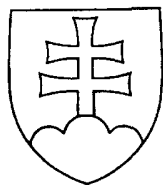


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287373

- (21) Číslo prihlášky: **180-2002**
(22) Dátum podania prihlášky: **11. 8. 2000**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **9. 8. 2010**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2010**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **09/372 832**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **12. 8. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 5. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2003**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **19. 7. 2010**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/IB00/01423**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/14353**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2010):

C07D 277/00
C07D 417/00
A61K 31/426
A61K 31/427
A61K 31/4427
A61K 31/4523
A61K 31/4965
A61P 35/00

(73) Majiteľ: **PHARMACIA ITALIA S. p. a., Milan, IT;**

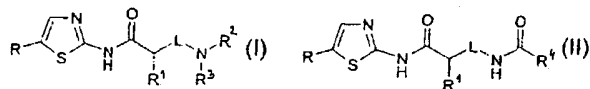
(72) Pôvodca: **Pevarello Paolo, Pavia, IT;**
Amici Raffaella, Codogno, IT;
Villa Manuela, Lurago d'Erba, IT;
Salom Barbara, Vedano al Lambro, IT;
Vulpetti Anna, Brugherio, IT;
Varasi Mario, Milan, IT;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie arylmetylkarbonylamintiazolových derivátov na výrobu liečiva na liečenie bunkových proliferáčnych chorôb**

(57) Anotácia:

Opisuje sa použitie 2-amino-1,3-tiazolových derivátov so všeobecným vzorcom (I) alebo (II) alebo ich farmaceuticky prijateľných solí na výrobu liečiva na liečbu rakoviny, bunkových proliferáčnych chorôb, Alzheimerovej choroby, vírusových infekcií, autoimúnnych ochorení alebo neurodegeneratívnych ochorení.



SK 287373 B6

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka použitia arylmetylkarbonylaminothiazolových derivátov, konkrétne 2-(arylmetylkarbonylamino)-1,3-tiazolov na výrobu liečiva na liečenie rakoviny a bunkových proliferáčnych chorôb.

Doterajší stav techniky

Existuje niekoľko cytotoxických liekov, ako napr. fluorouracil (5-FU), doxorubicin a camptotecíny, ktoré poškodzujú DNA alebo ovplyvňujú bunkové metabolické pochody a tým, v mnohých prípadoch nepriamo, narušujú bunkový cyklus. Vytváraním nevratných škôd v normálnych i nádorových bunkách majú tieto liečivá významnú toxicitu a vedľajšie účinky.

V tomto ohľade je vysoko žiaduce vyvinúť vysoko špecifické protinádorové látky, ktoré by selektívne viedli k poškodeniu a apoptóze nádorových buniek, s rovnakou účinnosťou ako doteraz známe protinádorové liečivá, ale so zníženou toxicitou.

Je dobre známe, že pochod bunkového cyklu je riadený radov kontrolných bodov, niekedy označovaných ako restriktčné body, ktoré sú regulované rodinou enzýmov, tzv. cyklín-dependentných kináz (cdk).

Cyklín-dependentné kinázy (cdk) sú rovnako regulované na mnohých úrovniach, napr. väzbou k cyklínom.

Normálny pochod bunkového cyklu je kontrolovaný koordinačnou aktiváciou a inaktiváciou rôznych komplexov cyklín/cdk. Oba kritické G1-S a G2-M prenosy sú regulované aktiváciou rôznych aktivít cyklín/cdk. V G1 cyklín D/cdk4 a cyklín E/cdk2 sprostredkovávajú začiatok S-fázy. Priebeh S-fáz vyžaduje aktivitu cyklínu A/cdk2, zatiaľ čo aktivácia cyklínu A/cdk2 (cdk1) a cyklínu B/cdc2 je nutná na spustenie meta-fáz.

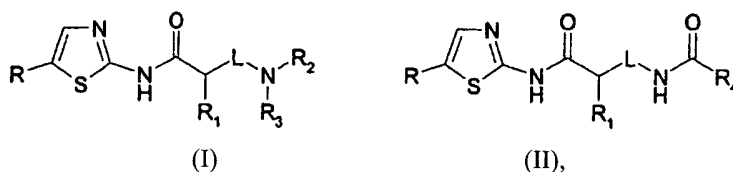
Všeobecné informácie o cyklínoch a cyklín-dependentných kinázach sú uvedené napr. v Kevin R. Webster et al., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, vol. 7(6), 865-887.

Kontrolné body v nádorových bunkách sú defektné, čiastočne vďaka zlej regulácii aktivity cyklín-dependentných kináz. V nádorových bunkách bola napríklad pozorovaná zmenená expresia cyklínu E a cyklín-dependentných kináz a bolo dokázané, že delecia génu KIP pre cdk inhibítor p27 pri myšiach, vedie k vyššiemu výskytu rakoviny.

Tieto pozorovania podporujú myšlienku, že cyklín-dependentné kinázy určujú rýchlosť pochodu v bunkovom cykle a sú teda cieľom chemoterapeutického zásahu. Hlavné priama inhibícia aktivity cyklín-dependentnej kinázy/cyklín kinázy by mohla obmedziť neregulovanú proliferáciu nádorových buniek.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu je použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II) na výrobu liečiva na liečenie bunkových proliferáčnych chorôb, súvisiacich s aktivitou kinázy závislou od zmenených buniek podávaním cicavcovi, ktorý to potrebuje, účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II).



kde

L je fenylová skupina alebo 5 až 6-členný aromatický heterocyclus, s jedným alebo viacerými heteroatómami, vybranými zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry;

R je

(i) C₃-C₆ cykloalkylová skupina, prípadne substituovaná C₁-C₆ alkylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom; alebo

(ii) C₁-C₆ alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom alebo arylalkylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, kyano, karboxy, hydroxy, nitro, alkyltio, alkoxy, C₁-C₆ alkylu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, aryltio, aryloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, arylalkylamino, hydroxyaminokarbonylu, alkoxyaminokarbonylu, C₂-C₄ alkenylu, C₂-C₄ alkynylu, C₃-C₆cykloalkylu, alkyl-C₃-C₆ cykloalkylu, alkylkarbonylu,

arylkarbonylu, arylalkylkarbonylu, alkylsulfonylu, arylsulfonylu, arylalkylsulfonylu, aminosulfonylu, alkyl-aminosulfonylu, dialkylaminosulfonylu, alkylkarbonylamino, arylalkylkarbonylamino, arylaminosulfonylu, arylalkylaminosulfonylu, arylkarbonylamino, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, arylalkylsulfonylami-
 5 no, alkoxykarbonylu, aryloxykarbonylu, aminokarbonylu, alkylaminokarbonylu, arylaminokarbonylu, dial-
 kylaminokarbonylu, arylalkylaminokarbonylu, pyrolidino, morfolino, piperazino, N-alkylpiperazino, N-aryl-
 piperazino, N-arylpiperazino, piperidino a azabicyklo[3.2.2]nonánu;

R¹ je atóm vodíka alebo C₁-C₄ alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom substituovaná jed-
 ným alebo viacerými hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino alebo dialkylaminoskupinami;

10 R² a R³, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka, cykloalkylová skupina, priama alebo rozvet-
 vená C₁-C₆ alkylová skupina alebo arylová skupina, ktoré môžu byť prípadne substituované, ako je opísané
 pre R; alebo

R² a R³ tvoria spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 4-morfolinyl, 1-piperazinyl, N-alkylpiper-
 15 razinyl, N-arylpiperazinyl, N-arylpiperazinyl, piperidinyl, pyrolidinyl, 2-oxo-1-pyrolidinyl, imidazolyl
 alebo 3-azabicyklo[3.2.2]nonylový kruh;

15 R⁴ je karboxy, perfluorovaná alkylová skupina, C₂-C₄ alkenylová skupina, C₂-C₄ alkinylová skupina, 2-oxo-
 pyrolidinylová skupina, piperidinyllová skupina alebo C₁-C₆ alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným
 reťazcom, alebo arylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná, ako je opísané pre R;

alebo jej farmaceuticky prijateľných solí, za predpokladu, že zlúčenina nie je

20 2-(4-aminofenyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid,

2-(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid,

2-[4-(dimetylamino)-fenyl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid,

N-(5-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(dimetylamino)fenyl]acetamid,

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-(dimetylamino)fenyl)acetamid alebo

25 2-chlór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamid.

25 V nárokovavanom použití sú zlúčeniny užitočné pri ošetrovaní bunkových proliferčných chorôb spojených
 so zmenenou aktivitou kinázy závislou od buniek. Tieto zlúčeniny majú inhibičnú aktivitu cdk/cyklín kináza.

Ďalej sú zlúčeniny v použití podľa vynálezu užitočné pri terapii ako protinádorové činidlá, ktoré však nie
 sú toxické ani nespôsobujú vedľajšie účinky, čo sú nevýhody oproti nádorovým činidlám, diskutovaných
 skôr.

30 Vynálezcovia predloženého vynálezu zistili, že 2-amino-1,3-tiazolové deriváty majú inhibičnú aktivitu
 cdk/cyklín kináza a sú preto užitočné pri terapii ako protinádorové činidlá, ktoré však nie sú toxické ani ne-
 spôsobia vedľajšie účinky, čo sú nevýhody bežne dostupných oproti nádorovým činidlám.

35 Konkrétne bolo zistené, že zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú vhodné na liečbu rôznych typov
 rakoviny, vrátane ochorení, ako sú: karcinóm močového mechúra, prsníka, čreva, ľadvín, pľúc, vrátane rako-
 viny malých pľúcnych buniek, pažeráka, žľáz, vaječníkov, slinivky, žalúdka, maternicového hrdla, štítnej
 žľazy, prostaty a pokožky, vrátane karcinómu dlaždicových buniek; ďalej na liečbu hematopoézných nádorov
 40 lymfoidnej línie, ako je leukémia, akútna lymfocytárna leukémia, akútna lymfoblastická leukémia, lymfóm
 B-buniek, lymfóm T-buniek, Hodgkinov lymfóm, non-Hodgkinov lymfóm, lymfóm vlasových buniek a Bur-
 kettov lymfóm; ďalej na liečbu hematopoézných nádorov myeloidnej línie, ako je akútna a chronická myelo-
 genózná leukémia, myelodysplastický syndróm a promyelocytárna leukémia; na liečbu nádorov mesenchy-
 málného pôvodu, vrátane fibrosarkómu a rabdomyosarkómu; na liečbu nádorov centrálného a periférneho
 nervového systému, ako je astrocytóm, neuroblastóm, glióm a schwannom; na liečbu ďalších nádorov, ako sú
 melanóm, seminóm, tetatokarcinóm, osteosarkóm, xenoderoma pigmentosum, keratocantóm, tyroidná foli-
 kulárna rakovina a Kaposiho sarkóm.

45 Vďaka kľúčovej roli cyklín-dependentných kináz v regulácii bunkovej proliferácie sú predkladané 2-
 -amino-1,3-tiazolové deriváty vhodné na liečbu mnohých rôznych porúch bunkovej proliferácie, ako sú na-
 príklad benigná hyperplázia prostaty, familiálna adenomatóza, polypóza, neuro-fibromatóza, psoriáza, proli-
 ferácia buniek hladkého svalstva súvisiaca s aterosklerózou, pulmonálna fibróza, artritída, glomerulonefritída
 a pooperačná stenóza a restenóza.

50 Zlúčeniny predloženého vynálezu môžu byť použiteľné na liečbu Alzheimerovej choroby, ako vyplýva z
 faktu, že cdk5 sa zúčastňuje fosforylácie tau-proteínu (J. Biochem., 117, 741-749, 1995).

55 Predkladané zlúčeniny, ako modulátory apoptózy, môžu byť rovnako užitočné na liečbu rakoviny, víro-
 vých infekcií, pri prevencii vývoja AIDS u HIV pozitívnych osôb, na liečbu autoimunitných a neurodegene-
 ratívnych chorôb. Predkladané zlúčeniny môžu byť užitočné pri inhibícii angiogenézie nádorov a vzniku me-
 tastáz.

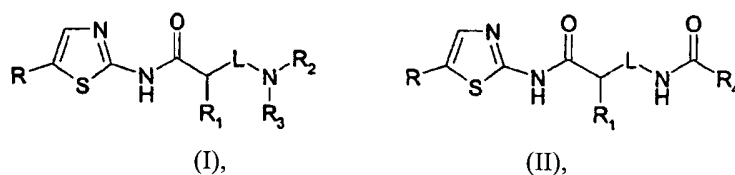
Predkladané zlúčeniny môžu rovnako pôsobiť ako inhibítory ďalších proteín kináz, napr. proteín kinázy
 C, her2, raf1, MEK1, MAP kináz, receptora EGF, receptora PDGF, receptora IGF, PI3 kinázy, kinázy weel,
 Src, Abl a tak sa stať účinnými liečivami chorôb súvisiacich s ďalšími proteín kinázami.

Podľa výhodného uskutočnenia vynálezu je bunková proliferačná choroba vybraná zo skupiny, ktorú tvorí rakovina, Alzheimerova choroba, vírusové infekcie, autoimúnne choroby alebo neurodegeneratívne choroby. Špecifické typy rakoviny, ktoré môžu byť liečené, zahŕňajú karcinóm, karcinóm plochých buniek, hematopoézne nádory myeloidné alebo lymfoidné línie, nádory mezenchymálneho pôvodu, nádory centrálného alebo periférneho nervového systému, melanóm, seminóm, teratokarcinóm, osteosarkóm, xenoderoma pigmentosum, keratocantom, tyroidnú folikulárnu rakovinu a Kaposiho sarkóm.

Podľa ďalšieho výhodného uskutočnenia opísanej metódy je bunková proliferačná choroba vybraná zo skupiny, ktorú tvorí benigná hyperplázia prostaty, familiálna adematózna polypóza, neuro-fibromatóza, psoriáza, ploriferácia buniek hladkého svalstva súvisiaca s aterosklerózou, pulmonálna fibróza, artritická glomerulonefritída a pooperačná stenóza a restenóza.

Ďalej, metóda podľa vynálezu môže poskytovať inhibíciu angiogenézy nádorov a vzniku metastáz. Metóda podľa vynálezu tiež poskytuje inhibíciu bunkového cyklu a/alebo inhibíciu závislú od cdk/cyklínu.

Predkladaný vynález opisuje 2-amino-1,3-tiazol predstavovaný všeobecným vzorcom (I) alebo (II):



kde

L je fenylová skupina alebo 5 až 6-členný aromatický heterocyklus, s jedným alebo viacerými heteroatómami, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí dusík, kyslík a síra;

R je

(i) atóm halogénu, nitroskupina alebo oboje, alebo skupina vybraná z pyrrolidino, morfolino, piperazino, N-alkylpiperazino, N-arylpiperazino, N-arylkylpiperazino, piperidino a azabicyklo[3.2.2]nonanu; alebo

(ii) aminoskupina, prípadne ďalej substituovaná jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne a sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkyl, aryl, arylalkyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl a arylalkylkarbonyl, kde alkylové časti sú prípadne ďalej substituované jednou alebo viacerými hydroxy alebo aminoskupinami; alebo

(iii) C₃-C₆ cykloalkylová skupina, prípadne substituovaná C₁-C₆ alkylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom; alebo

(iv) C₁-C₆ alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom alebo arylalkylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvorí halogén, kyano, karboxy, hydroxy, nitro, alkyltio, alkoxy, C₁-C₆ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, aryltio, aryloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, arylalkylamino, hydroxyaminokarbonyl, alkoxyaminokarbonyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, alkyl-C₃-C₆ cykloalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, arylalkylkarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl, alkylkarbonylamino, arylalkylkarbonylamino, arylaminosulfonyl, arylalkylaminosulfonyl, arylkarbonylamino, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, arylalkylsulfonylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, arylalkylaminokarbonyl, pyrrolidino, morfolino, piperazino, N-alkylpiperazino, N-aryl-piperazino, N-arylkylpiperazino, piperidino a azabicyklo[3.2.2]nonan; alebo

(v) arylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvorí halogén, kyano, karboxy, hydroxy, nitro, alkyltio, alkoxy, C₁-C₆ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, aryltio, aryloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, arylalkylamino, hydroxyaminokarbonyl, alkoxyaminokarbonyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, alkyl-C₃-C₆ cykloalkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, arylalkylkarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl, alkylkarbonylamino, arylalkylkarbonylamino, arylaminosulfonyl, arylalkylaminosulfonyl, arylkarbonylamino, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, arylalkylsulfonylamino, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, arylalkylaminokarbonyl, pyrrolidino, morfolino, piperazino, N-alkylpiperazino, N-aryl-piperazino, N-arylkylpiperazino, piperidino a azabicyklo[3.2.2]nonan; alebo

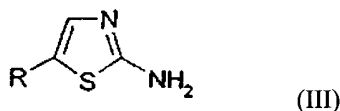
R¹ je atóm vodíka alebo C₁-C₄ alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom substituovaná jedným alebo viacerými hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino alebo dialkylaminovými skupinami;

R² a R³, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka, cykloalkylová skupina, priama alebo rozvetvená C₁-C₆ alkylová skupina alebo arylová skupina, ktoré môžu byť prípadne substituované, ako je opísané pre R; alebo

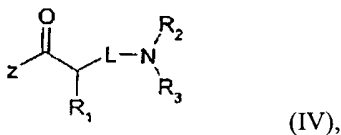
R^2 a R^3 tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané 4-morfolinyl, 1-piperazinyl, N-alkylpiperazinyl, N-arylpiperazinyl, N-arylalkylpiperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, 2-oxo-1-pyrrolidinyl, imidazolyl alebo 3-azabicyklo[3.2.2]nonylový kruh;

R^4 je karboxy, perfluorovaná alkylová skupina, C_2 - C_4 alkynylová skupina, 2-oxopyrrolidinová skupina, piperidinová skupina alebo C_1 - C_6 alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom, alebo arylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná, ako je opísané pre R; alebo jeho farmaceuticky prijateľné soli.

Predkladaný vynález tiež opisuje spôsob prípravy 2-amino-1,3-tiazolového opísaného derivátu, alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli, reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (III)



so zlúčeninou predstavovanou všeobecným vzorcom (IV):



kde

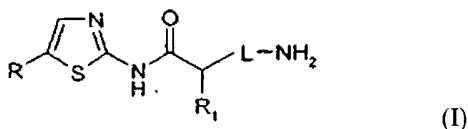
R, L, R^1 , R^2 a R^3 majú uvedený význam,

Z je hydroxyskupina alebo vhodná odštiepujúca sa skupina,

na prípravu 2-amino-1,3-tiazolového derivátu predstavovaného všeobecným vzorcom (I),

kde R, L, R^1 , R^2 a R^3 majú uvedený význam.

Predkladaný vynález tiež poskytuje postup prípravy opísaného 2-amino-1,3-tiazolového derivátu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli reakciou zlúčeniny predstavovanej všeobecným vzorcom (I):



so zlúčeninou predstavovanou všeobecným vzorcom (V):



kde

R, R^1 , L a R^4 majú uvedený význam a

X je hydroxyskupina alebo vhodná odštiepujúca sa skupina, ako je chlór alebo bróm,

za vzniku 2-amino-1,3-tiazolového derivátu predstavovaného všeobecným vzorcom (II), kde R, L, R^1 a R^4 majú uvedený význam.

Predkladaný vynález tiež poskytuje postup prípravy opísaného 2-amino-1,3-tiazolového derivátu alebo jeho farmaceuticky prijateľné soli, reakciou 2-amino-1,3-tiazolového derivátu predstavovaného všeobecným vzorcom (I), kde obe alebo aspoň jedno z R^2 a R^3 je atóm vodíka, so zlúčeninou predstavovanou všeobecným vzorcom (VI):



kde

R^1 má význam uvedený pre R^2 alebo R^3 , ale je iné ako vodík, a

Y je vhodná odštiepujúca sa skupina,

za vzniku 2-amino-1,3-tiazolového derivátu všeobecného vzorca (I), kde oba alebo aspoň jedno z R^2 alebo R^3 je iné ako vodík; a prípadne sa 2-amino-1,3-tiazolový derivát predstavovaný všeobecným vzorcom (I) alebo

(II) prevedie na iný 2-amino-1,3-tiazolový derivát predstavovaný všeobecným vzorcom (I) alebo (II) a/alebo jeho soľ.

Predkladaný vynález tiež poskytuje farmaceutický prostriedok, obsahujúci opísaný 2-amino-1,3-tiazolový derivát a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič a/alebo riedidlo.

Úplné pochopenie predloženého vynálezu a mnoho ďalších výhod budú zrejmé z nasledujúceho podrobného opisu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Niektoré 2-amino-1,3-tiazoly sú známe ako herbicidy, syntetické medziprodukty alebo dokonca ako terapeutické činidlá. Z nich, napríklad 2-benzamido-1,3-tiazoly sú známe antialergické činidlá (EP-A-261 503, Valeas S.P.A.); 5-alkyl-2-fenylalkylkarbonylamino-1,3-tiazoly sú známe ako inhibítory proteín kinázy C (WO 98/04536, Otsuka Pharmaceutical Co); 5-aryltio-2-acylamino-1,3-tiazoly sú známe ako protirakovinové činidlá (EP-A-412 404, Fujisava Pharm. Co); 4-amino-2-karbonylamino-1,3-tiazoly sú známe ako inhibítory kinázy závislé od cyklínu (WO 99/21845, Agouron Pharmaceuticals Inc.).

Pokiaľ nie je uvedené inak, výraz halogén znamená atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

Pokiaľ nie je uvedené inak, výraz alkyl a alkoxy znamenajú C_1-C_6 alkylové alebo C_1-C_6 alkoxylové skupiny.

Výraz priamy alebo rozvetvený znamená C_1-C_6 alkylové alebo C_1-C_6 alkoxylové skupiny vybrané zo skupiny, ktorú tvorí metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, sek-butyl, terc-butyl, n-pentyl, n-hexyl, metoxy, etoxy, n-propoxy, izopropoxy, n-butoxy a podobne.

Podobne, výraz N-alkylpiperaziny, alkylsulfonyl, alkylkarbonyl, alkyltio, dialkylamino, alkoxyamino, arylakyl, alkylamino, alkylcykloalkyl, alkoxykarbonyl, alkoxykarbonylamino a podobne zahŕňajú uvedené skupiny, kde alkyl a alkoxylové časti majú C_1-C_6 alkylové alebo alkoxylové skupiny.

Pokiaľ nie je uvedené inak, výraz cykloalkyl znamená C_3-C_6 cykloalkylovú skupinu, ako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl a rovnako cykloalkylové a mostíkové cykloalkylové skupiny obsahujúce až 10 atómov uhlíka, ako je napríklad adamantanová skupina.

Výraz aryl zahŕňa mono-, bi- alebo poly- karbocyklické uhlíkovodíky s 1 až 4 kruhovými časťami, kde aspoň jedna kruhová časť je aromatická, ktoré sú buď kondenzované alebo navzájom viazané jednoduchými väzbami. Tieto skupiny môžu obsahovať 5 až 20 atómov uhlíka, výhodne 6 až 20 atómov uhlíka.

Výraz heterocykl zahŕňa heteroaromatické kruhy, vrátane 5 alebo 6-členných nasýtených alebo nenasýtených karbocyklov, kde jeden alebo viac atómov uhlíka je nahradených jedným alebo viacerými atómami vybranými z dusíka, kyslíka a síry.

Príklady arylových skupín sú fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, indanyl, indenyl, bifenyl, benzocykloalkyl, napríklad bicyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien, benzoheterocyklyl, napríklad benzodioxolyl, chinoxalyl, indolyl, prípadne benzokondenzovaný pyrrolyl, furyl, tienyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, oxazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl a podobne.

Výraz C_2-C_4 alkenyl alebo alkynyl zahŕňa skupiny vybrané zo súboru, ktorý tvorí vinyl, allyl, 1-propenyl, izopropenyl, 1-butanol, 2-butenyl, 3-butenyl, etynyl, propynyl, butynyl a podobne.

Výraz perfluorovaný alkyl alebo alkoxy sa týka C_1-C_4 alkylovej alebo alkoxy skupiny, substituovanej jedným alebo viacerými atómami fluóru, ako je napríklad trifluórmetyl, 2,2,2-trifluóretyl, 1,1,2,2,2-pentafluóretyl, trifluórmetyloxy a podobne.

Farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca (I) alebo (II) zahŕňajú kyslé adičné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, napríklad kyselinou dusičnou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, chloristou, fosforečnou, octovou, trifluóroctovou, propiónovou, glykolovou, mliečnou, šťavelovou, malónovou, jablčnou, vínou, citrónovou, benzoovou, škoricovou, mandľovou, metánsulfónovou, izetiónovou a salicylovou a rovnako soli s anorganickými alebo organickými bázami, ako sú napríklad alkalické kovy alebo kovy alkalických zemín, najmä hydroxidy sodíka, draslíka, vápnika alebo horčíka, uhličitaný alebo hydrogenuhličitaný, acyklické alebo cyklické amíny, najmä metylamín, etylamín, dietylamín, trietylamín a piperidín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II) môžu obsahovať asymetrické atómy uhlíka a môžu preto existovať buď vo forme racemických zmesí, alebo ako jednotlivé optické izoméry.

Preto použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) a (II) a všetkých možných izomérov a ich zmesí a metabolitov a farmaceuticky prijateľných bioprekurzorov (iných než uvádzaných ako proliečivá) ako protirakovinového činidla spadá do rozsahu predloženého vynálezu.

Výhodné zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca (I) alebo (II) sú tie, kde L je fenyl, tiazol, imidazol, oxazol, pyrazol, izoxazol, tiofen, pyridin alebo pyrimidin; R je (i) atóm halogénu, (ii) skupina vybraná z arylamino, alkylamino alebo dialkylamino, kde alkylová časť môže byť ďalej substituovaná jednou alebo viacerými hydroxy alebo aminoskupinami, (iii) C_3-C_6 cykloalkylová skupina, prípadne substituovaná alkylo-

vou skupinou, (iv) priama alebo rozvetvená C₁-C₄ alkylová skupina alebo arylalkylová skupina, každá prípadne substituovaná, ako je uvedené, (b) prípadne substituovaná arylová skupina; R¹ je vodík alebo C₁-C₄ alkylová skupina, prípadne substituovaná s hydroxy alebo amino.

5 Ešte výhodnejšie zlúčeniny tejto triedy sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II), kde L je fenyl alebo tiazol; R je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkylamino alebo dialkylamino, kde alkylová časť môže byť ďalej substituovaná jednou alebo viacerými hydroxy alebo aminoskupinami, C₃-C₆ cykloalkyl, priamy alebo rozvetvený C₁-C₄ alkyl, prípadne substituovaný jednou alebo viacerými hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, pyrrolidino, morfolino, N-alkylpiperazino, azabicyklo[3.2.2]nonan; R¹ je vodík; R² a R³ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodík, adamantyl, priamy alebo rozvetvený C₁-C₆ alkyl prípadne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru, ktorý tvorí hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, pyrrolidino, morfolino, N-alkylpiperazino, imidazol, 3-azabicyklo[3.2.2]nonan, aminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl; alebo spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, R² a R³ tvorí 4-morfolinyl, N-alkylpiperazínyl, pyrrolidinyl, 2-oxo-1-pyrrolidinyl, imidazolyl alebo 3-azabicyklo[3.2.2]nonylový kruh; a R⁴ je karboxy, perfluorovaný alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, 2-oxopyrrolidinyl, piperidinyl, aryl, prípadne substituovaný substituentom vybraným zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, dialkylamino, aminosulfonyl, aminokarbonyl, alkoxy, hydroxy, alkylkarbonylamino, amino, pyrrolidino, N-alkylpiperazino, morfolino; alebo R⁴ je priama alebo rozvetvená C₁-C₆ alkylová skupina, prípadne substituovaná substituentom vybraným zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, hydroxy, alkoxy, alkyltio, aryltio, C₃-C₆ cykloalkyl, kyano, karboxy, amino, alkylamino, dialkylamino, pyrrolidino, morfolino, N-alkylpiperazino, azabicyklo[3.2.2]nonan, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, aryl, prípadne substituovaný substituentom vybraným zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, dialkylamino, aminosulfonyl, aminokarbonyl, alkoxy, hydroxy, alkylkarbonylamino, amino, alkylamino, pyrrolidino, N-alkylpiperazino alebo morfolino.

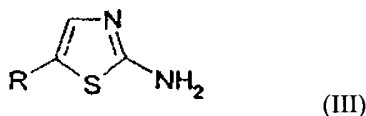
Príklady výhodných zlúčenín všeobecného vzorca (I) alebo (II) podľa vynálezu, ktoré môžu byť vo forme farmaceuticky prijateľných adičných solí, napríklad bromidov alebo chloridov, zahŕňa nasledujúce:

25 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)akrylamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propanamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-naftamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)benzamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-fenylacetamid;
 30 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-pyridinyl)acetamid;
 2,2,3,3,3-pentafluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propanamid,
 2-[(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxooctová kyselina;
 2-fluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 2-chlór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 35 2-kyano-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3-oxo-betaalanin;
 N¹-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-malonamid;
 4-[(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-4-oxo-butanová kyselina;
 2-[2-(glykoloylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 40 3-hydroxy-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propanamid;
 3-amino-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propanamid;
 2-amino-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 4-hydroxy-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)butanamid;
 4-amino-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)butanamid;
 45 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-metyl-1-piperazínyl)acetamid;
 2-(4-benzyl-1-piperazínyl)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(1-piperidinyl)acetamid;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-1,3-tiazol-4-yl]acetamid;
 50 2-[4-(dimetylamino)fenyl]-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(1H-1,2,3,4-tetraazol-1-yl)acetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)pyrrolidin-karboxamid;
 55 N¹-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-sukcinamid;
 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propanamid;
 1-acetyl-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-4-piperidinkarboxamid;
 2-[2-(acetylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 60 4-chlór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)butanamid;

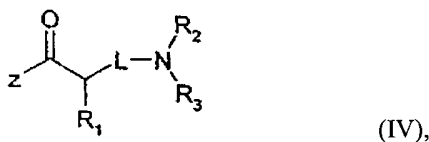
- N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-metoxycetamid;
 3,3,3-trifluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-propanamid;
 2-(dimetylamo)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(2-{[2-(4-metyl-1-piperaziny)etyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)acetamid;
 5 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(2-{metyl[2-(4-metyl-1-piperaziny)etyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)acetamid;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(2-{[2-(4-morfoliny)etyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)-acetamid;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(2-{metyl[2-(4-morfoliny)etyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)acetamid;
 2-{2-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-acetamid;
 2-{2-[(2,3-dihydroxypropyl)(metyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 10 2-(2-{[3-(dimetylamo)-2-hydroxypropyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 2-{2-[(2-amino-2-oxoetyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-acetamid;
 2-(2-{[2-(dimetylamo)-2-oxoetyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 2-[2-(adamantylamo)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 2-[4-(dimetylamo)fenyl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 15 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]acetamid;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(4-morfoliny)fenyl]acetamid;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(1-pyrrolidiny)fenyl]acetamid;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-{[2-(4-metyl-1-piperaziny)etyl]amino}-fenyl)acetamid;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-{metyl[2-(4-metyl-1-piperaziny)etyl]amino}-fenyl)acetamid;
 20 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-{[2-(4-morfoliny)etyl]amino}-fenyl)acetamid;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-{metyl[2-(4-morfoliny)etyl]amino}-fenyl)acetamid;
 2-{4-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]fenyl}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 2-{4-[(2,3-dihydroxypropyl)(metyl)amino]fenyl}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-acetamid;
 2-(4-{[3-(dimetylamo)-2-hydroxypropyl]amino}-fenyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 25 2-[4-(1-adamantylamo)fenyl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 2-{4-[(2-amino-2-oxoetyl)amino]fenyl}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 2-(4-{[2-(dimetylamo)-2-oxoetyl]amino}-fenyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-acetamid;
 2-[4-(acetylamo)fenyl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)nikotinamid;
 30 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-5-metyl-2-tiofen-karboxamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-5-metyl-2-pyrazin-karboxamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-5-metyl-4-izoxazol-karboxamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-3,5-dimetyl-4-izoxazolkarboxamid;
 (dimetylamo)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-benzamid;
 35 4-(acetylamo)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-benzamid;
 4-(dimetylamo)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-benzamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-1,3-benzodioxol-5-karboxamid;
 4-(aminosulfonyl)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-benzamid;
 2-chlór-2,2-difluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-acetamid;
 40 2-kyano-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)acetamid;
 1-acetyl-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-4-piperidinkarboxamid;
 N¹-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)sukcinamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-2-metoxycetamid;
 3,3,3-trifluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-propanamid;
 45 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-2-fenylacetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-2-metoxy-2-fenyl-acetamid;
 2-[4-(dimetylamo)fenyl]-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-fenyl)acetamid
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-2-(3-pyridiny)acetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-2-(3-tienyl)acetamid;
 50 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-2-[5-(1-pyrrolidiny)-2H-1,2,3,4-tetraazol-2-yl]acetamid;
 2-cyklopropyl-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-5-metyl-2-pyrazinkarboxamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-propynamid;
 55 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3,3-dimetylbutanamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3-metyl-2-butenamid;
 3-cyklopentyl-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propanamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-tienyl)-acetamid;
 60 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-pyridiny)acetamid;

2,2,2-trifluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-acetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3-(2-tienyl)-propanamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-(4-pyridinyl-sulfanyl)acetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-pyridinyl)-1,3-tiazol-4-kar-
 5 boxamid;
 2-[2-(acetylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;
 2-[2-(acetylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-{5-[(3-hydroxypropyl)(metyl)amino]-1,3-tiazol-yl}acetamid;
 2-[2-(acetylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-{5-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]-1,3-tiazol-2-yl}acetamid;
 2-[4-(dimetylamino)fenyl]-N-{5-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]-1,3-tiazol-2-yl}acetamid;
 10 2-[4-(dimetylamino)fenyl]-N-{5-[(3-hydroxypropyl)(metyl)amino]-1,3-tiazol-2-yl}-acetamid a
 N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(dimetylamino)fenyl]acetamid.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II) sa môžu pripraviť napríklad postupom, ktorý zahŕňa
 (a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (III):

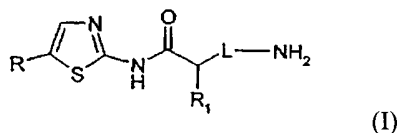


so zlúčeninou všeobecného vzorca (IV):



20 kde R, L, R¹, R² a R³ majú uvedený význam a Z je hydroxy alebo vhodná odštiepujúca sa skupina, za získania
 zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R, L, R¹, R² a R³ majú uvedený význam;
 alebo

(b) reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



so zlúčeninou všeobecného vzorca (V):



30 kde R, R¹, L a R⁴ majú uvedený význam a X je hydroxy alebo vhodná odštiepujúca sa skupina, ako je chlór
 alebo bróm, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca (II), kde R, R¹, L a R⁴ majú uvedený význam; alebo

(c) reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde obidva alebo aspoň jeden z R² a R³ je atóm vodíka, so
 35 zlúčeninou všeobecného vzorca (VI):



40 kde R' má významy R² alebo R³, ale iné než vodík a Y je odštiepujúca sa skupina ako napríklad bróm, chlór,
 mesyl, tosyl, hydroxy alebo formyl (CHO) za získania zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde obidva alebo
 aspoň jeden z R² a R³ je iné ako vodík; a prípadne sa zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo (II) prevedie na
 inú zlúčeninu všeobecného vzorca (I) alebo (II) a/alebo jej soľ.

Odborník si je vedomý toho, že pokiaľ sa zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo (II) podľa vynálezu
 pripraví podľa uvedeného postupu vo forme zmesi izomérov, potom rozdelenie takejto zmesi na jednotlivé
 45 izoméry konvenčnými spôsobmi spadá do rozsahu predloženého vynálezu. Podobne i konverzia zodpoveda-
 júcich solí na voľné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II) podľa známych postupov spadá do rozsahu
 predloženého vynálezu.

Uvedené postupy (a), (b) alebo (c) sa môžu vykonať podľa postupov známych v stave techniky.

Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (III) so zlúčeninou všeobecného vzorca (IV), kde Z je hydroxyskupina podľa postupu (a) alebo zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde obe R^2 a R^3 predstavujú atóm vodíka, s karboxylovou kyselinou všeobecného vzorca (V), kde X je hydroxyskupina, podľa postupu (b) sa môže vykonať v prítomnosti kopulačného činidla, ako je napríklad karbodiimid, t. j. 1,3-dicyklohexylkarbodiimid, 1,3-diizopropylkarbodiimid alebo 1-(3-dimetylamino)propyl-3-etylkarbodiimid, alebo s použitím karbodiimidu nosenom na polymére, ako je N-cyklohexylkarbodiimid, N'-metyl polystyrén vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmetán, chloroform, tetrahydrofurán, dietyléter, 1,4-dioxán, acetonitril, toluén alebo N,N-dimetylformamid pri teplote v rozsahu od teploty $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty spätného toku, po vhodnú dobu, napríklad v rozsahu okolo 30 minút do okolo 8 dní.

Reakcia medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (III) a zlúčeninou všeobecného vzorca (IV), kde Z je hydroxyskupina alebo medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (I), kde R^2 a R^3 sú atóm vodíka, so zlúčeninou všeobecného vzorca (V), kde X je hydroxyskupina, sa môže tiež vykonať napríklad metódou zmesou anhydridu, s použitím chlorformiátu, ako je etyl, izobutyl alebo izopropylchlorformiát v prítomnosti terciárnej bázy, ako je napríklad trietylamin, N,N-diizopropyletylamín a pyridín, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad toluén, dichlórmetán, chloroform, tetrahydrofurán, acetonitril, dietyléter, 1,4-dioxán alebo N,N-dimetylformamid, pri teplote okolo $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty miestnosti.

Reakcia medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (III) a derivátom karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (IV), kde Z je vhodná odštepujúca sa skupina, podľa postupu (a) alebo medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (I), kde obe R^2 a R^3 sú atóm vodíka a derivátom karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (V), kde X je vhodná odštepujúca sa skupina, podľa postupu (b) sa môže vykonať v prítomnosti terciárnej bázy, ako je trietylamin, N,N-diizopropyletylamín alebo pyridín, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je toluén, dichlórmetán, chloroform, dietyléter, tetrahydrofurán, acetonitril alebo N,N-dimetylformamid pri teplote v rozsahu od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty spätného toku.

Reakcia medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (I) a zlúčeninou všeobecného vzorca (VI), kde Y je vhodná odštepujúca sa skupina, podľa postupu (c) sa môže vykonať v prítomnosti vhodnej bázy, ako je uhličitan draselný, trietylamin, N,N-diizopropyletylamín alebo pyridín, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je etanol, acetonitril, N,N-dimetylformamid, 1,4-dioxán alebo tetrahydrofurán, pri teplote od teploty miestnosti do teploty spätného toku.

Reakcia medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (I) a zlúčeninou všeobecného vzorca (VI), kde Y je hydroxyskupina, podľa postupu (c) sa môže vykonať podľa Mitsunobuových podmienok, v prítomnosti trifenylofosfinu a dietylazodikarboxylátu, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, pri teplote od teploty $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty miestnosti.

Reakcia medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (I) a zlúčeninou všeobecného vzorca (VI), kde Y je CHO podľa postupu (c), sa môže vykonať v prítomnosti konvenčných redukčných činidiel, ako je napríklad borohydrid sodný, kyanborohydrid sodný alebo triacetoxyborohydrid sodný, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol alebo etanol, pri teplote od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty spätného toku.

Tiež prípadná konverzia zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II) na inú zlúčeninu všeobecného vzorca (I) alebo (II) sa môže vykonať podľa známych metód.

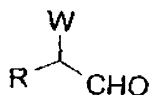
Napríklad postup (c) môže byť považovaný za možnú konverziu zlúčeniny podľa vynálezu na inú zlúčeninu podľa vynálezu.

Prípadné prevedenie na soľ zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II) alebo konverziu soli na voľnú zlúčeninu a rovnako separácia zmesi izomérov na jednotlivé izoméry sa môžu vykonať konvenčnými spôsobmi.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (III), (IV), (V) a (VI) podľa vynálezu sú známe zlúčeniny alebo sa môžu získať podľa známych postupov.

Zlúčenina všeobecného vzorca (IV) alebo (V), kde Z je X alebo odštepujúca sa skupina, ako je definované, sa môže získať podľa konvenčných spôsobov zodpovedajúcich karboxylových kyselín všeobecného vzorca (IV) alebo (V), kde Z je hydroxyskupina.

Zlúčenina všeobecného vzorca (III), kde R má uvedený význam sa môže pripraviť napríklad reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (VII):



kde R má uvedený význam a W je atóm brómu alebo chlóru, s tiomočovinou, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metanol, etanol, tetrahydrofurán, 1,4-dioxán alebo toluén, pri teplote medzi teplotou miestnosti a teplotou spätného toku, po vhodnú dobu, v rozsahu od 1 hodiny do 24 hodín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) až (VII) sú v niektorých prípadoch komerčne dostupné produkty alebo sa môžu pripraviť spôsobmi, známymi v stave techniky.

Pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu je potrebné prípadné funkčné skupiny, tak vo východiskových materiáloch, ako v medziproduktoch, ktoré by mohli podliehať nežiaducim reakciám, chrániť zvyčajnými technikami.

Podobne konverzia posledne uvedených zlúčenín na voľné nechránené zlúčeniny sa môže vykonať podľa známych spôsobov.

Farmakológia

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II) sú aktívne ako cdk/cyklín inhibítory, dávajú pozitívne výsledky testov vykonávaných podľa ďalej opísaných postupov.

Inhibičná aktivita predpokladaných cdk/cyklín inhibítorov a účinnosť vybraných zlúčenín bola stanovená pomocou MultiScreen-PH 96 jamkových dosiek (Millipore), v ktorých bol na dne každej jamky umiestnený fosfofocelulózový filtračný papier, umožňujúci väzbu kladne nabitého substrátu po kroku premývania/filtrácie.

Len čo bola rádioaktívne označená fosfátová skupina prenesená ser/treo kinázou na histón naviazaný na filtri, emitované žiarenie bolo zamerané scintilačným čítačom.

Test inhibície cdk2/cyklín A aktivity bol vykonaný nasledujúcim spôsobom:

Kinázová reakcia: 1,5 M histón H1 substrát, 25 M ATP (0,5 μ CiP33g-ATP), 100 ng komplexu cyklín A/cdk2, 10 M inhibítor v konečnom objeme 100 μ l pufru (TRIS HCl 10 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, 7,5 mM DTT) sa vnesú do každej z 96 jamiek. Po 10 min. inkubácie pri teplote 37 °C sa reakcia zastaví pridaním 20 μ l EDTA 120 mM.

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

Detekcia: filtre boli sušené pri 37 °C, bol pridaný scintilačný roztok, 100 μ l/jamku a histón H1 označený ³³P bol detekovaný stanovením rádioaktivity prístrojom Top-Count.

Výsledky: údaje boli analyzované a vyjadrené v % inhibície vzhľadom na celkovú aktivitu enzýmu (=100 %).

Všetky zlúčeniny, majúce inhibíciu väčšiu ako 50 %, boli ďalej študované a bol vypočítaný profil inhibície K_i.

Použitý postup bol zhodný s opísaným postupom, s výnimkou koncentrácie ATP a substrátu. Koncentrácia ATP a histónového H1 substrátu boli menené: 4, 8, 12, 24, 48 AM pre ATP (obsahujúce úmerné zriedené P33g-ATP) a 0,4, 0,8, 1,2, 2,4, 4,8 AM pre histón boli použité v neprítomnosti alebo prítomnosti dvoch rôznych, starostlivo volených koncentrácií inhibítorov.

Experimentálne údaje boli analyzované počítačovým programom SigmaPlot a stanovené hodnoty K_i s využitím náhodného bireaktného systému rovníc:

$$v = \frac{V_{max} (A)(B)}{1 + \frac{(A)}{K_{AKB}} + \frac{(B)}{aK_{AKB}} + \frac{(A)(B)}{K_{AKB} aK_{AKB}}}$$

Kde A = ATP a B = histon H1

Ako príklad sa uvádza aktivita zlúčeniny podľa vynálezu 2-[2-(acetylamino)1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu [0,5 (M)].

Okrem toho bola predpokladaná aktivita inhibítora komplexu cdk/cyklín a účinnosť vybraných zlúčenín stanovená testom SPA (Scintillation Proximity Assay) na 96-tich jamkových testovacích doskách. Tento test je založený na schopnosti SPA zrníek potiahnutých streptavidínom zachytávať biotinylovaný peptid odvodený od fosforylačného miesta histónu.

Len čo sa rádioaktívne označená fosfátová skupina prevedie pomocou ser/treo kinázy na biotinylovaný histónový peptid, scintilačný čítač zmeria emitované žiarenie.

Inhibičný test aktivity cdk5/p25 bol vykonaný nasledujúcim postupom:

Kinázová reakcia: 1,0 M biotinylovaný histónový peptidový substrát, 0,25 P33g-ATP, 4 nM komplex cdk2/p25, 0-100 M inhibítor v konečnom objeme 100 μ l pufru (Hepes 20 mM pH 7,5, MgCl₂ 15 mM, 1 mM DTT) sa vnesie na dno každej jamky dosky. Po 20 minútach inkubácie pri 37 °C sa reakcia zastavila pridaním 500 μ g SPA zrníek vo fosfátovom fyziologickom pufré obsahujúcom 0,1 % Triton X-100, 50 μ M ATP a

5 mM EDTA. Zrnká boli dekantované a rádioaktivita inkorporovaná v ^{33}P -označenom peptide stanovená na scintilačnom čítači Top count.

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

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

Hodnoty IC50 boli vypočítané použitím variácií štyroch parametrov logistickej rovnice:

$$Y = 100/[1 + 10^{((\text{LogEC50}-X) \cdot \text{sklon})}],$$

kde X = $\log(\mu\text{M})$ a Y = % inhibícia).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II) je možné preto použiť na obmedzenie neregulovanej proliferácie nádorových buniek a teda pri terapii rôznych nádorových ochorení, ako sú napríklad karcinómy, napr. karcinóm prsníkov, pľúc, močového mechúra, tlstého čreva, endometriálne nádory a nádory vaječníkov, sarkómy, ako sú napríklad sarkómy mäkkých ciev či kostné sarkómy a hematologické zhubné bujnenie, ako je napríklad leukémia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a (II) sú tiež užitočné na liečbu ďalších ochorení bunkovej proliferácie, ako je psoriáza, proliferácie buniek hladkého svalstva súvisiacich s aterosklerózou a pooperačná stenóza a restenóza a Alzheimerova choroba.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II) podľa predloženého vynálezu vhodné na podanie savcom, napríklad človeku, sa môžu podávať zvyčajnými cestami a dávkové úrovne závisia od veku, hmotnosti, stavu pacienta a od cesty podania.

Napríklad vhodná dávka pri orálnom podaní zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II) môže byť v rozsahu okolo 10 až okolo 500 mg na dávku a môže sa podávať 1 až 5 x denne.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu podávať samostatne alebo alternatívne, v kombinácii so známou protirakovinovou liečbou, ako je radiačná terapia alebo chemoterapia, v kombinácii so známymi cytostatickými alebo cytotoxickými činidlami, antibiotikami, alkylačnými činidlami, antimetabolitickými činidlami, hormonálnymi činidlami, imunologickými činidlami, činidlami interferónového typu, inhibítormi cyklooxygenázy (napríklad COX-2 inhibítory), inhibítory metallomatrixovej proteázy, inhibítory telomerázy, inhibítory tyrosinkinázy, receptory faktorov proti rastu, anti-HER činidlami, anti-EGFR činidlami, činidlami proti angiogenézi, inhibítory farnesyltransferázy, inhibítory signálu prenosu ras-raf, inhibítory bunkového cyklu, ďalšie inhibítory cdk, činidlami viažucimi tubulín, inhibítory topoizomerázy I, inhibítory topoizomerázy II a podobne.

Ako príklad, zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť podávané v kombinácii s jedným alebo viacerými chemoterapeutickými činidlami, ako je napríklad taxan, taxanové deriváty, zapuzdrené taxany, CPT-11, kamfotecinové deriváty, antracyklínové glykosidy, napríklad doxorubicín, idarubicín, epirubicín, etoposid, navelbín, vinblastín, karboplatín, cisplatín, etramustín, celecoxib, Sugén SU-5416, Sugén SU-6668, Herceptín a podobne, prípadne vo forme lipozomálneho prípravku.

Pokiaľ sú vo forme fixnej dávky, také kombinačné produkty obsahujú zlúčeninu podľa vynálezu v dávkovom rozsahu opísanom skôr a ďalšie farmaceuticky aktívne činidlo v osvedčenom dávkovom rozsahu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu použiť postupne so známymi protirakovinovými činidlami, ak je kombinačná terapia nevhodná.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu podávať v rôznych dávkových formách, napríklad orálne vo forme tabliet, kapsúl, tabliet povlečených cukrom alebo filmom, kvapalných roztokov alebo suspenzií; rektálne vo forme čapíkov; parenterálne, napríklad intramuskulárne alebo intravenózne, a/alebo intratekálne, a/alebo intraspínálne injekciou alebo infúziou.

Predkladaný vynález tiež zahŕňa farmaceutické prostriedky obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca (I) alebo (II) alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ, spoločne s farmaceuticky prijateľným excipientom (ktorým môže byť nosič alebo riedidlo).

Farmaceutické prostriedky obsahujúce zlúčeniny podľa vynálezu sa obvykle pripravujú zvyčajnými spôsobmi a sú podávané vo farmaceuticky vhodnej forme.

Napríklad pevné orálne dávkové formy môžu obsahovať, spoločne s aktívnou zlúčeninou, riedidlá, ako je napríklad laktóza, dextróza, sacharóza, celulóza, obilný škrob alebo zemiakový škrob; mazadlá, ako je napríklad silika, mastek, kyselina stearová, stearát horečnatý alebo vápenatý, a/alebo polyetylénglykoly; spojivá, napríklad škrob, arabská guma, želatína, metylcelulóza, karboxymetylcelulóza alebo polyvinylpyrrolidon; disagregačné činidlá, ako je napríklad škrob, kyselina alginová, algináty alebo sodný glykolát škrobu; šumivé zmesi; farbivá; sladidlá; zmáčadlá, ako je lecitín, polysorbáty, laurylsulfáty; a všeobecné, netoxické, farmakologicky neaktívne substancie, používané vo farmaceutických formuláciách. Tieto farmaceutické prostriedky sa spracovávajú známymi spôsobmi, napríklad mixovaním, granuláciou, tabletovaním, povliekajú sa cuk-

rom alebo filmom. Kvapalné disperzie na orálne podanie môžu byť napríklad sirupy, emulzie alebo suspenzie.

Sirupy môžu obsahovať ako nosič napríklad sacharózu alebo sacharózu s glycerínom a/alebo manitolom, a/alebo sorbitolom.

5 Suspenzie a emulzie môžu obsahovať ako nosič napríklad prírodnú gumu, agar, alginát sodný, pektín, metylcelulózu, karboxymetylcelulózu alebo polyvinylalkohol.

Suspenzie alebo roztoky pre intramuskulárne injekcie môžu obsahovať, spoločne s účinnou zlúčeninou, farmaceuticky prijateľný nosič, napríklad sterilnú vodu, olivový olej, etyloléat, glykoly, napríklad propylénglykol a pokiaľ je to žiaduce vhodné množstvo lidokainhydrochloridu. Roztoky pre intravenózne injekcie alebo infúzie môžu obsahovať ako nosič napríklad sterilnú vodu alebo výhodne sú vo forme sterilného vodného izotonického fyziologického roztoku alebo môžu obsahovať ako nosič propylénglykol.

Čapíky môžu obsahovať spoločne s aktívnou zlúčeninou farmaceuticky prijateľný nosič, napríklad kakaové maslo, polyetylénglykol, povrchovo aktívny polyoxyetylenový sorbitanový ester mastnej kyseliny alebo lecitín.

15 Nasledujúce príklady ilustrujú predkladaný vynález, nevymedzujú však jeho rozsah.

Príklady uskutočnenia vynálezu

20 Ďalej uvedené príklady sú uvedené len na ilustráciu predloženého vynálezu, v žiadnom prípade však neobmedzujú rozsah vynálezu.

Príklad 1

Príprava 2-amino-5-izopropyl-1,3-tiazolu

25 2 ml (18,6 mmol) 3-metylbutyraldehydu sa rozpustí v 15 ml 1,4-dioxánu. Potom sa pridá po kvapkách a pri teplote 0 °C 40,4 ml (18,6 mmol) roztoku 2 % objem./objem. brómu v 1,4-dioxáne. Zmes sa udržiava pri teplote miestnosti a za miešania počas 2 hodín a potom sa pridá 2,83 g (37,2 mmol) tiomočoviny a 5 ml etanolu.

30 Po 6 hodinách pri teplote miestnosti sa roztok odparí do sucha, zvyšok sa rozpustí v CH₂Cl₂ a získaný produkt sa extrahuje 1M kyselinou chlorovodíkovou; vodná vrstva sa alkalizuje použitím 30 % hydroxidu amónneho a extrahuje sa s CH₂Cl₂. Organická fáza sa suší nad síranom sodným. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli, eluovaním zmesi cyklohexánu a etylacetátu a získa sa 1,1 g (42 % výtťažok) zlúčeniny uvedenej v názve.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 6,6 (s, 2H, NH₂); 6,58 (s, 1H, tiazol CH); 2,9 (m, 1H, CHMe₂); 1,18 (s, 3H, MeCHMe); 1,17 (s, 3H, MeCHMe).

Analogicky, vychádzajúc zo zodpovedajúceho aldehydu, sa môže pripraviť nasledujúci produkt: 2-amino-5-cyklopropyl-1,3-tiazol.

Príklad 2

40 Príprava terc-butyl 4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-ylkarbamátu

EDCI (20,6 g, 107 mmol) sa pridá za chladenia ľadom k roztoku 2-{2-[(terc-butoxykarbonyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl}octovej kyseliny (25 g, 97 mmol) v CHCl₃ (200 ml).

Po miešaní 1 hodinu sa pridá roztok 2-amino-5-izopropyl-1,3-tiazolu (13,7 g, 97 mmol) v CHCl₃ (150 ml) a zmes sa udržiava pri teplote 0 °C počas 1 hodiny a potom pri teplote miestnosti cez noc.

45 Získaný roztok sa premyje vodou, 5 % kyselinou citrónovou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou.

Po sušení nad síranom sodným a odparením sa získa pevná látka, ktorá sa chromatografuje na silikagéli použitím CH₂Cl₂:MeOH 95:5 ako eluentu sa získa zlúčenina uvedená v názve ako bezfarebná pevná látka (22 g; 59 %)

50 t. t. 196 až 197 °C

¹H-NMR DMSO-d₆) ppm: 12 (s, br, 1H, NH); 11,4 (s, br, 1H, NHBoc); 7,14 (s, 1H, H4-tiazol); 6,9 (s, 1H, H5-tiazol'); 3,7 (s, 2H, CH₂); 3,08 (m, 1H, CHMe₂); 1,42 (s, 9H, terc-Bu); 1,22 (d, 6H, CHMe₂).

Analogicky, vychádzajúc zo zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny, sa môže pripraviť nasledujúci produkt: terc-butyl 4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenylnkarbamát

55 t. t. 179 až 180 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 12,1 (s,br, 1H, NH); 9,22 (s, br, 1H, NHBoc); 7,35 (d, 2H, Ph); 7,19 (s, 1H, H4-tiazol); 7,15 (d, 2H, Ph); 3,6 (s, 2H, CH₂) CHMe₂); 1,43 (s, 9H, terc-Bu); 1,11 (d, 6H, CHMe₂).

Príklad 3

Príprava 2-(4-amino-1,3-tiazol-2-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu

Kyselina trifluóroctová (168 ml) sa pridá za chladenia k roztoku terc-butyl 4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-ylkarbamátu (22 g, 57,51 mmol) v CH₂Cl₂ (750 ml) a anisolu (9,33 ml, 86,27 mmol).

Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote 0 °C, roztok sa udržiava cez noc pri teplote miestnosti a potom sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v CH₂Cl₂ a rozpúšťadlo sa odparí (500 ml x 3).

Zvyšok sa rozdelí medzi CH₂Cl₂ a vodu. Organická vrstva sa ďalej premyje vodou, nasýteným hydrogenuhlíčanom sodným a soľankou.

Potom sa zmes suší nad síranom sodným a po odparení sa získa pevná látka, ktorá sa tritureje zmesou izopropylcyklohexánu a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako béžová pevná látka (13 g; 81 %), t. t. 201 až 203 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 11,98 (s, br, 1H, NH); 7,13 (s, br, 1H, NHBoc); 7-6,6 (m, 4, Ph); 5,9 (s, br, 2H, NH₂); 3,55 (s, 2H, CH₂); 3,08 (m, 1H, CHMe₂); 1,12 (d, 6H, CHMe₂).

Analogicky sa môže pripraviť nasledujúci produkt: 2-(4-aminofenyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid

t. t. 165 až 166 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 11,98 (s,br, 1H, NH); 7,13 (s, 1H, H4-tiazol); 7-6,6 (m, 4H, Ph); 5,9 (s, br, 2H, NH₂); 3,55 (s, 2H, CH₂); 3,08 (m, 1H, CHMe₂); 1,12 (d, 6H, CHMe₂);

4-amino-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-butanamid;

3-amino-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-propanamid a

2-amino-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-acetamid.

Príklad 4

Príprava 2-chlór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu

EDCI (0,49 g, 2,54 mmol) sa pridá za chladenia ľadom k roztoku 2-chlóroctovej kyseliny (0,24 g, 2,54 mmol) v CHCl₃ (10 ml).

Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote 0 °C, po kvapkách sa pridá roztok 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu (0,6 g, 2,12 mmol) v CHCl₃ (10 ml) a reakčná zmes sa udržiava pri 0 °C počas 1 hodiny a potom pri teplote miestnosti cez noc.

Roztok sa premyje vodou, 5 % kyselinou citrónovou, vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného a soľankou.

Po sušení nad síranom sodným a odparení sa získa pevná látka, ktorá sa chromatografuje na silikagéli použitím CH₂Cl₂ a potom CH₂Cl₂ : MeOH 99 : 1 ako eluentu a získa sa zlúčenina uvedená v názve ako bezfarebná pevná látka (0,49 g; 65 %).

t. t. 176 až 178 °C

¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 11 (s, br, 2H, 2NH); 7,01 (s, 1H, H4-tiazol); 6,83 (s, 1H, H5-tiazol'); 4,23 (s, 2H, CH₂Cl); 3,83 (s, 2H, CH₂CO); 3,1 (m, 1H, CHMe₂); 1,35 (d, 6H, CHMe₂).

Analogicky sa môžu pripraviť nasledujúce produkty:

2-[2-(acetylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid

t. t. 174 až 176 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 12,1 (2s, br, 2H, 2NH); 7,15 (s, 1H, H4-tiazol); 6,93 (s, 1H, H5-tiazol'); 3,77 (s, 2H, CH₂); 3,3 (s, 3H, CH₃); 3,1 (m, 1H, CHMe₂); 1,22(d,6H, CHMe₂);

4-chlór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-butanamid

t. t. 170 až 172 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 12,15 (s, br, 1H, NH); 12,05 (s, br, 1H, NH); 7,12 (s, 1H, H4-tiazol); 6,95 (s, 1H, H5-tiazol'); 3,76 (s, 2H, CH₂CO); 3,62 (t, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl); 3,08 (m, 1H, CHMe₂); 2,55 (t, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂Cl); 2 (tt, 2H, CH₂CH₂ CH₂Cl); 1,1 (d, 6H, CHMe₂);

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-metoxo-acetamid

t. t. 147 až 149 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 12,03 (s, br, 1H, NH); 7,11 (s, 1H, H4-tiazol); 6,98 (s, 1H, H5-tiazol'); 4,09 (s, 3H, OMe); 3,79 (s, 2H, CH₂); 3,1 (m, 1H, CHMe₂); 1,2130 (d, 6H, CHMe₂);

3,3,3-trifluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propanamid

t. t. 214 - 216 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 12,5 (s, br, 1H, NH); 12,1 (s, br, 1H, NH); 7,15 (s, 1H, H4-tiazol); 7,02 (s, 1H, H5-tiazol'); 3,79 (s, 2H, CH₂); 3,6 (q, 2H, CH₂CF₃); 3,1 (m, 1H, CHMe₂); 1,11 (d, 6H, CHMe₂);

2-[4-(dimethylamino)fenyl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;

t. t. 136-137 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 12 (s, br, 1H, NH); 7,11 (s, 1H, H4-tiazol); 7,1 (d, 2H, Ph); 6,65 (d, 2H, Ph); 3,55 (s, 2H, CH₂); 3,1 (m, 1H, CHMe₂); 2,82 (s, 6H, NMe₂); 1,21 (d, 6H, CHMe₂);

5

2-[4-(acetylamino)fenyl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-acetamid

t. t. 186-187 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 12,09 (s, br, 1H, NH); 9,9 (s, br, 1H, NH); 7,6-7,2 (m, 4H, Ph); 7,15 (s, 1H, H4-tiazol); 3,62 (s, 2H, CH₂); 3,08 (m, 1H, CHMe₂); 2-(s, 3H, CH₃); 1,21 (d, 6H, CHMe₂);

10

terc-butyl 2-[(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetylkarbamát;

terc-butyl 3-[(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)amino]-3-oxopropylkarbamát; a

15

terc-butyl 4-[(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)amino]-4-oxobutylkarbamát;

20

2-[4-(dimethylamino)fenyl]-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-yl)acetamid; 2-[2-(acetylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-yl)acetamid; a N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(dimethylamino)fenyl]acetamid.

Príklad 5

Príprava N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2metyl-propanamidu

25

K roztoku kyseliny izobutyrovej kyseliny (49 µl, 0,53 mmol) v CH₂Cl₂ (1,5 ml) sa pridá N-cyklohexylkarbodiimid, N'-metyl polystyrén (0,4 g, náplň 2 mmol/g, 0,798 mmol), N-hydroxybenzotriazol (0,072 g, 0,53 mol) a roztok 2-(2-amino-3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu (0,075 g, 0,266 mmol) v CH₂Cl₂/DMF (0,4 ml/0,6 ml). Reakčná zmes sa udržuje za miešania pri teplote miestnosti okolo 8 dní.

30

Potom sa pridá PS-Trisamin (0,44 g, náplň 3,62 mmol)/g, 1,596 mmol) a miešanie pokračuje počas 6 hodín a potom sa zmes filtruje. Živica sa premyje CH₂Cl₂ (1 ml x 5), organická vrstva sa spojí a odparí sa do sucha a po tritúrácii s diizopropyléterom sa získa zlúčenina uvedená v názve.

Analogicky, vychádzajúc zo zodpovedajúcich karboxylových kyselín sa pripravia nasledujúce zlúčeniny:

35

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)akrylamid;

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-naftanamid;

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)benzamid;

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

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

2,2,3,3,3-pentafluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propanamid;

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

40

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

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

2-(4-benzyl-1-piperaziny)N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acet-

amid;

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

45

2-[4-(dimethylamino)fenyl]-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acet-

amid;

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)acet-

amid;

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-5-oxo-2-pyrrolidinkarboxamid;

50

N¹'-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-malonamid;

N¹'-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-sukcinamid;

3-(1H-benzimidazol-2-yl)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propan-

amid; a

1-acetyl-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-4-piperidinkarboxamid;

55

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

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-5-metyl-2-pyrazinkarboxamid;

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-propyn-amid;

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxamid;

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3,3-dimetylbutanamid;

60

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3-metyl-2-butenamid;

3-cyklopentyl-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propanamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-tienyl)-acetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-pyridinyl)acetamid;
 2,2,2-trifluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-acetamid;
 5 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3-(2-tienyl)-propanamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-pyridinylsulfanyl)acetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-pyridinyl)-1,3-tiazol-4-karboxamid;
 2-[2-(acetylamo)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid.

Príklad 6

Príprava etyl 2-[(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl) amino]-2-oxoacetátu
 Roztok etyloxalychloridu (1,2 ml, 10,6 mmol) v CHCl_3 sa pridá po kvapkách a za chladenia na $0\text{ }^\circ\text{C}$
 k roztoku 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu (2,5 g, 8,85 mmol). Reakčná
 15 zmes sa mieša okolo 1 hodiny pri teplote $0\text{ }^\circ\text{C}$ a pri teplote miestnosti cez noc, potom sa premyje vodou, 5 %
 kyselinou citrónovou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, soľankou, suší sa nad síranom sodným
 a po odparení sa získa zlúčenina uvedená v názve, ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia (1,2 g).

Analogicky, vychádzajúc zo zodpovedajúceho chloridu kyseliny, sa pripraví nasledujúce zlúčeniny a
 použijú sa ako surové materiály

20 etyl 3-[(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-amino]-3-oxopropanoát; a
 etyl 4-[(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-amino]-4-oxobutanoát.

Príklad 7

Príprava 2-[(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-amino]-2-oxooctovej ky-
 25 seliny

Surový materiál získaný v príklade 6 (0,5 g; 1,31 mmol) sa rozpustí v zmesi 1,4-dioxán/metanol (10 ml/5
 ml) a pôsobí sa naň 1N NaOH (1,5 ml, 1,5 mmol), pri teplote okolo 48 hodín. Za chladenia v ľadovom kúpeli
 sa pridá 1 N HCl (1,5 ml) a vzniknutá zmes sa filtruje, premyje sa metanolom a po vysušení sa získa zlúče-
 30 na uvedená v názve ako bezfarebná pevná látka (0,25 g, 54 %).

t. t. 214 až 215 $^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 12,65 (s, br, 1H, NH); 12,1 (s, br, 1H, NH); 7,15 (s, 1H, H4-tiazol); 7,1 (s,
 1H, H5 tiazol); 4,8 (s, 2H, CH_2); 3,1 (m, 1H, CHMe_2); 1,21 (d, 6H, CHMe_2).

Analogicky sa môžu pripraviť nasledujúce zlúčeniny:

35 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3-oxo-beta alanín

t. t. 186 až 188 $^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 12,77 (s, br, 1H, COOH); 12,22 (s, br, 1H, NH); 12,05 (s, br, 1H, NH); 7,25
 (s, 1H, H4-tiazol); 6,98 (s, 1H, H5-tiazol); 3,8 (s, 2H, CH_2COOH); 3,42 (s, 2H, CH_2); 3,2 (m, 1H, CHMe_2);
 1,22 (d, 6H, CHMe_2); a

40 4-[(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)amino]-4-oxobutanoová kyselina.

Príklad 8

Príprava 2-[2-(glykoloylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu

Surový materiál získaný v príklade 6 (0,7 g, 1,8 mmol) sa čiastočne rozpustí v zmesi dietyléteru a tetra-
 45 hydrofuránu (65 ml/30 ml) a pôsobí sa naň metanolom (0,13 ml, 3,15 mmol) a LiBH_4 (0,07 g, 3,15 mmol).
 Reakčná zmes sa mieša pri teplote $45\text{ }^\circ\text{C}$ počas 20 minút, pridá sa tetrahydrofurán (20 ml) a po 1 hodine sa
 pridá ďalšie množstvo metanolu (0,03 ml) a LiBH_4 (0,018 g). Miešanie pokračuje 1 hodinu, suspenzia sa za-
 leje 1N HCl, zriedi sa s vodou a extrahuje sa s CH_2Cl_2 . Organická vrstva sa premyje 1N HCl, soľankou, suší
 50 a odparí sa. Zvyšok sa trituruje s diizopropyléterom a následne sa chromatografuje na silikagéli použitím
 CHCl_3 : MeOH : 30 % NH_4OH 97 : 3 : 0,3 ako eluentu, za získania zlúčeniny uvedenej v názve vo forme
 bezfarebnej pevnej látky,

t. t. 173 až 175 $^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 6,95 (s, 1H, H4-tiazol); 6,7 (s, 1H, H5-tiazol); 4,26 (s, 2H, CH_2OH); 3,8 (s, 2H,
 CH_2); 3,1 (m, 1H, CHMe_2); 1,21 (d, 6H, CHMe_2).

Analogicky, vychádzajúc zo zodpovedajúcich esterových derivátov, sa môžu pripraviť nasledujúce zlúče-
 55 niny

3-hydroxy-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-propanamid a

4-hydroxy-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-butanamid.

Príklad 9

Príprava 2-(dimetylamino)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu

Zmes 2-chlór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu (0,5 g, 1,4 mmol), 2M dimetylamínu v metanole (3,5 ml, 7 mmol) a jodidu draselného (0,116 g, 0,7 mmol) sa zahrieva pri spätnom toku počas 6 hodín. Po ochladení sa roztok zriedi s vodou, okyslí sa 1N HCl a extrahuje sa dietyléterom k eliminácii nezreagovaných produktov. Vodný roztok sa potom alkalizuje 1N NaOH a extrahuje sa dietyléterom. Organická vrstva sa suší nad síranom sodným a odparí sa. Získaný zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéli použitím zmesi CH₂Cl₂ : MeOH 97 : 3 a potom 95:5 ako eluentu. Zlúčenina uvedená v názve sa získa v 20 % výťažku (0,1 g) ako svetložltá pevná látka.

t. t. 70 až 71 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 12,1 (s, br, 1H, NH); 11,8 (s, br, 1H, NH); 7,17 (s, 1H, H4-tiazol); 6,95 (s, 1H, H5-tiazol'); 3,75 (s, 2H, CH₂NMe₂); 3,17 (s, 2H, CH₂); 3,1 (m, 1H, CHMe₂); 2,12 (s, 6H, NMe₂); 1,22 (d, 6H, CHMe₂).

Príklad 10

Príprava (2-(2-{[2-dimetylamino]-2-oxoetyliamino}-1,3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu

Zmes 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu (0,6 g, 2,12 mmol), 2-chlór-N,N-dimetylacetamidu (0,27 ml, 1,96 mmol) a suchého uhličitanu draselného (0,54 g, 3,92 mmol) v suchom DMF (5 ml) sa mieša pri 60 °C počas 4 hodín. Zmes sa ochladí, roztok sa zriedi s vodou a extrahuje sa CHCl₃. Organická vrstva sa premyje soľankou, suší a odparí sa. Zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéli použitím CH₂Cl₂ a potom zmesou CH₂Cl₂ : MeOH ako eluentu. Zlúčenina uvedená v názve sa získa v 62 % výťažku (0,5 g) ako bezfarebná pevná látka,

t. t. 211 až 213 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 7,02 (s, 1H, H4-tiazol); 6,75 (s, 1H, H5-tiazol'); 5 (s, 2H, NHCH₂); 3,43 (s, 2H, NHC(=O)CH₂); 3,55 (s, 2H, CH₂); 3,1 (s, 3H, NMe); 2,98 (m, 1H, CHMe₂); 2,82 (s, 3H, NMe); 1,2 (d, 6H, CHMe₂).

Analogicky, vychádzajúc zo zodpovedajúceho alkylhalogenidu, sa môžu pripraviť nasledujúce zlúčeniny

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

t. t. 172 až 174 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 7,6 (s, br, 1H, NHCO); 7,2 (s, br, 1H, NH); 7,09 (s, 1H, H4-tiazol); 6,72 (s, 1H, H5-tiazol'); 4,7 (s, 2H, NHCH₂); 3,45 (s, 2H, NHC(=O)CH₂); 2,95 (m, 1H, CHMe₂); 1,2 (d, 6H, CHMe₂);

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

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

2-[2-(1-adamantylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;

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

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

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(4-metyl-1-piperaziny]fenyl]acetamid;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(4-morfolinyl)fenyl]acetamid;

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

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

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

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

2-[4-(1-adamantylamino)fenyl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid;

2-{4-[(2-amino-2-oxoetyl)amino]fenyl}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid a

2-(4-{[2-(dimetylamino)-2-oxoetyl]amino} fenyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-acetamid.

Príklad 11

Príprava N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(2-{metyl[2-(4-metyl-1-piperaziny]etyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)-acetamidu

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(2-{[2-(4-metyl-1-piperaziny]etyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)acetamid (1 g, 2,45 mmol) a 40 % formaldehýd vo vode (0,17 ml, 2,45 mmol) sa zmiešajú s CHCl₃ (10 ml) a potom sa spracujú triacetoxborohydridom sodným (0,727 g, 3,43 mmol). Zmes sa mieša pri teplote pod atmosférou dusíka počas 5 hodín. Reakčná zmes sa zaleje pridaním vodného nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a produkt sa extrahuje s CHCl₃. Organická vrstva sa premyje soľankou, suší a odparí sa. Zlúčenina uvedená v názve sa získa po chromatografickom čistení v 75 % výťažku.

Analogicky sa môžu pripraviť nasledujúce zlúčeniny:

2-{2-[(2,3-dihydroxypropyl)(metyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid,
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(2-{metyl[2-(4-morfolinyl)etyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)acetamid;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-{metyl[2-(4-morfolinyl)etyl]amino}feny)l)-acetamid;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-{metyl-1-piperaziny)etyl]amino}feny)l)acetamid;
 2-(4-[(2,3-dihydroxypropyl)(metyl)amino]feny)l)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-acetamid;
 3-[[2-({2-[4-(dimetylamino)feny]acetyl}amino)-1,3-tiazol-5-yl](metyl)amino]-propylacetát;
 2-[[2-({2-[4-(dimetylamino)feny]acetyl}amino)-1,3-tiazol-5-yl](metyl)amino]etyl acetát;
 2-[[2-({2-[2-(acetylamino)-1,3-tiazol-4-yl]acetyl}amino)-1,3-tiazol-5-yl](metyl)-amino]etylacetát a
 3-[[2-({2-[2-(acetylamino)-1,3-tiazol-4-yl]acetyl}amino)-1,3-tiazol-5-yl](metyl)-amino]propylacetát.

Príklad 12

Príprava N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)l)-2-metoxo-acetamidu

K roztoku 2-metoxo-octovej kyseliny (41 μ l, 0,53 mmol) v CH_2Cl_2 (1,5 ml), N-cyklohexylkarbodiimidu, N'-metylpolystyrénu (0,53 g, náplň 2 mmol/1g, 1,064 mmol), predbežne premytom s CH_2Cl_2 (5 ml x 3) sa pridajú 4-DMAP (0,032 g, 0,266 mmol) a roztok 2-(4-aminofeny)l)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu (0,076 g, 0,266 mmol) v zmesi CH_2Cl_2 a DMF (0,4 ml/0,6 ml). Reakčná zmes sa udržuje za miešania pri teplote miestnosti okolo 72 hodín, živica sa odfiltruje, premyje sa s CH_2Cl_2 (10 ml x 3), filtrát sa spojí, premyje sa vodou, 5 % kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasýteným hydrogenuhličitanom sodným a vodou, suší a odparí sa.

Analogicky, vychádzajúc zo zodpovedajúcich karboxylových kyselín, sa môžu pripraviť nasledujúce zlúčeniny:

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)lnikotinamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)l)-5-metyl-2-tiofen-karboxamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)l)-5-metyl-2-pyrazin-karboxamid;
 N-(4-2-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)l)-5-metyl-4-izoxazol-karboxamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)l)-3,5-dimetyl-4-izo-xazolkarboxamid;
 (dimetylamino)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-feny)l)benzamid;
 4-(acetylamino)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-feny)l)benzamid;
 4-(dimetylamino)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-feny)l)benzamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)l)-1,3-benzodioxol-5-karboxamid;
 4-(aminosulfonyl)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-feny)l)benzamid;
 2-chlór-2,2-difluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-feny)l)acetamid;
 2-kyano-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)l)acetamid;
 1-acetyl-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)l)-4-piperidin-karboxamid;
 N'-1-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)l)sukcinamid;
 3,3,3-trifluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-feny)l)propanamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)l)-2-fenylacetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)l)-2-metoxo-2-fenylacetamid;
 2-[4-(dimetylamino)feny]l)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-feny)l)acetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)l)-2-(3-pyridinyl)acetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)l)-2-(3-tienyl)acetamid;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)l)-2-[5-(1-pyrrolidinyl)-2H-1,2,3,4-tetraazol-2-yl]acetamid.

Príklad 13

Príprava N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-1,3-tiazol-4-yl]-acetamidu

Zmes 2,8 g (0,01 mol) 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu, 4,84 g (0,02 mol) etyljódbutyrátu a 2,76 g (0,02 mol) uhličitanu draselného v 50 ml absolútneho etanolu sa mieša pri spätnom toku 5 hodín. Zmes sa ochladí a filtruje sa soľou sa premyje 20 ml etanolu. Etanol sa odstráni za zníženeho tlaku a zvyšok sa rozpustí vo 100 ml CH_2Cl_2 . Roztok sa premyje 30 ml vody, suší sa a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéli použitím zmesi CH_2Cl_2 : MeOH 95 : 5 ako eluentu a získa sa zlúčenina uvedená v názve v 30 % výťažku (1,05 g).

Príklad 14

Príprava 1-(2,2-dietoxyetyl)cyklopropánu

Diazometán (6,17 g, 147 mmol) sa pridá po kvapkách k 3,02 g (21 mmol) 3-butenyl-dietylacetalu v 10 ml suchého éteru za intenzívneho miešania pri teplote 0 °C. Potom sa pridá naraz 70 mg (0,312 mmol) octanu paladnatého v 50 ml suchého éteru. Miešanie pokračuje pri 0 °C, pokiaľ dochádza k vývoju N_2 (10 min.). Éter sa oddestiluje na objem reakčnej zmesi 10 ml. Zrazenina sa odfiltruje na sklenenom frite a filtrát sa od-

parí. Surový produkt (2,57 g) obsahuje 97 % zlúčeniny uvedenej v názve (GC), ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia.

Príklad 15

5 Príprava 2-cyklopropylacetaldehydu

1-(2,2-Dietoxyetyl)cyklopropán (2,57 g, 16 mmol) sa suspenduje vo vodnom HCl (0,1 M, 120 ml) a mieša sa pri teplote miestnosti 30 hodín, kde TLC indikuje komplexnú konverziu produktu za získania zakaleného roztoku. Reakčná zmes sa potom extrahuje éterom. Éterový roztok sa premyje vodou, suší sa a rozpúšťadlo sa odparí. Získaný zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéli použitím zmesi petroléru a etylacetátu 10 95 : 5 ako eluentu a získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme oleja (1,07 g, 80 %).

Príklad 16

Príprava 2-[2-(acetylamo)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-amino-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu

15 Roztok 2-[2-(acetylamo)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-nitro-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu (1 g, 3,23 mmol) v etanole (150 ml) sa hydrogenuje v prítomnosti 10 % Pd/C (0,1 g, 10 % hmotn./hmotn.) pri teplote miestnosti počas 5 hodín. Reakčná zmes sa filtruje a odparí. Zvyšok sa trituruje s diizopropyléterom a získa sa zlúčenina uvedená v názve v 89 % výťažku (0,8 g).

Analogicky sa môže pripraviť nasledujúca zlúčenina, vychádzajúc zo zodpovedajúceho nitroderivátu:
2-[4-(dimetylamo)fenyl]-N-(5-amino-1,3-tiazol-2-yl)acetamid.

Príklad 17

Príprava 3-{{2-(2-acetylamo)-1,3-tiazol-4-yl}amino}-1,3-tiazol-5-yl}amino}-propyl-acetátu

25 Roztok 2-[2-(acetylamo)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-amino-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu (0,5 g, 1,79 mmol), 3-brompropylacetátu (0,4 g, 2,15 mmol), 2,6-lutidinu (0,25 ml, 2,15 mmol) v DMF (10 ml) sa zahrieva na 70 °C počas 72 hodín. Reakčná zmes sa zriedi s vodou, okyslí sa 0,5N HCl a extrahuje sa s CH₂Cl₂. Vodná vrstva sa upraví na pH 7/8 pomocou 0,5N NaOH a extrahuje sa s CH₂Cl₂. Organická vrstva sa premyje soľankou, suší a odparí sa. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagéli použitím zmesi CH₂Cl₂ : MeOH 95 : 5 ako eluentu a získa sa zlúčenina uvedená v názve v 45 % výťažku.

Analogicky sa môžu pripraviť nasledujúce zlúčeniny:

- 30 2-{{2-({2-[2-(acetylamo)-1,3-tiazol-4-yl]acetyl}amino)-1,3-tiazol-5-yl}amino}-etylacetát;
2-{{2-({2-[4-(dimetylamo)fenyl]acetyl}amino)-1,3-tiazol-5-yl}amino}-etylacetát a
2-{{2-({2-[4-(dimetylamo)fenyl]acetyl}amino)-1,3-tiazol-5-yl}amino}-propylacetát.

Príklad 18

35 Príprava 2-[2-(acetylamo)-1,3-tiazol-4-yl]-N-{5-[(3-hydroxypropyl)(metyl)amino]-1,3-tiazol-2-yl}acetamidu

3-[[2-({2-[2-(Acetylamo)-1,3-tiazol-4-yl]acetyl}amino)-1,3-tiazol-5-yl] (metyl) amino]propylacetát (0,5 g, 1,27 mmol) sa rozpustí v metanole (50 ml) a pôsobí sa naň 1N NaOH (1,4 ml, 1,4 mmol) pri teplote okolo 0 °C počas 24 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozpustí v zmesi CH₂Cl₂ a vody. Organická vrstva 40 sa chromatografuje na silikagéli použitím zmesi CH₂Cl₂ 95 : 5 ako eluentu a získa sa zlúčenina uvedená v názve v 40 % výťažku.

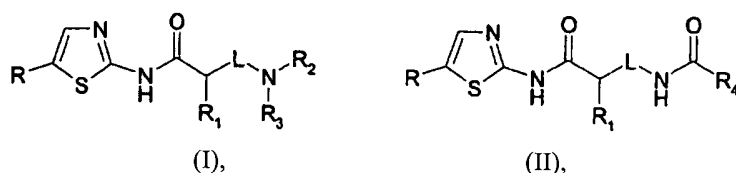
Analogicky sa môžu pripraviť nasledujúce zlúčeniny:

- 45 2-[2-(acetylamo)-1,3-tiazol-4-yl]-N-{5-[(3-hydroxypropyl)amino]-1,3-tiazol-2-yl}acetamid;
2-[2-(acetylamo)-1,3-tiazol-4-yl]-N-{5-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]-1,3-tiazol-2-yl}acetamid;
2-[2-(acetylamo)-1,3-tiazol-4-yl]-N-{5-[(2-hydroxyetyl)amino]-1,3-tiazol-2-yl}acetamid; a
2-[4-(dimetylamo)fenyl]-N-{5-[(2-hydroxyetyl)amino]-1,3-tiazol-2-yl}-acetamid;
2-[4-(dimetylamo)fenyl]-N-{5-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]-1,3-tiazol-2-yl}acetamid;
2-[4-(dimetylamo)fenyl]-N-{5-[(3-hydroxypropyl)(metyl)amino]-1,3-tiazol-2-yl}acetamid; a
2-[4-(dimetylamo)fenyl]-N-{5-[(3-hydroxypropyl)amino]-1,3-tiazol-2-yl}-acetamid.

50 Je zrejmé, že existuje mnoho modifikácií a variácií na základe uvedených techník. Je preto treba uvážiť, že na základe rozsahu priložených nárokov môže byť vynález uskutočňovaný inak, ako je špecificky opísané v tomto dokumente.

55 P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II) na výrobu liečiva na liečenie bunkových proliferčných chorôb, súvisiacich s aktivitou kinázy závislou od zmenených buniek podávaním cicavcovi, ktorý to potrebuje, účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II).



kde

5 L je fenylová skupina alebo 5 až 6-členný aromatický heterocyclus, s jedným alebo viacerými heteroatómami, vybranými zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry;

R je

(i) C₃-C₆ cykloalkylová skupina, prípadne substituovaná C₁-C₆ alkylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom; alebo

10 (ii) C₁-C₆ alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom alebo arylalkylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, kyano, karboxy, hydroxy, nitro, alkyltio, alkoxy, C₁-C₆ alkylu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, aryltio, aryloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, arylalkylamino, hydroxyaminokarbonylu, alkoxyaminokarbonylu, C₂-C₄ alkenylu, C₂-C₄ alkynylu, C₃-C₆cykloalkylu, alkyl-C₃-C₆ cykloalkylu, alkylkarbonylu, arylkarbonylu, arylalkylkarbonylu, alkylsulfonylu, arylsulfonylu, arylalkylsulfonylu, aminosulfonylu, alkylaminosulfonylu, dialkylaminosulfonylu, alkylkarbonylamino, arylalkylkarbonylamino, arylaminosulfonylu, arylalkylaminosulfonylu, arylkarbonylamino, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, arylalkylsulfonylamino, alkoxykarbonylu, aryloxykarbonylu, aminokarbonylu, alkylaminokarbonylu, arylaminokarbonylu, dialkylaminokarbonylu, arylalkylaminokarbonylu, pyrrolidino, morfolino, piperazino, N-alkylpiperazino, N-aryl-

20 piperazino, N-arylalkylpiperazino, piperidino a azabicyklo[3.2.2]nonánu;

R¹ je atóm vodíka alebo C₁-C₄ alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom substituovaná jedným alebo viacerými hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino alebo dialkylaminoskupinami;

R² a R³, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka, cykloalkylová skupina, priama alebo rozvet-

25 vená C₁-C₆ alkylová skupina alebo arylová skupina, ktoré môžu byť prípadne substituované, ako je opísané pre R; alebo

R² a R³ tvoria spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, 4-morfolinyl, 1-piperazinyl, N-alkylpiper-

30 razinyl, N-arylpiperazinyl, N-arylalkylpiperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, 2-oxo-1-pyrrolidinyl, imidazolyl alebo 3-azabicyklo[3.2.2]nonylový kruh;

R⁴ je karboxy, perfluorovaná alkylová skupina, C₂-C₄ alkenylová skupina, C₂-C₄ alkynylová skupina, 2-oxo-

30 pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina alebo C₁-C₆ alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom, alebo arylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná, ako je opísané pre R;

alebo jej farmaceuticky prijateľných solí, za predpokladu, že zlúčenina nie je

2-(4-aminofenyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid,

2-(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid,

35 2-[4-(dimetylamino)-fenyl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid,

N-(5-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(dimetylamino)fenyl]acetamid,

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-(dimetylamino)fenyl)acetamid alebo

2-chlór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamid.

2. Použitie podľa nároku 1, v ktorom bunková proliferačná choroba je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z rakoviny, Alzheimerovej choroby, vírusových infekcií, autoimúnnych chorôb alebo neurodegeneratívnych chorôb.

3. Použitie podľa nároku 2, v ktorom rakovina je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z karcinómu, spinocelulárneho karcinómu, hematopoetických nádorov myeloidnej alebo lymfoidnej línie, nádorov mezenchymálneho pôvodu, nádorov centrálného alebo periférneho nervového systému, melanómu, seminómu, teratocarcinómu, osteosarkómu, xenoderomy pigmentosum, keratocantomu, tyroidnej folikulárnej rakoviny a Kaposiho sarkómu.

4. Použitie podľa nároku 1, v ktorom bunková proliferačná choroba je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z benígnej hyperplázie prostaty, familiálnej adenomatóznej polypózy, neurofibromatózy, psoriázy, proliferácie buniek hladkého svalstva súvisiacej s aterosklerózou, pulmonálnej fibrózy, artritckej glomerulonefritídy a pooperačnej stenózy a restenózy.

5. Použitie podľa nároku 1, v ktorom liečenie poskytuje inhibíciu angiogenézy nádorov a vzniku metastáz.

6. Použitie podľa nároku 1, v ktorom liečenie poskytuje inhibíciu bunkového cyklu a/alebo inhibíciu závislú od cdk/cyklínu.

55 7. Použitie podľa nároku 1, v ktorom sa cicavec ďalej podrobí v prípade potreby režimu radiačnej terapie alebo chemoterapie v kombinácii aspoň s jedným cytostatickým alebo cytotoxickým činidlom.

8. Použitie podľa nároku 1, v ktorom zlúčenina je predstavovaná všeobecným vzorcom (I).

9. Použitie podľa nároku 1, v ktorom zlúčenina je predstavovaná všeobecným vzorcom (II).

10. Použitie podľa nároku 1, v ktorom

L je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, tiazolu, imidazolu, oxazolu, pyrazolu, izoxazolu, tiofenu, pyridínu a pyrimidínu;

R je

(i) C₃-C₆ cykloalkylová skupina, prípadne substituovaná alkylovou skupinou alebo (ii) priama alebo rozvetvená C₁-C₄ alkylová skupina alebo arylalkylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná, ako je uvedené, R¹ je vodík alebo C₁-C₄ alkylová skupina, prípadne substituovaná hydroxy alebo aminoskupinou; alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

11. Použitie podľa nároku 1, v ktorom je zlúčenina vybratá zo skupiny, ktorá pozostáva z

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)akrylamidu;

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)metyl-propánamidu;

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-naftamidu;

15 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)benzamidu;

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

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-pyridinyl)acetamidu;

2,2,3,3,3-pentafluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propánamidu,

2-[(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxooctovej kyseliny;

20 2-fluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu;

2-chlór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu;

2-kyano-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu;

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3-oxo-beta-alanínu;

N¹'-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-malónamidu;

25 4-[(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-4-oxo-butánovej kyseliny];

2-[2-(glykoloylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;

3-hydroxy-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propánamidu;

3-amino-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-propánamidu;

2-amino-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu;

30 4-hydroxy-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)butánamidu;

4-amino-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-butánamidu;

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-metyl-1-piperaziny)acetamidu;

35 2-(4-benzyl-1-piperaziny)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(1-piperidinyl)acetamidu;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[2-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-1,3-tiazol-4-yl]acetamidu;

2-[4-(dimetylamino)fenyl]-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;

40 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(1H-1,2,3,4-tetraazol-1-yl)acetamidu;

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)pyrolidin-karboxamidu;

N¹'-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-sukcínamidu;

45 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propánamidu;

1-acetyl-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-4-piperidinkarboxamidu;

2-[2-(acetylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;

4-chlór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-butánamidu;

N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-metoxo-acetamidu;

50 3,3,3-trifluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propánamidu;

2-(dimetylamino)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(2-{[2-(4-metyl-1-piperaziny)etyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)acetamidu;

N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(2-{[2-(4-metyl-1-piperaziny)etyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)acetamidu;

55 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(2-{[2-(4-morfoliny)etyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)acetamidu;

2-[2-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;

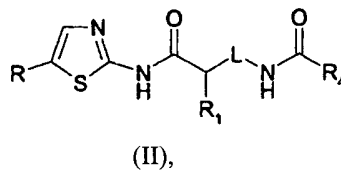
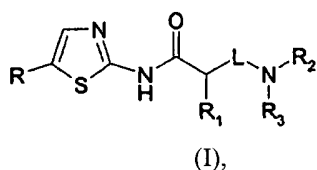
2-[2-[(2,3-dihydroxypropyl)(metyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;

2-(2-{[3-(dimetylamino)-2-hydroxypropyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;

2-[2-[(2-amino-2-oxoetyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;

60 2-(2-{[2-(dimetylamino)-2-oxoetyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;

- 2-[2-(adamantylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 2-[4-(dimetylamino)fenyl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]acetamidu;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(4-morfoliny)fenyl]acetamidu;
 5 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(1-pyrrolidiny)fenyl]acetamidu;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-{{2-(4-metyl-1-piperaziny)etyl}amino}-fenyl)acetamidu;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-{{metyl[2-(4-metyl-1-piperaziny)etyl]amino}-fenyl}acetamidu);
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-{{2-(4-morfoliny)etyl}amino}-fenyl)acetamidu;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-{{metyl[2-(4-morfoliny)etyl]amino}-fenyl}acetamidu);
 10 2-{4-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]fenyl}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 2-{4-[(2,3-dihydroxypropyl)(metyl)amino]fenyl}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu;
 2-(4-{{3-(dimetylamino)-2-hydroxypropyl}amino}fenyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 2-[4-(1-adamantylamino)fenyl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 2-{4-[(2-amino-2-oxoetyl)amino]fenyl}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 15 2-(4-{{2-(dimetylamino)-2-oxoetyl}amino}fenyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu;
 2-[4-(acetylamino)fenyl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}nikotinamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-5-metyl-2-tiofén-karboxamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-5-metyl-2-pyrazín-karboxamidu);
 20 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-5-metyl-4-izoxazol-karboxamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-3,5-dimetyl-4-izoxazolkarboxamidu);
 (dimetylamino)-N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-benzamidu);
 4-(acetylamino)-N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-benzamidu);
 4-(dimetylamino)-N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-benzamidu);
 25 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-1,3-benzodioxol-5-karboxamidu);
 4-(aminosulfonyl)-N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-benzamidu);
 2-chlór-2,2-difluór-N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-acetamidu);
 2-kyano-N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)acetamidu;
 1-acetyl-N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-4-piperidínkarboxamidu);
 30 N'1-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)sukcínamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-2-metoxo-acetamidu);
 3,3,3-trifluór-N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-propánamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-2-fenylacetamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-2-metoxo-2-fenyl-acetamidu);
 35 2-[4-(dimetylamino)fenyl]-N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-fenyl)acetamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-2-(3-pyridiny)l)-acetamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-2-(3-tienyl)-acetamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl}-2-[5-(1-pyrrolidiny)-2H-1,2,3,4-tetraazol-2-yl]acetamidu);
 40 2-cyklopropyl-N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-5-metyl-2-pyrazínkarboxamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-propynamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3,3-dimetylbutánamidu);
 45 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3-metyl-2-buténamidu);
 3-cyklopentyl-N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propánamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-tienyl)acetamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-pyridiny)l)acetamidu);
 2,2,2-trifluór-N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu);
 50 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3-(2-tienyl)propánamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-(4-pyridiny)l-sulfanyl)acetamidu);
 N-(4-{{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-pyridiny)l)-1,3-tiazol-4-karboxamidu);
 2-[2-(acetylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu);
 55 N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(dimetylamino)fenyl]acetamidu a ich farmaceuticky prijateľných solí.
 12. Použitie podľa nároku 1, v ktorom cicavec je človek.
 13. 2-Amino-1,3-tiazolový derivát, predstavovaný všeobecným vzorcom (I) alebo (II)



kde

5 L je fenylová skupina alebo 5 až 6-členný aromatický heterocyclus, s jedným alebo viacerými heteroatómami, vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z dusíka, kyslíka a síry;

R je

(i) C₃-C₆ cykloalkylová skupina, prípadne substituovaná C₁-C₆ alkylovou skupinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom; alebo

10 (ii) C₁-C₆ alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom alebo arylalkylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, kyano, karboxy, hydroxy, nitro, alkyltio, alkoxy, C₁-C₆ alkylu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, aryltio, aryloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, arylamino, arylalkylamino, hydroxyaminokarbonylu, alkoxyaminokarbonylu, C₂-C₄ alkenylu, C₂-C₄ alkinylu, C₃-C₆cykloalkylu, alkyl-C₃-C₆ cykloalkylu, alkylkarbonylu, arylkarbonylu, arylalkylkarbonylu, alkylsulfonylu, arylsulfonylu, arylalkylsulfonylu, aminosulfonylu, alkylaminosulfonylu, arylaminosulfonylu, dialkylaminosulfonylu, alkylkarbonylamino, arylalkylaminosulfonylu, arylkarbonylamino, arylalkylkarbonylamino, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, arylalkylsulfonylamino, alkoxykarbonylu, aryloxykarbonylu, aminokarbonylu, alkylaminokarbonylu, arylaminokarbonylu, dialkylaminokarbonylu, arylaminokarbonylu, arylalkylaminokarbonylu, pyrrolidino, morfolino, piperazino, N-alkylpiperazino, N-arylpiperazino, N-arylalkylpiperazino, piperidino a azabicyklo[3.2.2]nonánových substituentov;

R¹ je atóm vodíka alebo C₁-C₄ alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom prípadne substituovaná jedným alebo viacerými hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino alebo dialkylaminovými skupinami;

25 R² a R³, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka, cykloalkylová skupina, priama alebo rozvetvená C₁-C₆ alkylová skupina alebo arylová skupina, ktoré sú prípadne substituované, ako je opísané pre R; alebo

R² a R³ tvoria spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú naviazané, 4-morfolinyl, 1-piperazinyl, N-alkylpiperazinyl, N-arylpiperazinyl, N-arylalkylpiperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, 2-oxo-1-pyrrolidinyl, imidazolyl alebo 3-azabicyklo[3.2.2]nonylový kruh;

30 R⁴ je karboxy, perfluórovaná alkylová skupina, C₂-C₄ alkenylová skupina, C₂-C₄ alkinylová skupina, 2-oxopyrrolidinový skupina, piperidinový skupina alebo C₁-C₆ alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom alebo arylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná, ako je opísané pre R;

alebo jeho farmaceuticky prijateľné soli, za predpokladu, že zlúčenina nie je

35 2-(4-aminofenyl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid,
2-(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid,
2-[4-(dimetylamino)-fenyl]-N-(5-izobutyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamid,
N-(5-benzyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(dimetylamino)fenyl]acetamid,
N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-(dimetylamino)fenyl)acetamid alebo
2-chlór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamid.

40 14. 2-Amino-1,3-tiazolový derivát podľa nároku 13, ktorý je predstavovaný všeobecným vzorcom (I).

15. 2-Amino-1,3-tiazolový derivát podľa nároku 13, ktorý je predstavovaný všeobecným vzorcom (II).

16. 2-Amino-1,3-tiazolový derivát, podľa nároku 13, kde L je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z fenyly, tiazolu, imidazolu, oxazolu, pyrazolu, izoxazolu, tiofénu, pyridínu a pyrimidínu;

R je

45 (i) C₃-C₆ cykloalkylová skupina, prípadne substituovaná alkylovou skupinou alebo (ii) priama alebo rozvetvená C₁-C₄ alkylová skupina alebo arylalkylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná, ako je opísané,

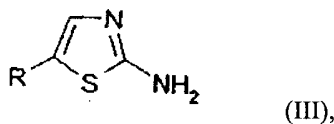
R¹ je vodík alebo C₁-C₄ alkylová skupina, prípadne substituovaná hydroxy alebo aminoskupinou; alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

17. 2-Amino-1,3-tiazolový derivát podľa nároku 13, ktorý je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z

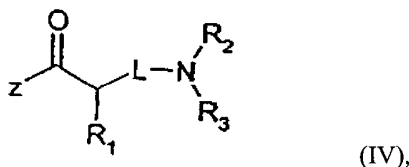
50 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)akrylamidu;
N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-naftamidu;
N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-benzamidu;
N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-fenylacetamidu;
55 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-pyridinyl)acetamidu;
2,2,3,3,3-pentafluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propánamidu;

- 2-[(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxooctovej kyseliny;
 2-fluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu;
 2-chlór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu;
 2-kyano-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu;
 5 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3-oxo-beta-alanínu;
 N'1'-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-malónamidu;
 4-[(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-4-oxo-butánovej kyseliny;
 2-[2-(glykoloylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 3-hydroxy-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propánamidu;
 10 3-amino-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-propánamidu;
 2-amino-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu;
 4-hydroxy-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)butánamidu;
 4-amino-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-butánamidu;
 15 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-metyl-1-piperaziny)acetami-
 du;
 2-(4-benzyl-1-piperaziny)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetami-
 du;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(1-piperidiny)acetamidu;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[2-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-1,3-tiazol-4-yl]-acetamidu;
 20 2-[4-(dimetylamino)feny]-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetami-
 du;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(1H-1,2,3,4-tetraazol-1-yl)acet-
 amidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-pyrolidin-karboxamidu;
 25 N'1'-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-sukcínamidu;
 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propán-
 amidu;
 1-acetyl-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-4-piperidínkarboxamidu;
 2-[2-(acetylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 30 4-chlór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-butánamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-metoxo-acetamidu;
 3,3,3-trifluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propánamidu;
 2-(dimetylamino)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(2-{[2-(4-metyl-1-piperaziny)etyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)acetamidu;
 35 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(2-{metyl[2-(4-metyl-1-piperaziny)etyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)acetamidu;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(2-{[2-(4-morfoliny)etyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)acetamidu;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(2-{metyl[2-(4-morfoliny)etyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)acetamidu;
 2-{2-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 2-{2-[(2,3-dihydroxypropyl)(metyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 40 2-(2-{[3-(dimetylamino)-2-hydroxypropyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 2-{2-[(2-amino-2-oxoetyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu;
 2-(2-{[2-(dimetylamino)-2-oxoetyl]amino}-1,3-tiazol-4-yl)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 2-[2-(adamantylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 2-[4-(dimetylamino)feny]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 45 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(4-metyl-1-piperaziny)feny]acetamidu;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(4-morfoliny)feny]acetamidu;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(1-pyrrolidiny)feny]acetamidu;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-{[2-(4-metyl-1-piperaziny)etyl]amino}-feny)acetamidu;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-{metyl[2-(4-metyl-1-piperaziny)etyl]amino}-feny)acetamidu;
 50 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-{[2-(4-morfoliny)etyl]amino}feny)-acetamidu;
 N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-(4-{metyl[2-(4-morfoliny)etyl]amino}-feny)acetamid;
 2-{4-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]feny}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 2-{4-[(2,3-dihydroxypropyl)(metyl)amino]feny}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu;
 2-(4-{[3-(dimetylamino)-2-hydroxypropyl]amino}feny)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 55 2-[4-(1-adamantylamino)feny]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 2-{4-[(2-amino-2-oxoetyl)amino]feny}-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 2-(4-{[2-(dimetylamino)-2-oxoetyl]amino}feny)-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-acetamidu;
 2-[4-(acetylamino)feny]-N-(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)nikotinamidu;
 60 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}feny)-5-metyl-2-tiofen-karboxamidu;

- N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-5-metyl-2-pyrazin-karboxamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-5-metyl-4-izoxazol-karboxamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-3,5-dimetyl-4-izoxazolkarboxamidu;
 (dimetylamino)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-benzamidu;
 5 4-(acetylamino)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-benzamidu;
 4-(dimetylamino)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-benzamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-1,3-benzodioxol-5-karboxamidu;
 4-(aminosulfonyl)-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-benzamidu;
 2-chlór-2,2-difluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-acetamidu;
 10 2-kyano-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)acetamidu;
 1-acetyl-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-4-piperidinkarboxamidu;
 N¹-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)sukcinamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-2-metoxo-acetamidu;
 3,3,3-trifluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-propánamidu;
 15 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-2-fenylacetamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-2-metoxo-2-fenyl-acetamidu;
 2-[4-(dimetylamino)fenyl]-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)acetamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-2-(3-pyridinyl)acetamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-2-(3-tienyl)acetamidu;
 20 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}fenyl)-2-[5-(1-pyrrolidinyl)-2H-1,2,3,4-tetraazol-2-yl]acetamidu;
 2-cyklopropyl-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-5-metyl-2-pyrazínkarboxamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-5-metyl-2-propynamidu;
 25 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3,3-dimetylbutánamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3-metyl-2-buténamidu;
 3-cyklopentyl-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)propánamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-tienyl)acetamidu;
 30 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-pyridinyl)acetamidu;
 2,2,2-trifluór-N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-3-(2-tienyl)propánamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-(4-pyridinylsulfonyl)acetamidu;
 N-(4-{2-[(5-izopropyl-1,3-tiazol-2-yl)amino]-2-oxoetyl}-1,3-tiazol-2-yl)-2-(3-pyridinyl)-1,3-tiazol-4-karboxamidu;
 35 2-[2-(acetylamino)-1,3-tiazol-4-yl]-N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)acetamidu;
 N-(5-cyklopropyl-1,3-tiazol-2-yl)-2-[4-(dimetylamino)fenyl]acetamidu
 a jeho farmaceuticky prijateľné soli.
18. Spôsob prípravy 2-amino-1,3-tiazolového derivátu podľa nároku 13 alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa reakciu zlučieniny všeobecného vzorca (III):



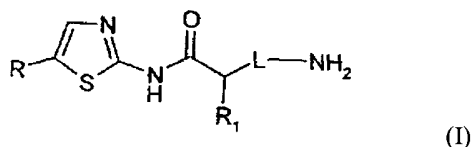
- 45 a zlučieniny všeobecného vzorca (IV):



- 50 kde R, L, R¹, R² a R³ majú význam uvedený v nároku 13 a Z je hydroxy alebo vhodná odštepujúca sa skupina, za získania zlučieniny všeobecného vzorca (I), kde R, L, R¹, R² a R³ majú význam uvedený v nároku 13.

19. Spôsob prípravy 2-amino-1,3-tiazolového derivátu podľa nároku 13 alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa:

reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (I):



5 so zlúčeninou všeobecného vzorca (V):



kde

10 R, R¹, L a R⁴ majú význam uvedený v nároku 13 a
X je hydroxy alebo vhodná odštepujúca sa skupina,
za vzniku 2-amino-1,3-tiazolového derivátu predstavovaného všeobecným vzorcom (II), kde R, L, R¹ a R⁴
majú význam uvedený v nároku 13.

15 20. Spôsob prípravy 2-amino-1,3-tiazolového derivátu podľa nároku 13 alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa reakciu 2-amino-1,3-tiazolového derivátu všeobecného vzorca (I), kde oba alebo aspoň jeden z R² a R³ je atóm vodíka, so zlúčeninou všeobecného vzorca (VI):



20

kde R¹ má významy R² alebo R³, ale iné ako vodík a
Y je vhodná odštepujúca sa skupina,

25 za vzniku 2-amino-1,3-tiazolového derivátu všeobecného vzorca (I), kde obe alebo aspoň jedno z R² a R³ je iné ako vodík; a prípadne sa 2-amino-1,3-tiazolový derivát predstavovaný všeobecným vzorcom (I) alebo (II) pretransformuje na iný 2-amino-1,3-tiazolový derivát predstavovaný všeobecným vzorcom (I) alebo (II) a/alebo na jeho soľ.

21. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 2-amino-1,3-tiazolový derivát podľa nároku 13 a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič a/alebo riedidlo.

30 22. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, kde R je nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl alebo arylalkyl.

23. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, kde R je izopropyl alebo cyklopropyl.

24. Použitie podľa nárokov 22 alebo 23, kde R je izopropyl.

25. 2-Amino-1,3-tiazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 13 až 16, kde R je nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl alebo aralkyl.

35 26. 2-Amino-1,3-tiazolový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 13 až 16, kde R je nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl alebo aralkyl.

27. 2-Amino-1,3-tiazolový derivát podľa nároku 25 alebo 26, kde R je izopropyl.

40

Koniec dokumentu