

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSL OVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-2169**
(22) Přihlášeno: **20.12.2000**
(30) Právo přednosti: **24.12.1999 EP 1999/811207**
(40) Zveřejněno: **11.09.2002**
(Věstník č. 9/2002)
(47) Uděleno: **24.08.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **30.09.2009**
(Věstník č. 39/2009)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2000/013006**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/047920**

(11) Číslo dokumentu:

300 984

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

<i>C07D 417/06</i>	(2006.01)
<i>C07D 417/14</i>	(2006.01)
<i>C07D 403/06</i>	(2006.01)
<i>C07D 403/14</i>	(2006.01)
<i>C07D 413/06</i>	(2006.01)
<i>C07D 413/14</i>	(2006.01)
<i>A61K 31/506</i>	(2006.01)
<i>A61P 25/08</i>	(2006.01)
<i>A61P 25/16</i>	(2006.01)
<i>A61P 25/28</i>	(2006.01)
<i>A61P 37/00</i>	(2006.01)
<i>A61P 35/00</i>	(2006.01)
<i>A61P 9/04</i>	(2006.01)
<i>A61P 9/10</i>	(2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 99/21859 A; WO 96/09822 A.

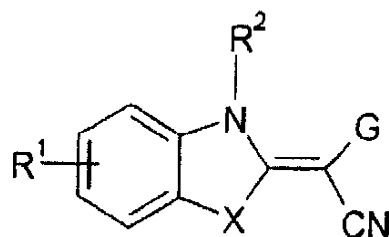
(73) Majitel patentu:
Laboratoires Serono SA, Vaud, CH

(72) Původce:
Halazy Serge, Vétraz-Monthoux, FR
Church Dennis, Commugny, CH
Camps Montserrat, Versoix, CH
Gaillard Pascale, St. Julien-en-Genevois, FR
Gotteland Jean Pierre, Beaumont, FR

(74) Zástupce:
KOREJZOVÁ & SPOL., v.o.s., JUDr. Petra Korejzová,
advokátka, Korunní 810/104 E, Praha 10, 10100

(54) Název vynálezu:
**Benzazolové deriváty, jejich použití a
farmaceutický prostředek**

(57) Anotace:
Benzazolové deriváty vzorce I, kde X je O, S nebo NR⁰, kde R⁰ je H nebo nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C₁-C₆-alkyl a G je nesubstituovaná nebo substituovaná skupina pyrimidinyl pro použití jako farmaceuticky účinné sloučeniny, a farmaceutické prostředky obsahující tyto benzazolové deriváty. Uvedené benzazolové deriváty se používají pro léčení nebo prevenci onemocnění souvisejících s abnormální expresí nebo aktivitou c-Jun-N-terminální kinázy, zvláště c-Jun-N-terminální kinázy 2 a/nebo 3. Způsob výroby tohoto benzazolového derivátu.



CZ 300984 B6

Benzazolové deriváty, jejich použití a farmaceutický prostředek

Oblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká benzazolových derivátů, jejich tautomerů pro použití jako farmaceuticky účinných sloučenin a farmaceutických prostředků s obsahem těchto benzazolových derivátů. Předkládaný vynález se zvláště týká benzazolových derivátů vyznačujících se významnou modulační, zvláště inhibiční aktivitou na biochemickou cestu JNK (c-Jun-N-terminální kinázy), a které jsou tedy zvláště užitečné při léčení poruch autoimunitního a nervového systému. Předkládaný vynález se dále týká nových benzazolových derivátů a způsobů jejich výroby a farmaceutických prostředků s jejich obsahem.

15 Dosavadní stav techniky

Apoptóza označuje celkové zkroucení membrán a organel buňky, tak, jak podléhají procesu naprogramované smrti buněk. V průběhu tohoto procesu aktivuje buňka vlastní sebezničující program a sama se systematicky zničí. Je možno pozorovat následující řadu dějů:

- 20 • Povrch buněk začíná vytvářet měchýřky a exprimuje profagocytové signály. Celá apoptotická buňka potom fragmentuje na váčky svázané s membránou, které jsou rychle a čistě zpracovány fagocytózou, takže dojde k minimálnímu poškození okolní tkáně.
- Buňka se potom oddělí od svých sousedů.

25 Charakteristickému obrazu morfologických změn také podléhá jádro buňky, a tak: jak dochází ke genetickému sebezničení, kondenzuje chromatin a je specificky štěpen na fragmenty DNA.

Smrt nervových buněk hraje důležitou úlohu při zajištění normálního vývoje nervového systému. Zdá se, že smrt vyvíjejících se neuronů závisí na velikosti cíle, který je jimi inervován: buňky s menším počtem synaptických partnerů hynou s větší pravděpodobností než buňky, které vytvořily větší počet synapsí. To může odrážet proces, který vyvažuje relativní počet pre- a post-synaptických neuronů ve vyvíjejícím se nervovém systému. I když se předpokládalo, že smrt nervových buněk je apoptotický děj, až v poslední době bylo zjištěno, že neurony ve vyvíjejícím se mozku krysy podléhají apoptóze tak, jak je klasifikována morfologií a fragmentací DNA. Protože smrt buněk v průběhu vývoje jistě není patologický proces, to, že buňky ve skutečnosti přestávají existovat, musí mít určitý smysl.

40 Ke smrti nervových buněk dochází buď apoptotickými, nebo nekrotickými procesy po traumatickém poranění nervu nebo v průběhu neurodegenerativních onemocnění. Ukázalo se, že při provádění naprogramované smrti nervových buněk má klíčovou úlohu celá řada složek. Mezi složkami vedoucími k neuronální apoptóze jsou látky ze skupiny SAPK/JNK, náležející do podskupiny MAP kináz (MAPK).

45 MAPK (proteinkinázy aktivované mitogeny) jsou serin/threoninové kinázy, které jsou aktivovány dvojitou fosforylací zbytků threoninu a tyrosinu. V savcích buňkách existují alespoň tři odlišné, ale paralelní biochemické cesty, které přenášejí informaci vytvořenou extracelulárními stimuly na kinázy MAPK. Tyto biochemické cesty se skládají z kinázových kaskád způsobujících aktivaci ERK (extracelulárně řízených kináz), JNK (c-Jun N-terminálních kináz), a kináz p38/CSBP. I když při předávání extramolekulárních signálů stresového typu se účastní jak biochemické cesty JNK, tak i p38, za přenos mitogenních/diferenciačních signálů do buněčného jádra je primárně odpovědná biochemická cesta ERK.

Kaskády SAPK představují podskupinu mitogeny aktivovaných proteinkináz, které jsou aktivovány různými vnějšími stimuly včetně poškození DNA po UV ozáření, TNF- α , IL-1 β , ceramidu,

buněčném stresu a reaktivních kyslíkatých sloučeninách, které mají různé substrátové specifity. Přenos signálu přes MKK4/JNK nebo MKK3/p38 vede k fosforylaci inducibilních transkripčních faktorů, c-Jun a ATF2, které působí buď ve formě homodimery, nebo heterodimerů na zahájení transkripce efektorových molekul umístěných ve směru transkripce.

5

c-Jun je protein, který vytváří homodimery a heterodimery (například s c-Fos) za vytvoření transaktivačního komplexu AP-1, který je nezbytný pro aktivaci mnoha genů (například matricových metaloproteináz) účastnících se zánětlivých odpovědí. Kinázy JNK byly objeveny, když bylo zjištěno, že několik různých podnětů, jako je UV záření a TNF- α , stimulují fosforylaci c-Jun na specifických serinových zbytcích na N-konci proteinu.

10

V nedávno uveřejněné publikaci autorů Xie X. a další, (*Structure* 1998, 6 (8); 983–991) bylo navrhováno, že aktivace biochemických cest přenosu signálů aktivovaných stresem jsou nezbytné pro neuronální apoptózu indukovanou odebráním NGF u krys PC-12 a sympatických neuronálních buněk horních krčních ganglií (SCG). Inhibice specifických kináz, totiž MAP kinázy kinázy 3 (MKK3) a MAP kinázy kinázy 4 (MKK4), nebo c-Jun (součást kaskády MKK-4) může být dostačující pro blokování apoptózy (viz také Kumagai Y. a další, v *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 1999, 67(1), 10–17 a Yang D. D. a další, v *Nature*, 1997, 389 (6 653); 865–870). V průběhu několika hodin nedostatku NGF v neuronech SCG dojde k převedení c-Jun do vysoce fosforylovaného stavu a stoupne hladina proteinů. Podobně u krysích buněk PC-12 zbavených NGF, JNK a p38, dochází k prodloužené aktivaci, jestliže jsou inhibované ERK. V souladu s tím je zjištění, že myši bez JNK3 jsou rezistentní na apoptózu v hipokampu indukovanou excitační toxicitou, a co je ještě důležitější, jsou u nich značně sníženy záchvaty podobné epileptickým vyvolané jako odpověď na excitační toxicitu ve srovnání s normálními zvířaty (*Nature* 1997, 389, 865–870).

25

V poslední době bylo uvedeno, že se předpokládá účast signální biochemické cesty JNK při proliferaci buněk a tato biochemická cesta by mohla mít důležitou úlohu u autoimunitních onemocnění (*Immunity*, 1998, 9, 575–585; *Current Biology*, 1999, 3, 116–125), která jsou zprostředkována aktivací a proliferací T-buněk.

30

Naivní (prekurzorové) CD4⁺ pomocné T (Th) buňky rozpoznávají specifické komplexy MHC-peptid na buňkách předkládajících antigen (APC) prostřednictvím komplexu receptoru T-buňky (TCR). Navíc k signálu zprostředkovanému TCR je kostimulační signál alespoň částečně poskytován navázáním CD28 exprimovaných na T-buňkách s proteiny B7 na APC. Kombinace těchto dvou signálů indukuje expresi klonů T-buněk.

35

Po 4 až 5 dnech proliferace dochází k diferenciaci CD4⁺ T-buněk na vyzbrojené efektorové buňky Th, které zprostředkují fungování imunitního systému. V průběhu diferenciace dochází k významnému přeprogramování genové exprese.

40

Na základě rozdílného rozložení sekrece cytokinů a jejich imunomodulačních účinků byly definovány dvě podskupiny efektorových buněk Th: buňky Th1 produkují IFN γ a LT (TNF- β), které jsou nezbytné pro zánětlivé reakce zprostředkované buňkami; buňky Th2 sekretní IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 a IL-13, které zprostředkují aktivaci a diferenciaci B-buněk. Tyto buňky mají klíčovou úlohu při imunitní odpovědi. Biochemická cesta JNK MAP kinázy je po stimulaci antigenem indukována v efektorových buňkách Th1, ale nikoli v Th2. Navíc je u JNK2-deficientních myší nesprávná diferenciace prekurzorových CD4⁺ T-buněk na efektorové buňky Th1, ale nikoli buňky Th2. V posledních letech bylo proto zjištěno, že biochemická cesta JNK kinázy má důležitou úlohu při rovnováze imunitní odpovědi Th1 a Th2 dosahované pomocí JNK2.

45

S cílem inhibovat biochemickou cestu JNK kinázy popisuje dokument WO 98/49188 použití lidského polypeptidu, tj. proteinu 1 interagujícího s JNK (JNK-interacting protein 1, JIP-1), která je biologický produkt a který byl také testován na schopnost předcházet onemocněním souvisejícím s apoptózou.

55

I když bylo potvrzeno, že tyto lidské polypeptidy mají inhibiční účinky na biochemickou cestu JNK kinázy, s jejich použitím je spojena celá řada nevýhod:

- Příprava peptidů nebo proteinů může být nákladná.
 - Peptidy nebo proteiny mohou špatně pronikat membránami a nemusí pronikat mozkomíšní membránou.
 - Nemusí být možné orální podávání peptidů, protože dochází k jejich rozkladu hydrolýzou kyselým prostředím v žaludku.
 - Peptidy nebo proteiny mohou způsobovat autoimunitní reakce.
- Cílem předkládaného vynálezu je tedy poskytnout relativně malé molekuly, které zabrání v podstatě všem výše uvedeným nevýhodám v důsledku použití biologických peptidů nebo biologických proteinů, ale které jsou vhodné pro léčení celé řady onemocnění, zvláště onemocnění souvisejících s nervovým nebo autoimunitním systémem. Cílem předkládaného vynálezu je zejména poskytnutí chemických sloučenin s malou molekulou schopných modulovat, s výhodou oslabovat nebo inhibovat biochemickou cestu JNK (Jun kinázy) a tak poskytovat pohodlnou metodu pro léčení onemocnění. Cílem předkládaného vynálezu je také poskytnout způsoby výroby těchto chemických sloučenin s malou molekulou. Cílem předkládaného vynálezu je dále poskytnutí nové kategorie farmaceutických prostředků pro léčení onemocnění u hostitele. Předkládaný vynález je také možno využít při léčení onemocnění způsobených poruchami autoimunitního a/nebo nervového systému.

Podstata vynálezu

- Výše uvedené cíle byly splněny, jak je ukázáno v nezávislých nárocích. Výhodná provedení jsou uvedena v rámci závislých nároků.

V následující části jsou uvedeny definice různých chemických skupin, které tvoří sloučeniny podle vynálezu, a které stejně platí v celé specifikaci a nárocích, pokud není výslovně uvedena definice v širším smyslu.

„C₁–C₆–alkyl“ znamená jednovaznou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Jako příklady této skupiny je možno uvést methyl, ethyl, n–propyl, isopropyl, n–butyl, isobutyl, terc–butyl, n–hexyl apod.

„Aryl“ znamená nenasycenou aromatickou karbocyklickou skupinu obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a jediný kruh (například fenyl) nebo větší počet kondenzovaných kruhů (např. naftyl). Mezi výhodné arylové skupiny patří fenyl, naftyl, fenantrenyl apod.

„C₁–C₆–alkylaryl“ znamená C₁–C₆–alkylové skupiny s arylovým substituentem včetně skupin benzyl, fenethyl apod.

„Heteroaryl“ znamená monocyklickou heteroaromatickou skupinu, nebo bicyklickou nebo tricyklickou heteroaromatickou skupinu s fúzovanými kruhy. Konkrétními příklady heteroaromatických skupin jsou popřípadě substituované skupiny pyridyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, 1,2,3–triazolyl, 1,2,4–triazolyl, 1,2,3–oxadiazolyl, 1,2,4–oxadiazolyl, 1,2,5–oxadiazolyl, 1,3,4–oxadiazolyl, 1,3,4–triazinyl, 1,2,3–triazinyl, benzofuryl, [2,3–dihydro]benzofuryl, isobenzofuryl, benzothienyl, benzotriazolyl, isobenzothienyl, indolyl, isoindolyl, 3H–indolyl, benzimidazolyl, imidazo[1,2–a]pyridyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, chinoliziny, chinazolinyl, ptalaziny, chinoxaliny, cinnoliny, naftyridiny, pyrido[3,4–b]pyridyl, pyrido[3,2–b]pyridyl, pyrido[4,3–b]pyridyl, chinolyl, isochinolyl, tetrazolyl, 5,6,7,8–tetrahydrochinolyl, 5,6,7,8–tetrahydroisochinolyl, purinyl, pteridinyl, karbazolyl, xanthenyl nebo benzochinolyl.

„C₁–C₆–alkylheteroaryl“ znamená C₁–C₆–alkylové skupiny obsahující heteroarylový substituent, včetně skupin 2-furylmethyl, 2-thienylmethyl, 2-(1H-indol-3-yl)ethyl apod.

5 „Alkenyl“ znamená alkenylové skupiny obsahující s výhodou 2 až 6 atomů uhlíku a alespoň 1 nebo 2 místa alkenylového nenasycení. Mezi výhodné alkenylové skupiny patří ethenyl (–CH=CH₂), n-2-propenyl (allyl, –CH₂CH=CH₂) apod.

10 „Alkynyl“ znamená alkynylové skupiny obsahující s výhodou 2 až 6 atomů uhlíku a alespoň 1 až 2 místa alkynylového nenasycení, přičemž výhodné alkynylové skupiny zahrnují ethynyl (–C≡CH), propargyl (–CH₂C≡CH), apod.

15 „Acyl“ znamená skupinu –C(O)R, kde R zahrnuje „C₁–C₆–alkyl“, „aryl“, „heteroaryl“, „C₁–C₆–alkylaryl“ nebo „C₁–C₆–alkylheteroaryl“.

„Acyloxy“ znamená skupinu –OC(O)R, kde R zahrnuje „C₁–C₆–alkyl“, „aryl“, „heteroaryl“, „C₁–C₆–alkylaryl“ nebo „C₁–C₆–alkylheteroaryl“.

20 „Alkoxy“ znamená skupinu –O–R, kde R zahrnuje „C₁–C₆–alkyl“ nebo „aryl“ nebo „heteroaryl“ nebo „C₁–C₆–alkylaryl“ nebo „C₁–C₆–alkylheteroaryl“. Výhodné alkoxylové skupiny zahrnují například skupiny methoxy, ethoxy, fenoxi apod.

25 „Alkoxykarbonyl“ znamená skupinu –C(O)OR, kde R zahrnuje „C₁–C₆–alkyl“ nebo „aryl“ nebo „heteroaryl“ nebo „C₁–C₆–alkylaryl“ nebo „C₁–C₆–alkylheteroaryl“.

„Aminokarbonyl“ znamená skupinu –C(O)NRR', kde každá skupina R, R' nezávisle znamená atom vodíku nebo C₁–C₆–alkyl nebo aryl nebo heteroaryl nebo „C₁–C₆–alkylaryl“ nebo „C₁–C₆–alkylheteroaryl“.

30 „Acylamino“ znamená skupinu –NR(CO)R', kde každá skupina R, R' nezávisle znamená atom vodíku nebo „C₁–C₆–alkyl“ nebo „aryl“ nebo „heteroaryl“ nebo „C₁–C₆–alkylaryl“ nebo „C₁–C₆–alkylheteroaryl“.

35 „Halogen“ znamená fluor, chlor, brom a jod.

„Sulfonyl“ znamená skupinu „–SO₂–R'“, kde R je zvoleno ze skupiny H, „aryl“, „heteroaryl“, „C₁–C₆–alkyl“, „C₁–C₆–alkyl“ substituovaný atomy halogenu, například skupina –SO₂–CF₃, „C₁–C₆–alkylaryl“ nebo „C₁–C₆–alkylheteroaryl“.

40 „Sulfoxy“ znamená skupinu „–S(O)–R'“, kde R je zvoleno ze skupiny H, „C₁–C₆–alkyl“, „C₁–C₆–alkyl“ substituovaný atomy halogenu, například skupina –SO–CF₃, „aryl“, „heteroaryl“, „C₁–C₆–alkylaryl“ nebo „C₁–C₆–alkylheteroaryl“.

45 „Thioalkoxy“ znamená skupiny –S–R, kde R zahrnuje „C₁–C₆–alkyl“ nebo „aryl“ nebo „heteroaryl“ nebo „C₁–C₆–alkylaryl“ nebo „C₁–C₆–alkylheteroaryl“. Mezi výhodné skupiny thioalkoxy patří thiomethoxy, thioethoxy, apod.

50 „Substituovaný nebo nesubstituovaný“: Pokud není omezení dáno definicí jednotlivého substituentu, výše uvedené skupiny jako „alkyl“, „alkenyl“, „alkynyl“, „aryl“ a „heteroaryl“ atd. mohou být popřípadě substituovány 1 až 5 substituenty zvolenými ze skupiny „C₁–C₆–alkyl“, „C₁–C₆–alkylaryl“, „C₁–C₆–alkylheteroaryl“, „C₂–C₆–alkenyl“, „C₂–C₆–alkynyl“, primární, sekundární nebo terciární aminoskupiny nebo kvarterní amoniové skupiny, „acyl“, „acyloxy“, „acylamino“, „aminokarbonyl“, „alkoxykarbonyl“, „aryl“, „heteroaryl“, karboxyl, kyano, halogen, hydroxy, merkaptó, nitro, sulfoxy, sulfonyl, alkoxy, thioalkoxy, trihalomethyl apod. Uvedená substituce by alternativně mohla také zahrnovat situace, kde u sousedících substituentů došlo

k uzavření kruhu, zvláště jestliže jsou zahrnuty vicinální funkční substituenty, za vytvoření například laktamů, laktonů, cyklických anhydridů, ale také acetalů, thioacetalů, aminorů vytvořených uzavřením kruhu, například s cílem získat ochrannou skupinu.

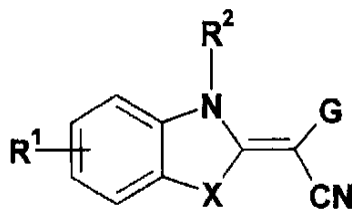
- 5 „Farmaceuticky přijatelné soli nebo komplexy“ znamenají soli nebo komplexy níže identifikovaných sloučenin vzorce I, které si zachovávají požadovanou biologickou aktivitu. Příklady těchto solí zahrnují bez omezení adiční soli s kyselinami vytvořené s anorganickými kyselinami (například kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou dusičnou apod.) a soli vytvořené s organickými kyselinami jako například
- 10 s kyselinou octovou, šťavelovou, vinnou, jantarovou, jablečnou, fumarovou, maleinovou, askorbovou, benzoovou, tannovou, pamovou, alginovou, polyglutamovou, naftalensulfonovou, naftalendisulfonovou a polygalakturonovou. Tyto sloučeniny mohou být také podávány ve formě farmaceuticky přijatelných kvarterních solí známých odborníkům v oboru, které zahrnují zvláště kvarterní amoniovou sůl vzorce $-NR, R', R''^+ Z^-$, kde R, R', R'' znamenají nezávisle atom vodíku,
- 15 alkyl, nebo benzyl, a Z je protiiont, včetně chloridu, bromidu, jodidu, $-O$ -alkylu, toluensulfonátu, methylsulfonátu, sulfonátu, fosfátu nebo karboxylátu (jako je benzoát, sukcinát, acetát, glykolát, maleát, malát, fumarát, citrát, tartrát, askorbát, cinnamoát, mandlát a difenylacetát). Adiční soli s bázemi zahrnují soli odvozené od sodíku, draslíku, amonia a hydroxidu kvarterního amonia, jako je například tetramethylamonium hydroxid.

- 20 „Farmaceuticky aktivní derivát“ znamená jakoukoli sloučeninu, která je po podání příjemci schopná poskytnout přímo nebo nepřímo zde popisovanou aktivitu.

- 25 „Enantiomerní přebytek“ (ee) označuje produkty, které se získávají v podstatě enantiomerní syntézou nebo syntézou zahrnující enantioselektivní krok, přičemž se získá nadbytek jednoho enantiomeru řádově alespoň přibližně 52 % ee. V nepřítomnosti enantiomerní syntézy se obvykle získávají racemické produkty, které však rovněž mají aktivitu inhibitorů Jun kináz podle předkládaného vynálezu.

- 30 Nyní bylo zjištěno, že benzazolové deriváty vzorce I jsou vhodné farmaceuticky účinné látky modulující, zvláště inhibující působení kináz JNK, zvláště JNK 2 a/nebo 3.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou látky obecného vzorce I



(I).

- 35 Ve sloučeninách vzorce I

X je O, s nebo NR^0 , kde R^0 je H nebo nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C_1-C_6 -alkyl. Nejvýhodnější je $X = S$.

- 40 G je nesubstituovaná nebo substituovaná nebo fúzovaná pyrimidinyllová skupina.

- R^1 je zvoleno ze skupiny atom vodíku, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C_1-C_6 -alkoxy, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C_1-C_6 -thioalkoxy, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C_1-C_6 -alkyl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina
- 45 C_2-C_6 -alkenyl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C_2-C_6 -alkinyl, primární, sekundární nebo terciární aminové skupiny, skupiny aminoacyl, aminokarbonyl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C_1-C_6 -alkoxykarbonyl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina aryl,

nesubstituovaná nebo substituovaná skupina heteroaryl, karboxyl, kyano, halogen, hydroxy, nitro, sulfoxy, sulfonyl, sulfonamid, nesubstituované nebo substituované hydrazidy.

Nejvýhodnější substituenty R^1 jsou atom vodíku, halogen, skupiny C_1-C_6 -alkyl a C_1-C_6 alkoxy.

5

R^2 je zvoleno ze skupiny zahrnující nebo složené z nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_2-C_6 -alkenyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_2-C_6 -alkinyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkyl-aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl nebo heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkylheteroaryl, $-C(O)-OR^3$, $-C(O)-R^3$, $-C(O)-NR^3R^3$, $-(SO_2)R^3$, přičemž

10

R^3 a R^3 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny zahrnující nebo složené z atomu vodíku, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_2-C_6 -alkenyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_2-C_6 -alkinyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkylaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkylheteroaryl.

15

Předkládaný vynález také zahrnuje tautomery, geometrické isomery, opticky aktivní formy, enantiomery, diastereomery sloučenin vzorce I, stejně jako jejich racemáty, a také farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky účinné deriváty benzazolu vzorce I.

20

Výhodné substituenty R^2 jsou atom vodíku, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C_1-C_6 -alkyl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C_1-C_6 -alkylaryl nebo C_1-C_6 -alkylheteroaryl, $-C(O)-R^3$, $-C(O)-NR^3R^3$, $-(SO_2)R^3$, kde R^3 a R^3 jsou jak definováno výše. Výhodnější substituenty R^2 jsou atom vodíku a skupiny C_1-C_6 -alkyl, přičemž nejvýhodnější provedení je provedení, kde $R^2 = H$.

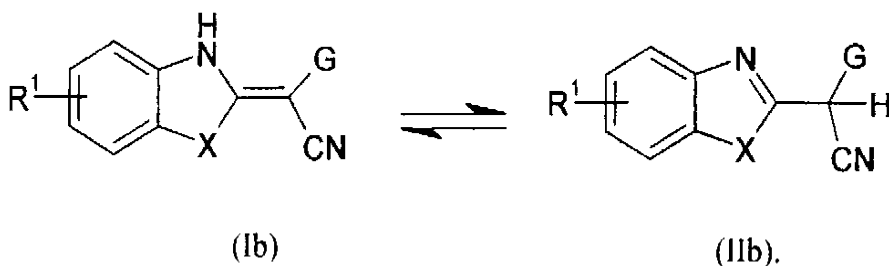
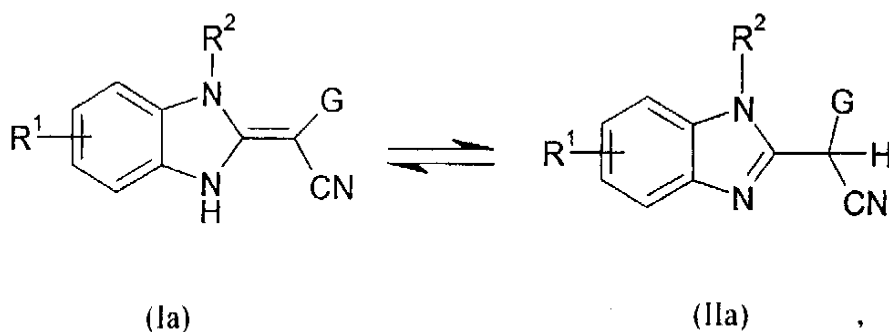
25

Výhodné skupiny R^3 a R^3 jsou atom vodíku, C_1-C_6 -alkyl, aryl, heteroaryl, C_1-C_6 -alkylaryl, C_1-C_6 -alkylheteroaryl. Nejvýhodnější skupiny R^3 a R^3 jsou atom vodíku nebo C_1-C_6 alkyl.

30

Zde uváděné tautomery jsou pouze takové, kde R^2 a/nebo R^0 jsou atomy vodíku, a které jsou znázorněny vzorci IIa a IIb. Tyto tautomery podléhají v roztoku transformaci za vytvoření rovnováhy mezi benzazoly vzorce Ia a Ib a látkami vzorce IIa a IIb

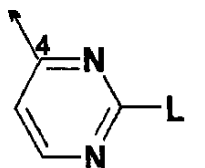
35



Tyto tautomery jsou rovněž zahrnuty do předkládaného vynálezu.

V podstatě všechny výše uvedené arylové nebo heteroarylové substituenty by mohly být popřípadě dále substituovány alespoň jednou skupinou zvolenou ze substituované nebo nesubstituované skupiny C₁-C₆-alkyl, jako je trihalomethyl, substituované nebo nesubstituované skupiny C₁-C₆-alkoxy, acetoxy, substituované nebo nesubstituované skupiny C₂-C₆-alkenyl, substituované nebo nesubstituované skupiny C₂-C₆-alkinyl, amino, aminoacyl, aminokarbonyl, C₁-C₆-alkoxykarbonyl, aryl, karboxyl, kyano, halogen, hydroxy, nitro, sulfonyl, sulfoxy, C₁-C₆-thioalkoxy. Uvedené arylové nebo heteroarylové skupiny jsou s výhodou substituovány skupinou halogen, hydroxy, nitro, sulfonyl, např. skupinou trifluormethylsulfonyl.

Zvláště výhodné benzazolové deriváty jsou sloučeniny, ve kterých skupina G je nesubstituovaná nebo substituovaná skupina pyrimidinyl, které jsou navázány na kostru benzazolacetátu přes polohu 4



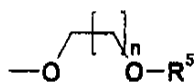
15

kde L je zvoleno ze skupiny zahrnující nebo skládající se z atomu vodíku, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁-C₆-alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁-C₆-alkoxy, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁-C₆-thioalkoxy, nesubstituované nebo substituované skupiny C₂-C₆-alkenyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₂-C₆-alkinyl, primárních, sekundárních nebo terciárních aminových skupin, skupin aminoacyl, aminokarbonyl, amino-(C₁-C₁₀)alkyl, amino- nesubstituovaná nebo substituovaná skupina (C₁-C₁₀)-alkylaryl, amino- nesubstituovaná nebo substituovaná skupina (C₁-C₁₀)alkylheteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁-C₆-alkoxykarbonyl, skupiny karboxyl, kyano, halogen, hydroxy, nitro, sulfoxy, sulfonyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny 3- až 8členný cycloalkyl, popřípadě obsahující alespoň jeden heteroatom zvolený ze skupiny N, O, S, a nesubstituovaných nebo substituovaných skupin hydrazido.

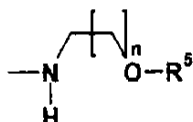
Zvláště výhodné benzazolové deriváty jsou sloučeniny, kde L je substituovaná nebo nesubstituovaná skupina (C₁-C₁₀)-alkyl.

Další zvláště výhodné benzazolové deriváty jsou sloučeniny, kde L je skupina -N(R^a, R^b) nebo -OR^a, kde R^a a R^b jsou nezávisle zvolené ze skupiny H, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina (C₁-C₁₀)-alkyl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C₁-C₆-alkylaryl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C₁-C₆-alkylheteroaryl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina aryl nebo heteroaryl a nesubstituovaná nebo substituovaná skupina 4- až 8členný nasycený nebo nenasycený cykloalkyl.

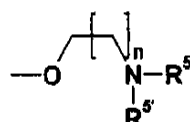
Podle zvláště výhodného provedení vzorce I je skupina L zvolena z



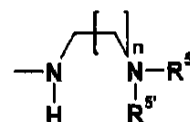
(a),



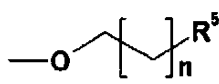
(b),



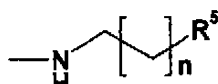
(c),



(d),



(e),

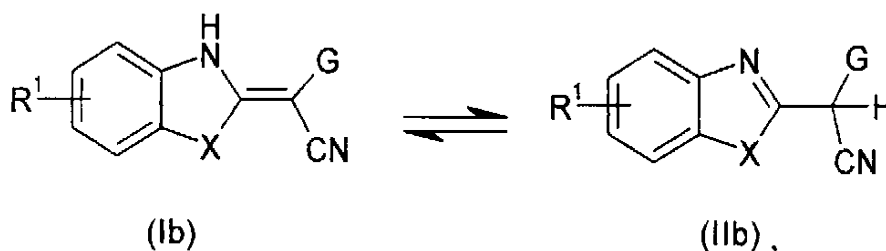


(f),

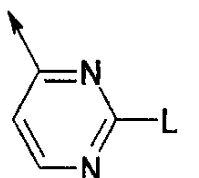
kde n je 1 až 10, s výhodou 1 až 6, kde X je s výhodou S, R^1 je H a R^2 je H.

R^5 a $R^{5'}$ jsou vzájemně nezávisle zvoleny ze skupiny atom vodíku, substituovaná nebo nesubstituovaná skupina C_1 – C_{10} -alkyl, substituovaná nebo nesubstituovaná skupina aryl nebo heteroaryl, substituovaná nebo nesubstituovaná skupina C_1 – C_6 -alkylaryl a substituovaná nebo nesubstituovaná skupina C_1 – C_6 -alkylheteroaryl. Nejvýhodnější skupina R^5 je nesubstituovaná nebo substituovaná skupina imidazolyl.

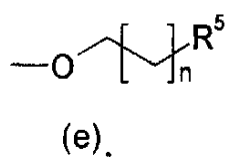
Další nejvýhodnější benzazolové deriváty vzorce I jsou benzothiazolacetonitrilové deriváty vzorce Ib a/nebo jejich tautomery vzorce IIb



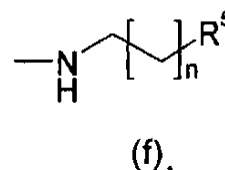
kde X je S, R^1 je H nebo C_1 – C_6 -alkyl a R^2 je H, kde G je pyrimidinylová skupin vzorce



kde L je buď



nebo



15

kde n je 0, 1 nebo 2 a R^5 je aryl nebo heteroaryl, zvláště substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný pyridyl, a substituovaný nebo nesubstituovaný imidazolyl.

20 Specifické příklady sloučenin vzorce I zahrnují následující látky:

1,3-benzothiazol-2-yl(2-chlor-4-pyrimidinyl)acetonitril,

1,3-benzothiazol-2-yl(2,6-dimethoxy-4-pyrimidinyl)acetonitril,

1,3-benzothiazol-2-yl(2-chlor-6-methyl-4-pyrimidinyl)acetonitril,

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril,

25 1,3-benzothiazol-2-yl{6-chlor-5-nitro-4-pyrimidinyl}acetonitril,

1,3-benzothiazol-2-yl(2-oxo-2,3-dihydro-4-pyridyl)acetonitril,

1,3-benzothiazol-2-yl(2-fenyl-4-chinazolinyl)acetonitril,

(2-chlorpyrimidin-4-yl){5-(trifluormethyl)-1,3-benzothiazol-2-yl}acetonitril,

(2E)-(2-chlor-4-pyrimidinyl)(3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-yliden)ethannitril,

30 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1H-imidazol-5-yl)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril,

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril,

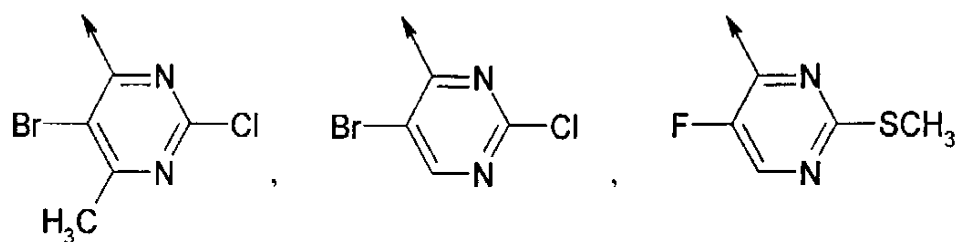
- 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-benzyl-1-piperidiny)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-methyl-1-piperaziny)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-morfoliny)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(methylamino)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 5 1,3-benzothiazol-2-yl(2-4-[2-(4-morfoliny)ethyl]-1-piperaziny)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[4-(benzyloxy)-1-piperidyl]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-hydroxy-1-piperidyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-hydrazino-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 10 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(dimethylamino)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-methoxyethyl)amino]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-hydroxyethyl)amino]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(propylamino)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 15 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(1-pyrrolidiny)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-fenylethyl)amino]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(2-pyridyl)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-pyridylmethyl)amino]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-1-piperidyl]-4-pyrimidinyl}aceto-
 20 nitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[4-(2-pyraziny)-1-piperaziny]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperaziny]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3-pyridyl)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(5-brom-2-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 25 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-morfolin-4-ylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-{3-[(trifluormethyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{methyl[3-(methylamino)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 30 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)aceto-
 nitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)-
 acetonitril,
 35 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 terc-butyl({4-[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl}amino)acetát,
 {2-[(3-aminopropyl)amino]pyrimidin-4-yl}(1,3-benzothiazol-2-yl)acetonitril,
 {2-[(2-aminoethyl)amino]pyrimidin-4-yl}(1,3-benzothiazol-2-yl)acetonitril,

- 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(dimethylamino)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-piperid-1-ylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 5 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(benzylamino)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 isopropyl-3-({4-[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl}amino)propanoát,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(3-hydroxypropyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(pyridyl-3-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 (2-aminopyrimidin-4-yl)(1,3-benzothiazol-2-yl)acetonitril,
 10 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(pyrid-4-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 terc-butyl-4-[2-({4-[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl]fenyl-karbamát,
 (2-{[2-(4-aminofenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)(1,3-benzothiazol-2-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 15 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(2-fluorfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-({2-[3-(trifluormethyl)fenyl]ethyl}amino)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-hydroxy-2-fenylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-{[3-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]amino}ethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 20 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3-chlorfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3,4-dichlorfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-methylfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 25 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3-fluorfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-fenoxifenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(2-fenoxifenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-bromfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-fluorfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 30 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-[1,1'-bifenyl]-4-ylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-{4-[hydroxy(oxido)amino]fenyl}ethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 35 4-[2-({4-[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl]benzensulfonamid,
 {2-[(2-pyrid-3-ylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}{5-(trifluormethyl)-1,3-benzothiazol-2-yl}-acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(1H-tetraazol-5-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(benzyloxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,

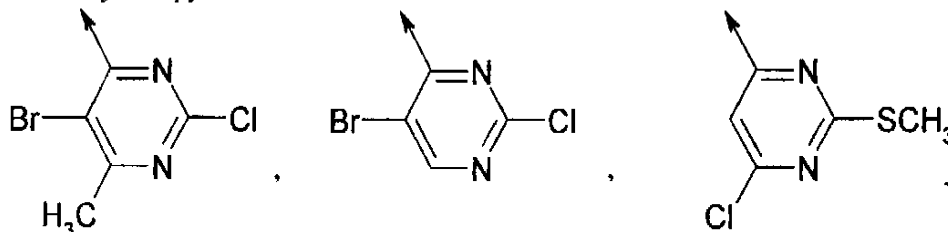
- 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(4-pyrid-3-ylbenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(pyrid-4-ylmethoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(pyrid-2-ylmethoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(3-pyrid-2-ylpropoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 5 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(4-methoxybenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(pyrid-3-ylmethoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[2-(4-methoxyfenyl)ethoxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-([1,1'-bifenyl]-3-ylmethoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(3,4,5-trimethoxybenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 10 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(3,4-dichlorbenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-({3-[(dimethylamino)methyl]benzyl}oxy)-pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(1-oxidopyrid-3-yl)methoxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(4-(morfolin-4-ylmethyl)benzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(4-pyrid-2-ylbenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 15 1,3-benzothiazol-2-yl{2-([4-(piperid-1-ylmethyl)benzyl]oxy)pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-methoxyfenoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-butoxyfenoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 {2-[4-(4-acetyl)piperazin-1-yl]fenoxy}pyrimidin-4-yl}(1,3-benzothiazol-2-yl)acetonitril,
 [2-(4-methoxyfenoxy)pyrimidin-4-yl][5-(trifluormethyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]acetonitril,
 20 1,3-benzothiazol-2-yl(pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 N-[2-({4-[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl]-4-chlorbenzamid,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-methoxy-4-pyrimidinyl)acetonitril.

Nejvýhodnější sloučeniny jsou tedy sloučeniny zvolené ze skupiny:

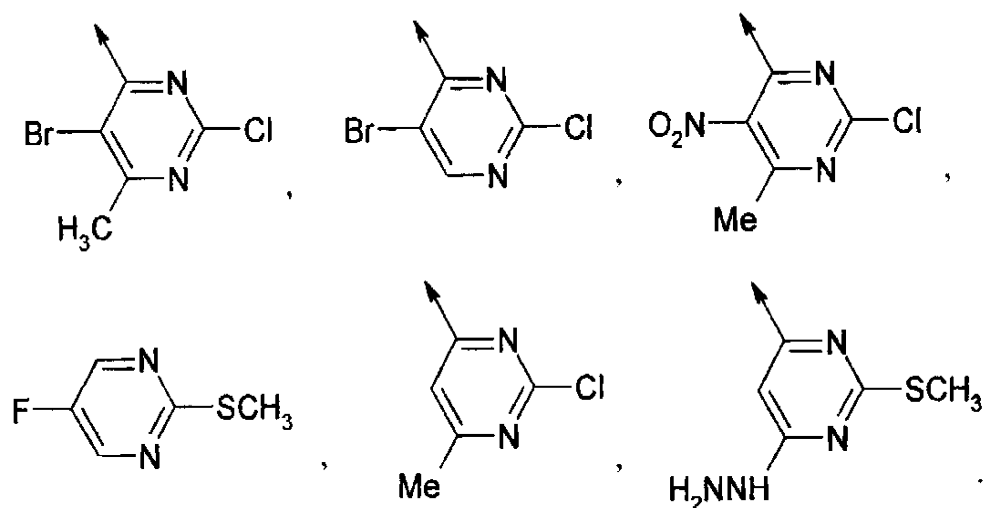
- 25 1,3-benzothiazol-2-yl(2-chlor-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-([2-(1H-imidazol-5-yl)ethyl]amino)-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(methylamino)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-hydroxyethyl)amino]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 30 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(benzyloxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-methoxyfenoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-methoxy-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-([2-(3-pyridyl)ethyl]amino)-4-pyrimidinyl}acetonitril.
- 35 V katalogu firmy Maybridge plc. bylo uvedeno celkem dvanáct sloučenin spadajících do vzorců I a II. Ve třech těchto sloučeninách X je S, R¹ a R² jsou H a G je



Ve třech dalších sloučeninách firmy Maybridge X je NH, R^1 a R^2 jsou H, G je některý z následujících pyrimidinů:



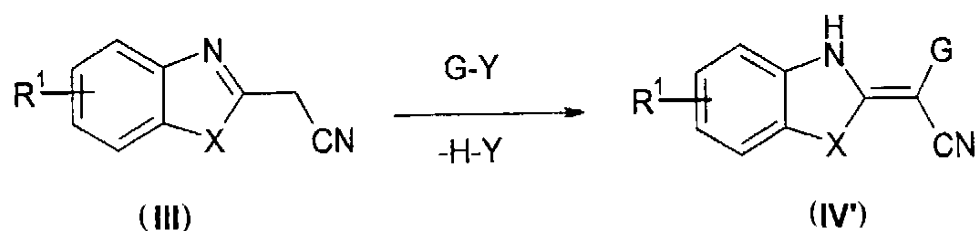
- 5 Konečně u šesti sloučenin firmy Maybridge X je N-CH₃, R^1 a R^2 jsou H a G je některý z následujících pyrimidinů:



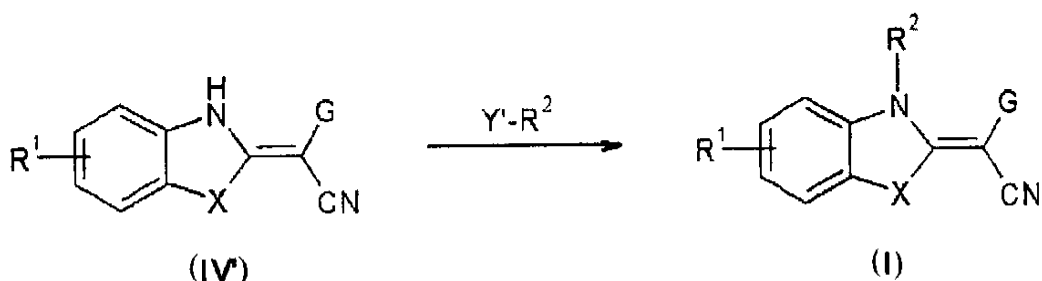
- 10 Další provedení předkládaného vynálezu se týká použití benzazolových derivátů vzorce I pro výrobu farmaceutických prostředků pro modulaci—zvláště inhibici—onemocnění spojených s biochemickou cestou JNK, zvláště neuronálních poruch a/nebo poruch imunitního systému, stejně jako samotných farmaceutických prostředků. Výhodné biochemické cesty JNK jsou cesty zahrnující JNK2 a/nebo JNK3.

- 15 Jak bylo uvedeno výše, sloučeniny vzorce I jsou vhodné pro použití jako farmaceutický prostředek. Sloučeniny vzorce I a jejich tautomery jsou tedy vhodné pro použití při léčení celé řady onemocnění. Mezi uvedená onemocnění patří poruchy autoimunitního systému a nervového systému savců, zvláště lidí. Sloučeniny vzorce I, samostatně nebo ve formě farmaceutického prostředku, jsou použitelné zvláště pro modulaci biochemické cesty JNK, zvláště pro léčení nebo prevenci onemocnění v souvislosti s abnormální expresí nebo aktivitou JNK, zvláště JNK2
20 a/nebo 3. Taková abnormální exprese nebo aktivita JNK by mohla být spouštěna četnými stimuly (například stres, septický šok, oxidační stres, cytokiny) a mohla by vést k nekontrolované apoptóze a autoimunitním onemocněním, která se dále účastní níže uvedených poruch a onemocnění. Sloučeniny vzorce I by tedy mohly být použity pro léčení onemocnění modulací biochemických cest JNK. Tato modulace biochemické cesty JNK by mohla zahrnovat její
25 aktivaci, ale s výhodou zahrnuje inhibici biochemických cest JNK, zvláště JNK2 a/nebo 3. Sloučeniny vzorce I by mohly být použity samostatně nebo v kombinaci s dalšími farmaceutickými prostředky.

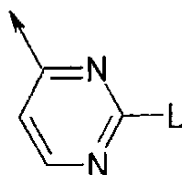
- Sloučeniny vzorce I jsou konkrétně použitelné pro léčení a/nebo prevenci imunitních nebo nervových onemocnění nebo patologických stavů, ve kterých hraje úlohu inhibice JNK2 a/nebo JNK3 jako je epilepsie; neurodegenerativní onemocnění včetně Alzheimerovy choroby, Hunting-
 5 tonovy choroby, Parkinsonovy choroby; onemocnění sítnice, poranění míchy, úrazy hlavy, auto-
 imunitní onemocnění včetně roztroušené sklerózy, zánětlivá onemocnění střev (IBD), revmatoid-
 ní artritida; astma; septický šok; odmítání transplantátu; rakoviny včetně rakoviny mléčné žlázy,
 kolorektální rakoviny, onemocnění pankreatu a kardiovaskulární onemocnění včetně mrtvice,
 mozkové ischemie, aterosklerózy, infarktu myokardu a reperfuční poškození myokardu.
- 10 Zcela překvapivě se ukázalo, že sloučeniny vzorce I vykazují významnou aktivitu jako inhibitory
 JNK2 a/nebo 3. Podle výhodného provedení jsou sloučeniny podle vynálezu v podstatě neúčinné
 z hlediska dvou dalších MAP kináz, tj. p38 a/nebo ERK2, náležejících náhodně do stejné skupiny
 jako JNK2 a 3. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu tedy nabízejí možnost selektivně
 15 modulovat biochemickou cestu JNK, a zvláště potlačovat onemocnění související s biochemický-
 mi cestami JNK, a přitom jsou v podstatě neúčinné vzhledem k dalším cílům jako je uvedený p38
 a ERK2, takže se na ně může pohlížet jako na selektivní inhibitory. To má podstatný význam,
 protože tyto příbuzné enzymy se obecně účastní odlišných poruch, takže pro léčení jiné poruchy
 je žádoucí použít odpovídající selektivní léčivo.
- 20 Ještě dalším předmětem předkládaného vynálezu je způsob výroby nových benzothiazolových
 derivátů vzorce I. Obecná syntéza vedoucí ke sloučeninám vzorce I je následující:



Meziprodukt IV' by mohl být převeden následujícím způsobem:



- 25 Výchozí látka III tedy reaguje s elektrofilní sloučeninou G-Y, kde Y je vhodná odštěpitelná
 skupina. Výběr Y, Y', způsobu reakce, podmínek reakce, rozpouštědel a katalyzátorů bude závi-
 set na povaze skupiny G a bude se vhodně provádět na základě znalostí odborníka v oboru. Tento
 způsob také zahrnuje jakoukoli modifikaci skupiny G po kondenzaci G-Y se sloučeninou III.
- 30 Výhodné sloučeniny vzorce I a II jsou látky, ve kterých G je pyrimidinyllová skupina vzorce:



kde L je jak popsáno výše. Tyto sloučeniny se s výhodou získávají podle schémat I až III:

Schéma I

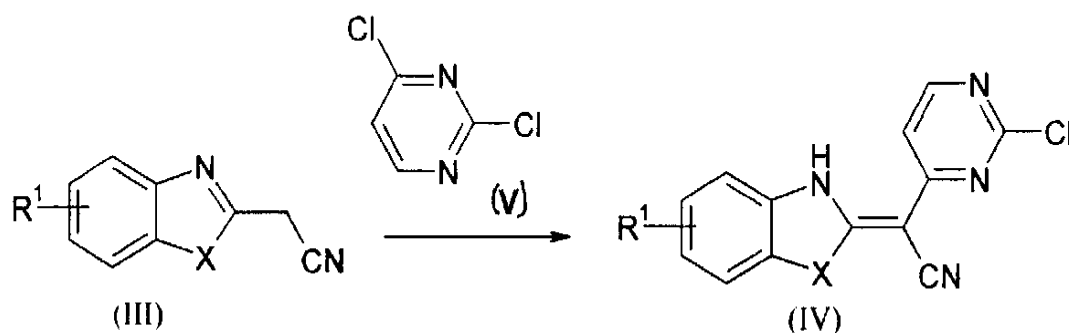
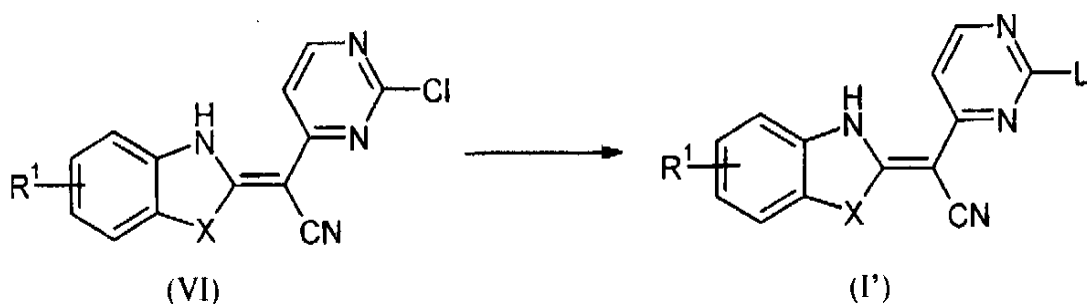
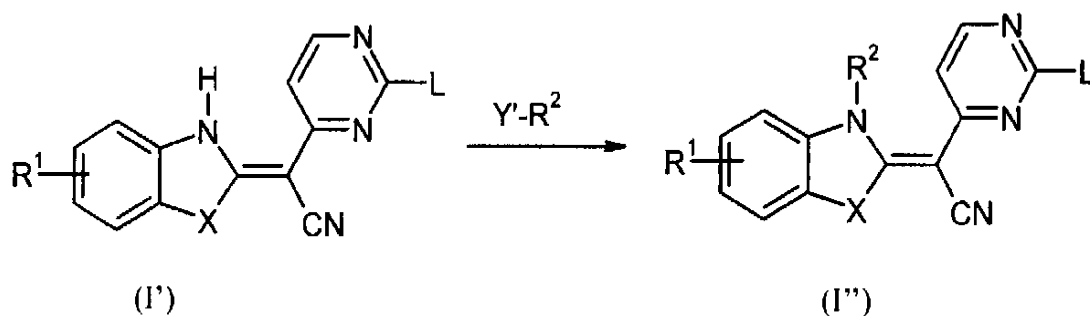


Schéma II



5

Schéma III



10 Benzothiazolové deriváty mohou být připraveny ze snadno dostupných výchozích látek použitím následujících obecných metod a postupů. Bude zřejmé, že pokud jsou uvedeny typické nebo výhodné experimentální podmínky (tj. teploty při reakci, časy, molární množství reakčních činidel, rozpouštědla atd.), mohou být také použity jiné experimentální podmínky, pokud není uvedeno jinak. Optimální reakční podmínky se mohou lišit v závislosti na konkrétních použitých reakčních činidlech nebo rozpouštědlech, ale tyto podmínky může odborník v oboru snadno určit rutinními optimalizačními postupy.

15 Ve výše uvedených schématech I až III jsou skupiny R^1 , R^2 a X jak popsáno výše.

20 Ve schématu I mohou být sloučeniny vzorce III převedeny na sloučeniny vzorce IV působením báze jako je hydrid sodný, hydrid draselný apod. na výchozí sloučeniny, v bezvodé inertní atmosféře v polárních rozpouštědlech jako je DMF nebo THF při teplotě v rozmezí přibližně -78 až 25°C (Chabaka L. M. a další, *Pol. J. Chem.* 1994, 1 317–1 326) po dobu přibližně jedné hodiny a následným přidáváním po kapkách nesubstituovaných nebo substituovaných halogenovaných pyrimidinylových derivátů vzorce V jak bylo popsáno výše v rozpouštědlech jako je DMF nebo THF a potom postupným zahříváním směsi na teplotu v rozmezí od přibližně 25 do 70°C po dobu přibližně 1 až 18 h za získání sloučenin vzorce IV.

25

Benzazoly vzorce III jsou buď komerčně dostupné, jako například u firmy Maybridge Chemical Co. Ltd., nebo mohou být připraveny z komerčně dostupných sloučenin běžnými způsoby, přičemž R^1 a X jsou jak definováno výše, nejvýhodněji H a S.

5

Nesubstituované nebo substituované halogenované heteroarylové deriváty vzorce V jsou rovněž buď komerčně dostupné, například u firem Aldrich, Fluka, Sigma apod., nebo mohou být připraveny ze známých sloučenin běžnými postupy. Výhodný halogenovaný heteroaryl jako výchozí sloučenina je 2,4-dichlorpyrimidin, 2-chlorpyridin apod.

10

Ve schématu II mohou být sloučeniny vzorce VI, kde R^1 , R^2 a X jsou jak definováno výše, převedeny na sloučeniny vzorce I' působením skupin typu L, kde L je jak definováno výše. Skupina L je nejvýhodněji alkohol nebo thioalkohol definovaný jak bylo popsáno výše.

15

Reakce se provádí v roztoku v rozpouštědlech jako je DMF, NMP, DMSO nebo alkoholy, například EtOH, MeOH nebo iPrOH, nejvýhodněji v EtOH, v přítomnosti organické báze jako je Et_3N , DIPEA apod., nejvýhodněji Et_3N , při teplotě v rozmezí od přibližně 25 do 80 °C. Ve výhodném způsobu se výchozí sloučeniny zahřívají při 70 °C v roztoku v EtOH v přítomnosti Et_3N .

20

Aminy jsou buď komerčně dostupné, nebo mohou být připraveny ze známých sloučenin běžnými způsoby známými odborníkovi v oboru. Výhodné aminy jako výchozí sloučeniny zahrnují methyamin, N,N-dimethylaminoethylamin, morfolin, histamin apod.

25

Alkoholy nebo thioalkoholy jsou buď komerčně dostupné, nebo mohou být připraveny ze známých sloučenin běžnými postupy známými odborníkům v oboru. Mezi výhodné alkoholy nebo thioalkoholy jako výchozí sloučeniny patří MeOH, MeSH apod.

30

Ve schématu III mohou být sloučeniny vzorce I', kde R^2 je atom vodíku a R^1 a X jsou jak definováno výše, nejvýhodněji H a S, převedeny na sloučeniny vzorce I'', kde R^2 je různé od vodíku, zpracováním výchozí sloučeniny elektrofilními činidly $Y'-R^2$, jako jsou alkyl- nebo benzylhalidy a acylchloridy, při teplotě v rozmezí od 25 do 80 °C, v přítomnosti báze jako je uhličitán draselný, hydroxid sodný, hydrid sodný apod., v rozpouštědle jako je DMSO, DMF, aceton apod., v bezvodé inertní atmosféře. Ve výhodném způsobu se výchozí sloučeniny třepají při 25 °C v roztoku v DMSO v přítomnosti uhličitanu draselného.

35

Elektrofilní činidla jsou buď komerčně dostupná, nebo mohou být připravena ze známých sloučenin běžnými postupy známými odborníkům v oboru. Výhodná elektrofilní činidla jako výchozí materiály zahrnují methyljodid a acetylchlorid.

40

Jestliže nelze pro získání sloučenin vzorce I použít výše uvedené obecné metody syntézy, je možno použít vhodných způsobů přípravy známých odborníkům v oboru.

45

Poslední provedení předkládaného vynálezu se týká použití sloučenin vzorce I pro modulaci biochemické cesty JNK, použití uvedených sloučenin pro výrobu farmaceutických prostředků pro modulaci biochemické cesty JNK a farmaceutických prostředků obsahujících účinné sloučeniny vzorce I. Předpokládá se, že JNK se účastní četných stavů onemocnění. Proto poskytuje modulace hladiny JNK, zvláště JNK2 a/nebo JNK3, celou řadu terapeutických použití včetně epilepsie; neurodegenerativních onemocnění včetně Alzheimerovy choroby, Huntingtonovy choroby, Parkinsonovy nemoci; onemocnění sítnice; úrazů míchy; úrazů hlavy, autoimunitních onemocnění včetně roztroušené sklerózy, zánětlivého onemocnění střev (IBD), revmatoidní artritidy; astmatu; septického šoku; odmítnutí transplantátu; rakovin včetně rakoviny mléčné žlázy, kolorektální rakoviny, pankreatických a kardiovaskulárních onemocnění včetně mrtvice, mozkové ischemie, arterosklerózy, infarktu myokardu a reperfučního poškození myokardu.

50

Jak se zde používá, „léčení“ označuje inhibici nebo zastavení rozvoje onemocnění, poruchy nebo stavu a/nebo navození snížení, ústupu nebo omezení příznaků onemocnění, poruchy nebo stavu. Odborníkům v oboru bude zřejmé, že pro posuzování vývoje onemocnění, poruchy nebo stavu je možno použít různých metod a testů, a podobně je možno použít různé metody a testy pro

5 hodnocení snížení, ústupu nebo omezení příznaků onemocnění, poruchy nebo stavu.

Jak se zde používá, „prevence onemocnění podmíněného JNK“ označuje prevenci onemocnění, poruchy nebo stavu, aby nedošlo k jeho výskytu u pacienta s rizikem takového onemocnění, ale u kterého ještě nejsou vyvinuté jeho příznaky. Odborníci v oboru budou rozumět, že pro zjištění

10 pacienta s rizikem onemocnění mohou být použity různé metody v závislosti na řadě faktorů známých odborníkům v oboru, včetně genetického profilu pacienta, věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, diety, obecného fyzického a duševního zdraví, povolání, expozice podmínkám okolního prostředí apod.

Při použití jako farmaceutické prostředky se benzazolové deriváty podle předkládaného vynálezu typicky podávají ve formě farmaceutického prostředku. Do rámce předkládaného vynálezu tedy také spadají farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu vzorce I a farmaceuticky přijatelný

15 nosič, ředivo nebo pomocnou látku. Odborníkům v oboru je známá celá řada takových nosičů, řediv nebo pomocných látek vhodných pro formulaci farmaceutického prostředku. Předkládaný vynález také poskytuje sloučeniny pro použití jako farmaceutický prostředek. Vynález zvláště poskytuje sloučeniny vzorce I pro použití jako inhibitor JNK, zvláště JNK2 a JNK3, pro léčení

20 poruch imunity stejně jako poruch nervového systému savců, zvláště lidí, buď samostatně/nebo v kombinaci s jinými léčivy.

Sloučeniny podle vynálezu spolu s běžně používaným nosičem, adjuvantní látkou, ředivem nebo pomocnou látkou mohou být převedeny do formy farmaceutických prostředků a jejich jednotko-

25 vých dávek, a v takové formě mohou být používány jako pevné látky, jako jsou tablety nebo naplněné kapsle, nebo jako kapaliny, tedy roztoky, suspenze, emulze, elixíry nebo kapsle naplněné těmito kapalinami, všechny tyto formy určené pro orální použití, nebo ve formě sterilních roz-

30 toků pro injekce pro parenterální (včetně subkutánního) použití. Takové farmaceutické prostředky a jejich jednotkové dávkové formy mohou obsahovat složky v běžných poměrech, s nebo bez dalších účinných sloučenin nebo složek, a takové jednotkové dávky mohou obsahovat jakékoli vhodné účinné množství aktivní složky v souladu se zamýšleným rozmezím denních dávek.

Při použití jako léčiva se benzazolové deriváty podle předkládaného vynálezu typicky podávají ve formě farmaceutického prostředku. Tyto prostředky se budou připravovat způsoby známými

35 v oboru farmacie, a budou obsahovat alespoň jednu účinnou sloučeninu. Obecně se sloučeniny podle předkládaného vynálezu podávají ve farmaceuticky účinném množství. Množství skutečně podávané sloučeniny bude typicky určovat ošetřující lékař na základě okolností, včetně léčeného

40 stavu, zvoleného způsobu podávání, skutečně podávané sloučeniny, věku, hmotnosti a reakce jednotlivého pacienta, závažnosti příznaků pacienta apod.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu je možno podávat řadou cest včetně orální, rektální, transdermální, subkutánní, intravenózní, intramuskulární, intrathekální, intra-

45 peritoneální a intranazální. V závislosti na zamýšleném způsobu podání se sloučeniny s výhodou formulují jako injekční, místní nebo orální prostředky. Prostředky pro orální podávání mohou být ve formě kapalných roztoků nebo suspenzí nebo prášků. Je však běžnější, pokud jsou prostředky v jednotkových dávkových formách pro dosažení přesného dávkování. Termín „jednotkové dávkové formy“ označuje fyzikálně diskrétní jednotky vhodné jako jednotlivé dávky pro podávaní

50 lidem a jiným živočichům, kde každá jednotka obsahuje určené množství účinného materiálu vypočtené tak, aby poskytlo požadovaný terapeutický efekt, spolu s vhodnou farmaceutickou pomocnou látkou. Typické jednotkové dávkové formy zahrnují předem naplněné, odměřené ampule nebo stříkačky kapalných prostředků nebo pilulky, tablety, kapsle apod., v případě pevných prostředků. V takových prostředcích je benzazolová složka obvykle minoritní složkou (od

55 přibližně 0,1 do přibližně 50 % hmotnostních, nebo s výhodou od přibližně 1 do přibližně 40 %

hmotnostních), přičemž zbytek tvoří různá vehikula nebo nosiče a látky usnadňující zpracování pro vytvoření požadované dávkové formy.

Mezi kapalně formy vhodné pro orální podávání mohou patřit vhodná vodná nebo nevodná vehikula s pufry, suspendujícími a dispergujícími prostředky, barvivy, příchutěmi apod. Pevné formy mohou například zahrnovat jakoukoli z následujících složek nebo sloučenin podobné povahy: pojivo jako je mikrokrytalická celulóza, tragakantová guma nebo želatina; pomocná látka jako je škrob nebo laktóza, rozvolňovadlo jako je kyselina alginová, Primogel, nebo kukuřičný škrob; mazadlo jako je stearan hořečnatý, kluzná látka jako je koloidní oxid křemičitý; sladidlo jako je sacharóza nebo sacharin; nebo příchut' jako je máta, methylsalicylát nebo pomerančová příchut'.

Injekční prostředky se typicky zakládají na sterilním fyziologickém roztoku nebo fyziologickém roztoku s fosfátovým pufrem určených pro injekce nebo jiných injekčních nosičích známých v oboru. Stejně jako ve výše uvedené kategorii, benzazolové deriváty vzorce I jsou v těchto prostředcích typicky minoritní složkou, často přítomnou v rozmezí 0,05 až 10 % hmotnostních, přičemž zbytek tvoří injekční nosič apod.

Výše popsané složky pro orálně podávané nebo injekční prostředky jsou pouze reprezentativní. Další látky stejně jako technologie použitelné pro zpracování a další informace se uvádějí v části 8 publikace *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed. 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, která se zařazuje odkazem.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se také mohou podávat ve formách s prodlouženým uvolňováním nebo ve formě dodávacích systémů s prodlouženým uvolňováním léčiva. Popis reprezentativních materiálů s prodlouženým uvolňováním může být rovněž nalezen v publikaci *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

V následující části bude předkládán vynález ilustrován na některých příkladech, které však nemají být považovány za omezující rozsah vynálezu. Popisované sloučeniny jsou navrhovány podle vzorce I_b a jsou tautomery sloučenin vzorce I_b.

Údaje HPLC, NMR a hmotnostní spektroskopie poskytované v následujících příkladech byly získány takto: HPLC: kolona Waters Symmetry C8 50 x 4,6 mm, podmínky: a–MeCN/H₂O 0,09% TFA, 0 až 100% (10 min); b–MeCN/H₂O 0,09% TFA, 0 až 100% (20 min); c–MeCN/H₂O 0,09% TFA, 5 až 100% (10 min), maximální rozmezí vlnových délek 230 až 400 nm; d–MeCN/H₂O, 5 až 100% (10 min), maximální rozmezí vlnových délek 230 až 400 nm; hmotnostní spektrum: Perkin Elmer API 150 EX (APCI); ¹H-NMR: Bruker DPX-300 MHz.

40 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Příprava 1,3-benzothiazol-2-yl(2-chlor-4-pyrimidinyl)acetonitrilu (I)

K míchané suspenzi NaH (60% v oleji, 9,2 g, 0,23 mol) v suchém THF (200 ml) byl v inertní atmosféře po kapkách přidáván roztok 1,3-benzothiazol-2-ylacetonitrilu (20 g, 0,15 mol) v suchém THF (200 ml). Po 1 h 30 min míchání při teplotě laboratoře byl po kapkách přidán roztok 2,4-dichlorpyrimidinu (17,1 g, 0,15 mol) v suchém THF (200 ml). Reakční směs byla ponechána míchat v inertní atmosféře teplotě laboratoře, dokud výchozí materiál úplně nezmizel. Reakce byla ukončena přidáním vody a THF byl odpařen. Byla přidána voda a suspenze byla mírně okyselena vodnou HCl 1M. Vytvořená sraženina byla odfiltrována a důkladně promývána vodou až do dosažení neutrální reakce a potom hexanem pro odstranění oleje. Surová pevná látka byla sušena ve vakuu při 40 °C za získání 28 g (84 %) sloučeniny uvedené v názvu jako nahnědlého prášku; teplota tání 246 °C rozkl.; hmotnostní spektrum: 286,8 (M+1); HPLC (podmínky a, 268 nm) 97 %, retenční čas 5,66 min; ¹HNMR (DMSO-*d*₆) δ 13,25 (br s, 1H, zaměnitelné), 8,09

(d, $J=4,14$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=7,53$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=7,92$ Hz, 1H), 7,39–7,34 (m, 1H), 7,20–7,15 (m, 1H), 6,96 (br d, 1H).

Analýza CHN: $C_{13}H_7ClN_4S$: Vypočteno: C, 54,19 %, H 2,48 %, N 19,45 %; Nalezeno: C 53,35 %, H 2,77 %, N 17,62 %

5

S použitím postupu popsaného výše v příkladu 1 a vhodných výchozích látek a reakčních činidel je možno získat následující další benzothiazolové deriváty vzorce I.

1,3-benzothiazol-2-yl(2,6-dimethoxy-4-pyrimidinyl)acetonitril (2)

10 Y = 11,3 %; hmotnostní spektrum: 313,0 (M+1); HPLC (podmínky b, 372 nm): 97%, retenční čas 13,90 min

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,78 (br s, 1H, zaměnitelné), 7,85 (d, $J=7,73$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=7,97$ Hz, 1H), 7,42–7,37 (m, 1H), 7,25–7,20 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

15

1,3-benzothiazol-2-yl(2-chlor-6-methyl-4-pyrimidinyl)acetonitril (3)

Výtěžek=42,8 %; Hmotnostní spektrum: 300,8 (M+1); HPLC (Podmínky b, 254 nm): 92 %; retenční čas 13,91 min.

20 $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ 13,22 (br s, 1H, zaměnitelné), 7,96 (d, $J=7,79$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,17$ Hz, 1H), 7,48–7,42 (m, 1H), 7,30–7,25 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,39 (s, 3H).

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril (4)

Výtěžek=73,5 %; Hmotnostní spektrum: 298,8 (M+1); HPLC (Podmínky a, 254 nm): 99 %, retenční čas 4,64 min

25 $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ 13,01 (br s, 1H, zaměnitelné), 8,10 (br d, 1H), 7,93 (d, $J=7,75$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=8,01$ Hz, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,29–7,23 (m, 1H), 6,84 (br d, 1H), 2,71 (s, 3H).

1,3-benzothiazol-2-yl(6-chlor-5-nitro-4-pyrimidinyl)acetonitril (5)

30 Výtěžek=7,3 %; Hmotnostní spektrum: 332,0 (M+1); HPLC (Podmínky a, 270 nm): 86 %, retenční čas 6,10 min

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,00 (d, $J=7,91$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=8,29$ Hz, 1H), 7,53–7,47 (m, 1H), 7,38–7,32 (m, 1H).

1,3-benzothiazol-2-yl(2-oxo-2,3-dihydro-4-pyridyl)acetonitril (6)

35 Výtěžek=36,2 %; Hmotnostní spektrum: 269,0 (M+1); HPLC (Podmínky a, 271 nm): 90 %, retenční čas 525 min

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,86 (br s, 1H, zaměnitelné), 11,82 (br s, 1H, zaměnitelné), 8,06 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=8,04$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=7,28$ Hz, 1H), 7,53–7,48 (m, 1H), 7,40–7,35 (m, 1H), 6,11 (d, $J=7,31$ Hz, 1H).

40

1,3-benzothiazol-2-yl(2-fenyl-4-chinazolinyl)acetonitril (7)

Výtěžek=83,6 %; Hmotnostní spektrum: 379,0 (M+1); HPLC (Podmínky a, 248 nm): 86 %, retenční čas 7,09 min

45 $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,86 (br s, 1H, zaměnitelné), 9,03 (d, $J=8,29$ Hz, 1H), 8,43–8,34 (m, 2H), 7,99 (d, $J=7,91$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=7,91$ Hz, 1H), 7,83–7,67 (m, 5H), 7,60–7,53 (m, 1H), 7,47–7,42 (m, 1H), 7,33–7,28 (m, 1H).

(2-chlorpyrimidin-4-yl)[5-(trifluormethyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]acetonitril (8)

50 Výtěžek=58,6 %; Hmotnostní spektrum: 352,6 (M-1); HPLC (Podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99,8 %, retenční čas 5,96 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,37 (d, *J*=5,66 Hz, 1H), 8,21 (d, *J*=8,29 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,23–7,19 (m, 1H).

(2-chlor-4-pyrimidinyl)(3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-yliden)ethannitril (9)

5 K roztoku sloučeniny 1 (0,1 g, 0,35 mmol) v suchém DMSO byl přidán suchý K₂CO₃, potom methyljodid a suspenze byla třepána při laboratorní teplotě 2 dny. Sraženina vytvořená přidáním vody byla odfiltrována a potom promyta vodou do neutrálního pH. Surový zbytek sušený ve vakuu při 40 °C byl rozetřen v horkém acetonitrilu, odfiltrován a potom sušen ve vakuu při 40 °C za získání 5,6 mg (5 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutého prášku.

10 Hmotnostní spektrum: 623 (2M+Na); HPLC (podmínky a, 388 nm): 99 %, retenční čas 5,31 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,01 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,31–7,24 (m, 1H), 6,81 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H)

15 **Příklad 2: Příprava 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitrilu (10)**

K suspenzi sloučeniny 1 (0,1 g, 0,35 mmol) v suchém EtOH (3 ml) byl přidán Et₃N (0,05 ml, 0,35 mmol) a histamin (0,078 g, 0,70 mmol). Po sonikaci byl žlutý roztok třepán při 70 °C 3 dny. Vytvořená žlutá sraženina byla odfiltrována a promyta H₂O (2x), potom EtOH (3x) a sušena ve vakuu při 40 °C za získání 47 mg (37 %) sloučeniny uvedené v názvu jako jasně žlutého prášku: teplota tání 257 až 258 °C.

25 Sloučenina 10 byla převedena do směsi DCM/TFA. Žlutá lehká pevná látka vytvořená přidáním etheru byla odfiltrována, promyta etherem (3x) a potom sušena ve vakuu při 40 °C za získání 36 mg (29 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutého prášku: teplota tání 247 až 249 °C, hmotnostní spektrum: 362,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 265 nm): 98 %, retenční čas 2,87 min; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 14,25 (br s, 2H, zaměnitelné), 11,05 (br s, 1H, zaměnitelné), 9,03 (s, 1H), 7,94–7,87 (m, 1H), 7,74–7,71 (m, 2H), 7,57–7,52 (m, 2H), 7,42–7,37 (m, 1H), 7,24–7,19 (m, 1H), 6,40 (d, *J*=7,1 Hz, 1H), 3,97–3,55 (m, 3H), 3,11–3,05 (m, 2H).

30 Analýza CHN: C₁₈H₁₅N₇S.2TFA: Vypočteno: C 44,83 %, H 2,91 %, N 16,63 %; Nalezeno: C 44,59 %, H 3,18 %, N 16,43 %

Použitím postupu popsaného výše v příkladu 2 a příslušného výchozího materiálu a reakčních činidel mohly být získány následující další benzothiazolové deriváty vzorce II.

35 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril (2 TFA) (11)

Výtěžek=37 %; hmotnostní spektrum: 337,2 (M+1); HPLC (podmínky a, 271 nm): 96 %, retenční čas 2,58 min

40 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,13 (br s, 2H, zaměnitelné), 7,96 (br d, 1H), 7,90 (d, *J*=7,74 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 1H), 6,58 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,70–3,60 (m, 5H), 3,38–3,20 (m, 4H).

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-benzyl-1-piperidyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril (TFA) (12)

45 Výtěžek=52 %; hmotnostní spektrum: 426,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 394 nm): 99 %, retenční čas 5,42 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,94 (d, *J*=7,78 Hz, 1H), 7,72–7,69 (m, 2H), 7,46–7,41 (m, 1H), 7,32–7,24 (m, 3H), 7,21–7,18 (m, 3H), 6,50 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 4,55–4,51 (m, 2H), 4,35–3,45 (m, 1H), 3,16–3,04 (m, 2H), 2,56 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,00–1,85 (m, 1H), 1,81–1,72 (m, 2H), 1,34–1,21 (m, 2H).

50 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril (2 TFA) (13)

Výtěžek=30 %; hmotnostní spektrum: 351,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 271 nm): 99 %, retenční čas 2,54 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 10,10 (br s, 2H, zaměnitelné), 8,05 (br d, 1H), 7,88 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 1H), 6,60 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,95–4,70 (m, 2H), 4,42–3,68 (m, 1H), 3,67–3,50 (m, 2H), 3,48–3,31 (m, 2H), 3,26–3,05 (m, 2H), 2,86 (s, 3H).

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-morfolinyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril (TFA) (14)

Výtěžek=55 %; hmotnostní spektrum: 338,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 270 nm): 99 %, retenční čas 3,51 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,94 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,79 (br d, 1H), 7,70 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,30–7,25 (m, 1H), 6,54 (d, *J*=6,3 Hz, 1H), 4,40–3,65 (m, 9H)

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(methylamino)-4-pyrimidinyl]acetonitril (sůl TFA) (15)

Výtěžek=11 %; hmotnostní spektrum: 282,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 270 nm): 97 %, retenční čas 3,39 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,70 (v br s, 1H, zaměnitelné) 8,15–7,90 (m, 2H [1+1 zaměnitelné]), 7,85–7,55 (m, 2H), 7,46–7,41 (m, 1H), 7,30–7,25 (m, 1H), 6,43 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,81–3,78 (m, 1H), 3,10 (s, 3H)

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{4-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-1-piperazinyl}-4-pyrimidinyl)acetonitril (3 TFA) (16)

Výtěžek=78 %; hmotnostní spektrum: 450,2 (M+1); HPLC (podmínky a, 270 nm): 99 %, retenční čas 2,67 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,91 (br d, 1H), 7,86 (d, *J*=7,73 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=8,01 Hz, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 1H), 6,56 (d, *J*=5,94 Hz, 1H), 4,10–3,93 (m, 4H), 3,85–3,42 (m, 5H), 3,32–3,23 (m, 4H), 3,18–3,04 (m, 8H)

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[4-(benzyloxy)-1-piperidyl]-4-pyrimidinyl}acetonitril (TFA) (17)

Výtěžek=76,2 %; hmotnostní spektrum: 442,2 (M+1); HPLC (podmínky a, 268 nm): 99 %, retenční čas 5,00 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,92 (d, *J*=7,94 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,65 (br d, 1H), 7,43–7,35 (m, 5H), 7,32–7,22 (m, 2H), 6,46 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,20–4,06 (m, 2H), 3,81–3,72 (m, 1H), 3,70–3,59 (m, 2H), 3,57–3,20 (m, 1H), 2,09–1,96 (m, 2H), 1,77–1,61 (m, 2H)

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-hydroxy-1-piperidyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril (TFA) (18)

Výtěžek=14 %; hmotnostní spektrum: 352 (M+1); HPLC (podmínky a, 271 nm): 97 %, retenční čas 3,21 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,95 (d, *J*=7,79 Hz, 1H), 7,72–7,65 (m, 2H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,28–7,23 (m, 1H), 6,48 (d, *J*=6,07 Hz, 1H), 4,60–3,75 (m, 5H), 3,58–3,51 (m, 2H), 1,95–1,82 (m, 2H), 1,55–1,42 (m, 2H)

1,3-benzothiazol-2-yl(2-hydrazino-4-pyrimidinyl)acetonitril (TFA) (19)

Výtěžek=60 %; hmotnostní spektrum: 283,0 (M+1); HPLC (271 nm): 98 %, retenční čas 3,17 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,78 (br s, 1H, zaměnitelné), 7,89–7,75 (m, 4H), 7,48–7,43 (m, 1H), 7,32–7,27 (m, 1H), 6,53 (br d, 1H), 4,25–3,40 (m, 1H).

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril (2 TFA) (20)

Výtěžek=30 %; hmotnostní spektrum: 339,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 270 nm): 99 %, retenční čas 2,69 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,85 (v br s, 1H, zaměnitelné), 9,59 (br s, 1H), 7,90 (br d, 2 H), 7,73 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,60 (br d, 1H), 7,43–7,38 (m, 1H), 7,27–7,22 (m, 1H), 6,43 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 4,25–3,70 (m, 3H), 3,51–3,41 (m, 2H), 2,87 (s, 6H).

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(dimethylamino)-4-pyrimidinyl]acetonitril (21)

Výtěžek=12 %; hmotnostní spektrum: 295,8 (M+1); HPLC (podmínky a, 270 nm): 99 %, retenční čas 3,50 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,20 (br s, 1H), 7,88 (d, *J*=7,76 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,46 (br d, 1H), 7,38–7,33 (m, 1H), 7,20–7,16 (m, 1H), 6,38 (d, *J*=6,9 Hz, 1H), 3,26 (s, 6H).

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-methoxyethyl)amino]-4-pyrimidinyl}acetonitril (22)

Výtěžek=54 %; hmotnostní spektrum: 326,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 273 nm): 99 %, retenční čas 3,66 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 10,83 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=7,54 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,44 (d, *J*=6,78 Hz, 1H), 7,38–7,33 (m, 1H), 7,22–7,16 (m, 1H), 6,33 (d, *J*=7,16 Hz, 1H), 3,82–3,74 (m, 2H), 3,62 (t, *J*=5,27 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H)

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-hydroxyethyl)amino]-4-pyrimidinyl}acetonitril (23)

Výtěžek=80 %; hmotnostní spektrum: 312,2 (M+1); HPLC (podmínky a, 273 nm): 99 %, retenční čas 3,16 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 10,85 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,44 (d, *J*=7,16 Hz, 1H), 7,38–7,32 (m, 1H), 7,21–7,16 (m, 1H), 6,32 (d, *J*=7,16 Hz, 1H), 4,92 (br s, 1H), 3,68 (br s, 4H)

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(propylamino)-4-pyrimidinyl]acetonitril (24)

Výtěžek=81 %; hmotnostní spektrum: 310,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 273 nm): 95 %, retenční čas 4,04 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 10,91 (br s, 1H), 7,84 (d, *J*=7,54 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8,29 Hz, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,42 (d, *J*=6,78 Hz, 1H), 7,38–7,32 (m, 1H), 7,21–7,16 (m, 1H), 6,31 (d, *J*=7,53 Hz, 1H), 3,42–3,33 (m, 2H), 1,71–1,64 (m, 2H), 1,02–0,97 (m, 3H)

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril (TFA) (25)

Výtěžek=57 %, hmotnostní spektrum: 376,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 270 nm): 98 %, retenční čas 2,80 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 14,40 (br s, 1H, zaměnitelné), 11,60 (br s, 1H, zaměnitelné), 9,18 (s, 1H), 8,13 (br d, 1H), 7,92–7,85 (m, 2H), 7,74–7,59 (m, 3H), 7,43–7,39 (m, 1H), 7,28–7,23 (m, 1H), 6,40 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 4,35 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 3,70–3,45 (m, 2H), 5,05–4,20 (m, 1H), 2,35–2,10 (m, 2H)

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril (26)

Výtěžek=27 %, teplota tání = 270 až 272 °C, hmotnostní spektrum: 322,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 372 nm): 98 %, retenční čas 3,90 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,30 (v br s, 1H, zaměnitelné), 7,86 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,35–7,30 (m, 1H), 7,17–7,12 (m, 1H), 6,33 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,90–3,45 (m, 4H), 2,08–1,94 (m, 4H).

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-fenylethyl)amino]-4-pyrimidinyl}acetonitril (27)

Výtěžek=46,1 %; teplota tání = 256 °C rozkl., hmotnostní spektrum: 371,8 (M+1); HPLC (podmínky a, 270 nm): 99 %, retenční čas 4,64 min

¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 11,04 (br s, 1H), 7,71 (d, *J*=8,29 Hz, 1H), 7,64–7,61 (m, 2H), 7,45 (d, *J*=7,16 Hz, 1H), 7,37–7,32 (m, 5H), 7,29–7,26 (m, 1H), 7,20–7,16 (m, 1H), 6,33 (d, *J*=7,17 Hz, 1H), 3,94–3,81 (m, 2H), 2,99 (t, *J*=7,54 Hz, 2H)

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(2-pyridyl)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril (2 TFA) (28)

Výtěžek=80 %; teplota tání = 247 °C rozkl., hmotnostní spektrum: 373,2 (M+1); HPLC (podmínky a, 266 nm): 99 %, retenční čas 2,85 min

¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 8,70 (d, *J*=5,28 Hz, 1H), 8,15–8,10 (m, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,75–7,72 (m, 2H), 7,67 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,61–7,50 (m, 2H), 7,44–7,39 (m, 1H), 7,28–7,23 (m, 1H), 6,44 (d, *J*=7,14 Hz, 1H), 4,65–3,60 (m, 3H), 3,32–3,28 (m, 2H)

Analýza CHN: C₂₀H₁₆N₆S.2TFA: Vypočteno: C 47,29 %, H 3,14 %, N 13,79 %; Nalezeno: C 47,47 %, H 3,21 %, N 13,71 %

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-pyridylmethyl)amino]-4-pyrimidinyl}acetonitril (2 TFA) (29)

Výtěžek=52 %; teplota tání = 250 °C rozkl., hmotnostní spektrum: 359,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 266 nm): 99 %, retenční čas 2,84 min

¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 8,66 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,99–7,94 (m, 1H), 7,82 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,71–7,69 (m, 2H), 7,64 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,45–7,38 (m, 2H), 7,28–7,23 (m, 1H), 6,48 (d, *J*=6,78 Hz, 1H), 5,00 (br s, 2H), 5,15–4,05 (m, 2H).

Analýza CHN: C₁₉H₁₄N₆S.2TFA: Vypočteno: C 47,10 %, H 2,75 %, N 14,33 %; Nalezeno: C 46,93 %, H 2,96 %, N 14,24 %

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-1-piperidyl]-4-pyrimidinyl}acetonitril (TFA) (30)

Výtěžek=65 %; hmotnostní spektrum: 453,2 (M+1); HPLC (podmínky a, 254 nm): 90 %, retenční čas 4,39 min

¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 8,06 (d, *J*=8,29 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*=8,67 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,80 (br d, 1H), 7,70 (d, *J*=8,29 Hz, 1H), 7,60–7,55 (m, 1H), 7,44–7,39 (m, 1H), 7,27–7,22 (m, 1H), 8,01–7,22 (velmi široký m, 1H), 6,56 (d, *J*=6,42 Hz, 1H), 5,40–5,33 (m, 1H), 4,79–4,74 (m, 2H), 4,90–3,90 (m, 1H), 3,57–3,50 (m, 2H), 2,37–2,27 (m, 4H)

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[4-(2-pyrazinyl)-1-piperazinyl]-4-pyrimidinyl}acetonitril (TFA) (31)

Výtěžek=88 %; hmotnostní spektrum: 415,2 (M+1); HPLC (podmínky a, 254 nm): 99 %, retenční čas 3,74 min

¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 8,39 (br d, 1H), 8,13 (dd, *J*=2,64, 1,51 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=2,63 Hz, 1H), 7,79 (br d, 1H), 7,71 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,46–7,41 (m, 1H), 7,31–7,26 (m, 1H), 8,13–7,26 (v br m, 1H), 6,53 (d, *J*=6,78 Hz, 1H), 4,06–3,96 (m, 4H), 3,87–3,77 (m, 4H), 4,60–3,65 (m, 1H)

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-4-pyrimidinyl}acetonitril (TFA) (32)

Výtěžek=85 %; hmotnostní spektrum: 415,2 (M+1); HPLC (podmínky a, 254 nm): 99 %, retenční čas 3,81 min

¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 8,44 (d, *J*=4,52 Hz, 2H), 8,03 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,83 (br d, 1H), 7,78 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,48–7,43 (m, 1H), 7,32–7,27 (m, 1H), 8,44–7,27 (velmi široký m, 1H), 6,71–6,68 (m, 1H), 6,56 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 5,15–4,10 (m, 1H), 3,98 (s, 8H)

- 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3-pyridyl)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril (2 TFA) (33)
Výtěžek=74 %; hmotnostní spektrum: 373,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 263 nm): 99 %, retenční čas 2,92 min
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,81 (d, *J*=1,13 Hz, 1H), 8,71 (dd, *J*=5,27 Hz, *J*=1,13 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,85–7,73 (m, 3H), 7,60 (br d, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 1H), 6,43 (d, *J*=7,14 Hz, 1H), 6,00–4,40 (m, 2H), 4,05–3,87 (m, 2H), 3,19–3,15 (m, 2H)
- 1,3-benzothiazol-2-yl(5-brom-2-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril (34)
Výtěžek=2 %; hmotnostní spektrum: 419,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 285 nm): 88 %, retenční čas 8,00 min
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,30 (v br s, 1H, zaměnitelné), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,26–7,21 (m, 1H), 7,04–6,99 (m, 1H), 6,55 (br s, 1H), 3,75–3,45 (m, 2H), 3,15–2,95 (m, 2H), 2,64 (s, 6H).
- 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-morfolin-4-ylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril (di TFA) (35)
Výtěžek=53 %; hmotnostní spektrum: 381,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 254 nm): 99,5 %, retenční čas 2,80 min
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 10,9 (v br s, 1H, zaměnitelné), 8,00–7,98 (m, 2H), 7,73 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,42–7,37 (m, 1H), 7,27–7,22 (m, 1H), 6,55 (d, *J*=7,15, 1H), 4,24–3,18 (m, 12H).
¹H NMR (D₂O): δ 7,59 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,39–7,29 (m, 2H), 7,20–7,15 (m, 2H), 6,20 (d, *J*=6,8, 1H), 3,89–3,82 (m, 6H), 3,45–3,32 (m, 6H)
- 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-{3-[(trifluormethyl)sulfonyl]anilino}piperid-1-yl)pyrimidin-4-yl]-acetonitril (TFA) (36)
Výtěžek=69 %; hmotnostní spektrum: 559,2 (M+1); HPLC (podmínky a, 254 nm): 96 %, retenční čas 5,60 min
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,94 (d, *J*=7,54 Hz, 1H), 7,61–7,59 (m, 2H), 7,56–7,49 (m, 1H), 7,45–7,38 (m, 1H), 7,27–7,16 (m, 4H), 6,72–6,59 (v br s, 1H), 6,51–6,48 (br s, 1H), 4,50–3,40 (m, 5H), 2,13–2,08 (m, 2H), 1,52–1,48 (m, 2H).
- 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (TFA) (37)
Výtěžek=65 %; hmotnostní spektrum: 393,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 254 nm): 98 %, retenční čas 3,52 min
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,50 (v br s, 1H, zaměnitelné), 8,15–8,02 (br s, 1H), 7,95–7,60 (m, 4H), 7,46–7,41 (m, 1H), 7,31–7,25 (m, 1H), 6,45 (br s, 1H), 3,70–3,50 (m, 2H), 3,48–2,28 (m, 4H), 2,23–2,17 (m, 2H), 1,92–1,84 (m, 4H).
Analýza CHN: C₂₀H₂₀N₆O₁S Vypočteno: C, 51,80 %, H 4,23 %, N 16,47 %; Nalezeno: C 51,59 %, H 4,26 %, N 16,16 %
- 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{methyl[3-(methylamino)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (di TFA) (38)
Výtěžek=11 %; hmotnostní spektrum: 353,2 (M+1); HPLC (podmínky a, 272 nm): 96 %, retenční čas 2,88 min
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,30 (v br s, 1H, zaměnitelné), 8,50–8,25 (br s, 2H), 7,92 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,72–7,68 (m, 2H), 7,43–7,37 (m, 1H), 7,27–7,21 (m, 1H), 6,46 (d,

$J=6,8$ Hz, 1H), 4,00–3,65 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,10–2,85 (m, 2H), 2,63–2,51 (m, 3H), 2,10–1,80 (m, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (tri TFA sůl) (39)

Výtěžek=65,2 %; hmotnostní spektrum: 408,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 272 nm): 99,2 %, retenční čas 2,67 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,94–7,91 (m, 2H), 7,74 (d, $J=7,92$ Hz, 1H), 7,56 (br d, 1H), 7,43–7,38 (m, 1H), 7,27–7,22 (m, 1H), 6,40 (d, $J=7,17$ Hz, 1H), 4,95–4,05 (m, 1H), 3,71–3,60 (m, 2H), 3,54–3,15 (m, 4H), 3,02–2,86 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,03–1,91 (m, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril (di TFA sůl) (40)

Výtěžek=73,9 %; hmotnostní spektrum: 408,2 (M+1); HPLC (podmínky a, 272 nm): 99,6 %, retenční čas 2,77 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,66 (br s, 1H), 7,94 (d, $J=7,91$ Hz, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,73 (d, $J=7,91$ Hz, 1H), 7,55 (br d, 1H), 7,43–7,38 (m, 1H), 7,27–7,22 (m, 1H), 6,40 (d, $J=7,17$ Hz, 1H), 4,15–3,52 (m, 7H[6+1]), 3,49–3,38 (m, 2H), 3,29–3,19 (m, 2H), 3,16–3,00 (m, 2H), 2,15–2,01 (m, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (41)

Výtěžek=58,8 %; hmotnostní spektrum: 376,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 272 nm): 99,3 %, retenční čas 3,09 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11,20 (velmi široký s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,78–7,72 (m, 2H), 7,58–7,54 (m, 2H), 7,43–7,38 (m, 1H), 7,27–7,22 (m, 1H), 6,41 (d, $J=7,17$ Hz, 1H), 4,60–4,10 (m, 1H), 3,93–3,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,11–3,02 (m, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (42)

Výtěžek=60,6 %; hmotnostní spektrum: 411,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 272 nm): 99,9 %, retenční čas 4,94 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11,25 (velmi široký s, 1H), 10,98 (s, 1H), 7,92–7,79 (m, 1H), 7,71 (d, $J=7,92$ Hz, 1H), 7,63–7,57 (m, 2H), 7,42–7,37 (m, 3H), 7,28 (br d, 1H), 7,21–7,16 (m, 1H), 7,10–7,05 (m, 1H), 6,97–6,92 (m, 1H), 6,44 (d, $J=7,17$ Hz, 1H), 4,60–3,70 (m, 3H[2+1]), 3,12 (t, $J=7,15$ Hz, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (43)

Výtěžek=76 %; teplota tání 258 až 261 °C; hmotnostní spektrum: 388,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 272 nm): 98,8 %, retenční čas 4,00 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,25 (br s, 1H), 7,75–7,69 (m, 2H), 7,59 (br d, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 1H), 7,12 (d, $J=8,29$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J=8,29$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J=6,78$ Hz, 1H), 3,89–3,71 (m, 2H), 2,90–2,85 (m, 2H)

Terc-butyl-(4-[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl)amino)acetát (TFA sůl) (44)

Výtěžek=72 %; hmotnostní spektrum: 382,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 272 nm): 98,2 %, retenční čas 4,37 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11,30 (v br s, 1H, zaměnitelné), 7,92 (br s, 1H, zaměnitelné), 7,82 (d, $J=7,54$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=8,23$ Hz, 1H), 7,61 (br d, 1H), 7,46–7,39 (m, 1H), 7,32–7,26 (m, 1H), 6,45 (d, $J=6,78$ Hz, 1H), 4,50–3,80 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)

{2-[(3-aminopropyl)amino]pyrimidin-4-yl}(1,3-benzothiazol-2-yl)acetonitril (di TFA) (45)

Výtěžek=62 %; hmotnostní spektrum: 325,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 382 nm): 90,0 %, retenční čas 2,67 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,60 (v br s, 1H, zaměnitelné), 7,99 (br s, 1H, zaměnitelné), 7,90 (d, *J*=7,92 Hz, 1H), 7,75–7,49 (m, 3H), 7,44–7,37 (m, 1H), 7,27–7,22 (m, 1H), 6,39 (d, *J*=7,16 Hz, 1H), 5,50–4,00 (m, 3H, zaměnitelné), 3,80–3,5 (m, 2H), 3,00–2,80 (m, 2H), 2,10–1,80 (m, 2H).

{2-[(2-aminoethyl)amino]pyrimidin-4-yl}(1,3-benzothiazol-2-yl)acetonitril (di TFA) (46)

Výtěžek=86 %; hmotnostní spektrum: 311,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 382 nm): 95 %, retenční čas 2,64 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,60 (v br s, 1H, zaměnitelné), 7,95–7,86 (m, 3H), 7,73 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,59 (br d, 1H), 7,43–7,37 (m, 1H), 7,28–7,22 (m, 1H), 6,43 (d, *J*=7,16 Hz, 1H), 5,50–4,00 (m, 3H, zaměnitelné), 3,90–3,70 (m, 2H), 3,25–3,10 (m, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(dimethylamino)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (di TFA sůl) (47)

Výtěžek=54 %; teplota tání 204 až 205 °C; hmotnostní spektrum: 353,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 272 nm): 98 %, retenční čas 2,75 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,4 (v br s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,94 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,73 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,55 (br d, 1H), 7,43–7,37 (m, 1H), 7,27–7,22 (m, 1H), 6,39 (d, *J*=7,14 Hz, 1H), 4,80–4,00 (m, 1H), 3,71–3,60 (m, 2H), 3,24–3,13 (m, 2H), 2,78 (d, *J*=4,14 Hz, 6H), 2,11–1,99 (m, 2H)

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-piperid-1-ylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril (di TFA sůl) (48)

Výtěžek=12 %; teplota tání 228 až 230 °C; hmotnostní spektrum: 379,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 270 nm): 99,9 %, retenční čas 2,84 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,18 (br s, 1H), 7,89–7,87 (m, 2H), 7,74 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,44–7,39 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 1H), 6,45 (d, *J*=7,17 Hz, 1H), 5,25–4,30 (m, 1H), 4,05–3,93 (m, 2H), 3,63–3,50 (m, 2H), 3,48–3,37 (m, 2H), 3,07–2,92 (m, 2H), 1,90–1,30 (m, 6H)

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (di TFA sůl) (49)

Výtěžek=46 %; teplota tání 219 až 220 °C; hmotnostní spektrum: 376,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 270 nm): 99,8 %, retenční čas 2,73 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 14,15 (br s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,74–7,64 (m, 3H), 7,54 (br d, 1H), 7,41–7,36 (m, 1H), 7,24–7,18 (m, 1H), 6,41 (d, *J*=7,14 Hz, 1H), 4,50–3,88 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,10–3,05 (m, 2H)

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(benzylamino)pyrimidin-4-yl]acetonitril (50)

Výtěžek=78 %; hmotnostní spektrum: 358,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 254 nm): 99,2 %, retenční čas 4,40 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,30 (br t, 1H), 7,84 (d, *J*=7,53 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,65 (br d, 1H), 7,46–7,34 (m, 5H), 7,28–7,22 (m, 2H), 6,47 (d, *J*=7,14 Hz, 1H), 5,2–4,5 (m, 1H), 4,86 (br d, 2H).

Isopropyl-3-({4-[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl}amino)propanoát (51)

Výtěžek=5 %; hmotnostní spektrum: 382,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 254 nm): 98 %, retenční čas 5,66 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,56 (br d, 1H), 7,97 (d, $J=7,16$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=6,40$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=7,91$ Hz, 1H), 7,46–7,40 (m, 1H), 7,33–7,26 (m, 1H), 5,03–4,94 (m, 1H), 4,68–4,64 (m, 2H), 4,10–4,03 (m, 2H), 1,29 (d, $J=6,40$ Hz, 6H).

5 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(3-hydroxypropyl)amino]pyrimidin-4-yl}-acetonitril (52)

Výtěžek=44 %; hmotnostní spektrum: 326,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99 %, retenční čas 3,26 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,81 (br s, 1H, zaměnitelné), 7,84 (d, $J=7,54$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=8,29$ Hz, 1H), 7,49 (br s, 1H, zaměnitelné), 7,43–7,32 (m, 2H), 7,21–7,15 (m, 1H), 6,32 (d, $J=7,20$ Hz, 1H), 4,65–4,50 (br s, 1H, zaměnitelné), 3,80–3,50 (m, 4H), 1,90–1,70 (m, 2H)

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(pyrid-3-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril (di TFA sůl) (53)

15 Výtěžek=46 %; hmotnostní spektrum: 359,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99,7 %, retenční čas 2,56 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,87 (s, 1H), 8,64 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,29–8,26 (m, 2H), 7,84–7,63 (m, 4H), 7,41–7,36 (m, 1H), 7,25–7,20 (m, 1H), 6,46 (d, $J=7,16$ Hz, 1H), 4,97 (br d, 2H).

(2-aminopyrimidin-4-yl)(1,3-benzothiazol-2-yl)acetonitril (54)

20 Suspenze sloučeniny 1 (0,1 g, 0,35 mmol) ve 2M roztoku amoniaku v ethanolu (10 ml) byla zahřívána na 150 °C v Parrově přístroji 3 h. Roztok byl ochlazen na laboratorní teplotu a vytvořená žlutá sraženina byla odfiltrována a důkladně promyta směsí ethanol/voda 1:1 a vodou. Sraženina byla sušena ve vakuu při 40 °C za získání 48 mg (51 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutého prášku.

25 Hmotnostní spektrum: 268,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 95 %, retenční čas 3,20 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,92 (br s, 1H, zaměnitelné), 7,79 (d, $J=7,16$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=7,01$ Hz, 1H), 7,42–7,15 (m, 5H), 6,34 (d, $J=7,54$ Hz, 1H)

30 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(pyrid-4-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril (di TFA sůl) (55)

Výtěžek=46,5 %; hmotnostní spektrum: 359,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek) 99 %, retenční čas 2,55 min

35 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,77 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 8,33 (br t, 1H), 7,95–7,93 (br d, 2H), 7,79 (d, $J=7,54$ Hz, 1H), 7,69–7,62 (m, 2H), 7,39–7,34 (m, 1H), 7,24–7,19 (m, 1H), 6,43 (d, $J=7,17$ Hz, 1H), 5,05 (br d, 2H), 5,6–4,4 (br s, 1H).

Terc-butyl-4-[2-({4-[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl]fenyl-karbamát (56)

40 Výtěžek=75 %; hmotnostní spektrum: 487,2 (M+1); HPLC (podmínky d, max. rozmezí vlnových délek): 98 %, retenční čas 6,30 min.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,86 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,72 (d, $J=7,91$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=7,54$ Hz, 1H), 7,51 (br t, 1H), 7,44–7,34 (m, 4H), 7,22–7,15 (m, 3H), 6,33 (d, $J=7,53$ Hz, 1H), 3,88–3,78 (m, 2H), 2,94–2,89 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

45 (2-{[2-(4-aminofenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)(1,3-benzothiazol-2-yl)-acetonitril (di TFA) (57)

Výtěžek=73 % (sůl); hmotnostní spektrum: 387,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 98,3 %, retenční čas 3,02 min

- ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,93 (br d, 1H), 7,75–7,66 (m, 2H), 7,55 (br d, 1H), 7,43–7,36 (m, 3H), 7,26–7,17 (m, 3H), 6,40 (d, *J*=7,16 Hz, 1H), 4,9–4,2 (v br s, 1H), 3,94–3,82 (m, 2H), 2,99 (t, *J*=7,16 Hz, 2H).
- 5 1,3-benzothiazol-2-yl(2-([2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]amino)pyrimidin-4-yl)acetonitril (58)
Výtěžek=75 %; hmotnostní spektrum: 432,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99 %, retenční čas 4,26 min
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,85 (br t, 1H), 7,76–7,68 (m, 3H), 7,47–7,42 (m, 1H), 7,31–7,26 (m, 1H), 6,92–6,89 (m, 2H), 6,84–6,81 (m, 1H), 6,47 (d, *J*=6,78 Hz, 1H), 5,4–4,7 (velmi široký s, 1H), 3,95–3,83 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,93 (t, *J*=7,16 Hz, 2H).
- 10 1,3-benzothiazol-2-yl(2-([2-(3-methoxyfenyl)ethyl]amino)pyrimidin-4-yl)acetonitril (59)
Výtěžek=76 %; hmotnostní spektrum: 402,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99,9 %, retenční čas 4,59 min
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,82 (br t, 1H), 7,75–7,69 (m, 2H), 7,62 (br d, 1H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,30–7,24 (m, 2H), 6,92–6,83 (m, 3H), 6,45 (d, *J*=7,16 Hz, 1H), 4,2–3,65 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,97 (t, *J*=7,16 Hz, 2H).
- 15 1,3-benzothiazol-2-yl(2-([2-(2-fluorfenyl)ethyl]amino)pyrimidin-4-yl)acetonitril (60)
Výtěžek=76 %; hmotnostní spektrum: 390,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99,7 %, retenční čas 4,41 min
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,88 (br t, 1H), 7,75–7,68 (m, 2H), 7,60 (br d, 1H), 7,45–7,40 (m, 2H), 7,33–7,16 (m, 4H), 6,44 (d, *J*=7,17 Hz, 1H), 4,20–3,60 (m, 3H), 3,04 (t, *J*=7,14 Hz, 2H).
- 20 1,3-benzothiazol-2-yl[2-([2-(3-(trifluormethyl)fenyl)ethyl]amino)pyrimidin-4-yl]acetonitril (61)
Výtěžek=84 %; hmotnostní spektrum: 440,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99,3 %, retenční čas 4,79 min
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,89 (br t, 1H), 7,75–7,54 (m, 7H), 7,46–7,41 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 1H), 6,45 (d, *J*=7,14 Hz, 1H), 4,45–3,70 (m, 3H), 3,11 (t, *J*=6,78 Hz, 2H).
- 25 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-hydroxy-2-fenylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril (TFA) (62)
Výtěžek=47 % (sůl); hmotnostní spektrum: 386,0 (M-1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99 %, retenční čas 3,87 min
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,83 (br t, 1H), 7,75–7,57 (m, 3H), 7,50–7,24 (m, 9H), 6,42 (d, *J*=7,14 Hz, 1H), 4,90 (br t, 1H), 4,48–3,75 (m, 1H), 3,68–3,53 (m, 2H)
- 30 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-([3-(trifluormethyl)pyrid-2-yl]amino)ethyl]amino)pyrimidin-4-yl}acetonitril (63)
Výtěžek=89 %; hmotnostní spektrum: 456,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 97,8 %, retenční čas 3,78 min
¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,29–8,19 (m, 1H), 8,00 (br t, 1H), 7,87 (d, *J*=7,54 Hz, 1H), 7,77–7,72 (m, 3H), 7,48–7,43 (m, 1H), 7,32–7,27 (m, 1H), 6,70–6,58 (m, 2H), 6,50 (d, *J*=6,78 Hz, 1H), 4,65–3,60 (m, 5H).
- 40 1,3-benzothiazol-2-yl(2-([2-(3-chlorfenyl)ethyl]amino)pyrimidin-4-yl)acetonitril (TFA) (64)
Výtěžek=70 % (sůl); hmotnostní spektrum: 406,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99,7 %, retenční čas 4,91 min
- 45

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,85–7,73 (m, 3H), 7,60 (br d, 1H), 7,41–7,24 (m, 7H), 6,44 (d, $J=7,17$ Hz, 1H), 3,98–3,50 (m, 3H), 3,04–2,99 (m, 2H).

5 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3,4-dichlorfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (TFA) (65)

Výtěžek=56 % (sůl); hmotnostní spektrum: 440,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99,6 %, retenční čas 5,15 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,75–7,73 (m, 3H), 7,62–7,58 (m, 3H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,33–7,25 (m, 2H), 6,44 (d, $J=7,17$ Hz, 1H), 4,20–3,60 (m, 3H), 3,01 (t, $J=6,78$ Hz, 2H).

10 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (TFA) (66)

Výtěžek=69 % (sůl); hmotnostní spektrum: 402,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek) 99,6 %, retenční čas 4,33 min

15 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,75–7,69 (m, 3H), 7,61 (br d, 1H), 7,40–7,35 (m, 1H), 7,24–7,17 (m, 3H), 6,86 (d, $J=8,28$ Hz, 2H), 6,38 (d, $J=7,16$ Hz, 1H), 4,15–3,65 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,9–2,85 (m, 2H).

20 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-methylfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (TFA) (67)

Výtěžek=72 % (sůl); hmotnostní spektrum: 386,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 100 % retenční čas 4,66 min

25 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,87 (br t, 1H), 7,76–7,67 (m, 3H), 7,47–7,42 (m, 1H), 7,32–7,27 (m, 1H), 7,23–7,14 (m, 4H), 6,47 (d, $J=7,14$ Hz, 1H), 4,20–3,55 (m, 3H), 2,98–2,93 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3-fluorfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (TFA) (68)

Výtěžek=34 % (sůl); hmotnostní spektrum: 390,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 98,4 %, retenční čas 4,72 min

30 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,90–7,67 (m, 3H), 7,57 (br d, 1H), 7,44–7,36 (m, 2H), 7,27–7,16 (m, 3H), 7,12–7,06 (m, 1H), 6,42 (d, $J=7,14$ Hz, 1H), 4,50–3,70 (m, 3H), 3,05–3,00 (m, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-fenoxifenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (69)

35 Výtěžek=71 %; hmotnostní spektrum: 464,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 98 %, retenční čas 5,34 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,80–7,68 (m, 3H), 7,60 (br d, 1H), 7,44–7,33 (m, 5H), 7,25–7,21 (m, 1H), 7,15–7,10 (m, 1H), 6,99–6,95 (m, 4H), 6,43 (d, $J=6,78$ Hz, 1H), 4,0–3,40 (m, 3H), 2,99 (t, $J=6,78$ Hz, 2H).

40 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(2-fenoxifenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (70)

Výtěžek=55 %; hmotnostní spektrum: 464,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 98 %, retenční čas 5,29 min

45 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,88 (br t, 1H), 7,73 (d, $J=7,92$ Hz, 1H), 7,64 (br d, 1H), 7,58 (br d, 1H), 7,49–7,39 (m, 2H), 7,32–7,17 (m, 5H), 7,06–6,91 (m, 1H), 6,88–6,85 (m, 3H), 6,42 (d, $J=6,78$ Hz, 1H), 4,22–3,60 (m, 3H), 3,01 (t, $J=6,78$ Hz, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-bromfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (71)

Výtěžek=96 %; hmotnostní spektrum: 450,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99,6 %, retenční čas 5,01 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,81–7,68 (m, 3H), 7,60 (br d, 1H), 7,53 (d, *J*=8,28 Hz, 2H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,30–7,25 (m, 3H), 6,43 (d, *J*=7,16 Hz, 1H), 4,12–3,55 (m, 3H), 3,01–2,96 (m, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-fluorfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (72)

5 Výtěžek=73 %; hmotnostní spektrum: 389,8 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99,6 %, retenční čas 4,72 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,75–7,70 (m, 3H), 7,59 (br d, 1H), 7,45–7,34 (m, 3H), 7,29–7,24 (m, 1H), 7,20–7,14 (m, 2H), 6,43 (d, *J*=7,17 Hz, 1H), 4,32–3,65 (m, 3H [2+1]), 2,99 (t, *J*=7,16 Hz, 2H).

10

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-[1,1'-bifenyl]-4-ylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril (73)

Výtěžek=24 %; hmotnostní spektrum: 448,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 97,8 %, retenční čas 5,08 min

15 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,00–7,63 (m, 7H), 7,49–7,33 (m, 6H), 7,26–7,21 (m, 1H), 6,44 (d, *J*=6,78 Hz, 1H), 4,15–3,40 (m, 3H[2+1]), 3,20–3,08 (m, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-{4-[hydroxy(oxido)amino]fenyl}ethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-acetonitril (74)

20 Výtěžek=33,8 %; hmotnostní spektrum: 417,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 98,7 %, retenční čas 4,21 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,21 (d, *J*=8,66 Hz, 2H), 7,88 (br t, 1H), 7,75–7,68 (m, 2H), 7,61 (d, *J*=8,66 Hz, 2H), 7,54 (br d, 1H), 7,42–7,37 (m, 1H), 7,26–7,21 (m, 1H), 6,41 (d, *J*=7,17 Hz, 1H), 3,85–3,70 (m, 2H), 3,55–3,10 (m, 1H), 3,18–3,14 (m, 2H).

25 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (75)

Výtěžek=77,6 %; hmotnostní spektrum: 361,2 (M-1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99,4 %, retenční čas 2,79 min

30 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,59 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=7,54 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,67 (br d, 1H), 7,48–7,43 (m, 1H), 7,33–7,28 (m, 1H), 6,51 (d, *J*=7,16 Hz, 1H), 5,05–4,25 (m, 3H[2+1]), 4,10–3,98 (m, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril (76)

35 Výtěžek=70 %; hmotnostní spektrum: 374,0 (M-1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 94,8 %, retenční čas 3,40 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,95 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,78–7,73 (m, 2H), 7,62 (br d, 1H), 7,46–7,43 (m, 2H), 7,31–7,26 (m, 1H), 6,45 (d, *J*=7,17 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,30–3,85 (m, 3H), 3,62–3,48 (m, 2H), 2,21–2,06 (m, 2H).

40 4-[2-(4-{[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl]benzensulfonamid (77)

Výtěžek=80 %; hmotnostní spektrum: 449,0 (M-1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99 %, retenční čas 3,28 min

45 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,20 (v br s, 1H, zaměnitelné), 7,81–7,65 (m, 5H), 7,57–7,50 (m, 3H), 7,44–7,22 (m, 4H), 6,43 (d, *J*=6,78 Hz, 1H), 4,10–3,80 (m, 2H), 3,20–3,00 (m, 2H).

{2-[(2-pyrid-3-ylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}[5-(trifluormethyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-acetonitril (di TFA) (78)

50 Výtěžek=30 %; hmotnostní spektrum: 441,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 96 %, retenční čas 3,39 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11,20 (v br s, 1H, zaměnitelné), 8,77 (d, $J=1,88$ Hz, 1H), 8,70–8,67 (m, 1H), 8,24 (d, $J=7,91$ Hz, 1H), 8,02–7,94 (m, 2H), 7,81–7,75 (m, 2H), 7,52–7,48 (m, 2H), 6,39 (d, $J=7,14$ Hz, 1H), 4,10–3,85 (m, 2H), 3,30–3,00 (m, 2H).

5 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(1H-tetrazol-5-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril (TFA) (79)

Výtěžek=31 %; hmotnostní spektrum: 447,8 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99 %, retenční čas 2,60 min

10 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,40–8,29 (br d, 1H, zaměnitelné), 7,78–7,60 (m, 4H), 7,41–7,36 (m, 1H), 7,27–7,21 (m, 1H), 6,47 (d, $J=6,78$ Hz, 1H), 5,25–5,05 (m, 2H).

Příklad 3: Příprava 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(benzyloxy)pyrimidin-4-yl]acetonitrilu (80)

15 K suspenzi NaH (60 % v oleji, 0,056 g, 1,4 mmol) v suchém DMA (1 ml) byl přidán roztok benzylalkoholu (0,07 ml, 0,7 mmol) v suchém DMA (1 ml) a suspenze byla míchána 1 h při teplotě laboratoře v inertní atmosféře. Po kapkách byl přidán roztok sloučeniny I v DMA (1 ml) a suspenze byla zahřívána na 100 °C za míchání v inertní atmosféře. Reakční směs byla ochlazená a reakce byla ukončena přidáním vody a nasyceného vodného roztoku NaCl (až do 15 ml celkového objemu). Po 2 h při 4 °C byla vytvořená sraženina odfiltrována a promývána vodou až
20 do neutrálního pH. Získaná pevná látka byla vařena pod zpětným chladičem v acetonitrilu, ochlazená na laboratorní teplotu, potom odfiltrována a promyta acetonitrem (3x). Zbytek byl sušen ve vakuu při 40 °C, za získání 0,082 g (33 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutého prášku: teplota tání 196 až 198 °C, hmotnostní spektrum: 359,0 (M+1); HPLC (podmínky a, 262 nm): 99 %, retenční čas 4,99 min. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12,74 (br s, 1H, zaměnitelné) 7,95 (d, $J=7,53$ Hz, 1H), 7,76–7,72 (m, 2H), 7,62–7,54 (m, 2H), 7,50–7,32 (m, 4H), 7,29–7,19 (m, 1H),
25 6,74–6,61 (br d, 1H), 5,68 (s, 2H)

Použitím výše popsaného postupu z příkladu 4 a vhodných výchozích látek a reagensů mohly být získány následující další benzothiazolové deriváty vzorce III.

30 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(4-pyrid-3-ylbenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril (81)

Výtěžek=20 %; hmotnostní spektrum: 436,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 97 %, retenční čas 3,43 min

35 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,05 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,71–8,68 (br d, 1H), 8,42–8,38 (m, 1H), 7,98–7,84 (m, 4H), 7,75–7,70 (m, 4H), 7,45–7,39 (m, 1H), 7,29–7,23 (m, 1H), 6,71 (br d, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,15–3,50 (m, 1H).

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(pyrid-4-ylmethoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril (TFA) (82)

40 Výtěžek=20 %; hmotnostní spektrum: 360,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 97,9 %, retenční čas 2,91 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,77 (dd, $J=6,41$ Hz, 1,51 Hz, 2H), 8,01 (br d, 1H), 7,94 (d, $J=7,91$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=6,41$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J=7,91$ Hz, 1H), 7,46–7,40 (m, 1H), 7,30–7,25 (m, 1H), 6,79 (br d, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,15–3,80 (m, 1H).

45 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(pyrid-2-ylmethoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril (TFA) (83)

Výtěžek=42 % (sůl); hmotnostní spektrum: 360,0 (M+1); HPLC (podmínky c, 254 nm): 96 %, retenční čas 3,30 min

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8,66 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,97–7,88 (m, 3H), 7,74–7,64 (m, 2H), 7,46–7,39 (m, 2H), 7,28–7,23 (m, 1H), 6,74 (d, $J=6,03$ Hz, 1H), 5,76 (s, 2H).

50 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(3-pyrid-2-ylpropoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril (TFA) (84)

Výtěžek=33 % (sůl); hmotnostní spektrum: 386,0 (M-1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek) 88 %, retenční čas 2,93 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,98 (d, *J*=5,27 Hz, 1H), 8,20–8,15 (m, 1H), 7,91 (d, *J*=7,54 Hz, 1H), 7,76–7,74 (m, 3H), 7,62–7,58 (m, 1H), 7,45–7,38 (m, 1H), 7,30–7,25 (m, 1H), 6,66 (d, *J*=6,41 Hz, 1H), 4,69 (t, *J*=6,03 Hz, 2H), 3,12 (t, *J*=7,54 Hz, 2H), 2,35–2,27 (m, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(4-methoxybenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril (85)

Výtěžek=61 %; hmotnostní spektrum: 387,0 (M-1); HPLC (podmínky d, max. rozmezí vlnových délek): 98 %, retenční čas 5,74 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12,69 (br s, 1H, zaměnitelné), 7,92 (d, *J*=7,54 Hz, 1H), 7,77–7,70 (m, 2H), 7,50 (d, *J*=8,66 Hz, 2H), 7,41–7,55 (m, 1H), 7,24–7,18 (m, 1H), 6,98 (d, *J*=8,67 Hz, 2H), 6,63 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(pyrid-3-ylmethoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril (TFA) (86)

Výtěžek=65 % (sůl); hmotnostní spektrum: 357,8 (M-1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99 %, retenční čas 2,86 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,91 (d, *J*=1,51 Hz, 1H), 8,71–8,68 (m, 1H), 8,23 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,95–7,93 (m, 2H), 7,74–7,65 (m, 2H), 7,45–7,40 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 1H), 6,75 (d, *J*=6,39 Hz, 1H), 5,76 (s, 3H), 5,9–5,0 (velmi široký s, 1H).

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[2-(4-methoxyfenyl)ethoxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril (87)

Výtěžek=27 %; hmotnostní spektrum: 400,8 (M-1); HPLC (podmínky d, max. rozmezí vlnových délek): 95 %, retenční čas 5,79 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12,65 (br s, 1H, zaměnitelné), 7,82–7,70 (m, 3H), 7,42–7,36 (m, 1H), 7,30–7,20 (m, 3H), 6,90 (d, *J*=8,28 Hz, 2H), 6,60 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 4,85–4,80 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,12–3,07 (m, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl[2-([1,1'-bifenyl]-3-ylmethoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril (88)

Výtěžek=40 %; hmotnostní spektrum: 433,0 (M-1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 98 %, retenční čas 7,12 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12,74 (br s, 1H), 7,95–7,92 (m, 2H), 7,75–7,67 (m, 4H), 7,56–7,37 (m, 6H), 7,26–7,21 (m, 1H), 6,67 (br d, 1H), 5,77 (s, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(3,4,5-trimethoxybenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}-acetonitril (89) 11998

Výtěžek=18 %; hmotnostní spektrum: 447,0 (M-1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 92 %, retenční čas 5,24 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12,71 (br s, 1H), 7,95 (d, *J*=8,18 Hz, 1H), 7,90–7,72 (m, 2H), 7,43–7,37 (m, 1H), 7,27–7,21 (m, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,67 (br d, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,65 (s, 3H).

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(3,4-dichlorbenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril (90)

Výtěžek=5 %; hmotnostní spektrum: 424,8 (M-1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 98 %, retenční čas 6,79 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,82–7,72 (m, 3H), 7,64 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,50–7,46 (m, 2H), 7,24–7,21 (m, 1H), 7,01–6,96 (m, 1H), 6,53–6,50 (br d, 1H), 5,51 (s, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl[2-({3-[(dimethylamino)methyl]benzyl}oxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril (TFA) (91)

Výtěžek=28 %; hmotnostní spektrum: 416,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 98 %, retenční čas 2,96 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,79 (br s, 1H, zaměnitelné), 7,93–7,90 (m, 2H), 7,74–7,39 (m, 7H), 7,29–7,23 (m, 1H), 6,73 (d, *J*=6,11 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,72 (s, 6H)

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(1-oxidopyrid-3-yl)methoxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril (92) 12149

5 Výtěžek=16 %; hmotnostní spektrum: 3,74,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 90 %, retenční čas 2,78 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,95 (br s, 1H, zaměnitelné), 7,94–7,64 (m, 6H), 7,56–7,53 (m, 2H), 7,45–7,39 (m, 1H), 7,29–7,23 (m, 1H), 6,72 (br d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,05–3,00 (m, 8H)

10

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[4-(morfolin-4-ylmethyl)benzyl]oxy}pyrimidin-4-yl)acetonitril (TFA) (93)

Výtěžek=20 %; hmotnostní spektrum: 458,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99 %, retenční čas 2,80 min

15

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,47 (s, 1H), 8,22 (d, *J*=6,03 Hz, 1H), 7,98–7,94 (m, 2H), 7,31 (d, *J*=8,28 Hz, 1H), 7,62–7,33 (m, 3H), 7,30–7,26 (m, 1H), 6,82–6,68 (br d, 1H), 5,64 (s, 2H).

1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(4-pyrid-2-ylbenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril (TFA) (94)

20

Výtěžek=34 %; hmotnostní spektrum: 435,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99 %, retenční čas 3,22 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,80 (d, *J*=4,14 Hz, 1H), 8,24–7,79 (m, 10H), 7,55–7,49 (m, 2H), 7,39–7,33 (m, 1H), 6,82 (br d, 1H), 5,89 (s, 2H).

25

1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[4-(piperid-1-ylmethyl)benzyl]oxy}pyrimidin-4-yl)acetonitril (TFA) (95)

Výtěžek=15 %; hmotnostní spektrum: 456,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 97 %, retenční čas 3,00 min

30

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,27 (br s, 1H, zaměnitelné), 7,93–7,39 (m, 10H), 7,28–7,22 (m, 1H), 6,72 (br d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,28 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 3,80–3,20 (m, 2H), 2,90–2,78 (m, 2H), 1,79–1,27 (m, 6H).

Příklad 4: Příprava 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-methoxyfenoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitrilu (96)

35

K roztoku sloučeniny I (0,300 g, 1,05 mmol) v DMSO (7 ml) byly přidány 4-methoxyfenol (0,261 g, 2,1 mmol) a uhličitán cesný (1,7 g, 5,25 mmol) a suspenze byla třepána při 100 °C 8 dnů. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla směs vlita na směs ledu a vody a produkt byl extrahován AcOEt. Organické fáze byly promyty vodou a roztokem solí, sušeny nad MgSO₄ a zakonzentrovány do sucha. Zbytek byl rozetřen s horkým EtOH, potom odfiltrován a sušen ve vakuu při 50 °C přes noc, za získání 202 mg (51 %) sloučeniny uvedené v názvu.

40

Hmotnostní spektrum: 375,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99 %, retenční čas 5,21 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,16 (br d, 1H), 7,60 (d, *J*=8,29 Hz, 1H), 7,45–7,37 (m, 2H), 7,28–7,23 (m, 3H), 7,11–7,08 (m, 2H), 6,83 (br d, 1H), 3,86 (s, 3H).

45

Použitím způsobu popsaného výše v příkladu 4 a vhodných výchozích látek a reakčních činidel bylo možno získat následující benzothiazolové deriváty vzorce III.

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-butoxyfenoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril (97)

50

Výtěžek=42 %; hmotnostní spektrum: 415,0 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 90 %, retenční čas 6,16 min

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 12,97 (br s, 1H, zaměnitelné), 8,20–8,05 (br d, 1H), 7,60–7,56 (br d, 1H), 7,44–7,34 (m, 2H), 7,22–7,16 (m, 3H), 7,10–7,05 (m, 2H), 6,79 (d, $J=5,65$ Hz, 1H), 4,03 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,97 (m, 3H).

5 {2-[4-(4-acetyl)piperazin-1-yl]fenoxy]pyrimidin-4-yl}(1,3-benzothiazol-2-yl)acetonitril (98)
Výtěžek=8,5 %; hmotnostní spektrum: 469,2 (M-1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 94;8 %, retenční čas 4,10 min

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,18–8,10 (m, 1H), 7,60–7,52 (m, 2H), 7,41–7,36 (m, 1H), 7,28–7,10 (m, 5H), 6,83 (br d, 1H), 3,23–3,17 (m, 4H), 2,07 (s, 3H).

10 [2-(4-methoxyfenoxy)pyrimidin-4-yl][5-(trifluormethyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]acetonitril (99)

Výtěžek=33 %; hmotnostní spektrum: 443,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 99 %, retenční čas 6,09 min

15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,04–7,89 (m, 2H), 7,61–7,53 (m, 2H), 7,32 (d, $J=9,05$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J=9,05$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J=6,40$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Příklad 5: 1,3-benzothiazol-2-yl(pyrimidin-4-yl)acetonitril (100)

20 K roztoku sloučeniny 1 (0,1 g, 0,35 mmol) v kyselině octové byl přidán octan sodný (29 mg, 0,35 mmol) a palladium na uhlí (20 mg). Suspenze byla zahřívána na 70 °C při tlaku vodíku 0,35 MPa 3 h. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla suspenze zfiltrována přes celit a kyselina octová byla odpařena. Jasně žlutý prášek byl převeden do ethylacetátu a vodného hydroxidu sodného s koncentrací 10 %. Po třech extrakcích byly organické fáze důkladně promyty roztokem
25 soli, potom sušeny nad MgSO_4 a zakoncentrovány do sucha. Po vyčištění preparativní HPLC a sušení ve vakuu při 50 °C bylo získáno 12 mg (13 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutého prášku.

Hmotnostní spektrum: 253,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 98 %, retenční čas 3,35 min

30 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,61 (s, 1H), 8,00–7,73 (m, 3H), 7,44–7,39 (m, 1H), 7,29–7,23 (m, 1H), 6,90 (br d, 1H), 3,87 (s, 3H).

Příklad 6: N-[2-({4-[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl}lamino)ethyl]-4-chlorbenzamid (TFA sůl) (101)

35 K roztoku sloučeniny 46 (0,1 g, 0,32 mmol) v DCM/DMF 3/1 (4 ml) byl přidán *p*-chlorbenzoylchlorid (0,056 g, 0,32 mmol) a triethylamin (0,09 ml, 0,64 mmol) a roztok byl třepán přes noc při laboratorní teplotě a potom 3 h při 40 °C. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla vytvořená sraženina zfiltrována a promyta DCM a potom vodou. Po rekrystalizaci v acetonitrilu bylo
40 získáno 98 mg (68 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě báze jako žlutého prášku.

Tento produkt byl převeden do směsi DCM/TFA. Žlutá lehká pevná látka, která se vytvořila přidáním etheru byla odfiltrována, promyta etherem (3x) a potom sušena ve vakuu při 40 °C, za získání 105 mg sloučeniny uvedené v názvu jako žlutého prášku.

45 Hmotnostní spektrum: 449,2 (M+1); HPLC (podmínky c, max. rozmezí vlnových délek): 95 %, retenční čas 3,99 min

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,80–8,75 (m, 1H), 7,96–7,41 (m, 9H), 7,31–7,25 (m, 1H), 6,47 (d, $J=6,78$, 1H), 4,50–3,30 (m, 5H).

50 Příklad 7: Příprava 1,3-benzothiazol-2-yl(2-methoxy-4-pyrimidinyl)acetonitrilu (102)

- K suspenzi sloučeniny I (0,1 g, 0,35 mmol) v suchém MeOH (3 ml) byl přidán MeONa (0,08 g, 1,4 mmol) a Et₃N (0,05 ml, 0,35 mmol) a suspenze byla zahřívána na 60 °C 6 dnů. Přítomná pevná látka byla odfiltrována a filtrát byl zakonzentrován téměř do sucha. Získaný pevný zbytek byl promýván vodou až do neutrálního pH, a potom sušen ve vakuu při 40 °C za získání 44 mg (45 %) sloučeniny uvedené v názvu jako žlutého prášku: teplota tání 234 °C rozkl., hmotnostní spektrum: 283 (M+1); HPLC (podmínky a, 262 nm): 97 %, retenční čas 3,40 min;

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,79 (d, *J*=4,52 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,29–7,23 (m, 1H), 7,07–7,02 (m, 1H), 6,53 (br d, 1H), 4,02 (s, 3H)

10 Příklad 8: Příprava farmaceutického prostředku

Následující příklady zaměřené na farmaceutické prostředky ilustrují některé reprezentativní prostředky podle předkládaného vynálezu, na které však není vynález omezen.

15 Prostředek 1 – tablety

Benzazolová sloučenina vzorce I se smíchá jako suchý prášek se suchým želatinovým pojivem ve hmotnostním poměru přibližně 1:2. Jako mazadlo se přidá menší množství stearanu hořečnatého. Ze směsi se na tabletovacím lisu zformují tablety o hmotnosti 240 až 270 mg (80 až 90 mg účinné benzazolové sloučeniny v tabletě).

20 Prostředek 2 – kapsle

Benzazolová sloučenina vzorce I se smíchá jako suchý prášek se škrobovým ředivem přibližně ve hmotnostním poměru 1:1. Směs se naplní do 250 mg kapslí (125 mg účinné benzazolové sloučeniny na kapsli).

25 Prostředek 3 – kapalina

Benzazolová sloučenina vzorce I (1250 mg), sacharóza (1,75 g) a xanthanová guma (4 mg) se smíchají, prosijí přes síto 10 mesh (velikost otvorů 2,00 mm) a potom se smíchají s předem připraveným roztokem mikrokystalické celulózy a sodné soli karboxymethylcelulózy (11:89, 50 mg) ve vodě. Za míchání se přidají benzoan sodný (10 mg), příchut' a barvivo zředěné vodou. Přidá se dostatečné množství vody pro vytvoření celkového objemu 5 ml.

Prostředek 4 – tablety

- 35 Benzazolová sloučenina vzorce I se smíchá jako suchý prášek se suchým želatinovým pojivem ve hmotnostním poměru přibližně 1:2. Přidá se menší množství stearanu hořečnatého jako maziva. Směs se na tabletovacím lisu zpracuje na tablety 450 až 900 mg (150 až 300 mg účinné benzazolové sloučeniny).

Prostředek 5 – injekce

- 40 Benzazolová sloučenina vzorce I se rozpustí v pufrovaném sterilním solném vodném médiu pro injekce na koncentraci přibližně 5 mg/ml.

Příklad 9: Biologické testy

- 45 Odborníci v oboru mohou snadno nalézt řadu testů, které mohou být použity pro testování účinnosti benzazolových sloučenin podle vynálezu. Níže specifikované testy jsou citovány jako příklady pro zjištění vhodnosti benzazolových sloučenin podle vynálezu pro modulaci JNK a tedy pro modulaci apoptózy.

50 Test na enzymy JNK2 a 3:

Testy na JNK3 a/nebo JNK2 se provádějí v 96jamkových MTT destičkách inkubací 0,5 µg rekombinantního, předaktivovaného GST-JNK3 nebo GST-JNK2 s 1 µg rekombinantního, biotinylovaného GST-c-Jun a 2 µM $^{33}\gamma$ -ATP (2 nCi/µl) (74 Bq/µl), v přítomnosti nebo nepřítomnosti jednoho nebo více benzazolových inhibitorů a v reakčním objemu 50 µl obsahujícím 50 mm Tris-HCl, pH 8,0; 10 mm MgCl₂; 1 mm dithiothreitol a 100 µM NaVO₄. Inkubace se provádí 120 min při laboratorní teplotě a zastaví se přidáním 200 µl roztoku obsahujícího 250 µg kuliček SPA potažených streptavidinem (Amersham, Inc.), 5 mm EDTA, 0,1 % Triton X-100 a 50 µM ATP, ve fyziologickém roztoku s fosfátovým pufrem. Po inkubaci 60 min při laboratorní teplotě se provede sedimentace kuliček centrifugací při 1 500 x g 5 min, provede se resuspendování ve 200 µl PBS s obsahem 5 mm EDTA, 0,1 % Triton X-100 a 50 µM ATP a radioaktivita se měří ve scintilačním β-čítači po sedimentaci kuliček, jak bylo popsáno výše. Náhradou GST-c-Jun za biotinylovaný GST- γ ATF₂ nebo myelinový bazický protein může být tento test použit pro měření inhibice předaktivovaného p38, popřípadě ERK MAP kináz.

Reprezentativní hodnoty pro příklady sloučenin se uvádějí v následující tabulce:

Sloučenina <i>No</i>	JNK3 IC ₅₀ (nM)	JNK2 IC ₅₀ (nM)	p38 IC ₅₀ (nM)	ERK2 IC ₅₀ (nM)
1	290	500	>30000	>30000
4	350	970	>30000	>30000
10	70	210	>30000	>30000
15	950	2300	>30000	>30000
23	510	1800	>30000	>30000
80	60	250	>30000	>30000
96	30	300	>30000	>30000
102	105	450	>30000	>30000

Hodnoty uvedené pro JNK2 a 3, p38 a ERK2 jsou hodnoty IC₅₀ (nM), tj. množství nezbytná pro dosažení 50% inhibice cíle (například JNK2 nebo 3). Sloučenina no. označuje testovanou sloučeninu pod číslem uvedeným v příkladech výše. Z tabulky by mělo být zřejmé, že testované sloučeniny mají významný vliv jak na JNK2, tak i zejména na JNK 3, ale v podstatě žádný účinek na p38 a ERK2, čímž je dosaženo poměrně selektivního inhibičního účinku.

Testované sloučeniny vzorce I mají inhibici IC_{50} vzhledem k JNK3 nižší než $10 \mu M$, výhodně nižší než $0,1 \mu M$.

- 5 V následující části se uvádějí testy *in vitro* a *in vivo*, kterými je možno testovat sloučeniny podle předkládaného vynálezu pro potvrzení jejich inhibiční aktivity na JNK a tedy aktivity regulující (tj. inhibující) apoptózu.

A. Kultura sympatických neuronů a test přežívání (*in vitro*)

- 10 Sympatické neurony z horních krčních ganglií (SCG) novorozených krys (p4) se disociují v dispáze, zaočkují na hustotu 10^4 buněk/ cm^2 do 48jamkových MTT destiček potažených kolagenem z krysiho ocasu a kultivují v Leibowitzové médii obsahujícím 5% krysí sérum, $0,75 \mu g/ml$ NGF 7S (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN.) a arabinosin $10^5 M$. Smrt buněk se indukuje v den 4 po vysetí a vystavení kultury médii s obsahem $10 \mu g/ml$ protilátky proti NGF
- 15 (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN.), a žádný NGF nebo arabinosin, v přítomnosti nebo nepřítomnosti benzazolových inhibitorů. 24 h po indukci smrti buněk se provede zjištění viability buněk inkubací kultury 1 h při $37^\circ C$ v $0,5 mg/ml$ 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)2,5-difenylnitrazoliumbromidu (MTT). Po inkubaci v MTT se buňky resuspendují v DMSO, převedou na 96jamkovou MTT destičku a viabilita buněk se vyhodnocuje měřením optické
- 20 hustoty při 590 nm.

Tento test ukazuje, že sloučeniny vzorce I (např. sloučeniny (1), (25), (90)) zachraňují neurony před hynutím (míra přežití neuronů až 80 %).

25 B. Test uvolňování IL-2 (*in vitro*)

- Buňky Jurkat, linie lidské leukémie T-buněk (American Type Culture Collection # TIB 152) byly kultivovány v médii RPMI 1640 (Gibco, BRL) doplněném 10 % teplem aktivovaného FCS, glutaminem a materiálem Penstrep. Suspenze buněk v tomto médii se zředí na $2 \cdot 10^6$ buněk/ml.
- 30 Buňky byly vysety ($2 \cdot 10^5$ buněk/jamku) na 96jamkovou destičku s obsahem různé koncentrace testované sloučeniny (konečná koncentrace sloučenin 10, 3, 1, 0,3, 0,1 μM). Směs se inkubuje 30 min při $37^\circ C$ v atmosféře zvlhčeného CO_2 . Na buňky se potom působí $10 \mu l$ PMA + Ionomycin (konečné koncentrace 0,1 a 1 μM) ve všech jamkách kromě negativní kontroly. Do jamek bez testovaných sloučenin se přidá $10 \mu l$ RPMI 2% DMSO (=0,1 % konečné koncentrace).
- 35 Buňky se inkubují 24 h při $37^\circ C$ a potom se supernatant sklídí (zamrazí se při $-20^\circ C$, pokud se nepoužije stejný den) před provedením testu IL-2 ELISA na supernatantu.

B1. Test IL-2 ELISA (*in vitro*)

- 40 Uvolňování IL-2 do média PMA+Iono-stimulovanými buňkami Jurkat v přítomnosti nebo nepřítomnosti testovaných sloučenin se zjišťuje metodou ELISA. Používá se následujícího postupu:

Roztoky:

Promývací pufr: PBS-Tween 0,05%

- 45 Diluent: PBS-Tween 0,05%

Substrátový roztok: Kyselina citronová 0,1 M/ Na_2HPO_4 0,1 M

Zastavovací roztok: H_2SO_4 20%

Odpovídající páry protilátek/standard:

- 50 Firmy R&D Systems

B2. Monoklonální protilátka proti lidskému IL-2 (MAB602) (zachytávání)

Biotinylovaná protilátka proti lidskému IL-2 (BAF202) (detekce)

Rekombinantní lidský IL-2 (202-IL-010) (standard)

5 *Příprava destičky*

100 µl zachytávací protilátky zředěné v PBS na koncentraci 5 µg/ml se převede do 96jamkové destičky pro ELISA a inkubuje se přes noc při laboratorní teplotě.

10 Každá jamka se odsaje a třikrát promyje promývacím pufrém. Po posledním promytí se destička ponechá okapat.

1. Saturace 200 µl PBS-10% FCS. Inkubace 1 h při laboratorní teplotě.

2. Opakování kroku promývání 2.

15

Postup testu

1. Přidá se 100 µl vzorku nebo standardu (2 000, 1 000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25 pg/ml) a inkubuje se 2 h při laboratorní teplotě.

2. Provede se trojnásobné promytí.

20

3. Přidá se 100 µl biotinylované protilátky proti lidskému IL-2 s koncentrací 12,5 ng/ml. Směs se inkubuje 2 h při laboratorní teplotě.

4. Provede se trojnásobné promytí.

5. Přidá se 100 µl streptavidinu-HRP (Zymed #43-4323) v ředění 1:10 000, inkubuje se 30 min při laboratorní teplotě.

25

6. Provede se trojnásobné promytí.

7. Přidá se 100 µl substrátového roztoku (kyselina citronová/Na₂HPO₄ (1:1) + H₂O₂ 1:2000 + OPD), Inkubuje se 20 až 30 min při laboratorní teplotě.

8. Do každé jamky se přidá 50 µl zastavovacího roztoku.

30

9. Pomocí odečítacího zařízení pro mikrotitrační destičky nastaveného na 450 nm s korekcí při 570 nm se určí optická densita.

Na základě tohoto testu bylo zjištěno, že sloučeniny vzorce I (například sloučeniny (1), (10), (83)) snižují produkci IL-2 o více než 30 % při koncentraci 3 µM. Použitím sloučenin I se tedy dosáhne snížení hladiny zánětlivých cytokinů.

35

C. Reporterový test C-Jun (in vitro)

Buněčná kultura

40 Buňky Hlr c-Jun HeLa se kultivují v médiu DMEM High Glc doplněném 10 % FCS (Sigma), 2 mm glutaminem (Gibco), P/S, hygromycinem b 100 µg/ml a G418 250 µg/ml.

Příprava buněčné kultury

Banky buněk

45 Buňky se uchovávají zamražené v kryoampulích v kapalném dusíku v objemech 1,8 ml buněčné suspenze v kultivačním médiu s obsahem 10% dimethylsulfoxidu.

Buňky se v kultuře udržují ne více než dvacet pasáží.

Rozmrazování buněčné kultury

- Pokud je nezbytné, zamražené ampulky s buňkami se rychle rozmrazí při 37 °C ve vodní lázni mírným převrácením až do téměř úplného roztání. Potom se buněčné suspenze přidají do 10 ml kultivačního média. Buněčná suspenze se potom centrifuguje 5 min při 1 200 ot/min, supernatant se odstraní a usazené buňky se znovu resuspendují do média a přidají se do láhve 175 cm² s obsahem 25 ml roztoku. Láhve se inkubují při 37 °C v atmosféře 5 % CO₂.

Pasážování buněk

- Sériová subkultivace (pasážování) buněk se provádí při dosažení monovrstev s 80 % konfluencí. Médium v každé láhvi se odstraní a monovrstva se promyje 10 až 15 ml roztoku fosfátového pufru (PBS). K monovrstvě buněk se přidá roztok trypsin-EDTA, inkubuje se při 37 °C a občas mírně se poklepává na láhve pro uvolnění buněk. Úplné uvolnění a rozpad buněčné monovrstvy na jednotlivé buňky se potvrdí mikroskopickým pozorováním. Buňky se potom resuspendují v 10 ml úplného média a centrifugují se 5 min při 1 200 ot/min. Supernatant se odlije, buňky se resuspendují v kultivačním médiu a zředí se v poměru 1/5 v láhvích 175 cm².

Den 0 ráno

- Příprava buněk pro transfekce

- Buňky z láhví v téměř konfluentních kulturách se uvolní a rozdělí na jednotlivé buňky působením trypsinu jak bylo popsáno výše. Buňky se resuspendují v kultivačním médiu a počítají. Buněčná suspenze se zředí médiem za získání koncentrace přibližně $3,5 \times 10^6$ buněk/ml a 1 ml buněčné suspenze se přidá do dvou 10cm kultivačních misek obsahujících 9 ml kultivačního média. Misky se inkubují při 37 °C ve zvlhčené atmosféře 5 % CO₂ ve vzduchu.

*Den 0 večer**Transfekce*

- Kontrola 0,2 µg pTK Renilla, 5,8 µg pBluescript KS, 500 µl OPTIMEM (GIBCO), 18 µl Eugene 6
- Indukce 0,1 µg pMEKK1, 0,2 µg pTK Renilla, 5,7 µg pBluescript KS, 500 µl OPTIMEM (GIBCO), 18 µl Eugene 6 při laboratorní teplotě
- Do vyšetých buněk se přidá transfekční směs. Misky se inkubují přes noc při 37 °C ve zvlhčené atmosféře 5 % CO₂ ve vzduchu.

Den 1

- Připraví se 96jamkové destičky s obsahem 100 µl kultivačního média na jamku.

Negativní kontrola (vehikulum): 2 µl DMSO se přidají ke 100 µl (s trojnásobným opakováním).

- Sloučenina: 2 µl zásobního ředění sloučeniny Hit se přidají ke 100 µl (s trojnásobným opakováním).

Transfekované buňky se trypsinizují a resuspendují ve 12 ml kultivačního média.

Do každé 96jamkové destičky se přidá 100 µl naředěného materiálu.

- Destička se inkubuje přes noc při 37 °C ve zvlhčené atmosféře 5 % CO₂ ve vzduchu.

Ředění sloučeniny Hit

Zásobní roztoky sloučeniny Hit mají následující koncentrace: 3, 1 a 0,1 mM ve 100% DMSO.

5 Den 2

Postup testu

Testovací systém Dual-Luciferase™ Reporter Assay System (Promega)

- 10 Z misky se odstraní médium a buňky se promyjí dvakrát 100 µl PBS. Před přidáním činidla se oplachovací roztok úplně odstraní. Do každé kultivační jamky se přidá 5 µl 1X PLB. Kultivační destičky se umístí na kývací desku nebo orbitální třepačku za mírného kývání/třepání pro zajištění úplného a rovnoměrného pokrytí buněčné monovrstvy 1X PLB. Kultivační destičky se kývají při laboratorní teplotě 15 min. 20 µl lyzátu se převede do bílé opakní 96jamkové destičky.
- 15 Odečítá se v luminometru.

- Nástrík 50 µl činidla Luciferase Assay Reagent II, čekání 5'', odečítání 10''
- Nástrík 50 µl činidla Stop & Glo® Reagent, čekání 5'', odečítání 10''

20 Test systému RLU Luciferase/RLU Renilla*1000

Tento test ukazuje, že testované sloučeniny vzorce I (například sloučeniny (33), (93), (95)) inhibují více než 50 % aktivity JNK při koncentraci 10 µM. Tento test tedy ukazuje, že sloučeniny vzorce I jsou vhodné pro inhibici apoptózy.

25 D. Endotoxinový šok u myši indukovaný LPS (in vivo)

Schopnost inhibitorů JNK vzorce I podstatně snížit hladinu zánětlivých cytokinů indukovaných podáním LPS může být testována pomocí následujícího protokolu:

- 30 LPS (S. abortus–Galanos Lab.–) byl vstříknut (200 mg/kg, i.v.) samecům myši C57BL/6 pro indukci endotoxinového šoku, a byly podány sloučeniny (0,1, 1, 10, 30 mg/kg) nebo NaCl (200 µM) intravenózně (10 ml/kg) 15 min před testovacím podáním LPS. Z orbitálního sinu byla v různých časových odstupech po podání LPS odebírána heparinizovaná krev a krev byla centrifugována při 9000 ot/min 10 min při 4 °C, aby byl získán supernatant pro měření produkce
- 35 cytokinů u myši kitem ELISA jako IFNγ (Duoset R&D Ref. DY485).

E. Celková ischemie u osmáků (Gerbil) (in vivo)

- Schopnost inhibitorů JNK vzorce I bránit hynutí buněk v průběhu záchvatu mrtvice je možno
- 40 zjišťovat pomocí následujícího protokolu:

1. Metoda

* Chirurgický zákrok

- 45 – Anestézie: halothan nebo isofluran (0,5 až 4%).
- Oholení krku a zářez do kůže.
 - Uvolnění společných krkavic (levé a pravé) z tkáně.
 - Uzavření arterií mikrosvorkami Bulldog na 5 minut.
 - Dezinfekce místa zákroku (Betadine®) a zašití kůže (Autoclip® nebo Michelovy svorky).
- 50 – Umístění zvířat pod infralampou až do procitnutí.

- Umístění zvířat ve zvěřinci v individuálních klecích.

* Usmrcení zvířat

- 7 dnů po ischemii (dekapitace nebo předávkování pentobarbitalu).
- 5 – Odebrání vzorků mozku.

* Histologické parametry

- Zamražení mozku v isopentanu (-20°C)
- Vytvoření řezů hipokampu pomocí kryomikrotomu ($20\text{ }\mu\text{m}$).
- 10 – Barvení kresylovou violetí a/nebo metodou TUNEL.
- Vyhodnocení poškození (v částech CA1/CA2 hipokampu).
- Modifikované skóre podle Bernarda & Boasta nebo
- Počítání buněk v CA1/CA2

15 * Biochemické parametry

- Mikrořezy mozkových struktur
- Zjišťované parametry: Fragmentace DNA, laktát, penetrace vápníku
- Analytické metody: ELISA, kolorimetrie, enzymologie, radiometrie

20 2. Ošetření

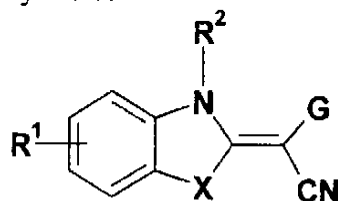
- Podání testované sloučeniny nebo vehikula: 15 min po reperfuzi (5 až 10 min po probrání z anestézie).

- Standardní protokol

25 50 zvířat: 5 skupin po 10 (skupina A: kontrola, skupiny B–D: testované látky ve třech dávkách, a skupina E: referenční sloučenina (ketamin $3 \times 120\text{ mg/kg}$, i.p. nebo kyselina orotová $3 \times 300\text{ mg/kg}$, i.p.).

30 **PATENTOVÉ NÁROKY**

1. Benzazolové deriváty vzorce I



(I),

35 jejich tautomery, geometrické isomery, opticky aktivní formy jako enantiomery, diastereomery a jejich racemáty, stejně jako jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde

X je O, S nebo NR^0 , kde R^0 je H nebo nesubstituovaná nebo substituovaná skupina $\text{C}_1\text{--C}_6\text{-alkyl}$;

G je nesubstituovaná nebo substituovaná skupina pyrimidinyl;

40

R^1 je zvoleno ze skupiny, která se skládá z atomu vodíku, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkoxy, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -thioalkoxy, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_2-C_6 -alkenyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_2-C_6 -alkinyl, primárních, sekundárních nebo terciárních aminových skupin, skupiny aminoacyl, aminokarbonyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkoxykarbonyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, skupiny karboxyl, kyano, halogen, hydroxy, nitro, sulfoxy, sulfonyl, sulfonamid, a nesubstituovaných nebo substituovaných hydrazidů;

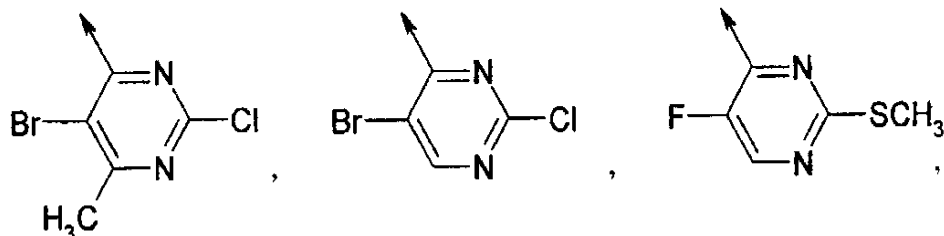
R^2 je zvoleno ze skupiny, která se skládá z atomu vodíku, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_2-C_6 -alkenyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_2-C_6 -alkinyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkylaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl nebo heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkylheteroaryl, skupiny $-C(O)-OR^3$, $-C(O)-R^3$, $-C(O)-NR^3R^{3'}$, $-(SO_2)R^3$, kde

R^3 a $R^{3'}$ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, která se skládá z atomu vodíku, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_2-C_6 -alkenyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_2-C_6 -alkinyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkylaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkylheteroaryl;

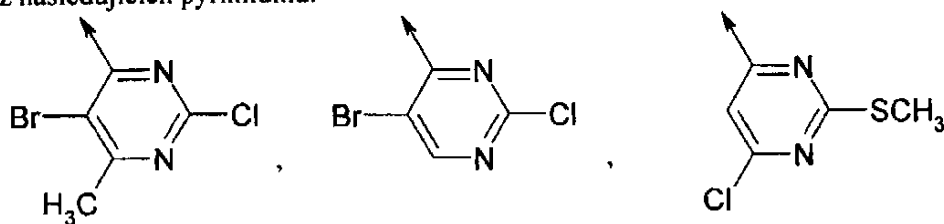
kde substituent je definován jako 1 až 5 substituentů zvolených ze skupiny C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkylaryl, C_1-C_6 -alkylheteroaryl, C_2-C_6 -alkenyl, C_2-C_6 -alkinyl, primární, sekundární nebo terciární aminoskupiny nebo kvarterní amoniové skupiny, acyl, acyloxy, acylamino, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl, aryl, heteroaryl, karboxyl, kyano, halogen, hydroxy, merkaptó, nitro, sulfoxy, sulfonyl, alkoxy, thioalkoxy, trihalomethyl, popř. kde u sousedících substituentů může dojít k uzavření kruhu, zvláště se zahrnutím vicinálních funkčních substituentů, za vytvoření například laktamů, laktonů, cyklických anhydridů, ale také acetalů, thioacetalů, aminalů vytvořených uzavřením kruhu, například s cílem získat ochrannou skupinu,

a kde aryl znamená nenasycenou aromatickou karbocyklickou skupinu obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a jediný kruh nebo větší počet kondenzovaných kruhů a heteroaryl znamená monocyklickou heteroaromatickou skupinu, nebo bicyklickou nebo tricyklickou heteroaromatickou skupinu s fúzovanými kruhy,

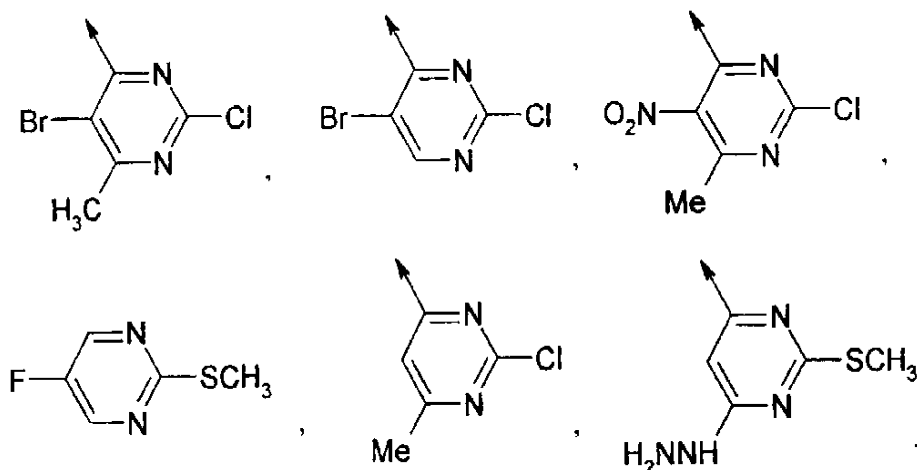
s podmínkou, že jestliže X je S a skupiny R^1 a R^2 znamenají H, skupina G nesmí být žádný z následujících pyrimidinů:



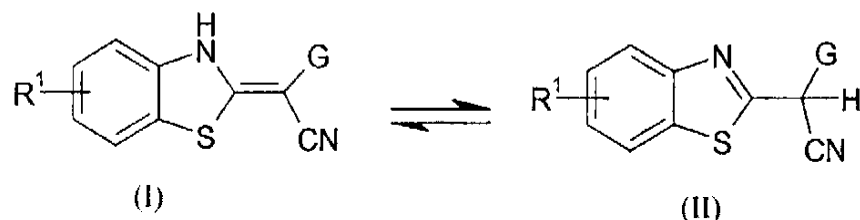
s další podmínkou, že jestliže X je NH a skupiny R^1 a R^2 znamenají H, skupina G nesmí být žádný z následujících pyrimidinů:



a konečně s podmínkou, že jestliže X je N-CH₃, a skupiny R¹ a R² znamenají H, skupina G nesmí být žádný z následujících pyrimidinů:



2. Benzazolové deriváty podle nároku 1 vzorce I stejně jako jejich tautomery vzorce II



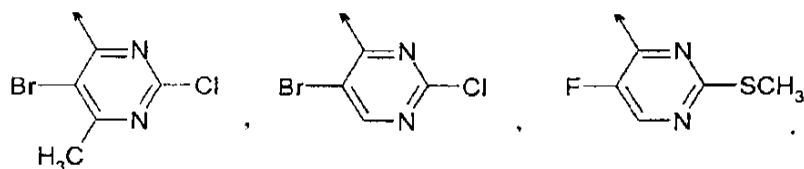
jejich geometrické isomery, jejich opticky aktivní formy jako enantiomery, diastereomery a jejich racemáty, stejně jako jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde

G je nesubstituovaná nebo substituovaná skupina pyrimidinyl;

- 10 R¹ je zvoleno ze skupiny, která se skládá z atomu vodíku, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁-C₆-alkoxy, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁-C₆-thioalkoxy, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁-C₆-alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₂-C₆-alkenyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₂-C₆-alkinyl, primárních, sekundárních nebo terciárních aminových skupin, skupiny aminoacyl, aminokarbonyl, nesubstituované
15 nebo substituované skupiny C₁-C₆-alkoxykarbonyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, skupiny karboxyl, kyano, halogen, hydroxy, nitro, sulfoxy, sulfonyl, sulfonamid, nesubstituovaných nebo substituovaných hydrazidů,

kde substituent, aryl a heteroaryl mají stejný význam jako v nároku 1;

s podmínkou, že jestliže skupina R¹ znamená H, skupina G nesmí být žádný z následujících pyrimidinů:



3. Benzazolový derivát podle nároku 1 vzorce I, kde

25 R² je atom vodíku, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C₁-C₆-alkyl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C₁-C₆-alkylaryl nebo skupina C₁-C₆-alkylheteroaryl, -C(O)-R³, -C(O)-NR³R^{3'}, -(SO₂)R³, kde R³ a R^{3'} jsou jak definováno výše a kde substituent, aryl a heteroaryl mají stejný význam jako v nároku 1.

4. Benzazolový derivát podle nároku 3 vzorce I, kde R^2 je atom vodíku a R^1 , X a G jsou jak definováno v nároku 1.

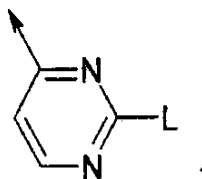
5. Benzazolový derivát podle některého z předcházejících nároků vzorce I, kde R^1 je zvoleno ze skupiny atom vodíku, halogen, C_1-C_6 -alkyl nebo C_1-C_6 -alkoxy.

6. Benzazolový derivát podle nároku 3 vzorce I, kde R^3 a $R^{3'}$ jsou zvoleny ze skupiny atom vodíku, C_1-C_6 -alkyl, aryl, heteroaryl, C_1-C_6 -alkylaryl, C_1-C_6 -alkylheteroaryl, kde aryl a heteroaryl mají stejný význam jako v nároku 1.

7. Benzazolový derivát podle nároku 6 vzorce I, kde R^3 a $R^{3'}$ je atom vodíku nebo C_1-C_6 -alkyl.

8. Benzazolový derivát podle některého z předcházejících nároků vzorce I, kde uvedená skupina aryl nebo heteroaryl je substituována alespoň jedním substituentem zvoleným ze skupiny nesubstituovaný nebo substituovaný C_1-C_6 -alkyl, nesubstituovaný nebo substituovaný C_1-C_6 -alkoxy, nesubstituovaný nebo substituovaný C_2-C_6 -alkenyl, nesubstituovaný nebo substituovaný alkinyl, amino, aminoacyl, aminokarbonyl, nesubstituovaný nebo substituovaný C_1-C_6 -alkoxykarbonyl, nesubstituovaný nebo substituovaný aryl, nesubstituovaný nebo substituovaný heteroaryl, karboxyl, kyano, halogen, hydroxy, nitro, sulfoxy, sulfonyl, C_1-C_6 -thioalkoxy, přičemž substituent, aryl a heteroaryl mají stejný význam jako v nároku 1.

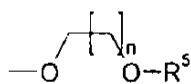
9. Benzazolový derivát podle některého z nároků 1 až 8 vzorce I, kde G je pyrimidinová skupina,



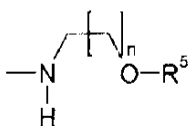
přičemž skupina L je zvolena ze skupiny, která se skládá z atomu vodíku, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkoxy, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -thioalkoxy, nesubstituované nebo substituované skupiny C_2-C_6 -alkenyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_2-C_6 -alkinyl, primárních, sekundárních nebo terciárních aminových skupin, skupiny aminoacyl, aminokarbonyl, amino- (C_1-C_{10})-alkyl, skupiny amino- nesubstituovaný nebo substituovaný (C_1-C_{10})-alkylaryl, amino- nesubstituovaný nebo substituovaný (C_1-C_{10})-alkylheteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny C_1-C_6 -alkoxykarbonyl, skupiny karboxyl, kyano, halogen, hydroxy, nitro, sulfoxy, sulfonyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny 3- až 8členný cykloalkyl, popřípadě obsahující alespoň jeden heteroatom zvolený ze skupiny N, O, S, a nesubstituovaných nebo substituovaných skupin hydrazido, přičemž substituent, aryl a heteroaryl mají stejný význam jako v nároku 1.

10. Benzazolový derivát podle nároku 9 vzorce I, kde L je skupina $-N(R^a, R^b)$ nebo $-OR^a$, kde každá skupina R^a a R^b je nezávisle zvolena ze skupiny atom vodíku, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina (C_1-C_{10})-alkyl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C_1-C_6 -alkylaryl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C_1-C_6 -alkylheteroaryl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina aryl nebo heteroaryl a nesubstituovaný nebo substituovaný 4 až 8členný nasycený nebo nenasycený cykloalkyl, kde substituent, aryl a heteroaryl mají stejný význam jako v nároku 1.

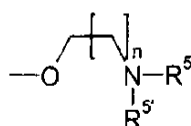
11. Benzazolový derivát podle nároku 10 vzorce I, kde skupina L je zvolena z



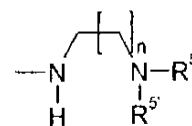
(a),



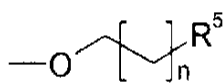
(b),



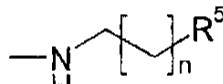
(c),



(d),



(e),



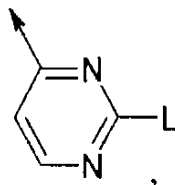
(f),

kde n je 1 až 10, s výhodou 1 až 6,

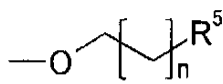
- R^5 a R^5 jsou nezávisle zvoleny ze skupiny H, substituovaná nebo nesubstituovaná skupina $C_1\text{--}C_{10}$ -alkyl, substituovaná nebo nesubstituovaná skupina aryl nebo heteroaryl, substituovaná nebo nesubstituovaná skupina $C_1\text{--}C_6$ -alkylaryl a substituovaná nebo nesubstituovaná skupina $C_1\text{--}C_6$ -alkylheteroaryl, kde substituent, aryl a heteroaryl mají stejný význam jako v nároku 1.

12. Benzazolový derivát podle nároku 11 vzorce I, kde X je S, R^1 je H a R^2 je H.

- 10 13. Benzazolový derivát podle některého z nároků 1 až 11 vzorce I, kde X je S, R^1 a R^2 jsou H nebo $C_1\text{--}C_6$ -alkyl, G je pyrimidinyl vzorce

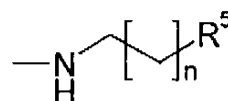


příčemž skupina L je buď



(e),

nebo



(f),

- 15 kde n je 0, 1 nebo 2 a R^5 je aryl nebo heteroaryl, kde aryl a heteroaryl mají stejný význam jako v nároku 1.

14. Benzazolový derivát podle nároku 13 vzorce I, kde skupina R^5 je fenyl, pyridyl a imidazolyl.

- 20 15. Benzazolový derivát podle některého z předcházejících nároků, kterým je:

1,3-benzothiazol-2-yl(2-chlor-4-pyrimidinyl)acetonitril,

1,3-benzothiazol-2-yl(2,6-dimethoxy-4-pyrimidinyl)acetonitril,

1,3-benzothiazol-2-yl(2-chlor-6-methyl-4-pyrimidinyl)acetonitril,

1,3-benzothiazol-2-yl[2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril,

- 25 1,3-benzothiazol-2-yl{6-chlor-5-nitro-4-pyrimidinyl}acetonitril,

1,3-benzothiazol-2-yl(2-oxo-2,3-dihydro-4-pyridyl)acetonitril,

1,3-benzothiazol-2-yl(2-fenyl-4-chinazolinyl)acetonitril,

- (2-chlorpyrimidin-4-yl)[5-(trifluormethyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]acetonitril,
 (2E)-(2-chlor-4-pyrimidinyl)(3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-yliden)ethannitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1H-imidazol-5-yl)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 5 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-morfolinyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(methylamino)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-4-[2-(4-morfolinyl)ethyl]-1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 10 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[4-(benzyloxy)-1-piperidyl]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-hydroxy-1-piperidyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-hydrazino-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(dimethylamino)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 15 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-methoxyethyl)amino]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-hydroxyethyl)amino]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(propylamino)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 20 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-fenylethyl)amino]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(2-pyridyl)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-pyridylmethyl)amino]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-1-piperidyl]-4-pyrimidinyl}aceto-
 nitril,
 25 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[4-(2-pyrazinyl)-1-piperazinyl]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3-pyridyl)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(5-brom-2-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-morfolin-4-ylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 30 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-{3-[(trifluormethyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)pyrimidin-4-
 yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)-acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{methyl[3-(methylamino)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)aceto-
 35 nitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)aceto-
 nitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,

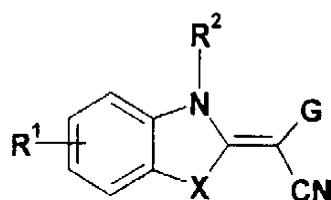
- 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 terc-butyl({4-[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl}amino)acetát,
 {2-[(3-aminopropyl)amino]pyrimidin-4-yl}(1,3-benzothiazol-2-yl)acetonitril,
 {2-[(2-aminoethyl)amino]pyrimidin-4-yl}(1,3-benzothiazol-2-yl)acetonitril,
 5 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(dimethylamino)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-piperid-1-ylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(benzylamino)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 10 isopropyl-3-({4-[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl}amino)propanoát,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(3-hydroxypropyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(pyridyl-3-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 (2-aminopyrimidin-4-yl)(1,3-benzothiazol-2-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(pyrid-4-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 15 terc-butyl-4-{2-({4-[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl}fenyl-
 karbamát,
 (2-{[2-(4-aminofenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)(1,3-benzothiazol-2-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 20 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(2-fluorfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-({2-[3-(trifluormethyl)fenyl]ethyl}amino)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-hydroxy-2-fenylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-{[3-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]amino}ethyl)amino]pyrimidin-
 4-yl}acetonitril,
 25 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3-chlorfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3,4-dichlorfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-methylfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(3-fluorfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 30 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-fenoxifenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(2-fenoxifenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-bromfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(4-fluorfenyl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-[1,1'-bifenyl]-4-ylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 35 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-{4-[hydroxy(oxido)amino]fenyl}ethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-
 acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-{[3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 4-[2-({4-[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl]benzensulfonamid,

- {2-[(2-pyrid-3-ylethyl)amino]pyrimidin-4-yl}[5-(trifluormethyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(1H-tetraazol-5-ylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(benzyloxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 5 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(4-pyrid-3-ylbenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(pyrid-4-ylmethoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(pyrid-2-ylmethoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(3-pyrid-2-ylpropoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(4-methoxybenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 10 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(pyrid-3-ylmethoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[2-(4-methoxyfenyl)ethoxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-[(1,1'-bifenyl)-3-ylmethoxy]pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(3,4,5-trimethoxybenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(3,4-dichlorbenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 15 1,3-benzothiazol-2-yl[2-({3-[(dimethylamino)methyl]benzyl}oxy)-pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(1-oxidopyrid-3-yl)methoxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(4-(morfolin-4-ylmethyl)benzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(4-pyrid-2-ylbenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(4-(piperid-1-ylmethyl)benzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}acetonitril,
 20 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-methoxyfenoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-butoxyfenoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 {2-[4-(4-acetyl piperazin-1-yl)fenoxy]pyrimidin-4-yl}(1,3-benzothiazol-2-yl)acetonitril,
 [2-(4-methoxyfenoxy)pyrimidin-4-yl][5-(trifluormethyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(pyrimidin-4-yl)acetonitril,
 25 N-[2-({4-[1,3-benzothiazol-2-yl(kyan)methyl]pyrimidin-2-yl}amino)ethyl]-4-chlorbenzamid,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-methoxy-4-pyrimidinyl)acetonitril.

16. Benzazolové deriváty podle nároku 16, kterými jsou:

- 1,3-benzothiazol-2-yl(2-chlor-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 30 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(methylsulfanyl)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-([2-(1H-imidazol-5-yl)ethyl]amino)-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(methylamino)-4-pyrimidinyl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-[(2-hydroxyethyl)amino]-4-pyrimidinyl}acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(benzyloxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 35 1,3-benzothiazol-2-yl[2-(4-methoxyfenoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl(2-methoxy-4-pyrimidinyl)acetonitril,
 1,3-benzothiazol-2-yl{2-([2-(3-pyridinyl)ethyl]amino)-4-pyrimidinyl}acetonitril.

17. Benzazolové deriváty vzorce I



(I),

jejich tautomery, geometrické isomery, opticky aktivní formy jako enantiomery, diastereomery a jejich racemáty, stejně jako jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde

X je O, S nebo NR⁰, přičemž skupina R⁰ je H nebo nesubstituovaná nebo substituovaná skupina C₁–C₆–alkyl;

G je nesubstituovaná nebo substituovaná skupina pyrimidinyl;

R¹ je zvoleno ze skupiny, která se skládá z atomu vodíku nebo nesubstituované nebo substituované skupiny C₁–C₆–alkoxy, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁–C₆–thioalkoxy, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁–C₆–alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₂–C₆–alkenyl, nebo substituované skupiny C₂–C₆–alkinyl, primárních, sekundárních nebo terciárních aminových skupin, skupiny aminoacyl, aminokarbonyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁–C₆–alkoxykarbonyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, skupiny karboxyl, kyano, halogen, hydroxy, nitro, sulfoxy, sulfonyl, sulfonamid, nesubstituovaných nebo substituovaných hydrazidů;

R² je zvoleno ze skupiny, která se skládá z atomu vodíku nesubstituované nebo substituované skupiny C₁–C₆–alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₂–C₆–alkenyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₂–C₆–alkinyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁–C₆–alkylaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl nebo heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁–C₆–alkylheteroaryl, skupiny –C(O)–OR³, –C(O)–R³, –C(O)–NR³R³, –(SO₂)R³, kde

R³ a R³ jsou zvoleny ze skupiny, která se skládá z atomu vodíku, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁–C₆–alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₂–C₆–alkenyl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₂–C₆–alkinyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁–C₆–alkylaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny C₁–C₆–alkylheteroaryl,

kde substituent, aryl a heteroaryl mají stejný význam jako v nároku 1, pro použití jako farmaceutický prostředek.

18. Použití benzazolových derivátů podle nároku 17 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení nebo prevenci onemocnění souvisejících s abnormální expresí nebo aktivitou c-Jun–N–terminální kinázy.

19. Použití podle nároku 18 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení nebo prevenci onemocnění souvisejících s abnormální expresí nebo aktivitou c-Jun–N–terminální kinázy 2 a/nebo 3.

20. Použití benzazolového derivátu podle některého z nároků 1 až 17 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení nervových onemocnění včetně epilepsie, Alzheimerovy choroby, Huntingtonovy choroby, Parkinsonovy nemoci, onemocnění sítnice, úrazů míchy a úrazů hlavy.

21. Použití benzazolového derivátu podle některého z nároků 1 až 17 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení autoimunitních onemocnění včetně roztroušené sklerózy, zánětlivého onemocnění střev, revmatoidní artritidy, astmatu, septického šoku a odmítání transplantátů.

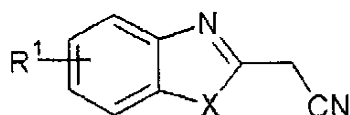
5 22. Použití benzazolového derivátu podle některého z nároků 1 až 17 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení rakoviny včetně rakoviny mléčné žlázy, kolorektální rakoviny a rakoviny pankreatu.

10 23. Použití benzazolového derivátu podle některého z nároků 1 až 17 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení kardiovaskulárních onemocnění včetně mrtvice, aterosklerózy, infarktu myokardu a reperfučního poškození myokardu.

15 24. Použití benzazolového derivátu podle některého z nároků 20 až 23 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení nebo prevenci onemocnění spojených s abnormální expresí nebo aktivitou c-Jun-N-terminální kinázy.

20 25. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje alespoň jeden benzazolový derivát podle některého z nároků 1 až 17 a farmaceuticky přijatelný nosič, ředivo nebo pomocnou látku.

26. Způsob výroby benzazolového derivátu podle některého z nároků 1 až 17, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že sloučenina vzorce III

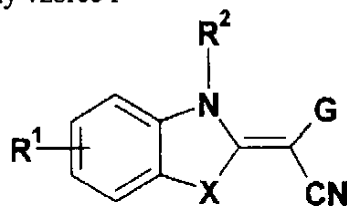


(III),

25 kde R¹ a X jsou jak definováno v nároku 1, se ponechá reagovat se sloučeninou vzorce GY a R²Y',

kde G je jak definováno v nároku 1 a Y a Y' jsou vhodné odštěpitelné skupiny jako halogen, a R² je jak definováno v nároku 1, za odštěpení sloučenin vzorce H-Y a H-Y',

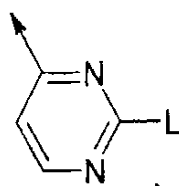
30 za poskytnutí sloučeniny vzorce I



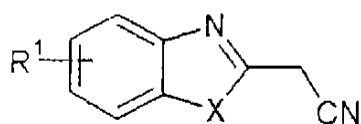
(I),

kde R¹, R², X a G jsou jak definováno výše.

35 27. Způsob podle nároku 26, kde v benzazolovém derivátu vzorce I je G pyrimidinylová skupina vzorce

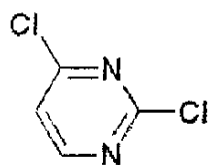


kde L je jak definováno v nároku 9, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že sloučenina vzorce III



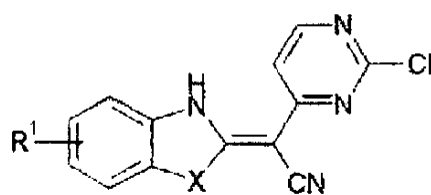
(III),

kde R¹ a X jsou jak definováno v nároku 1, se nechá reagovat se sloučeninou vzorce V



(V)

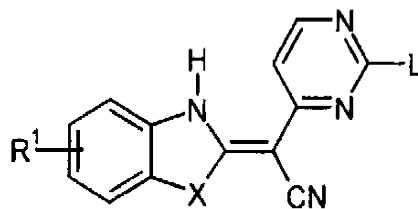
za poskytnutí sloučeniny vzorce IV



(IV)

5

kde R¹ a X jsou jak definováno výše, která se nechá reagovat se sloučeninou vhodnou pro nahrazení atomu Cl skupinou L, kde skupina L je jak definováno výše, za poskytnutí sloučeniny vzorce I'

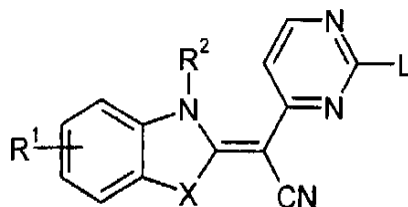


(I')

10

kde R¹, X a L jsou jak definováno výše, která se nechá reagovat se sloučeninou vzorce Y-R², kde Y je vhodná odštěpitelná skupina jako halogen, a R² je jak definováno v nároku 1, za odštěpení sloučeniny vzorce H-Y,

za poskytnutí sloučeniny vzorce I''



(I''),

15

kde R¹, R², X a L jsou jak definováno výše.

Konec dokumentu

20