz); 4,06 (s, 2H, <u>CH₂Ph</u>); 3,77 (s, 2H, <u>CH₂CO</u>)	DMSO-d ⁶
	164 - 167	8,63-7,9 (m, 5H, Ar); 7,11 (s, 1H, H4thiaz); 3,85 (s, 2H, <u>COCH₂</u>); 3,15 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,29 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	CDCl ₃
		11,6 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 7,10 (s, 1H, H4thiaz); 3,67 (s, 3H, <u>CH₃OCO</u>); 3,15 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 2,60 (m, 2H, <u>CH₂CH₂CH₂</u>); 2,46 (m, 2H, <u>CH₂CH₂CH₂</u>); 2,09 (m, 2H, <u>CH₂CH₂CH₂</u>); 1,34 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	CDCl ₃
	114 - 117	10,6 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 7,36 (m, 5H, Ar); 7,10 (s, 1H, H4thiaz); 6,61 (d, 1H, J=15,8, CH=CHPh); 6,36 (dt, 1H, J=15,8; 7,3, CH=CHPh); 3,43 (dd, 2H, J=7,3, 1,3, <u>COCH₂</u>); 3,14 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,33 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	CDCl ₃
	217 - 220	12,09 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 11,5 (s, 1H, NH); 7,78-7,16 (m, 4H, indole); 7,13 (s, 1H, H4thiaz); 3,78 (s, 2H, <u>COCH₂</u>); 3,07 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,21 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	222 - 225 dec	12,07 (s, 1H, <u>NHCO</u>); 11,03 (s, 1H, NH); 7,3-6,80 (m, 5H, indole+H4thiaz); 3,77 (s, 2H, <u>COCH₂</u>); 3,06 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,22 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶

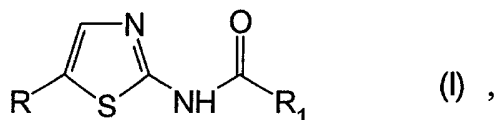
	172 - 173	12,25 (s, 1H, <u>NHCO</u>); 8,02-7,4 (m, 4H, Ar); 7,15 (s, 1H, H4thiaz); 4,0 (s, 2H, <u>COCH₂</u>); 3,07 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,22 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	203 - 204	12,05 (s, 1H, <u>NHCO</u>); 10,77 (s, 1H, NH); 7,22-6,70 (m, 5H, indole+ H4thiaz); 3,75 (s, 2H, <u>COCH₂</u>); 3,72 (s, 3H, <u>OMe</u>); 3,07 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,22 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	163 - 164	12,89 (s, 1H, <u>NHCO</u>); 10,75 (s, 1H, NH); 7,12-6,97 (m, 5H, indole+ H4thiaz); 3,10 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 3,01 (t, 2H, <u>CH₂CH₂CO</u>); 2,78 (t, 2H, <u>CH₂CH₂CO</u>); 1,25 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
	186 - 187	12,7 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 8,18 (d, 1H, J=7,8, Ar); 7,71 (d, 1H, J=7,8, Ar); 7,24 (s, 1H, H4thiaz); 3,15 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,27 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
		10,8 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 7,45 (s, 1H, H4thiaz); 3,33 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 2,54 (m, 2H, <u>CH₂CHMe₂</u>); 2,42 (m, 1H, <u>CH₂CHMe₂</u>); 1,53 (d, 6H, <u>CH₂CHMe₂</u>); 1,21 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	CDCl ₃
		12,4 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 8,05-7,51 (m, 5H, Ph); 7,23 (s, 1H, H4thiaz); 3,13 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,28 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	DMSO-d ⁶
		11,8 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 7,11 (s, 1H, H4thiaz); 3,08 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 2,25 (d, 2H, <u>CH₂CO</u>); 2,42 (m, 1H, <u>CH₂CHMe₂</u>); 1,23 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>); 1,8-0,8 (m, 11H, cyclohexyl)	DMSO-d ⁶
		8,13 (d, 1H, H3fur); 7,84 (d, 1H, H5fur); 7,25 (d, 1H, H4thiaz); 6,69 (dd, 1H, H4fur); 7,45 (s, 1H, H4thiaz); 3,20 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,39 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>)	CDCl ₃
		12,7 (s broad, 1H, <u>NHCO</u>); 7,54-6,82 (m, 3H, H4thiaz+furane); 3,10 (m, 1H, <u>CHMe₂</u>); 1,26 (d, 6H, <u>CHMe₂</u>);	DMSO-d ⁶

Průmyslová využitelnost

Předkládané 2-amino-1,3-thiazolové deriváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli jsou, jako inhibitory cdk/cyklin kinázy, využitelné pro přípravu farmaceutických přípravků na léčbu různých typů rakovinných onemocnění a chorob souvisejících s buněčnou proliferací a aktivitou kinázy změněných buněk. Předkládané 2-amino-1,3-thiazolové deriváty nejsou, na rozdíl od dosud používaných protinádorových léků, toxické ani nevykazují vedlejší účinky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití derivátu 2-amino-1,3-thiazolu obecného vzorce I



kde

R je halogen, nitro, amino, substituovaná amino, nebo skupina, případně dále substituovaná, volená z:

vii) přímý nebo rozvětvený C₁₋₈ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl;

viii) C₃₋₆ cykloalkyl;

ix) aryl nebo arylalkyl, kde C₁₋₈ alkyl je přímý nebo rozvětvený;

R₁ je skupina, případně dále substituovaná, volená z:

iv) přímý nebo rozvětvený C₁₋₈ alkyl, C₂₋₆ alkenyl;

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

vi) aryl nebo arylkarbonyl;

x) arylalkyl, kde C₁₋₈ alkyl je přímý nebo rozvětvený;

xi) arylalkenyl, kde C₂₋₆ alkenyl je přímý nebo rozvětvený;

xii) zbytek aminokyseliny, případně chráněný;

nebo použití farmaceuticky přijatelné soli definovaného derivátu při výrobě léčiva na léčbu buněčných proliferčních onemocnění souvisejících s aktivitou kinázy změněných buněk.

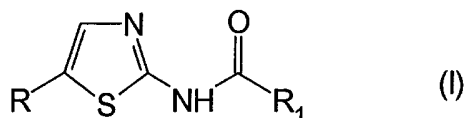
2. Použití sloučeniny obecného vzorce I, podle nároku 1, na léčbu buněčných proliferčních onemocnění volených ze skupiny zahrnující rakovinu, Alzheimerovu chorobu, virové infekce, auto-imunitní onemocnění nebo neurodegenerativní choroby.

3. Použití sloučeniny obecného vzorce I, podle nároku 2, na léčbu rakovinného onemocnění voleného ze skupiny karcinom, karcinom plochých buněk, nádory hematopoézních myeloidních nebo lymfoidních buněk, nádory mezenchymálního původu, nádory centrálního i periferního nervového systému, melanom, seminom, teratokarcinom, osteosarkom, xenoderoma pigmentosum, keratocanthom, thyroidní folikulární rakovina a Kaposiho sarkom.

4. Použití sloučeniny obecného vzorce I, podle nároku 1, na léčbu buněčných proliferačních onemocnění volených ze skupiny zahrnující onemocnění jako benigní hyperplasie prostaty, familiální nádor adenomatózních polypů, neuro-fibromatóza, psoriáza, proliferace hladkých svalových buněk související s aterosklerózou, pulmonální fibróza, glomerulonefroidní artróza a pooperační stenóza a restenóza.

5. Použití sloučeniny obecného vzorce I, podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde léčivo umožňuje angiogenezi nádoru a inhibici metastáz.

6. Použití derivátu 2-amino-1,3-thiazolu obecného vzorce I



kde

R je halogen, nitro, amino, substituovaná amino, nebo skupina, případně dále substituovaná, volená z:

- iv) přímý nebo rozvětvený C₁₋₈ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl;
- v) C₃₋₆ cykloalkyl;
- vi) aryl nebo arylalkyl, kde C₁₋₈ alkyl je přímý nebo rozvětvený;

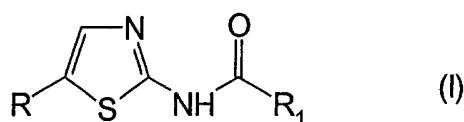
R₁ je skupina, případně dále substituovaná, volená z:

- vii) přímý nebo rozvětvený C₁₋₈ alkyl, C₂₋₆ alkenyl;
- viii) C₃₋₆ cyklus nebo 5- až 7-členný heterocyklus;
- ix) aryl nebo arylkarbonyl;

- x) arylalkyl, kde C_{1-8} alkyl je přímý nebo rozvětvený;
- xi) arylalkenyl, kde C_{2-6} alkenyl je přímý nebo rozvětvený;
- xii) zbytek aminokyseliny, případně chráněný;

nebo použití farmaceuticky přijatelné soli definovaného derivátu jako léčiva, za podmínky, že, R a R_1 , nezávisle na sobě nejsou methyl a definovaná sloučenina není 2-diethylaminomethylkarbonylamino-5-chlor-1,3-thiazol.

7. Derivát 2-amino-1,3-thiazolu, obecného vzorce I,



kde

R je halogen, nitro, amino, substituovaná amino, nebo skupina, případně dále substituovaná, volená z:

- iv) přímý nebo rozvětvený C_{1-8} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl;
- v) C_{3-6} cykloalkyl;
- vi) aryl nebo arylalkyl, kde C_{1-8} alkyl je přímý nebo rozvětvený;

R_1 je skupina, případně dále substituovaná, volená z:

- vii) přímý nebo rozvětvený C_{1-8} alkyl, C_{2-6} alkenyl;
- viii) C_{3-6} cyklus nebo 5- až 7-členný heterocyklus;
- ix) aryl nebo arylkarbonyl;
- x) arylalkyl, kde C_{1-8} alkyl je přímý nebo rozvětvený;
- xi) arylalkenyl, kde C_{2-6} alkenyl je přímý nebo rozvětvený;
- xii) zbytek aminokyseliny, případně chráněný;

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl; za podmínky, že:

- d) R a R_1 , nezávisle na sobě nejsou methyl

- e) pokud R je bróm nebo chlór, R_1 není nesubstituovaný C_{2-4} alkyl nebo případně substituovaný aminomethyl;
- f) pokud R je nitro nebo fenyl, R_1 není nesubstituovaný fenyl.

8. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 7, kde R je halogen nebo případně substituovaná skupina volená ze skupiny zahrnující přímý nebo rozvětvený C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl aryl nebo aryl(C_{1-4} alkyl); R_1 je případně substituovaná skupina volená ze skupiny zahrnující přímý nebo rozvětvený C_{1-4} alkyl nebo alkenyl, aryl nebo aryl(C_{1-4} alkyl) nebo případně chráněný zbytek aminokyseliny.

9. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 8, kde R je bróm, chlór nebo případně substituovaná přímá nebo rozvětvená C_{1-4} alkylová skupina, cyklopropyl, aryl nebo aryl(C_{1-2} alkyl); R_1 je případně substituovaná skupina volená ze skupiny zahrnující přímý nebo rozvětvený C_{1-4} alkyl nebo alkenyl, aryl nebo aryl(C_{1-4} alkyl) nebo případně chráněný zbytek aminokyseliny.

10. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 7, kde

R je halogen nebo skupina volená ze skupiny zahrnující nitro, amino, alkylamino, hydroxyalkylamino, arylamino, C_{3-6} cykloalkyl, přímý nebo rozvětvený C_{1-6} alkyl nesubstituovaný nebo substituovaný skupinou hydroxy, alkylthio, alkoxy, amino, alkylamino, alkoxykarbonylamino, alkoxykarbonylalkylamino, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, alkoxykarbonyl, karboxy nebo aryl případně substituovaný jednou nebo několika skupinami hydroxy, halogen, nitro, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, N-alkyl-piperaziny, 4-morfoliny, arylamino, kyano, alkyl, fenyl, aminosulfonyl, aminokarbonyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, alkoxykarbonyl nebo karboxy, nebo R je aryl případně substituovaný jednou nebo několika skupinami jako hydroxy, halogen, nitro, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, N-alkyl-piperaziny, 4-morfoliny, arylamino, kyano, alkyl, fenyl, aminosulfonyl, aminokarbonyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, alkoxykarbonyl nebo karboxy;

R_1 je přímý nebo rozvětvený C_{1-6} alkyl nebo aryl, obě skupiny případně substituovány substituenty uvedenými u skupiny R

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl; za podmínky, že

- d) R a R_1 , nezávisle na sobě nejsou methyl

- e) pokud R je bróm nebo chlór, R_1 není nesubstituovaný C_{2-4} alkyl nebo případně substituovaný aminomethyl;
- f) pokud R je nitro nebo fenyl, R_1 není nesubstituovaný fenyl.

11. Sloučenina obecného vzorce I, podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, volená ze skupiny zahrnující:

- 1) ethyl 3-[(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)amino]-3-oxopropanoát;
- 2) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
- 3) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 4) ethyl 4-[(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-oxobutanoát;
- 5) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-3-hydroxypropionamid;
- 6) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxybutanamid;
- 7) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-ethoxyacetamid;
- 8) 2-N-[2-(pyridyl)acetylamin]-5-bromthiazol;
- 9) 2-N-[2-(pyridyl)acetylamin]-5-isopropylthiazol;
- 10) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-hydroxyfenyl)acetamid;
- 11) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-hydroxyfenyl)acetamid;
- 12) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-methoxyfenyl)acetamid;
- 13) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-methoxyfenyl)acetamid;
- 14) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-chlorfenyl)acetamid;
- 15) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-chlorfenyl)acetamid;
- 16) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)acetamid;
- 17) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-hydroxyfenyl)acetamid;
- 18) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4-dihydroxyfenyl)acetamid;
- 19) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4-dihydroxyfenyl)acetamid;
- 20) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)acetamid;
- 21) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)acetamid;
- 22) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid;
- 23) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid;
- 24) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-chlorfenyl)acetamid;
- 25) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
- 26) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)-4-sulfamoylbenzamid;
- 27) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-sulfamoylbenzamid;

- 28) 4-amino-N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 29) 3-amino-N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)propionamid;
- 30) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 31) N-(5-brom-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 32) N-(5-chlor-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 33) N-(5-fenyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 34) N-(5-nitro-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 35) N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 36) N-(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 37) N-(5-isobutyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 38) N-(5-cyklopropyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 39) N-[5-(2-methylsulfonyl-ethyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;
- 40) N-[5-(2-methylthioethyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;
- 41) N-[5-(2-methoxykarbonyl-ethyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;
- 42) N-[5-(3-methoxypropyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;
- 43) N-[5-(2-ethoxyethyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;
- 44) N-[5-(indol-3-yl-methyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;
- 45) N-[5-(3-oxobutyl)-1,3-thiazol-2-yl]butanamid;
- 46) 2-[3-(3-chlorpropoxy)fenyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 47) 2-[3-(2-chlorethoxy)fenyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 48) 2-(4-aminofenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 49) 4-amino-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 50) 2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 51) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-{3-[3-(4-morfolinyl)propoxy]fenyl}acetamid;
- 52) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-{3-[3-(4-morfolinyl)ethoxy]fenyl}acetamid;
- 53) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-{3-[3-(4-pyrolidinyl)propoxy]fenyl}acetamid;
- 54) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-{3-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]fenyl}acetamid;
- 55) 2-{3-[2-(dimethylamino)ethoxy]fenyl}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 56) 2-{3-[2-(dimethylamino)propoxy]fenyl}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 57) 2-[4-(dimethylamino)fenyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 58) 2-(1,3-benzodioxo-5-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;

- 59) N-(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[4-(dimethylamino)fenyl]acetamid;
- 60) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[3-(2-methoxyethoxy)fenyl]acetamid;
- 61) 3-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(4-methyl-1-piperaziny)benzamid;
- 62) N-(5-isobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-pyridiny)acetamid;
- 63) N-(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-pyridiny)acetamid;
- 64) 2-[N-[2'-N'-(ethoxykarbonylmethyl)amino]acetyl]amino-5-bromthiazol;
- 65) 2-anilino-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 66) (R)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylpropanamid;
- 67) (S)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylpropanamid;
- 68) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 69) 2,5-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 70) 3,5-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 71) 3,4-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 72) 2,4-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 73) 2,3-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 74) 3-jod-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 75) 2-jod-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 76) 4-jod-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 77) 3-brom-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 78) 4-chlor-2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 79) 5-brom-2-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 80) 3-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 81) 2-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 82) 4-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 83) 3-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 84) 2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 85) 4-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 86) 2,4-difluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 87) 3,4-difluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 88) 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 89) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methyl-3-nitrobenzamid;
- 90) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-2-nitrobenzamid;
- 91) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methyl-2-nitrobenzamid;

- 92) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dimethyl-2-nitrobenzamid;
- 93) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzamid;
- 94) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxy-2-nitrobenzamid;
- 95) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxy-3-nitrobenzamid;
- 96) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxy-4-nitrobenzamid;
- 97) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dinitrobenzamid;
- 98) 5-[[[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl]-2-nitrofenyl oktanoát;
- 99) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-nitrobenzamid;
- 100) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitrobenzamid;
- 101) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-nitrobenzamid;
- 102) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(methylsulfonyl)-3-nitrobenzamid;
- 103) 4-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-nitrobenzamid;
- 104) 6-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-nitrobenzamid;
- 105) 4-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitrobenzamid;
- 106) 2-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-nitrobenzamid;
- 107) 5-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitrobenzamid;
- 108) 2-brom-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-nitrobenzamid;
- 109) 4-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-nitrobenzamid;
- 110) 4-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitrobenzamid;
- 111) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-nitro-4-(trifluormethyl)benzamid;
- 112) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-bis(trifluormethyl)benzamid;
- 113) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,6-bis(trifluormethyl)benzamid;
- 114) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(trifluormethyl)benzamid;
- 115) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(trifluormethyl)benzamid;
- 116) 3-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(trifluormethyl)benzamid;
- 117) 2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(trifluormethyl)benzamid;
- 118) 5-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(trifluormethyl)benzamid;
- 119) 2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(trifluormethyl)benzamid;
- 120) 4-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(trifluormethyl)benzamid;
- 121) methyl 4-[[[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl]benzoát;
- 122) methyl 2-[[[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl]benzoát;
- 123) 4-kyano-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 124) 3-kyano-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;

- 125) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methylbenzamid;
- 126) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-methylbenzamid;
- 127) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methylbenzamid;
- 128) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-vinylbenzamid;
- 129) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(2-fenylethynyl)benzamid;
- 130) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxy-4-methylbenzamid;
- 131) 2-benzyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 132) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenethylbenzamid;
- 133) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylbenzamid;
- 134) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-fenylbenzamid;
- 135) 4-(t-butyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 136) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-isopropylbenzamid;
- 137) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-pentylbenzamid;
- 138) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methylbenzamid;
- 139) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,4-dimethylbenzamid;
- 140) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dimethylbenzamid;
- 141) 4-acetyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 142) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(methylsulfonyl)benzamid;
- 143) 5-aminosulfonyl-2,4-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 144) 5-aminosulfonyl-4-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 145) 3-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxybenzamid;
- 146) 3-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxybenzamid;
- 147) 5-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-methoxybenzamid;
- 148) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methoxybenzamid;
- 149) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxybenzamid;
- 150) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-methoxybenzamid;
- 151) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,4-dimethoxybenzamid;
- 152) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dimethoxybenzamid;
- 153) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,4-dimethoxybenzamid;
- 154) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,3-dimethoxybenzamid;
- 155) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-fenoxybenzamid;
- 156) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenoxybenzamid;
- 157) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-fenoxybenzamid;

- 158) 2-ethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 159) 4-ethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 160) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,4,5-trimethoxybenzamid;
- 161) 3,4-diethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 162) 3,4,5-triethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 163) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methoxy-4-(methoxymethoxy)benzamid;
- 164) 4-butoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 165) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-propoxybenzamid;
- 166) 4-isopropoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 167) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1,3-benzodioxol-5-karboxamid;
- 168) 4-(benzyloxy)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 169) 4-(2-cyklohexen-1-yloxy)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 170) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(trifluormethoxy)benzamid;
- 171) 4-(difluormethoxy)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 172) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(methylsulfanyl)benzamid;
- 173) 2-[(4-chlorfenyl)sulfinyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 174) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[(4-nitrofenyl)sulfinyl]benzamid;
- 175) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-3-nitrobenzamid;
- 176) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-[(trifluormethyl)sulfanyl]benzamid;
- 177) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-methoxy-4-(methylsulfanyl)benzamid;
- 178) 2-[(2-kyanofenyl)sulfanyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 179) N-1-, N-1--diethyl-3,6-difluor-N-2--(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)ftalamid;
- 180) 4-formyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 181) 2-formyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 182) 4-[(2,5-dimethoxyanilino)karbonyl]amino}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 183) 4-(hydroxymethyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 184) 4-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-2-nitrobenzyl acetát;
- 185) 4-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-2-nitrobenzyl 4-(acetylamino)-3-jodbenzoát;
- 186) 4-(acetylamino)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 187) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-[(2-fenylacetyl)amino]benzamid;
- 188) 4-(acetylamino)-3-jod-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;

- 189) 4-amino-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
190) 4-(dimethylamino)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
191) 3-(dimethylamino)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
192) 2-(methylamino)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
193) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[3-(trifluormethyl)anilino]benzamid;
194) 3-[(5-brom-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]amino}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
195) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(1H-pyrol-1-yl)benzamid;
196) 2,6-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)isonikotinamid;
197) 2-(4-bromfenyl)-6-(4-jodfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)isonikotinamid;
198) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[3-(trifluormethyl)anilino]nikotinamid
199) 2,6-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)nikotinamid;
200) 5,6-dichlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)nikotinamid;
201) 2-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-methylnikotinamid;
202) 2,6-dichlor-5-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)nikotinamid;
203) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenoxynikotinamid;
204) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-6-(2,2,2-trifluorethoxy)nikotinamid;
205) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,6-dimethoxynikotinamid;
206) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-chinoxalinkarboxamid;
207) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-2-pyrazinkarboxamid;
208) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-8-chinolinkarboxamid;
209) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenyl-4-chinolinkarboxamid;
210) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karboxamid;
211) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-karboxamid;
212) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-karboxamid;
213) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxamid;
214) 2-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-yloxy)methyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxamid;
215) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-9H-fluoren-1-karboxamid;
216) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-7-methoxy-1-benzofuran-2-karboxamid;
217) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-pyrol-3-karboxamid;
218) 2-ethoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-naftamid;
219) 4-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-naftamid;

- 220) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-naftamid;
221) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-9,10-dioxo-9,10-dihydro-2-antracénkarboxamid;
222) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-9-oxo-9H-fluoren-4-karboxamid;
223) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-9-oxo-9H-fluoren-1-karboxamid;
224) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalénkarboxamid;
225) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-karboxamid;
226) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-5-karboxamid;
227) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-4-karboxamid;
228) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-methyl-2-fenyl-1H-indol-5-karboxamid;
229) 2-butyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-methyl-1H-indol-5-karboxamid;
230) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-6-karboxamid;
231) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methoxy-1H-indol-2-karboxamid;
232) 1-allyl-2-butyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-5-karboxamid;
233) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-methyl-1H-indol-2-karboxamid;
234) 1-benzyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenyl-1H-indol-5-karboxamid;
235) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-karboxamid;
236) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,5-dimethyl-4-isoxazolkarboxamid;
237) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-thiofenkarboxamid;
238) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methyl-2-thiofenkarboxamid;
239) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methyl-2-thiofenkarboxamid;
240) 5-brom-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-thiofenkarboxamid;
241) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-[(2,3,3-trichlorakryloyl)amino]-2-thiofenkarboxamid;
242) 5-brom-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-furamid;
243) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-furamid;
244) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(4-nitrofenyl)-2-furamid;
245) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(2-nitrofenyl)-2-furamid;
246) 5-(4-chlorfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-furamid;
247) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2-furamid;
248) 5-(4-chlor-2-nitrofenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-furamid;
249) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(4-methyl-2-nitrofenyl)-2-furamid;
250) 5-[2-chlor-5-(trifluormethyl)fenyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-furamid;
251) t-butyl (1R)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-fenylethylkarbamát;

- 252) (1R)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-fenylethyl acetát;
253) (1S)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-fenylethyl acetát;
254) (R,S)-2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
255) (R)-2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
256) (S)-2-fluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
257) 2-(acetylamo)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
258) (R,S)-2-methoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
259) (R)-2-methoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
260) (S)-2-methoxy-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
261) 3,3,3-trifluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-methoxy-2-fenylpropanamid;
262) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(1-naftyl)acetamid;
263) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-naftyl)acetamid;
264) 2-(1H-indol-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
265) 2-(1,3-benzodioxol-4-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
266) 2-(2,4-dinitrofenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
267) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)acetamid;
268) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)acetamid;
269) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)acetamid;
270) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)acetamid;
271) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetamid;
272) 2-(1H-indol-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-oxoacetamid;
273) 2-(5-brom-1H-indol-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-acetamid;
274) 2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-acetamid;
275) 2-[1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-acetamid;
276) 3-(1H-indol-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-propanamid;
277) 4-(1H-indol-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-butanamid;
278) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(2-thienyl)propanamid;
279) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-thienyl)acetamid;
280) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-oxo-2-(2-thienyl)acetamid;
281) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-thienyl)acetamid;
282) 2-(5-chlor-1-benzothiofen-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-acetamid;
283) 2-(1-benzothiofen-3-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-acetamid;

- 284) 2-[2-(formylamino)-1,3-thiazol-4-yl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(methoxyimino)acetamid;
- 285) 2-{2-[(2-chloroacetyl)amino]-1,3-thiazol-4-yl}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(methoxyimino)acetamid;
- 286) 2-chlor-N-(4-{2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethyl}-1,3-thiazol-4-yl)acetamid;
- 287) ethyl 2-({[2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-(1H-pyrazol-3-yl)ethyliden]amino}oxy)acetát
- 288) 2-(2-furyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-oxoacetamid;
- 289) 2-(5-brom-3-pyridinyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 290) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-4-yl)acetamid;
- 291) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-fenyl-3-butenamid;
- 292) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-oxo-4-(4-methylfenyl)butanamid;
- 293) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(4-nitrofenyl)butanamid;
- 294) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-fenylbutanamid;
- 295) benzyl 4-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-oxobutylkarbamát;
- 296) methyl 5-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-5-oxopentanoát;
- 297) 4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)butanamid;
- 298) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-(4-methoxy-1-naftyl)-4-oxobutanamid;
- 299) 3-(2-chlorfenoxy)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
- 300) 3-(4-methylfenoxy)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
- 301) 3-cyklopentyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
- 302) 3-cyklohexyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
- 303) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methylpentanamid;
- 304) 3-(4-chlorfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
- 305) 3-(4-methoxyfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
- 306) 3-chlor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
- 307) 3-fenyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)propanamid;
- 308) 2-cyklohexyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 309) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methylbutanamid;
- 310) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-oxo-5-fenylpentanamid;
- 311) 2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-fenylethyl acetát;

- 312) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)fenyl]propanamid;
- 313) 1-(4-chlorfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)cyklopentankarboxamid;
- 314) 1-fenyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)cyklopentankarboxamid;
- 315) 2-(3-brom-4-methoxyfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 316) 2-(2-nitro-4-trifluormethylfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 317) 5-cyklohexyl 1-(4-{2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethyl} benzyl) (2S)-2-[(t-butoxykarbonyl)amino]pentandioát;
- 318) 2-(5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 319) 2-[5-(4-chlorfenyl)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-yl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 320) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[5-(1-pyrolidiny-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)]acetamid;
- 321) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-methyl-1-benzothiofen-2-yl)acetamid;
- 322) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4,4-bis(4-methylfenyl)-3-butenamid;
- 323) 2-cyklopropyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 324) N-{4-brom-6-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-6-oxohexyl}benzamid;
- 325) 2-cyklopentyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
- 326) benzyl 6-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-6-oxohexylkarbamát;
- 327) N-1--(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-4--(2-propinyl)-2-butendiamid;
- 328) 4-(2,4-dimethylfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-oxobutanamid;
- 329) 4-(4-benzyloxyfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-oxobutanamid;
- 330) 4-(thiofen-2-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-oxobutanamid;
- 331) benzyl 2-[[benzyloxy]karbonyl]amino}-5-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-5-oxopentanoát;
- 332) 4-(1H-indol-3-yl)-N-{3-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-3-oxopropyl}butanamid;
- 333) 4-[[5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl]fenyl 4-chlorbenzensulfonát;
- 334) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-[[2-methoxyanilino]karbonyl]amino}benzamid;
- 335) 4-[[2-(isopropylsulfonyl)acetyl]amino}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
- 336) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-[[2-(fenylsulfanyl)acetyl]amino}benzamid;
- 337) 4-[(diethylamino)sulfonyl]-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;

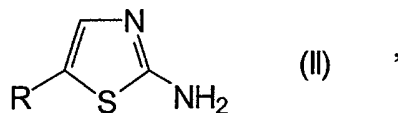
- 338) 2-brom-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
339) 3,5-difluor-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
340) 3-[(2-fluoranilino)karbonyl]amino}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamid;
341) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-fenyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-karboxamid;
342) 3-chlor-4-(isopropylsulfonyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methylsulfonyl)-2-thiofenkarboxamid;
343) 3-jod-4-(isopropylsulfonyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-methylsulfonyl)-2-thiofenkarboxamid;
344) 2-[(4-chlorfenyl)sulfonyl]methyl}-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxamid;
345) 5-(4-chlorfenyl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(trifluormethyl)-3-furamid;
346) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorfenyl)acetamid;
347) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-fluorfenyl)acetamid;
348) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-bromfenyl)acetamid;
349) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-chlorfenyl)acetamid;
350) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-nitrofenyl)acetamid;
351) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-trifluormethylfenyl)acetamid;
352) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-methoxyfenyl)acetamid;
353) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,5-dimethoxyfenyl)acetamid;
354) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,5-difluorfenyl)acetamid;
355) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)acetamid;
356) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,6-dichlorfenyl)acetamid;
357) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-chlor-6-fluorfenyl)acetamid;
358) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,5-dimethoxyfenyl)acetamid;
359) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,5-difluorfenyl)acetamid;
360) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,5-bis-trifluormethylfenyl)acetamid;
361) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methylthiofenyl)acetamid;
362) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid;
363) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-bromfenyl)acetamid;
364) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-chlorfenyl)acetamid;
365) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-fluorfenyl)acetamid;
366) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-nitrofenyl)acetamid;
367) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-trifluormethylfenyl)acetamid;

- 368) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-methylfenyl)acetamid;
369) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-dimethylaminofenyl)acetamid;
370) 2-[1,1'-bifenyl]-4-yl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
371) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-trifluormethylfenyl)acetamid;
372) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-bromfenyl)acetamid;
373) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-chlorfenyl)acetamid;
374) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-nitrofenyl)acetamid;
375) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3-methoxyfenyl)acetamid;
376) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,4-dinitrofenyl)acetamid;
377) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,4-dichlorfenyl)acetamid;
378) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)acetamid;
379) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-benzyloxy-3-methoxyfenyl)acetamid;
380) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4-dichlorfenyl)acetamid;
381) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4-difluorfenyl)acetamid;
382) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(3,4-dimethoxyfenyl)acetamid;
383) 2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)acetamid;
384) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-fenylcyklopropankarboxamid;
385) 2-cyklopentyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
386) 2-cyklohexyl-N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
387) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2,2-difenylacetamid;
388) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(2-nitrofenoxi)acetamid;
389) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-nitrofenyl)propanamid;
390) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylpropanamid;
391) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-(4-isobutylfenyl)propanamid;
392) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-oxo-2-fenylacetamid;
393) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methyl-2-fenylpentanamid;
394) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenyl-2-butenamid;
395) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)bicyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karboxamid;
396) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-oxo-1-indankarboxamid;
397) N-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-fenylbutanamid;
398) t-butyl (1S)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-1-methyl-2-oxoethylkarbamát;
399) t-butyl (1S,2S)-1-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl)-2-methylbutylkarbamát;

- 400) t-butyl 2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethylkarbamát;
- 401) t-butyl (1S)-5-amino-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}pentylkarbamát;
- 402) t-butyl 4-[(imino {[(4-methylfenyl)sulfonyl]amino}methyl)amino]-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}butylkarbamát;
- 403) t-butyl 1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-3-(tritylamino)propylkarbamát;
- 404) t-butyl (1S)-1-benzyloxymethyl-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethylkarbamát;
- 405) t-butyl (1S)-1-benzyl-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethylkarbamát;
- 406) t-butyl (1R)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxo-1-(benzylthiomethyl)ethylkarbamát;
- 407) benzyl (3S)-3-[(t-butoxykarbonyl)amino]-4-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-oxobutanoát;
- 408) t-butyl (2S)-2-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-2-oxo-1-pyrolidinkarboxylát;
- 409) t-butyl (1S)-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethylkarbamát;
- 410) t-butyl (1S)-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-3-(methylsulfanyl)propylkarbamát;
- 411) t-butyl (1S)-2-benzyloxy-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-propylkarbamát;
- 412) t-butyl (1S)-1-(4-benzyloxybenzyl)-2-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-2-oxoethylkarbamát;
- 413) t-butyl (1S)-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-2-methylpropylkarbamát;
- 414) t-butyl (1S)-1-{[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]karbonyl}-3-methylbutylkarbamát;
- 415) benzyl (4S)-3-[(t-butoxykarbonyl)amino]-5-[(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-5-oxopentanoát;

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

12. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, podle nároku 7, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



se sloučeninou obecného vzorce III



kde R a R_1 mají význam definovaný v nároku 7 a X je hydroxy nebo vhodná odstupující skupina a pokud je to žádoucí, převede se 2-amino-1,3-thiazolový derivát obecného vzorce I na jiný derivát obecného vzorce I a/nebo na jeho sůl.

13. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, podle nároku 12, vyznačující se tím, že X je hydroxy, bróm nebo chlór.

14. Farmaceutický přípravek, vyznačující se tím, že obsahuje jeden nebo několik farmaceuticky přijatelných nosičů a/nebo ředidel a jako aktivní složku účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 7.