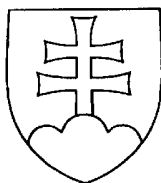


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **2. 6. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/137 810**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **4. 6. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 1. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/US00/15188**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO00/75120**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1730-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D277/38,
C07D277/62,
C07D417/04,
C07D417/14,
C07F 9/6539,
A61K 31/426,
A61K 31/427,
A61P 35/00**

(71) Prihlasovateľ: **AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., La Jolla, CA, US;**

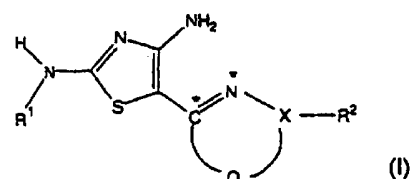
(72) Pôvodca: **Chu Shao Song, Encinitas, CA, US;
Alegria Larry Andrew, San Diego, CA, US;
Bender Steven Lee, Oceanside, CA, US;
Benedict Suzanne Pritchett, Carlsbad, CA, US;
Borchardt Allen J., San Diego, CA, US;
Kania Robert Steven, San Diego, CA, US;
Nambu Mitchell David, San Diego, CA, US;
Tempczyk-Russell Anna Marie, San Diego, CA, US;
Sarshar Sepehr, Cardiff by The Sea, CA, US;
Bhumralkar Dilip, San Diego, CA, US;
Peng Zhengwei, San Diego, CA, US;
Yang Yi Michelle, San Diego, CA, US;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Tiazolové zlúčeniny a farmaceutické zmesi na inhibíciu proteínkináz a na metódy ich využívania**

(57) Anotácia:

Popísané sú diaminotiazolové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré modulujú a/alebo inhibujú aktivitu určitých proteínkináz. Tieto zlúčeniny a farmaceutické kompozície, v ktorých sú zlúčeniny obsiahnuté, sú schopné mediovať signálnu transdukcii tyrozínkinázy s výsledkom modulácie a/alebo inhibície neželanej bunkovej proliferácie. Ďalej je opisované terapeutické alebo profylaktické použitie farmaceutických kompozícií s obsahom uvedených zlúčenín a metódy liečby rakoviny, ako aj ochorení spojených s nežiaducou angiogenezou a/alebo bunkovou proliferáciou, ako sú napr. diabetická retinopatia, neovaskulárny glaukóm, reumatoidná artritída a psoriáza.



Tiazolové zlúčeniny a farmaceutické zmesi na inhibíciu proteínkináz a na metódy ich využívania

Táto žiadosť si nárokuje výhody z predbežnej prihlášky U.S.Provisional Patent Application č. 60/137, 810 zaregistrovanej 4. júna 1999.

Oblasť techniky

Tento vynález je zameraný na diaminotiazolové zlúčeniny, ktoré modulujú a/alebo inhibujú aktivitu určitých proteínkináz a na farmaceutické zmesi, ktoré obsahujú takéto zlúčeniny. Vynález sa takisto zameriava na terapeutické a profylaktické použitie takýchto zlúčenín a zmesí a metód liečenia rakoviny, ako aj

10 iných štádií choroby spojených s nechcenou angiogenezou a/alebo bunkovou proliferáciou podaním efektívneho množstva takýchto zlúčenín.

Doterajší stav techniky

Proteínkinázy sú rodinou enzýmov, ktoré katalyzujú fosforyláciu hydroxyskupín špecifických tyrozínových, serínových alebo treonínových reziduí v proteínoch.

15 Takáto fosforylácia dramaticky narušuje funkciu proteínu a takto sa proteínkinázy stávajú jadrom regulácie širokej palety bunkových procesov, vrátane metabolizmu, bunkovej proliferácie, bunkovej diferenciácie a bunkového prežitia. Z mnohých rôznych celulárnych funkcií, v ktorých je aktivita proteínkináz známa, niektoré procesy predstavujú atraktívne

20 ciele na terapeutický zásah v určitom štádiu choroby. Dva príklady sú angiogenéza a regulácia bunkového cyklu, v ktorých proteínkinázy hrajú kľúčovú úlohu; tieto procesy sú podstatné pre rast tuhých nádorov, ako aj iných chorôb.

Angiogenéza je mechanizmus, v ktorom sa nové kapiláry formujú z existujúcich ciev. Ak je to nevyhnutné, cievny systém má potenciál vytvárať novú sieť kapilár, aby

udržal správnu funkciu tkanív a orgánov. Napriek tomu je v dospelosti angiogenéza dosť limitovaná – vyskytuje sa iba v procese hojenia rán a neovaskularizácii endometria počas menštruácie. Pozri Merenmies a kol., *Cell Growth & Differentiation*, 8,3-10 (1997). Na druhej strane je nechcená angiogenéza charakteristickou črtou niektorých chorôb, ako sú

5 retinopatie, psoriázy, reumatoidná artritída, vekom spôsobená makulárna degenerácia (AMD) a rakovina (tuhé nádory). Folkman, *Nature Med.*, 1, 27–31 (1995). Proteínkinázy, pri ktorých sa pozorovalo zapojenie do angiogenetického procesu zahŕňajú troch členov receptora rastového faktora tyrozínkinázovej rodiny: VEGF-R2 (receptor 2 vaskulárneho endoteliálneho faktora, tiež známeho ako KDR (kinázový vpravený doménový receptor)

10 a ako FLK-1); FGF-R (receptor fibroblastového rastového faktora); a TEK (takisto známy ako Tie-2).

VEGF-R2, ktorý sa prejavuje iba na endoteliálnych bunkách, viaže účinný angiogenetický rastový faktor VEGF a sprostredkúva následnú signalizačnú transdukciu pomocou aktivácie jeho intracelulárnej kinázovej aktivity. Preto sa očakáva, že priama

15 inhibícia kinázovej aktivity VEGF-R2 vyústi do redukcie angiogenézy aj v prítomnosti exogénneho VEGF (pozri Strawn a kol. *Cancer research*, 56, 3540-3545 (1996), ako sa preukázalo pri mutantoch VEGF-R2, ktoré neuspeli pri prenose signálnej transdukcie. Millauer a kol., *Cancer Research*, 56, 1615-1620 (1996). Okrem toho VEGF-R2 nejaví

žiadnu funkciu v dospelosti okrem sprostredkovania angiogenetickej aktivity VEGF. Preto

20 by sa dalo očakávať od selektívneho inhibítora kinázovej aktivity VEGF-R2, že bude vykazovať malú toxicitu.

Podobne FGF-R viaže angiogenetický rastový faktor aFGF a bFGF a sprostredkúva následnú intracelulárnu signalizačnú transdukciu. Donedávna sa navrhovalo, že taký

rastový faktor ako bFGF môže hrať kľúčovú úlohu v indukcii angiogenézy pri tuhých nádoroch, ktoré dosiahli určitú veľkosť. Yoshiji a kol., *Cancer research*, 57, 3924-3928 (1997). Na rozdiel od VEGF-R2 sa však FGF-R prejavuje v množstve rôznych bunkových typov po celom tele a môže, alebo nemusí, hrať dôležitú rolu v iných normálnych fyziologických procesoch v dospelosti. Avšak bola popísaná blokáda bFGF-indukovanej angiogenézy u myši bez aparentnej toxicity pri systematickom podávaní nízkomolekulového inhibítora kinázovej aktivity FGF-R. Mohammadi a kol., *EMBO Journal*, 17, 5896-5904 (1998).

TEK (takisto známy ako Tie-2) je ďalším receptorom tyrozinkinázy, ktorý sa prejavuje iba na endoteliálnych bunkách, pri ktorých sa ukázalo, že hrajú rolu v angiogenéze. Väzba faktora angiopoetín-1 ústi do autofosforylácie kinázovej domény a do signálneho transdukčného procesu, ktorý sa javí ako sprostredkovateľ interakcie endoteliálnych buniek s periendoteliálnymi podpornými bunkami, a tým napomáha maturácii novosformovaných krvných ciev. Na druhej strane faktor angiopoetín-2 sa javí ako antagonista v činnosti angiopoetínu-1 na TEK alebo v narušenej angiogenéze. Maisonpierre a kol., *Science*, 277, 55-60 (1997).

Navrhlo sa, ako výsledok hore popísaných vývojov, liečiť angiogénzu použitím zlúčenín inhibujúcich kinázovú aktivitu VEGF-R2, FGF-R a/alebo TEK. Napríklad WIPO Medzinárodná publikácia číslo WO 97/34876 odhaľuje určité cinolínové deriváty, ktoré sú inhibítormi VEGF-R2, a ktoré sa môžu využiť na liečbu chorobných stavov spojených s abnormálnou angiogénzou a/alebo vzrastajúcou vaskulárnou permeabilitou, ako sú rakovina, diabetes, psoriáza, reumatoidná artritída, Kaposiho sarkóm, hemangióm, akútne

a chronické nefropatie, atherom, arteriálna restinóza, autoimúnne choroby, akútna inflamácia a očné choroby so sietnicovou cievnu proliferáciou.

Proteínkinázy okrem svojej úlohy v angiogenéze hrajú dôležitú rolu v kontrole bunkového cyklu. Nekontrolovaná bunková proliferácia je znakom rakoviny. Bunková proliferácia sa v odpovedi na rôzne stimuly prejavuje dereguláciou cyklu delenia buniek – čo je proces, ktorým sa bunky množia a delia. Je charakteristické, že tumorové bunky majú poškodené gény, ktoré priamo alebo nepriamo regulujú postup počas cyklu delenia buniek.

Cyklín-závislé kinázy (CDK) sú serín-treonín proteínové kinázy, ktoré hrajú kľúčové úlohy v regulovaní tranzície medzi odlišnými fázami bunkového cyklu. Pozri články zhromaždené v *Science*, 274, 1643-1677 (1966). CDK komplexy sa formujú počas spájania regulátorovej cyklínovej subjednotky (t.j. cyklín A, B1, B2, D1, D2, D3 a E) a katalytickej kinázovej subjednotky (t.j., cdc2 (CDK1) CDK2, CDK4, CDK5 a CDK6). Ako naznačuje názov, CDK vykazujú absolútnu závislosť na cyklínovej subjednotke, aby fosforilovali ich cieľové substráty a aby iné kinázové/cyklínové párové funkcie regulovali postup počas špecifických fáz bunkového cyklu.

Komplex CDK4 s D cyklínmi hrá významnú úlohu v iniciovaní cyklu delenia buniek od štádia odpočinku alebo pokoja ku štádiu, v ktorom sa bunky stávajú schopnými bunkového delenia. Tento postup podlieha rôznym rastovým regulačným mechanizmom – negatívnym aj pozitívnym. Aberácie tohto kontrolného systému, najmä tie, ktoré vplyvajú na funkciu CDK4, boli implikované pri zdokonaľovaní buniek do vysoko proliferatívneho štádia, ktoré charakterizuje malignity, predovšetkým familiárne melanómy, ezofageálne karcinómy a rakovinu pankreasu. Pozri Kamb, *Trends in Genetics*, 11, 136-140 (1995); Kamb a kol., *Science*, 264, 436-440 (1994).

Použitie zlúčenín ako antiproliferatívnych terapeutických agensov, ktoré inhibujú CDK, je predmetom niekoľkých patentovaných publikácií. Napríklad U.S. Patent číslo 5,621,082 pre Xiong-a a kol. - ukazuje v nukleovej kyseline zakódovaný inhibítor CDK6 a Európska patentová publikácia číslo 0 666 270 A2 popisuje peptidy a peptidové
5 mimetiká, ktoré účinkujú ako inhibítory CDK1 a CDK2. WIPO Medzinárodná publikácia číslo WO 97/16447 odhaľuje analógy chromónov, ktoré sú inhibítormi cyklín-dependentných kináz, najmä pri CDK/cyklínkomplexoch, ako je CDK4/cyklín D1, ktorá sa môže využiť na inhibovanie nadmernej alebo abnormálnej bunkovej proliferácie, a teda aj na liečenie rakoviny. WIPO Medzinárodná publikácia číslo WO 99/21845 popisuje 4-
10 aminotiazolové deriváty, ktoré sú použiteľné ako CDK inhibítory.

Predsa je stále potreba nízkomolekulových látiek, ktoré sa dajú ľahko syntetizovať a sú účinné v inhibícii jedného alebo viacerých CDK alebo CDK/cyklínových komplexov. Pretože CDK4 môže slúžiť ako základný aktivátor bunkového delenia vo väčšine buniek a komplexy CDK4 a D-typové cyklíny riadia skorú G₁ fázu bunkového cyklu, sú teda
15 potrebné efektívne inhibítory CDK4 a odtiaľ D-typové cyklínové komplexy na liečenie jedného alebo viacerých typov tumorov. Takisto hlavná úloha cyklínovej E/CDK2 a cyklínovej B/CDK1 kinázy v G₁/S fáze a G₂/M mutácii ponúka ďalšie ciele na terapeutický zásah v potlačovaní deregulovaného vývoja bunkového cyklu pri rakovine.

Iná proteínkináza - CHK1 hrá dôležitú úlohu ako kontrolný bod vo vývoji
20 bunkového cyklu. Kontrolné body sú kontrolné systémy, ktoré koordinujú vývoj bunkového cyklu ovplyvňovaním formovania, aktivácie a následnej inaktivácie cyklín-dependentných kináz. Kontrolné body zamedzujú vývoju bunkového cyklu v nevhodných okamihoch, udržiavajú metabolickú rovnováhu buniek pokiaľ je bunka zastavená

a v niektorých prípadoch môžu indukovať apoptózu (programovanú bunkovú smrť), ak to nevyhovelo požiadavkám kontrolného bodu. Pozri O'Connor, *Cancer Surveys* 29, 151-182 (1997); Nurse, *Cell*, 91, 865-867 (1997); Hartwell a kol., *Science*, 266, 1821-1828 (1994); Hartwell a kol., *Science*, 246, 629 – 634 (1989).

- 5 Jedna séria kontrolných bodov monitoruje integritu genómu - po zistení poškodenia DNA tieto „Kontrolné body poškodenia DNA“ blokujú vývoj bunkového cyklu vo fázach G1 a G2 a pomalý vývoj počas S fázy. O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182 (1997); Hartwell a kol., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). Táto funkcia umožňuje reparačným procesom DNA kompletizovať svoje úlohy pred replikáciou genómu a
- 10 následné delenie tohto genetického materiálu sa uskutočňuje v nových dcérskych bunkách. Najbežnejší mutovaný gén pri ľudskej rakovine – p53 tumor-supresorový gén – produkuje proteín kontrolného bodu poškodenia DNA, ktorý blokuje vývoj bunkového cyklu v G1 fáze a/alebo indukuje apoptózu (programovaná bunková smrť), ktorá nasleduje po poškodení DNA. Hartwell a kol., *Science*, 266, 1821 – 1828 (1994). Ukázalo sa tiež, že
- 15 p53 tumorový supresor zintenzívňuje účinok kontrolného bodu poškodenia DNA vo fáze G2 bunkového cyklu. Pozri Bunz a kol., *Science*, 282, 1497 – 1501 (1998); Winters a kol., *Oncogene*, 17, 673 – 684 (1998); Thompson, *Oncogene*, 15, 3025 – 3035 (1997).

- Keďže sa tumorovému supresoru p53 prisúdila ústredná úloha pri humánnej rakovine, aktívne sa hľadali terapeutické zásahy, ktoré využívajú citlivé miesta v p53
- 20 defektnej rakovine. Jedno citlivé miesto, ktoré sa objavilo, je v činnosti kontrolného bodu G₂ v p53 defektných rakovinových bunkách. Rakovinové bunky, keďže nemajú G1 kontrolný bod, sú mimoriadne prístupné zrušeniu poslednej zostávajúcej bariéry, ktorá ich chráni pred rakovinovými smrtiacimi účinkami agensov poškodzujúcich DNA-

kontrolného bodu G2. Kontrolný bod G2 je regulovaný kontrolným systémom, ktorý sa zachoval od kvasiniek po človeka. Dôležitá v tomto zachovanom systéme je kináza CHK1, ktorá transdukuje signály zo senzorového komplexu poškodzujúceho DNA, aby inhibovala aktiváciu cyklín B/Cdc2 kinázy, ktorá podporuje mitotický vstup. Pozri Peng a kol.,

5 *Science*, 277, 1501 – 1505 (1997); Sanchez a kol., *Science*, 277, 1497 – 1501 (1997).

Inaktivácia CHK 1 bola pozorovaná aj pri zrušení prerušení G2, indukovanom poškodenou DNA, ktorá je spôsobená buď antirakovinovými agensami alebo endogénnym poškodením DNA, a takisto vyúsťuje do prednostného usmrtenia nasledujúcich defektných buniek

s kontrolným bodom. Pozri Nurse, *Cell*, 91, 865 – 867 (1997); Weinert, *Science*, 277, 1450

10 – 1451 (1997); Walworth a kol., *Nature*, 363, 368 – 371 (1993); Al-Khodairy a kol.,

Molec. Biol. Cell, 5, 147 – 160 (1994).

Selektívna manipulácia kontroly „kontrolného bodu“ v rakovinových bunkách by mohla poskytnúť široké využitie v rakovinových chemoterapeutických

a rádioterapeutických režimoch; možno ponúka aj bežnú charakteristiku ľudskej

15 rakovinovej „genómovej nestability“, využiteľnej ako selektívny základ na deštrukciu

rakovinových buniek. Množstvo faktorov určuje CHK1 ako hlavný cieľ v kontrole

„Kontrolného bodu poškodenia DNA“. Objasnenie tejto a funkčne príbuzných kináz ako je

Cds1/CHK2, ktorá bola nedávno objavená na spoluprácu s CHK1 v regulovaní S fázy

vývoja (pozri Zeng a kol., *Nature*, 395, 507 – 510, /1998); Matsuoka, *Science*, 282, 1893 –

20 1897 (1998))– by mohlo stanoviť nové hodnotné terapeutické entity na liečbu rakoviny.

Integrinový receptor, ktorý sa viaže na ECM, iniciuje intracelulárne signály

sprostredkované FAK (Fokálna adhézna kináza), ktorá je zapojená v bunkovej motilite,

bunkovej preoliferácii a prežívaní. Nadmerné prejavovanie sa FAK pri ľudskej rakovine je

implikované v tumorogénnom a metastatickom potenciáli vďaka jeho role v integrinovom sprostredkovaní signálnej cesty.

Tyrozínkinázy môžu byť receptorovým typom (s extracelulárnou, transmembránovou intracelulárnou doménou) alebo nereceptorovým typom (je výlučne intracelulárny).

Prinajmenšom jedna z nereceptorových proteínových tyrozínkináz – menovite LCK - je pravdepodobne v T-bunkách sprostredkovateľom transdukcie signálu z interakcie povrchovobunkového proteínu (Cd4) s antigénom anti-Cd4 s priečnou väzbou. Detailnejšia diskusia o nereceptorových tyrozínkinázach je podaná v – Bolen, *Oncogene*, 8, 2025 – 2031 (1993) – a je zahrnutá v tejto listine v referenciách.

Okrem proteínkináz identifikovaných vyššie, sa iné proteínkinázy považovali za terapeutické ciele a informácie o inhibítoroch proteínkináz sú podané v množstve publikácií, ako v nasledujúcom prehľade: McMahon a kol, *Oncologist*, 5, 3-10 (2000); Holash a kol., *Oncogene*, 18, 5356-62 (1999); Thomas a kol., *J. Biol. Chem.*, 274, 36684-92 (1999); Cohen, *Curr. Op. Chem. Biol.*, 3, 459-65 (1999); Klohs a kol., *Curr. Op. Chem. Biol.*, 10, 544-49 (1999); McMahon a kol., *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 1, 131-146 (1998); Strawn a kol., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7, 553-573 (1998). WIPO Medzinárodná publikácia WO 00/18761 odhaľuje určité substituované 3-cyanokinolíny ako proteínkinázové inhibítory. Znalci chápu, že je žiadúce, aby proteínkinázy mali vysokú afinitu k cieľovej kináze, ako aj vysokú selektivitu proti iným proteínkinázam.

Podstata vynálezu

Predstavovaný vynález súvisí so zlúčeninami, ktoré spadajú do nižšie uvedenej Formuly I, ktorá moduluje a/alebo inhibuje aktivitu proteínkináz; takisto spadajú pod farmaceuticky akceptovateľné prodrogy, farmaceuticky aktívne metabolity

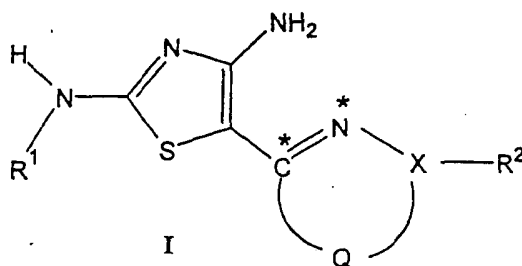
5 a farmaceuticky akceptovateľné soli (také zlúčeniny, prodrogy, metabolity a soli sú spoločne zaradené ako „agenty“). Vynález sa sústreďuje na farmaceutické zmesi, ktoré obsahujú takéto agenty, a ich terapeutické využitie v liečbe chorôb, ako je rakovina a iné choroby, prostredníctvom kinázovej aktivity. Ďalej je zameraný na iné chorobné stavy spojené s nechcenou angiogenezou a/alebo bunkovou proliferáciou, ako sú

10 diabetická retinopatia, neovaskulárny glaukóm, reumatoidná artritída a psoriáza. Vynález sa týka aj metód modulovania a/alebo inhibovania kinázovej aktivity spojenej s komplexami VEGF-R, FGF-R, CDK a s TEK, CHK1, LCK, FAK.

V jednom všeobecnom ohľade sa vynález týka proteínkinázových inhibítorov

Formuly I:

15



v ktorej:

R^1 je vodík, a substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl alebo skupina formuly R^6 -CO alebo R^6 -CS, kde R^6 je

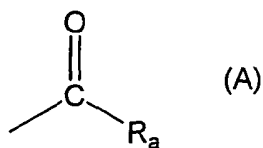
20 substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, alkenyl, aryl,

heteroaryl, alkoxy alebo N-R⁷R⁸; kde R⁷R⁸ je každý nezávisle vodík alebo

substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl alebo heteroaryl;

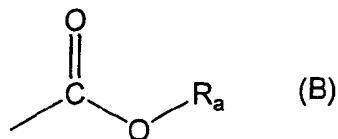
R² je hydroxy, halo, cyano alebo nitro alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl alebo

5 Skupina Formuly (A)



kde R_a je vodík, alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl alebo

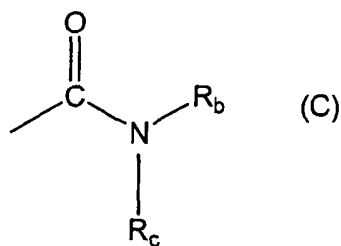
skupina formuly (B)



10

kde R_a je vodík, alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl alebo

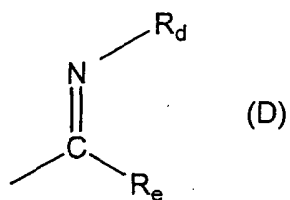
skupina formuly (C)



15 kde R_b a R_c sú nezávislo vodík, alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl

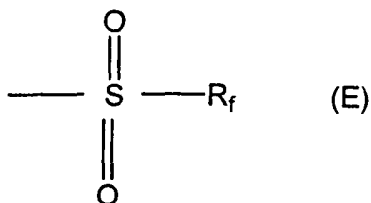
alebo

skupina formuly (D)

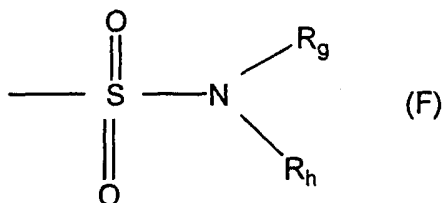


kde R_d je vodík, alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino alebo acylamino a R_e je vodík, alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, amino, alkylamino alebo dialkylamino alebo

5 skupina formuly (E)

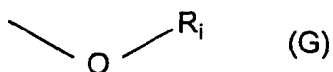


kde R_f je alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl alebo skupina formuly (F)



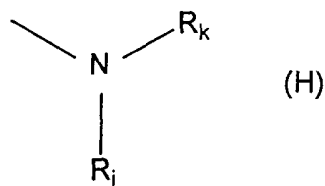
10 kde R_g a R_h sú každý nezávisle vodík, alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl alebo

skupina formuly (G)



15 kde R_i je alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl alebo skupina formuly (A), formuly (B), formuly (C), formuly (H) alebo formuly (I) ako je tu definované alebo

skupina formuly (H)

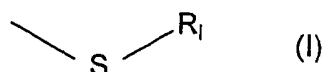


kde R_j je vodík, alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxy, alkoxy,

amino alebo skupina formuly (A), formuly (B), formuly (C) alebo formuly (D) ako je tu

5 definované a R_k je vodík, alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl alebo skupina formuly (A), formuly (B), formuly (C), formuly (D), formuly (E) alebo formuly (F) ako je tu definované alebo

skupina formuly (I)



10 kde R_l je vodík, alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl alebo skupina formuly (C) ako je tu definované,

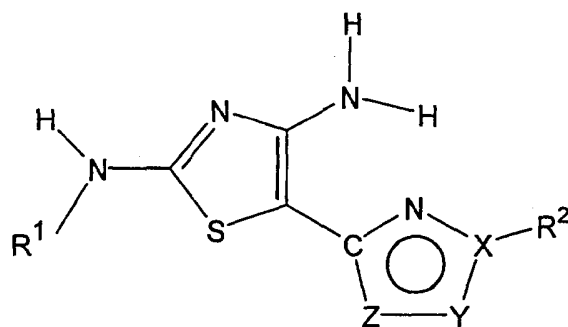
alebo R^2 je substituovaný alebo nesubstituovaný cykloalkyl, heterocykloalkyl alebo aryl, ktorý je zlúčený s Q;

X je C alebo N; a

15 Q je divalentný radikál, ktorý má 2 alebo 3 prstencové atómy (sformované do prstenca pomocou Q spolu s X, C^* a N^* vo Formule I) každý nezávislo selektovaný z C, N, O, S, $C-R^5$ a $N-R^5$, kde R^5 je alkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, hydroxy, halo, cyano, alebo amino, ktoré spolu s C^* a N^* (vo Formule I) z päť alebo šesťčlenného aromatického alebo nearomatického prstenca.

20 Vynález je takisto zameraný na farmaceuticky akceptovateľné prodrugs, farmaceuticky aktívne metabolity a farmaceuticky akceptovateľné soli zlúčenín Formuly I.

Pri preferovanom všeobecnom výraze sa vynález týka zlúčenín s Formulou II:



II

kde:

R¹ je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl alebo skupina

- 5 formuly R⁶-CO alebo R⁶-CS, kde R⁶ je substituovaná alebo nesubstituovaná alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl alkenyl, aryl, heteroaryl, alkoxy alebo N-R⁷R⁸, kde R⁷R⁸ sú každý nezávisle vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl alebo heteroaryl;

R² je, ako je definované hore;

- 10 X je C alebo N; a

Y a Z sú každý nezávisle C, N, S, O, C-R⁵ alebo N-R⁵, kde R⁵ je, ako je definované hore;

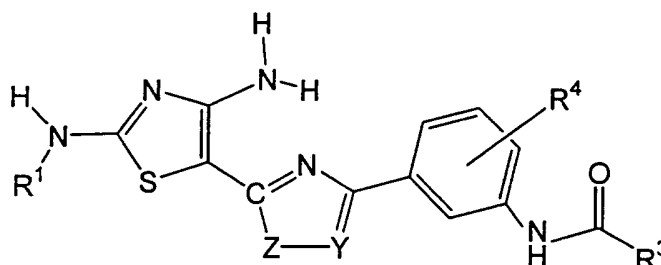
A odtiaľ farmaceuticky akceptovateľné prodrogy, farmaceuticky aktívne metabolity a farmaceuticky akceptovateľné soli. Popísané sú tiež výhodné metódy
15 výroby zlúčenín Formuly II.

Vynález je zameraný najmä na zlúčeniny Formuly II, kde: R¹ je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl, alebo R⁶-CO alebo R⁶-CS, kde R⁶ je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, alkoxy alebo N-R⁷R⁸ kde R⁷R⁸ sú každý nezávisle vodík alebo

substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl alebo heteroaryl; R^2 je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl; X a Y sú každý nezávisle C alebo N; a Z je S alebo O. V inom preferovanom výraze zlúčenín Formuly II sú R^1 a R^2 každý nezávisle substituovaný aryl, X je C, Y je C alebo N a Z je S alebo O. Alebo ešte lepšie

- 5 - R^1 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, R^2 je substituovaný aryl, X je C, Y je C alebo N a Z je S alebo O.

Pri ďalšom preferovanom všeobecnom výraze sa vynález týka zlúčenín s Formulou III.



III

- 10 kde:

R^1 je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl alebo R^6 -CO alebo R^6 -CS kde R^6 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, alebo $N-R^7R^8$ kde sú R^7R^8 každý nezávisle hydrogen, alkyl, aryl, alebo heteroaryl;

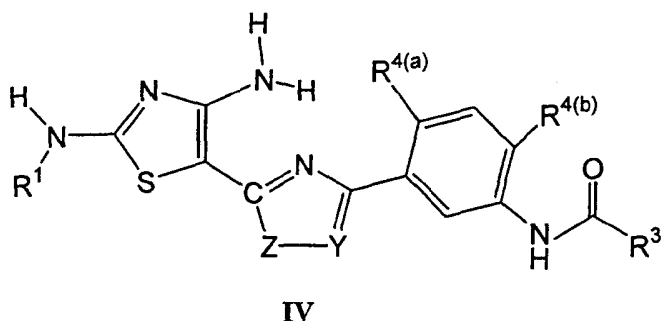
- 15 R^3 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, aryloxy alebo $N-R^7R^8$ kde sú R^7R^8 každý nezávisle vodík, alkyl, aryl alebo heteroaryl;

R^4 je vodík, hydroxy, nižší alkyl, halo, nižší alkoxy, amino, nitro alebo trifluorometyl; a

Y a Z sú každý nezávisle C, N, S, O, C- R^5 alebo N- R^5 kde R^5 je nesubstituovaný alebo substituovaný alkyl alebo aryl;

- 5 Odtiaľ tiež farmaceuticky akceptovateľné prodrugs, farmaceuticky akceptovateľné metabolity a farmaceuticky akceptovateľné soli.

Osovitne preferované sú zlúčeniny z Formuly IV:



kde:

- 10 R^1 je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl alebo R^6 -CO kde R^6 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, cykloalkyl, heterocykloalkyl alebo N- R^7R^8 kde sú R^7R^8 každý nezávisle vodík, alkyl, aryl alebo heteroaryl;

- R^3 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, aryloxy alebo N- R^7R^8 , kde sú R^7R^8 každý nezávisle vodík, alkyl, aryl alebo heteroaryl;
- 15

R^4 je nezávisle selektovaná z vodíka, hydroxy, nižší alkyl, halo, nižší alkoxy, amino, nitro a trifluorometylu;

Y je C alebo N; a

Z je S alebo O;

Odtiaľ tiež farmaceuticky akceptovateľné prodrogy, farmaceuticky akceptovateľné metabolity a farmaceuticky akceptovateľné soli.

Väčšmi preferované je zameranie vynálezu na zlúčeniny Formuly IV:

- 5 R^1 je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl alebo R^6 -CO, kde R^6 je N- R^7R^8 kde sú R^7R^8 každý nezávisle vodík, alkyl, aryl alebo heteroaryl; R^3 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl alebo alkoxy; $R^{4(a)}$ a $R^{4(b)}$ sú nezávisle vodík, nižší alkyl alebo halo; Y je C alebo N; a Z je S alebo O. Ešte viac sú preferované zlúčeniny Formuly IV, kde: R^1 je substituovaný alebo nesubstituovaný
- 10 aryl alebo heteroaryl, alebo R^6 -CO kde R^6 je N- R^7R^8 kde sú R^7R^8 každý nezávisle vodík, alkyl, aryl alebo heteroaryl; R^3 je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, heteroaryl, alebo alkoxy; $R^{4(a)}$ je chloro, fluoro alebo metyl; $R^{4(b)}$ je fluoro; Y je N; a Z je O.

- Vynález sa takisto týka metódy modulácie a/alebo inhibície kinázovej aktivity
- 15 VEGF-R, FGF-R, TEK a CDK komplexu, CHK1, TEK, LCK a/alebo FAK správaním sa zlúčeniny formuly I alebo farmaceuticky akceptovateľnej prodrogy, farmaceuticky aktívnych metabolitov alebo farmaceuticky akceptovateľnej soli. Vpredloženom vynáleze sú tiež stanovené zlúčeniny, ktoré majú selektívnu kinázovú aktivitu – t.j. majú výraznú aktivitu proti jednej špecifickej kináze, proti inej kináze nemajú žiadnu alebo minimálnu
- 20 aktivitu. V jednom preferovanom výraze vynálezu – zlúčeniny Formuly I predkladaného vynálezu – majú podstatne vyššiu potenciu proti VEGF receptoru tyrozínkinázy ako proti receptoru FGF-R1 tyrozínkinázovej aktivity. Vynález sa takisto zameriava na metódy

modulácie VEGF receptora tyrozín-kinázovej aktivity bez podstatného modulovania FGF receptora tyrozín-kinázovej aktivity.

Vynález sa takisto týka farmaceutických zmesí, z ktorých sa každá skladá z:

- 5 efektívneho množstva agensu selektovaného zo zlúčenín Formuly I a farmaceuticky akceptovateľných solí, farmaceuticky akceptovateľných metabolitov a farmaceuticky akceptovateľných prodrog, a farmaceuticky akceptovaných nosičov a prenášačov takéhoto agensu. Vynález tiež stanovuje metódy liečby rakoviny, ako aj iných chorobných stavov spojených s nechcenou angiogenezou a/alebo bunkovou
- 10 proliferáciou, ktorá sa skladá z podania efektívnych množstiev takýchto agensov pacientovi, ktorý potrebuje túto liečbu.

DETAILNÝ POPIS VYNÁLEZU A PREFEROVANÝCH VÝRAZOV

- Vynájdeneé zlúčeniny Formuly I, II, III, a IV sú použiteľné ako mediátory aktivity proteínkináz. Navyše zlúčeniny sú použiteľné ako antiangiogenetické agensy a ako agensy
- 15 na modulovanie a/alebo inhibíciu aktivity proteínkináz, čím vytvárajú liečbu rakoviny a iných chorôb spojených s bunkovou proliferáciou sprostredkovanou proteínkinázami.

- Termín „alkyl“ tu používaný sa vzťahuje na priamu alebo rozvetvenú reťaz alkylových skupín, ktoré majú od jedného po dvanásť uhlíkových atómov. Alkylové skupiny typicky zahŕňajú metyl (Me), etyl, n-propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, sek-butyl,
- 20 terc-butyl (t-Bu), pentyl, izopentyl, terc-pentyl, hexyl, izohexyl a pod. Termín „nižší alkyl“ označuje alkyl, ktorý má od 1 po 8 uhlíkových atómov (C₁₋₈-alkyl). Vhodné substitučné alkyly zahŕňajú fluorometyl, difluorometyl, trifluorometyl, 2-fluoroetyl, 3-fluoropropyl, hydroxymetyl, 2-hydroxymetyl, 3-hydroxypropyl a pod.

Termín „alkenyl“ sa vzťahuje na priamu alebo rozvetvenú reťaz alkenylových skupín, ktoré majú 2 až 12 uhlíkových atómov. Ilustratívne alkylové skupiny zahŕňajú prop-2-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, 2-metylprop-2-enyl, hex-2-enyl a pod.

Termín „cykloalkyl“ sa vzťahuje na čiastočne saturované alebo nesaturované karbocykly, ktoré majú od 3 do 12 uhlíkových atómov, ktoré zahŕňajú bicyklické a tricyklické cykloalkylové štruktúry. Vhodné cykloalkyly zahŕňajú cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a pod.

„Heterocykloalkyl“ znamená parciálne saturovaný a nesaturovaný monocyklický radikál, ktorý obsahuje atómy uhlíka, najmä štvor- alebo päť-prstencové atómy uhlíka a aspoň jeden heteroatóm selektovaný z dusíka, kyslíka a síry.

Termíny „aryl“ (Ar) a „heteroaryl“ sa vzťahujú na monocyklické a polycyklické nesaturované alebo aromatické prstencové štruktúry, spolu s „aryl“, ktorý sa vzťahuje na karbocykly a „heteroaryl“, ktorý sa vzťahuje na heterocykly. Príklady aromatických prstencových štruktúr zahŕňajú fenyl, naftyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, furyl, tienyl, pyrolyl, pyridyl, pyridinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1-H-tetrazol-5-yl, indolyl, kinoliny, benzofuranyl, benztiofenyl (tianaftenyl) apod. Takéto časti sa môžu ľubovoľne nahradiť jedným alebo viacerými vhodnými substituentami, napríklad substituentom selektovaným z halogénov (F, Cl, Br alebo I); nižšieho alkylu; OH; NO₂; CN; CO₂H; O-nižší alkyl; aryl; aryl-nižší alkyl; CO₂CH₃; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; OCF₃; a pod. Tieto zložky sa môžu tiež ľubovoľne nahradiť zlúčenou prstencovou štruktúrou alebo mostom, napríklad OCH₂-O.

Termín „alkoxy“ znamená radikálový –O-alkyl. Ilustratívne príklady zahŕňajú metoxy, etoxy, propoxy a pod. Termín „nižší alkoxy“ naznačuje alkoxy, ktorý má jeden až osem uhlíkových atómov.

Termín „aryloxy“ reprezentuje –O-aryl, kde aryl je definovaný hore.

- 5 Termín „halogén“ reprezentuje chlór, fluór, bróm alebo jód. Termín „halo“ reprezentuje chloro, fluoro, bromo alebo jodo.

Vo všeobecnosti rôzne časti alebo funkčné skupiny pre premenné vo formulách sa môžu ľubovoľne nahradiť jedným alebo viacerými vhodnými substituentami. Vzorové substituenty zahŕňajú halogén (F, Cl, Br alebo I), nižší alkyl, -OH, -NO₂, -CN, -CO₂H, -O-
10 nižší alkyl, -aryl, -aryl-nižší alkyl, -CO₂CH₃, -CONH₂, -OCH₂CONH₂, -NH₂, -SO₂NH₂, haloalkyl (napr., -CF₃, -CH₂CF₃), -O-haloalkyl (t.j., -OCF₃, -OCHF₂) a pod.

Termíny „skladanie sa“ (comprising) a „zahŕňanie“ (including) sa používajú v otvorenom nelimitovanom zmysle.

- 15 Zlúčeniny vynálezu sú obsiahnuté Formulou I. Formula I tiež zobrazuje dvojitú väzbu medzi C* a N*. Znalci porozumejú, že keď je Q spolu s C* a N* forma 5 alebo 6-členného aromatického prstenca, nie je nutná prítomnosť dvojitej väzby medzi C* a N*, ak existujú iné formy zásadných aromatických prstencov. Preto je pochopiteľné, že sa plánuje, aby všetky možné zásadné formy aromatického prstenca sformovaného pomocou Q spolu s
20 C* a N*, boli zahrnuté vo Formule I. Zlúčeniny vynálezu sú teda najskôr tie z Formuly II, väčšmi tie z Formuly III a najväčšmi tie z Formuly IV.

Niektoré z vynájdenných zlúčenín môžu existovať ako jednoduché stereoizoméry (t.j. v podstate zbavené iných stereoizomérov), racemáty a/alebo kombinácia enantiomérov a/alebo diastereomérov. Pri všetkých takýchto stereoizoméroch, racemátoch a/alebo

kombináciách sa uvažuje, aby sa zahrnuli do rámca prezentovaného vynálezu. Vynájdene zlučieniny, ktoré sú opticky aktívne, sa používajú v opticky čistej forme.

Ako vo všeobecnosti chápu znalci v tejto oblasti – opticky čistá zlučienina, ktorá má jedno chirálne centrum (t.j. jeden asymetrický uhlíkový atóm), je taká, ktorá pozostáva z
5 jedného z dvoch možných enantiomérov (t.j. enantiometricky čistých). Opticky čistá zlučienina, ktorá má viac ako jedno chirálne centrum, je taká, ktorá je diastereometricky aj enantiometricky čistá. Zlučieniny predloženého vynálezu sa používajú predovšetkým vo forme, ktorá je prinajmenšom na 90% opticky čistá, čo je forma, ktorá obsahuje najmenej 90% jednoduchého izoméru (80% enantiometrického nadbytku („e.e.“) alebo
10 diastereometrického nadbytku („d.e.“)), ešte vhodnejšia je prinajmenšom 95% (90% e.e. alebo d.e.), a ešte viac vhodná je prinajmenšom 97,5% (95% e.e. alebo d.e.) a najvhodnejšia forma je najmenej 99% (98% e.e. alebo d.e.).

Ďalej sa pri formulách zamýšľa, aby pokrývali aj rozpustné a nerozpustné formy identifikovaných štruktúr. Napríklad Formula I zahŕňa zlučieniny udanej štruktúry
15 v hydratovanej a nehydratovanej forme. Iné príklady rozpúšťadiel zahŕňajú štruktúry v kombinácii s izopropanolom, etanolom, metanolom, DMSO, etylacetátom, kyselinou octovou a lebo etanolamínom.

Okrem zlučenín Formuly I, II, III a IV vynález zahŕňa farmaceuticky akceptovateľné prodrogy, farmaceuticky akceptovateľné metabolity a farmaceuticky
20 akceptovateľné soli takýchto zlučenín.

„Farmaceuticky akceptovateľná prodroga“ je zlučienina, ktorá sa môže konvertovať za fyziologických podmienok alebo solvolýzou na špecifickú zlučieninu alebo na farmaceuticky akceptovateľnú soľ takejto zlučieniny.

„Farmaceuticky akceptovateľným metabolitom“ sa myslí farmakologicky aktívny produkt vytvorený prostredníctvom metabolizmu v jadre špecifickej zlúčeniny alebo soli. Metabolity zlúčeniny môžu byť identifikované použitím rutinných techník, ktoré sú odborníkom známe a ich aktivity determinované použitím testov, takých, ktoré sú popísané
5 v tomto materiáli.

„Farmaceuticky akceptovateľnou soľou“ sa myslí soľ, ktorá zachováva biologickú efektivitu voľných kyselín a zásad špecifickej zlúčeniny a ktorá nieje biologicky alebo inak nevhodná. Zlúčenina vynálezu môže mať dostatočne kyselinovú, dostatočne zásaditú alebo obe funkčné skupiny a podľa toho reagovať s akýmkoľvek počtom anorganických alebo
10 organických zásad alebo kyselín, aby sformovali farmaceuticky akceptovateľnú soľ.

Vzorové farmaceuticky akceptovateľné soli zahŕňajú také soli, ktoré sú pripravené reakciou zlúčenín prezentovaného vynálezu s organickou alebo anorganickou kyselinou alebo anorganickou zásadou; takéto soli zahŕňajú sulfáty, pyrosulfáty, bisulfáty, sulfity, bisulfity, fosfáty, monohydrogenfosfáty, dihydrogenfosfáty, metafosfáty, pyrofosfáty,
15 chloridy, bromidy, jodidy, acetáty, propionáty, dekanóaty, kapryláty, akryláty, formáty, izobutyráty, kaproáty, heptanoáty, propioláty, oxaláty, malonáty, sukcináty, suberáty, sebakáty, fumaráty, maleáty, butyn-1,4-dioáty, hexyn-1,6-dioáty, benzoáty, chlorobenzoáty, metylbenzoáty, dinitrobenzoáty, hydroxybenzoáty, metoxybenzoáty, ftaláty, sulfonáty, xylenesulfonáty, fenylacetáty, fenylpropionáty, fenylbutyráty, citráty,
20 laktáty, γ -hydroxybutyráty, glykoláty, tartráty, metan-sulfonáty, propansulfonáty, naftalén-1-sulfonáty, naftalén-2-sulfonáty a mandeláty.

Ak je vynájdená zlúčenina zásadou, požadovaná farmaceuticky akceptovateľná soľ sa môže pripraviť akoukoľvek vhodnou metódou dostupnou v tejto oblasti,

napríklad: úprava voľných zásad anorganickými kyselinami, ako sú kyselina hydrochlórová, hydrobromová, sírová, dusičná, fosforová a podobne, alebo organickými kyselinami, ako sú kyselina octová, maleínová, sukcinová, mandelová, fumarová, malonová, pyrovová, oxalátová, glykolová, salicylová, pyranosidylová,

5 glukurónová, galakturónová, alfa-hydroxylová, citrónová, tartarová, alebo aminokyseliny, ako aspartová alebo glutamová; aromatické kyseliny, ako benzoová alebo cinnamová; sulfónové kyseliny ako p-toluénsulfónová alebo etansulfónová kyselina a podobne.

Ak je vynájdená zlúčenina kyselinou, požadovaná farmaceuticky

- 10 akceptovateľná soľ sa dá pripraviť akoukoľvek vhodnou metódou, napríklad úpravou voľnej kyseliny anorganickou alebo organickou zásadou, ako sú amíny (primárne, sekundárne alebo terciálne), hydroxidy alkalických kovov alebo hydroxidy alkalických zemín. Ilustračný príklad vhodných solí zahŕňa organické soli odvodené od aminokyselín, ako je glicín, aginín, amoniak, primárne, sekundárne a terciárne amíny;
- 15 cyklické amíny, ako sú piperidín, morfolín a piperazín; a anorganické soli odvodené od sodíka, kalcia, magnézia, draslík, mangánu, železa, medi zinku, hliníka a lítia.

V prípade agensov, ktoré sú tuhými látkami, pre znalcov tejto oblasti je to pochopiteľné, vynájdené zlúčeniny a soli môžu existovať v odlišných kryštalických alebo polymorfných formách a všetky sa budú nachádzať v rámci prezentovaného

- 20 vynálezu a špecifikovaných formúl.

Terapeuticky efektívne množstvá agensov vynálezu sa môžu využiť na liečenie chorôb, pri ktorých mediátorom je modulácia alebo regulácia proteínkináz. Pod „efektívnym množstvom“ sa myslí, že množstvo agensu – podaného cicavcom, ktorí

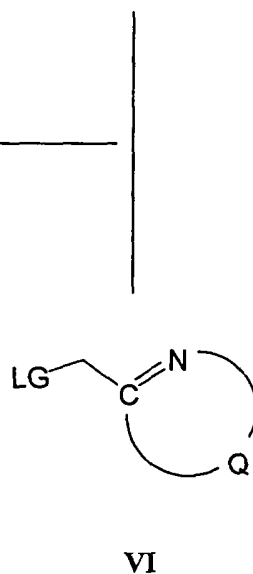
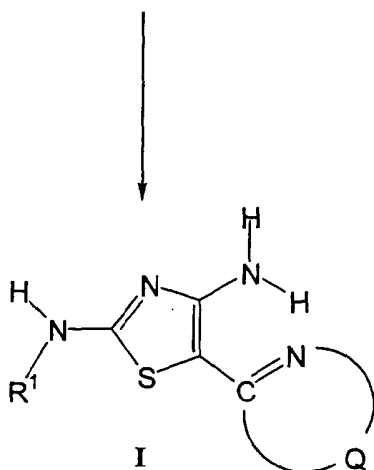
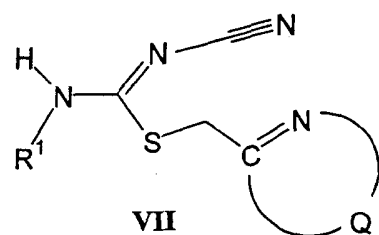
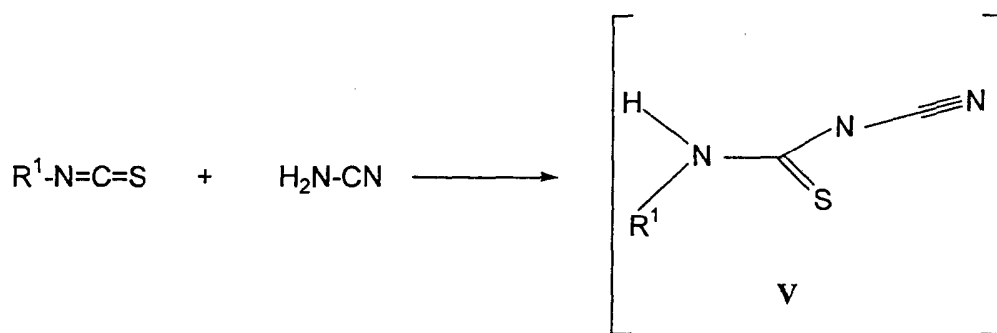
potrebujú takúto liečbu – je dostatočné na efektívnu liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené aktivitou jednej alebo viacerých proteínkináz ako sú tyrozínkinázy. Terapeuticky efektívne množstvo zlúčeniny Formuly I, soli, aktívneho metabolitu alebo prodrogy je množstvo dostatočné na modulovanie, regulovanie alebo inhibíciu aktivity jednej alebo

5 viacerých proteínkináz tak, aby sa chorobný stav – ktorý je spôsobený touto aktivitou – zredukoval alebo zmiernil. Množstvo podaného agensu, ktoré bude korešpondovať s takým množstvom, sa bude pohybovať v závislosti od faktorov ako sú špecifická zlúčenina, chorobný stav a jeho závažnosť; zhodnosť cicavca (t.j. hmotnosť), ktorý potrebuje liečbu, ale niekedy môže byť ovplyvnený aj skúsenosťami v tejto oblasti.

10 „Liečba“ znamená aspoň zmiernenie chorobného stavu cicavca, napr. človeka, ktorý je postihnutý prinajmenej čiastočne aktivitou jednej alebo viacerých proteínkináz – napr. tyrozínkinázy - a zahŕňa prevenciu výskytu choroby u cicavcov, najmä ak má cicavec predispozície na vznik choroby, ale ešte sa u neho nediagnostikovala; a/alebo znamená ešte uľahčenie chorobného stavu.

15 Vynájdene agensy sa môžu pripraviť použitím reakcií a schém syntéz, ktoré sú popísané dole. Dajú sa zapojiť techniky prístupné v odbore, použitím dostupných štartovacích materiálov.

Zlúčeniny Formuly I sú pripravené v jednom všeobecnom syntetickom procese podľa tejto reakčnej schémy:



Roztok izotiokyanátu, t.j., $R^1-N=C=S$ a cyanamid zreaguje s 1.1 až 1.5 molárnym ekvivalentom 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu ("DBU") vo vhodnom rozpúšťadle, ako je acetonitril, pri primeranej teplote (najlepšie izbová teplota) počas približne 40-80 minút, vytvárajúc medziprodukt V. Bez izolovania je medziprodukt V ďalej schopný reagovať so zlúčeninou Formuly VI, kde LG je vhodná zostatková

skupina ako chl6ro, br6mo alebo mesyloxy, za t6ch ist6ch podmienok po6as d'al6ších 0,5 a6 24 hod6n (h) pripraviť zl6čeninu Formuly VII.

V niektor6ch pr6padoch sa zl6čenina Formuly VII neizoluje, ale priamo konvertuje na zl6čeninu Formuly I kontinuálnou reakciou pri teplote medzi izbovou

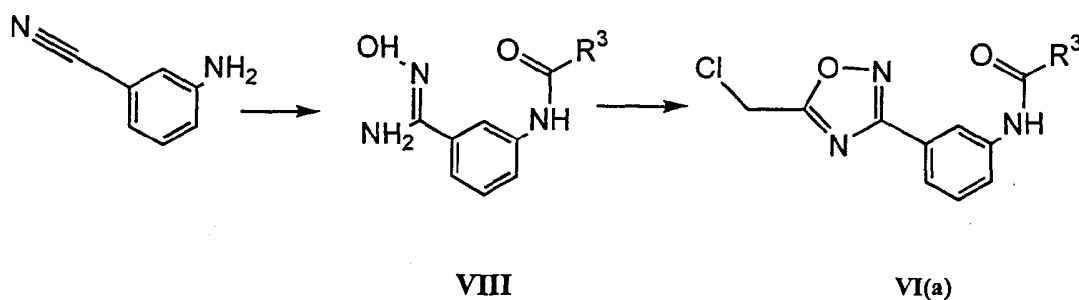
- 5 a 80°C – najlepšie 50°C v priebehu 1 a6 24 hod6n. Konven6né vypracovanie a purifikácia vytvoria finálnu zl6čeninu I. Zatiaľ sa zl6čenina Formuly VII izoluje a purifikuje a potom sa konvertuje na zl6čeninu Formuly I o6etrením vhodnou zásadou, akou je draslík t-butoxid, lítium hexametyldisilazid alebo lítium diizopropylamid vo vy6členenom rozpú6šťadle, ako je THF, po6as 0,5 a6 24 hod6n pri teplote medzi 78°C a6 izbovou teplotou. R6zne zl6čeniny formuly VI sú komer6čne dostupné a známe, ako
- 10 napríklad 2-(chlorometyl)benzimidazol, 2-(chlorometyl)quinolin, 2-pikolyl chlorid, 2-acetamido-4-(chlorometyl)tiazol, 6-(chlorometyl)-2-izopropylpyrimidin-4-ol, 4-chlorometyl-2-(4-chlorofenyl)tiazol, 3-(chlorometyl)-1,2,4-oxadiazol, 3-(chlorometyl)-5-(3,5-dimetylizoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol, 3-bromometyl-6,7-dimetoxy-1-metyl-
- 15 2(1h)-quinoxalinon, 2-chlorometyl-5-metoxybenz-imidazol, 5-(tert-butyl)-3-(chlorometyl)-1,2,4-oxadiazol, 5-chloro-3-(chlorometyl)-1,2,4-tiadiazole, 3-(chlorometyl)-5-(3-tienyl)-1,2,4-oxadiazol, 5-[4-(chlorometyl)-1,3-tiazol-2-yl]izoxazol, 5-(chlorometyl)-3-[3,5-di(trifluorometyl)styryl]-1,2,4-oxadiazol, 5-chloro-4-(chlorometyl)-1,2,3-tiadiazol, 5-(chlorometyl)-3-(4-chlorofenyl)-1,2,4-oxadiazol, 3-
- 20 chloro-2-(chlorometyl)-5-(trifluorometyl)pyridin, 5-(chlorometyl)-3-[(2-pyridylsulfonyl)metyl]-1,2,4-oxadiazol, 3-(chlorometyl)-5-metylisoxazol, 2-chlorometyl-4,6-dimetoxypyrimidin, 3-(chlorometyl)-5-(4-chlorofenyl)-4H-1,2,4-triazol, 2-(chlorometyl)-5-(4-chlorofenyl)-1,3,4-oxadiazol, 4-chlorometyl-5-metyl-2-

fenyl-oxazol, 3-(chlorometyl)-1-(3,5-dichlorofenyl)-5-metyl-1h-pyrazol, and 3-(chlorometyl)-5-(1,2,3-tiadiazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol. Zlúčeniny Formuly VI sa dajú tiež pripraviť metódami, ktoré sú odborníkom v oblasti známe. Pozri Mylari a kol., *J. Med. Chem.*, 35, 457-465 (1992); Baiocchi a kol., *Heterocyclic Chem.*, 16, 1469-1474

5 (1979), ktoré sú zahrnuté v referenciách tohto vynálezu.

Zlúčenina Formuly VIII sa dá pripraviť konvenčnou acyláciou 3-aminobenzonitrilu nasledovanou zohriatím na 60 – 100°C s hydroxylamínom vo vhodnom rozpúšťadle ako je etanol a izopropanol na 1 až 24 hodín. Zlúčenina Formuly VI (a) sa dá pripraviť ošetrovaním zlúčeniny Formuly VIII pomocou chloroacetylchloridu a vhodnej zásady, ako je diizopropyletylamín (DIEA) v príslušnom rozpúšťadle ako je dichlorometán. Konvenčné vodné vypracovanie dáva surový mediátor, ktorý sa ďalej zahrieva na 100°C vo vhodnom rozpúšťadle ako je dioxan počas 0,5 až 4 hodín, čo prinesie po konvenčnej izolácii a purifikácii zlúčeninu Formuly VI (a)

15

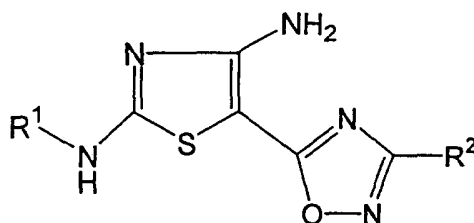


Zlúčenina Formuly II, kde X je C a Y a Z sú nezávisle C, N alebo O, sa dá takisto

20 pripraviť hore popísanou procedúrou. K R¹ - izotiocyanátovému roztoku v acetonitrile

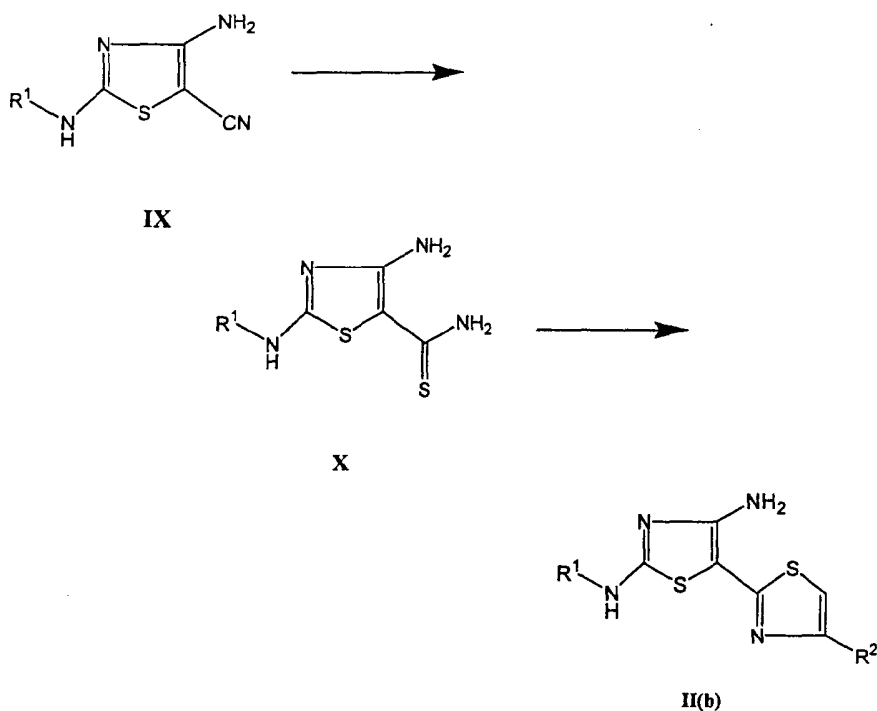
sa pridá cyanamid, potom sa pridá DBU pri udržiavaní vnútornej teploty reakcie na približne 15-30 stupňoch Celzia. Po 1 až 2 hodinovom miešaní sa pridá vhodný reaktant, ktorý umožňuje cyklizáciu a formovanie, ako je popísané vyššie, zlúčeniny Formuly II, za prítomnosti katalytického množstva tetrabutylamónia jodidu. Napríklad

5 reakcia 3-chlorometyl-5-R² [1,2,4] oxadiazol (VI(a)) so zlúčeninou VII počas približne 2 hodín pri 50 °C dáva po purifikácii cyklizovanú zlúčeninu II(a).



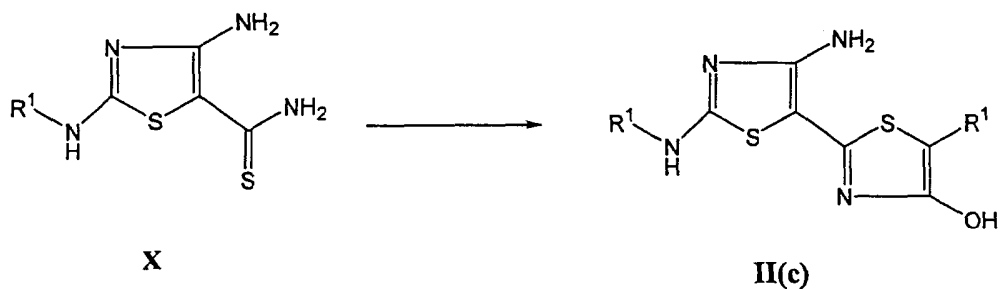
II(a)

10 Vynájdene zlúčeniny Formuly II, III a IV sa dajú takisto pripraviť inými procesmi, ktoré zahŕňajú tieto reakčné schémy.

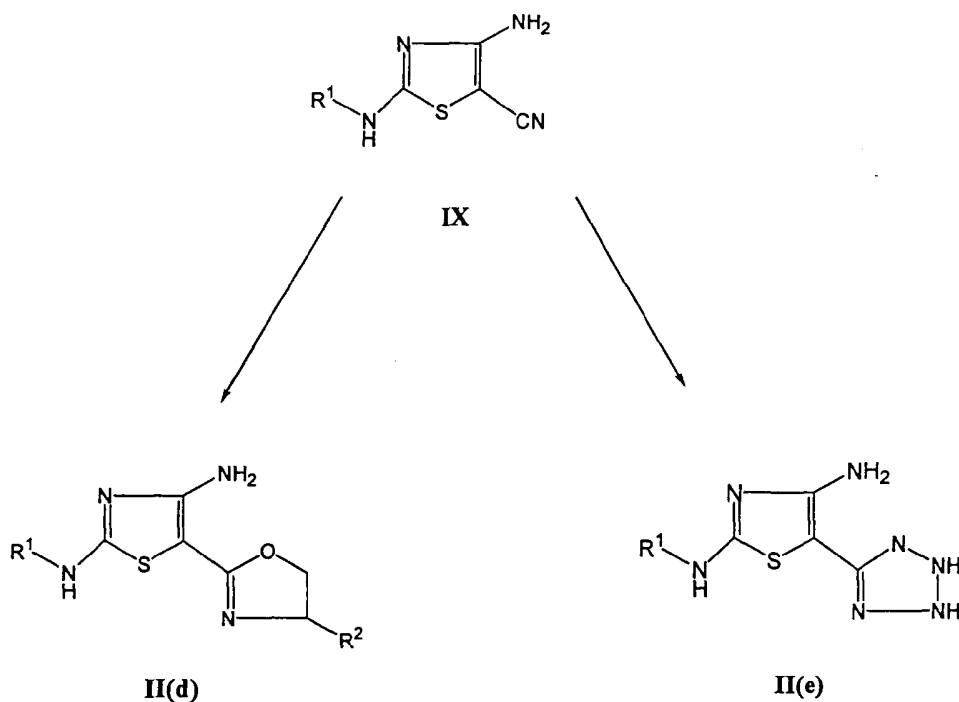


- Zlúčenina Formuly II, kde X a Y sú C a Z je S, sa dá pripraviť pridaním DBU
- 5 do roztoku R¹-izotiocyano a cyanamidu vo vhodnom rozpúšťadle pri primeranej teplote, preferuje sa acetonitril pri izbovej teplote počas 40-80 minút. Do tejto reakčnej zmesi sa pridá bromo-acetonitril a ďalší DBU, čo dáva po komerčnom vypracovaní a po purifikácii prechodný 2-R¹-amino-4-amino-tiazol-5-karbonitril – medziprodukt IX. Reakcia medziproduktu IX s dihydrogensulfidom v trietylamin/pyridíne pri približnej
- 10 teplote 0°C dá medziprodukt X. Tento sa konvertuje na zlúčeninu II(b) miešaním roztoku zlúčeniny X a 2-bromo-1-R²etanónu v metanole počas noci pri izbovej teplote. Po odstránení metanolu sa hrubá zlúčenina II(b) vypracuje pomocou konvenčných izolačných techník a purifikuje použitím kremíkovej stĺpcovej chromatografie.

Zlúčeniny formuly II(c) sa takisto dajú pripraviť priamo zo zlúčeniny X pomocou reakcie s esterom kyseliny alfa-bromoocetovej alebo alfa-bromolaktónom pri tých istých podmienkach ako sú popísané pri príprave zlúčeniny II(b).



Ošetrovaním zlúčeniny IX vhodným 2-aminoalkoholom a katalytickým množstvom ZnCl_2 sa zlúčenina Formuly II(d) vyrobí po štandardnom kyselinovom opracovaní a purifikácii kremíkovou chromatografiou. Zlúčeniny Formuly II(e) sa dajú takisto pripraviť zo zlúčeniny IX refluxom vo vhodnom aprotickom rozpúšťadle ako je toluén, roztok IX, TMSN_3 a katalytické množstvo Bu_2SnO . Po refluxe sa rozpúšťadlo odstráni a reziduá sa znovu rozpustia v etylacetáte, premyje sa primeraným množstvom vodného kyselinového roztoku a vysuší nad vhodným sušiacim agensom. Po odstránení rozpúšťadla sa reziduá rozmelia v etylétere a zlúčenina II(e) sa zozbiera filtráciou.

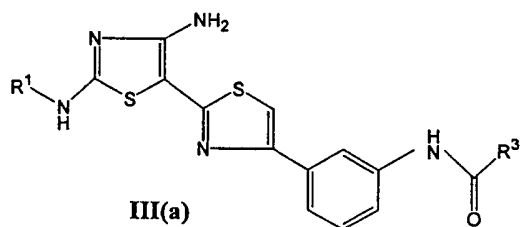
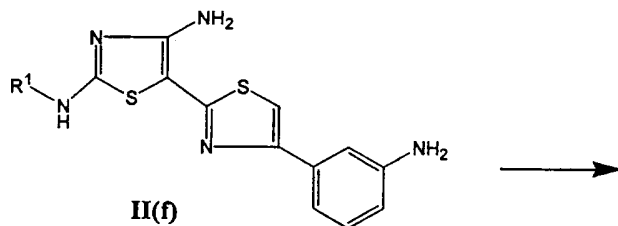
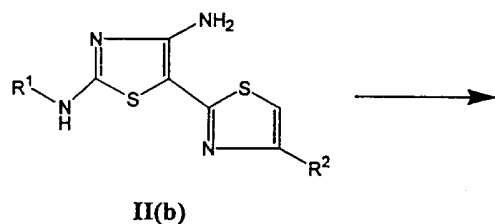


Zlúčeniny Formuly III sa dajú pripraviť priamo zo zlúčeniny II(b), kde R^2 je 3-nitrofenyl, redukciou nitroskupiny vhodným redukčným agensom na formu

- 5 aminosubstituovaného fenylu (II(f)). Preferuje sa roztok zlúčeniny II(b), kde R^2 je 3-nitrofenyl, a chlorid cínatý sa rozpustí v dimetylformamide (DMF) v inertnej atmosfére a mieša sa medzi 40 až 60 stupňami Celzia, až kým sa nesformuje II(f).

Medziprodukt II(f) môže reagovať s vhodným acylačným činidlom pri štandardných acylačných podmienkach, aby sa sformovala zlúčenina Formuly III(a).

- 10 Acylácia zahŕňa znovurozpustenie zlúčeniny II(f) v DMF a tetrahydrofuráne (THF) a pridaním pyridínu a vhodného acidchloridu alebo acylchloroformátu pri 30 až 0°C. Reakcia sa tlmí protónovým zdrojom (t.j. metanolom) a purifikuje preparatívnou C-18 reverznou fázou HPLC, a dáva zlúčeninu III(a).



Iné zlúčeniny Formuly I sa dajú pripraviť podobnými procedúrami ako sú popísané hore alebo detailnými procedúrami, ktoré sú popísané pri príkladoch

- 5 (detailnom popise). Afinita zlúčenín vynálezu k receptoru sa dá zvýšiť vytváraním násobných kópií ligandy v tesnej blízkosti, väčšinou využitím skafoldácie (nosičovej techniky) pomocou nosičovej zložky. Pozorovalo sa, že vytvorenie takýchto násobných valenčných zlúčenín s optimálnym rozostupom medzi zložkami dramaticky zlepšuje viazanie na receptor. Napríklad pozri, Lee *et al.*, *Biochem*, 23, 4255 (1984).
- 10 Multivalencia a rozostup môžu byť kontrolované selekciou vhodnej nosičovej zložky alebo väzbovými jednotkami. Takéto zložky zahŕňajú molekulárne podpory, ktoré obsahujú multiplicitu funkčných skupín, ktoré môžu reagovať s funkčnými skupinami spojenými so zlúčeninami vynálezu. Samozrejme, že paleta nosičov sa dá použiť,

zahŕňajúc proteíny ako BSA alebo HAS, multiplicitu peptidov vrátane napríklad pentapeptidov, dekaeptidov, pentadekaeptidov a pod. Peptidy alebo proteíny môžu obsahovať ťžadany počet aminokyselinových reziduí, ktoré majú voľné aminoskupiny na ich strane reťazca; hoci ostatné funkčné skupiny, ako sulfhydrylové skupiny alebo hydroxylové skupiny sa takisto dajú použiť na získanie stabilných väzieb.

Zlúčeniny, ktoré potencionálne regulujú, modulujú alebo inhibujú proteínkinázovú aktivitu v spojení s receptormi, FGF, CDK komplexami, TEK, CHK1, LCK a FAK – medzi inými – a ktoré inhibujú angiogézu a/alebo celulárnu proliferáciu, sú ťžadúce a sú jediným preferovaným výrazom v prezentovanom

10 vynáleze. Predložený vynález je ďalej zameraný na metódy modulovania a inhibovania proteínkinázovej aktivity, napríklad v tkanive cicavcov, aplikáciou vynájdeného agensu. Aktivita vynájdených zlúčenín ako sú modulátory proteínkinázovej aktivity a ako je aktivita kináz, sa dá merať akoukoľvek metódou dostupnou pre odborníkov v tejto oblasti, vrátane analýzy *in vivo* a/alebo *in vitro* Analýzy vhodné na meranie

15 aktivity zahŕňajú tie, ktoré sa spomínajú v Parast C. a kol., *BioChemistry*, 37, 16788-16801 (1998); Jeffrey a kol., *Nature*, 376, 313-320 (July 27, 1995); WIPO International Publication No. WO 97/34876; a WIPO Medzinárodná publikácia č. WO 96/14843.

Tieto vlastnosti sa dajú zhodnotiť napríklad použitím jednej alebo viacerých biologických testovacích procedúr, ktoré sú usporiadané nižšie.

20 Aktívne agensy vynálezu sa môžu sformulovať do farmaceutických zmesí, ako je popísané nižšie. Farmaceutické zlúčeniny vynálezu zahŕňajú efektívne modulačné, regulačné a inhibičné množstvo Formuly I, II, III alebo IV a inertný, farmaceuticky akceptovateľný nosič a riedidlo. V jednom začlenení farmaceutických zlúčenín sú

účinné hladiny vynájdenných agensov získavané tak, aby sme získali terapeutické benefity, ktoré zahŕňajú moduláciu proteínkináz. Pod „účinnými hladinami“ rozumieme hladiny, v ktorých sú efekty proteínkináz minimálne, regulované. Tieto zlúčeniny sú pripravené v jednotnej dávkovacej forme primeranej na spôsob

5 podávania, t.z. na parenterálne alebo orálne podávanie.

Vynájdenný agens sa podáva v konvenčnej dávkovacej forme, pripravenej kombinovaním terapeuticky efektívneho množstva agensu (t.j. zlúčeniny Formuly I) ako aktívnej ingrediencie s primeranými farmaceutickými nosičmi alebo riedidlami podľa konvenčných procedúr. Tieto procedúry môžu zahŕňať miešanie, granulovanie a

10 kompresiu ingredientov, ako je primerané želanému preparátu.

Používané farmaceutické nosiče môžu byť tuhé alebo tekuté. Príkladom tuhých nosičov sú laktóza, sacharóza, talkum, želatína, agar, pektín, arabská guma, magnéziumstearát, kyselina stearová, a pod. Príkladom tekutých nosičov sú sirup, arašidový olej, olivový olej, voda a pod. Podobne nosič a riedidlo môžu zahŕňať

15 spomaľovací a uvoľňovací materiál, ktorý je v odbore známy, ako je glyceryl monostearát alebo glyceryl distearát samostatne alebo s voskom, etylcelulózou, hydroxypropylmetylcelulózou, metylmetakrylom a pod.

Môže sa použiť celá paleta farmaceutických foriem. Teda ak sa použije tuhý nosič, preparát sa môže tabletovať, umiestni sa do tvrdej želatínovej kapsuly

20 v práškovej alebo peletovej forme alebo vo forme pilulky alebo pastilky. Množstvo tuhého nosiča sa môže líšiť, ale vo všeobecnosti bude od 25mg do približne 1g. Ak sa použije tekutý nosič, preparát bude vo forme sirupu, emulzie, mäkkej želatínovej

kapsuly, sterilného roztoku vhodného na injekcie alebo suspenzie v ampulke alebo fľaštičke alebo nevodnej tekutej suspenzie.

Aby sme získali stabilnú vodou rozpustnú dávkovaciu formu, farmaceuticky akceptovateľná soľ vynájdeného agensu sa rozpustí vo vodnom roztoku organickej alebo anorganickej kyseliny, ako je 0,3M roztok kyseliny jantárovej alebo kyseliny citrónovej. Ak nie je dostupná rozpustná soľná forma, agens sa dá rozpustiť vo vhodnom korozpúšťadle alebo v kombinácii takýchto rozpúšťadiel. Príklady vhodných korozpúšťadiel zahŕňajú, ale neohraničujú, alkohol, propylénglykol, polyetylénglykol 300, polysorbát 80, glycerín a podobne v koncentráciách pohybujúcich sa od 0 do 60% celkového množstva. Vo vzorovom výraze je zlúčenina Formuly I rozpustená v DMSO a rozriedená vo vode. Zmes môže byť takisto vo forme roztoku soľnej formy aktívneho ingredientu v príslušnom vodnom vehikule ako je voda alebo izotonický soľný roztok alebo dextrózový roztok.

Ocení sa, že aktuálne dávkovania agensov používaných pri zmesiach tohto vynálezu, sa budú pohybovať podľa špecifického komplexu, ktorý sa využíva, špecificky vytvorenej zlúčeniny, spôsobu podávania a podľa špecifického miesta, hostiteľa a choroby, ktorá sa lieči. Optimálne dávkovanie na daný súbor podmienok sa dá zistiť odborníkmi v oblasti použitím konvenčných testov na určenie dávky z pohľadu experimentálnych dát pre agens. Vzorová denná dávka, ktorá sa bežne používa na orálne podanie, je od 0,001 do približne 1000mg/KG telesnej hmotnosti, v cykloch liečby opakovaných v primeraných intervaloch. Podávanie prodrog je typicky dávkované v hmotnostných hladinách, ktoré sú chemicky ekvivalentné k hmotnostným hladinám plne aktívnej formy.

Zlúčeniny vynálezu sa dajú vyrobiť všeobecne známymi postupmi na prípravu farmaceutických zmesí, t.j. použitím konvenčných techník ako je mixovanie, rozpúšťanie, výroba dražé, rozmeľovanie, emulzifikácia, výroba kapsúl, zachycovanie alebo lyofilizácia. Farmaceutické zmesi sa môžu tvoriť konvenčným spôsobom

- 5 použitím jedného alebo viacerých fyziologicky akceptovateľných nosičov, ktoré sa môžu selektovať z excipientov a pomocných agensov (auxiliárov), ktoré uľahčujú tvorbu aktívnych zlúčenín v preparátoch farmaceuticky využiteľných.

- Vhodná forma je závislá od stanovenia vybraného podávania. Na injekciu sa agens môže formulovať do vodného roztoku, väčšinou do fyziologicky kompatibilného
- 10 pufru ako je Hankov roztok, Rigerov roztok alebo fyziologický sol'ný pufer. Na tansmukozálne podanie sa používajú penetranty vhodné na preniknutie bariérou. Takéto penetranty sú všeobecne známe v odbore.

- Na orálne podávanie sa dajú zlúčeniny vytvárať ľahko, kombinovaním aktívnych zlúčenín s farmaceuticky akceptovateľnými nosičmi, ktoré sú známe
- 15 v odbore. Takéto nosiče umožňujú zlúčeninám vynálezu, aby boli vytvorené ako tablety, pilule, dražé, kapsuly, kvapky, gély, sirupy, kaše, suspenzie a pod. na orálne prijímanie pacientom, ktorý sa lieči. Farmaceutické preparáty na orálne použitie môžeme získať použitím tuhého excipientu v zmesi s aktívnym ingredientom (agensom), obyčajne zmiešanou výslednou zmesou, a vyrobiť zmes granúl po pridaní
- 20 vhodného auxiliáru, a ak treba, vytvoriť tabletové jadro alebo jadro dražé. Vhodné excipienty zahŕňajú: plnidlo ako je cukor, vrátane laktózy, sacharózy, manitolu alebo sorbitolu; a celulóзовé preparáty, napríklad kukuričný škrob, pšeničný škrob, ryžový škrob, zemiakový škrob, želatína, guma, metylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza,

sodík karboxymetylcelulóza alebo polyvinylpyrolidon (PVP). V prípade potreby sa môžu pridať agensy, ako zosieťovaný polyvinylpyrolidon, agar, kyselina alginová alebo soľ, odtiaľ ako je alginát sodný.

Jadro dražé sa vytvára vhodným potaľhovaním. Na tento účel sa dá použiť

- 5 koncentrovaný cukrový roztok, ktorý môže prípadne obsahovať arabskú gumu, polyvinylpyrolidon, Karbopol gél, polyetylén glykol a/alebo dioxid titánu, lakový roztok a vhodné organické rozpúšťadlá alebo zmesi rozpúšťadiel. Organické farbivo alebo pigment sa môžu pridať do tabliet alebo dražé, pokrytých kvôli identifikácii alebo charakterizácii odlišnými kombináciami aktívnych agensov.

- 10 Farmaceutické preparáty, ktoré sa dajú použiť orálne, zahŕňajú lisované kapsuly vyrobené zo želatíny, tak isto ako mäkké, zatavené kapsuly vyrobené zo želatíny a zmäkčovadla ako je glycerol alebo sorbitol. Lisované kapsuly môžu obsahovať aktívne ingrediencie v zmesi s výplňou ako je laktóza, škroby a/alebo lubrikanty ako je talkum alebo magnézium stearát a prípadne stabilizátory. V mäkkých kapsulách môže
- 15 byť aktívny agens rozpustený alebo suspendovaný vo vhodnej tekutine ako je olej, tekutý parafín alebo tekuté polyetylén glykoly. Navyše sa môžu pridať stabilizátory.

Všetky druhy orálneho podávania by mali byť v dávkach vhodných na takéto podávanie. Pre ústne podanie môžu mať zmesi formu tablety alebo pastilky vytvorených konvenčným spôsobom.

- 20 Na intranazálne podávanie alebo inhaláciu, sú zlúčeniny na použitie podľa prezentovaného vynálezu konvenčne dostupné vo forme aerosólového spreja pod stálym tlakom alebo rozprašovača s použitím vhodnej náplne, t.j. dichlorodifluorometán, trichlorofluorometán, dichlorotetrafluoroetán, oxid uhoľnatý

alebo iné vhodné plyny. V prípade aerosólu pod stálym tlakom, sa dávková jednotka môže determinovať vytvorením zátky, aby sa dopravilo len vymerané množstvo. Kapsuly a kazetky zo želatíny na použitie v inhalátore a insuflátore a podobne, sa môžu obsahovať práškovú zmes zlúčeniny a vhodný práškový základ, ako je laktóza alebo škrob.

Zlúčeniny sa môžu vytvárať na parenterálne podávanie injekciou, t.j. injekciou alebo kontinuálnou infúziou. Formulácia injekcie sa môže prezentovať v jednodávkovej forme, t.j. ampule alebo multidávkové kontainery, s pridanou konzervačnou látkou. Zmes môže mať formu suspenzie, roztoku alebo emulzie v olejovom alebo vodnom vehikli, a môže obsahovať formulačné agensy, ako je suspenziový, stabilizačný a/alebo disperzačný agens.

Farmaceutická formulácia na parenterálne podanie zahŕňa vodné roztoky aktívnych zlúčenín vo vodorozpustnej forme. Navyše suspenzie aktívnych agensov sa môžu pripraviť ako vhodné olejové injekčné suspenzie. Vhodné je lipofilné rozpúšťadlo alebo vehikel, vrátane prírodných olejov ako je sezamový olej alebo syntetické estery mastných kyselín, ako je etyl oleát alebo triglyceridy alebo lipozómy. Vodné injekčné suspenzie môžu obsahovať substancie, ktoré zvyšujú viskozitu suspenzie ako je sódna karboxymetylcelulóza, sorbitol alebo dextran. Suspenzia môže prípadne obsahovať vhodné stabilizátory alebo agensy, ktoré zvyšujú rozpustnosť zlúčenín, aby umožnili prípravu vysokokonzentrovaných roztokov.

Na podávanie do oka sa zlúčenina Formuly I, II, III, a IV dodáva vo farmaceuticky akceptovateľnom oftalmickom vehikli tak, že sa zlúčenina udržiava v kontakte s povrchom oka počas dostatočného časového obdobia, aby umožnil

zlúčenine penetrovať korneálnu a vnútornú oblasť oka, vrátane napríklad prednej a zadnej komory, sklivca, komorovej vody, komorového moku, rohovky, dúhovky/riasnatého telieska, šošovky, sietnice . Farmaceuticky akceptovateľným oftalmickým vehiklom môže byť masť, rastlinný olej alebo opúzdrený materiál.

- 5 Zlúčenina vynálezu sa môže tiež injektovať priamo do sklivcového alebo komorového moku.

Okrem formulácií popísaných hore sa môžu zlúčeniny formulovať ako depotné preparáty. Taká dlho účinkujúca formulácia sa môže podávať implantáciou (napr. subkutánne, intramuskulárne alebo intaokulárne) alebo intramuskulárnou injekciou.

- 10 Napríklad zlúčeniny sa môžu formulovať vhodnými polymerickými alebo hydrofóbnymi materiálmi (napr. emulzia v akceptovateľnom oleji) alebo iónomeničovou živinou alebo málorozpustnými derivátmi, napr. málo rozpustnou soľou.

Farmaceutický nosič na hydrofóbne zlúčeniny je kosolventný systém zahŕňajúci

- 15 benzylalkohol, nepolárny surfaktant, vodou miešateľný organický polymér a vodnú fázu. Kosolventný systém môže byť kosolventný systém VPD. VPD je roztok 3% w/v benzylalkoholu, 8% w/v nepolárneho surfaktantu, polysorbátu 80 a 65% w/v polyetylén glykolu 300, vyrobený do objemu v absolútnom etanole. Kosolventný systém VPD (VPD:5W) obsahuje VPD riedený 1:1 s 5% dextrózou vo vodnom roztoku. Tento
- 20 kosolventný systém rozpúšťa hydrofóbne zlúčeniny dobre a sám produkuje nízku toxicitu pri systematickom podávaní. Prirodzene, proporcie kosolventného systému sa môžu značne odchyľovať bez zničenia rozpustnej a toxicitnej charakteristiky. Navyše identita kosolventných komponentov môže byť rôzna: nízko toxické nepolárne

surfaktanty sa dajú použiť namiesto polysorbátu 80; veľkosť frakcie ako pri polyetylén glykole sa tiež môže meniť; iné biokompatibilné polyméry môžu premiestniť polyetylén glykol, t.j. polyvinylpyrrolidon, a ostatné cukry a polysacharidy môžu byť nahradené dextrózou.

- 5 Môžu sa použiť aj ďalšie nosné systémy na hydrofóbne farmaceutické zlúčeniny. Lipozómy a emulzie sú známe príklady vehiklov alebo nosičov na hydrofóbne drogy. Môžu sa použiť aj určité organické rozpúšťadlá ako je dimetylsulfoxid, hoci obyčajne za cenu väčšej toxicity. Navyše, zlúčeniny sa môžu dodať použitím nepretržitým uvoľňovacím systémom, ako sú semipermeabilné matrice
- 10 tuhých hydrofóbných polymérov, obsahujúcich terapeutický agens. Vytvorili sa a sú známe u odborníkov rôzne nepretržite uvoľňujúce materiály. Nepretržite uvoľňujúce kapsuly môžu, v závislosti od ich chemickej povahy, uvoľňovať zlúčeniny od niekoľkých týždňov až viac ako 100 dní. V závislosti od chemickej povahy a biologickej stability terapeutického reagentu sa môžu zapojiť prídavné stratégie na
- 15 proteínovú stabilizáciu.

Farmaceutické zmesi tiež môžu obsahovať vhodné tuho- alebo gélovo – fázové nosiče alebo excipienty. Príklady takýchto nosičov alebo excipientov zahŕňajú uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý, cukry, škroby, deriváty celulózy, želatínu a polyméry ako polyetylén glykol.

- 20 Niektoré zo zlúčenín vynálezu môžu byť vytvorené ako soli s farmaceuticky kompatibilnými protiónmi. Farmaceuticky kompatibilné soli sa môžu formovať s mnohými kyselinami, vrátane kyseliny hydrochlórovej, sírovej, octovej, mliečnej,

tartárovej, maleovej, sukcinovej atď. Soľ má tendenciu byť viac rozpustná vo vodných alebo protónových rozpúšťadlách ako v podobných voľnozásadových formách.

Príprava preferovaných zlúčenín predkladaného vynálezu je popísaná v detailoch v nasledujúcich príkladoch, ale odborník v oblasti zistí, že popísané chemické reakcie sa môžu ihneď adaptovať na prípravu množstva proteínkinázových inhibítorov vynálezu. Napríklad syntéza neexemplifikovaných zlúčenín sa podľa vynálezu dá úspešne previesť modifikáciami zjavnými pre odborníkov, t.j. vhodnou ochranou interferujúcich skupín, tvorbou reťazcov pri iných vhodných reagenciách známych v odbore alebo vypracovaním rutinných modifikácií reakčných podmienok.

10 Pri ostatných reakciách, ktoré tu popisujeme alebo sú v odbore známe, sme zistili aplikovateľnosť na prípravu iných zlúčenín vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

V prípadoch popísaných dole sa udávajú teploty, ak nie je indikované inak, v stupňoch Celzia a všetky časti a percentá hmotnosťou. Reagenty sme nakúpili u komerčných dodávateľov ako je Aldrich Chemical Company alebo Lancaster Synthesis Ltd. A použili sme ich bez ďalšej purifikácie, ak nie je určené inak.. Tetrahydrofuran (THF) a N, N-dimetylformid (DMF) sme kúpili u Aldrich v pevných izolovaných fľašiach a použili tak, ako sme ich dostali. Všetky rozpúšťadlá sa purifikovali štandardnými metódami, ktoré sú známe pre odborníkov odbore, ak nebolo určené inak.

20 Reakcie udané dole boli vo všeobecnosti urobené pod pozitívnym tlakom dusíka alebo so sušiacou komorou, pri teplote okolia (ak nie je inak stanovená), v nehydrovaných rozpúšťadlách, a reakčné banky boli vybavené gumovými septami na zavedenie substrátov a reagentov injekčne. Sklo sa sušilo v peciach a/alebo v horúcom vzduchu. Analytická

chromatografia na tenkej vrstve (TLC) sa urobila na zrkadlových silikagélových 60 F 254 platniach Analtech (0.25 mm) a vymyla sa príslušným množstvom rozpúšťadla (v/v), a označila sa, ak to bolo potrebné. Reakcie sa analyzovali pomocou TLC a determinovali sa ako posúdené spotrebou východiskového materiálu.

- 5 Vizualizácia tipových platní sa urobila pomocou *p*-anizaldehydovým sprejovým reagentom alebo reagentom kyseliny fosfomolybdénovej (Aldrich Chemical 20 wt% v etanole) a aktivovala sa zohriatím. Vypracovanie sa urobilo typicky zdvojením reakčného objemu pomocou reakčného alebo extrakčného rozpúšťadla a potom sa premylo určenými vodnými roztokmi, ktoré využili 25% množstva reakčného objemu, ak nebolo určené inak.
- 10 Produktové roztoky sa sušili cez nehydrogenovaný Na_2SO_4 pred filtráciou a odparovaním pod zníženým tlakom na rotačnom odparovači a spozorovali sa, keď sa rozpúšťadlo odstránilo *in vacuo*. Rýchla stĺpcová chromatografia (Still a kol., *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978)) sa urobila použitím Bakerovho rýchleho deliaceho silikagélu (47-61 μm) a silikagélu: pomer surového materiálu je okolo 20:1 až 50:1, ak nie je stanovené inak.
- 15 Hydrogenolýza sa urobila pri tlaku určenom vo vzorkách alebo pri bežnom tlaku v miestnosti.

- ^1H -NMR spektrum sa zaznamenalo na Brukerovom prístroji pracujúcom pri 300 MHz a ^{13}C -NMR spektrum sa zaznamenalo pri 75 MHz. NMR spektrum sa získalo ako roztok CDCl_3 s (zaznamenané v ppm) použitím chloroformu ako referenčného štandardu
- 20 (7,25 ppm a 77,00 ppm) alebo CD_3OD (3,4 a 4,8 ppm a 49,3 ppm) alebo vnútorné tetrametylsilanom (0,00 ppm), ak to bolo nutné. Ďalšie rozpúšťadlá NMR sa použili v prípade potreby. Ak sú zaznamenané maximálne multiplicity, použijú sa nasledovné

skratky: s (jednoduchá), d (dvojitá), t (trojitá), m (mnohonásobná), br (široká), dd (dvojitá z dvojitej), dt (dvojitá z trojitej). Párové konštanty, ak sú dané, sa značia v Hertzoch (Hz).

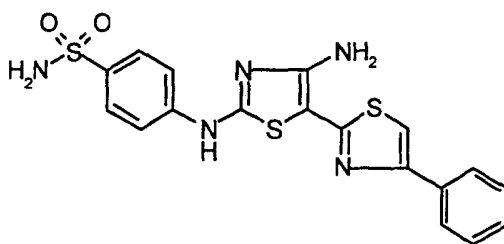
Infračervené (IR) spektrum sa zaznamenalo na Perkin-Elmerovom FT-IR

spektrometri ako čisté tuky, ako KBr pelety alebo ako CDCl_3 roztoky, ako sú

- 5 zaznamenávané vo vlnových číslach (cm^{-1}). Hmotnostné spektrum sa získalo použitím LSIMS alebo elektrospreja. Žiadne body topenia (mp) sa neopravovali.

PRÍKLAD A(1)

4-(4'-amino-4-fenyl[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)-benzénsulfonamid



10

Východiskové materiály sa pripravovali použitím krokov (i) a (ii), ktoré sú popísané dole.

Krok (i): Do roztoku 4-(aminosulfonyl)fenylizotiocyanátu (1,12 g, 5,0 mmol) a kyanamidu (0,23 g, 5,5 mmol) v acetonitrile (50 ml) sa pridalo DBU (0,83 g, 5,5 mmol), a
15 výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 60 minút. Do reakčnej zmesi sa pridala bromoacetonitril (0,66 g, 5,5 mmol), po ktorom nasledoval po 30 minútach DBU (0,83 g, 5,5 mmol). Reakčná zmes sa miešala celú noc pri izbovej teplote, rozpúšťadlo sa odstránilo pri redukovanom tlaku a rezíduá sa rozpustili v EtOAc (200 ml). Roztok EtOAc bol premytý pomocou 0,1 N HCl (150 ml x 3) a ponorený do soľného roztoku a vysušený
20 pomocou MgSO_4 a potom koncentrovaný. Rezíduá sa purifikovali silikagélou

chromatografiou (EtOAc), čím vzniklo 0,73 g (48 %) 2-(4-aminosulfonylfenyl)amino-4-amino-tiazol-5-karbonitrilu.

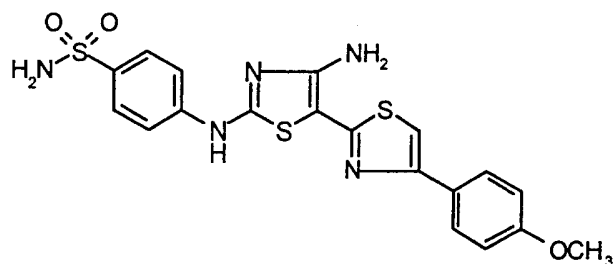
Krok (ii): Do roztoku 2-(4-aminosulfonylfenyl)amino-4-amino-tiazol-5-karbonitrilu (0,59 g, 2 mmol) v 20% trietylaminpyridíne (50 ml) sa bublaním pridal plyn H_2S pri 5 teplote ľadovej vody počas 30 minút. Potom sa reakčný roztok utesnil a miešal celú noc pri izbovej teplote. Argónový plyn prebublal cez reakčnú zmes v priebehu 60 minút, aby sa premiestnil H_2S , a potom sa rozpúšťadlá odstránili pri redukovanom tlaku. Rezíduá sa rozpustili v EtOAc a roztok EtOAc sa potom premyl pomocou 5% kyseliny citrónovej (50 ml x 3) a potom nasledoval brine. Rozpúšťadlo sa odstránilo *vacuo* a rezíduum sa 10 rozmelilo v Et_2O . Produkt 2-(4-aminosulfonylfenyl)amino-4-amino-tiazol-5-karbotioamid sa zozbieral filtráciou (0,56 g, 95%).

Aby sa pripravila menovaná zlúčenina, roztok 2-(4-aminosulfonylfenyl)amino-4-amino-tiazol-5-karbotioamidu (164 mg, 0,5 mmol) a α -bromoacetofenónu (110 mg, 0,55 mmol) v MeOH (20 ml) sa miešal pri izbovej teplote celú noc. Rozpúšťadlo sa odstránilo 15 *in vacuo* a rezíduum sa rozpustilo v EtOAc (50 ml). Roztok EtOAc sa premyl saturovaným $NaHCO_3$ (10 ml), potom nasledovalo ponorenie do soľného roztoku. Purifikácia rezídua silikagélou chromatografiou vytvorila 4-(4'-amino-4-fenyl-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)-benzénsulfonamid. Mp 233-235 °C (dekomp.). 1H NMR (CD_3OD): δ 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 4H), 7.44-7.25 (m, 4H). ESIMS (MH^+): 430; ($M-H$): 428.

20 Anal. kalk. na $C_{18}H_{15}N_5O_2S_3$: C, 50.33; H, 3.52; N, 16.30; S, 22.39. Výsledok: C, 50.62; H, 3.54; N, 16.03; S, 22.12. Boli pripravené podobným spôsobom ako pri príprave Vzorky A(1), nasledovanej Vzorkou A(2) pomocou A(71).

PRÍKLAD A(2)

4-[4'-amino-4-(4-metoxyfenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid

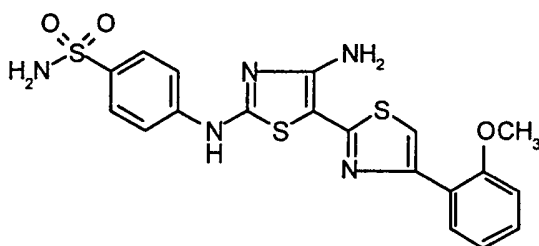


mp 195-198 °C. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.78 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H), 7.75 (s, 4H), 7.13 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.86$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H). FABMS (MH^+): 460.

- 5 Anal. kalk. na $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$: C, 50.33; H, 3.52; N, 16.30; S, 22.39. Výsledok: C, 50.62; H, 3.54; N, 16.03; S, 22.12.

PRÍKLAD A(3)

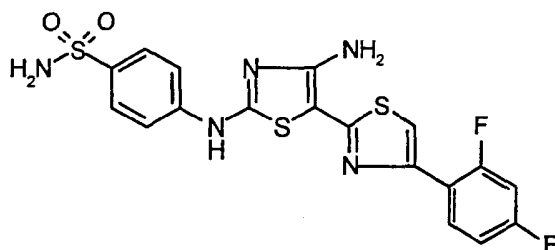
4-[4'-amino-4-(2-metoxyfenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid



- 10 mp 231-235 °C (decomp). R_f (75% EtOAc/Hex) = 0.56. ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.10 (dd, $J = 7.79, 1.73$ Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 3.84 (s, 3H). FABMS (MH^+): 460.

PRÍKLAD A(4)

4-[4'-amino-4-(2,4-difluorofenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid



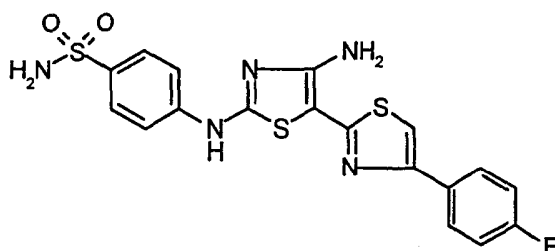
mp 233-238 °C. ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.26-8.21 (m, 1H), 7.88 (s, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H). ESIMS (MH^+): 466; $[\text{M}-\text{H}]^-$: 464.

Anal. kalk. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C, 45.73; H, 2.94; N, 14.82; S, 20.35. Výsledok:

5 C, 45.82; H, 2.78; N, 14.77; S, 20.38.

PRÍKLAD A(5)

4-[4'-amino-4-(4-fluorophenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzenesulfonamid

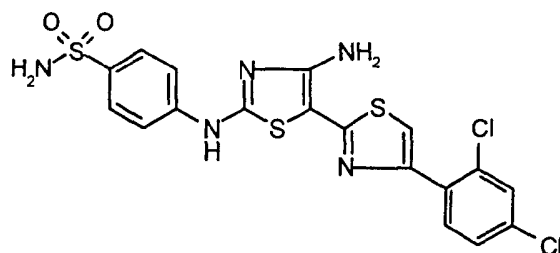


mp 254-257 °C. ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.01-7.91 (m, 2H), 7.88-7.76 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H).

Anal. kalk. na $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}_3$: C, 48.31; H, 3.15; N, 15.65; S, 21.49. Výsledok: C, 48.40; H, 3.26; N, 15.44; S, 21.68.

PRÍKLAD A(6)

4-[4'-amino-4-(2,4-dichlorofenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzenesulfonamid



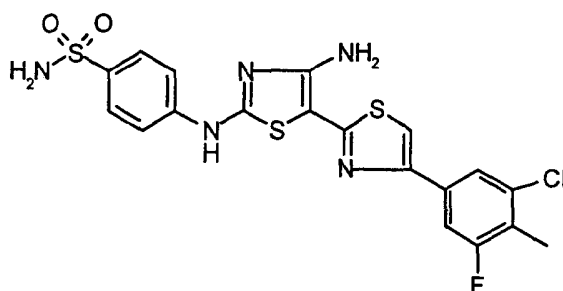
mp 173-175 °C (decomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.97-7.93 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 4H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H). FABMS (MH^+): 498.

Anal. kalk. na $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$: C, 43.38; H, 2.63; N, 14.05; S, 19.30. Výsledok: C,

5 43.32; H, 2.78; N, 13.84; S, 19.06%.

PRÍKLAD A(7) (7)

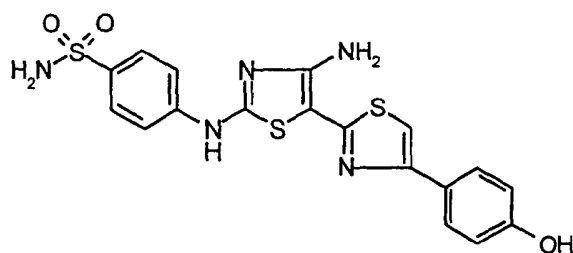
4-[4'-amino-4-(3-chloro-5-fluoro-4-methylphenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid



10 mp 208-212 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.63 (s, NH), 7.95 (t, $J = 8.42$ Hz, 1H), 7.73 (q, $J = 9.00$ Hz, 4H), 7.55 (d, $J = 2.32$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 7.17 (s, NH_2), 6.96 (s, NH_2), 2.28 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 496. Anal. kalk. na $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$: C, 46.01; H, 3.05; N, 14.12; S, 19.12. Výsledok: C, 45.93; H, 3.23; N, 13.86; S, 19.47.

PRÍKLAD A(8)

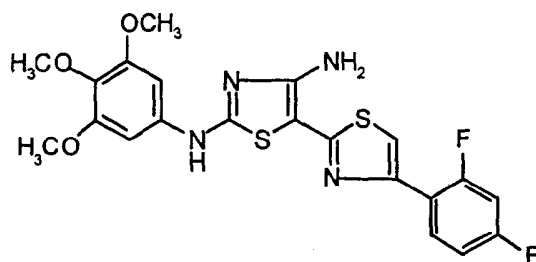
15 4-[4'-amino-4-(4-hydroxyfenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid



mp 168-170 °C (dekomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.83 (s, 4H), 7.79-7.76 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.85-6.82 (d, J = 8.46 Hz, 2H). FABMS (MH^+): 446. Anal. kalk.na $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 47.56; H, 3.55; N, 15.41; S, 21.16. Výsledok: C, 47.87; H, 3.59; N, 15.09; S, 21.11.

PRÍKLAD A(9)

4-(2,4-difluorofenyl)- $\text{N}^{2'}$ -(3,4,5-trimetoxyfenyl)-[2,5']bitiazolyl-2',4'-

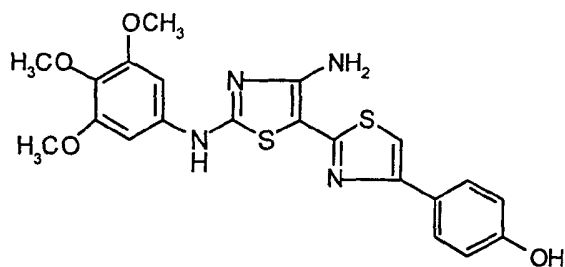


diamín

mp 180-183 °C (dekomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.26-8.23 (m, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 7.02 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.78 (s, 3H). FABMS (MH^+): 476. Anal. kalk.na $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$: C, 52.93; H, 3.81; N, 11.76; S, 13.46. Výsledok: C, 52.81; H, 3.72; N, 11.58; S, 13.45.

PRÍKLAD A(10)

4-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]fenol

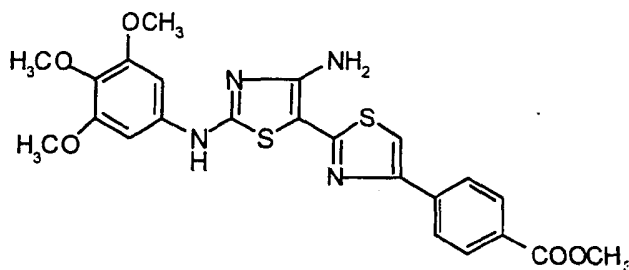


mp 129-133 °C (decomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.80 (d, $J = 8.09$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 8.09$ Hz, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.78 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 457; (M-H) $^-$: 455.

- 5 Anal. kalk. na $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1.0\text{Et}_2\text{O}$: C, 56.58; H, 5.70; N, 10.56; S, 12.08. Výsledok: C, 56.27; H, 5.48; N, 10.69; S, 12.00.

PŘÍKLAD A(11)

4-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]etylester kyseliny benzoovej



10

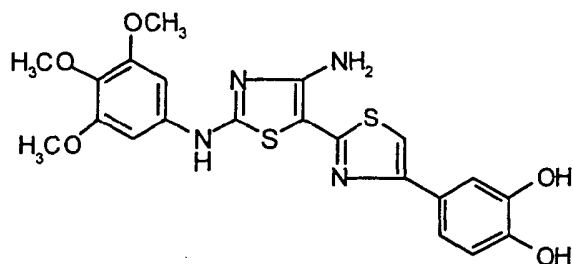
mp 240-245 °C (decomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.18-8.16 (d, $J = 8.46$ Hz, 2H), 8.09-8.06 (d, $J = 8.09$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.38 (q, $J = 7.35$ Hz, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 1.41-1.37 (t, $J = 6.99$ Hz, 3H). FABMS (MH^+): 513.

Anal. kalk. na $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.3\text{Et}_2\text{O}$: C, 56.59; H, 5.09; N, 10.48; S, 11.99. Výsledok:

- 15 C, 56.24; H, 4.83; N, 10.26; S, 11.86.

PŘÍKLAD A(12)

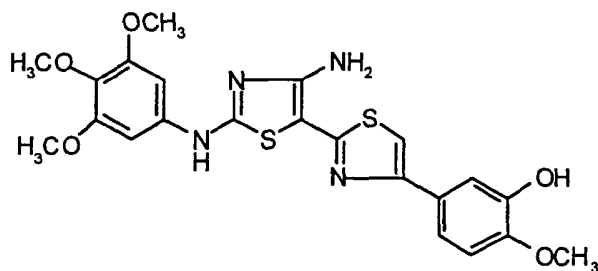
4-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]benzén-1,2-diol



mp 132-137 °C (decomp). ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.42-7.41 (d, *J* = 2.20 Hz, 1H), 7.32-7.28 (dd, *J* = 7.65, 1.84 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.85-6.82 (d, *J* = 8.45 Hz, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.78 (s, 3H). FABMS (MH⁺): 473.

PRÍKLAD A(13)

4-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-2-methoxyfenol



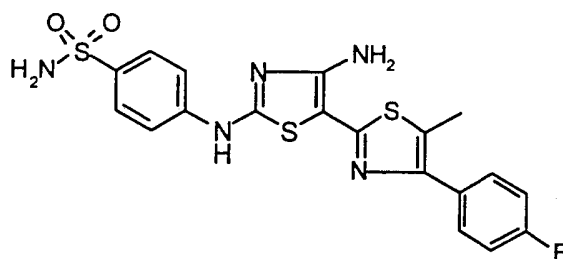
mp 202-203 °C. ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.11 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.10 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.76 (s, 3H).

FABMS (MH⁺): 487.

Anal. kalk.na C₂₂H₂₂N₄O₅S₂: C, 54.31; H, 4.56; N, 11.51; S, 13.18. Výsledok: C, 54.52; H, 4.70; N, 11.26; S, 13.32.

PRÍKLAD A(14)

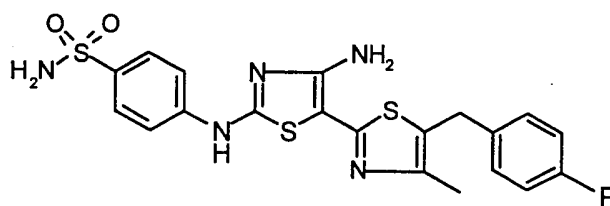
4-[4'-amino-4-(4-fluorofenyl)-5-metyl[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid



mp 145-148 °C (decomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.90-7.82 (m, 4H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 2.56 (s, 3H). HRFABMS: Kalk. na $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}_3$ (MH^+): 461.0450. Výsledok: 461.0466.

5 PRÍKLAD A(15)

4-[4'-amino-5-(4-fluorobenzyl)-4-metyl[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid

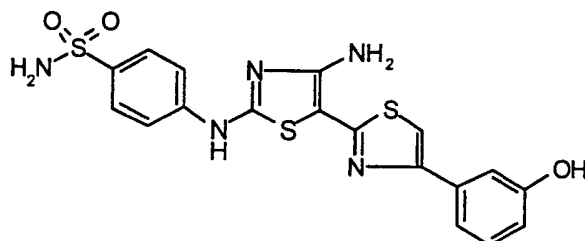


mp 130-135 °C (decomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.76-7.68 (m, 4H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

10 Anal. kalk.na $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}_3$: C, 50.51; H, 3.81; N, 14.73; S, 20.23. Výsledok: C, 50.40; H, 3.73; N, 14.64; S, 20.37.

PRÍKLAD A(16)

4-[4'-amino-4-(3-hydroxyfenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid



mp 205-209 °C (decomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.94-7.81 (m, 4H), 7.43-7.39 (m, 2H),

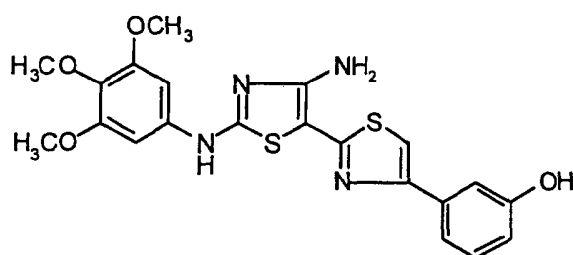
7.33 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 8.17$ Hz, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H). FABMS (MH^+): 445.

Anal. kalk na $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_3$: C, 48.53; H, 3.39; N, 15.72; S, 21.59. Výsledok: C, 48.74;

H, 3.47; N, 15.44; S, 21.31.

5 PRÍKLAD A(17)

3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]fenol



mp 226-230 °C. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.43-7.41 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.28-7.23 (m,

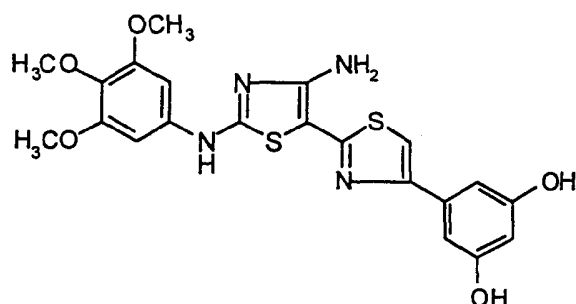
1H), 7.02 (s, 2H), 6.80-6.77 (m, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.78 (s, 3H). FABMS (MH^+): 456.

10 Anal. kalk. na $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$: C, 55.25; H, 4.42; N, 12.27; S, 14.05. Výsledok: C, 55.39;

H, 4.56; N, 12.07; S, 14.05.

PRÍKLAD A(18)

5-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]benzén-1,3-diol



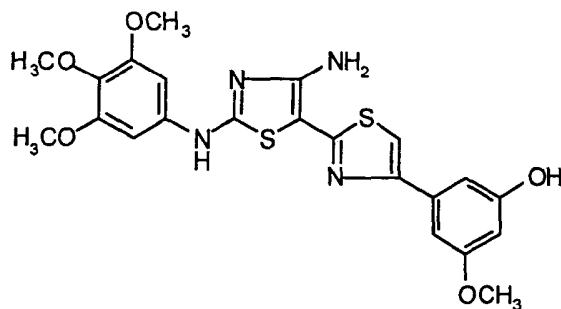
15 mp 198-202 °C. ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.91 (d, $J = 2.06$ Hz,

2H), 6.27 (t, $J = 2.03$ Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.77 (s, 3H). FABMS (MH^+): 473.

Anal. kalk na $C_{21}H_{20}N_4O_5S_2 \cdot 0.5H_2O$: C, 52.38; H, 4.40; N, 11.63; S, 13.32. Výsledok: C, 52.53; H, 4.44; N, 11.83; S, 13.47.

PRÍKLAD A(19)

3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-5-metoxyfenol



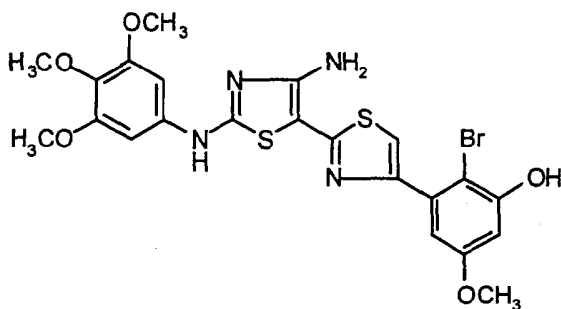
5

mp 208-210 °C. 1H NMR (CD_3OD): δ 7.14 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.23 (t, $J = 2.06$ Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H). FABMS (MH^+): 486.

Anal. kalk. na $C_{22}H_{22}N_4O_5S_2 \cdot 0.5H_2O$: C, 54.20; H, 4.57; N, 11.49; S, 13.16. Výsledok: C, 54.02; H, 4.71; N, 11.09; S, 13.56.

10 PRÍKLAD A(20)

4-[4'-amino-4-(4-hydroxyfenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid



mp 200-203 °C (dekomp). 1H NMR (CD_3OD): δ 7.30 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 2.93$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 2.93$ Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); FABMS (MH^+): 565/567.

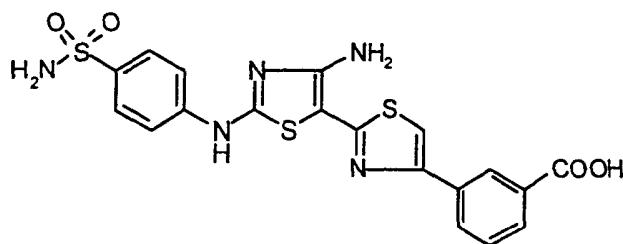
15

Anal. kalk. na $C_{22}H_{21}BrN_4O_5S_2 \cdot 0.5H_2O$: C, 46.00; H, 3.86; N, 9.75; S, 11.16. Výsledek:

C, 46.26; H, 3.69; N, 9.55; S, 11.09.

PRÍKLAD A(21)

3-[4'-amino-2'-(4-sulfamoylfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl] kyseliny benzoovej



5

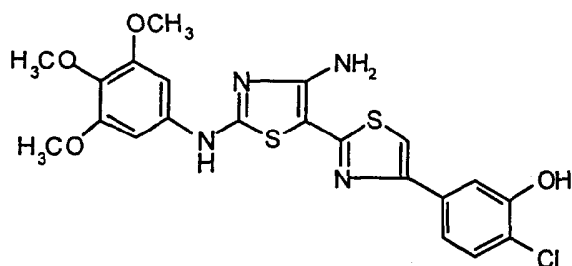
1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.94 (s, OH), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 7.80$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 7.80$ Hz, 1H), 7.78 (m, 4H), 7.56 (t, $J = 7.80$ Hz, 1H), 7.22 (brd, NH_2), 7.04 (brd, NH_2).

Anal. kalk. na $C_{19}H_{15}N_5O_4S_3 \cdot 0.3EtOAc$: C, 48.52; H, 3.51; N, 14.01; S, 19.24. Výsledek:

C, 48.37; H, 3.67; N, 13.97; S, 19.24.

10 PRÍKLAD A(22)

5-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-2-chlorofenol



mp 235-238°C. 1H NMR (CD_3OD): δ 7.61 (d, $J = 1.92$ Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.37

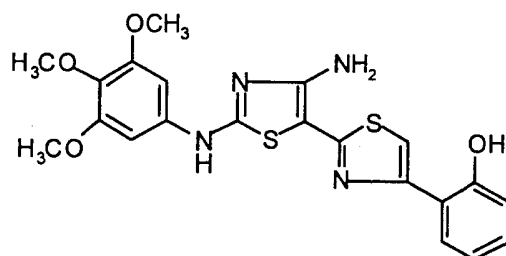
(s, 1H), 7.05 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.82 (s, 3H). FABMS (MH^+): 490.

15 Anal. kalk na $C_{21}H_{19}ClN_4O_4S_2$: C, 51.37; H, 3.90; N, 11.41; S, 13.06. Výsledek: C,

51.38; H, 3.95; N, 11.32; S, 12.72.

PRÍKLAD A(23)

2-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]fenol



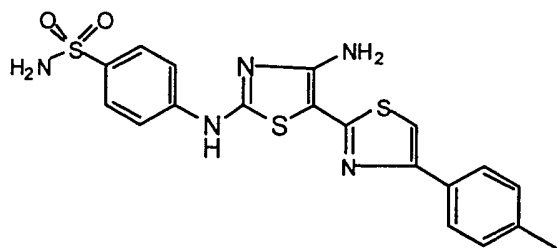
mp 186-190°C (dekom). ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.88 (dd, $J = 7.99, 1.61$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.98-6.91 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.80 (s, 3H).

5 FABMS (MH^+): 457.

Anal. kalk. na $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$: C, 55.25; H, 4.42; N, 12.27; S, 14.05. Výsledek: C, 55.28; H, 4.62; N, 11.96; S, 13.72.

PRÍKLAD A(24)

4-(4'-amino-4-p-tolyl-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)benzénsulfonamid



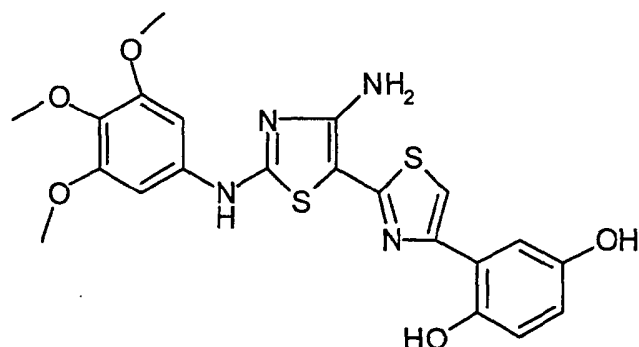
10

^1H NMR (DMSO): δ 7.92-7.84 (m, 4H), 7.32 (m, 3H), 7.11 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

FABMS (M^+): 443; (MNa^+): 466.

PRÍKLAD A(25)

2-(4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]benzén-1,4-diol



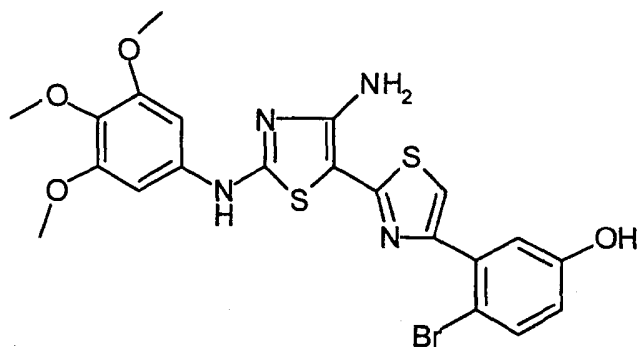
mp 208-212 °C (decomp).; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.56 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 2.80$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.77 (d, $J = 8.69$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.72, 2.87$ Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.77 (s, 3H).

5 ESIMS (MH^+): 473.

Anal. Kalk. na $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.45\text{H}_2\text{O}$: C, 52.47; H, 4.38; N, 11.66; S, 13.34. Výsledek: C, 52.77; H, 4.48; N, 11.23; S, 12.98.

PRÍKLAD A(26)

3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-4-bromofenol



10

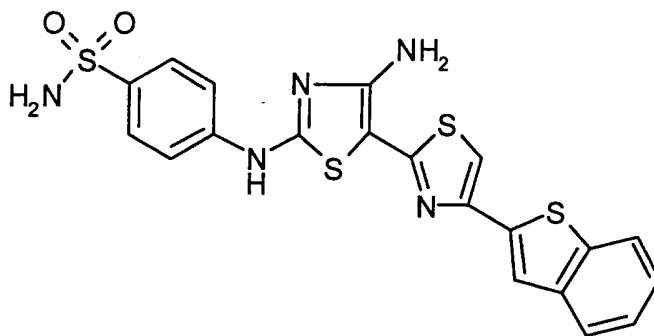
mp 214-216 °C. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.47 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 3.02$, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.72 (dd, $J = 8.69, 3.07$ Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.76 (s, 3H).

FABMS (MH^+): 535/537.

Anal. kalk.na $C_{21}H_{19}BrN_4O_4S_2$: C, 47.11; H, 3.58; N, 10.46; S, 11.85. Výsledok: C, 47.31; H, 3.65; N, 10.26; S, 11.85.

PRÍKLAD A(27)

2-(4'-amino-4-benzo[b]tiofen-3-yl-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)benzénsulfonamid



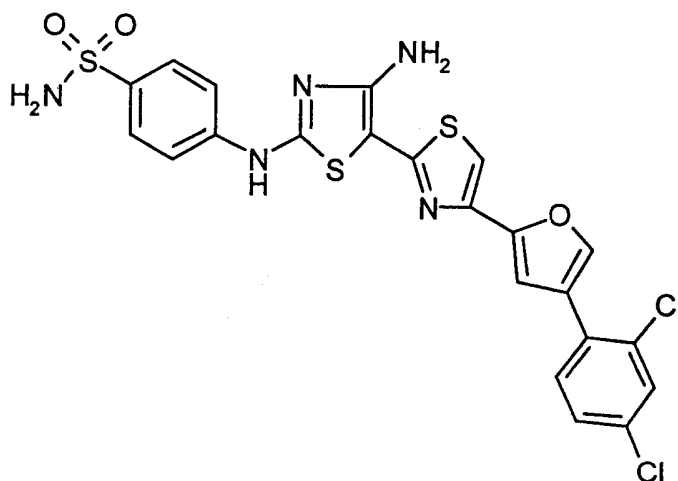
5

mp 155-160 °C (dekom). 1H NMR (CD_3OD): δ 8.39 (d, $J = 7.94$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.72$ Hz, 1H), 7.86 (s, 4H), 7.50-7.39 (m, 3H). FABMS (MH^+): 485.

PRÍKLAD A(28)

4-{4'-amino-4-[4-(2,4-dichlorofenyl)-furan-2-yl]-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino}benzénsulfonamid

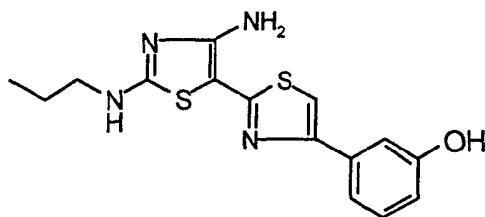
10



mp 225-230 °C (decomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.00 (d, $J = 8.62$, 1H), 7.86 (s, 4H), 7.58 (d, $J = 2.10$, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.60, 2.12$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 3.61$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 3.59$, 1H). FABMS (MH^+): 564/566.

PRÍKLAD A(29)

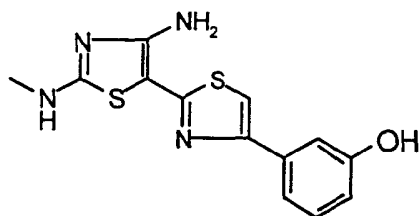
- 5 3-(4'-amino-2'-propylamino-[2,5']bitiazolyl-4-yl)fenol



^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 8.43 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 6.55 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 1.69 (sextet, 2H), 0.97 (t, 3H). ESIMS (MH^+): 333; (MNa^+): 355; (MH^-): 331.

- 10 PRÍKLAD A(30)

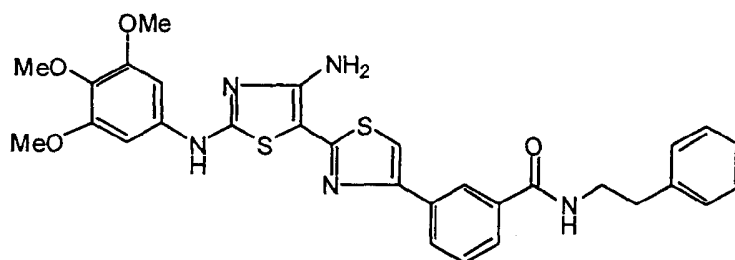
3-(4'-amino-2'-methylamino-[2,5']bitiazolyl-4-yl)fenol



^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 8.40 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.31-7.15 (m, 3H), 6.63 (s, 2H), 3.00 (d, 3H). ESIMS (MH^+): 305; (M-H^-): 303.

- 15 PRÍKLAD A(31)

3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-N-fenetylbenzamid

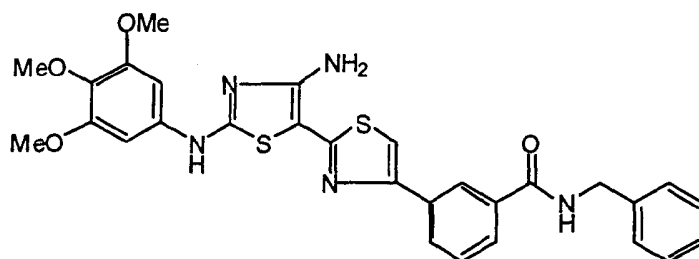


ESMS (MH^+): 588.

Anal. kalk. na $C_{30}H_{29}N_5O_4S_2$: C, 61.31; H, 4.97; N, 11.92; S, 10.91. Výsledok: C, 61.02; H, 4.86; N, 11.72; S, 10.83.

5 PRÍKLAD A(32)

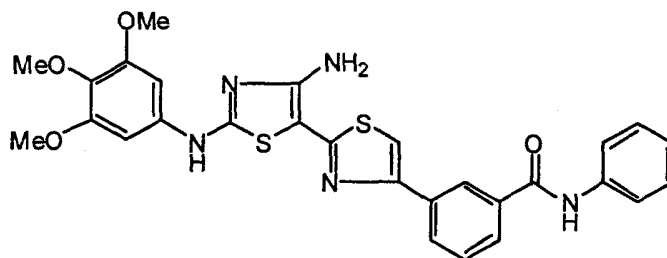
3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-N-benzylbenzamid



ESMS (MH^+): 574.

PRÍKLAD A(33)

10 3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-N-fenylbenzamid



ESMS (MH^+): 560.

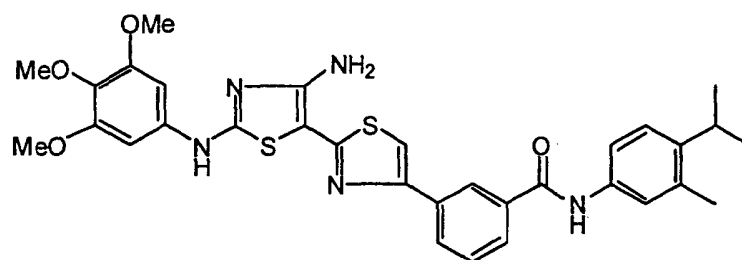
Anal. kalk. na $C_{28}H_{25}N_5O_4S_2 \cdot 0.8 H_2O$: C, 58.58; H, 4.67; N, 12.20; S, 11.17. Výsledok:

C, 58.68; H, 4.49; N, 12.23; S, 11.33.

PRÍKLAD A(34)

3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-N-(4-izopropyl-3-metyl-

5 fenyl)benzamid



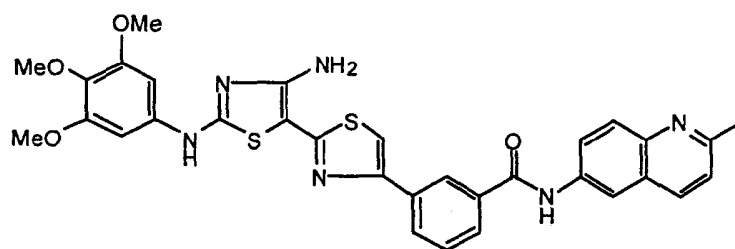
ESMS (MH^+): 616.

Anal. kalk. na $C_{32}H_{33}N_5O_4S_2 \cdot 0.4 H_2O$: C, 61.69; H, 5.47; N, 11.24; S, 10.29. Výsledok:

C, 61.76; H, 5.26; N, 11.08; S, 10.18.

10 PRÍKLAD A(35)

3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-N-(2-metylchinolín-6-yl)benzamid



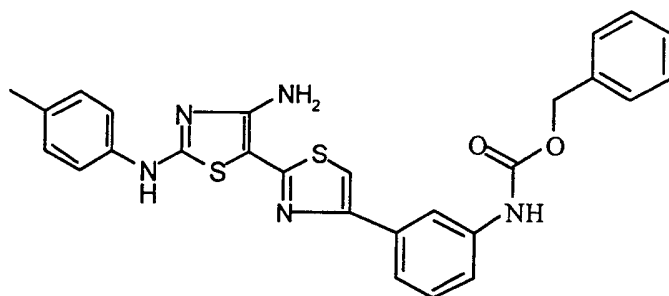
ESMS (MH^+): 625.

15 Anal. kalk. na $C_{32}H_{28}N_6O_4S_2 \cdot 0.2 H_2O$: C, 58.41; H, 4.36; N, 12.65; S, 9.66. Výsledok: C,

58.40; H, 4.31; N, 12.28; S, 9.54.

PRÍKLAD A(36)

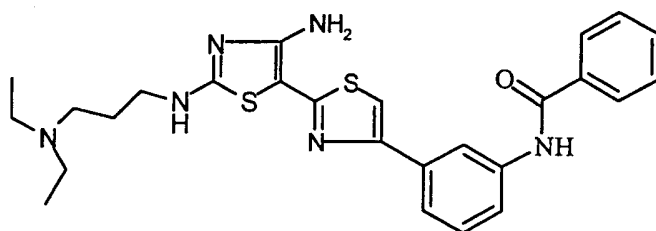
[3-(4'-amino-2'-p-tolylamino-[2,5']bitiazolyl-4-yl)-fenyl]-benzylester kyseliny karbámovej



$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3): δ 8.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70-7.25 (m, 14H), 6.52 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.41 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 514; (MH^-): 512.

5 PRÍKLAD A(37)

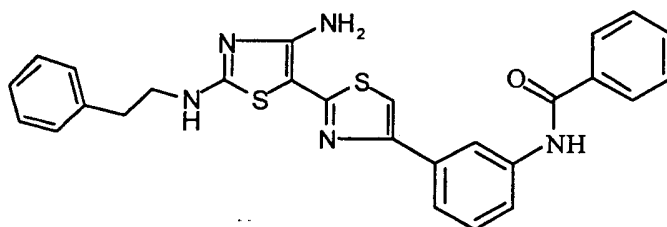
N-{3-[4'-amino-2'-(3-diethylaminopropylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}benzamid



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.39 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.96 (m, 3H), 7.79 (m, 1H), 7.69-7.39 (m, 6H), 3.36 (m, 2H), 3.12 (m, 6H), 2.93 (m, 2H), 1.20 (m, 6H). ESIMS (MH^+): 507.

PRÍKLAD A(38)

N-[3-(4'-amino-2'-fenetylamino-[2,5']bitiazolyl-4-yl)-fenyl]benzamid

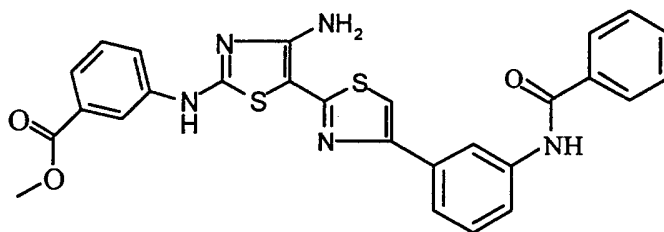


^1H NMR (DMSO- D_6): δ 10.39 (s, 1H), 8.42-7.15 (m, 16H), 6.85 (s, 1H), 5.20 (broad s, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.50 (m, 2H). ESIMS (MH^+): 498.

PRÍKLAD A(39)

3-[4'-amino-4-(3-benzoylamino-phenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]methyl ester kyseliny

5 benzoovej

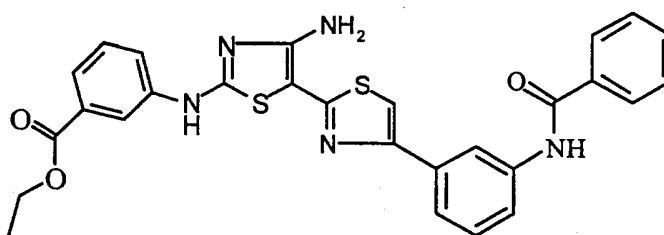


^1H NMR (DMSO- D_6): δ 10.39 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65-7.39 (m, 8H), 7.10 (broad s, 2H), 3.89 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 528; (MNa^+): 550; (MH^-): 526.

10 PRÍKLAD A(40)

3-[4'-amino-4-(3-benzoylamino-phenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]ethyl ester kyseliny

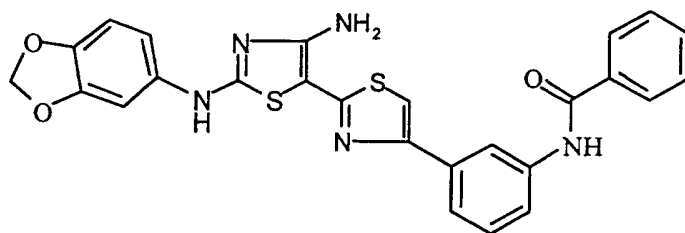
benzoovej



^1H NMR (DMSO- D_6): δ 10.80 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.75-7.40 (m, 8H), 7.10 (broad s, 1H), 4.38 (quartet, 2H), 1.39 (t, 3H). ESIMS (MH^+): 542; (MNa^+): 564.

PRÍKLAD A(41)

N-{3-[4'-amino-2'-(benzo[1,3]dioxol-5-ylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-feryl}benzamid

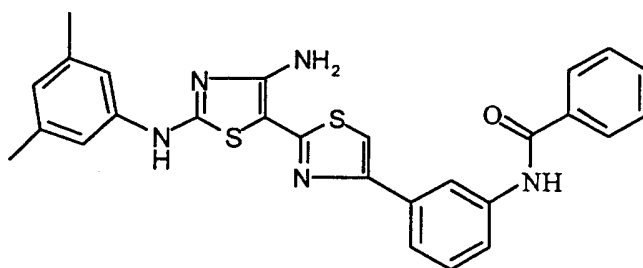


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6): δ 10.41 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.00-6.88 (m, 14H), 6.10 (s, 2H).

ESIMS (MH^+): 514; (MH): 512.

5 PRÍKLAD A(42)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,5-dimethylfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-feryl}benzamid

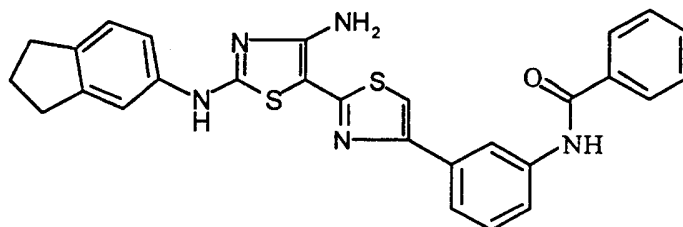


$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.36-6.79 (m, 16H), 6.68 (s, 1H) 2.28 (s, 6H). ESIMS (MH^+):

993; (MNa^+): 1015.

10 PRÍKLAD A(43)

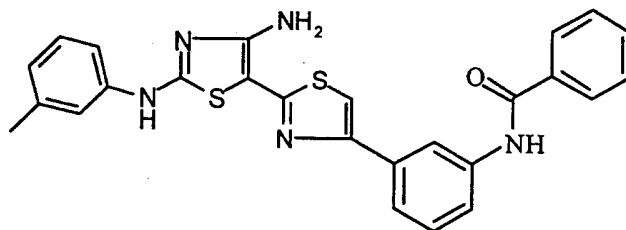
N-{3-[4'-amino-2'-(indan-5-ylamino)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]-feryl}benzamid



^1H NMR (CD_3OD): δ 8.50-7.15 (m, 17H), 2.95 (m, 4H), 2.15 (m, 2H). ESIMS (MH^+): 510; (MNa^+): 532; (MH^-): 508.

PRÍKLAD A(44)

[3-(4'-amino-2'-m-tolylamino-[2,5']bitiazolyl-4-yl)-fenyl]benzamid



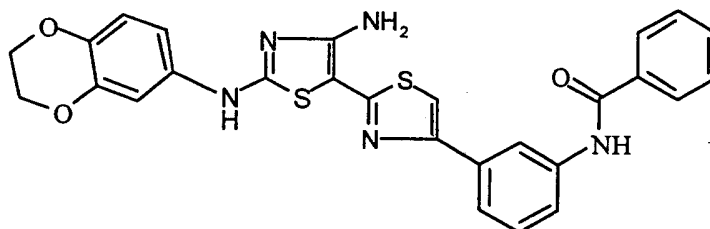
5

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.25-6.81 (m, 18H), 2.29 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 484; (MNa^+): 506.

PRÍKLAD A(45)

N-{3-[4'-amino-2'-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}benzamid

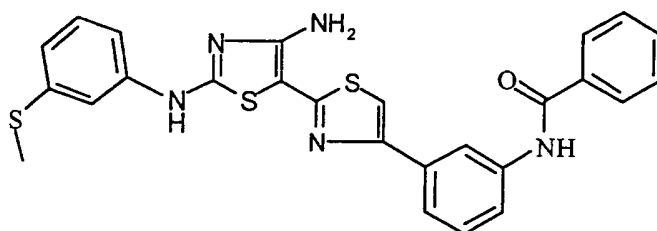
10



^1H NMR (CD_3OD): δ 8.42-6.83 (m, 17H), 4.29 (m, 4H). ESIMS (MH^+): 528; (MNa^+): 550.

PRÍKLAD A(46)

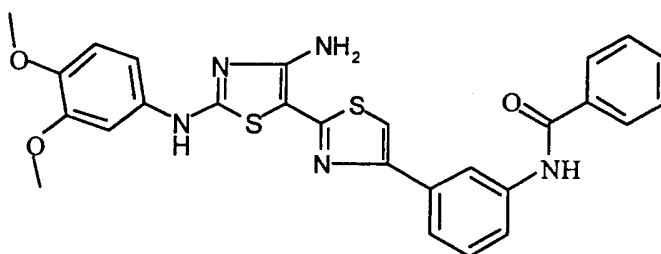
15 N-{3-[4'-amino-2'-(3-metylsulfanylfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]fenyl}benzamid



^1H NMR (DMSO- D_6): δ 10.39 (s, 1H), 8.89 (d, 2H), 8.51-6.91 (m, 18H). ESIMS (MH^+): 1029.

PRÍKLAD A(47)

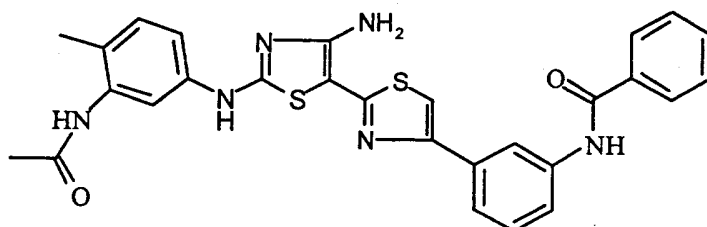
- 5 N-{3-[4'-amino-2'-(3,4-dimethoxyphenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]phenyl}benzamid



^1H NMR (CD_3OD): δ 8.32 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.78-6.91 (m, 14H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 530; (MNa^+): 552.

PRÍKLAD A(48)

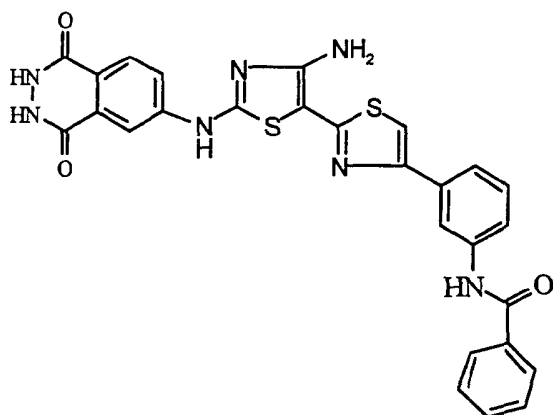
- 10 N-{3-[2'-(3-acetylamino-4-methylphenylamino)-4'-amino-[2,5']bitiazolyl-4-yl]phenyl}benzamid



^1H NMR (CD_3OD): δ 8.32 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.72-7.15 (m, 15H), 2.22 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 541; (MNa^+): 563; (MK^+): 579; (MH^-): 539.

PRÍKLAD A(49)

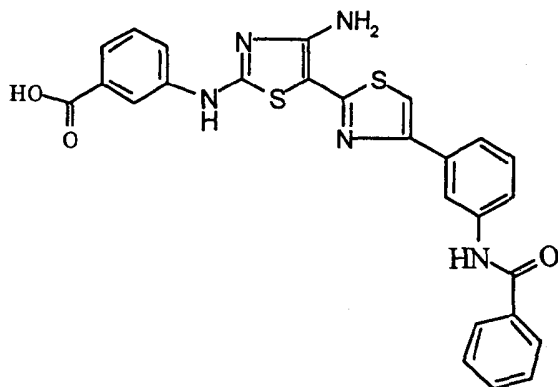
N-{3-[4'-amino-2'-(1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroftalazin-6-ylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]fenyl}benzamid



- 5 ^1H NMR (DMSO- D_6): δ 11.11 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.35 -7.10 (m, 17H). ESIMS (MNa^+): 576; (MH^+): 552.

PRÍKLAD A(50)

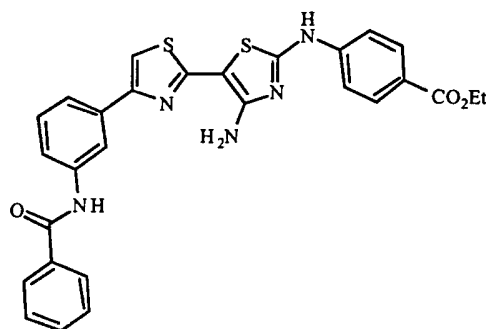
3-[4'-amino-4-(3-benzoylamino-phenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino] kyseliny benzoovej



- 10 ^1H NMR (DMSO- D_6): δ 10.79 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18-7.34 (m, 16H). ESIMS (MH^+): 514; (MNa^+): 536; (MH^+): 512.

PRÍKLAD A(51)

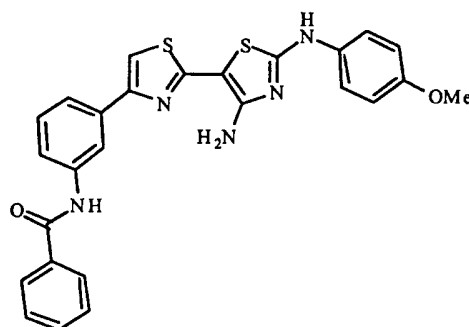
4-(4'-amino-4-(3-benzamidofenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)etylbenzoát



^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1.2 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.5-8.0 (m, 14H), 8.35 (s br, 1H), 10.4 (s, 1H), 10.95 (s, 1H). ESIMS (MH^+): 542; (M-H^-): 540.

PRÍKLAD (52)

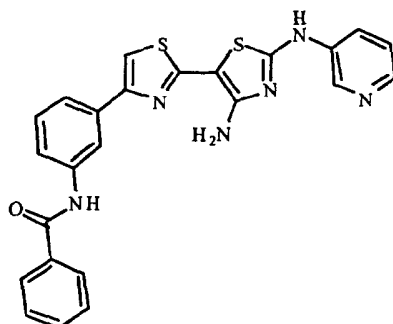
4-(4'-amino-4-(3-benzamidofenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)metoxyfenyl



^1H NMR (CD_3OD): δ 2.6 (s, 3H), 7.2-7.8 (m, 11H), 8.35 (s br, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.2 (s br, 1H). ESIMS (MH^+): 500; ($\text{M}+\text{Na}^+$): 522; ($\text{M}+\text{K}^+$): 538.

PRÍKLAD A(53)

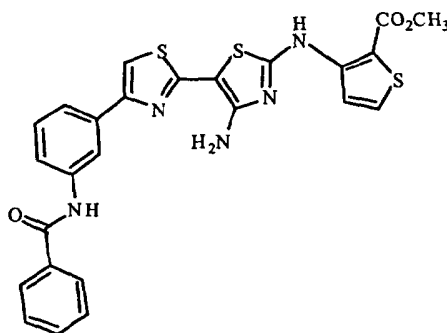
3-(4'-amino-4-(3-benzamidofenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)pyridín



^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 7.1 (s br, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.5-7.7 (m, 7H), 7.85 (m, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.25-8.4 (m, 3H), 9.0 (d, 1H), 10.4 (s, 1H), 10.95 (s, 1H). ESIMS ($M+\text{Na}^+$): 493; ($M-\text{H}$): 469.

5 PRÍKLAD A(54)

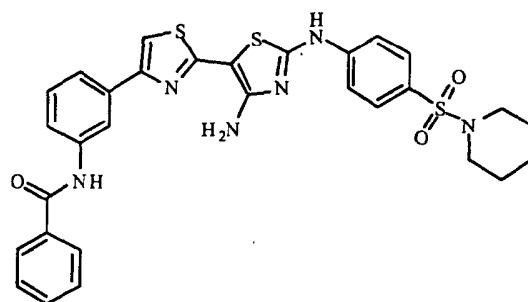
2-(4'-amino-4-(3-benzamidofenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)metylestertiofén kyseliny karboxylovej



^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 3.8 (s, 3H), 7.0 (s br, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.5-7.7 (m, 6H), 7.85 (m, 1H), 8.0 (m, 3H), 8.15 (d, 1H), 8.35 (m, 1H), 10.4 (m, 1H). ESIMS ($M\text{H}^+$): 534; ($M+\text{Na}^+$): 556; ($M-\text{H}^-$): 532.

PRÍKLAD A(55)

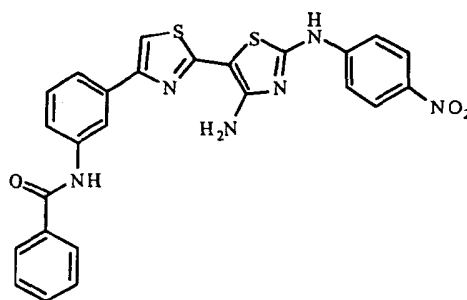
4-(4'-amino-4-(3-benzamidofenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)fenylsulfonypiperidín



^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 1.2-1.6 (m, 6H), 3.1 (m, 4H), 7.3-8.5 (m, 14H), 8.9 (d, 1H), 10.4 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 11.2 (s, 1H). ESIMS (MH^+): 617; (M-H): 615.

PRÍKLAD A(56)

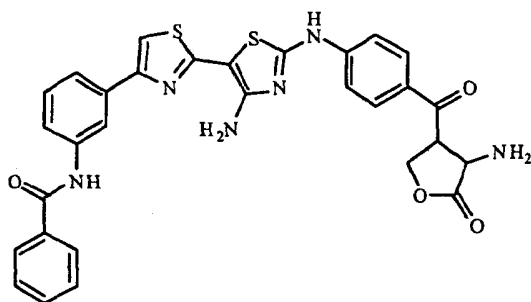
5 4-(4'-amino-4-(3-benzamidofenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)nitrofenyl



^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 7.2-7.9 (m, 13H), 8.2 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 11.2 (s, 1H). ESIMS (MH^+): 515; (M-H): 513.

PRÍKLAD A(57)

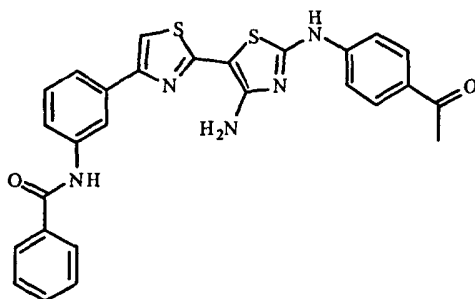
10 4-(4'-amino-4-(3-benzamidofenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)*trans*-benzoyl-DL-homoserín lakton



^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.55 (m, 4H), 7.75 (m, 5H), 7.85 (m, 3H), 8.0 (m, 3H), 8.35 (m, 1H). ESIMS (MH^+): 597; ($\text{M}+\text{Na}^+$): 619.

5 PRÍKLAD A(58)

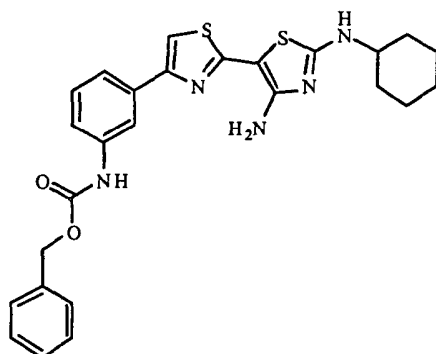
4-(4'-amino-4-(3-benzamidofenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)acetofenón



^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 2.5 (s, 3H), 7.1 (s br, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.5-7.7 (m, 6H), 7.8 (m, 4H), 8.0 (m, 5H), 8.35 (t br, 1H). ESIMS (MH^+): 512; ($\text{M}+\text{Na}^+$): 534; ($\text{M}-\text{H}$): 510.

10 PRÍKLAD A(59)

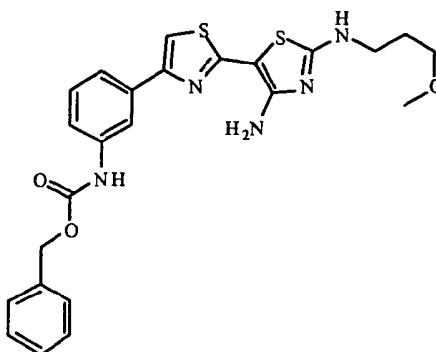
(4'-amino-4-(3-benzamidofenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)cyklohexán



^1H NMR (CDCl_3): δ 1.0-2.0 (m, 10H), 3.2 (m br, 1H), 5.2 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.4-8.0 (m, 11H). ESIMS (MH^+): 506; (M-H): 504.

PRÍKLAD A(60)

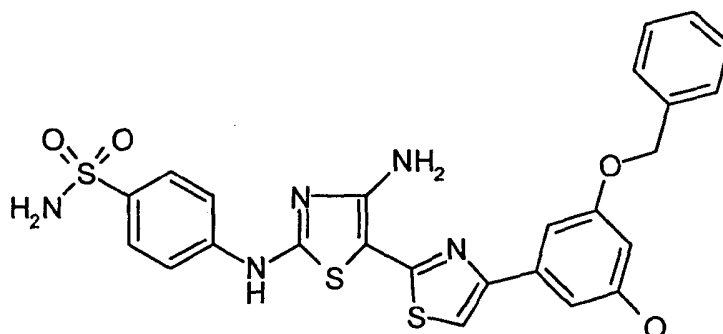
- 5 3-(4'-amino-4-(3-benzamidofenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)metoxypropán



^1H NMR (CDCl_3): δ 1.5 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 5.0 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 12H). ESIMS (MH^+): 496; (M-H): 494.

PRÍKLAD A(61)

- 10 4-[4'-amino-4-(3-benzyloxy-5-hydroxyfenyl)-[2,5]bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid



mp 185-187 °C (decomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.88 (s, 4H), 7.56-7.32 (m, 6H), 7.10-

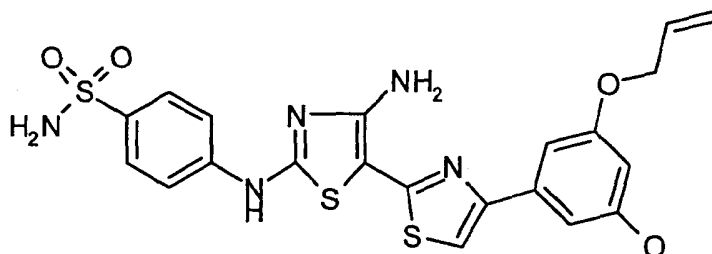
7.03 (m, 2H), 6.45 (t, $J = 2.23$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H). ESIMS (MH^+): 552; (M-H^-): 550.

Anal. kalk. na $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3 \cdot 0.3\text{EtOAc}$: C, 54.43; H, 4.08; N, 12.12; S, 16.64.

5 Výsledok: C, 54.54; H, 4.00; N, 12.06; S, 16.59.

PRÍKLAD A(62)

4-[4-(3-allyloxy-5-hydroxyfenyl)-4'-amino-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid



mp 200-202 °C. ^1H NMR (CD_3OD): δ 11.12 (s, NH), 9.81 (s, NH_2), 8.07-8.00 (m,

10 4H), 7.86 (s, NH_2), 7.48 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.34-6.23 (m, 1H), 5.68-

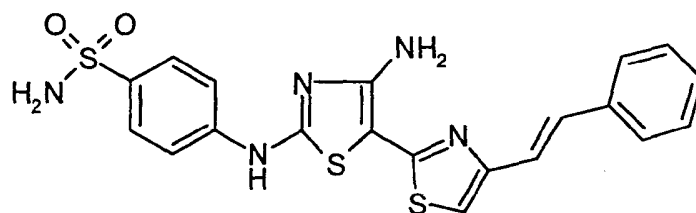
5.52 (m, 2H), 5.32-5.28 (m, 2H). ESIMS (MH^+): 502; (M-H^-): 501.

Anal. kalk. na $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$: C, 50.29; H, 3.82; N, 13.96; S, 19.18. Výsledok: C,

50.31; H, 3.93; N, 13.74; S, 19.05.

PRÍKLAD A(63)

15 4-(4'-amino-4-styryl-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)benzénsulfonamid

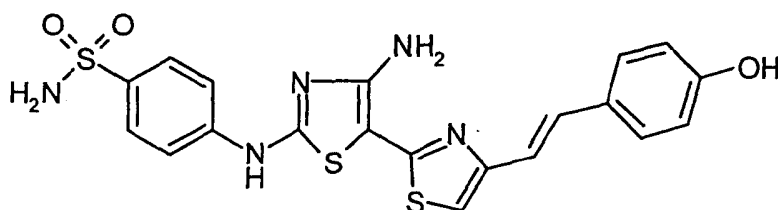


mp 140-143 °C (decomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.80-7.72 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.38-7.06 (m, 6H), 6.95 (s, 1H). FABMS kalk. na $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$: 455.0544.

Výsledok: 455.0529.

5 PRÍKLAD A(64)

4-{4'-amino-4-[2-(4-hydroxyfenyl)-vinyl]-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino}benzénsulfonamid

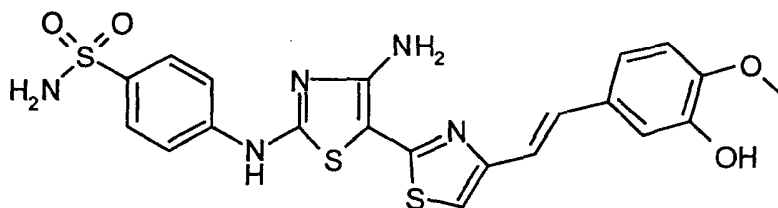


mp 138-140 °C (decomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 10.90 (s, NH), 7.73 (q, $J = 15.32$ Hz, 4H), 7.36 (d, $J = 8.75$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 15.80$ Hz, 1H), 7.18 (s, NH_2), 7.06 (s, 1H),

10 6.90 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.84 (s, NH_2), 6.70 (d, $J = 8.62$, 2H). FABMS kalk. na $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_3$: 471.0494. Výsledok: 471.0502.

PRÍKLAD A(65)

4-{4'-amino-4-[2-(3-hydroxy-4-metoxyfenyl)-etenyl]-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino}benzénsulfonamid



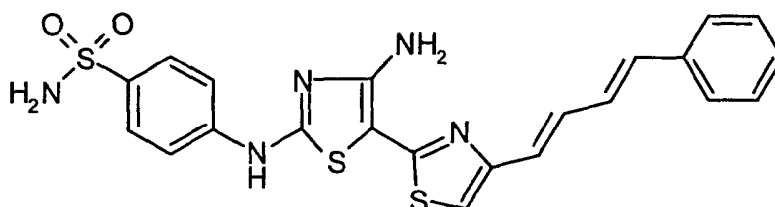
mp 190-193 °C (decomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 10.71 (s, NH_2), 9.83 (s, NH_2), 7.63 (q, $J = 15.40$, 4H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.86 (s, NH_2), 6.83-6.72 (m, 3H, NH_2), 3.60 (s, 3H). ESIMS (MNa^+): 524.

Anal. kalk. na $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3 \cdot 0.4\text{EtOAc}$: C, 50.56; H, 4.17; N, 13.05; S, 17.92.

5 Výsledok: C, 50.50; H, 4.35; N, 12.75; S, 17.88.

PRÍKLAD A(66)

4-[4'-amino-4-(4-fenylbuta-1,3-dienyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid

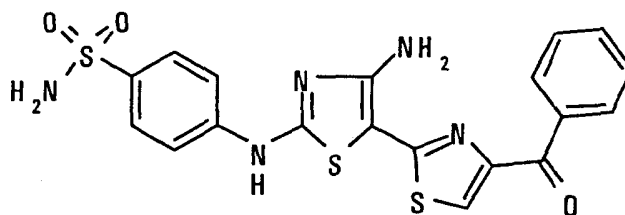


mp 193-195 °C (decomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 10.92 (s, NH), 7.82 (q, $J = 15.92$,

10 4H), 7.53 (d, $J = 7.42$, 2H), 7.36 (t, $J = 7.41$ Hz, 2H), 7.28-7.06 (m, 2H, 2 NH_2), 6.77 (m, 2H). ESIMS (MH^+): 482.

PRÍKLAD A(67)

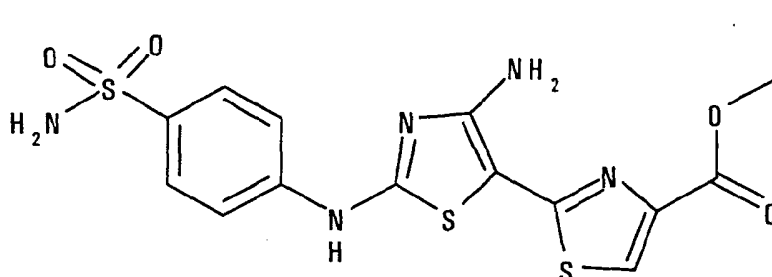
4-(4'-amino-4-benzoyl-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)benzénsulfonamid



15 mp 255-260 °C (decomp). ^1H NMR (CD_3OD): δ 10.99 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.78 (q, $J = 12.1$ Hz, 4H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.26 (s, NH_2), 7.05 (br, NH_2). ESIMS (MNa^+): 480; (M-H^-): 456.

PRÍKLAD A(68)

Etyl 4'-amino-2'-(4-sulfamoylfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-karboxylát



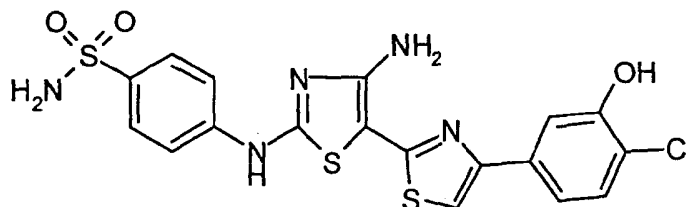
^1H NMR (DMSO- D_6): δ 11.0 (s, NH), 8.12 (s, H), 7.80 (m, 4H), 7.32 (s, NH_2),

5 7.08 (br, NH_2), 4.35 (q, $J = 8.7$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 8.7$ Hz, 3H). FABMS Kalk. pre

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3(\text{MH}^+)$: 426.0364. Found: 426.0356.

PRÍKLAD A(69)

4-[4'-amino-4-(4-chloro-3-hydroxyfenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid

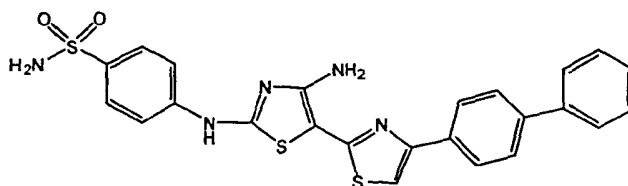


10 ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.97 (s, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H). FABMS (MH^+):

480.

PRÍKLAD A(70): 4-(4'-amino-4-bifenyl-4-yl-[2,5']bitiazolyl-2'-

ylamino)benzénsulfonamid



^1H NMR (CD_3OD): δ 8.09-8.00 (m, 1H), 7.88 (s, 4H), 7.72-7.63 (m, 3H), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.38-7.29 (m, 1H). EIMS ($\text{M}-\text{H}^+$): 504.

- 5 Anal. kalk. na $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$: C, 57.01; H, 3.79; N, 13.85; S, 19.02. Výsledok: C, 56.87; H, 3.81; N, 13.57; S, 19.16.

PRÍKLAD A(71): 4-(4'-amino-4-benzoyl-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)-N-(2-dimetylaminoetyl)benzénsulfonamid

- 10 ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.88 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.69-7.47 (m, 5H), 7.40-7.34 (m, 2H), 2.63 (t, $J = 6.70$ Hz, 2H), 2.06 (t, $J = 6.60$ Hz, 2H), 1.84 (s, 6H). FABMS Kalk. na $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_3$: 529.1150. Výsledok: 529.1158.

PRÍKLAD A 72: 4-[4-amino-4-(3-aminobenzoyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid

15

^1H NMR (DMSO): δ 10.91 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 4H), 7.27 (s, 2H), 7.23-7.06 (m, 5H), 6.81-6.90 (m, 1H), 5.38 (s, 2H). HRFABMS ($\text{M}+\text{Na}^+$): Kalk.: 495.0344. Výsledok: 495.0330.

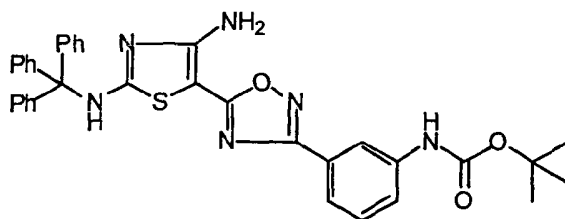
PRÍKLAD A(73): 4'-amino-5-benzyl-2'-(4-sulfamoylfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-

- 20 etylester kyseliny karboxylovej

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.76 (s, 4H), 7.18 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 4.30 (q, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J=7.8$ Hz, 3H).

PRÍKLAD B(1)

- 5 (3-{5-[4-amino-2-(tritylamino)thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}fenyl)terc-butylester kyseliny karbámovej



Východiskový materiál na použitie v príprave menovanej zlúčeniny bol pripravený podľa nasledujúcich krokov (i) a (ii).

- 10 Krok (i): K roztoku 3,15 g (26,7 mmol, 1,0 ekv.) 3-aminobenzonitrilu v 10 mL CH_2Cl_2 bol dodaný roztok 6,4 g (29,4 mmol, 1,1 ekv.) *diter*butyldikarbonátu v 10 mL CH_2Cl_2 , a potom 320 mg (2,7 mmol, 0,1 ekv.) DMAP a 8 mL (80,1 mmol, 3,0 ekv.) pyridínu. Vznikol CO_2 a reakcia pokračovala pomocou TLC až do ukončenia. Rozpúšťadlo sa odpumpovalo, rezíduum sa prevzalo v EtOAc, premylo sa pomocou 1N
- 15 HCl a ponorilo do solného roztoku. Organická vrstva sa vysušila pomocou Na_2SO_4 a rozpúšťadlo sa odstránilo. Hrubý produkt sa purifikoval pomocou SiO_2 (2% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ vymývadlo) a dostali sme 5,4 g 3-(*t*-butoxykarbamoyl)benzonitrilu (výnos 93%). $R_f = 0,9$ (10% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,5 (s, 9H), 6,6 (s br, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,82 (m, 1H).
- 20 Krok (ii): Do roztoku 2 g (9,17 mmol, 1,0 ekv.) 3-(*t*-butoxykarbamoyl)benzonitrilu v 25 mL EtOH sa pridal 0,84 mL (13,76 mmol, 1,5 ekv.) 50% vodný roztok NH_2OH .

Reakcia sa umiestnila do olejového kúpeľa pri 80 °C a zohriala na 85 °C na 4 h.

Rozpúšťadlo sa odstránilo *in vacuo* a zvyšková voda sa odstránila pomocou azeotropného rezídua pomocou THF-toluénu. Bez purifikácie sa hrubý hydroxyamidín ($R_f = 0,1$ v 10% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) rozpustil v 45 mL DMF a pridal sa 2,1 mL (12 mmol, 1,3 ekv.)

- 5 diizopropyletylamín a 110 mg (0,92 mmol, 0,1 ekv.) DMAP. Zmes bola schladená na -50 °C a pod argónovou atmosférou bol pridaný roztok 0,88 mL (11 mmol, 1,2 ekv.) chloroacetylchloridu v 15 mL CH_2Cl_2 (alebo DMF) po kvapkách. Reakcia sa miešala pri -50 °C počas 1 h a potom bol roztok ponorený do EtOAc a premytý pomocou 1N HCl a ponorený do sol'ného roztoku. Organická vrstva sa vysušila pomocou Na_2SO_4 a
- 10 rozpúšťadlo sa odstránilo. Rezíduum sa dalo do 50 mL dioxanu a umiestnilo do oleja pri 110 °C na približne 1 hod. Rozpúšťadlo sa odstránilo, rezíduum sa purifikovalo pomocou SiO_2 (Et_2O -hexánového vymývadla), a to dalo 2 g 5-chlorometyl-3-(3-(t-butoxykarbamoyl)fenyl)-[1,2,4]-oxadiazolu ako tuhej bielej hmoty (spolu 70% výnos počas troch krokov). $R_f = 0,9$ (10% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.5 (s, 9H),
- 15 4.75 (s, 2H), 6.62 (s br, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.62 (d br, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.05 (m, 1H).

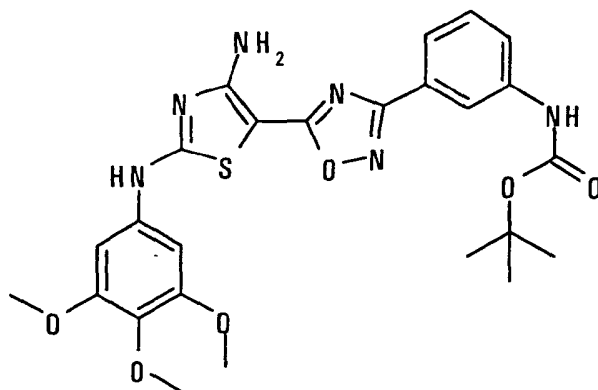
- Menovaná zlúčenina bola pripravená nasledovne. Do roztoku tritylizotiokyanátu (5,0 mmol) a kyanamidu (5,5 mmol) rozpustenom v nehydrovanom THF (10 mL) sa pridal 1,8-diazabicyklo [5.4.0]undeka-7-én (5.5 mmol). Po miešaní počas 2 h sa reakcia rozriedila pomocou acetonitrilu (15 mL) a potom sa ošetrila pomocou 5-chlorometyl-3-(3-(t-butoxykarbamoyl)fenyl)-[1,2,4]oxadiazolu (2,5 mmol) a 1,8-diazabicyklo [5.4.0]undeka-7-énu (2.75 mmol). Produkt sa izoloval po 1hodine koncentrovaním hrubej reakcie *in vacuo* a chromatografiou výsledného oleja (gradient elution, 20% EtOAc/hexan na 40% EtOAc/hexan) vzniklo 1,30 g produktu (výnos 84%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.79 (1H, s),
- 20

7.60 (2H, m), 7.24 (16H, m), 6.91 (1H, s), 6.48 (1H, s), 5.77 (2H, s), 1.52 (3H, s), 1.46 (6H, s). ESIMS (MH^+): 617.

Nasledujúca Vzorka B(2) pomocou B(36) bola pripravená podobným spôsobom ako Vzorka B(1).

5 PRÍKLAD B(2)

3-(3-terc-butyloxykarboxyaminofenyl)-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazoly]-1,2,4-oxadiazol

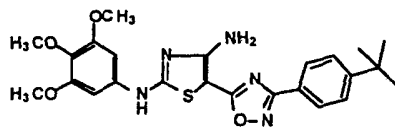


1H NMR (d_6 -acetón): δ 1.5 (s, 9H), 3.7 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 7.0 (s br, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.75 (d, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.6 (s br, 1H), 9.7 (s br, 1H). ESIMS (MH^+): 541; ($M-H$): 539.

Anal. kalkul. na $C_{25}H_{28}N_6O_6S$: C, 55.54; H, 5.22; N, 15.55; S, 5.93. Výsledok: C, 56.45; H, 5.67; N, 14.88; S, 5.58.

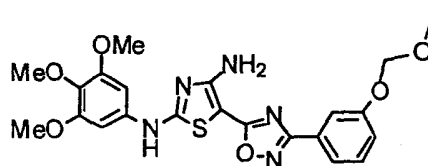
PRÍKLAD B(3)

15 5-[3-(4-terc-butylfenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl] - N^2 -(3,4,5-trimetoxyfenyl)tiazol-2,4-diamín



Anal. kalk: C, 59.86; H, 5.65; N, 14.54; S, 6.66. Výsledok: C, 58.36; H, 5.53; N, 13.95; S, 6.36.

5-[3-(3-metoxymetoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]- N²-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazol-2,4-diamín



¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.41 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 5.29 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 10.76 (s, 1H).

10 Anal. kalk na $C_{22}H_{23}N_5O_6S \cdot H_2O$: C, 52.48; H, 5.00; N, 13.91. Výsledok: C, 52.47; H, 4.98; N, 13.75.

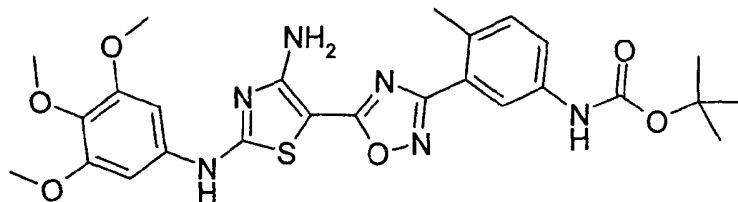
PRÍKLAD B(5): 3-(3-(terc-butyloxykarboxyamino)-6-fluorofenyl)-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol

15

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.5 (s, 9H), 3.7 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.6 (s br, 2H), 6.7 (s br, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.55 (m br, 1H), 7.85 (m, 1H). ESIMS [MH]⁺: 559.

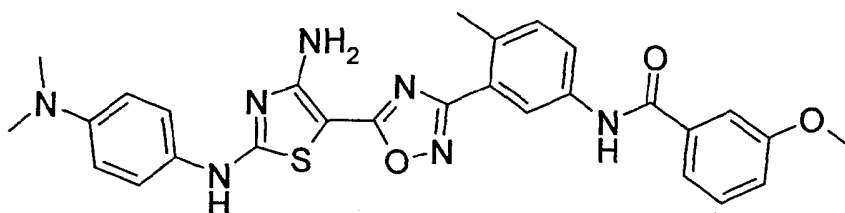
PRÍKLAD B(6): 3-(2-metyl-5-(terc-butyloxykarboxyamino)fenyl)-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol

20



^1H NMR (CDCl_3): δ 1.5 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 6.65 (s br, 2H), 7.22 (d br, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.55 (d br, 1H), 7.85 (m br, 1H). ESIMS $[\text{MH}]^+$: 555.

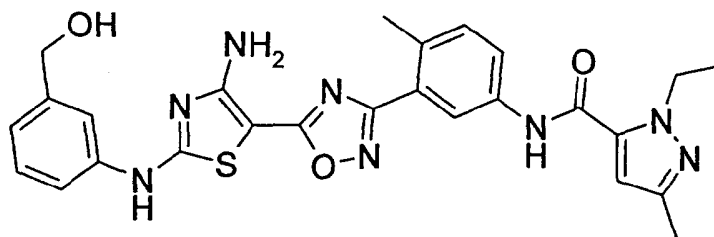
- 5 **PRÍKLAD B(7):** 3-[3-[(3-methoxybenzoyl)amino]-6-metylphenyl]-5-[2-[4-(N,N-dimetylaminofenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



- 10 ^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 2.55 (s, 3H), 2.9 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 6.75 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.35-7.6 (m, 6H), 7.95 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.3 (s br, 1H), 10.4 (s br, 1H). ESIMS $[\text{MH}]^+$: 542, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 564.

Anal. kalk. na $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: C, 58.22; H, 5.41, N, 16.97; S, 5.55. Výsledok: C, 58.01; H, 5.54, N, 16.13; S, 5.22.

- 15 **PRÍKLAD B(8):** 3-[3-[(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboxy)amino]-6-metylphenyl]-5-[2-(3-hydroxymetylphenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol

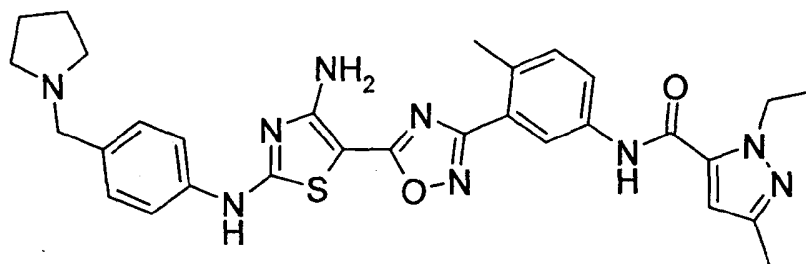


^1H NMR (MeOD): δ 1.4 (t, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 4.5 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.1 (d br, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (m br, 1H), 7.8 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H). ESIMS $[\text{MH}]^+$: 531.

- 5 PRÍKLAD B(9): 3-[3-[(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboxy)-amino]-6-metylfenyl]-5-[2-(3-metylpyrrolidinfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol

^1H NMR (MeOD): δ 1.4 (t, 3H), 1.8 (m br, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.6 (s br, 7H), 3.7 (s, 2H), 4.5 (q, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m br, 1H), 7.65 (s br, 1H), 7.8 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H). ESIMS $[\text{MH}]^+$: 584.

- 10 PRÍKLAD B(10): 3-[3-[(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-karboxy)amino]-6-metylfenyl]-5-[2-(4-metylpyrrolidinfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol

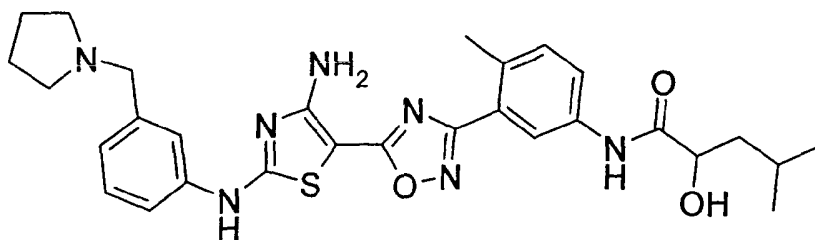


- 15 ^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 1.32 (t, 3H), 1.7 (m br, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 4.45 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.6 (d, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.8 (s br, 1H). ESIMS $[\text{MH}]^+$: 584.

Anal. kalk. na C₃₀ H₃₃ N₉ O₂ S: C, 61.73; H, 5.70, N, 21.60; S, 5.49. Výsledek: C, 61.52; H, 5.61, N, 21.52; S, 5.46.

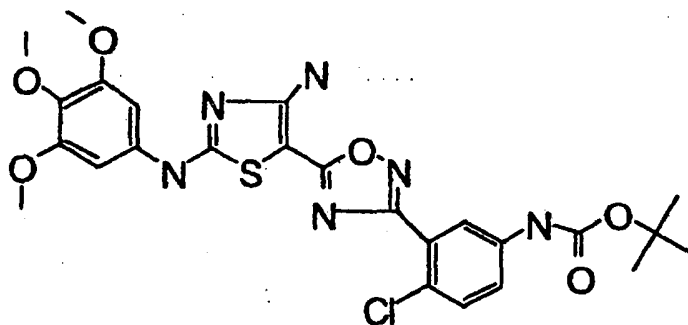
PRÍKLAD B(11): (R,S)-3-[3-(2-hydroxy-4-methylpentanoyl)amino]-6-metylfenyl]-5-[2-(3-methylpyrrolidinfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4

5 oxadiazol



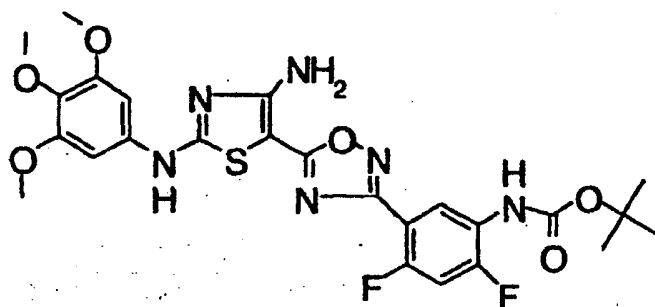
¹H NMR (MeOD): δ 1.0 (dd, 6H), 1.65 (m, 3H), 1.9 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 2.8 (m br, 4H),
10 3.85 (s, 2H), 4.2 (dd, 1H), 7.13 (d br, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.56 (m br, 1H), 7.72 (m br, 2H),
8.28 (d, 1H).

PRÍKLAD B(12)N: (3-[5-[4-amino-2-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)tiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol]-4-chlorofenyl)-terc-butylester kyseliny karbámovej



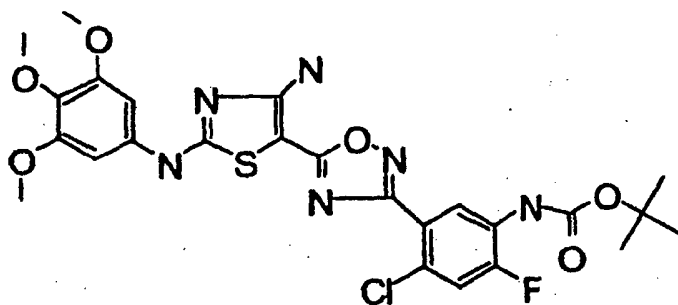
15 ¹H-NMR (d₆-acetón): δ 9.71 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). ESIMS: (MH)⁺: 575(100%), 577(30%).

PRÍKLAD B(13): (5-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-2,4-difluorofenyl) terc-butylester kyseliny karbámovej



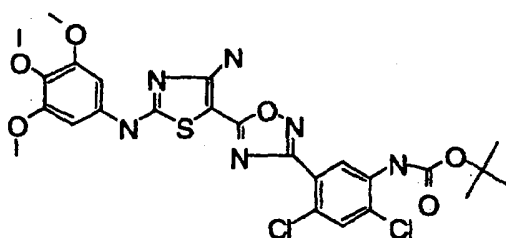
5 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón) δ 9.71 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ESIMS (MH) $^+$: 577.

PRÍKLAD B(14): (5-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-4-chloro-2-fluorofenyl)terc-butylester kyseliny karbámovej



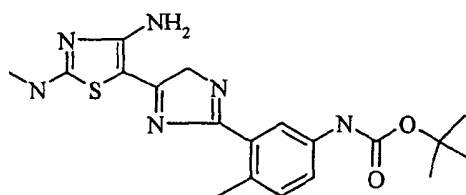
10 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 9.72 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ESIMS(MH) $^+$: 593(100%), 595(30%).

PRÍKLAD B(15): (5-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-2,4-dichlorofenyl) terc-butylester kyseliny karbámovej



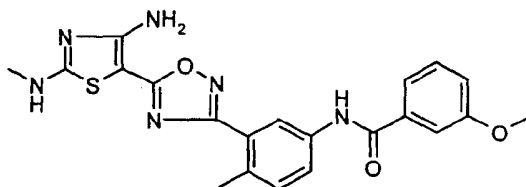
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 9.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). ESIMS(MH) $^+$: 609(100%), 611 (60%).

- 5 PRÍKLAD B(16): N-(3-{5-[4-amino-2-(3,4,5-metylamino)thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-4-metylfenyl} *tert*-butyl kyseliny karbámovej



- 10 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 8.48 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.02 (d, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.55 (s, 9H). ESIMS: (MH) $^+$: 403, (MNa) $^+$: 425.

Vzorka B(17): N-(3-{5-[4-amino-2-(3,4,5-metylamino)thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-4-metylfenyl}-3-metoxybenzamid

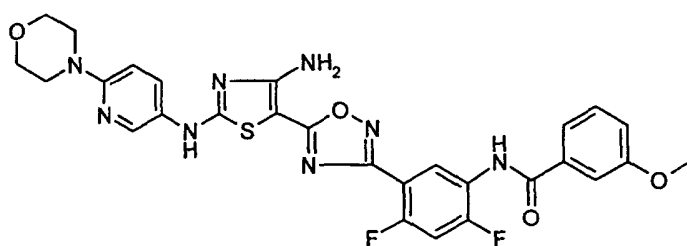


$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-dmso}$): δ 10.33 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.91 (m, 3H), 2.50 (s, 3H).

ESIMS: $(\text{MH})^+$: 437, $(\text{MNa})^+$: 459.

Vzorka B(18): N-(5-{5-[4-amino-2-(6-morfolín-4-yl-pyridín-3-ylamino)thiazol-5-yl]-

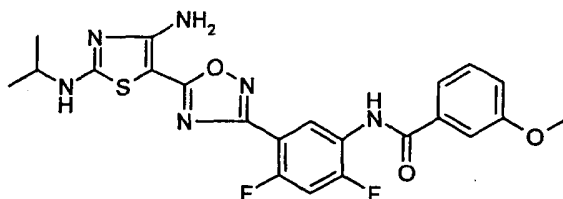
5 [1,2,4]oxadiazol-3-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-dmso}$): δ 10.62 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 3.85 (s, 3H),

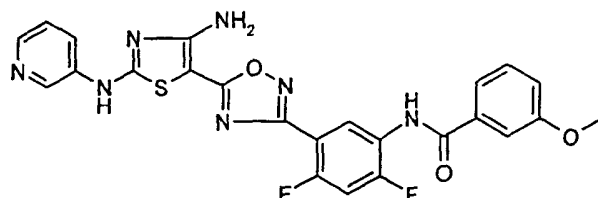
10 3.70 (m, 4H), 3.42 (m, 4H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 607.

Vzorka B(19): N-{5-[5-(4-amino-2-izopropylaminotiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-2,4-difluorofenyl}-3-metoxybenzamid



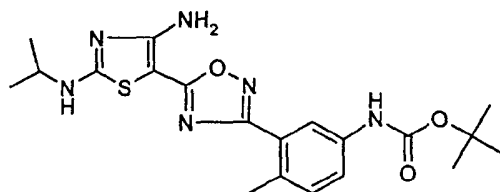
15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-acetón}$): δ 9.37 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.30 (d, 6H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 487.

Vzorka B(20): N-(5-{5-[4-amino-2-(pyridin-3-ylamino)thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid-TFA sol'



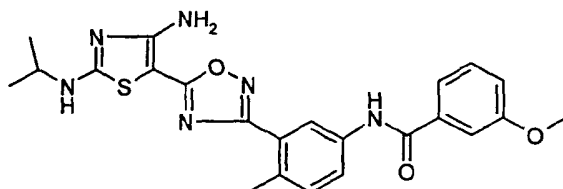
¹H-NMR (d₆-acetón and d₆-dmso): δ 11.07 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 3.89 (s, 3H). ESIMS: (MH)⁺: 522.

Vzorka B(21): {5-[5-(4-amino-2-izopropylaminotiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-2,4-difluorofenyl}tercbutylester kyseliny karbámovej



¹H-NMR (d₆-acetón): δ 8.42 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.29 (d, 6H). ESIMS: (MH)⁺: 431.

Vzorka B(22): N-{3-[5-(4-amino-2-izopropylaminotiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-4-metylfenyl}3-metoxybenzamid

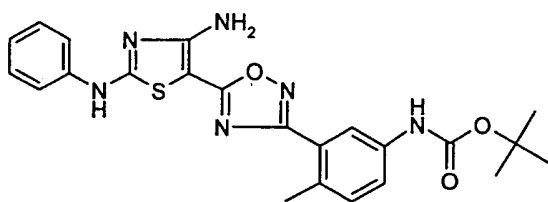


$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 9.59 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.43-7.737 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.29 (d, 6H).

ESIMS: $(\text{MH})^+$: 465.

Vzorka B(23): {3-[5-(4-amino-2-fenylthiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-4-

5 metylfenyl}tercbutylester kyseliny karbámovej



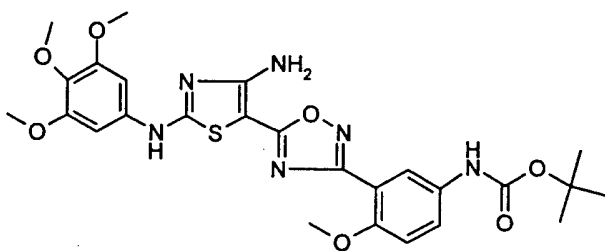
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 9.78 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 465.

Vzorka B(24): (3-{5-[4-amino-2-(1H-benzoimidazol-5-yl)thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-

10 yl}-4-methylfenyl}tercbutylester kyseliny karbámovej

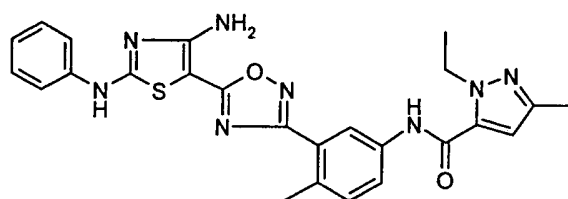
Vzorka B(25): (3-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl}-4-methylfenyl}tercbutylester kyseliny karbámovej



15 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 9.62 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 6.82 (s, 2H), 6.91 (s, 2H), 4.07-3.85 (s, 9H), 3.76 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 571.

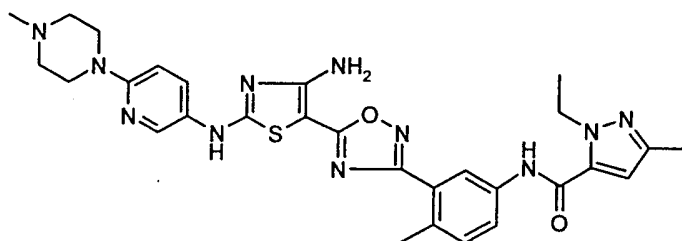
Vzorka B(26): 2-etyl-5-metyl-2H-pyrazol-3-karboxylovej kyseliny {3-[5-(4-amino-2-fenylthiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-4-methylfenyl}amid



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 10.75 (s, 1H), 9.42 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.55 (quartet, 2H), 2.62

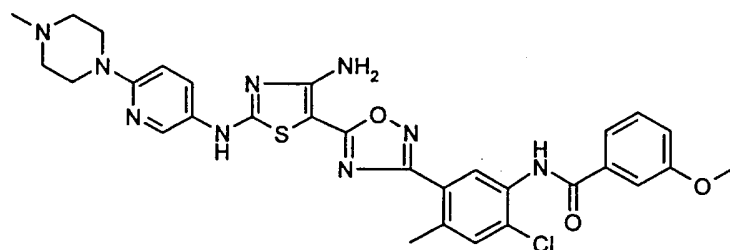
5 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.39 (t, 3H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 500, $(\text{MNa})^+$: 523.

Vzorka B(27): 2-etyl-5-metyl-2H-pyrazol-3-karboxylovej kyseliny [3-(5-{4-amino-2-[6-(4-methylpiperazín-1-yl)-pyridín-3-yl]tiazol-5-yl}-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-metylfenyl]amid



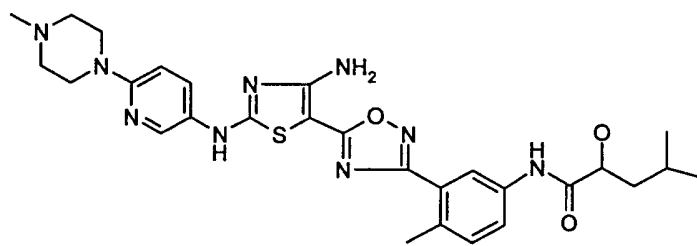
10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8.37 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.51 (quartet, 2H), 3.58 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.42 (t, 3H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 600.

Vzorka B(28): N-[5-(5-{4-amino-2-[6-(4-methylpiperazín-1-yl)-pyridín-3-yl]tiazol-5-yl}-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2-chloro-4-metylfenyl]-3-metoxybenzamid



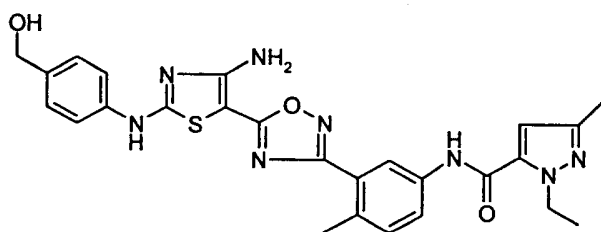
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón and d_6 -dmso): δ 10.51 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.70-7.51 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.58 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 632.

- 5 Vzorka B(29): 2-hydroxy-4-methylpentanová kyselina [3-(5-{4-amino-2-[6-(4-methylpiperazín-1-yl)pyridín-3-yl]tiazol-5-yl}-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-metylfenyl]amid



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8.47 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 7h), 2.99 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.10 (d, 6H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 578.

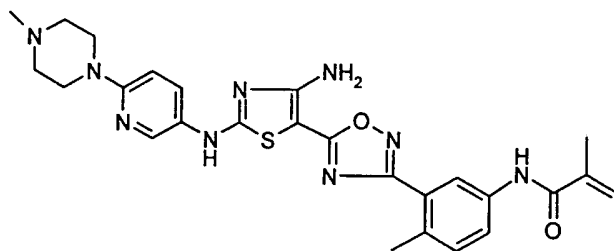
- 10 Vzorka B(30): 2-etyl-5-metyl-2H-pyrazol-3-karboxylová kyselina (3-{5-[4-amino-2-(4-hydroxyfenyl)tiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-4-metylfenyl)amid



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 9.77 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 6.90 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.54 (quartet, 2H), 4.14 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.39 (t, 3H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 531.

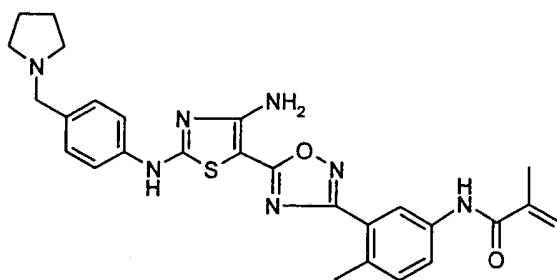
Vzorka B(31): (Z)-2-metyl-but-2-enoová kyselina [3-(5-{4-amino-2-[4-(4-metylpiperazín-

5 1-yl)fenyl]tiazol-5-yl}-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-metylfenyl]amid



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 10.55 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.87 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.72 (d, 3H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 546.

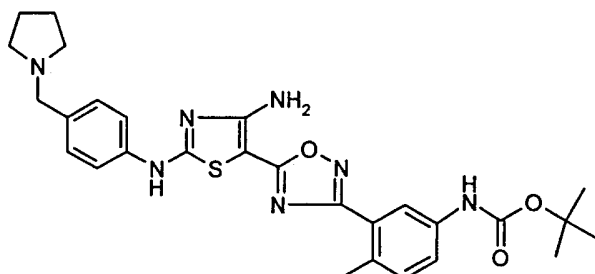
10 Vzorka B(32): (Z)-2-metyl-but-2-enoová kyselina (3-{5-[4-amino-2-(3-pyrolidín-1-yl)metylfenyl]tiazol-5-yl}-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4-metylfenyl)amid



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8.31 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.99 (m, 4H),

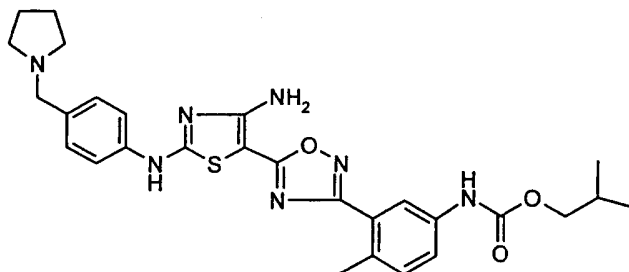
15 1.80 (m, 3H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 530.

Vzorka B(33): (3-{5-[4-amino-2-(3-pyrolidin-1-ylmethylfenyl)thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-4-metylfenyl)terc-butylester kyseliny karbámovej

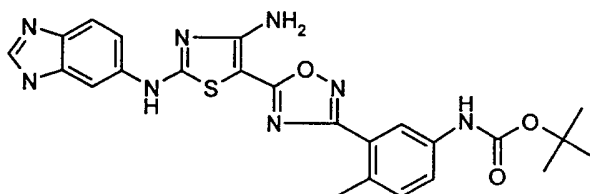


¹H-NMR (d₆-acetón): δ 10.48 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 3.47 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), ESIMS: (MH)⁺: 548.

Vzorka B(34): (3-{5-[4-amino-2-(3-pyrolidin-1-ylmethylfenyl)thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-4-metylfenyl)izobutylester kyseliny karbámovej

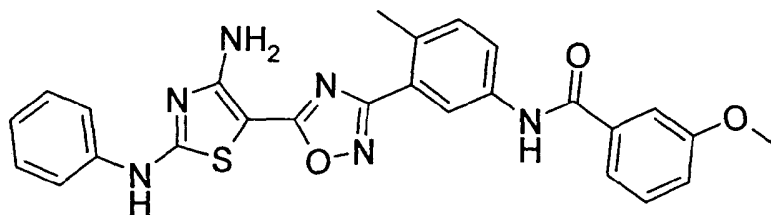


10 ¹H-NMR (d₆-acetón): δ 10.46 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.22 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.92 (d, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 0.97 (d, 6H), ESIMS: (MH)⁺: 548.



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 9.79 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11-8.15 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.79 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 505.

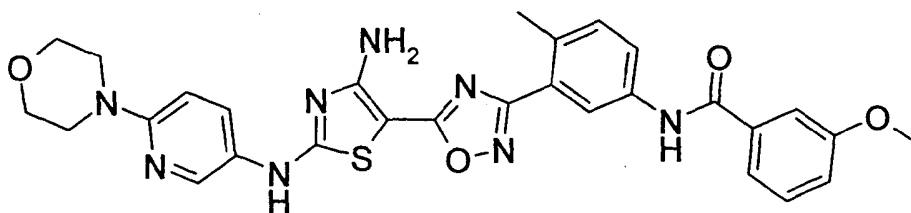
Vzorka B(35): 3-[3-[(3-metoxybenzoyl)amino]-6-metylfenyl]-5-(2-fenylamino)-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): δ 2.55 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.1 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.2 (s br, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.7 (dd, 2H), 7.95 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.35 (s br, 1H), 10.85 (s br, 1H). ESIMS $[\text{MH}]^+$: 499.

Anal. kalk. na $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C, 62.64; H, 4.45, N, 16.86; S, 6.43. Výsledek: C, 62.41; H, 4.54, N, 16.72; S, 6.30.

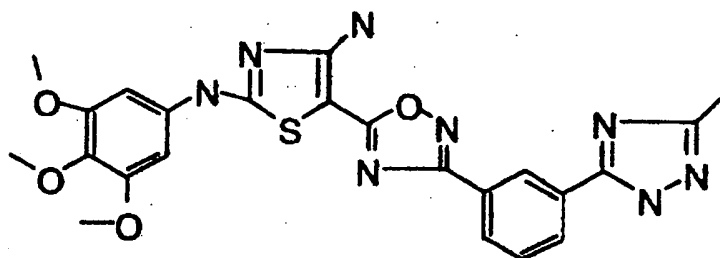
Vzorka B(36): 3-[3-[(3-metoxybenzoyl)amino]-6-metylfenyl]-5-[2-[3-amino-6-(4-morfolinyl)pyridinyl]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



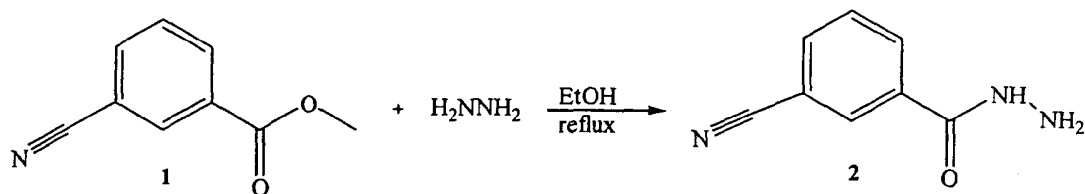
^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 2.55 (s, 3H), 3.4 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.9 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.22 (s br, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.4 (dd, 2H), 9.75 (s br, 1H), 10.35 (s br, 1H), 10.7 (s br, 1H). ESIMS $[\text{MH}]^+$:

5 585.

Vzorka B(37): 5-{3-[3-(5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)fenyl]-[1,2,4-oxadiazol-5-yl]}-N2-(3,4,5-trimetoxyfenyl)thiazol-2,4-diamín



- (A) K 1 (6,0g, 37,5 mmol) v 120mL EtOH bol pridaný hydrazín (6,24mL, 200 mmol, 5,3 ekv.) po kvapkách. Výsledný roztok bol pridaný do 90 °C olejového kúpeľa. Reakcia sa miešala, až kým 1 nezanikla pomocou TLC (~2h). Reakcia sa schladila, rozpúšťadlo sa redukovalo na ~50mL rotačnou evaporáciou a 2 sa vyzrážala ako biela zrazenina. Zrazenina sa zozbierala filtráciou. Objem filtrátu sa ďalej redukoval na ~20mL a zriedil s éterom (10mL), a tak sa dala zozbierať druhá várka 2.
- 15 Dve várky sa zlúčili potom, keď sa prečistili na rovnakú úroveň pomocou ^1H NMR (výnos: 5,07g, 83%). R_f 1 = 0.8 (25% CH_2Cl_2 -EtOAc), R_f 2= 0.2 (25% CH_2Cl_2 -EtOAc).
- 2: ^1H -NMR (d_6 -dmso): δ 9.98 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 4.60 (s, 2H).

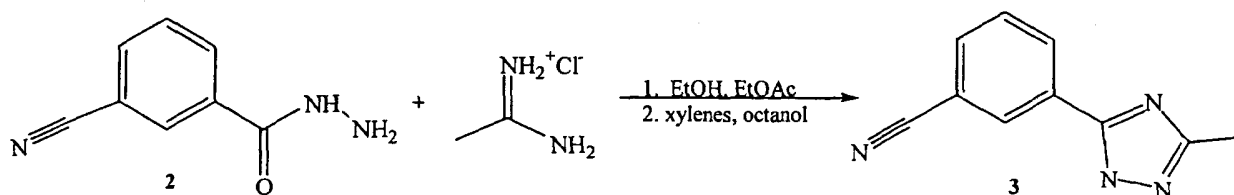


(B) Do roztoku acetamidínu·HCl (2,3g, 24,6 mmol, 1 ekv.) v 20mL

nehydrogenovaného etanolu sa pridal NaOEt (24,6mL, 1M v EtOH, 1 ekv.) pod agónovou atmosférou. Po 30 min. sa zakalený roztok vyfiltroval cez fritovú doštičku zabalenú v

celite. Do výsledného čistého roztoku sa pridala 2. Na základe pridania 2 sa reakcia mení na žltú a obláčikovitú. Roztok sa sa vyčirí po ~5 min. miešania a potom sa sformuje ťažká zrazenina. Reakcia sa môže miešať pomocou TLC (3h) až kým sa 2 nestratí. $R_f 2 = 0.75$ (30%EtOH: 30%CHCl₃: 40%EtOAc). R_f necyklizovaného medziproduktu = 0.2 (30%EtOH: 30%CHCl₃: 40%EtOAc). Reakcia sa mieša na ľade 30 min., potom sa filtruje

a dáva bielu zrazeninu (2,125g, 85%). 2,07g tohto medziproduktu sa rozpustilo v 10mL xylénu a 0,52mL 1-oktanolu a umiestnilo do 150 °C olejového kúpeľa. Po ~15h sa pozorovala plná konverzia 3 pomocou TLC a zrazili sa biele kryštály. Reakcia sa umiestnila do ľadového-MeOH kúpeľa na 15 min. a potom sa sfiltovala. Kryštály sa prepláchli studenými xylénmi a potom vysušili, a tým vzniklo 1,636g 3 (83%). $R_f 3 = 0.6$ (30%EtOH: 30%CHCl₃: 40%EtOAc). 3: $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -dmsO): δ 13.89 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).

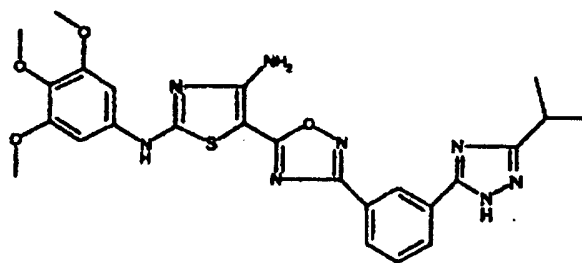


Zlúčenina 3 ďalej reagovala podobným spôsobom podľa procedúry B(1), aby sa sformovala Vzorka B(37). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 acetón): δ 8.85 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.63(m, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

ESIMS: $(\text{MH})^+$: 507.

5 PRÍKLAD B(38) a B(39) sa tvoria podobne ako podľa procedúry popísanej pri B(37).

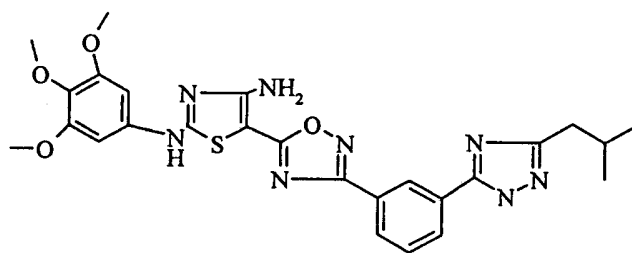
Vzorka B(38): 5-{3-[3-(5-izopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)fenyl]-[1,2,4]oxadiazol-5-yl}-N2-(3,4,5-trimetoxyfenyl)tiazol-2,4-diamín



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 13.79 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.15 (m, 2H),

10 7.63 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.13 (septet, 1H), 1.33 (d, 6H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 535.

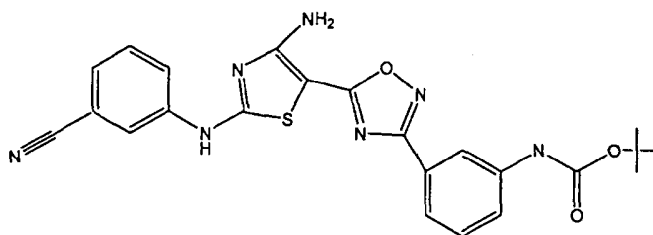
Vzorka B(39): 5-(3-{5-[5-izobutyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)fenyl]-[1,2,4]oxadiazol-5-yl} -N2-(3,4,5-trimetoxyfenyl)tiazol-2,4-diamín



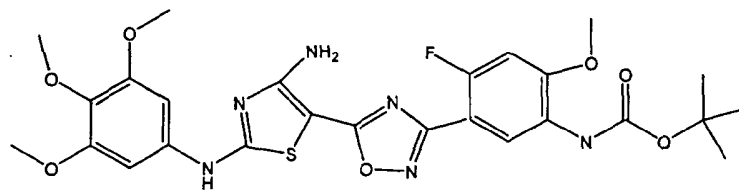
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 12.75 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.67 (s, 3H), 2.51 (d, 2H), 2.01 (m, 1H), 0.98 (d, 6H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 549.

PRÍKLAD B(40)

5

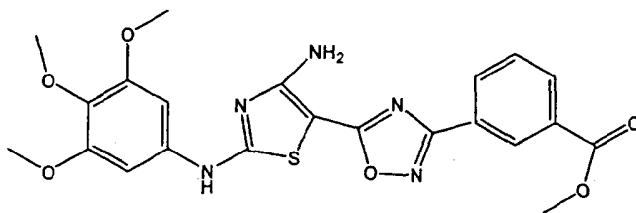


PRÍKLAD B(41)

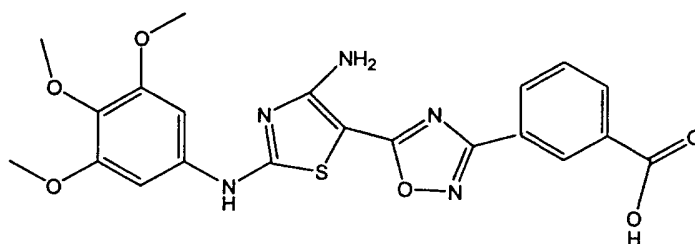


10

PRÍKLAD B(42)

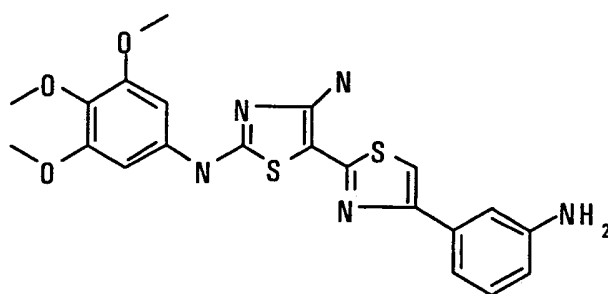


PRÍKLAD B(43)



PRÍKLAD C(1)

4-(3-aminofenyl)-N^{2'}-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-[2,5']bitiazolyl-2',4'-diamín

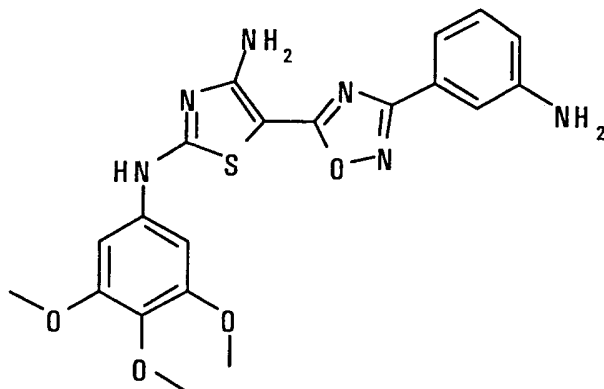


- 5 Roztok (3-nitrofenyl)-N^{2'}-trimetoxyfenyl-[2,5']bitiazolyl-2',4'-diamínu (1 mmol), pripravený ako v prípade Vzorky A(1), a chlorid cínatý (3 mmol) v DMF (3 mL) pod argónovou atmosférou, sa miešali pri 50 °C (vnútorná teplota) 2,5 hod. Výsledný tmavohnedý roztok sa rozpustil s etylacetátom (10 mL) a NaHCO₃ (10 mL) a vytvorili formáciu zrazeniny, ktorá sa odstránila filtráciou a opláchla pomocou 50%
- 10 DMF/etylacetátu (20 mL), až kým filtrát nebol takmer bezfarebný. Filtrát sa potom omyl pomocou NaHCO₃ (30 mL), vložil do soľného roztoku (30 mL), vysušil cez MgSO₄, sfiltraval, rozpúšťadlo sa vymylo a filtrát sa purifikoval pomocou bleskovej chromatografie (triediace vymývanie, 10% acetón/CH₂Cl₂ na 40% acetón/CH₂Cl₂), z čoho vznikol 4-(3-aminofenyl)-N^{2'}-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-[2,5']bitiazolyl-2',4'-diamín. Mp
- 15 205-210 °C (dekomp). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.35 (br d, NH₂), 7.41 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 4.82 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.57-6.52 (m, 1H), 5.13 (br d, NH₂), 3.80 (s, 6H), 3.65 (s, 3H). FABMS (MH⁺): 456.

Anal. kalk. na $C_{21}H_{21}N_5O_3S_2$: C, 55.37; H, 4.65; N, 15.37; S, 14.08. Výsledok: C, 55.59; H, 4.72; N, 15.11; S, 13.92.

PRÍKLAD C(2)

3-[3-aminofenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



5

Roztok 267 mg (0,49 mmol) 3-(3-t-butyloxykarboxyaminofenyl)-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazolu (pripravený podľa B(2)) v 3 mL 50% trifluorooctovej kyseliny v dichlorometáne sa miešal 60 minút pri teplote okolia a potom bol ponorený do ľadu. 3N NaOH sa dodal po kvapkách, až kým sa roztok stal

10 zásaditým a zmes sa extrahovala pomocou EtOAc. Organická zložka sa vypláchlá pomocou $NaHCO_3$ a ponorila do solného roztoku a vysušila cez Na_2SO_4 . Rozpúšťadlo sa odstránilo a dalo 204 mg (95% výnos) menovanej zlúčeniny vo forme bledoružovej tuhej látky.

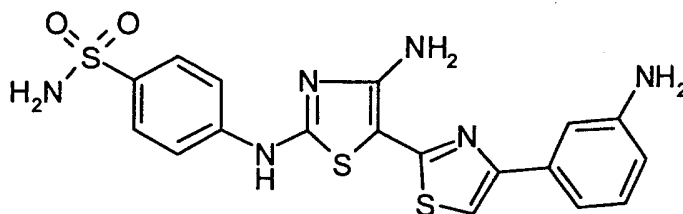
1H NMR (d_6 -acetón): δ 3.6 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.8 (s br, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.85 (s br, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 9.6 (s br, 1H). ESIMS (MH^+): 441; ($M-H$): 439.

15

Anal. kalk na $C_{20}H_{20}N_6O_4S$: C, 54.53; H, 4.58; N, 19.08; S, 7.28. Výsledok: C, 54.79; H, 4.59; N, 18.81; S, 7.09.

PRÍKLAD C(3)

4-[4'-amino-4-(3-aminofenyl)-[bitiazolyl-2'-ylamino]benzénsulfonamid

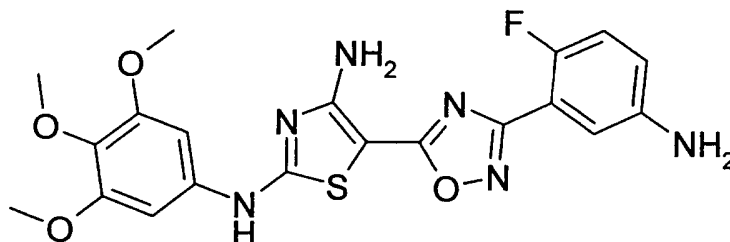


Menovaná zlúčenina sa pripravila podobným spôsobom ako v prípade Príkladu

5 C(1) and C(2).

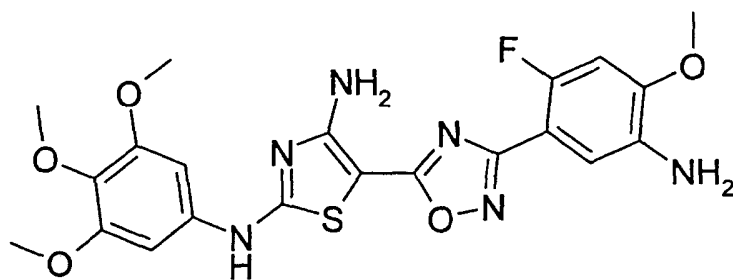
^1H NMR (CD_3OD): δ 7.88 (s, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H). FABMS (MH^+): 445.

Vzorka C(4): 3-[3-amino-6-fluorofenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-MeOD}$ 10:1): δ 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 6.75 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.7 (s br, 1H). ESIMS [MH^+]: 459.

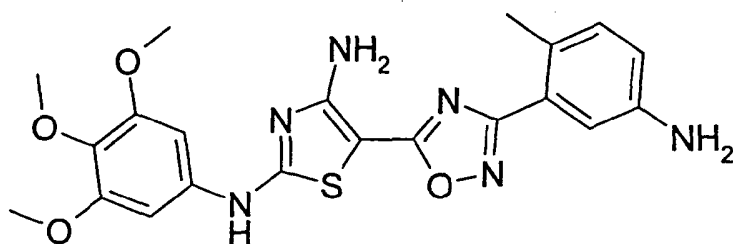
Vzorka C(5): 3-[2-fluoro-4-metoxy-5-aminofenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 3.6 (s, 3H), 3.8 (s, 6H), 4.0 (s, 3H), 6.95 (s br, 2H), 7.2 (m, 3H), 8.65 (d, 1H), 9.05 (s br, 1H). ESIMS $[\text{MH}]^+$: 489.

Vzorka C(6): 3-(3-amino-6-methylphenyl)-5-[2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]-4-amino-5-

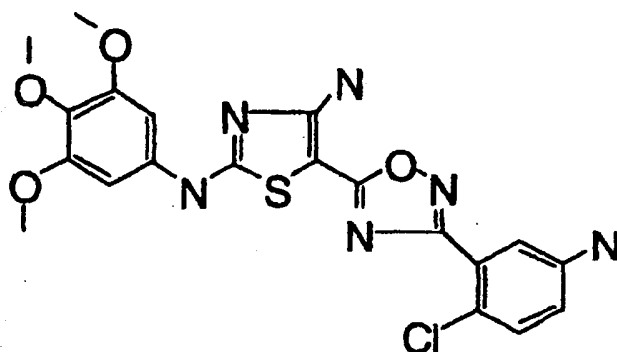
5 tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



^1H NMR (CDCl_3): δ 2.05 (s, 3H), 3.8 (s, 9H), 6.2 (s br, 2H), 6.6 (s br, 2H), 6.8 (m br, 1H), 7.05 (m br, 1H), 7.45 (s br, 1H). ESIMS $[\text{MH}]^+$: 455.

Vzorka C(7): 5-[3-(5-amino-2-chlorophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-N2-(3,4,5-

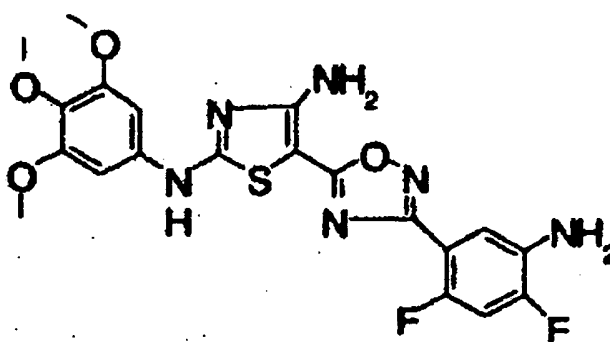
10 trimethoxyphenyl)-tiazol-2,4-diamin



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 9.58 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.70 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.58 (s, 3H). ESIMS:(MH) $^+$: 475 (100%), 477 (30%).

Vzorka C(8): 5-[3-(5-amino-2,4-difluorofenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-N2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)thiazol-2,4-diamín

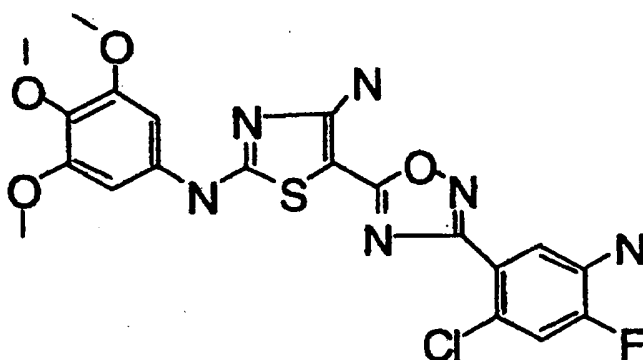
5



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 9.72 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H). ESIMS (MH) $^+$: 477.

Vzorka C(9): 5-[3-(5-amino-2-chloro-4-fluorofenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyfenyl)thiazol-2,4-diamín

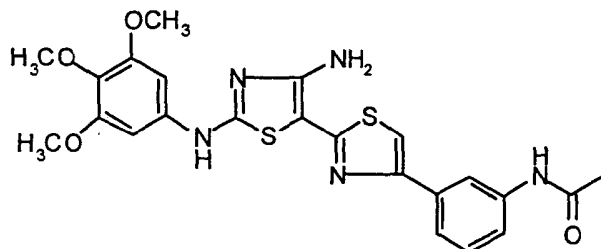
10



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -dmsó) δ 10.76 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.18 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.73 (s, 3H). ESIMS (MH) $^+$ 493(100%), 495(30%).

Vzorka D(1)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]fenyl}acetamid



Anhydrid kyseliny acetónovej (21,3 μL , 0,2250 mmol) bol pridaný do roztoku 4-(3-aminofenyl)-N²-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-[2,5']bitiazolyl-2',4'-diamínu (50,0 mg, 0,1125 mmol), pripravený ako je popísané vo Vzorka C(1), rozpustený v pyridíne (28,5 μL , 0,352 mmol), DMF (70 μL) a THF (700 μL) pri -15 °C (teplota kúpeľa). Po 30 minútach sa reakcia stlmila pomocou MeOH (0,5 mL), koncentrovala a purifikovala pomocou prípravného C-18 reverzno-fázovou HPLC (triediace vymývanie, 95% H₂O/0,1% TFA/CH₃CN na 5% H₂O/0,1% TFA/CH₃CN) a vzniklo 46 mg (82% výnos) N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]fenyl}acetamidu.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.97 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.90-6.10 (bs, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ESIMS (MH⁺): 498.

Anal. kalk. na C₂₃H₂₃N₅O₄S₂·(0.5 H₂O, 0.5 acetón): C, 54.93; H, 5.08; N, 13.08; S, 11.97.

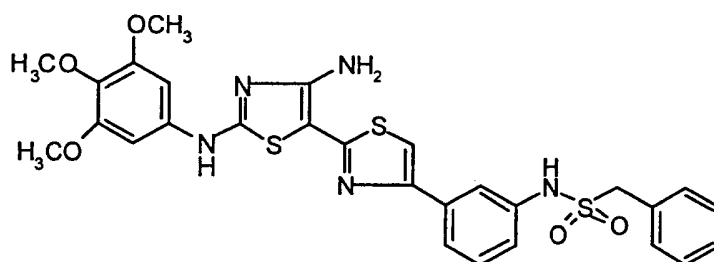
Výsledok: C, 54.73; H, 4.80; N, 13.21; S, 11.98.

Podobne ako Vzorka D(1) boli pripravené nasledujúce Príklade D(2) cez D(57).

PRÍKLAD D(2)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]fenyl}-C-

fenylmetansulfonamid

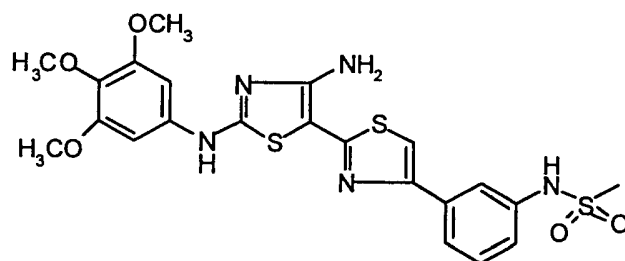


^1H NMR (CDCl_3): δ 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.90-6.00 (bs, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.74 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 610.

- 5 Anal. kalk. na $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_3 \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$: C, 54.67; H, 4.52; N, 11.39. Výsledok: C, 54.70; H, 4.52; N, 11.04.

PRÍKLAD D(3)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl]-4-phenyl}metansulfonamid



10

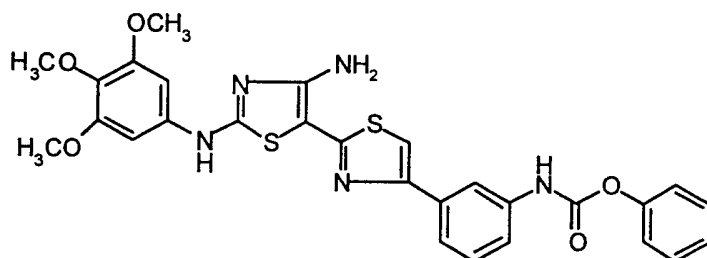
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.73 (bs, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 534.

Anal. kalk. na $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_3 \cdot 0.9 \text{TFA}$: C, 44.92; H, 3.79; N, 11.01; S, 15.12. Výsledok:

- 15 C, 44.94; H, 3.87; N, 11.12.

PRÍKLAD D(4)

{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]fenyl} fenylester kyseliny
karbámovej



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.04 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 5H), 7.28-7.18

5 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.09 (bs, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.87 (s, 3H).

ESIMS (MH^+): 576.

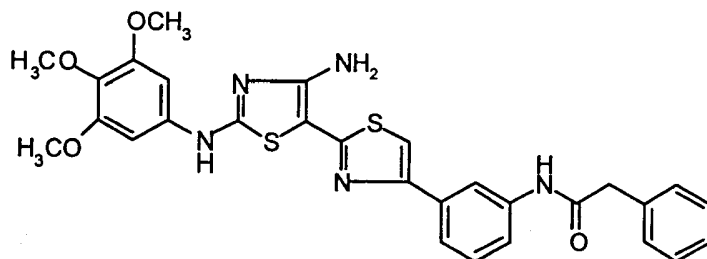
Anal. kalk. na $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.3 \text{ DMF}$: C, 58.08; H, 4.57; N, 12.42; S, 10.73. Výsledok:

C, 58.33; H, 4.39; N, 11.53; S, 10.68.

PRÍKLAD D(5)

10

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxy-fenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-2-fenylacetamid



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.47-7.32 (m, 7H), 7.14 (s,

15 1H), 7.10 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.06 (bs, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 2H).

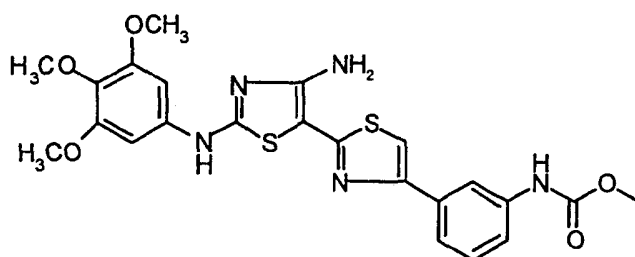
ESIMS (MH^+): 574.

Analýza prepočtu na $C_{29}H_{27}N_5O_4S_2$: C, 60.71; H, 4.74; N, 12.21; S, 11.18. Výsledok: C, 60.88; H, 4.78; N, 12.00; S, 11.14.

PRÍKLAD D(6)

{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxy-fenylamino)-[2,5'] bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-metylester

5 kyseliny karbámovej



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.14 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.40-6.20 (bs, 1H), 4.12 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

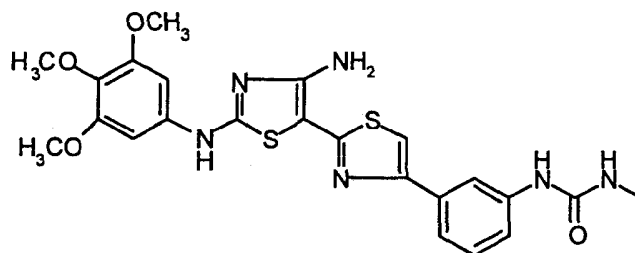
ESIMS (MH^+): 514.

10 Analýza prepočtu na $C_{23}H_{23}N_5O_5S_2 \cdot 0.35\text{H}_2\text{O}$: C, 53.13; H, 4.60; N, 13.47; S, 12.34.

Výsledok: C, 53.10; H, 4.58; N, 13.34; S, 12.11.

PRÍKLAD D(7)

1-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5'] bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-3-metyl-urea



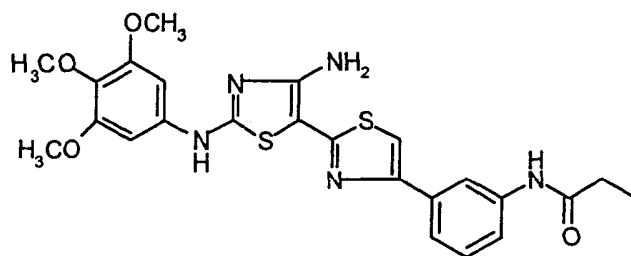
15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.63 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.00-6.10 (bs, 1H), 5.35 (bs, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 2.80 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H). ESIMS (MH^+): 513.

Analýza prepočtu na $C_{23}H_{24}N_6O_4S_2 \cdot 0.4 H_2O$: C, 53.14; H, 4.81; N, 16.17; S, 12.34.

Výsledok: C, 53.15; H, 4.75; N, 16.12; S, 12.46.

PRÍKLAD D(8)

N-{3-[4'-mino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-propionamid



5

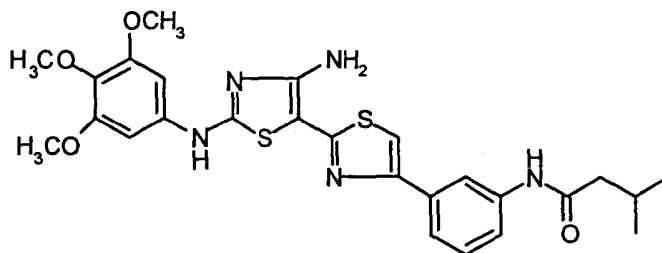
1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.20-6.35 (bs, 1H), 4.11 (s, 6H), 4.07 (s, 3H), 2.64 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ESIMS (MH^+): 512.

Analýza prepočtu na $C_{24}H_{25}N_5O_4S_2$: C, 56.34; H, 4.93; N, 13.69; S, 12.54. Výsledok: C,

10 56.22; H, 5.01; N, 13.48; S, 12.73.

PRÍKLAD D(9)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxy-fenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-
izobutyramid



15 1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.16 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.00-6.20 (bs, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.18 (m, 3H), 0.95 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). ESIMS (MH^+): 540.

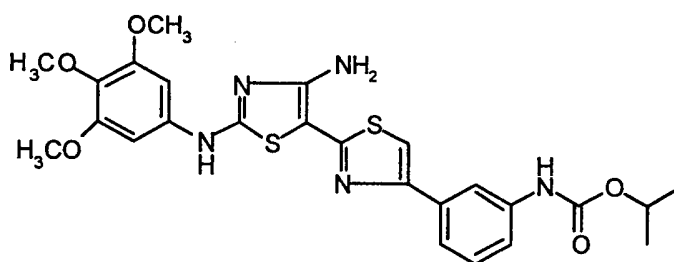
Analýza prepočtu na $C_{26}H_{29}N_5O_4S_2 \cdot 0.5 H_2O$: C, 56.91; H, 5.51; N, 12.76; S, 11.69.

Výsledok: C, 57.33; H, 5.57; N, 12.28; S, 11.64.

PRÍKLAD D(10)

{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-izopropylester

5 kyseliny karbámovej

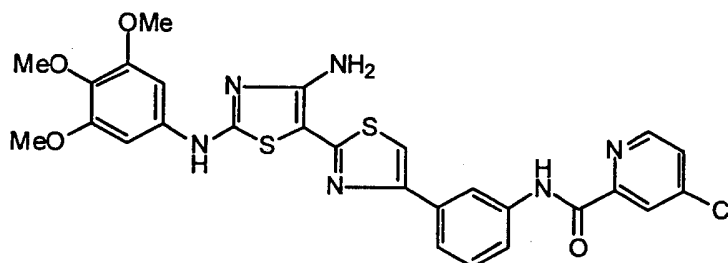


1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.93 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.08 (bs, 2H), 5.06 (m, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). ESIMS (MH^+): 542.

10 Analýza prepočtu na $C_{25}H_{27}N_5O_5S_2$: C, 55.44; H, 5.02; N, 12.93; S, 11.84. Výsledok: C, 55.15; H, 5.14; N, 12.46; S, 11.75.

PRÍKLAD D(11)

4-chlóropyridín-2-kyselina karboxylová {3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-amid



15

HRFABMS: Prepočet na $C_{27}H_{23}ClN_6O_4S_2$ (MH^+): 594.0911. Výsledok: 594.0927.

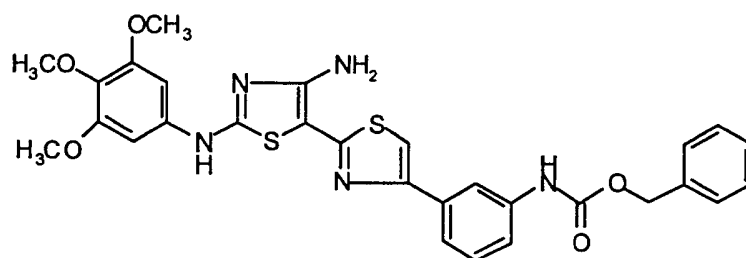
Analýza prepočtu na $C_{27}H_{23}ClN_6O_4S_2$: C, 54.94; H, 3.90; N, 14.12; S, 10.78. Výsledok:

C, 54.43; H, 3.87; N, 14.01; S, 10.92.

PRÍKLAD D(12)

{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-benzylester

5 kyseliny karbámovej

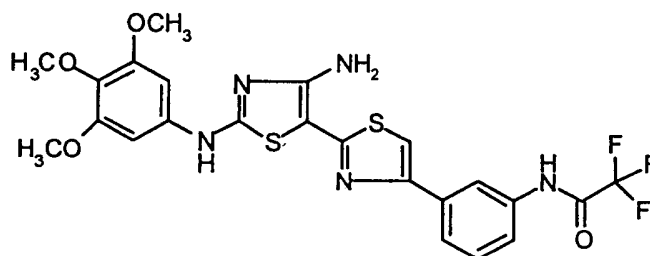


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.93 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.40 (m, 7H), 7.12 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.07 (bs, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.87 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 590.

10 Analýza prepočtu na $C_{29}H_{27}N_5O_5S_2$: C, 59.07; H, 4.62; N, 11.88; S, 10.88. Výsledok: C, 58.84; H, 4.64; N, 11.71; S, 11.07.

PRÍKLAD D(13)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-2,2,2-trifluoroacetamid

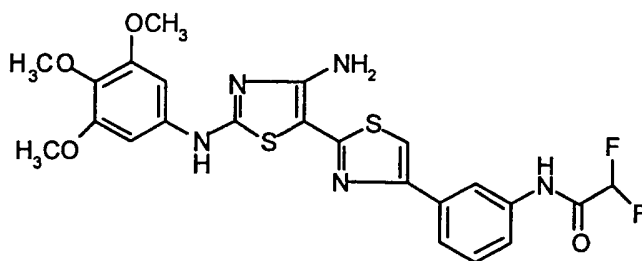


^1H NMR (CDCl_3): δ 8.14 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.05 (bs, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.87 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 552.

HRMS (FAB), m/z Prepočet na $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$ (MH^+): 552.0987. Výsledok: 552.0981.

5 PRÍKLAD D(14)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-2,2-difluoroacetamid

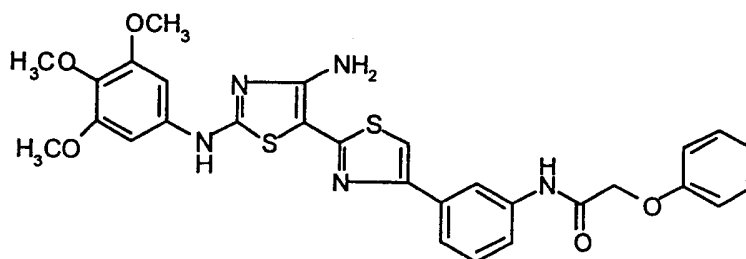


^1H NMR (CDCl_3): δ 8.15 (s, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.08 (bs, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.52 (s, 1H). ESIMS (MH^+): 534.

HRMS (FAB), m/z Prepočet na $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$): 666.0057. Výsledok: 666.0032.

PRÍKLAD D(15)

15 N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-2-fenoxyacetamid



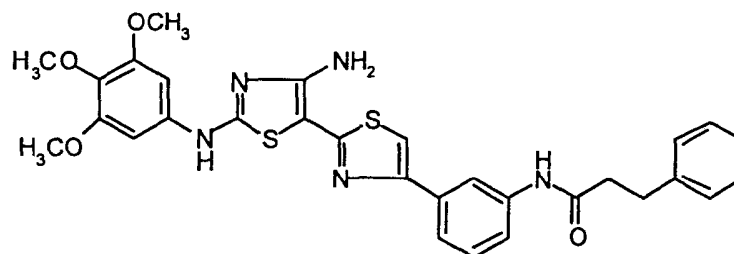
^1H NMR (CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.01 (bs, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.78 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 590.

Analýza prepočtu na $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2 \cdot (0.7 \text{ H}_2\text{O}, 0.2 \text{ EtOAc})$: C, 57.73; H, 4.88; N, 11.30; S,

5 15.74. Výsledok: C, 57.97; H, 4.59; N, 11.08; S, 10.33.

PRÍKLAD D(16)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-3-fenylpropionamid

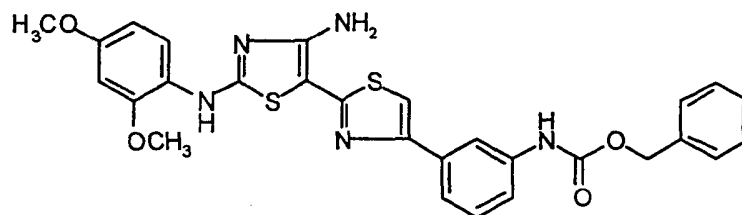


10 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.97 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.07 (bs, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H). ESIMS (MH^+): 588.

Analýza prepočtu na $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$: C, 61.31; H, 4.97; N, 11.92; S, 10.91. Výsledok: C, 60.67; H, 5.09; N, 11.77; S, 10.69.

15 PRÍKLAD D(17)

{3-[4'-amino-2'-(2,4-dimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-benzylester kyseliny karbámovej



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.16 (m, 7H), 6.85 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.31 (m, 3H), 6.00-5.70 (bs, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 560.

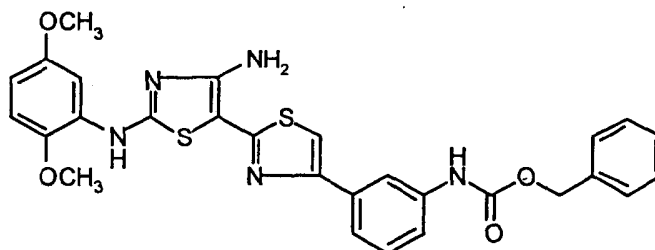
5 Analýza prepočtu na $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$: C, 59.14; H, 4.61; N, 12.32; S, 11.28.

Výsledok: C, 59.51; H, 4.41; N, 11.82; S, 10.90.

PRÍKLAD D(18)

{3-[4'-amino-2'-(2,5-dimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-benzylester

kyseliny karbámovej



10

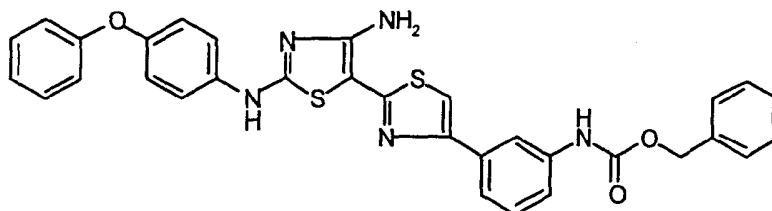
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.16 (m, 7H), 6.85 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.31 (m, 3H), 6.00-5.70 (bs, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.60 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 560.

Analýza prepočtu na $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$: C, 60.09; H, 4.50; N, 12.51; S, 11.46. Výsledok: C,

15 60.52; H, 4.64; N, 12.00; S, 10.96.

PRÍKLAD D(19)

benzylester {3-[4'-amino-2'-(4-fenoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-kyseliny
karbámovej



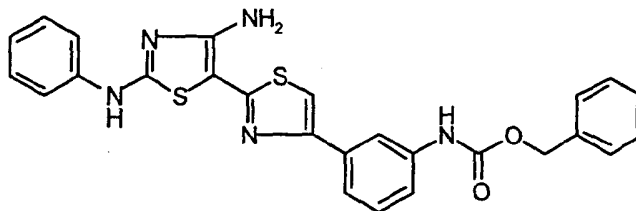
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46 (m, 10H), 7.11 (m, 8H),

5 6.81 (s, 1H), 6.08 (bs, 2H), 5.25 (s, 2H). ESIMS (MH^+): 592.

Analýza prepočtu na $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$: C, 64.96 H, 4.26; N, 11.84; S, 10.84. Výsledok: C, 64.68; H, 4.36; N, 11.58; S, 10.65.

PRÍKLAD D(20)

[3-(4'-amino-2'-fenylamino-[2,5']bitiazolyl-4-yl)-fenyl]-benzylester kyseliny karbámovej



10

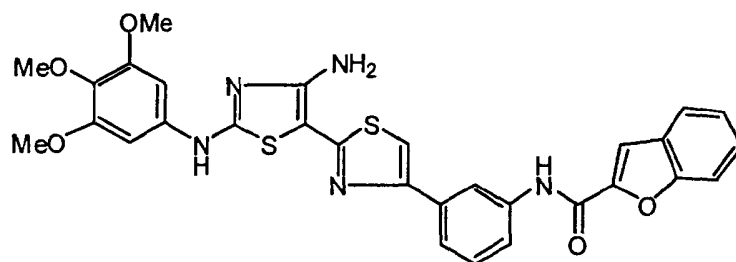
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.30 (m, 12H), 7.10 (m, 1H),

7.02 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.10-5.90 (bs, 2H), 5.15 (s, 2H). ESIMS (MH^+): 500.

HRMS (FAB), m/z Prepočet: $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ (MH^+): 500.1215. Výsledok: 500.1232.

PRÍKLAD D(21)

15 Benzofurán-2-kyselina karboxylová {3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-
[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-amid



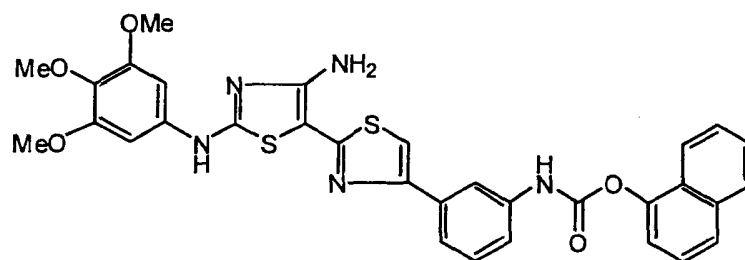
ESMS (MH^+): 600.

Analýza prepočtu na $C_{30}H_{25}N_5O_5S_2 \cdot 0.75 H_2O$: C, 58.76; H, 4.36; N, 11.42; S, 10.46.

Výsledok: C, 58.74; H, 4.08; N, 11.46; S, 10.41.

5 PRÍKLAD D(22)

{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-naftalén-1-yl-
ester kyseliny karbámovej



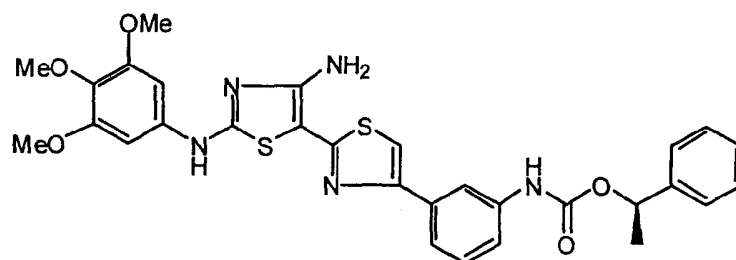
ESMS (MH^+): 626.

10 Analýza prepočtu na $C_{32}H_{27}N_5O_5S_2 \cdot 0.7 H_2O$: C, 60.21; H, 4.48; N, 10.97; S, 10.05.

Výsledok: C, 60.24; H, 4.31; N, 10.72; S, 10.03.

PRÍKLAD D(23)

{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-1-R-
fenyletylester kyseliny karbámovej



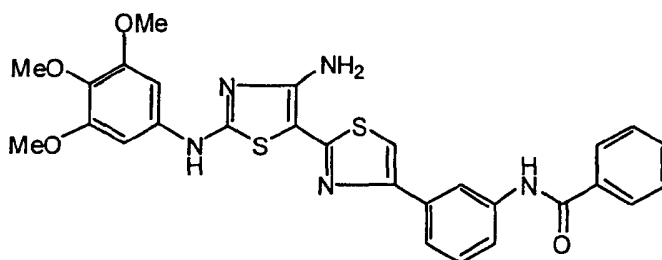
ESMS (MH^+): 604.

Analýza prepočtu na $C_{30}H_{29}N_5O_5S_2 \cdot 0.4 H_2O$: C, 58.98; H, 4.92; N, 11.46; S, 10.50.

Výsledok: C, 58.93; H, 4.90; N, 11.41; S, 10.27.

5 PRÍKLAD D(24)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-benzamid



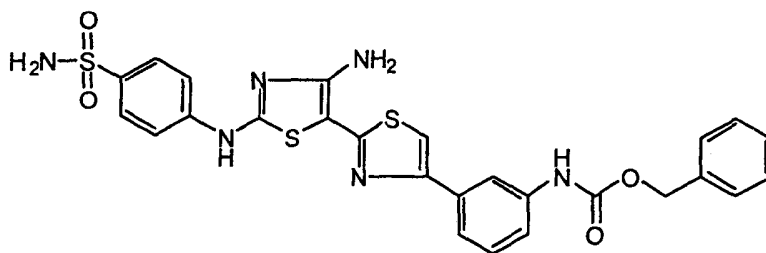
ESMS (MH^+): 560.

Analýza prepočtu na $C_{28}H_{25}N_5O_4S_2$: C, 60.09; H, 4.50; N, 12.51; S, 11.46. Výsledok: C,

10 60.07; H, 4.54; N, 12.45; S, 11.42.

PRÍKLAD D(25)

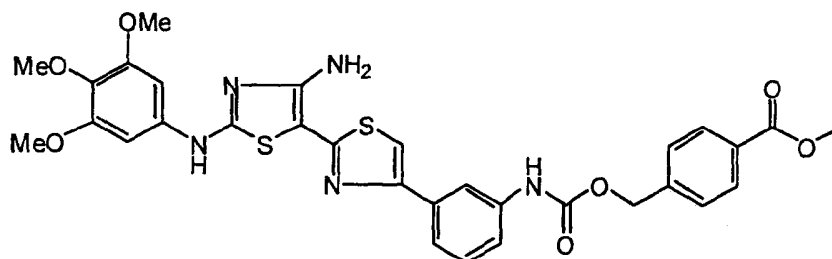
{3-[4'-amino-2'-(4-sulfamoylfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-benzylester kyseliny
karbámovej



ESMS (MH^+): 579.

PRÍKLAD D(26)

4-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-
fenylkarbamoyloxymetyl}-metylester kyseliny benzoovej



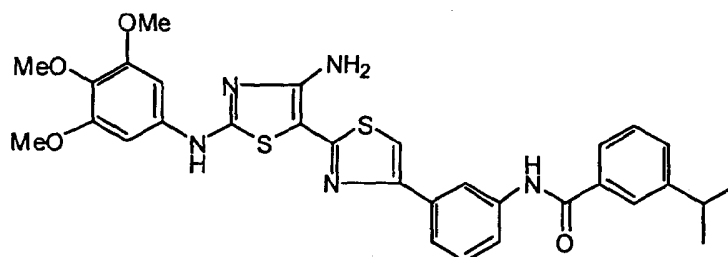
5

ESMS (MH^+): 648.

Analýza prepočtu na $C_{31}H_{29}N_5O_7S_2$: C, 57.48; H, 4.51; N, 10.81; S, 9.90. Výsledok: C, 57.66; H, 4.52; N, 10.64; S, 10.08.

PRÍKLAD D(27)

10 N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-3-isopropylbenzamid



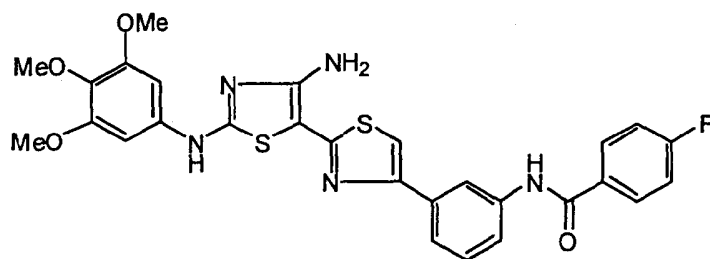
ESMS (MH^+): 602.

Analýza prepočtu na $C_{31}H_{31}N_5O_4S_2$: C, 61.88; H, 5.19; N, 11.64; S, 10.66. Výsledok: C, 61.45; H, 5.38; N, 11.30; S, 10.38.

15

PRÍKLAD D(28)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-4-fluorobenzamid



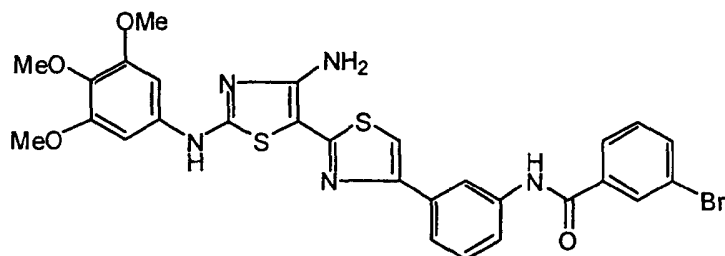
ESMS (MH^+): 578.

5 Analýza prepočtu na $C_{28}H_{24}N_5O_4S_2 \cdot 0.3 H_2O$: C, 57.68; H, 4.25; N, 12.01; S, 11.00.

Výsledok: C, 57.64; H, 4.32; N, 11.79; S, 10.97.

PRÍKLAD D(29)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-3-bromobenzamid



10

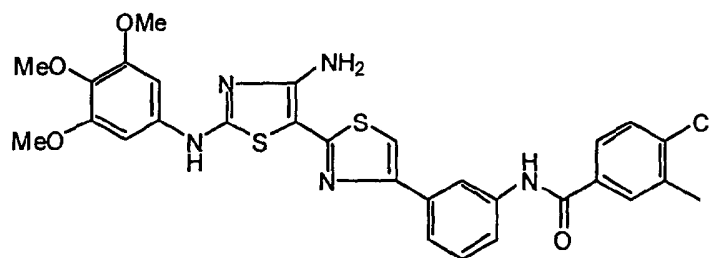
ESMS (MH^+): 638/640.

Analýza prepočtu na $C_{28}H_{24}BrN_5O_4S_2$: C, 52.67; H, 3.79; N, 10.97; S, 10.04. Výsledok:

C, 52.49; H, 3.99; N, 10.36; S, 9.71.

PRÍKLAD D(30)

15 N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-4-chloro-3-methylbenzamid



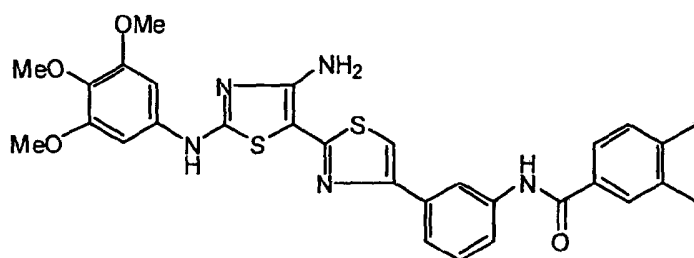
ESMS (MH^+): 608/610.

Analýza prepočtu na $C_{29}H_{26}ClN_5O_4S_2 \cdot 0.6 H_2O$: C, 56.27; H, 4.43; N, 11.32; S, 10.36.

Výsledok: C, 56.36; H, 4.38; N, 11.14; S, 10.14.

5 PRÍKLAD D(31)

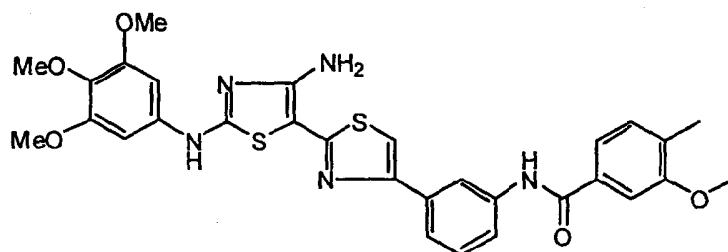
N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-3,4-dimetylbenzamid



ESMS (MH^+): 588.

10 PRÍKLAD D(32)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-3-metoxy-4-metylbenzamid



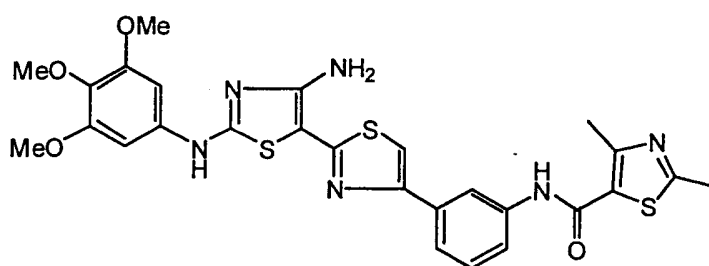
ESMS (MH^+): 604.

Analýza prepočtu na $C_{30}H_{29}N_5O_5S_2 \cdot 0.6 H_2O$: C, 58.52; H, 5.07; N, 11.08; S, 10.14.

Výsledok: C, 58.48; H, 5.03; N, 10.75; S, 9.95.

PRÍKLAD D(33)

- 5 2,4-dimetyltiazol-5-kyselina karboxylová {3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-amid



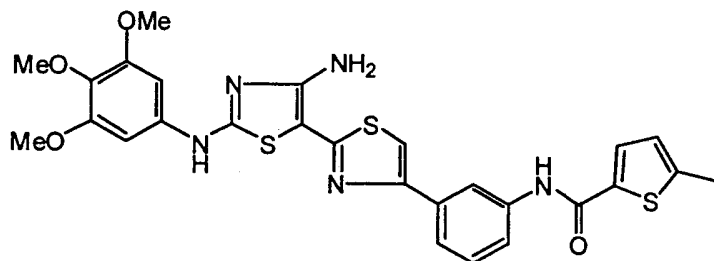
ESMS (MH^+): 595.

Analýza prepočtu na $C_{27}H_{26}N_6O_4S_3 \cdot 0.2 H_2O$: C, 54.22; H, 4.77; N, 13.08; S, 14.97.

- 10 Výsledok: C, 54.59; H, 4.89; N, 12.61; S, 14.73.

PRÍKLAD D(34)

- 5-metyltiofén-2-kyselina karboxylová {3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-amid

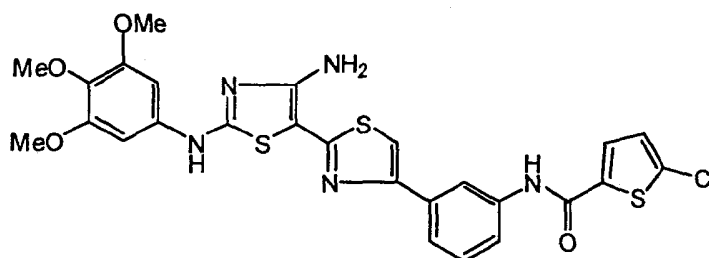


- 15 ESMS (MH^+): 580.

Analýza prepočtu na $C_{27}H_{25}N_5O_4S_3$: C, 55.94; H, 4.35; N, 12.08; S, 16.59. Výsledok: C, 55.78; H, 4.26; N, 11.80; S, 16.58.

PRÍKLAD D(35)

5-chlorotiofén-2-kyselina karboxylová {3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-
[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-amid

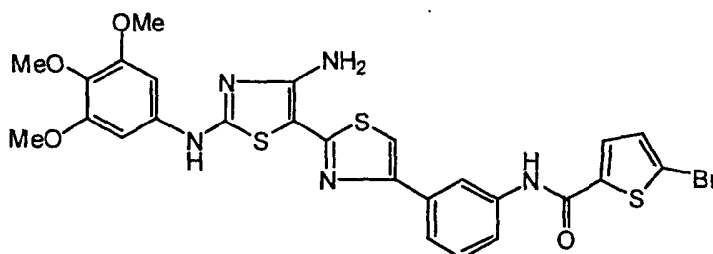


5 ESMS (MH^+): 600/602.

Analýza prepočtu na $C_{26}H_{22}ClN_5O_4S_3$: C, 52.03; H, 3.69; N, 11.67; S, 16.03. Výsledok:
C, 51.61; H, 3.82; N, 11.46; S, 16.01.

PRÍKLAD D(36)

10 5-bromotiofén-2-kyselina karboxylová {3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-
[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-amid

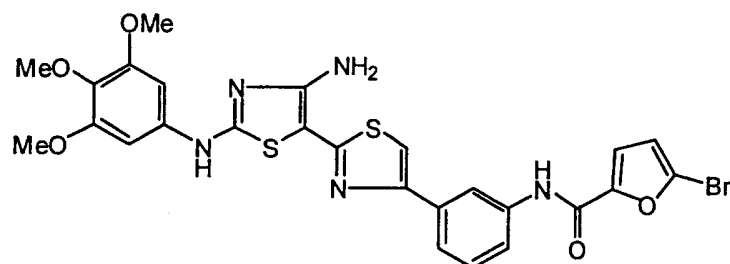


ESMS (MH^+): 644/646.

Analýza prepočtu na $C_{26}H_{22}BrN_5O_4S_3 \cdot 0.8 H_2O$: C, 47.39; H, 3.61; N, 10.63; S, 14.60.
Výsledok: C, 47.31; H, 3.51; N, 10.57; S, 14.70.

15 PRÍKLAD D(37)

5-bromofurán-2-kyselina karboxylová {3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-
[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-amid



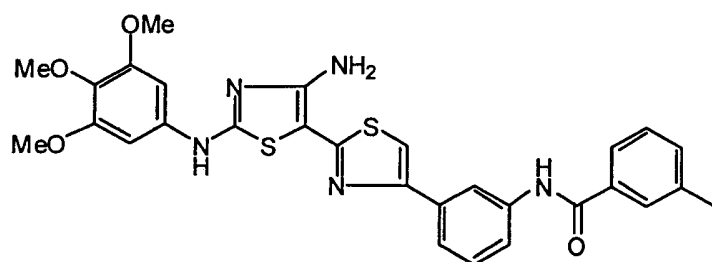
ESMS (MH^+): 628/630.

Analýza prepočtu na $C_{26}H_{22}BrN_5O_5S_2 \cdot 0.5 H_2O$: C, 48.98; H, 3.64; N, 10.99; S, 10.06.

Výsledok: C, 48.98; H, 3.43; N, 10.79; S, 9.80.

5 PRÍKLAD D(38)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-3-metylbenzamid

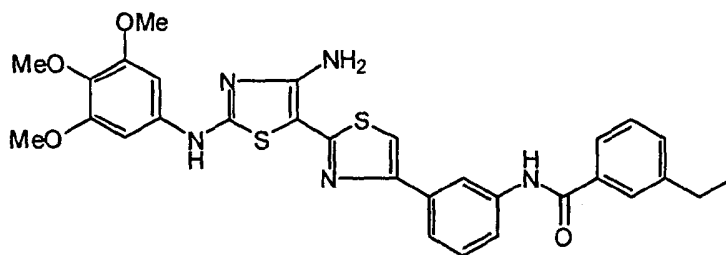


ESMS (MH^+): 574.

- 10 Analýza prepočtu na $C_{29}H_{27}N_5O_4S_2 \cdot 0.5 H_2O \cdot 0.5 CH_2Cl_2$: C, 56.67; H, 4.68; N, 11.20; S, 10.26. Výsledok: C, 56.76; H, 4.39; N, 11.04; S, 10.12.

PRÍKLAD D(39)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-3-etylbenzamid



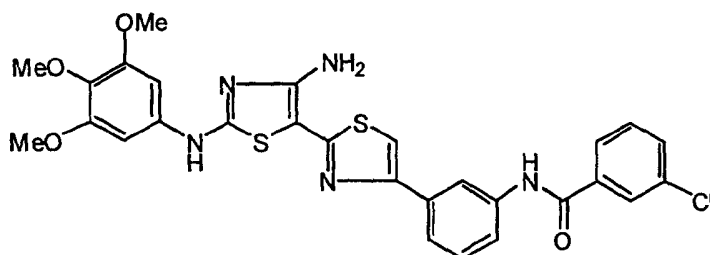
ESMS (MH^+): 588.

Analýza prepočtu na $C_{30}H_{29}N_5O_4S_2 \cdot 0.4 H_2O$: C, 60.56; H, 5.05; N, 11.77; S, 10.78.

Výsledok: C, 60.63; H, 4.87; N, 11.57; S, 10.65.

5 PRÍKLAD D(40)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-3-chlorobenzamid

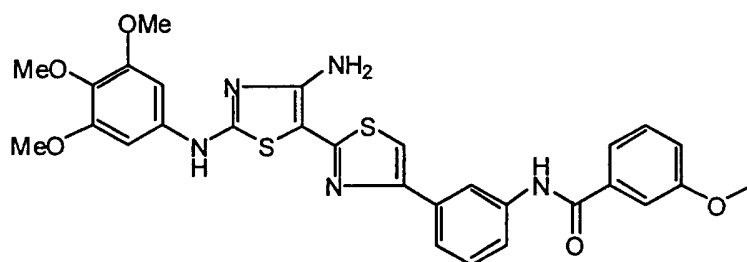


ESMS (MH^+): 594/596.

- 10 Analýza prepočtu na $C_{28}H_{24}ClN_5O_4S_2 \cdot 0.5 H_2O \cdot 0.3 CH_2Cl_2$: C, 54.07; H, 4.11; N, 11.14; S, 10.20. Výsledok: C, 54.16; H, 3.88; N, 10.95; S, 10.10.

PRÍKLAD D(41)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-3-metoxybenzamid



ESMS (MH^+): 590.

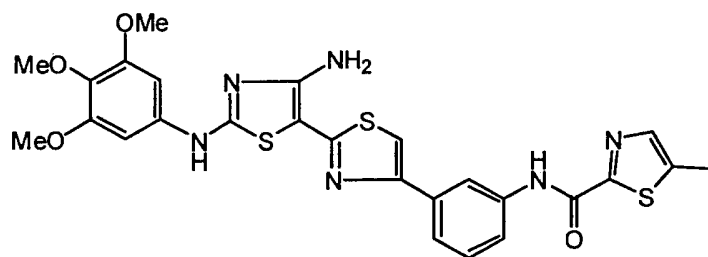
Analýza prepočtu na $C_{29}H_{27}N_5O_5S_2 \cdot 0.85 H_2O$: C, 57.57; H, 4.78; N, 11.58; S, 10.60.

Výsledok: C, 57.62; H, 4.58; N, 11.40; S, 10.53.

5

PRÍKLAD D(42)

5-metyltiazol-2-kyselina karboxylová {3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-amid



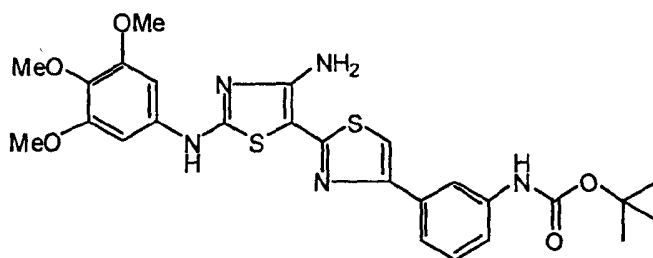
10 ESMS (MH^+): 581.

Analýza prepočtu na $C_{26}H_{24}N_6O_4S_3$: C, 53.78; H, 4.17; N, 14.47; S, 16.57. Výsledok: C, 53.57; H, 4.24; N, 14.23; S, 16.47.

PRÍKLAD D(43)

{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-tertbutylester

15 kyseliny karbámovej



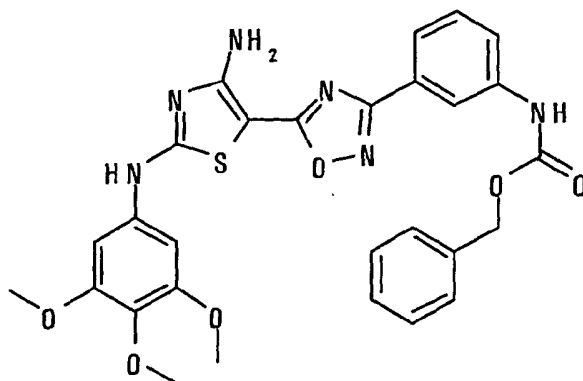
ESMS (MH^+): 556.

Analýza prepočtu na $C_{26}H_{29}N_5O_5S_2 \cdot 0.4 H_2O$: C, 55.48; H, 35.34; N, 12.44; S, 11.39.

Výsledok: C, 55.33; H, 5.28; N, 12.55; S, 11.12.

5 PRÍKLAD D(44)

3-[3-benzyloxykarboxyaminofenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimethoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



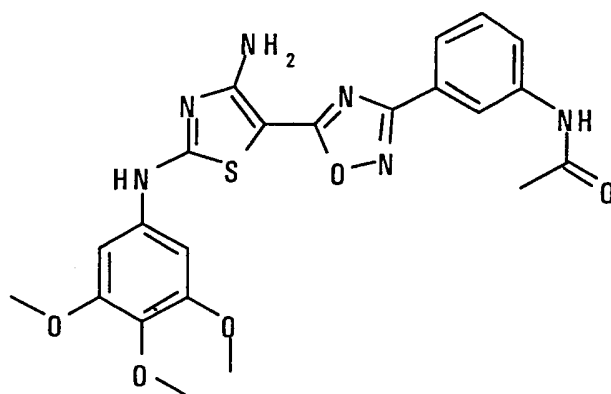
1H NMR (d_6 -acetón): δ 3.7 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 5.2 (s, 2H), 6.95 (s br, 2H), 7.05 (s,

10 2H), 7.4 (m, 6H), 7.8 (d, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.95 (s br, 1H), 9.7 (s br, 1H). ESIMS (MH^+):

575; ($M-H$): 573.

PRÍKLAD D(45)

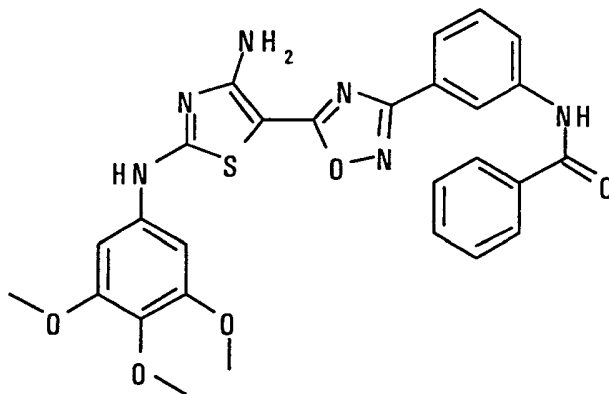
3-[3-acetamidofenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimethoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 2.0 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 6.95 (s, 2H), 7.25 (s br, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.2 (s, 1H), 10.1 (s br, 1H), 10.7 (s br, 1H). ESIMS (M+Na⁺): 505; (M-H⁻): 481.

5 PRÍKLAD D(46)

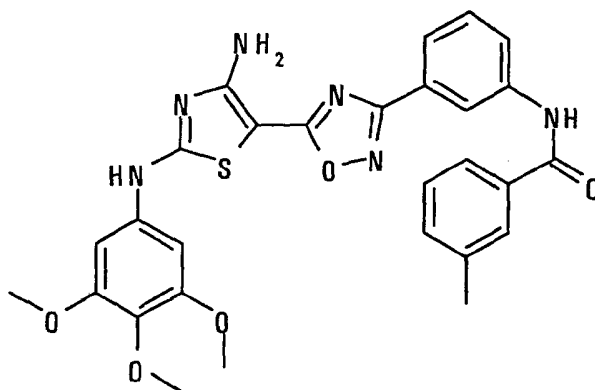
3-[3-benzamidofenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



^1H NMR (d_6 -acetón): δ 3.7 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 7.0 (s br, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.6 (m, 4H), 7.9 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.6 (m br, 1H), 9.75 (s br, 1H). ESIMS (MH⁺): 545; (M+Na⁺): 567; (M-H⁻): 543.

PRÍKLAD D(47)

3-[3-(3-metylbendamido)fenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-
1,2,4-oxadiazol



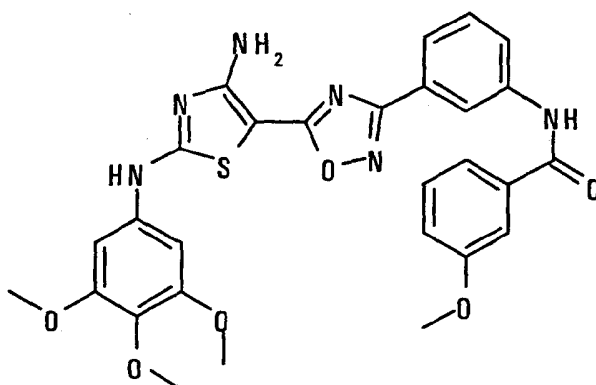
$^1\text{H NMR}$ (d_6 -acetón): δ 2.2 (s, 3H), 3.5 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 6.75 (s br, 2H), 6.85 (s, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (t, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 8.35 (s br, 1H), 9.5 (s br, 2H).

ESIMS (MH^+): 559; ($\text{M}+\text{Na}^+$): 581; ($\text{M}-\text{H}^-$): 557.

Analýza prepočtu na $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: C, 60.20; H, 4.69; N, 15.04; S, 5.74. Prepočet: C, 60.34; H, 4.82; N, 14.39; S, 5.50

PRÍKLAD D(48)

10 3-[3-(3-metoxybendamido)fenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-
1,2,4-oxadiazol



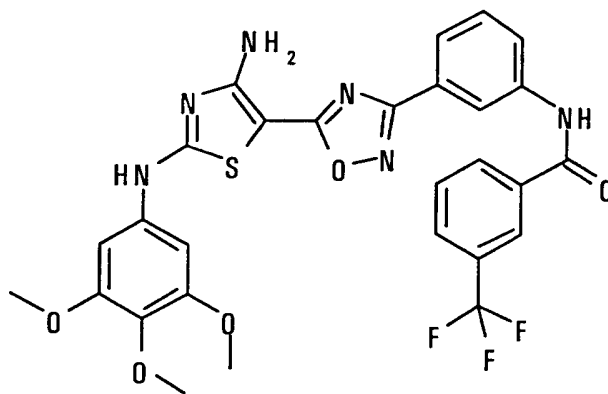
^1H NMR (d_6 -acetón): δ 3.7 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.9 (s, 3H), 7.0 (s br, 2H), 7.1 (s, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 9.7 (d br, 2H). ESIMS (MH^+): 575; ($\text{M}+\text{Na}^+$): 597; ($\text{M}-\text{H}^-$): 573.

Analýza prepočtu na $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: C, 58.53; H, 4.56; N, 14.63; S, 5.58. Výsledok: C,

5 58.89; H, 4.78; N, 13.88; S, 5.35

PRÍKLAD D(49)

3-[3-(3-trifluorometylbenzamido)fenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



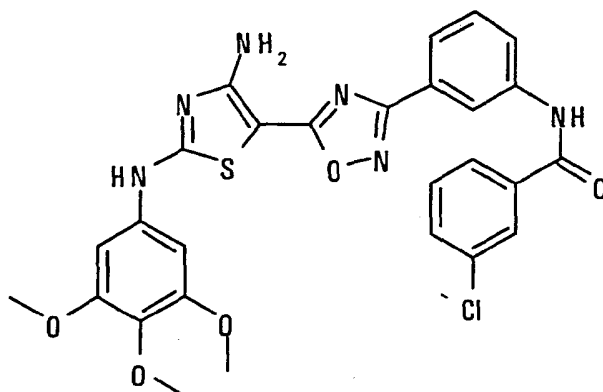
10 ^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 3.65 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 7.0 (s, 2H), 7.25 (s br, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.45 (s br, 1H), 10.7 (s, 1H), 10.8 (s, 1H). ESIMS (MH^+): 613; ($\text{M}+\text{Na}^+$): 635; ($\text{M}-\text{H}^-$): 611.

Analýza prepočtu na $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: C, 54.90; H, 3.78; F 9.30; N, 13.72; S, 5.23.

Výsledok: C, 53.55; H, 3.95; N, 12.24; S, 4.67.

15 PRÍKLAD D(50)

3-[3-(3-chlorobenzamido)fenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



^1H NMR (d_6 -acetón): δ 3.6 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 6.85 (s br, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 9.6 (s br, 1H), 9.7 (s br, 1H).

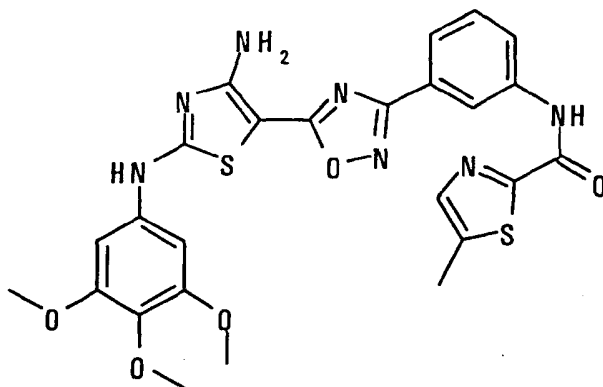
ESIMS (MH^+): 579/581; ($\text{M}-\text{H}$): 577/579.

- 5 Analýza prepočtu na $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$: C, 56.01; H, 4.00; Cl, 6.12; N, 14.51; S, 5.54.

Výsledok: C, 55.53; H, 4.23; Cl, 6.31; N, 14.00; S, 5.33.

PRÍKLAD D(51)

3-[3-(2-karboxy-5-metyltiazolyl)-aminofenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimetoxifenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



10

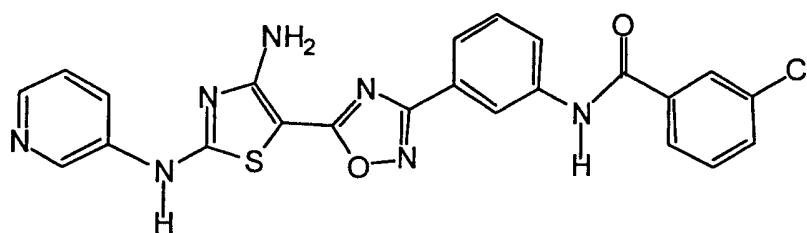
^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 2.6 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 7.0 (s, 2H), 7.38 (s br, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.95 (s, 1H). ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$): 588; ($\text{M}-\text{H}$): 564.

Analýza prepočtu na $C_{25}H_{23}N_7O_5S_2$: C, 53.09; H, 4.10; N, 17.33; S, 11.34. Výsledok: C, 50.46; H, 4.39; N, 16.10; S, 10.47.

PRÍKLAD D(52)

3-[3-(3-chlorobenzamido)fenyl]-5-[2-(3-aminopyridyl)-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-

5 oxadiazol

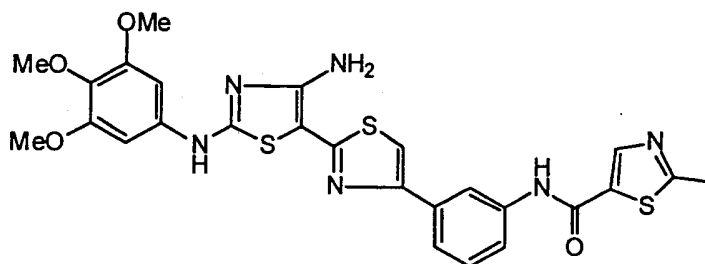


1H NMR (d_6 -DMSO): δ 7.42 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.07 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.88 (d br, 1H), 10.6 (s br, 1H), 11.1 (s br, 1H). ESIMS (MH^+): 490/492; ($M-H^-$): 577/579.

10 Analýza prepočtu na $C_{23}H_{16}ClN_7O_2S$: C, 56.38; H, 3.29; N, 20.01; S, 6.54. Výsledok: C, 53.07; H, 3.41; N, 18.01; S, 5.90.

PRÍKLAD D(53)

2-metyl-tiazol-5-kyselina karboxylová {3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-amid



15

ESMS (MH^+): 581.

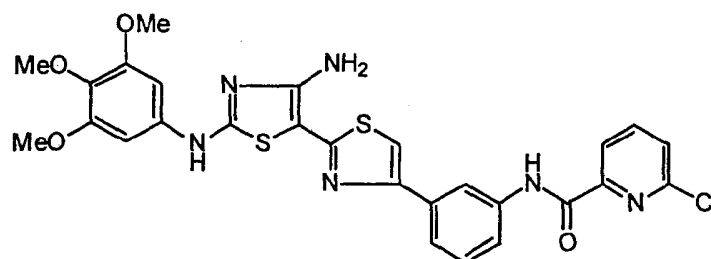
Analýza prepočtu na $C_{26}H_{24}N_6O_4S_3 \cdot 0.5 H_2O$: C, 52.95; H, 4.27; N, 14.25; S, 16.31.

Výsledok: C, 52.99; H, 4.27; N, 14.21; S, 16.39.

PRÍKLAD D(54)

6-chloropyridín-2-kyselina karboxylová {3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-

5 [2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-amid



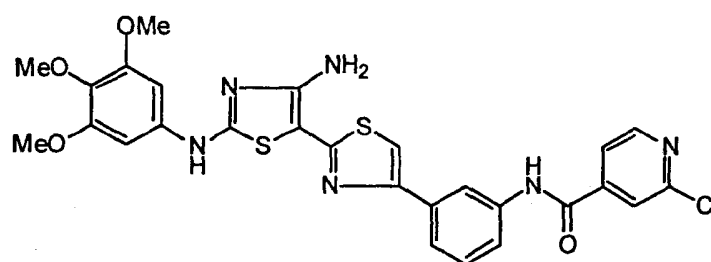
ESMS (MH^+): 595/597.

Analýza prepočtu na $C_{27}H_{23}ClN_6O_4S_2 \cdot (0.5 H_2O, 0.5 CH_2Cl_2)$: C, 51.08; H, 3.90; N, 13.00;

S, 9.92. Výsledok: C, 51.04; H, 3.65; N, 12.54; S, 9.63.

10 PRÍKLAD D(55)

N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4 yl]-fenyl}-2-chloroizotonikotínamid



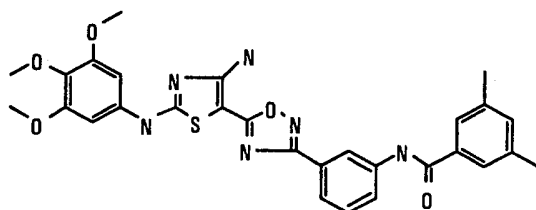
HRFABMS: Prepočet na $C_{27}H_{23}ClN_6O_4S_2 (MNa^+)$: 617.0808. Výsledok: 617.0832.

15 Analýza prepočtu na $C_{27}H_{23}ClN_6O_4S_2 \cdot 0.6 H_2O$: C, 53.52; H, 4.03; N, 13.87; S, 10.58.

Výsledok: C, 53.53; H, 3.85; N, 13.39; S, 10.42.

PRÍKLAD D(56)

N-(3-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-phenyl)-3,5-dimethylbenzamidtrifluoroacetátová soľ

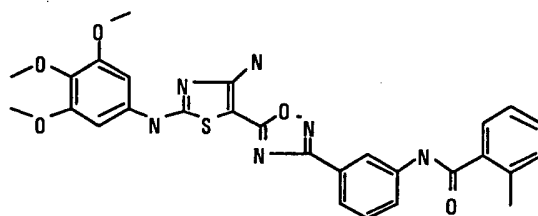


^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 9.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.39 (s, 6H).

ESIMS: (MH^+): 573; (MNa^+): 595; (MH^-): 571.

PRÍKLAD D(57)

N-(3-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-phenyl)-2-methylbenzamidtrifluoroacetátová soľ



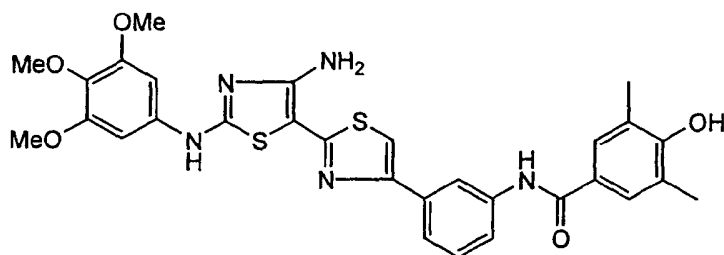
10

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 9.58 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.07 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

ESIMS: (MH^+): 559; (MNa^+): 581; (MH^-): 557.

Príklad D(58): N-{3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-

15 phenyl}-4-hydroxy-3,5-dimethylbenzamid



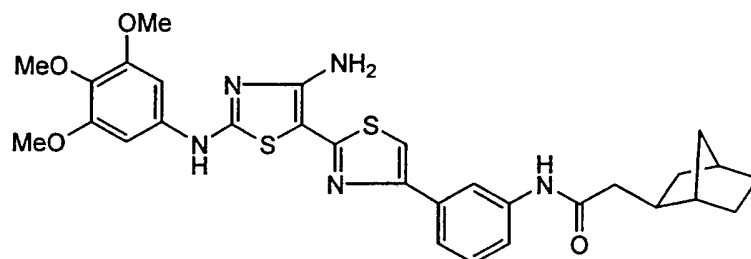
- Roztok 4-(3-amino-2'-((3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl)-N-phenyl-2-hydroxy-3,5-dimethylbenzamide (100mg, 0,2195 mmol) z príkladu C(1), 4-hydroxy-3,5-dimetylbenzoovej kyseliny (38,3 mg, 0,2305 mmol), trietylaminu (64 μ L, 0,4609mmol) a DMF (1,0 mL) zreagoval s HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylurónium hexafluorofosfát) (87,6 mg, 0,2305 mmol), a bol 30 minút premiešavaný pri izbovej teplote. Prvotný produkt bol purifikovaný preparatívnou C-18 reverznou fázovou HPLC (gradientová elúcia, 95% H₂O/0.1% TFA/CH₃CN do 5% H₂O/0.1% TFA/CH₃CN), výsledkom bolo 33 mg (25% výťažok) čistého produktu vo forme žltého prášku.

Analýza prepočtu na C₃₀H₂₉N₅O₅S₂·0.5 H₂O: C, 58.81; H, 4.94; N, 11.43; S, 14.36.

Výsledok: C, 58.81; H, 4.87; N, 11.50; S, 10.50. ESIMS (MNa⁺): 626

Nasledovné príklady D(59) až D(61) boli pripravené za podmienok analogických s D(58).

- 15 Príklad D(59): N-{3-[4'-amino-2'-((3,4,5-trimethoxyfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl)-fenyl]-2-bicyklo[2.2.1]hept-2-yl}-acetamid

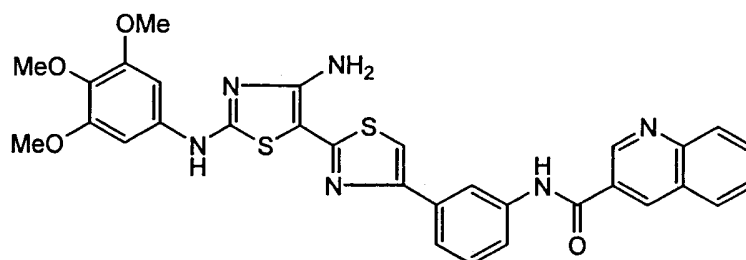


Analýza prepočtu na $C_{30}H_{33}N_5O_4S_2 \cdot 0.8 H_2O$: C, 59.44; H, 5.75; N, 11.55; S, 10.58.

Výsledok: C, 59.43; H, 5.55; N, 11.40; S, 10.54. ESIMS (MH^+): 592

Príklad D(60): chinolín-3-kyselina karboxylová {3-[4'-amino-2'-(3,4,5-

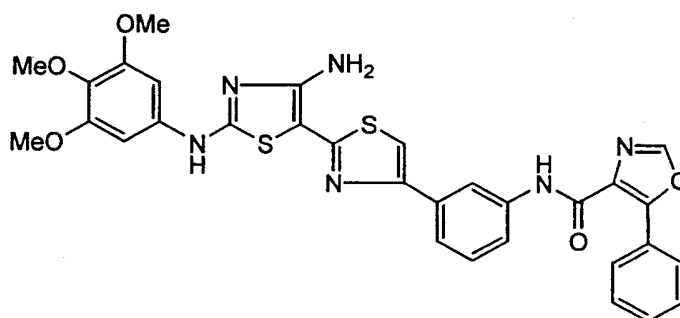
5 trimetoxifynylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-amid



Analýza prepočtu na $C_{31}H_{26}N_6O_4S_2 \cdot 0.3 H_2O$: C, 60.43; H, 4.35; N, 13.64; S, 10.41.

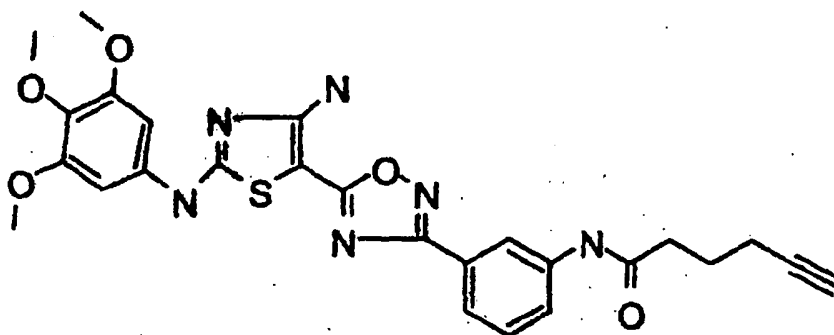
Výsledok: C, 60.49; H, 4.36; N, 13.77; S, 10.40. ESIMS (MH^+): 611.

10 Príklad D(61): 5-fenyloxazol-4-kyselina karboxylová {3-[4'-amino-2'-(3,4,5-trimetoxifynylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-amid



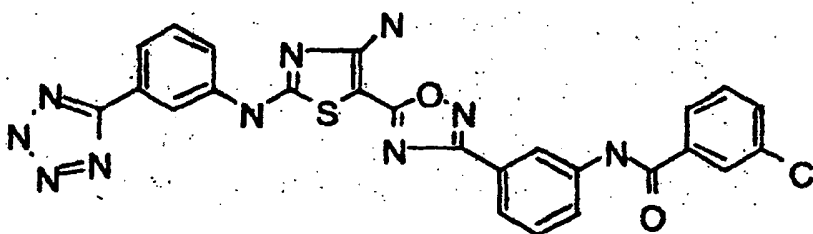
ESIMS (MH^+): 627. Za podmienok analogických podmienkam popísaným pri príklade D(1) boli pripravené nasledovné príklady D(62) až D(77).

Príklad D(62): Hex-5-ynoová kyselina (3-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-
5 tiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-fenyl)-amid



1H -NMR (d_6 -acetón): δ 9.72 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.33 (t, 2H), 1.93 (m, 3H). ESIMS: (MH^+): 535, (MH^-): 533.

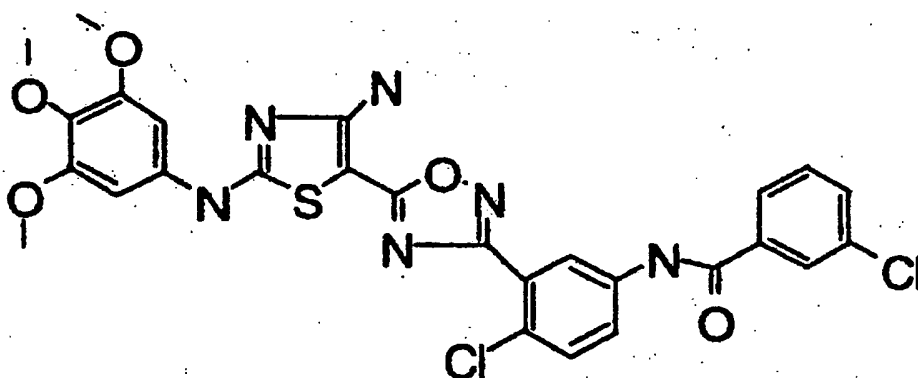
10 Príklad D(63): N-[3(5-{4-amino-2-[3-(2H-tetrazol-5-yl)-fenylamino]-tiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-fenyl]-3-chlorobenzamid



1H -NMR(d_6 -dmsó): δ 11.04 (s, 1H), 10.59(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.42 (m, 3H). ESIMS:

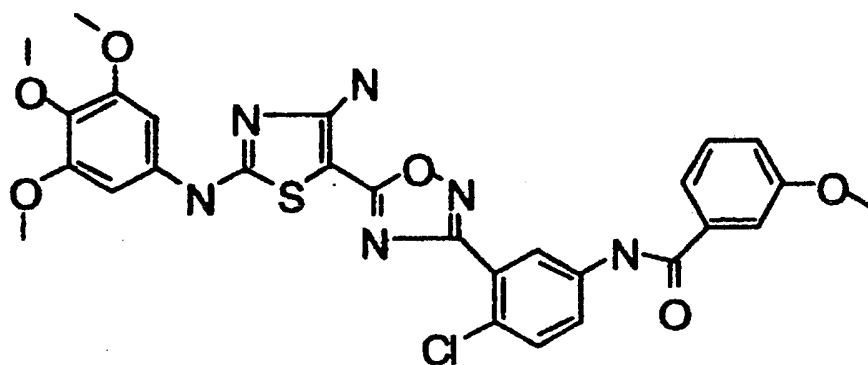
15 (MH^+): 557(100%), 559(30%).

Příklad D(64): N-(3-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-thiazol-5-yl]-
,2,4]oxadiazol-3-yl}-4-chlorofenyl)-3-chlorobenzamid



5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 10.79 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.65 (s, 3H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 613 (100%), 615 (60%).

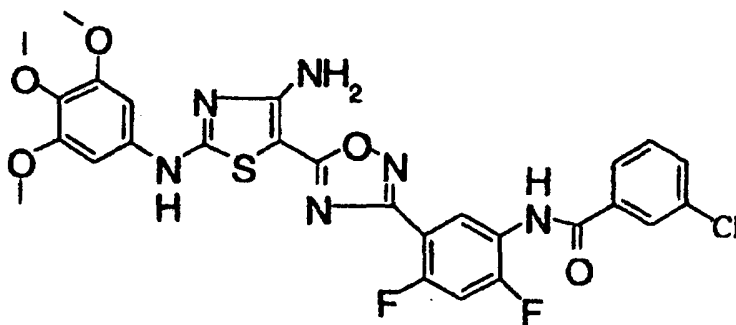
Příklad D(65): N-(3-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-thiazol-5-yl]-
[1,2,4]oxadiazyl}-4-chlorofenyl)-3-methoxybenzamid



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ 10.79 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.96 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.65 (s, 3H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 609 (100%), 611 (30%).

Príklad D(66): N-(5-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimetoxyfenylamino)-tiazol-5-yl]-

5 [1,2,4]oxadiazol-3-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-chlorobenzamid

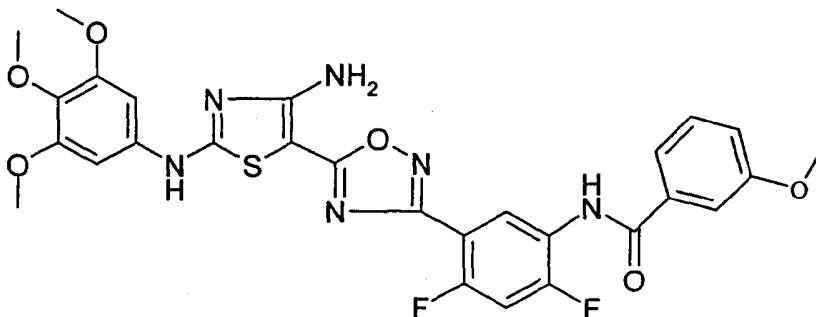


$^1\text{H-NMR}$ (d_6 acetón) δ 9.73 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H).

ESIMS: $(\text{MH})^+$: 615(100%), 617(30%).

Príklad D(67): N-(5-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimetoxyfenyl-1-amino)-tiazol-5-yl]-

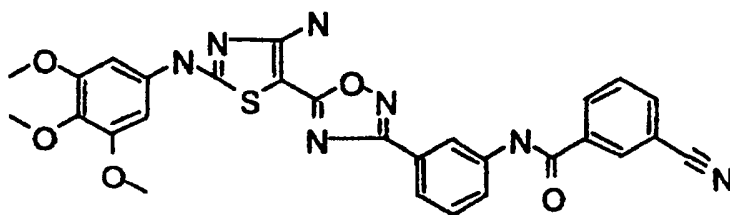
[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 acetón): δ 9.71 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 611.

Příklad D(68): N-(3-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-tiazol-5-yl]-[1,

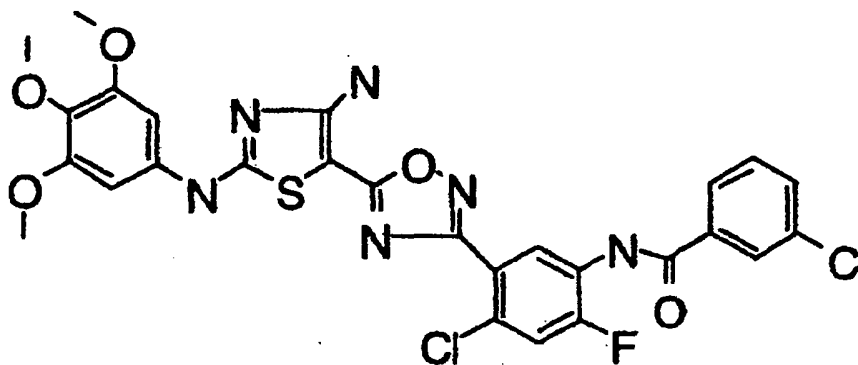
5 2,4]oxadiazol-3-yl}-fenyl)-yl }-fenyl)-3-cyanobenzamid



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 9.91 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.73 (s, 3H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 570.

Príklad D(69): N-(5-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-tiazol-5-yl]-

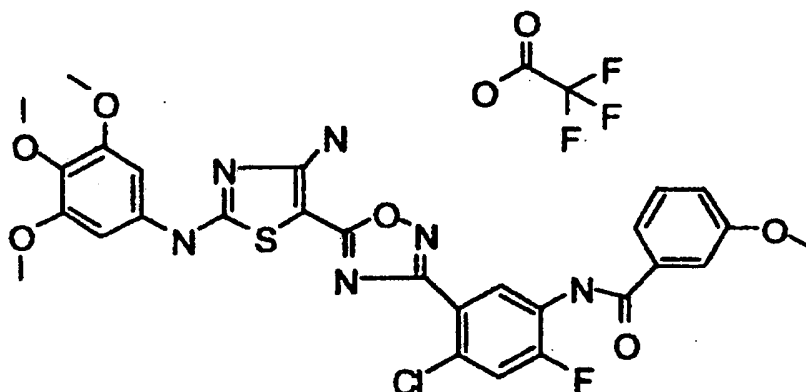
5 [1,2,4]oxadiazol-3-yl}-4-chloro-2-fluorofenyl)-3-chlorobenzamid



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 9.73 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.73 (s, 3H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 631(100%), 633(60%), 635(10%).

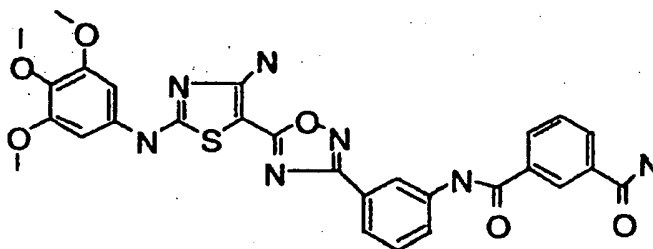
10 Príklad D(70): N-(5-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-tiazol-5-yl]-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-4-chloro-2-fluorofenyl)-3-methoxybenzamidová TFA soľ



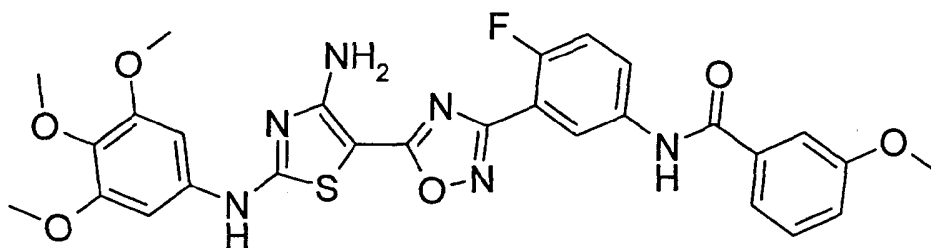
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 9.74 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.06 (s, 3H), 6.97 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H).
 ESIMS: $(\text{MH})^+$: 627(100%), 629(30%).

- 5 Příklad D(71): N-(3-{5-[4-amino-2-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-tiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-ylfenyl)-3-karboxyimidobenzamid



$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetón): δ 9.91 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.72 (s, 3H). ESIMS: $(\text{MH})^+$: 588.

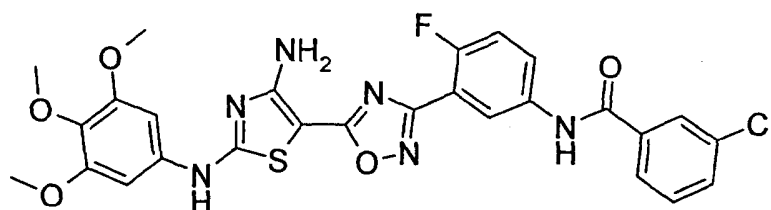
Příklad D(72): Příklad: 3-[2-fluoro-5-[(3-methoxybenzoyl)amino]-fenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimethoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



¹H NMR (d₆-DMSO): δ 3.7 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.9 (s, 3H), 7.05 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.6 (m, 6H), 8.15 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 10.5 (s, 1H), 10.85 (s, 1H). ESIMS [MH]⁺: 593.

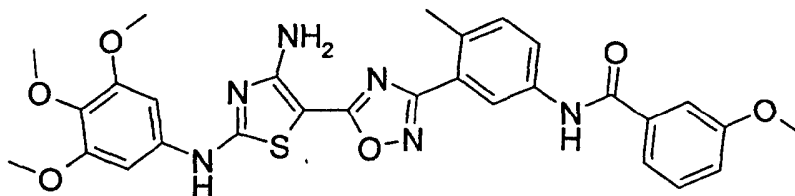
Analýza prepočtu: C, 56.75; H, 4.25; F, 3.21, N, 14.18; S, 5.41. Výsledok: C, 56.55; H, 4.48, N, 13.20; S, 5.39.

Příklad D(73): 3-[3-(3-chlorobenzoyl)amino]-6-fluorofenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimethoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



¹H NMR (d₆-DMSO): δ 3.7 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.95 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 9.7 (s br, 1H), 9.85 (s br, 1H). ESIMS [MH]⁺: 597, 599.

Príklad D(74): 3-[3-[(3-metoxybenzoyl)amino]-6-metylfenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimetoxifenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol

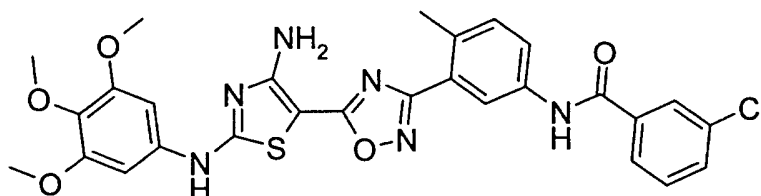


^1H NMR (MeOD): δ 2.6 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.9 (s, 3H), 7.0 (s, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.35 (d, 1H). ESIMS $[\text{MH}]^+$: 589.

Analýza prepočtu na $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: C, 59.17; H, 4.79, N, 14.28; S, 5.45. Výsledok:

5 C, 60.07; H, 5.30, N, 13.69; S, 5.07.

Príklad D(75): 3-[3-[(3-chlorobenzoyl)amino]-6-metylfenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol

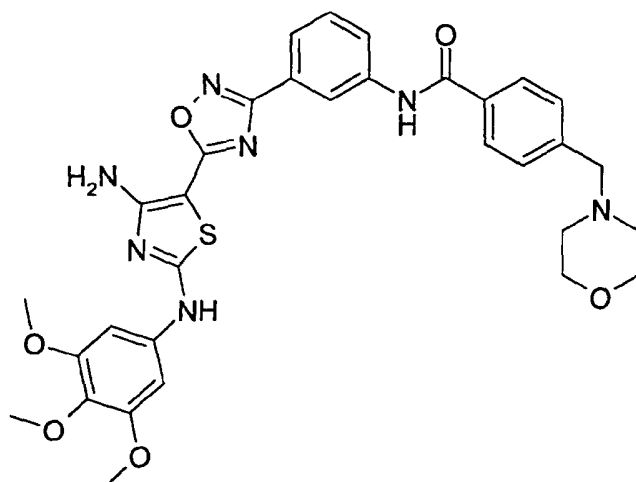


^1H NMR (MeOD): δ 2.6 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 7.0 (s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.35 (d, 1H). ESIMS $[\text{MH}]^+$: 593, 595.

Analýza prepočtu na $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$: C, 56.71; H, 4.25, N, 14.17; S, 5.41.

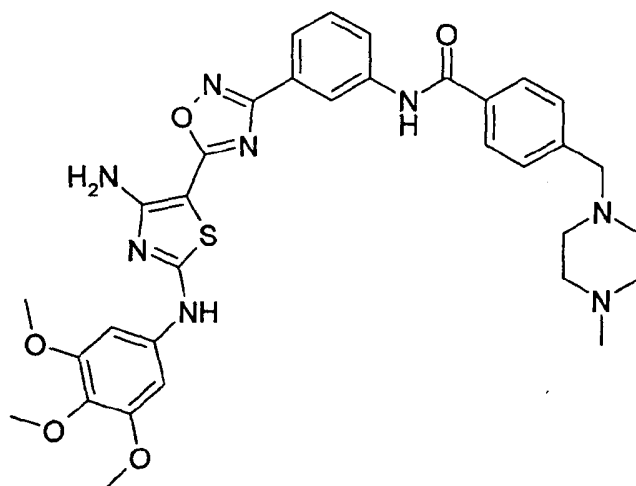
Výsledok: C, 56.66; H, 4.38, N, 13.54; S, 4.89.

Príklad D(76): 3-[3-[(4-morfolinylmetyl)benzoyl]amino]fenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol

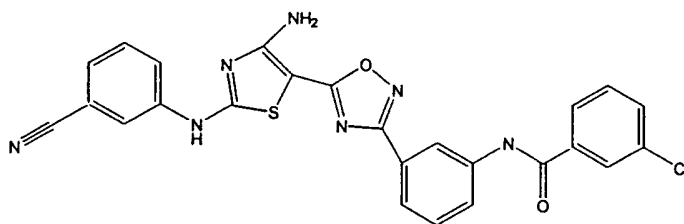


^1H NMR (d_6 -acetón): δ 2.6 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 3.8 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (s, 6H), 7.1 (s, 2H), 7.2 (s, 2H), 7.65 (m, 3H), 8.0 (d br, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.3 (d br, 1H), 9.8 (s br, 1H), 10.05 (s br, 1H). ESIMS $[\text{MH}]^+$: 644.

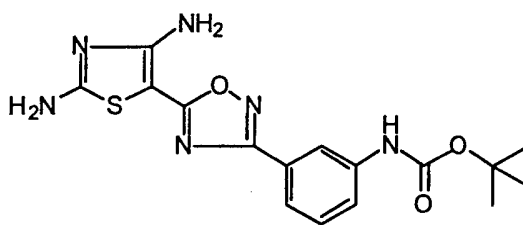
Příklad D(77): 3-[3-[4-[(4-metyl-1-piperaziny)metyl]-benzoyl]amino]fenyl]-5-[2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino]-4-amino-5-tiazolyl]-1,2,4-oxadiazol



^1H NMR (d_6 -acetón): δ 2.6 (m br, 8H), 3.5 (s br, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.7 (s, 6H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 9.55 (s br, 1H), 9.65 (s br, 1H). ESIMS $[\text{MH}]^+$: 657.

PRÍKLAD D(78)PRÍKLAD E(1)

- 5 {3-[5-(2,4-Diaminotiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-feryl}- *tert*-butylester
kyseliny karbámovej.



- Roztok 1.3 mmol (3-{5-[4-amino-2-(tritylamino)-tiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-feryl)- *tert*-butylesteru kyseliny karbámovej, pripraveného podľa popisu v príklade
- 10 B(1), rozriedeného v 8 ml zmesi kyseliny mravčej a dietyléru v pomere sa premieša pri izbovej teplote, až kým primárny materiál nie je skonzumovaný TLC (zvyčajne 5 h).
Výsledný svetložltý roztok sa odizoluje vo vákuu od ostatných roztokov, pri vysokom vákuu sa jemne zohreje, aby sa odstránila zvyšná kyselina mravčia a potom rekryštalizuje z metylénchloridu za vzniku 255 mg výsledného produktu (53% výťažnosť) ako svetložltého
- 15 prášku.

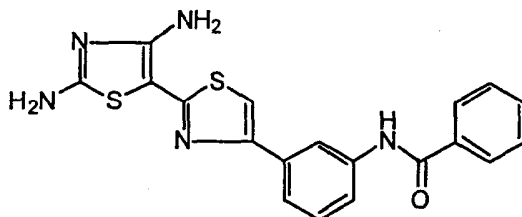
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.54 (s, 1H), 8.177 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.39 (t, 1H), 7.12 (bs, 2H), 1.49 (s, 9H). ESMS (MH^+): 375.

Analýza prepočtu na $C_{19}H_{15}ClN_6O_2S_3$: C, 46.48; H, 3.08; N, 17.12; S, 19.59. Výsledok:

C, 46.47; H, 3.21; N, 17.10; S, 19.43.

PRÍKLAD E(2)

N-[3-(2',4'-diamino-[2,5']bitiazolyl-4-yl)-fenyl]benzamid



5

Roztok amidu 4-amino-2-(trityl-amino)thiazol-5-kyseliny karbotioovej (304 mg, 0.73 mmol) a *N*-(3-bromoacetylphenyl)-benzamid (300 mg, 0.94 mmol) v MeOH (30 ml) sa počas noci premiešava pri izbovej teplote. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa rozriedi v EtOAc (100 ml). Roztok EtOAc bol premytý saturovaným vodným roztokom

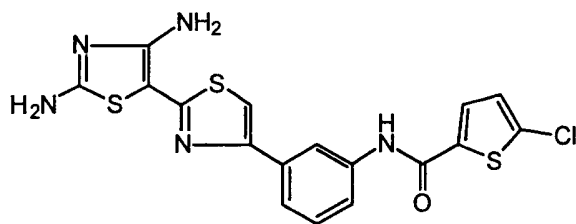
- 10 $NaHCO_3$ (3 x 25 ml). Organická vrstva bola oddelená, presušená na $MgSO_4$ a koncentrovaná. Purifikácia rezidua bola dosiahnutá chromatografiou na silikovom géle (75% EtOAc/DCM) so získaním *N*-[3-(2',4'-diamino-[2,5']bitiazolyl-4-yl)-fenyl]-benzamid (110 mg, 39% výťažok).

mp 159-163 °C (dekomp). 1H NMR (CD_3OD): δ 8.33 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.75-

- 15 7.71 (m, 2H), 7.64-7.52 (m, 3H), 7.43 (t, $J = 7.74$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H). FABMS Prepočet na $C_{19}H_{15}N_5OS_2$: 394.0796. Výsledok: 394.0802

PRÍKLAD E(3)

N-[3-(2',4'-diamino-[2,5']bitiazolyl-4-yl)fenyl]-5-chlorotiofén-2-karboxamid



Východiskový materiál bol pripravený podľa krokov (i) a (ii) popísaných nižšie.

Krok (i): Oxalylchlorid (4,9 mL, 56,00 mmol) bol pridaný do roztoku 5-chlorotiofén-2-kyseliny karboxylovej (4,78 g, 29,40 mmol), DMF (0,25 mL) a CH_2Cl_2 (50 ml)

- 5 pri izbovej teplote. Po nočnom premiešavaní bol vo vákuu oddelený od rozpúšťadla nezreagovaný oxalylchlorid, pričom vznikol bezfarebný olej. Olej bol premiešaný v CH_2Cl_2 (50 mL) a pridaný bol 3-aminoacetofenón (3,78 g, 28,00 mmol) a trietylamin (4,68 mL, 33,60 mmol). Po hodinovom miešaní bola zmes rozriedená v 800 ml etylacetátu, extrahovaná s 1N HCl, 1N NaHCO_3 , slanou vodou a presušená nad MgSO_4 . Výsledný
- 10 roztok bol koncentrovaný vo vákuu na objem 100 ml za vzniku 5-chlorotiofén-2-kyseliny karboxylovej (3-acetyl-fenyl)-amidu ako bieleho prášku, ktorý bol získaný filtráciou a presušený pri vysokom vákuu (8,12 g, 81% výťažnosť).

- Krok (ii): Roztok 5-chlórotiofén-2-karboxylová kyselina (3-acetylfenyl)amidu (2,0g, 7,17 mmol) a CuBr_2 (3,19 g, 14,34 mmol) v EtOAc (100 ml) bol zohriaty do
- 15 refluxu. Postup reakcie bol monitorovaný každých 30 minút prostredníctvom TLC. Po 2,5 hodinách bol východiskový materiál stále prítomný, preto bol pridaný ďalší CuBr_2 (0,75 g). Po úvodnej hodine a pol TLC indikoval úplné spotrebovanie východiskového materiálu. Reakcia bola objemovo zredukovaná na 50% vo vákuu, reaktanty boli zriedené CH_2Cl_2 (50 ml), prefiltrované cez siliku, ktorá bola eluovaná so 40% etylacetátom/ CH_2Cl_2 (300 ml).
- 20 Výsledný roztok bol koncentrovaný vo vákuu za vzniku bezfarebného oleja, ktorý po pridaní do CH_2Cl_2 (2 ml) a precipitácii s dietyléterom (10 ml) viedol k vzniku 5-

chlorotiofén-2-karboxylovej kyseliny (3-bromoacetylfenyl)-amidu (2,06 g, 80% výťažnosť) ako bieleho prášku.

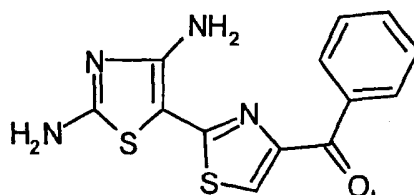
Konečný produkt bol pripravený takto. K roztoku 1,07 g (3,0 mmol) amidu 4-amino-2-(tritylamino)tiazol-5-kyseliny karbotiovej (pripraveného analogicky podľa

- 5 východiskového materiálu ako je popísané v kroku (ii) príkladu A(1)) rozriedeného v DMF (12 ml), bol pridaný 5-chlorotiofén-2-karboxylová kyselina-(3-bromoacetylfenyl)amid. Po 15 minútach boli reaktanty zriedené MeOH (12 ml), pridaná bola TFA (4 ml) a premiešavaná celú noc. Výsledný roztok bol koncentrovaný vo vákuu, rozriedený etylacetátom, extrahovaný 1M NaHCO₃, slanou vodou a presušený nad MgSO₄,
10 koncentrovaný a purifikovaný plameňovou chromatografiou (gradient elúcie: 5% CH₃CN/CH₂Cl₂ až 30% CH₃CN/CH₂Cl₂) za vzniku 0,47 g (36% výťažnosť) N-[3-(2',4'-diamino-[2,5']bitiazolyl-4-yl)fenyl]-5-chlorotioféne-2-karboxamidu.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 7.73-7.65 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H).

15 PRÍKLAD E(4)

(2',4'-diamino-[2,5']bitiazolyl-4-yl)-fénylmetanon

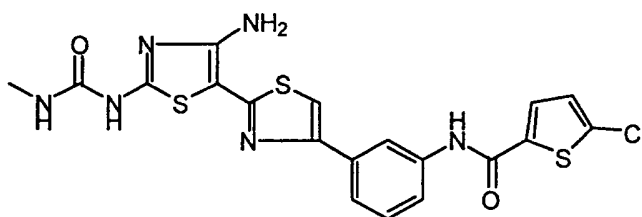


Východisková substancia bola pripravená postupom podobným ako v príklade E(3).

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.02-7.99 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, NH_2), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 6.85 (bs, NH_2). FABMS (MH^+): 303. FABMS Prepočet na $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}_2$ (MNa^+): 325.0194. Výsledok: 325.0182.

PRÍKLAD F(1)

- 5 5-chlorotiofēne-2-karboxylová kyselina {3-[4'-amino-2'-(3-metylureido)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-amid

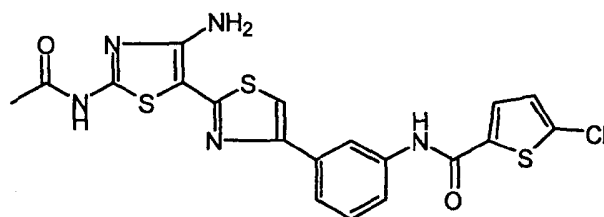


- K roztoku N-[3-(2',4'-diamino-[2,5']bithiazolyl-4-yl)fenyl]-5-chlorotiofēn-2-karboxamidu (0,2307 mmol) (pripraveného ako v príklade E(3)), rozriedeného v anhydrovanej THF (5,0 ml) a anhydrovanom N-metylpyrolidinóne (1,0 ml) pri -78°C , bolo pridané fenyllítium (0,2307 mmol) a následne metylisocyanát (0,3461 mmol). Po 5 minútach bola pomaly pridaná druhá časť fenyllítia (0,2307 mmol). Po ďalších 15 minútach premiešavania bola reakcia stlmená kyselinou acetátovou (0,6921 mmol) a metanolom (0,5 ml), koncentrovaná a purifikovaná reverznou fázovou HPLC. Hlavná
- 15 substancia bola oddelená, rozriedená v etylacetáte, extrahovaná prostredníctvom NaHCO_3 , slanej vody, presušená nad MgSO_4 , koncentrovaná do vytvorenia precipitátu a filtrovaná. Celkové množstvo výsledného svetložltého prášku po vysušení vo vysokom vákuu bolo 46 mg (41% výťažnosť).
- ESMS (MH^+): 491/493.
- 20 Analýza prepočtu na $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}_3$: C, 46.48; H, 3.08; N, 17.12; S, 19.59. Výsledok: C, 46.47; H, 3.21; N, 17.10; S, 19.43.

Postupom analogickým k postupu popísanému v príklade F(1) boli realizované nasledujúce príklady F(2) až F(15).

PRÍKLAD F(2)

N-[3-(2'-acetylamino-4'-amino-[2,5']bitiazolyl-4-yl)-fenyl]-5-chlorotiofén-2-karboxamid



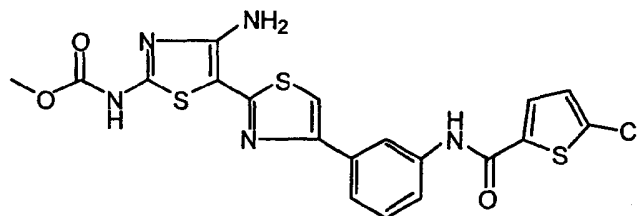
5

ESMS (MH^+): 476/478.

Analýza prepočtu na $C_{19}H_{14}N_5O_2S_3$: C, 47.94; H, 2.96; N, 14.17; S, 19.46. Výsledok: C, 47.66; H, 3.39; N, 13.87; S, 19.21.

PRÍKLAD F(3)

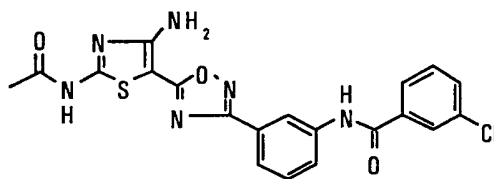
- 10 metylester (4'-amino-4-{3-[(5-chlorotiofén-2-karbonyl)-amino]-fenyl}-[2,5']bitiazolyl-2'-yl)-kyseliny karbámovej



ESMS (MH^+): 492/494.

PRÍKLAD F(4)

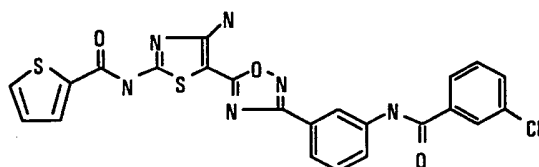
- 15 N-{3-[5-(2-acetylamino-4-aminotiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-fenyl}-3-chlorobenzamid



^1H NMR ($\text{CD}_3\text{COCD}_3/\text{DMSO}-d_6$): δ 10.55 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.66-7.50 (m, 4H), 7.12 (s, 2H), 2.22 (s, 3H). ESIMS: (MNa^+): 477; (MH^-): 453.

5 PRÍKLAD F(5)

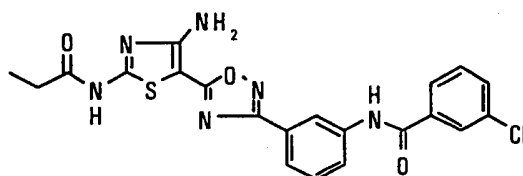
tiofén-2-karboxylová kyselina (4-amino-5-{3-[3-(3-chlorobenzoylamino)-fenyl]-[1,2,4]oxadiazol-5-yl}-tiazol-2-yl)-amid



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 13.19 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.09-7.88 (m, 5H), 7.72-7.56 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.22 (s, 2H). ESIMS: (MH^+): 523; (MNa^+): 545; (MH^-): 521.

PRÍKLAD F(6)

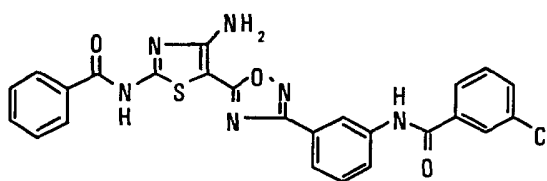
N-{3-[5-(4-amino-2-propionylaminotiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-fenyl}-3-chlorobenzamid



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.41 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 2.46 (q, 2H), 1.09 (t, 3H). ESIMS: (MNa^+): 491; (MH^+): 467.

PRÍKLAD F(7)

- 5 N-{3-[5-(4-amino-2-benzoylaminothiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-fenyl}-3-chlorobenzamid

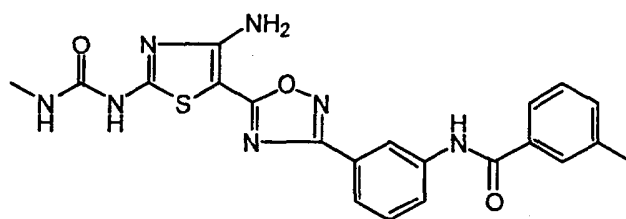


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 13.08 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43-8.10 (m, 4H), 8.07 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.71-7.52 (m, 6H), 7.14 (s, 2H). ESIMS:

- 10 (MH^+): 517; (MNa^+): 539; (MH^+): 515.

PRÍKLAD F(8)

- N-(3-{5-[4-amino-2-(3-methylureido)-thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-fenyl)-3-methylbenzamid

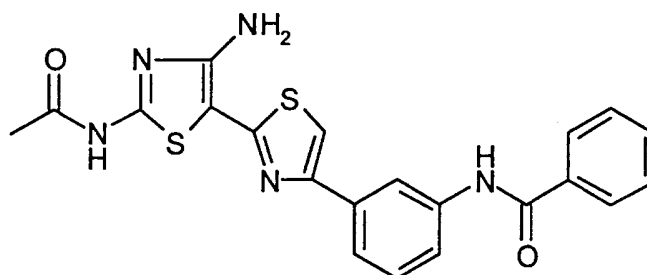


- 15 ESMS (MH^+): 450.

Analýza prepočtu na $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: C, 56.11; H, 4.26; N, 21.81; S, 7.13. Výsledok: C, 55.97; H, 4.39; N, 21.54; S, 6.89.

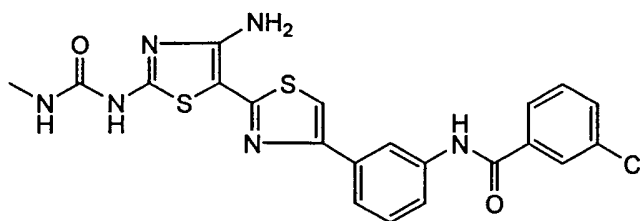
PRÍKLAD F(9)

N-[3-(2'-acetylamino-4'-amino-[2,5']bitiazolyl-4-yl)-fenyl]benzamid



$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.27-8.24 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.51-7.31 (m, 5H), 2.14 (s, 3H). ESIMS (MH^+): 436; (M-H^-): 434.

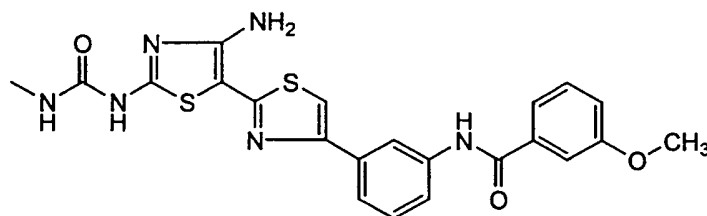
- 5 Príklad F(10): N-{3-[4'-amino-2'-(3-metyl-ureido)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-3-chlorobenzamid



Analýza prepočtu na $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 1.0 \text{ H}_2\text{O}$: C, 50.14; H, 3.81; N, 16.71; S, 12.75.

- 10 Výsledok: C, 51.12; H, 3.64; N, 16.96; S, 12.87. ESIMS (MH^+): 485/487.

Príklad F(11): N-{3-[4'-amino-2'-(3-metylureido)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-fenyl}-3-metoxibenzamid

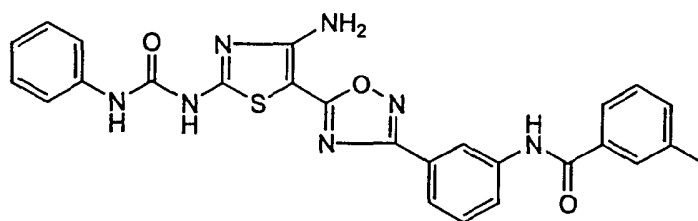


Analýza prepočtu na $C_{22}H_{20}N_6O_3S_2 \cdot 0.7 H_2O$: C, 53.58; H, 4.37; N, 17.04; S, 13.00.

Výsledok: C, 53.60; H, 4.34; N, 17.04; S, 12.93. ESIMS (M-H): 479.

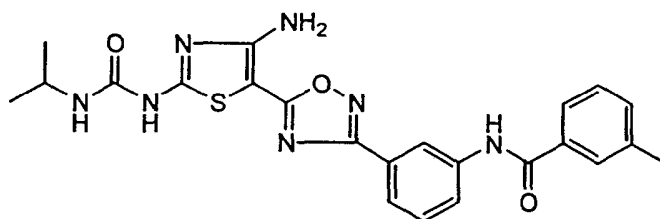
Príklad F(12): N-(3-{5-[4-amino-2-(3-fenylureido)-thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-fenyl)-3-metylbenzamid ****

5



Analýza prepočtu na $C_{26}H_{21}N_7O_3S$: C, 61.04; H, 4.14; N, 19.17; S, 6.27. Výsledok: C, 60.78; H, 4.18; N, 19.05; S, 6.08. ESIMS (MH^+): 512.

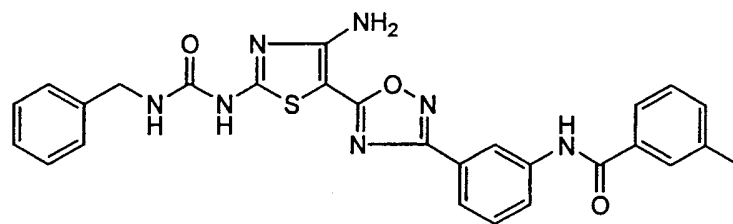
10 Príklad F(13): N-(3-{5-[4-amino-2-(3-isopropylureido)-thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-fenyl)-3-metylbenzamid



Analýza prepočtu na $C_{23}H_{23}N_7O_3S$: C, 57.85; H, 4.85; N, 20.53; S, 6.71. Výsledok: C,

15 57.65; H, 4.97; N, 20.47; S, 6.64. ESIMS (MH^+): 478.

Príklad F(14): N-(3-{5-[4-amino-2-(3-benzylureido)-thiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-fenyl)-3-metylbenzamid

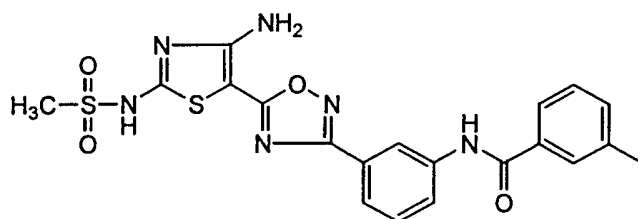


Analýza prepočtu na $C_{27}H_{23}N_7O_3S \cdot 0.9 H_2O$: C, 59.85; H, 4.61; N, 18.10; S, 5.92.

Výsledok: C, 59.86; H, 4.55; N, 17.86; S, 5.78. ESIMS (MH^+): 526.

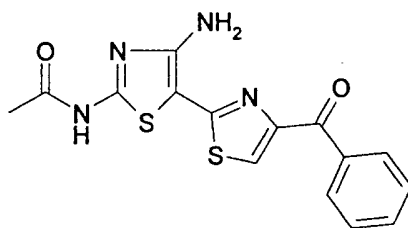
Príklad F(15): N-{3-[5-(4-amino-2-metánsulfonylaminothiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-

5 fenyl}-3-metylbenzamid



ESIMS (MNa^+): 493.

Príklad F(16): N-(4'-amino-4-benzoyl-[2,5']bitiazolyl-2'-yl)-acetamid



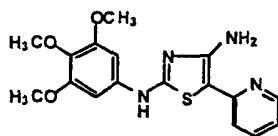
10

1H NMR (CD_3OD): δ 6.81-6.69 (m, 2H), 6.41-6.18 (m, 3H), 6.07-5.91 (m, 1H), 0.93 (s, 3H).

FABMS Prepočet na $C_{15}H_{12}N_4O_2S_2Na$: 367.0299. Výsledok: 367.0991.

PRÍKLAD G(1)

15 5-pyridín-2-yl- N^2 -(3,4,5-trimetoxyfenyl)-thiazol-2,4-diamín



3, 4, 5-trimetoxyfenyl isotiocynát (250 mg, 1,11 mmol, 1 ekviv.) a cyanamid (56 mg, 1,33 mmol, 1,2 ekviv.) bol pridaný do acetonitril-*tert*-butanolu (1:1, 10 ml) pri 23 °C.

K tomu bol pridaný KO-*t*-Bu (286 mg, 2,55 mmol, 2,3 ekviv.) a 2-

- 5 chlórómetylpyridínhydrochlorid (182 mg, 1,11 mmol, 1,00 ekviv.). Reakčná zmes bola premiešavaná 1,5 hod pri 23 °C. Zmes bola rozriedená vodou (20 ml) a biele hmoty boli filtrované, premyté éterom a vysušené (257 mg). Vysušené rezíduum (60 mg, 0,167 mmol, 1,00 ekviv.) bolo rozpustené v THF (3 ml), schladené na -78 °C a pridané *n*-butyllítium (0,261 ml, 1,6 M, 2,5 ekviv.). Zmes bola zohriata na 23 °C, bola pritlmená saturovaným
- 10 nátriumbikarbonátom, a organické súčasti boli extrahované do etylacetátu. Koncentrované rezíduum bolo purifikované chromatografiou na silikovom géle (etylacetát/hexán: 1:1, 48,3 mg, 80%).

MS (FAB) [m+]/z Calcd: 359. Výsledok: 359. MS (FAB) [m-]/z Prepočet: 357.

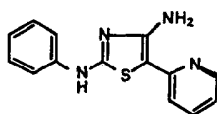
Výsledok: 357.

- 15 Analýza prepočtu: C, 56,97; H, 5,06; N, 15,63; S, 8,95. Výsledok: C, 56,18; H, 5,10; N, 15,31; S, 8,68.

Nasledovné príklady G(2) až G(9) boli pripravené za podmienok podobných príkladu G(1).

PRÍKLAD G(2)

- 20 N²-fenyl-5-pyridín-2-yl-tiazol-2,4-diamín

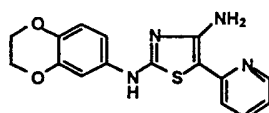


MS (FAB) $[m+]/z$ Calcd: 269. Výsledek: 269.

Analýza prepočtu: C, 62.66; H, 4.51; N, 20.88; S, 11.95. Výsledek: C, 62.71; H, 4.46; N, 20.76; S, 11.91.

PRÍKLAD G(3)

- 5 N^2 -(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxín-6-yl)-5-pyridín-2-yl-tiazol-2,4-diamín

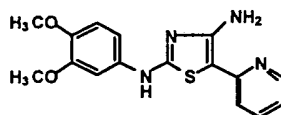


MS (FAB) $[m+]/z$ Prepočet: 327. Výsledek: 327.

Analýza prepočtu: C, 58.88; H, 4.32; N, 17.17; S, 9.82. Výsledek: C, 59.00; H, 4.29; N, 16.92; S, 9.58.

- 10 PRÍKLAD G(4)

N^2 -(3,4-dimetoxyfenyl)-5-pyridín-2-yl-tiazol-2,4-diamín

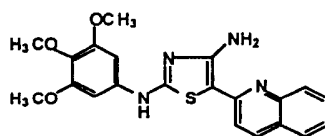


MS (FAB) $[m+]/z$ Prepočet: 329. Výsledek: 329.

Analýza prepočtu: C, 58.52; H, 4.91; N, 17.06; S, 9.76. Výsledek: C, 58.43; H, 4.89; N, 17.03; S, 9.67.

PRÍKLAD G(5)

5-chinolín-2-yl- N^2 -(3,4,5-trimetoxyfenyl)-tiazol-2,4-diamín



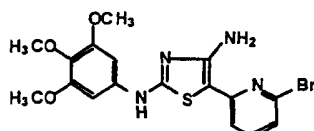
MS (FAB) $[m+]/z$ Prepočet: 408. Výsledek: 408.

- 155 -

Analýza prepočtu: C, 61.75; H, 4.94; N, 13.72; S, 7.85. Výsledok: C, 61.96; H, 4.80; N, 13.05; S, 7.54.

PRÍKLAD G(6)

5-(6-bromopyridín-2-yl)-2-*N*-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-tiazol-2,4-diamín



5

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.62 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (s, 3H).

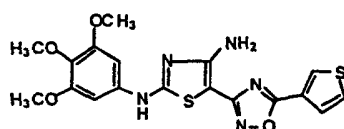
MS (FAB) [m+H]⁺/z Prepočet: 437. Výsledok: 438.

Analýza prepočtu: C, 46.69; H, 3.92; N, 12.81; S, 7.33. Výsledok: C, 46.66; H, 3.84; N,

10 12.68; S, 7.25.

PRÍKLAD G(7)

5-(5-tiofén-3-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-*N*²-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-tiazol-2,4-diamín

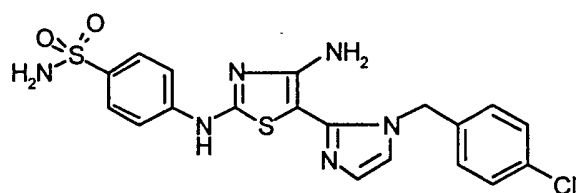


MS (FAB) [m+]⁺/z Prepočet: 431. Výsledok: 431.

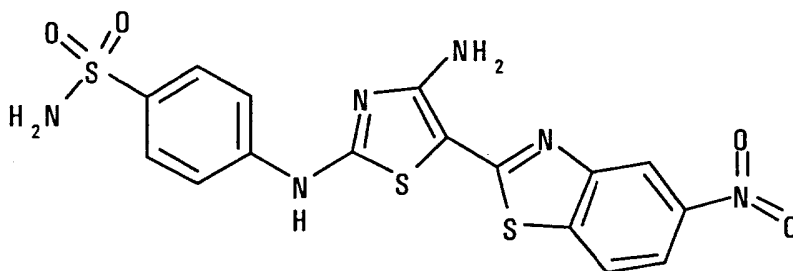
15 Analýza prepočtu: C, 50.10; H, 3.97; N, 16.23; S, 14.86. Výsledok: C, 50.45; H, 3.96; N, 15.31; S, 14.46.

PRÍKLAD G(8)

4-{4-amino-5-[1-(4-chlorobenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-tiazol-2-ylamino}-benzénsulfonamid

PRÍKLAD G(9)

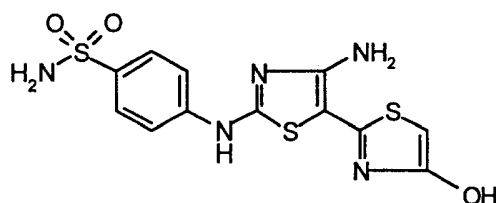
4-[4-amino-5-(5-nitrobenzotiazol-2-yl)-thiazol-2-ylamino]-benzenesulfonamid



- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.35 (s, 1H), 8.02 d $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.72 (m, 4H), 7.64 (br, NH_2), 7.22 (br, NH_2)

PRÍKLAD H(1)

4-(4'-amino-4-hydroxy-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)-benzenesulfonamid

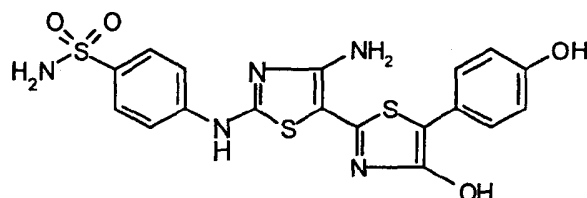


- 10 Výsledné látky tohto príkladu a tiež príkladov H(2) až H(6) boli pripravené spôsobom podobným spôsobu popísanému v príklade A(1) *et seq.* z 2-arylamino-4-amino-thiazol-5-karbotioamidov a α -bromoesterov, α -bromolaktónov alebo α -bromonitrilov podľa potreby.

^1H NMR (DMSO- d_6): 7.88 (s, 4H), 7.39 (s, 1H). ESIMS (MH^+): 370; ($\text{M}-\text{H}$) $^-$: 368.

- 15 PRÍKLAD H(2)

4-[4'-amino-4-hydroxy-5-(4-hydroxyfenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-yl-amino]-
benzénsulfonamid



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.52 (s, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.32, (s, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H),

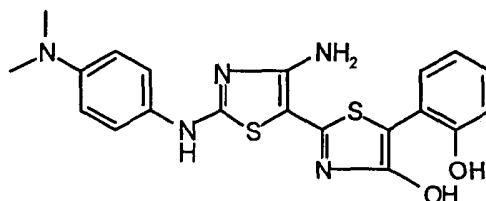
5 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H). ESIMS (MH^+): 462.

Analýza prepočtu na $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{Et}_2\text{O}$: C, 47.04; H, 3.65; N, 14.59; S,

20.04. Výsledok: C, 46.78; H, 3.59; N, 14.36; S, 20.73.

PRÍKLAD H(3)

4'-amino-2'-(4-dimetylaminofenylamino)-5-(2-hydroxyfenyl)-[2,5']bitiazoly-4-ol



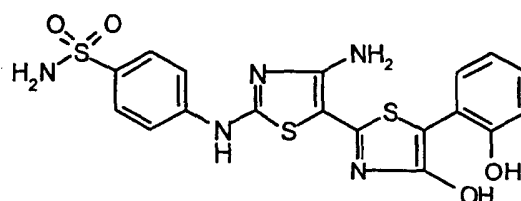
10

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.30 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.68 (m, 4H), 2.88 (s, 6H). ESIMS

(MH^+): 426; (M-H): 424.

PRÍKLAD H(4)

4-[4'-amino-4-hydroxy-5-(2-hydroxyfenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino]-benzénsulfonamid



15

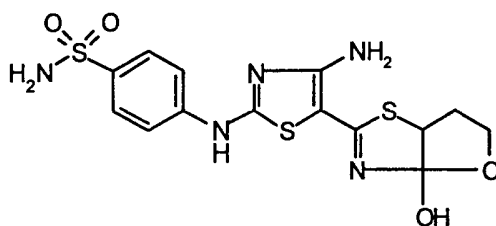
^1H NMR (CD_3OD): δ 7.82 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 6.62 (m, 2H). ESIMS (MH^+): 462;

(M-H): 460.

PRÍKLAD H(5)

4-[4'-amino-4-hydroxy-5-(2-hydroxyetyl)-3'H-1'-[2,5]bitiazolyl-2'-ylamino]-

5 benzénsulfonamid



^1H NMR (DMSO-d_6): δ 7.83 (s, 4H), 4.72 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.30 (m,

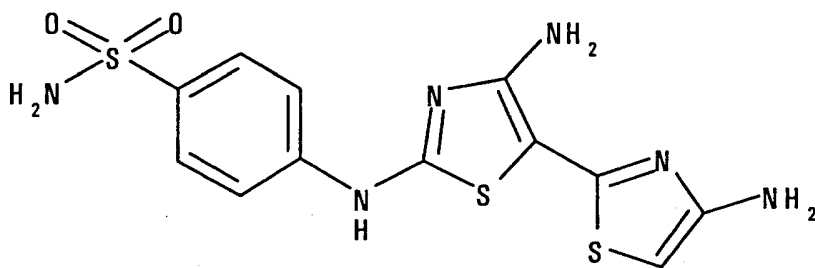
1H), 1.78 (m, 1H). ESIMS (MH^+): 414; (M-H): 412.

Analýza prepočtu na $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$: C, 40.67; H, 3.66; N, 16.94; S, 23.26. Výsledok: C,

10 40.81; H, 3.76; N, 16.76; S, 23.02.

PRÍKLAD H(6)

4-(4,4'-diamino-[2,5']bitiazolyl-2'-ylamino)-benzénsulfonamid

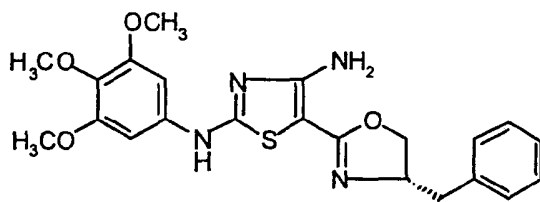


^1H NMR (DMSO-D_6): δ 11.0 (s, NH), 8.12 (s, H), 7.80 (m, 4H), 7.32 (s, NH_2),

15 7.08 (br s, NH_2), 7.02 (s, NH_2). ESIMS (MH^+): 369; (M-H): 367.

PRÍKLAD I(1)

S-5-(4-benzyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-N²-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-tiazole-2,4-diamín



Zmes 4-amino-2-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-tiazol-5-karbonitrilu (153 mg, 0,5 mmol), 2(S)-amino-3-fenylpropán-1-olu (84 mg, 0,55 mmol) a katalytického množstva suchého ZnCl_2 v chlorobenzéne (15 ml) bola refluxovaná štyri hodiny. Rozpúšťadlo bolo odstránené pri redukovanom tlaku. Rezíduum bol rozpustené v etylacetáte a premyté 0,1 N HCl, slanou vodou a presušené MgSO_4 . Produkt (53 mg) bol získaný po purifikácii silikovou chromatografiou (hexány/etylacetát=1/1).

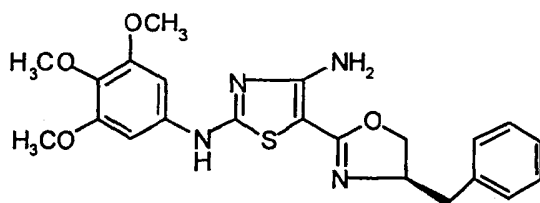
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.33-7.22 (m, 5H), 6.58 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.24 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.70 (m, 1H).

ESIMS (MH^+): 441; ($\text{M}-\text{H}$): 439.

Nasledovné príklady I(2) až I(19) boli pripravené podobným spôsobom:

PRÍKLAD I(2)

R-5-(4-benzyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)- N^2 -(3,4,5-trimethoxyfenyl)-tiazol-2,4-diamín

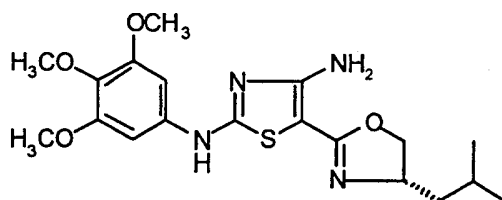


^1H NMR (CDCl_3): δ 7.33-7.22 (m, 5H), 6.58 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.24 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.70 (m, 1H).

Analýza prepočtu na $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 59.98; H, 5.49; N, 12.72; S, 7.28. Výsledok: C, 59.88; H, 5.54; N, 12.67; S, 7.21.

PRÍKLAD I(3)

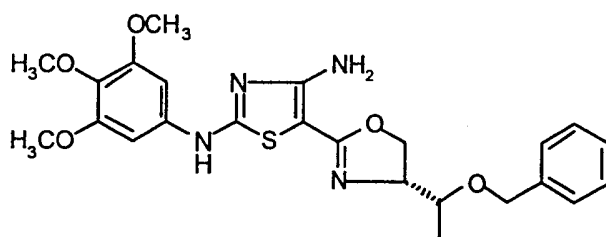
S-5-(4-izobutyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-N²-(3,4,5-trimetoxylfenyl)-tiazol-2,4-diamín



¹H NMR (CDCl₃): δ 6.57 (s, 2H), 5.71 (brd, NH₂), 4.36 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 10H), 1.80 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.95 (m, 6H). ESIMS (MH⁺): 407.

PRÍKLAD I(4)

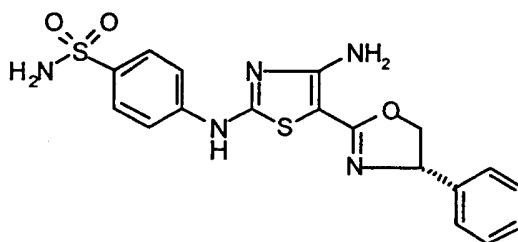
5-{(4R)-[(1R)-benzyloxyetyl]-4,5-dihydrooxazol-2-yl}-N²-(3,4,5-trimetoxylfenyl)-tiazol-2,4-diamín



¹H NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.25 (m, 5H), 6.58 (s, 2H), 5.70 (brd, NH₂), 4.70-4.59 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 1.14 (m, 3H). ESIMS (MH⁺): 485.

PRÍKLAD I(5)

S-4-[4-amino-5-(4-fenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-tiazol-2-ylamino]-benzénsulfonamid



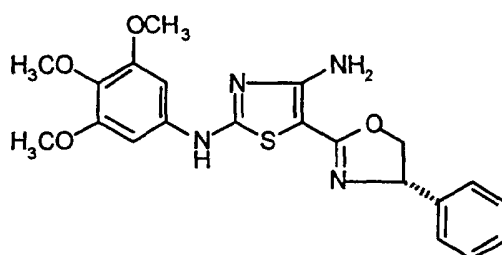
^1H NMR (CD_3OD): δ 7.82 (m, 4H), 7.34 (m, 5H), 5.26 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 7.80$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 7.80$ Hz, 1H).

Analýza prepočtu na $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.5\text{Et}_2\text{O}$: C, 53.08; H, 4.90; N, 15.48; S, 14.17.

Výsledok: C, 53.36; H, 4.79; N, 15.66, S, 14.33.

5 PRÍKLAD I(6)

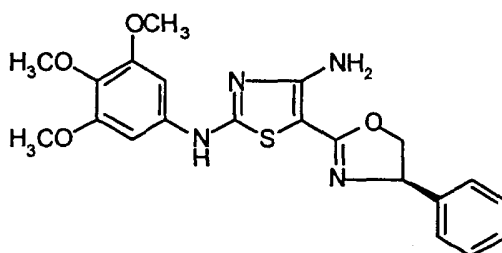
S-5-(4-fenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-N²-(3,4,5-trimetoxylfenyl)-tiazol-2,4-diamín



^1H NMR (CDCl_3): δ 7.37-7.26 (m, 5H), 6.59 (s, 2H), 5.80 (brd, NH_2), 5.32 (t, $J = 7.80$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 7.80$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 7.80$ Hz, 1H). FABMS (MH^+): 427.

10 PRÍKLAD I(7)

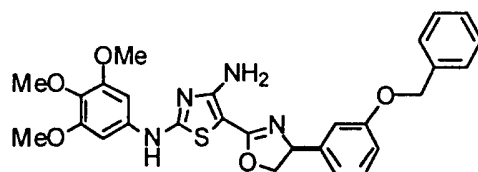
R-5-(4-fenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-N²-(3,4,5-trimetoxylfenyl)-tiazol-2,4-diamín



^1H NMR (CDCl_3): δ 7.37-7.26 (m, 5H), 6.59 (s, 2H), 5.80 (brd, NH_2), 5.32 (t, $J = 7.80$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 7.80$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 7.80$ Hz, 1H). FABMS (MH^+): 427.

15 PRÍKLAD I(8)

S-5-[4-(3-benzyloxyfenyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl]-N²-(3,4,5-trimetoxylfenyl)-tiazol-2,4-diamín

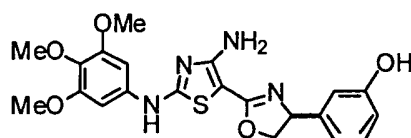


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 4.08 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.30 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.33 (m, 6H). HRMS (FAB) (MH^+) Prepočet: 533.1859. Výsledok:

5 533.18477.

PRÍKLAD I(9)

S-3-{2-[4-amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-thiazol-5-yl]-4,5-dihydrooxazol-4-yl}-fenol



K roztoku S-5-[4-(3-benzyloxyfenyl)-4,5-dihydrooxazo-2-yl]-N²-(3,4,5-

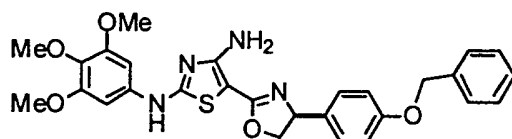
10 trimethoxyfenyl)-thiazol-2,4-diamín (pripraveného podľa popisu v príklade I(8)) (20 mg, 0,038 mmol) v DMF (0.5 ml), boli pridané Pd black (10 mg) a amóniumformát (10 mg, 0,14 mmol). Reakčná zmes bol premiešavaná pri izbovej teplote 42 hodín. Reakčná zmes bola diluovaná CH_2Cl_2 (5 ml) a filtrovaná cez Celit. Po odstránení rozpúšťadla bol získaný produkt (4mg).

15 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 3.74 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 4.28 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 5.20 (dd, $J = 8, 9$ Hz, 1H), 6.74 (m, 3H), 6.93 (s, 2H), 7.18 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H). HRMS (FAB) (MH^+) Prepočet: 443.1389. Výsledok: 443.1377.

PRÍKLAD I(10)

S-5-[4-(4-benzyloxyfenyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl]-N²-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-thiazol-2,4-

20 diamín

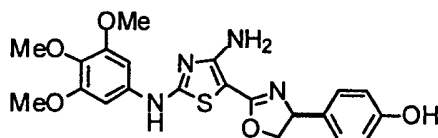


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.82 (br s, 9H), 4.06 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 9, 9$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.26 (dd, $J = 9, 9$ Hz, 1H), 5.89 (br s, 2H), 6.58 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.20 ($J = 9$ Hz, 2H), 7.39 (m, 5H). HRMS (FAB) (MH^+) Calcd: 533.1859.

5 Found: 533.1876.

PRÍKLAD I(11)

S-4-{2-[4-amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)-thiazol-5-yl]-4,5-dihydrooxazol-4-yl}-fenol



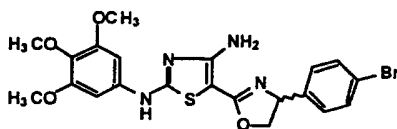
Hlavná substancia bola pripravená z produktu príkladu I(10) za podmienok

10 podobných podmienkam popísaným pri príklade I(9).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 4.12 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 9, 9$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.92 (s, 2H), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 2H). HRMS (FAB) (MH^+) Prepočet: 443.1389. Výsledok: 443.1377.

PRÍKLAD I(12)

15 (R/S)-5-[4-(4-bromofenyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl]-N²-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-thiazol-2,4-diamín

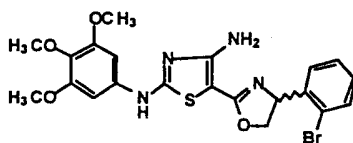


MS (FAB) [$m+H$]/ z Prepočet: 505. Výsledok: 505.

Analýza prepočtu: C, 49.91; H, 4.19; N, 11.09; S, 6.34. Výsledok: C, 49.32; H, 4.02; N, 10.59; S, 6.05.

PRÍKLAD I(13)

(R/S)-5-[4-(2-bromofenyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl]-N²-(3,4,5-trimetoxifenyl)-tiazol-2,4-diamín

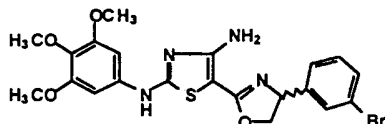


MS (FAB) [m+H]/z Prepočet: 505. Výsledok: 505.

Analýza prepočtu: C, 49.91; H, 4.19; N, 11.09; S, 6.34. Výsledok: C, 49.32; H, 4.02; N, 10.59; S, 6.05.

10 PRÍKLAD I(14)

(R/S)-5-[4-(3-bromofenyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl]-N²-(3,4,5-trimetoxifenyl)-tiazol-2,4-diamín

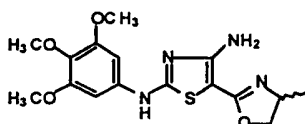


MS (FAB) [m+H]/z Prepočet: 505. Výsledok: 505.

15 Analýza prepočtu: C, 49.91; H, 4.19; N, 11.09; S, 6.34. Výsledok: C, 50.16; H, 4.41; N, 9.64; S, 5.4.

PRÍKLAD I(15)

(R/S)-5-(4-metyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-N²-(3,4,5-trimetoxifenyl)-tiazol-2,4-diamín

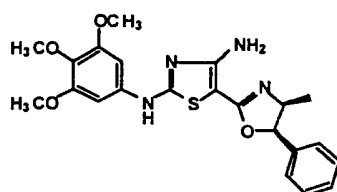


MS (FAB) [m+]/z Prepočet: 364. Výsledok: 364.

Analýza prepočtu: C, 52.73; H, 5.53; N, 15.37; S, 8.8. Výsledok: C, 50.58; H, 5.36; N, 13.92; S, 7.84.

PRÍKLAD I(16)

- 5 5-(4-metyl-5-fenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-N²-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-tiazol-2,4-diamín

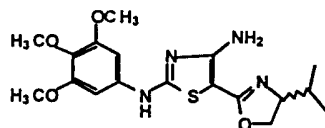


MS (FAB) [m+H]/z Prepočet: 441. Výsledok: 441.

Analýza prepočtu: C, 59.98; H, 5.49; N, 12.72; S, 7.28. Výsledok: C, 59.38; H, 5.49; N, 12.50; S, 7.16.

- 10 PRÍKLAD I(17))

(R/S)-5-(4-izopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-N²-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-tiazol-2,4-diamín



MS (FAB) [m+H]/z Prepočet: 393. Výsledok: 393.

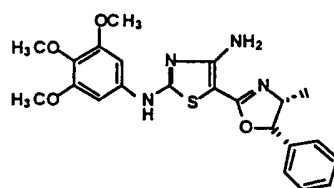
Analýza prepočtu: C, 55.08; H, 6.16; N, 14.28; S, 8.17. Výsledok: C, 55.62; H, 6.33; N,

- 15 13.07; S, 7.73.

PRÍKLAD I(18)

5-(4(R)-metyl-5(S)-fenyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-N²-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-tiazol-2,4-diamín

- 166 -

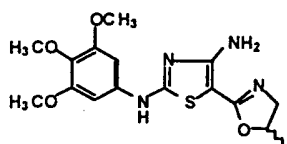


MS (FAB) [m+H]/z Prepočet: 441. Výsledok: 441.

Analýza prepočtu: C, 59.98; H, 5.49; N, 12.72; S, 7.28. Výsledok: C, 59.38; H, 5.49; N, 12.50; S, 7.16.

5 PRÍKLAD I(19)

(R/S)-5-(5-metyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-N²-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-tiazol-2,4-diamín

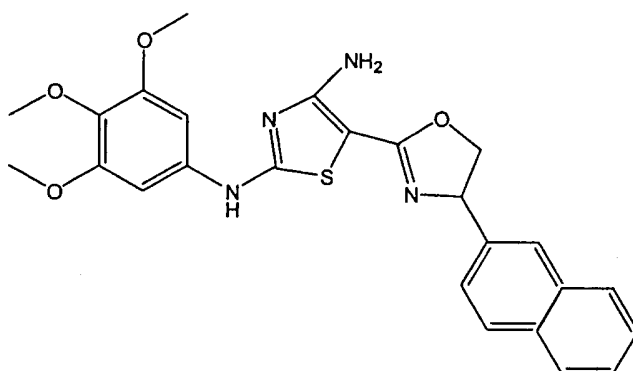


MS (FAB) [m+H]/z Prepočet: 365. Výsledok: 365.

Analýza prepočtu: C, 52.73; H, 5.53; N, 15.37; S, 8.8. Výsledok: C, 50.91; H, 5.27; N,

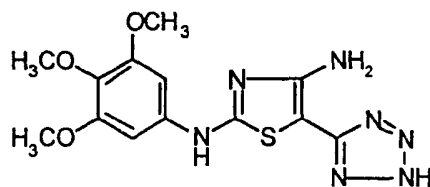
10 14.03; S, 8.09.

PRÍKLAD I(20)



15 PRÍKLAD J(1)

5-(2H-tetrazol-5-yl)-N-(3,4,5-trimethoxy)-thiazol-2,4-diamín



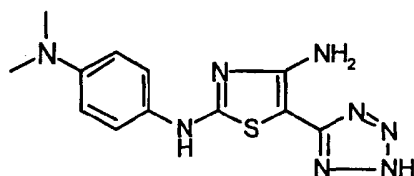
Roztok 4-amino-2-(3,4,5-trimethoxyfenylamino)-thiazol-5-karbonitrilu (110 mg, 0,35 mmol), TMSN₃ (115 mg, 1,0 mmol) a katalytického množstva Bu₂SnO v toluéne bol refluxovaný štyri dni (doplňujúce množstvá TMSN₃ a Bu₂SnO boli počas reakcie pridávané). Rozpúšťadlo bolo odstránené pri redukovanom tlaku. Rezíduum bolo rozpustené v etylacetáte a premyté 0,1 N HCl, slanou vodou a presušené MgSO₄. Rospúšťadlo bolo odstránené a rezíduum bolo rozotreté v etyléteri. Finálny produkt (30 mg) bol získaný filtráciou:

- 10 ¹H NMR (CD₃OD): δ 6.99 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.77 (s, 3H). ESIMS (MH⁺): 350; (M-H): 348.

Nasledovný príklad bol pripravený podobným spôsobom:

PRÍKLAD J(2)

- 15 N-(4-dimetylaminofenyl)-5-(2H-tetrazol-5-yl)-thiazol-2,4-diamín



¹H NMR (CD₃OD): δ 7.38 (d, *J* = 5.40 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 5.40 Hz, 2H), 2.95 (s, 6H). ESIMS (MH⁺): 302; (M-H): 301.

PRÍKLAD K(1)

COc1cc(OC)c(Nc2nc(N)c3c(s2)nc4c3nc5ccc(O)cc5n4)c(OC)c1

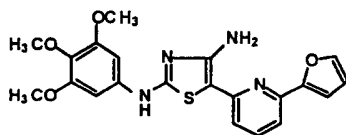
5

10

15

PRÍKLAD L(1)

5-{6-(furán-2-yl)-pyridín-2-yl}-*N*²-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-tiazol-2,4-diamín



K roztoku 5-(6-bromopyridín-2-yl)-2-*N*-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-tiazol-2,4-diamínu (pripraveného ako v príklade G(6)) (60 mg, 0,137 mmol, 1,0 ekviv.) v DMF (0,7 mL) bol pridán 2-furántributyltín (130 µL, 0,411 mmol, 3,0 ekviv.), trietylamín (95 µL, 0,685 mmol, 5,0 ekviv.) a dichlórobis(trifenylfosfín)paládium (19 mg, 0,027 mmol, 0,2 ekviv.).

- 5 Reakčná zmes bola zahriata na 85 °C počas 18 hod, schladená a rozdelená medzi etylacetát a natriumbikarbonát. Organická vrstva bola vysušená nad natriumsulfátom, zliata a koncentrovaná. Materiál bol purifikovaný chromatografiou na silikovom géle (1:1 etylacetát/hexán) za vzniku 5-{6-(furán-2-yl)pyridín-2-yl}-*N*²-(3,4,5-trimetoxy-fenyl)-tiazol-2,4-diamínu (30,5 mg, 53% výťažnosť).

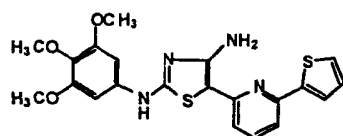
- 10 MS (FAB) [*m*+]/*z* Prepočet: 424. Výsledok: 424.

Analýza prepočtu: C, 59.42; H, 4.75; N, 13.20; S, 7.55. Výsledok: C, 59.56; H, 4.71; N, 13.10; S, 7.44.

Nasledovné príklady L(2) a L(3) boli pripravené podobným spôsobom ako Príklad L(1).

15 PRÍKLAD L(2)

5-(6-tiofén-2-yl-pyridín-2-yl)-*N*²-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-tiazol-2,4-diamín



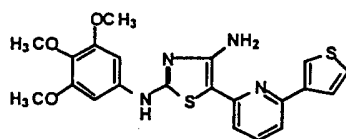
MS (FAB) [*m*+H]/*z* Prepočet: 441. Výsledok: 441.

Analýza prepočtu: C, 57.25; H, 4.58; N, 12.72; S, 14.56. Výsledok: C, 56.57; H, 4.60; N, 12.47; S, 14.33.

PRÍKLAD L(3)

5-(6-tiofén-3-yl-pyridín-2-yl)-*N*²-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-tiazol-2,4-diamín

- 170 -

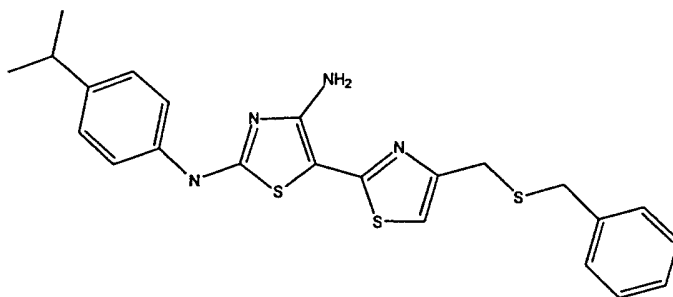


MS (FAB) $[m+]/z$ Prepočet: 440; Výsledok: 440.

Analýza prepočtu: C, 57.25; H, 4.58; N, 12.72; S, 14.56. Výsledok: C, 56.57; H, 4.60; N, 12.47; S, 14.33.

5 PRÍKLAD M(1)

4-benzylsulfanylmetyl-N-(4-izopropylfenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'4'-diamín



Roztok 204 mg (0,7 mmol) 4-amino-2-(4-izopropylfenylamino)tiazol-5-

karbotioamidu (prípraveného podľa príkladu A(1), kroku (ii)) a 1,3-dibromoacetónu

10 (154 mg, 0,72 mmol) bol premiešavaný v MeOH (10 ml) pri izbovej teplote 2 hodiny.

Výsledná reakčná zmes bola následne rozriedená s etyléterom (150 ml). Žltohnedá
substancia bola odfiltrovaná, premytá etyléterom a vysušená vo vákuu za vzniku pevného
hnedého intermediárneho produktu (298 mg, 91% výťažnosť).

Bez ďalšej purifikácie bol uvedený intermediárny produkt (50 mg, 0,12 mmol)

15 rozriedený v DMF (10 ml) s DIEA (17 mg, 0,14 mmol). Následne bol pridaný

benzylmerkaptén (17 mg, 0,14 mmol). Výsledná zmes bola dve hodiny premiešavaná
pri izbovej teplote. Rozpúšťadlo bolo odstránené pri redukovanom tlaku a rezíduum
bolo znovu rozpustené v etylacetáte (100 mL). Organický roztok bol extrahovaný so

saturovaným NaHCO_3 (3 x 20ml) a následne slanou vodou. Organická vrstva bola presušená nad magnézijsulfátom a koncentrovaná do hnedej pevnej substancie.

Finálny produkt bol následne purifikovaný preparatívnou HPLC do vzniku 4-

benzylsulfanylmetyl-N-(4-izopropyl-fhenyl)-[2,5']bitiazolyl-2'4'-diamínu (9 mg, 18%

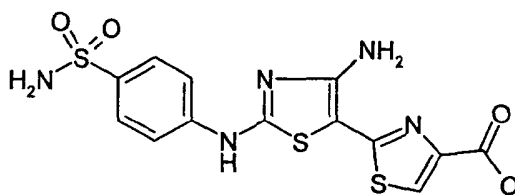
5 výťažnosť). ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 7.91 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 9H), 6.65 (s, 1H),

5.98 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.9 (heptet, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.22-1.24 (d, J

=6.9 Hz, 6H). FABMS (M^+): 452; FABMS (MNa^+): 475.

Príklad N(1): soľ 4'-amino-2'-(4-metansulfonylfenylamino)-[2,5']bitiazoyl-4-

karboxylová kyselina trifluoroacetátovej kyseliny.



10 Hlavný produkt bol pripravený takto: k roztoku amidu 4-amino-2-(4-sulfamoylfenylamino)-tiazol-5-karbotiovej kyseliny (164 mg, 0,5 mmol) v DMF bola pridaná bromopyruvátová kyselina (125 mg, 0,75 mmol) a reakčná zmes bola premiešavaná pri teplote okolia 2 hodiny. Po odstránení rozpúšťadla bolo rezídium rozpustené v etylacetáte a premyté vodou a slanou vodou, následne presušené s

15 MgSO_4 . Výsledkom purifikácie rezídua preparatívnou HPLC bol hlavný produkt vo forme žltého prášku s 34% výťažnosťou.

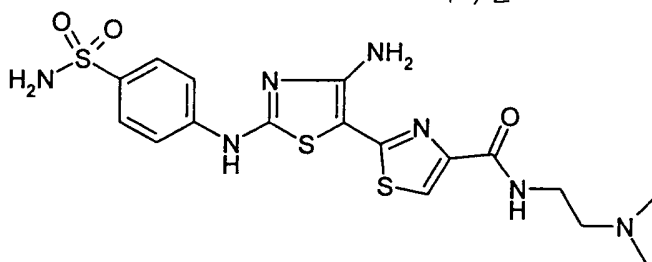
^1H NMR (DMSO): δ 10.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 4H), 7.31 (s, 4H).

HRFABMS (MH^+): Prepočet: 398.0051. Výsledok: 398.0059.

Príklad N(2): 4-amino-2'-(4-sulfamoylfenylamino)-[2,5']-bitiazoyl-4-karboxylová

20 kyselina (2-dimetylaminoetyl)-amid.

- 172 -



Hlavný produkt bol pripravený takto: zmes 4'-amino-2'-(4-metánsulfonylfenylamino)-[2,5']bitiazoyl-4-karboxylovej kyseliny (64 mg, 0,13 mmol), PyBopu (81 mg, 0,16 mmol), N,N-dimetyletyléndiamínu (28 μ l, 0,25 mmol) a

5 DIEA (65 μ l, 0,38 mmol) v DMF bola premiešavaná pri teplote okolia dve hodiny.

Rozpúšťadlo bolo odstránené pri redukovanou tlaku a rezíduum bolo rozpustené v etylacetáte. Roztok etylacetátu bol extrahovaný saturovaným roztokom NaHCO_3 a následne slanou vodou a presušený MgSO_4 . Výsledkom purifikácie rezídua preparatívnou HPLC bol hlavný produkt - žltý prášok 17% výťažnosti.

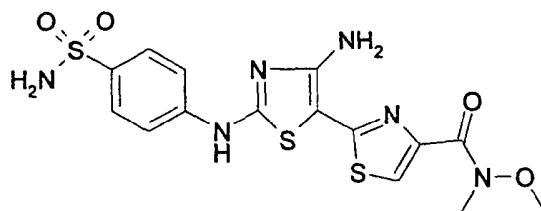
10 ^1H NMR (DMSO): δ 10.91 (s, 1H), 8.72 (t, 1H, $J=12.3$), 7.80 (dd, 4H, $J=27.1$), 7.73 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 2.61-2.51 (m, 4H), 2.25 (s, 6H).

HRFABMS (MH^+): Prepočet.: 468.0946. Výsledok: 468.0955.

Spôsobom podobným v príklade N(2) boli pripravené produkty z príkladov N(3) a N(4).

15 Príklad N(3): metoxymetylamid 4'-amino-2'-(4-sulfamoylfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4-karboxylovej kyseliny

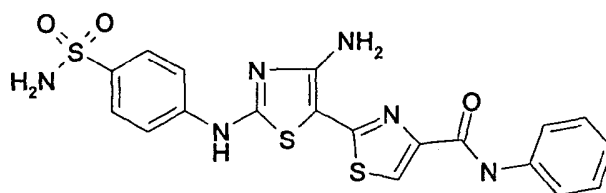
- 143 -



mp 195-198 °C.; ^1H NMR (CD_3OD): δ 9.80 (s, NH), 7.80-7.65 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 6.60 (s, NH_2), 6.32 (s, NH_2), 3.61 (s, 3H), 3.22 (s, 3H).

FABMS (MH^+): 441.

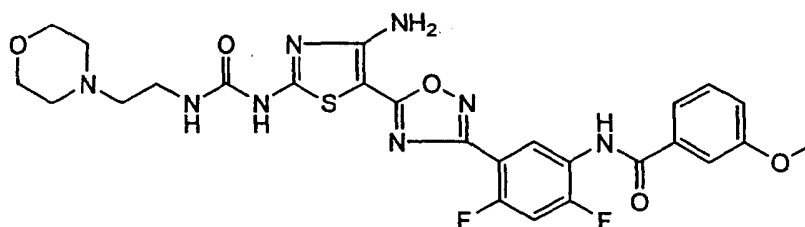
- 5 Príklad N(4): fenylamid 4'-amino-2'-(4-sulfamoylfenylamino)-[2,5']bitiazolyl-4 karboxylovej kyseliny



^1H NMR (CD_3OD): δ 7.91 (s, 1H), 7.88-7.71 (m, 4H), 7.40-7.22 (m, 4H), 7.17-7.09 (m, 1H).

FABMS Prepočet na $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_3$: 473.0524. Výsledok: 473.0540.

Príklad O(1): N-[5-(5-{4-amino-2-[3-(2-morfolín-4-yl-etyl)-ureido]-thiazol-5-yl}-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2,4-difluorofenyl]-3-metoxybenzamid

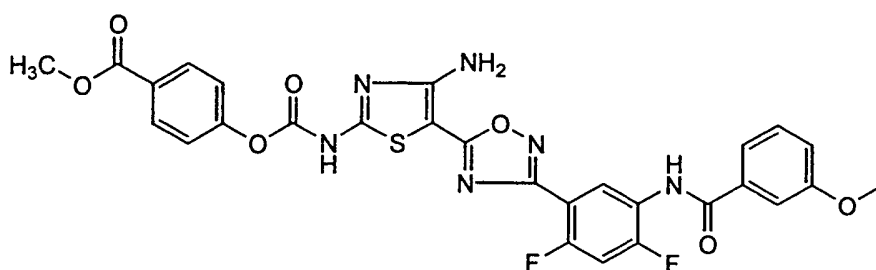


- 15 Krok(i): Roztok aktivovaného karbamátu (pripravený v kroku(ii)), amín a DMF (0,60 ml) boli hodinu premiešavané pri izbovej teplote. Výsledný roztok bol koncentrovaný

vo vákuu, následne purifikovaný "Chromatatronóm" radiálnou chromatografiou (10% metanol/metylénchlorid) za vzniku 35 mg (72% výťažnosť) hlavného produktu ako pevnej bielej substancie.

Analýza prepočtu na $C_{26}H_{26}F_2N_8O_5 \cdot 1.2 H_2O$: C, 50.19; H, 4.60; N, 18.01; S, 5.15.

5 Výsledok: C, 50.16; H, 4.35; N, 17.95; S, 5.22. ESIMS (MH^+): 601



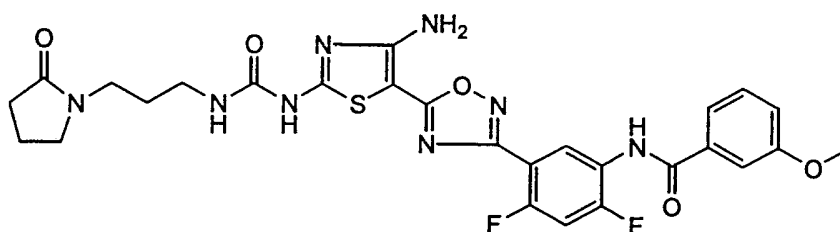
Krok(ii): Príprava aktivovaného karbamátu (metylesteru 4-{4-amino-5-[3-(2,4-difluoro-5-{{1-(3-metoxifynyl)-metanoyl}-amino}-feryl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-thiazol-2-yl}karbamoyloxy)-kyseliny benzoovej). K roztoku N-{5-[5-(2,4-diaminotiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-2,4-difluorofenyl}-3-metoxybenzamid (533 mg, 1,20 mmol) pripraveneému analogicky ako v príklade E(1), rozpustenom v anhydrovanom THF (20,0 ml) a anhydrovanom N-metylpyrolidinóne (1,0 mL) pri -78 °C, bolo pridané fenyllítium (0,660 ml, 01,20 mmol) a p-karboxymetylchloroformát (772 mg, 3,60 mmol) rozpustený v anhydrovanom THF (5,0 ml) v jednej dávke (vnútorná teplota stúpla na -55°C). Po 5 minútach bola pomaly pridaná druhá dávka fenyllítia (0,660 mL, 1,20 mmol). Po premiešaní (ďalších 15 minút) bola reakcia stlmená kyselinou octovou (0,30 ml), zmes zohriata na izbovú teplotu, diluovaná etylacetátom, extrahovaná zmesou 1:1 slanej vody a roztoku natriumbikarbonátu, presušená nad magnézijsulfátom a prefiltrovaná. Výsledný roztok bol koncentrovaný vo vákuu až kým neostalo približne 50 ml rozpúšťadla a

nevytvoril sa biely precipitát. Biela substancia bola oddelená filtráciou za vzniku 446 mg (60% výťažnosť) aktivovaného karbamátu. ESIMS (MNa^+): 645.

Nasledovné príklady O(2) až O(32) boli pripravené spôsobom analogickým k O(1).

Príklad O(2): N-{5-[5-(4-amino-2-{3-[3-(2-oxopyrrolidín-1-yl)-propyl]-ureido}-tiazol-5-

5 yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-2,4-difluorofenyl}-3-metoxybenzamid

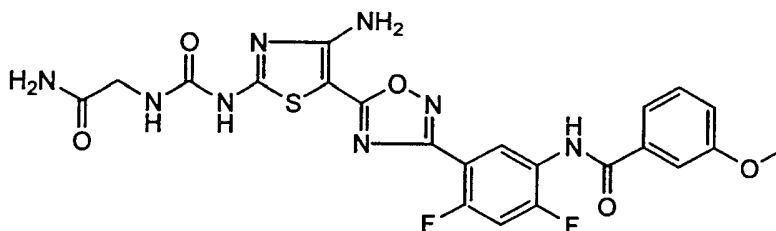


Analýza prepočtu na $C_{27}H_{26}F_2N_8O_5S \cdot 1.5 H_2O$: C, 50.07; H, 4.57; N, 17.52; S, 5.01.

Nájdený: C, 50.60; H, 4.58; N, 17.42; S, 5.17. ESIMS (MH^+): 613.

10 Príklad O(3): N-(5-{5-[4-amino-2-(3-karbamoylmetyl-ureido)-tiazol-5-yl]-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid

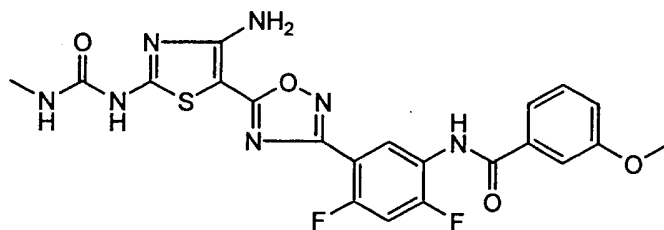


Analýza prepočtu na $C_{22}H_{18}F_2N_8O_5S \cdot 0.6 H_2O$: C, 47.86; H, 4.05; N, 20.09; S, 5.11.

15 Výsledok: C, 47.92; H, 3.95; N, 20.01; S, 5.44. ESIMS (MNa^+): 567.

Príklad O(4): N-(5-{5-[4-amino-2-(3-metylureido)-tiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid

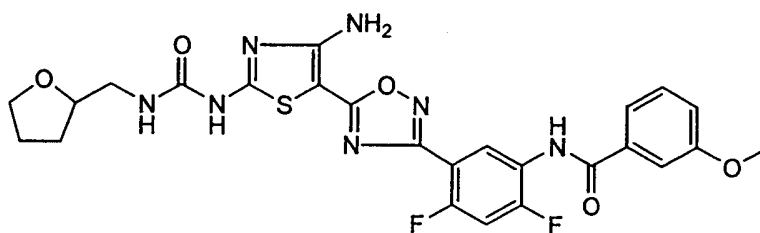
- 146 -



Analýza prepočtu na $C_{21}H_{17}F_2N_7O_4S \cdot (0.9 \text{ DMF}, 0.5 \text{ H}_2\text{O})$: C, 49.47; H, 4.10; N, 19.23; S, 5.57. Výsledok: C, 49.58; H, 4.24; N, 19.33; S, 5.63. ESIMS ($M-H^-$): 500.

Príklad O(5): N-[5-(5-{4-amino-2-[3-(tetrahydrofurán-2-ylmetyl)-ureido]-thiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-2,4-difluorofenyl]-3-metoxibenzamid

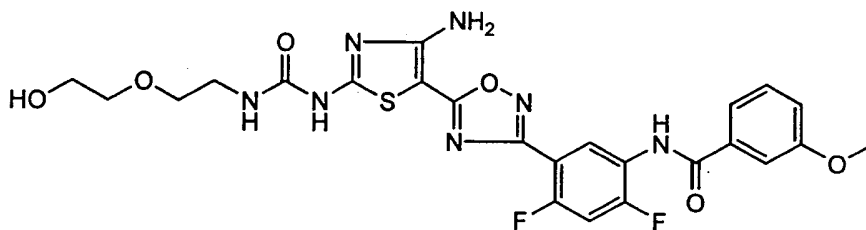
5 [1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2,4-difluorofenyl]-3-metoxibenzamid



Analýza prepočtu na $C_{25}H_{23}F_2N_7O_5S \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 51.72; H, 4.17; N, 16.89; S, 5.52.

Výsledok: C, 51.61; H, 4.09; N, 16.87; S, 5.57. ESIMS (MNa^+): 594.

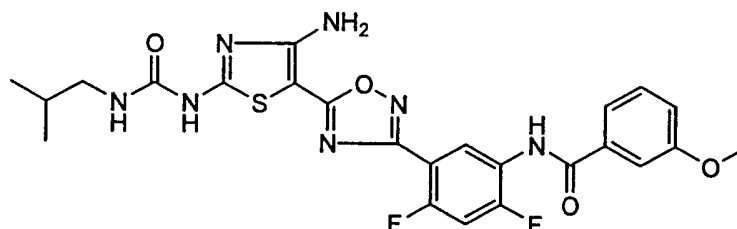
10 Príklad O(6): N-{5-[5-(4-amino-2-{3-[2-(2-hydroxyetoxy)-etyl]-ureido}-thiazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-2,4-difluorofenyl}-3-metoxibenzamid



Analýza prepočtu na $C_{24}H_{23}F_2N_7O_6S \cdot 1.0 \text{ H}_2\text{O}$: C, 48.56; H, 4.25; N, 16.52; S, 5.40.

15 Výsledok: C, 48.67; H, 4.04; N, 16.63; S, 5.50. ESIMS ($M-H^-$): 574.

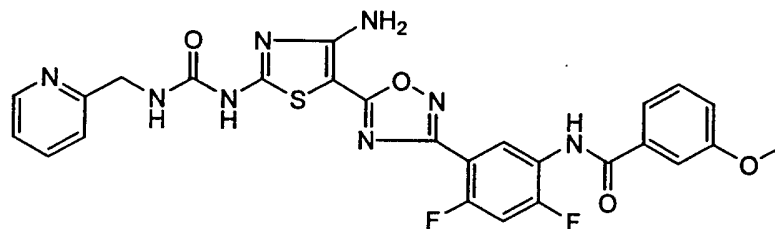
Príklad O(7): N-(5-{5-[4-amino-2-(3-izobutylureido)-tiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid



5 Analýza prepočtu na $C_{24}H_{23}F_2N_7O_4S \cdot 0.6 H_2O$: C, 52.00; H, 4.40; N, 17.69; S, 5.78.

Výsledok: C, 52.02; H, 4.29; N, 17.87; S, 5.85. ESIMS (MH^+): 544.

Príklad O(8): N-(5-{5-[4-amino-2-(3-pyridín-2-ylmethylureido)-tiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid



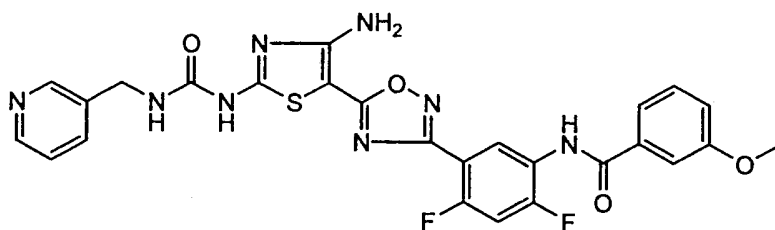
10

Analýza prepočtu na $C_{26}H_{20}F_2N_8O_4S \cdot 1.0 H_2O$: C, 52.34; H, 3.72; N, 18.78; S, 5.37.

Výsledok: C, 52.24; H, 3.75; N, 18.74; S, 5.32. ESIMS (MH^+): 579.

Príklad O(9): N-(5-{5-[4-amino-2-(3-pyridín-3-ylmethylureido)-tiazol-5-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid

15

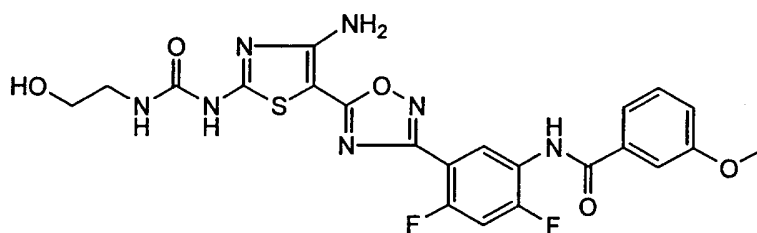


Analýza prepočtu na $C_{26}H_{20}F_2N_8O_4S \cdot 0.8 H_2O$: C, 52.66; H, 3.67; N, 18.90; S, 5.41.

Výsledok: C, 52.57; H, 3.99; N, 18.92; S, 5.16. ESIMS (MH^+): 579.

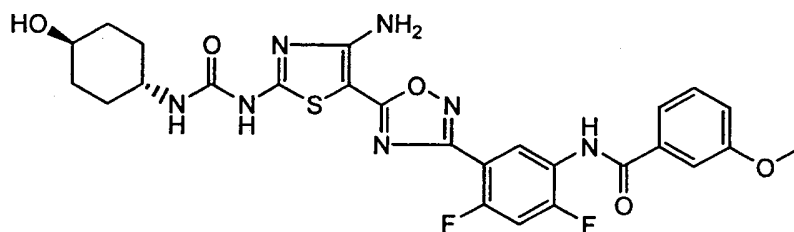
Príklad O(10): N-[5-(5-{4-amino-2-[3-(2-hydroxyetyl)-ureido]-thiazol-5-yl}-

5 [1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2,4-difluorofenyl]-3-metoxibenzamid



Analýza prepočtu na $C_{22}H_{19}F_2N_7O_5S$: C, 49.72; H, 3.6; N, 18.45; S, 6.03. Výsledok: C, 49.45; H, 3.80; N, 18.30; S, 5.97. ESIMS ($M-H^-$): 530.

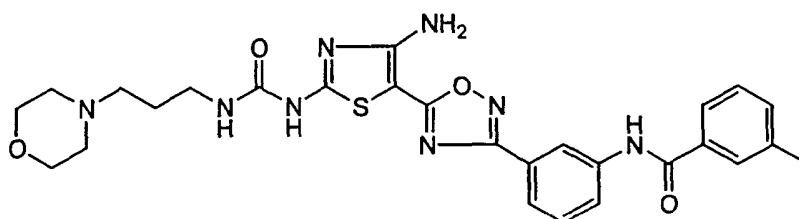
10 Príklad O(11): N-[5-(5-{4-amino-2-[3-(trans-4-hydroxycyklohexyl)-ureido]-thiazol-5-yl}-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2,4-difluorofenyl]-3-metoxibenzamid



Analýza prepočtu na $C_{26}H_{25}F_2N_7O_5S \cdot 2.8 H_2O$: C, 49.10; H, 4.85; N, 15.42; S, 5.04.

15 Výsledok: C, 49.06; H, 4.71; N, 15.39; S, 4.79. ESIMS ($M-H^-$): 584.

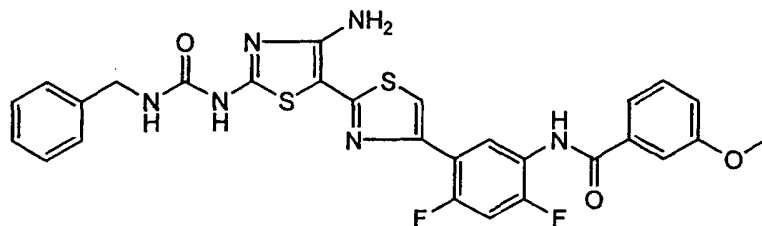
Príklad O(12): N-[3-(5-{4-amino-2-[3-(3-morfolín-4-yl-propyl)-ureido]-tiazol-5-yl}-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-fenyl]-3-metylbenzamid



5 Analýza prepočtu na $C_{27}H_{30}N_8O_4S \cdot 1.5 H_2O$: C, 54.99; H, 5.64; N, 19.00; S, 5.44.

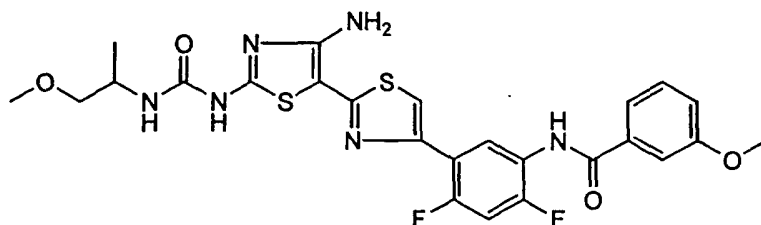
Výsledok: C, 54.83; H, 45.49; N, 18.50; S, 15.30. ESIMS (MH^+): 563.

Príklad O(13): N-{5-[4'-amino-2'-(3-benzylureido)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-2,4-difluorofenyl}-3-metoxybenzamid



10 Analýza prepočtu na $C_{28}H_{22}F_2N_6O_3S_2$: C, 56.75; H, 3.74; N, 14.18; S, 10.82. Výsledok: C, 56.70; H, 3.85; N, 14.09; S, 10.70. ESIMS (MH^+): 593.

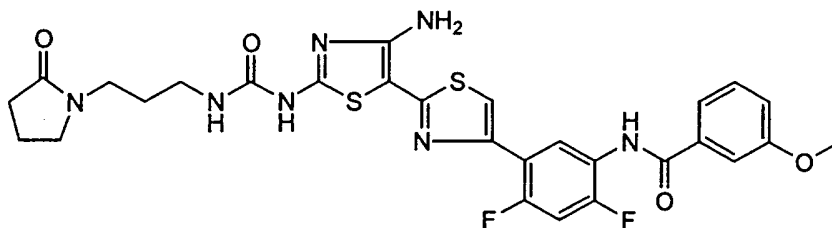
Príklad O(14): N-(5-{4'-amino-2'-[3-(2-metoxi-1-metyletyl)-ureido]-[2,5']bitiazolyl-4-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid



- 180 -

Analýza prepočtu na $C_{25}H_{24}F_2N_6O_4S_2$: C, 52.25; H, 4.21; N, 14.63; S, 11.16. Výsledok: C, 52.06; H, 4.21; N, 14.55; S, 11.09. MALDI FTMS (MH^+): 575.1341, Nájdené 575.1342.

Príklad O(15): N-[5-(4'-amino-2'-{3-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-propyl]-ureido}-[2,5']bitiazolyl-4-yl)-2,4-difluorofenyl]-3-metoxybenzamid



5

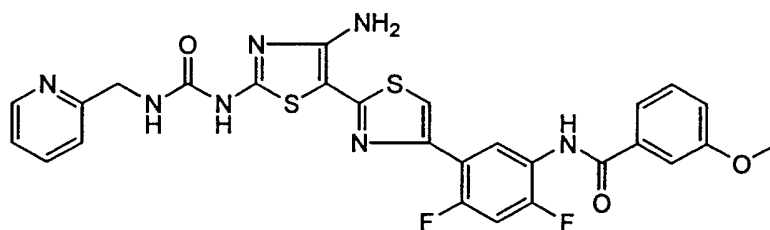
Analýza prepočtu na $C_{28}H_{27}F_2N_7O_4S_2 \cdot 1.1 H_2O$: C, 51.94; H, 4.55; N, 15.14; S, 9.90.

Výsledok: C, 52.38; H, 4.79; N, 14.64; S, 9.48. MALDI FTMS (MNa^+): 650.1426,

Nájdené 650.1394.

Príklad O(16): N-{5-[4'-amino-2'-(3-pyridin-2-ylmethylureido)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-2,4-

10 difluorofenyl}-3-metoxybenzamid

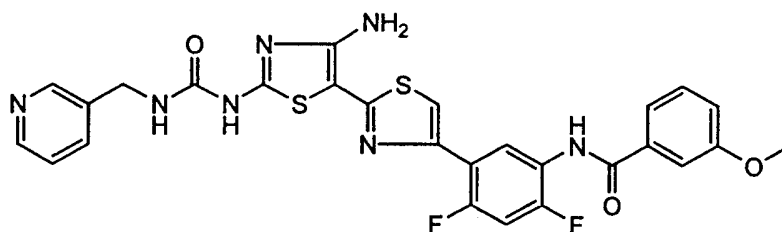


Analýza prepočtu na $C_{27}H_{21}F_2N_7O_3S_2$: C, 54.63; H, 3.57; N, 16.52; S, 10.80. Výsledok: C,

54.44; H, 3.68; N, 16.33; S, 10.60. MALDI FTMS (MH^+): 594.1188, Nájdené 594.1191.

Príklad O(17): N-{5-[4'-amino-2'-(3-pyridin-3-ylmethylureido)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-2,4-

15 difluorofenyl}-3-metoxybenzamid

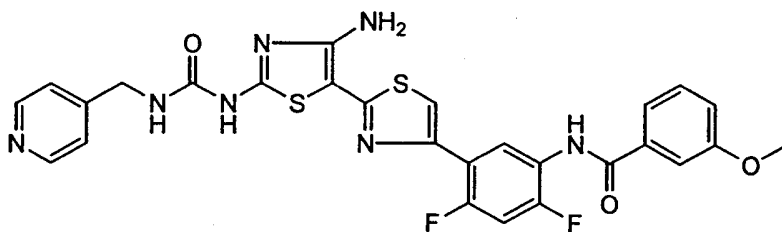


Analýza prepočtu na $C_{27}H_{21}F_2N_7O_3S_2 \cdot 0.5 H_2O$: C, 53.81; H, 3.68; N, 16.27; S, 10.64.

Výsledok: C, 53.95; H, 3.78; N, 16.21; S, 10.68. MALDI FTMS (MH^+): 594.1188,

Nájdené 594.1185.

- 5 Príklad O(18): N-{5-[4'-amino-2'-[3-(pyridín-4-ylmetylureido)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-2,4-difluorofenyl}-3-metoxibenzamid

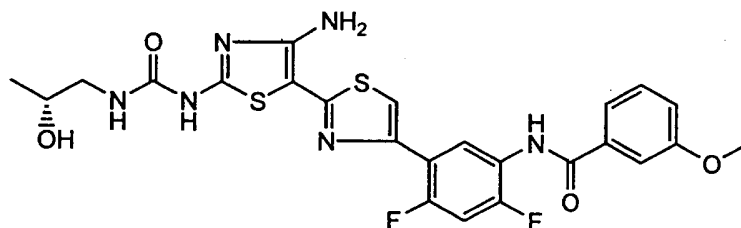


Analýza prepočtu na $C_{27}H_{21}F_2N_7O_3S_2 \cdot 0.5 H_2O$: C, 53.81; H, 3.68; N, 16.27; S, 10.64.

Výsledok: C, 53.83; H, 3.60; N, 16.33; S, 10.80. MALDI FTMS (MH^+): 594.1188,

- 10 Nájdené 594.1198.

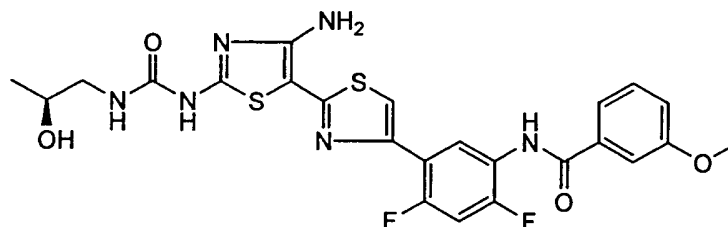
Príklad O(19): N-(5-{4'-amino-2'-[3-((R)-2-hydroxypropyl)-ureido]-[2,5']bitiazolyl-4-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-metoxibenzamid



Analýza prepočtu na $C_{24}H_{22}F_2N_6O_4S_2$: C, 51.42; H, 3.96; N, 14.99; S, 11.44. Výsledok: C,

- 15 50.95; H, 4.12; N, 14.97; S, 11.22. MALDI FTMS (MH^+): 561.1185, Nájdené 561.1212.

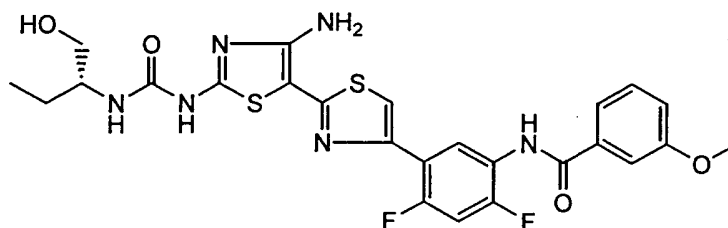
Príklad O(20): N-(5-{4'-amino-2'-[3-((S)-2-hydroxy-propyl)-ureido]-[2,5']bitiazolyl-4-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid



Analýza prepočtu na $C_{24}H_{22}F_2N_6O_4S_2 \cdot 1.0 H_2O$: C, 49.82; H, 4.18; N, 14.53; S, 11.08.

5 Výsledok: C, 49.77; H, 3.92; N, 14.74; S, 10.96. ESIMS (MNa^+): 583.

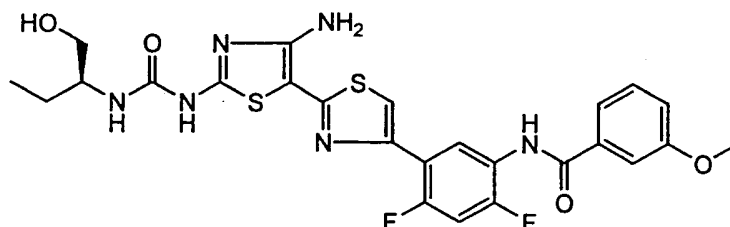
Príklad O(21): N-(5-{4'-amino-2'-[3-((R)-1-hydroxymetylpropyl)-ureido]-[2,5']bitiazolyl-4-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid



Analýza prepočtu na $C_{25}H_{24}F_2N_6O_4S_2 \cdot 0.5 H_2O$: C, 51.45; H, 4.32; N, 14.40; S, 10.99.

10 Výsledok: C, 51.32; H, 4.30; N, 14.53; S, 11.06. ESIMS (MNa^+): 597.

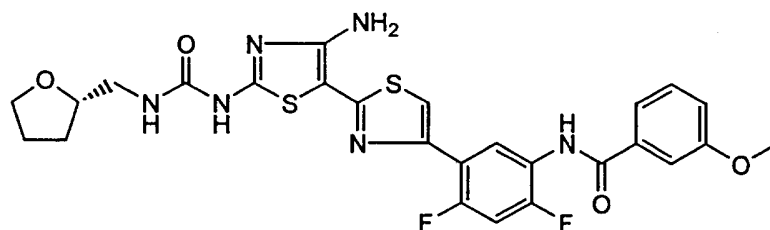
Príklad O(22): N-(5-{4'-amino-2'-[3-((S)-1-hydroxymetylpropyl)-ureido]-[2,5']bitiazolyl-4-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid



Analýza prepočtu na $C_{25}H_{24}F_2N_6O_4S_2 \cdot 0.5 H_2O$: C, 51.45; H, 4.32; N, 14.40; S, 10.99.

15 Výsledok: C, 51.49; H, 4.26; N, 14.66; S, 11.16. ESIMS (MNa^+): 597.

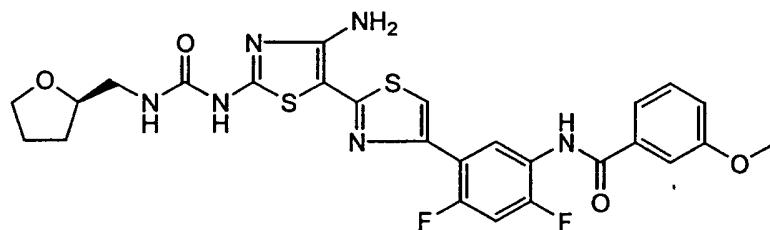
Príklad O(23): N-[5-(4'-amino-2'-{3-[(S)-1-(tetrahydrofurán-2-yl)metyl]-ureido}-[2,5']bitiazolyl-4-yl)-2,4-difluorofenyl]-3-metoxybenzamid



Analýza prepočtu na $C_{26}H_{24}F_2N_6O_4S_2 \cdot 0.5 H_2O$: C, 52.43; H, 4.23; N, 14.11; S, 10.77.

5 Výsledok: C, 52.55; H, 4.29; N, 14.44; S, 10.53. ESIMS (M-H⁻): 585.

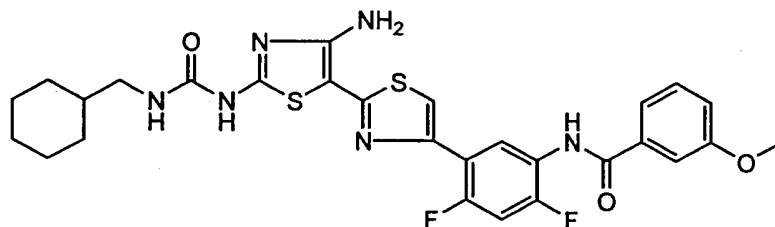
Príklad O(24): N-[5-(4'-amino-2'-{3-[(R)-1-(tetrahydrofurán-2-yl)metyl]-ureido}-[2,5']bitiazolyl-4-yl)-2,4-difluorofenyl]-3-metoxybenzamid



Analýza prepočtu na $C_{26}H_{24}F_2N_6O_4S_2 \cdot 0.6 H_2O$: C, 52.27; H, 4.25; N, 14.07; S, 10.73.

10 Výsledok: C, 52.29; H, 4.33; N, 14.33; S, 10.55. ESIMS (M-H⁻): 585.

Príklad O(25): N-{5-[4'-amino-2'-(3-cyklohexylmetylureido)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]-2,4-difluorofenyl}-3-metoxybenzamid



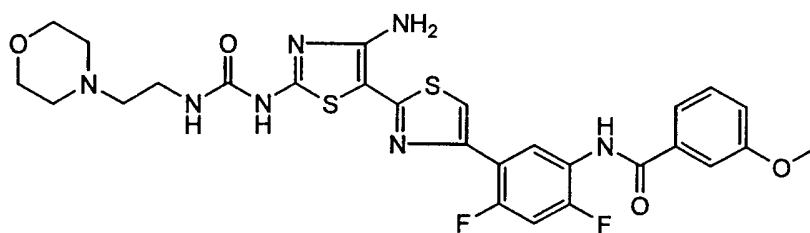
Analýza prepočtu na $C_{28}H_{28}F_2N_6O_3S_2 \cdot 0.5 H_2O$: C, 55.34; H, 4.81; N, 13.83; S, 10.55.

Výsledok: C, 55.26; H, 4.78; N, 14.00; S, 10.56. MALDI FTMS (MH^+): 599.1705,

Nájdené 621.1525.

Príklad O(26): N-(5-{4'-amino-2'-[3-(2-morfolín-4-yl-etyl)-ureido]-[2,5']bitiazolyl-4-yl}-

5 2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid



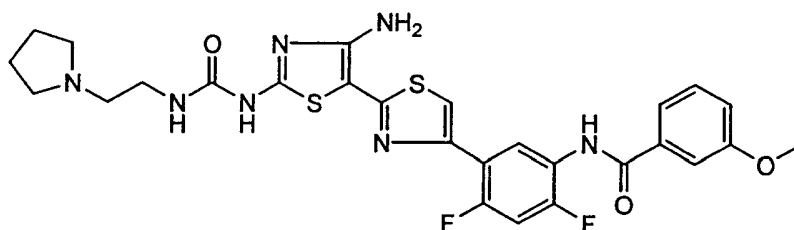
Analýza prepočtu na $C_{27}H_{27}F_2N_7O_4S_2 \cdot 1.0 H_2O$: C, 51.17; H, 4.61; N, 15.47; S, 10.12.

Výsledok: C, 51.00; H, 4.39; N, 15.12; S, 9.75. MALDI FTMS (MH^+): 616.1607, Nájdené

616.1597.

10 Príklad O(27): N-(5-{4'-amino-2'-[3-(2-pyrrolidín-1-yl-etyl)-ureido]-[2,5']bitiazolyl-4-yl}-

2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid



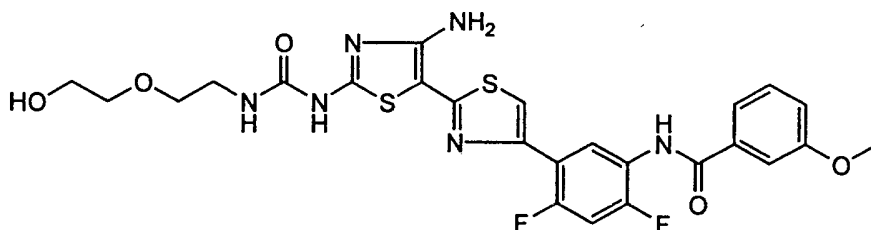
Analýza prepočtu na $C_{27}H_{27}F_2N_7O_3S_2$: C, 54.08; H, 4.54; N, 16.35; S, 10.69. Výsledok: C,

53.93; H, 4.66; N, 16.11; S, 10.51. MALDI FTMS (MH^+): 600.1658, Nájdené 600.1640.

15 Príklad O(28): N-[5-(4'-amino-2'-{3-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]-ureido}-[2,5']bitiazolyl-4-

yl)-2,4-difluorofenyl]-3-metoxybenzamid

- 185 -

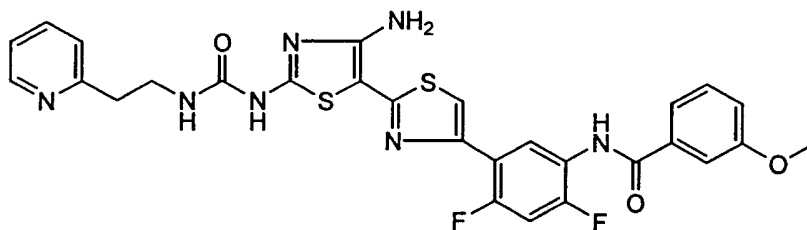


Analýza prepočtu na $C_{25}H_{24}F_2N_6O_5S_2 \cdot 1.0 H_2O$: C, 49.33; H, 4.31; N, 13.81; S, 10.54.

Výsledok: C, 49.47; H, 4.08; N, 13.87; S, 10.49. MALDI FTMS (MH^+): 591.1290,

Nájdené 591.1276.

- 5 Príklad O(29): N-(5-{4'-amino-2'-[3-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-ureido]-[2,5']bitiazolyl-4-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-metoxibenzamid

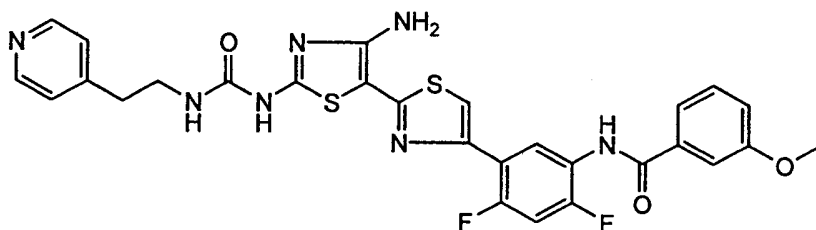


Analýza prepočtu na $C_{28}H_{23}F_2N_7O_3S_2 \cdot 1.8 H_2O$: C, 52.54; H, 4.19; N, 15.32; S, 10.02.

Výsledok: C, 52.56; H, 4.07; N, 15.54; S, 10.03. MALDI FTMS (MH^+): 608.1345,

- 10 Nájdené 608.1346.

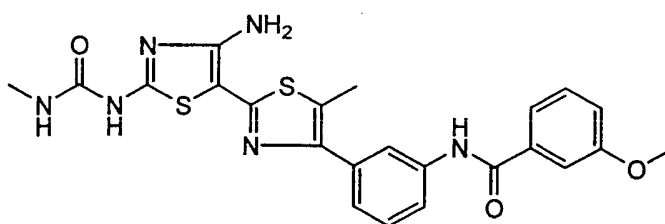
Príklad O(30): N-(5-{4'-amino-2'-[3-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-ureido]-[2,5']bitiazolyl-4-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-metoxibenzamid



Analýza prepočtu na $C_{28}H_{23}F_2N_7O_3S_2 \cdot 1.0 H_2O$: C, 53.75; H, 4.03; N, 15.67; S, 10.25.

Výsledok: C, 53.32; H, 4.01; N, 15.50; S, 9.90. MALDI FTMS (MH^+): 608.1345, Nájdené 608.1327.

Príklad O(31): N-{3-[4'-amino-5-metyl-2'-(3-metylureido)-[2,5']bitiazolyl-4-yl]fenyl}-3-metoxybenzamid

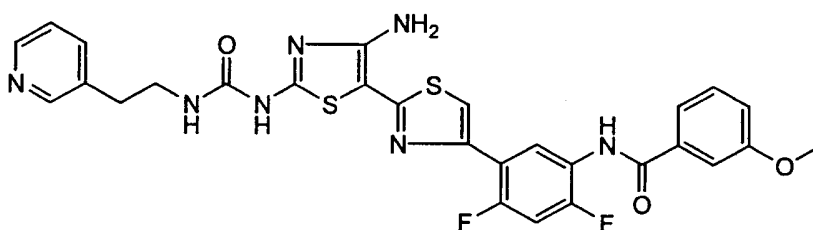


Prekurzor (N-[3-(2',4'-diamino-5-metyl-[2,5']bitiazolyl-4-yl)fenyl]-3-metoxybenzamid) aktivovaného karbamátu, z ktorého bol tento príklad pripravený, bol syntetizovaný analogicky s príkladom E(3) až na začiatok s 3-aminopropiofenónom a nie 3-aminoacetofenónom.

Analýza prepočtu na $C_{23}H_{22}N_6O_3S_2 \cdot 0.6 H_2O$: C, 54.66; H, 4.63; N, 16.63; S, 12.69.

Výsledok: C, 54.50; H, 4.48; N, 16.77; S, 12.70. ESIMS (MH^+): 495.

Príklad O(32): N-(5-{4'-amino-2'-[3-(2-pyridín-3-yl-etyl)-ureido]-[2,5']bitiazolyl-4-yl}-2,4-difluorofenyl)-3-metoxybenzamid



Analýza prepočtu na $C_{28}H_{23}F_2N_7O_3S_2 \cdot 0.5 H_2O$: C, 54.53; H, 3.92; N, 15.90; S, 10.40.

Výsledok: C, 54.35; H, 4.02; N, 16.05; S, 10.30. ESIMS (MH^+): 608. Vzorové

substancie opísané vyššie môžu byť testované na aktivitu podľa popisu ako je uvedené nižšie.

BIOLOGICKÉ TESTOVANIE; ENZÝMOVÉ ASSAYE

- 5 Stimulácia proliferácie buniek rastovými faktormi ako sú VEGF, FGF a iné je závislá od ich indukcie autofosforylácie im prislúchajúcich tyrozínkináz receptorov. Preto je schopnosť inhibítorov proteínkináz blokovať bunkovú proliferáciu indukovanú týmito rastovými faktormi priamo závislá od ich schopnosti blokovať autofosforyláciu receptorov. Na meranie úrovne inhibičnej aktivity proteínkináz týchto substancií boli
- 10 zostrojené nasledovné zariadenia

- VEGF-R2 zariadenie na assay: Toto zariadenie určuje schopnosť testovanej
- substancie inhibovať aktivitu tyrozínkinázy. Zariadenie (VEGF-R2 Δ 50) cytozólvej domény receptora 2 rastového faktora ľudskej vaskulárnej endotélie (VEGF-R2) s
- chýbajúcimi 50 centrálnymi rezíduami z 68 rezíduí inzertných domén kináz bolo vyjadrené
- 15 v bunkovom systéme "baculovirus/insect". Z 1356 rezíduí VEGF-R2 plnej dĺžky, VEGF-R2 Δ 50 obsahuje rezíduá 806-939 a 990-1171 a tiež jednu bodovú mutáciu (E990V) v
- inzertnej doméne kinázy príbuznej divokému typu VEGF-R2. Autofosforylácia
- purifikovaného zariadenia bola realizovaná inkubáciou enzýmu pri koncentrácii 4 μ M za
- prítomnosti 3 mM ATP a 40 mM MgCl₂ v 100 mM Hepes, pri pH 7,5, s obsahom 5%
- 20 glycerolu a 5 mM DTT, 2 hodiny pri 4 °C. Po autofosforylácii vykazuje toto zariadenie
- katalytickú aktivitu ekvivalentnú zariadeniu na autofosforyláciu divokého typu domény kinázy. Pozri Parast et al., *Biochemistry*, 37, 16788-16801 (1998).

FGF-R1 zariadenie na assay: Intracelulárna doména kinázy ľudskej FGF-R1 bola exprimovaná za použitia vyjadrovacieho systému využívajúceho baculovírus ako vektora, so začiatkom pri endogénnom rezíduu metionínu 456 po glutamát 766 podľa číselného systému rezíduí uvedených autorov Mohammadi et al., *Mol. Cell. Biol.*, 16, 977-989

- 5 (1996). Navyše, zariadenie obsahuje aj nasledovné 3 substitúcie aminokyselín: L457V, C488A a C584S.

LCK zariadenie na assay: LCK tyrozínkináza bola vyjadrená v bunkách hmyzu ako N-terminálna deleécia začínajúca od rezídua aminokyseliny 223 po koniec proteínu na rezíduu 509 s nasledujúcimi dvomi substitúciami aminokyselín na N-konci: P233M a

- 10 C224D.

CHK-1 zariadenie na assay: C-terminál s His na konci pri ľudskej CHK1 s plnou dĺžkou (FL-CHK1) bol vyjadrený za použitia bunkového systému "baculovírus/hmyz". Obsahuje 6 histidínových rezíduí (6 x His-koniec) a C-terminál 476 aminokyselín ľudskej CHK1. Proteín bol purifikovaný konvenčnými chromatografickými technikami.

- 15 CDK2/cyklín A zariadenie na assay: CDK2 bola purifikovaná pri použití publikovanej metodológie (Rosenblatt et al., *J. Mol. Biol.*, 230, 1317-1319 (1993)) z buniek hmyzu, ktorý bol infikovaný baculovírusovým vektorom. Cyklín A bol purifikovaný z buniek *E. coli* a vyjadruje rekombinantný cyklín A plnej dĺžky; zariadenie skráteného cyklínu A bolo výsledkom limitovanej proteolýzy a purifikované tak, ako bolo
- 20 popísané predtým (Jeffrey et al., *Nature*, 376, 313-320 (July 27, 1995)).

CDK4/Cyklín D zariadenie na assay: Komplex ľudskej CDK4 a cyklínu D3, alebo komplexu cyklínu D1 a fúzovaného proteínu ľudskej CDK4 a glutatión-S-transferázy (GST-CDK4), bol purifikovaný za použitia tradičných biochemických chromatografických

- 189 -

technik z buniek hmyzu, ktoré boli koinfikované zodpovedajúcim baculovírusovým vektorom

FAK zariadenie na assay. Katalytická doména ľudskej FAK (FAKcd409) bola vyjadrená za použitia vyjadrovacieho systému baculovírusového vektora. 280 domén aminokyselín obsahuje rezíduá metionínu 409 až glutamátu 689. Jedna substitúcia aminokyseliny existuje (P410T) a súvisí s určeným číslom sekvencie L13616 publikovaným Whitheyom, G.S. et al., DNA Cell Biol 9, 823-830, 1993. Proteín bol purifikovaný pomocou klasických chromatografických techník.

VEGF-R2 assay

10 Párová spektrofotometrická (FLVK-P) assay

Produkcia ADP z ATP, ktorá zahŕňa transfer fosfátových väzieb, bola spojená s oxidáciou NADH za využitia fosfoenolpyruvátu (PEP) a systému s obsahom pyrovátkináz (PK) and laktátdehydrogenázu (LDH). Oxidácia NADH bola monitorovaná sledovaním poklesu absorbancie pri 340 nm ($\epsilon_{340} = 6,22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$) použitím Beckmanovho DU 650

- 15 spektrofotometra. Podmienky assaye na fosforylované VEGF-R2Δ50 (indikované ako FLVK-P v nižšie uvedených prehľadoch) boli nasledovné: 1 mM PEP; 250 μM NADH; 50 jednotiek LDH/ml; 20 jednotiek PK/ml; 5 mM DTT; 5,1 mM poly(E₄Y₁); 1 mM ATP; a 25 mM MgCl₂ 200 mM Hepes, pH 7.5. Podmienky assaye na nefosforylované VEGF-R2Δ50 (indikované ako FLVK v prehľadoch) boli nasledovné: 1 mM PEP; 250 μM
- 20 NADH; 50 jedn. LDH/ml; 20 jedn. PK/ml; 5 mM DTT; 20 mM poly(E₄Y₁); 3 mM ATP; a 60 mM MgCl₂ a 2 mM MnCl₂ v 200 mM Hepes, pH 7.5. Assaye boli iniciované s 5 až 40 nM enzýmu. Hodnoty K_i boli určené podľa merania aktivity enzýmu v prítomnosti

rôznych koncentrácií testovaných látok. Údaje boli analyzované použitím softvéru na enzýmovú kinetiku a kaleidagrfiu.

ELISA assay Formovanie fosfogastrínu bolo monitorované použitím

biotinylovaného peptidu gastrínu (1-17) ako substrátu. Biotinylovaný fosfogastrín bol

- 5 imobilizovaný za použitia streptavidínom potiahnutých 96-well mikrotitrových platní sledovaných detekciou za použitia antifosfotyrosínových protilátok konjugovaných na "horseradish" peroxidázu. Aktivita "horseradish" peroxidázy bola monitorovaná za použitia diamóniovej soli 2,2'-azino-di-[3-etylbenzotiazolínsulfonátu(6)] (ABTS).

Typický roztok na assay obsahoval: 2 μ M biotinylovaného peptidu gastrínu; 5 mM DTT;

- 10 20 μ M ATP; 26 mM $MgCl_2$; a 2 mM $MnCl_2$ v 200 mM Hepes, pH 7,5. Assay bola inicializovaná 0,8 nM fosforylovaného VEGF-R2 50. Aktivita "horseradish" peroxidázy bola assayovaná za použitia ABTS, 10 mM. Reakcia "horseradish" peroxidázy bola prítmená pridaním kyseliny (H_2SO_4), nasledovaná odčítaním absorbancie pri 405 nm. Stanovené boli hodnoty K_i meraním aktivity enzýmu v prítomnosti rôznych koncentrácií
- 15 testovaných substancií. Údaje boli analyzované použitím softvéru na enzýmovú kinetiku a kaleidagrfiu.

FGF-R Assay Spektrofotometrická assay bola realizovaná podľa vyššie uvedeného

postupu na VEGF-R2 s výnimkou nasledovných zmien v koncentrácií: FGF-R = 50 nM,

ATP = 2 mM, a poly(E4Y1)=15 mM.

20 Analýza LCK

Spektroforometrická analýza sa uskutočnila ako je popísané hore pri VEGF-R2, vynímajúc nasledovné zmeny v koncentrácií: LCK = 60 nM, $MgCl_2$ = 0 mM, poly(E4Y1) = 20 mM.

Analýza CHK-1

Produkcia ADP z ATP, ktorá sprevádza fosforilový transfer k syntetickému substrátovému peptidu Syntide-2 (PLARTLSVAGLPGKK) bola spárovaná na oxidáciu NADH použitím fosfoenolpyruvátu (PEP) prostredníctvom činnosti pyruvátkinázy (PK) a laktidehydrogenázy (LDH). Oxidácia NADH sa monitorovala následným znížením absorbancie pri 340 nm ($\epsilon_{340}=6,22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$) použitím spektrofotometra HP8452.

Typické reakčné roztoky obsahujú: 4 mM PEP; 0,15 mM NADH; 28 jednotiek LDH/ml; 16 jednotiek PK/ml; 3 mM DTT; 0,125 mM Syntide-2; 0,15 mM ATP; 25 mM MgCl_2 v 50 mM TRIS, pH 7,5; a 400 mM NaCl. Analýzy boli iniciované pomocou 10 nM FL-CHK1.

- 10 Hodnoty K_i boli determinované meraním inicializačnej enzymatickej aktivity za prítomnosti kolísajúcich koncentrácií testovaných zlúčenín. Dáta sa analyzovali použitím softvéru Enzyme Kinetic a Kaleidagraph.

Analýzy CDK2/Cyklín A a CDK4/Cyklín D

Cyklínindependentná kinázová aktivita bola nameraná kvantifikáciou enzymovo

- 15 katalyzovanej, časovo-závislej inkorporácie rádioaktívneho fosfátu z $[^{32}\text{P}]\text{ATP}$ do rekombinantných fragmentov retinoblastomového proteínu. Ak nieje poznamenané inak, analýzy sa robili v 96-jamkových platniach v celkovom objeme 50 μL , za prítomnosti 10 mM HEPES (N-[2-hydroxyetyl]piperazín-N'-[2-etansulfónová kyselina]) (pH 7.4), 10 mM MgCl_2 , 25 μM adenosíntrifosfátu (ATP), 1 mg/mL ovalbumínu, 5 $\mu\text{g/mL}$ leupeptínu, 1
20 mM ditiotritolu, 10 mM β -glycerofosfátu, 0.1 mM vanadáto sodného, 1 mM fluoridu sodného, 2.5 mM etylénglykol-bis(β -aminoetyléter)-N,N,N',N'-tetraacetónovej kyseliny (EGTA), 2% (v/v) dimetylsulfoxidu, and 0,03 - 0. μi $[^{32}\text{P}]\text{ATP}$. Substrát (0,3-0,5 μg) sa purifikoval rekombinantným retinoblastomovým proteínovým fragmentom (Rb) (rezíduá

- 386-928 natívneho retinoblastómového proteínu; 62.3 kDa, obsahujúce väčšinu fosforylačných miest nájdené v natívnom proteíne 106-kDa, tak ako značkovanie šiestich histidínových rezíduí na zjednodušenie purifikácie). Reakcie boli iniciované pomocou CDK2 (150 nM CDK2/Cyklín A komplex) alebo CDK4 (50 nM CDK4/Cyklín D3
- 5 komplex), inkubované pri 30°C a ukončené po 20 min. pridaním etyléndiamíntetraoctovej kyseliny (EDTA) do 250 mM. Fosforylovaný substrát bol potom zachytený na nitrocelulózonej membráne použitím 96-jamkového filtračného rozvodu a neinkorporovaná rádioaktivita bola odstránená opakovaným opláchnutím pomocou 0,85% kyseliny fosforej. Rádioaktivita bola stanovená vystavením sušených nitrocelulóзовých
- 10 membrán fosforimageru. Aparentné hodnoty K_i sa merali analyzovaním enzymatickej aktivity za prítomnosti odlišných koncentrácií zlúčenín a odčítanie rádioaktivity pozadia sa meralo za absencie enzýmu. Kinetické parametre (k_{cat} , K_m pre ATP) sa merali na každý enzým pri zvyčajných podmienkach analýzy stanovením závislosti inicializačných hodnôt na koncentrácii ATP. Dáta sa uviedli do rovnice na kompetitívnu inhibíciu
- 15 použitím softvéru Kaleidagraph (Synergy Software) alebo sa uviedli do rovnice na kompetitívnu tesnoväzbovú inhibíciu použitím softvéru KineTic (BioKin, Ltd.). Merané hodnoty K_i na známe inhibítory proti CDK4 a CDK2 sa zhodovali s publikovanými hodnotami IC_{50} . Špecifická aktivita CDK4 bola taká istá, či už daná do komplexu s Cyklínom D3 s plnou dĺžkou alebo so skráteným Cyklínom D3; podobné hodnoty K_i na
- 20 selektované inhibítory.

Analýza FAK

FAK HTS utilizovaná fluorescenčná polarizačná analýza vykonávaná pomocou biosystémov LJJ. Kinázová reakcia obsahuje: 100mM Hepes pH 7,5, 10mM $MgCl_2$,

1mM DTT, 1mM ATP, a 1mg/ml poly Glu-Tyr (4:1). Reakcia sa iniciuje pridaním 5nM FAKcd409. Reakcia sa ukončuje pridaním EDTA a potom sa pridáva fluórom značený peptid a antifosfotyrozínová protilátka, obe časti prebiehajú s pomocou biosystému LJL. Inhibičné výsledky sa čítajú na detektore Analyst (LJL).

5 Proliferačná analýza HUVEC

Táto analýza stanovuje schopnosť testovanej zlúčeniny inhibovať proliferáciu stimulovanú rastovým faktorom ľudských umbilikálnych žilových endoteliálnych buniek ("HUVEC"). Bunky HUVEC (pasáž 3-4, Clonetics, Corp.) boli vtavené do kultúrneho média EGM2 (Clonetics Corp) v bankách T75. Čerstvé médium EGM2 sa pridalo do baniek o 24 h neskôr. O 4 alebo 5 dní neskôr sa bunky vystavili ďalšiemu kultúrnemu médiu (médium F12K doplnené 10% fetálnym bovinným sérom (FBS), 60 µg/ml endoteliálny bunkový rastový doplnok (ECGS), a 0,1 mg/ml heparínu). Exponenciálne rastúce bunky HUVEC sa doteraz používali v experimentoch. Desať až dvanásť tisíc buniek HUVEC sa navrstvilo do 96-jamkových misiek v 100 µl bohatom kultúrnom médiu (popísané hore). Bunky sa mohli viazať počas 24 h v tomto médiu. Médium sa potom odstránilo aspiráciou a 105 µl mŕtveho média (F12K+1% FBS) sa pridalo do každej jamky. Po 24 h sa 15 µl testovaného agensu rozpustilo v 1% DMSO v mŕtvom médiu alebo sa toto vehikulum samostatne pridalo do každej spracúvanej jamky; finálna koncentrácia DMSO bola 0,1%. O jednu hodinu neskôr sa 30 µl VEGF (30 ng/ml) v mŕtvom médiu pridalo do jamiek, okrem tých, ktoré obsahovali neupravené kontrolné vzorky; finálna koncentrácia VEGF bola 6 ng/ml. Bunková proliferácia sa kvantifikovala po 72 h pomocou farbiacej redukcie MTT, a časovo závislé bunky boli na 4 hod. vystavené MTT (Promega Corp.). Farbiaca redukcia sa

zastavila pridaním zastavovacieho roztoku (Promega Corp.) a absorbanca pri 595 λ bola stanovená na čítači 96-jamkovej spektrofotometrickej platne.

Hodnoty IC_{50} sa prepočítali zavedením odpovede A^{595} do regresnej krivky k rôznym koncentráciám testovaného agensu; typicky sa využilo sedem koncentrácií separovaných pomocou 0,5 log pomocou triplikovaných jamiek pri každej koncentrácii. Na skrining knihovo navrstvenej zlúčeniny sa využili jedna alebo dve koncentrácie (jedna jamka na koncentráciu) a percentná inhibícia sa prepočítala pomocou nasledovného vzorca:

$$\% \text{ inhibícia} = (\text{kontrola} - \text{test}) \text{ delené } (\text{kontrola} - \text{zostatok})$$

10 kde

kontrola = A^{595} , keď VEGF je prítomný bez testovaného agensu

test = A^{595} , keď VEGF je prítomný spolu s testovaným agensom

zostatok = A^{595} , keď chýba VEGF i testovaný agens.

Analýza proliferácie rakovinových buniek (MV522)

15 Aby sa dalo stanoviť, či by proteínkinázový inhibítor mohol mať terapeutické využitie pri liečbe rakoviny, je dôležité demonštrovať schopnosť inhibítora blokovat' bunkovú proliferáciu v odpovedi na rastový faktor, ktorý je zainteresovaný v sprostredkovaní proliferácie poruchy. Protokol na hodnotenie bunkovej proliferácie v rakovinových bunkách je podobný tomu, ktorý sa použil na hodnotenie v bunkách

20 HUVEC. Dvetisíc pľúcnych rakovinových buniek (lína MV522, získané z American Tissue Cultural Collection) sa umiestnilo do rastového média (médiu RPMI1640 doplnené 2 mM glutamínom a 10% FBS). Bunky sa mohli viazať počas 1 dňa pred pridaním testovacích agensov a/alebo vehiklov. Bunky sú spracúvané simultánne tým

istým testovacím agensom, ktorý bol použitý pri analýze HUVEC. Bunková proliferácia sa kvantifikuje pomocou farbiacej redukčnej analýzy MTT 72 hodín po vystavení pôsobeniu testovacieho agensu. Celková dĺžka analýzy je 4 dni proti 5 dňom pre bunky HUVEC, pretože bunky MV522 nie sú vystavené pôsobeniu zvyškového média.

In vivo analýza vývinu sietnicového vaskulárneho vývinu u neonatálnych potkanov

Vývoj sietnicových ciev u potkanov sa objavuje od postnatálneho dňa 1 do postnatálneho dňa 14 (P1-P14). Tento proces je závislý od aktivity VEGF (J. Stone a kol., *J. Neurosci.*, 15, 4738 (1995)). Predchádzajúca práca demonštrovala, že VEGF takisto účinkuje ako faktor prežitia pri cievach sietnice počas raného vaskulárneho vývoja (Alon, et. al, *Nat. Med.*, 1, 1024 (1995)). Aby sa dala hodnotiť schopnosť špecifických zlúčenín inhibovať aktivitu VEGF *in vivo*, formulovali sa zlúčeniny v príslušnom vehikli, zvyčajne 50% polyetylén glykol, priemerná molekulová hmotnosť 400 daltonov a 50% roztok 300 mM sacharózy v deionizovanej vode. Typicky sa injektovali dva mikrolitre (2 µl) roztoku lieku do stredu sklovca oka potkana 8. alebo 9. postnatálny deň. Šesť dní po intravitreálnej injekcii sa zvieratá usmrtili a sietnica sa vyrezala z očného tkaniva. Izolované sietnice sa potom podrobili histochemickému farbiacemu protokolu, ktorý špecificky zafarbí endoteliálne bunky (Lutty and McLeod, *Arch. Ophthalmol.*, 110, 267 (1992)), a tým odkryje rozsah vaskularizácie vo vzorke tkaniva. Samostatné sietnice sa potom plošne zalejú na podložné sklíčko a vyšetrujú sa, aby sa zistil rozsah vaskularizácie. Efektívne zlúčeniny inhibujú ďalší vývoj sietnicovej vaskularizácie a indukujú regresiu všetkých, okrem najväčších ciev na sietnici. Množstvo cievnej regresie sa použilo na hodnotenie relatívnej schopnosti zlúčenín po podaní *in vivo*. Cievna regresia stúpa na závislej škále od

jedného do troch plusov, s jedným plusom je detektovateľná regresia, ktorá je posúdená na približne 25% alebo menej, dva plusy sú posúdené ako približne 25-75% regresia a tri plusy sa prisudzujú sietniciam so skoro úplnou regresiou (približne 75% alebo väčšou). Vo vývinovom modeli je zlúčenina Príkladu B(30) jednou z najúčinnějších zlúčenín

- 5 testovaných dodnes, dosiahla dva plusy (++), keď bola podaná dávka 2 μ l 5 mg/ml iniciálnej koncentrácie lieku.

In vivo analýza sietnicového vaskulárneho vývinu u neonatálneho potkanieho modelu, retinopatie prematurity

- Druhý model VEGF závislej sietnicovej neovaskularizácie bol zapojený do
- 10 hodnotenia aktivít tejto série zlúčenín. V tomto modeli (Penn et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 36, 2063, (1995)), sú potkanie mláďatá (n=16) s matkami umiestnené do komory riadenej počítačom, ktorá reguluje koncentráciu kyslíka. Zvieratá sú vystavené na 24 hodín pôsobeniu 50% koncentrácii kyslíka a potom nasleduje 24 hodín pri 10% koncentrácii kyslíka. Striedavý cyklus hyperoxie nasledovaný hypoxiou sa 7krát opakuje a po ňom sa
- 15 zvieratá premiestnia do izbového vzduchu (P14). Zlúčeniny sa podávajú injekciou via intravitreal až do premiestnenia do izbového vzduchu a zvieratá sú usmrtené o 6 dní neskôr (P20). Izolované sietnice sa potom izolujú, odfarbujú a analyzujú, ako je popísané hore vo vývinovom modeli. Efektivita sa delila takisto ako je popísané v prípade vývinového modelu. Príklad D(74) je najefektívnejšia zlúčenina testovaná dodnes v tomto modeli
- 20 (++)).

Výsledky testovania zlúčenín využívajúcich viaceré analýzy sú zhrnuté v tabuľkách dole, kde symbol “% @” udáva percentá inhibície pri stanovenej koncentrácii a „NI” neudáva žiadnu inhibíciu.

Tabul'ka 1

[illegible]

0125-0024

0125-0024

- 198 -

D(21)	60*							200	>10
D(22)	89*								
D(23)	150							130	>10
D(24)	1.8	2						110	>10
D(25)	1							745	>10
D(26)	38% @ 5 μM								
D(27)	1.8							82	>10
D(28)	6								
D(29)	1.4							32	>10
D(3)	63							>700	>10
D(30)	2.9							48	>10
D(31)	4.8								
D(32)	3.9							59	>10
D(33)	3.8	3.6						120	>10
D(34)	0.85							89	9
D(35)	1.8							42	>10
D(36)	2							43	>10
D(37)	3.4							150	>10
D(38)	0.93							40	>10
D(39)	1.4							62	>10
D(4)	7.6*							240	>10
D(40)	1.1	1.4						39	>10
D(41)	1.9							37	>10
D(42)	0.34	0.77						53	>10
D(43)	2.9							241	>10
D(44)	5.4	2.1						373	>10
D(45)	43% @ 1 μM							235	0.65
D(46)	17.1							123	>10
D(47)	1.1	0.34						13	>10
D(48)	4.1							40	>10
D(49)	1.6							15	>10
D(5)	63*								
D(50)	1.4							17	>10
D(51)	32*	0.62						40	>10
D(52)	27% @ 50								
D(53)	2.5								
D(54)	6.3								
D(55)	6.3								
D(56)	0.81								
D(57)	18								
D(6)	38% @ 5; 25*								
D(7)	120*								
D(8)	29*								
D(9)	47*								

- 199 -

E(2)	390	38							
F(1)	0.91	1.4						29	
F(2)	3.9	4.7						86	
F(3)	80								
F(4)	33% @ 50								
F(5)	31% @ 50								
F(6)	34% @ 50								
F(7)	114								
F(8)	1.9							22	
F(9)	7.8	9.6	12% at 1 μM					21	>10

Poznámky: * stanovené pomocou ELIZA analýzy skôr ako spektrofotometrickou

analýzou.

Tabuľka 2

Príklad	FLVK-P K_i (μM)	LCK K_i (μM)	CHK-1 K_i (μM)	FGF-R K_i (μM)	CDK2 K_i (μM)	CDK4 K_i (μM)	HUVEC IC_{50} (μM)	MV522 IC_{50} (μM)
A(1)	1.4*		NI @ 20			4.6		
A(10)	0.028			45% @ 5	13.4	9.1		
A(11)	NI @ 1000				NI @ 100	33% @ 100		
A(12)	0.034			190	6.7	2.7		
A(13)	0.81*		11% @ 5					
A(14)	1.9*				3.1	7.0		
A(15)	25*				2.7	7.8		
A(16)	0.022*				0.22	0.98		
A(17)	0.003	21% @ 1		2.4	2.1	29	>1.0	>10
A(18)				38% @ 5				
A(19)	0.004		0.39					
A(2)	2.9*				1.8	7.3		
A(20)	0.007	24% @ 5		420	0.71	66	0.58	0.49
A(21)	8.8*				8.2	45		
A(22)	0.021		54% @ 5					

- 200 -

A(23)	0.039	34% @ 5		47% @ 5				
A(24)	5.5*				3.4	64% @ 10		
A(25)	0.10*		0.29					
A(26)	0.014			52% @ 5			>1.0	7.5
A(27)	38% @ 100 *				3.2	31		
A(28)	131*				13	24		
A(29)	0.078	10% @ 5			6.4	13	>1	>10
A(3)	64*				2.5	8.4		
A(30)	0.11				4.8	22		
A(31)	31% @ 5							
A(32)	21% @ 5							
A(33)	22% @ 5							
A(34)	43% @ 5							
A(35)	390*							
A(4)					57% @ 10	42% @ 10		
A(5)					27% @ 10	30% @ 10		
A(6)					36% @ 10	54% @ 10		
A(61)	24% @ 1				2.7			
A(62)					0.53	4.4		
A(63)					2.0	20		
A(64)					0.52			
A(65)					0.15	2.1		
A(66)					1.1 NI @ 1			
A(67)	0.11				0.015	0.67		
A(68)					0.13	4.5		
A(69)					4	7.2		
A(7)					25% @ 10	28% @ 10		
A(70)					NI @ 100	NI @ 100		
A(71)					29	190		
A(72)					0.16	48% @ 5μM		
A(73)					36% @ 100μM	NI @ 100 μM		
A(8)	0.058*				0.80	0.42		

- 201

A(9)	1.9*				29% @ 100	NI @ 100		
B(3)	NI @ 300							
B(4)	0.2							
G(9)								
C(2)	49% @ 1							
C(3)					2.7	4.6		
D(2)	98							
D(3)	0.063							
E(4)					8.8	21		
G(1)	57*					50		
G(2)	18% @ 100*					5.7		
G(3)	13% @ 20*					6.2		
G(4)	42% @ 300*		NI @ 100			11.4		
G(5)	NI @ 1000*							
G(6)	NI @ 300 μ M					100		
G(7)	1.6*				21% @ 10	NI @ 10		
G(8)					18	31% @ 100		
H(1)	3.6*				0.65	3.8		
H(2)					10.4	11		
H(3)	6.1*				8.8	1.7		
H(4)					2.6	2.1		
H(5)					29% @ 100	NI @ 100		
H(6)					0.2	1.2		
I(1)	>100						61	
I(10)	15% @ 5							
I(11)	0.53							
I(12)	71% @ 20							
I(13)	1.25*							
I(14)	1.17*							
I(15)	73*							
I(16)	178*							
I(17)	35*							
I(18)	2.7*							
I(19)	34*							
I(20)	46% @ 100 μ M							

- 202 -

I(2)	NI @ 600*					NI @ 100		
I(3)	40% @ 300*					NI @ 100		
I(4)	NI @ 100*					NI @ 100		
I(5)	0.77*		NI @ 40			47% @ 100		
I(6)	0.1		NI @ 40	22				
I(7)	5.2*							
I(8)	12% @ 5							
I(9)	0.083							
J(1)	64*					NI @ 100		
J(2)	53*					29% @ 100		
K(1)	0.006	42% @ 1			0.62	6.7	0.95	5.4
L(1)	NI @ 1000*							
L(3)	NI @ 300 μ M							
L(2)	NI @ 300*							
M(1)					NI @ 100	NI @ 100		

Poznámky: * stanovené pomocou ELIZA analýzy skôr ako spektrofotometrickou analýzou

Tabuľka 3

Príklad	FLVK-P K _i (nM)	FLVK K _i (nM)	LCK K _i (nM) (% inh @ 1 μ M)	CHK1 K _i (nM)	FGF-P K _i (nM) (% inh @ 1 μ M)	CDK2 K _i (nM)	CDK4 K _i (nM)	HUVEC IC ₅₀ (nM)	MV522 IC ₅₀ (μ M)
D(67)		Pomalý viazač	1		13			4.1	>10
D(70)	91% @ 50 nM	3.5	61		59			5.4	>10
B(9)		0.36	91		78				
B(34)		88% @ 50 nM							

- 203 -

		50 nM							
B(8)		0.1							
B(27)		0.3							
B(10)		0.13							
B(11)		0.7							
B(30)		0.085							
B(29)		0.9							
B(28)		3							
B(32)		1.8							
B(31)		5.1							
B(33)		82%							
B(26)		2.8							
O(31)		0.23							
N(1)	24% @ 1 μ M			NI @ 25 μ M		2700			
N(2)						120	1300		
N(3)						100	1100		
N(4)						58	480		
D(66)		1	15		55			4.2	>10
O4	87% @ 50 nM	0.19	3		9			0.64	
O(10)		94						6.7	
O(3)		0.57							
O(2)		0.33	7		28			0.58, 1.9	
O(1)		0.28							
O(5)		0.22							
O(6)		0.15							

- 204 -

O(7)		0.16					5.2	
O(8)		0.21						
O(9)		0.42					4.3	
O(11)		0.45					14	
O(14)		Pomalý viazač	0		10		16	
O(24)		22% @ 50 nM						
O(23)		29% @ 50 nM						
O(22)		1.5						
O(21)	61% @ 50 nM	1.1						
O(20)		Pomalý viazač						
O(19)		Pomalý viazač						
O(18)		Pomalý viazač						
O(17)		Pomalý viazač						
O(16)		11% @ 50 nM						
O(15)		0.5	2		28			
O(13)		Pomalý viazač					140	
O(30)		39% @ 50 nM						
O(29)		Pomalý viazač						
O(32)		Pomalý viazač						
O(28)		0.29						

- 205 -

O(27)		1.7							
O(26)		1.4							
O(25)		28% @ 50 nM							
D(65)		1	9.3 91		37			4.3	2.1
D(73)		1.2	41		56			6	4.45
D(72)		0.9	35	NI	49	NI	NI	4.7	>10
D(74)	91% @ 50 nM	Pomal ý viazač	92		61			5.2	2.9/13
B(36)		0.56	72		23				
B(35)		0.26	34		39				
B(7)		61% @ 50 nM							
D(63)		51% @ 50 nM						>10000	
D(64)		1.4	3.2 9.4		84			10-100	2
D(75)		Pomal ý viazač	1.1 97		64			7.8	0.75/2.0
D(76)		2.7						>1000	
F(10)		0.14	42		47			8.5	0.27/ 0.74
B(14)	13% @ 50 nM	0.76	10		46			11	>10
B(12)		1.6	29		52			15	3.6
D(69)		0.5	79		78			15	2.3
F(11)		0.26	15		25			12	9.6/>10
B(16)		3% @ 50 nM							
B(18)		0.9	NI		8%			10	1.9
B(20)		80%							
O(12)		0.19	21		33			45	4.4

F(13)		0.25	29		25			16	
F(14)		0.36						150	
F(12)		2.2						>300	
B(6)		0.61						56	
D(61)		Pomalý viazač	4		9			165	>10
D(77)		2.6							
D(78)	9% @ 1 μM								
D(59)		2.8	44		54			>100	3.1
D(60)		1.4	11		10			>100	
D(68)		0.69						>100	
D(71)		4.1							
D(58)		1.4	29		23			>100	>10
B(17)		3.4						63	1.3
B(23)		1.7							
B(24)		2.1							
B(21)		10% @ 50 nM							
B(22)		54% @ 50 nM						>1000	
B(19)		36% @ 50 nM							
B(25)		29							
B(39)		6.3						>100	
B(40)	31% @ 1 μM								
B(41)		0% @ 50 nM							
B(42)		12% @ 50 nM							
B(43)		11% @ 50 nM							

-207-

B(37)		36% @ 50 nM						>1000	
B(38)		13% @ 50 nM						>700	
C(8)		21% @ 50 nM						>700	
C(7)		17						300	
B(13)		1.3						300	
B(15)		1.7						100	
C(5)		15% @ 50 nM							
D(62)		20% @ 50 nM						500	
C(6)		33						300	
C(9)		8						300	
C(4)		3% @ 50 nM							
B(5)		2.3							
F(15)		5% @ 50 nM							
F(16)						480	35% @ 5μM		

CHK1 celkové skriningové výsledky sú dané v tabuľke číslo 4

Tabuľka 4

Príklad	% inhibícia @ 20 μM
A4	-10.2
A4	17.9
A5	-16.1
A5	25.3
A6	-10.2
A6	25.4
A7	-16.6
A7	19.3
A8	-6.2
A8	57.4
H3	16.9
H3	10.3

-204-

H4	0.9
H2	-1.7
A16	35.4
A21	-7.2
H5	13.4
A70	3.8
G8	-4
G8	-4.8
G8	-3
G8	-3
C3	-3.7
C3	2.9
C3	-3.7
C3	-3.7
A69	4.8
A69	2.7
A69	3.8
A69	3.8
A63	3.8
A63	5.4
A63	9.8
A64	1.1
A64	7.2
A64	8.3
A66	3.6
A66	6.6
A66	9.1
A68	-0.7
A68	-4.4
A68	6.1
A62	7.4
A62	12.2
H6	17.4
H6	15.2
H6	6.5
A67	15.3
A67	6.9
A67	4.2
A65	3.2
A65	2.5
A65	8.2
E4	5
E4	6.4
B5	10.7
B5	1

- 209 -

B5	9.7
F16	4.3
F16	7.6
A73	14.3
A73	14.4
A73	7.3
N3	5.2
N3	2
N3	5.8
J2	16
J1	20.8
I 3	20.1
I 4	19.4
I 2	16.1
I 5	3.3
I 6	9.6
A24	13.3
I 7	4.1
I 7	-3.1
I 12	5.3
I 12	-0.6
A1	36.6
A1	49.8
A2	2.6
A2	7.6
A3	2.8
A3	-1.9
A15	-4.1
A15	-1.2
I 13	11.3
I 14	11.9
I 15	-1.5
I 15	14.8
I 19	-1.3
I 19	-2.7
I 16	13.7
A28	0.4
A28	9.3
I(20)	-9.4
I(20)	6.5
A27	-5.5
A27	2
J18	12
A9	-8.2
A9	4.9

- 210 -

A10	-5.9
A10	36.2
A11	-7
A11	12.2
A12	-7
A12	24.7
A17	10.8
A17	41.4
A23	-7.2
A23	4.2
C1	12.4
A18	60.8
D2	0.8
D2	-5
D3	8.6
D3	6.7
A20	62.7
D4	9.3
D5	1.3
D5	-5.3
D6	6.1
D6	18.6
A13	5
A19	78.5
D7	10.1
D7	14.3
D8	6.6
D8	-5.7
D9	3.7
D9	4.3
D10	4
D10	-1.5
D12	11
D13	5.5
D13	0.8
D14	12.3
D14	0
D15	8.9
D15	1.2
D16	4.1
A22	7.5
A25	19.7
A26	42.5
D17	5.3
D17	19

- 211 -

D18	6.4
D18	12.1
D19	9
D19	4.2
D20	13.4
A31	2.5
I 10	16.1
I 9	6.9
I 11	-5.7
A32	-3.8
A33	9.6
A33	-3.8
A34	4.6
A34	-3.4
A35	9.9
A35	-2.1
D21	-0.7
D22	1.8
D23	2.9
D24	5.4
K1	34.1
B4	6.7
A29	7.1
D25	-8.7
D26	44.7
A30	3.4
A36	2.8
A37	16
D27	5.1
D27	12.2
D28	6.7
D28	26.9
D29	4.3
D29	19
D30	4.2
D30	16.4
D31	0.8
D31	8.8
D32	1.7
D32	13.8
A38	9.1
A38	9.8
A39	2.2
A40	1
A41	3.8

- 212 -

A53	4
A56	-2.9
A58	-7.2
A55	0.1
A52	2
A42	-0.1
A43	-3
A44	-7.1
A45	-1
A46	0.9
A57	-6.1
A48	1.3
D33	-0.3
D34	-0.3
D35	4.5
D36	2.5
D37	4.2
D38	8.4
D39	-1.4
D40	17.7
D41	12.6
F9	15.3
A49	14.1
D42	1.8
A50	30.1
B2	5.9
D44	0
D45	2.4
D46	3.9
D47	1
D48	8.5
D49	4.9
D50	5.6
D51	3.8
D52	25.9
B40	8
D78	9.4
F2	3.5
F1	3.4
F4	10.3
F5	10.5
F6	8.4
D53	5.1
F8	55.8
F8	21.1

- 213 -

F8	3.4
F8	1.8
F8	1.9
D56	6.5
F7	7.3
D55	7.3
D11	13.3
B5	4.3
C4	16.9
D72	5.1
D73	5.3
D63	7.4
B12	3.1
C7	35.6
D64	6.4
D65	4.9
B13	3
C8	12.4
D66	3.8
D67	5.6
D58	4
D58	-1.7
D58	0.1
C9	8.6
C9	6.5
C9	15.1
D60	6.7
D60	-4.1
D60	3.7
D68	10.2
D68	7
D68	14.1
F12	10.3
F12	6.3
F12	13.2
B41	8.6
B41	7.3
B41	12.9
C5	4.7
C5	2
C5	3.7
F13	9
F13	11.3
F13	12.9
B14	8

- 279 -

B14	1.5
B14	2.8
C9	14.8
C9	5.5
C9	16.5
F14	14
F14	10.2
F14	18.1
B15	9
B15	4.1
B15	9.1
B6	4.6
B6	-2.1
B6	-1.3
C6	24.5
C6	5.4
C6	4.4
D74	11.3
D74	3.1
D74	14.3
D75	9.3
D75	4.9
D75	18.8
B42	4.7
B42	0.4
B42	9.5
B43	8.1
B43	2.8
B43	11.8
B16	82.8
B16	78.9
B16	55.4
B16	38.6
B16	29.1
B16	77.5
B16	82
O 3	17.1
O 3	24.5
B21	4.5
B21	20.6
B35	4.4
B35	14.1
B36	6.2
B36	15.1
B25	3

- 215 -

B25	10.3
B26	7.5
B26	13.3
B27	-1.4
B27	1.3

FAK celkové skriningové výsledky sú dané v tabuľke číslo 5

5 Tabuľka 5

Inhibícia FAK v 10uM zlúčeniny v HTS Delphia analýze	
Príklad	% inhibícia FAK
A4	6
A5	10
A6	0
A7	2
A8	17
H3	19
H4	6
H2	18
A16	36
A21	26
H5	42
H5	17
H5	3
H5	3
A70	11
J2	-7
J1	-4
I 3	3
I 4	-5
I 2	-6
I 5	-2
I 6	12
A24	7
I 7	-1
I 12	-3
A1	5
A2	8

A3	-9
A15	0
I 15	3
I 19	57
I 19	7
I 19	5
A28	4
I20	-2
A27	2
A9	4
A10	-4
A11	15
A12	8
A17	-2
A23	4
C1	-2
A18	29
D1	-3
D2	26
D3	20
A20	20
D4	17
D5	7
D6	23
A13	12
A19	37
D7	23
D8	8
D9	22
D10	4
D12	29
D13	12
D14	23
D15	17
D16	17
A22	13
A25	57
A25	90
A25	88
A25	88
A26	17
D17	24
D18	14
D19	7
D20	25

- 217 -

A31	27
I 8	12
I 8	12
I 9	26
I 11	-18
A32	-3
A33	-17
A34	-13
A35	-10
D21	-1
D22	2
D23	-12
D24	-4
K1	17
B4	49
B4	36
B4	11
B4	46
B4	32
A29	-8
D25	6
D26	51
D26	19
A30	-16
A36	-6
A37	-2
A38	83
A38	23
A38	12
A39	-10
A40	-6
A41	97
A41	18
A41	12
A53	-10
A56	-7
A58	-9
A55	59
A55	11
A55	16
A52	9
A42	-15
A43	-19
A44	-15
A45	-13

- 218 -

A46	-14
A57	-18
A48	-2
D33	-7
D34	-9
D35	-19
D36	1
D37	-6
D38	-14
D39	-21
D40	-6
D41	-19
F9	-13
A49	-13
D42	-5
A50	-14
B2	-17
D44	-9
D45	-9
D46	-14
D47	-19

Príklad	% inhibícia
A4	-7
A4	-10
A5	-8
A5	-10
A6	-15
A6	-16
A7	-10
A7	-9
A8	-12
A8	-14
H3	-11
H3	-9
H4	-2
H4	1

-219-

H2	0
H2	5
A16	94
A16	96
A21	4
A21	-1
H5	4
H5	2
A70	-11
A70	2
G8	-16
G8	-30
C3	-19
C3	0
A69	40
A69	15
A63	-6
A63	-24
A63	-22
A63	-23
A64	-20
A64	-34
A66	-38
A66	-39
A68	-18
A68	-18
A62	7
A62	6
H6	-13
H6	-30
A67	-29

A67	-33
A65	-31
A65	-39
E4	9
E4	17
B5	-4
B5	-13
F16	-13
F16	-16
A73	-23
A73	-30
N3	-12
N3	-17
J2	-2
J2	-10
J1	-8
J1	-13
I3	4
I3	-5
I4	11
I4	-1
I2	19
I2	6
I5	6
I5	0
I6	6
I6	15
A24	-4
A24	-13
B3	30
B3	26

- 221 -

I 7	9
I 7	19
I 12	-7
I 12	-7
A1	-4
A1	82
A2	-9
A2	5
A3	-9
A3	3
A15	-9
A15	-7
I 13	-2
I 13	-7
I 14	-24
I 14	-23
I 15	-7
I 15	-11
I 19	-5
I 19	4
I 16	-3
I 16	-1
A28	-14
A28	-8
I20	9
I20	7
A27	-14
A27	-11
J18	3
J18	-8
A9	-6

A9	-5
A10	-2
A10	-5
A11	-8
A11	-10
A12	-16
A12	-16
A17	33
A17	9
A23	-5
A23	-6
C1	8
C1	11
A18	25
A18	32
D1	2
D1	13
D2	-3
D2	7
D3	-4
D3	0
A20	46
A20	56
D4	-3
D4	-5
D5	-1
D5	17
D6	-2
D6	-3
A13	7
A13	27

27101

0125-0024

- 223 -

A19	76
A19	86
D7	-6
D7	-1
D8	-5
D8	12
D9	-8
D9	-10
D10	-5
D10	5
D12	-7
D12	-10
D13	-8
D13	-1
D14	-9
D14	-10
D15	-3
D15	-6
D16	-2
D16	4
A22	35
A22	38
A25	60
A25	47
A26	72
A26	72
D17	-10
D17	-10
D18	-6
D18	-9
D19	-4

D19	-10
D20	-6
D20	-10
A31	-6
A31	-7
I 10	8
I 10	-1
I 8	9
I 8	-1
I 9	45
I 9	35
I 11	30
I 11	25
A32	8
A32	11
A33	2
A33	4
A34	-3
A34	-8
A35	-5
A35	-9
D21	0
D21	10
D22	-6
D22	24
D23	-6
D23	1
D24	-4
D24	-7
K1	92
K1	96

-225-

B4	56
B4	43
A29	-6
A29	-11
D25	-9
D25	1
D26	-2
D26	0
A30	-3
A30	9
A36	-11
A36	-15
A37	34
A37	37
D27	79
D27	86
D28	-15
D28	-7
D29	-2
D29	-9
D30	-24
D30	-18
D31	-11
D31	0
D32	-20
D32	-13
H3	-6
H3	-9
A39	2
A39	7
A40	-6

- 226 -

A40	-6
A41	-6
A41	-9
A53	-8
A53	-10
A56	8
A56	3
A58	6
A58	0
A55	-3
A55	-7
A52	1
A52	-6
A42	-1
A42	-8
A43	6
A43	-2
A44	-5
A44	-10
A45	-4
A45	-6
A46	-2
A46	-9
A57	2
A57	-7
A48	-8
A48	-8
D33	-3
D33	-7
D34	-1
D34	-5

- 224 -

D35	8
D35	4
D36	19
D36	6
D37	-5
D37	-8
D38	2
D38	-7
D39	22
D39	8
D40	-2
D40	-10
D41	0
D41	-7
F9	24
F9	14
A49	-7
A49	-10
D42	1
D42	-10
A50	8
A50	2
B2	13
B2	2
D44	58
D44	56
D45	17
D45	10
D46	27
D46	19
D47	51

- 228 -

D47	46
D48	22
D48	24
D49	75
D50	42
D50	44
D51	16
D52	-26
D52	-13
B40	-26
B40	-29
D78	-22
D78	-15
F2	-18
F2	-15
F1	19
F1	25
F4	-10
F4	-15
F5	-16
F5	-10
F6	-14
F6	1
D53	-15
D53	-2
F8	81
F8	82
D56	73
D56	71
F7	-2
F7	-21

2011

0125-0024

-229-

D55	-14
D55	-35
D11	-25
D11	-41
B5	34
B5	33
C4	-5
C4	9
D72	65
D72	69
D73	69
D73	73
D63	-130
D63	-126
B12	43
B12	44
C7	55
C7	57
D64	92
D64	93
D65	94
D65	93
B13	30
B13	36
C8	33
C8	35
D66	79
D67	73
D67	75
D58	-14
D58	-12

-230-

C9	-19
C9	-16
C60	-11
C60	-9
C68	-8
C68	-7
F12	-9
F12	-14
B41	-28
B41	-26
C5	-6
C5	-11
F13	54
F13	56
B14	-11
B14	-17
C9	19
C9	18
F14	2
F14	-2
B15	5
B15	-2
B6	11
B6	10
C6	19
C6	11
D74	96
D74	94
D75	92
D75	91
B42	-7

- 231 -

B42	-11
B43	-16
B43	-17
O3	31
O3	42
B21	-3
B21	2
B35	96
B36	91
B36	93
B25	-6
B25	0
B26	76
B27	91
B27	94

Syntetický protokol na kombinačné príklady v tabuľkách A-D

Libračný rastový činiteľ bloku 2-(4-aminosulfonylfenyl)amino,4-aminoitiazol-5-karbotioamid, 2-(4-dimetylaminofenyl)amino,4-aminoitiazol-5-karbotioamid, 2-(3,4,5-trimetoxyaminosulfonylfenyl)amino,4-aminoitiazol-5-karbotioamid a 2-(4-izopropylfenyl)amino,4-aminoitiazol-5-karbotioamid sa syntetizovali podobne ako pri krokoch (i) a (ii) v Príklade A hore.

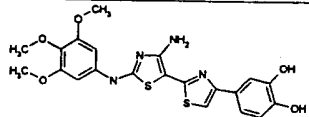
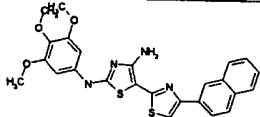
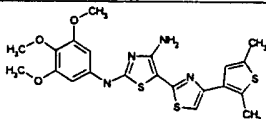
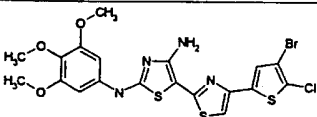
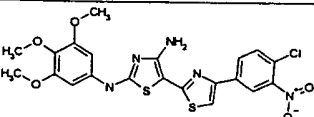
Všetky zlúčeniny v tabuľkách A-D sa syntetizovali chemicky podobne ako pri príprave Príkladu A(1) okrem: zásobný roztok korešpondujúcej 4 horých karbotioamidov v 10% DMF/metanole sa distribuoval do 96 jamkovej platne (s hlbokými jamkami) a každá jamka obsahovala 5 μ molov materiálu. Potom sa 5 μ molov 63 α -halogénových ketónov pridalo do jednotlivých jamiek na každej platni. Po reakcii sa platne pretrepávali

pri izbovej teplote 16 hodín, pridalo sa približne 10 mg Merrifield živice a 10 mg N-(2-merkaptoetyl)aminometylpolystyrénovej živice do každej jamky. Reakčné platne sa pretrepávali ďalšie dve hodiny. Reakčná zmes sa potom filtrovala a filtrát každej reakčnej jamky sa pozbieral individuálne do príjmovej 96-jamkovej platne. Zlúčeniny sa získali po

5 odstránení rozpúšťadla.

Tabuľka A

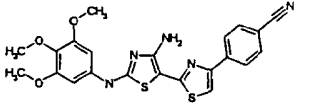
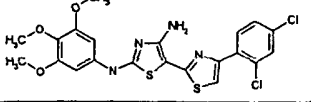
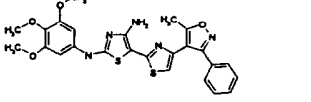
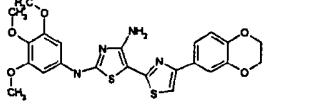
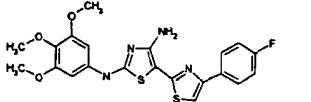
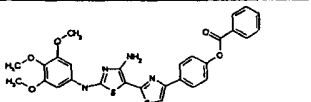
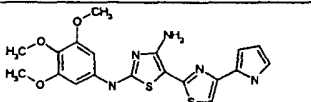
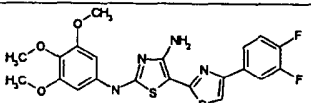
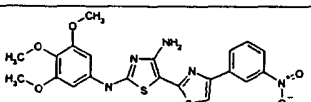
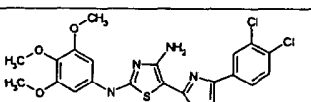
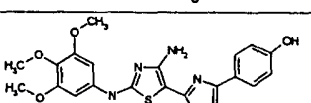
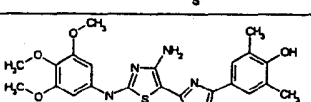
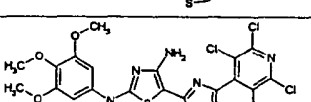
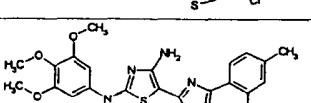
- 233 -

EXAMPLES	VEGF ^a	CHK1 ^b	CDK2 ^c	CDK4 ^d
	34	47.7	-10.3	65.4
	3	9.2	11.6	-1
	57	46.3	7.3	33.1
	26	32	-0.2	18.3
	24	49.5	-4.8	35.1

-234-

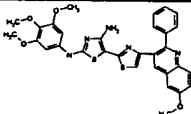
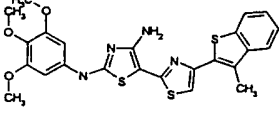
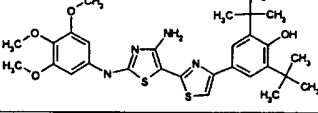
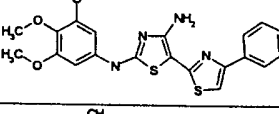
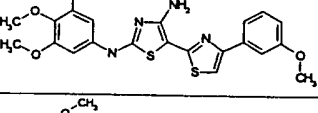
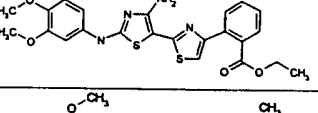
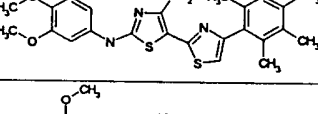
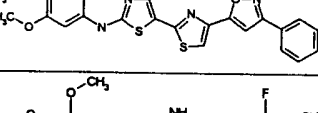
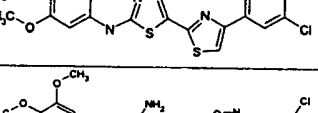
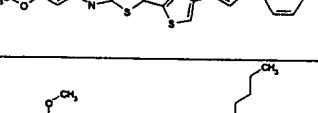
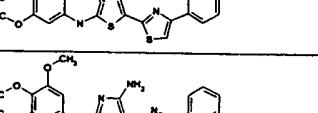
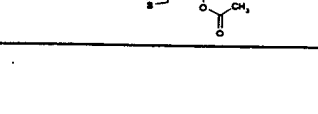
	38	23	12.4	31.3
	-2	20	-3.5	-5.1
	19	3.7	-2.1	1.9
	-5	9.9	4.9	-19.9
	18	11.2	0.1	-6.9
	3	6.1	12.2	17
	41	15.3	-13	3
	27	2.7	23.2	-4
	25	36.6	1.9	11.6
	-8	15.2	-14.4	-5.6
	3	11.7	-4.4	-17.8
	-2	18.7	20.4	-4.7

- 235 -

	18	10.3	15.6	-0.3
	32	31.3	3.8	23.7
	26	17.9	13.6	19.5
	22	32.9	5.4	-16
	53	48.3	35	32.3
	4	22.3	14.6	2.2
	53	31.3	14.3	24.5
	26	16.5	-5	-27.6
	6	8.8	6.6	-14.9
	1	12.1	7.3	-31.7
	66	48.3	3	17.5
	38	27.9	28.4	7.8
	50	48.8	10.3	32.3
	47	12	1.2	-7.3

- 236 -

	59	41.9	26.7	26.4
	22	23.9	-12.3	-14.7
	23	21.1	-0.2	-40.1
	49	56	11.8	36.4
	34	34.1	19	13.7
	56	48.7	7.3	37.1
	38	29.4	1.7	11.7
	52	38.1	12	31
	17	22.4	4.2	-3.4
	-1	8.5	13.9	-17.7
	20	31.9	-7.8	-14.6
	37	0.5	4.6	-21.1
	-3	10.4	13.8	.9

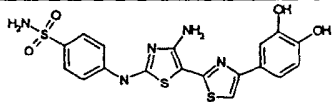
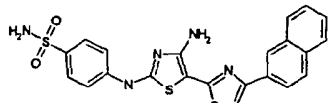
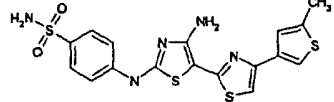
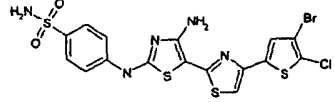
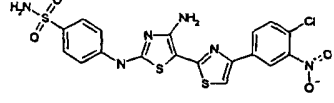
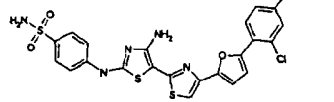
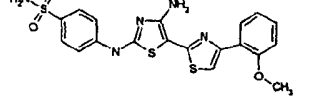
	11	21.6	-2.7	20.2
	16	4.7	23.1	-24
	-11	25.3	5.3	-0.1
	46	14.1	-1	-18.7
	34	21.2	-0.4	-48.1
	35	41.4	4.4	22.8
	51	48.3	19.8	50.6
	14	2.7	11.2	-19.9
	27	30.9	-7.5	8.2
	-3	0.9	17.5	-10.4
	-13	8.9	11.3	-34.4
	50	-7.4	1.6	-8.4

- 238 -

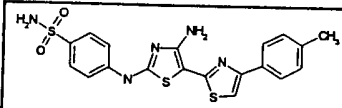
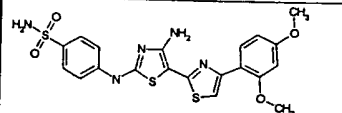
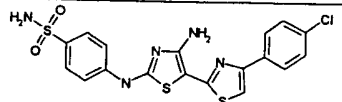
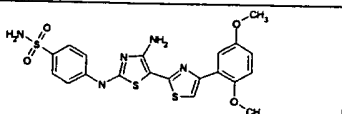
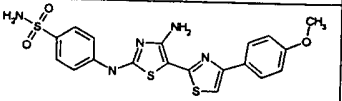
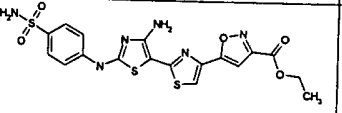
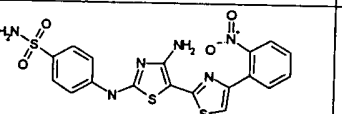
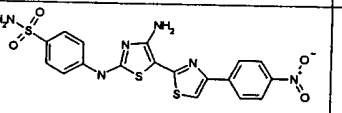
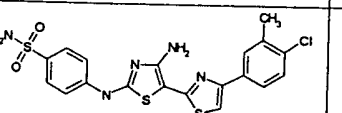
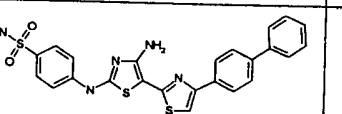
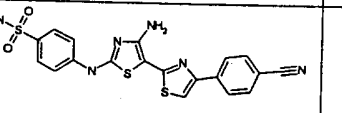
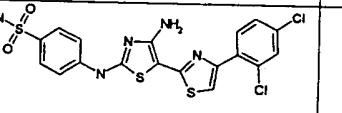
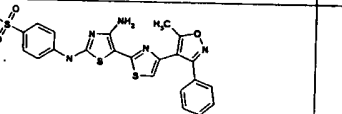
	26	26.2	-6	4.7
	60	32.5	-12.1	28.7
	-5	1.3	6.3	-4.5
	41	13.2	9.1	11.5
	15	6.4	3.9	29.3
	3	25.4	-6	-6.5
	19	13.5	15.6	-10.5

-239-

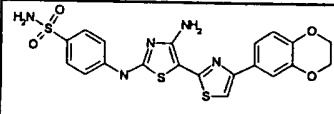
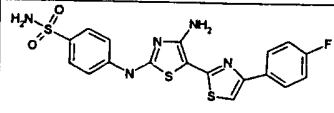
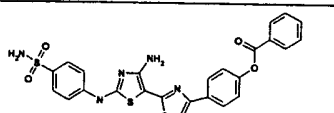
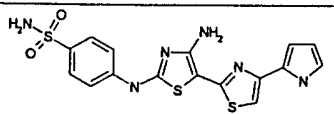
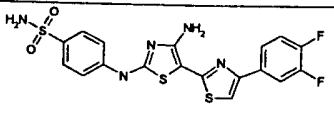
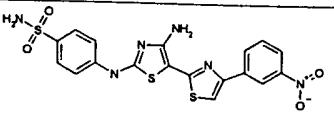
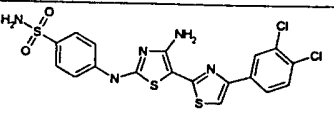
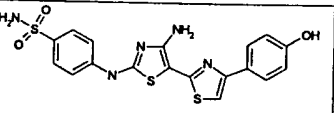
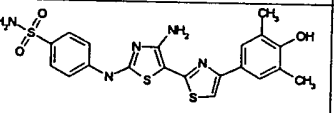
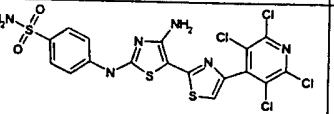
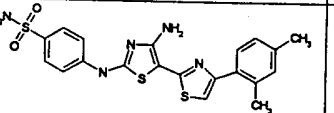
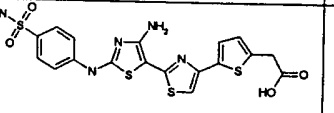
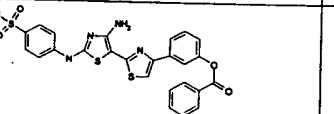
Tabuľka B

EXAMPLES	VEG F ^a	CHK1 ^b	CDK2 ^c	CDK4 ^d
	49	28.5	55.9	57.2
	12	7.8	25.5	-8.9
	34	26.6	68.2	59.6
	6	7.9	60.5	56.4
	-2	13.1	17.6	-28.2
	-2	3.3	21.4	25
	21	18.7	18.9	16

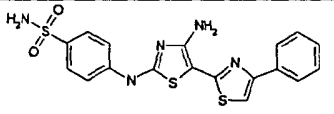
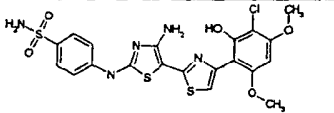
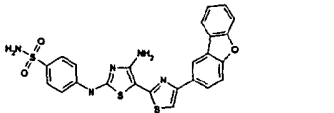
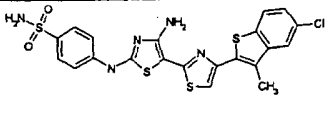
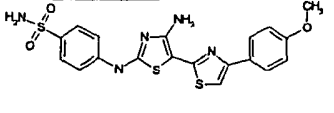
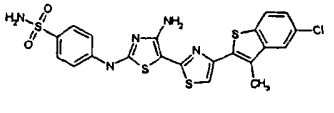
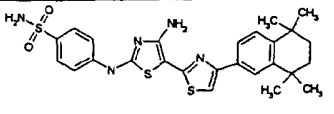
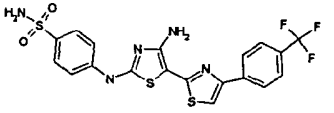
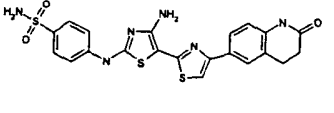
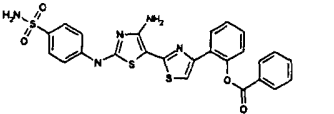
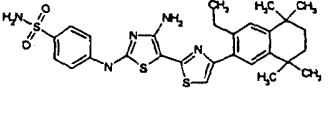
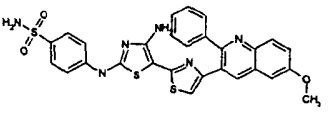
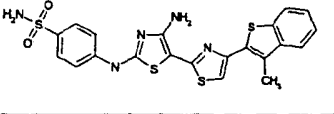
- 240 -

	33	-2.1	20.5	-9.6
	3	-3.9	12.5	-1.2
	27	4.4	18.5	10.9
	8	-2.3	28.4	41.2
	48	6.9	10.7	9.3
	3	1.1	29.8	-13
	47	25.6	55.4	57.8
	3	11	27.7	-16.3
	2	15.9	8.3	-28
	-3	12.3	11.2	-11.3
	13	3.7	13.3	16.3
	32	14.7	63	79.2
	-2	2.9	-4.5	-3.9

- 241 -

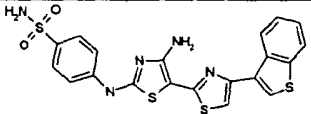
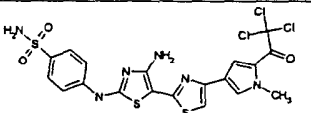
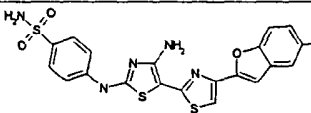
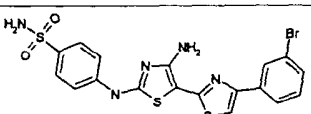
	29	20.1	21.4	31.8
	43	33.7	74.7	61.2
	8	4.4	20.7	-27
	13	13.6	14.6	39.7
	38	17.5	12.4	-5.3
	30	10.8	17.8	-28.6
	9	11.7	1.3	-3.1
	56	18.7	57.9	51.3
	25	13.4	40.7	46
	11	19.8	66.8	58
	50	0.2	19.6	-13.5
	11	11.3	51.6	65
	43	6.8	37.2	-1.9

- 242 -

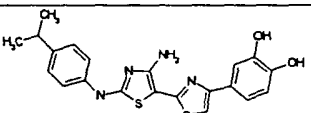
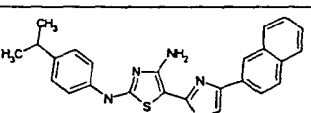
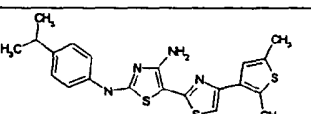
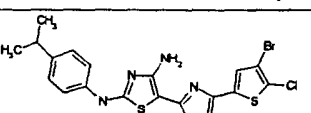
	23	11.2	8.2	-33.4
	29	25.6	69.5	62.5
	18	18.3	45.7	57.5
	23	28.4	67	59.9
	11	10.7	54.2	40.9
	19	9.7	56	70.6
	-2	13.1	35.9	31.8
	2	4.2	4.5	-3.6
	7	15.3	56.6	42.2
	9	-1.6	29	2.3
	-2	1.3	14.1	-3.5
	3	9.7	61.4	53.4
	3	5.6	9.2	-0.3

-243-

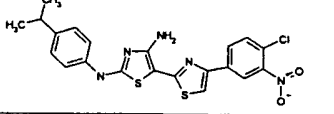
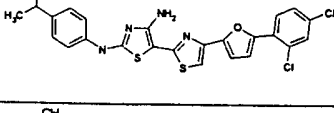
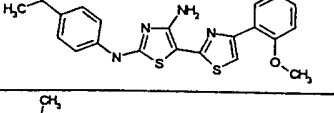
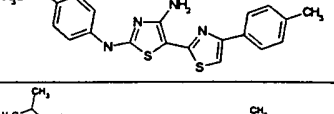
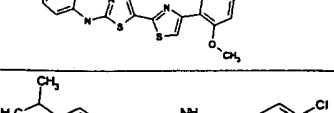
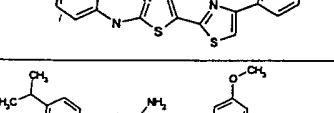
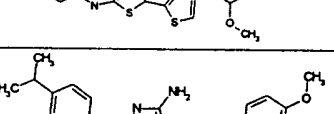
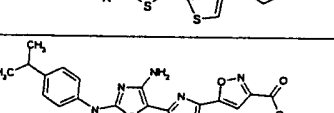
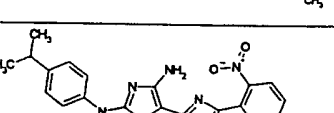
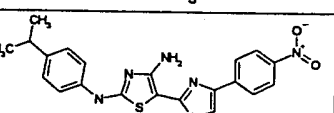
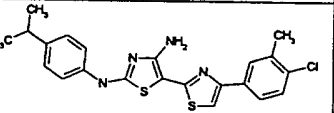
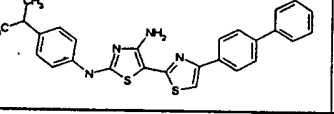
	-9	17.5	25	17
	34	12.3	60.8	43.3
	23	15.2	5.9	-4.2
	9	11.4	52.6	53.3
	33	29	77.2	64.1
	-1	-1.2	12	-0.5
	5	21.1	68	75
	-5	0.5	16.1	-31.3
	-13	10.8	-9.9	-7.2
	33	-7.3	25.4	-4.8
	9	21.7	53.9	58
	40	21.6	74.1	58.2
	10	6.1	34.8	29.3

	10	0.4	48.9	44.1
	-4	3.3	23.2	14
	-4	13.6	16.6	-15
	15	16.4	17.6	-0.3

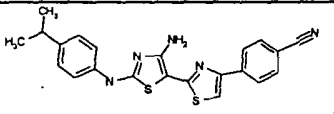
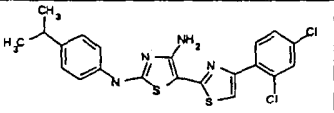
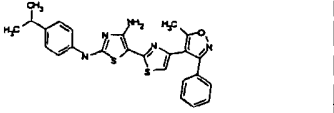
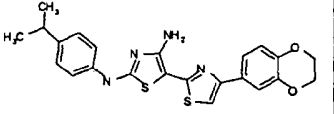
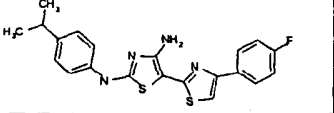
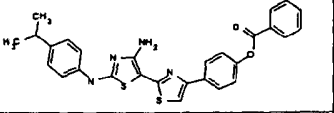
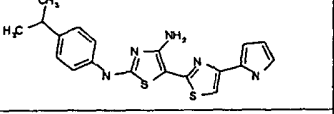
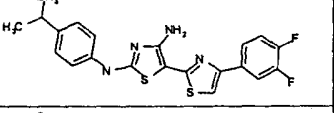
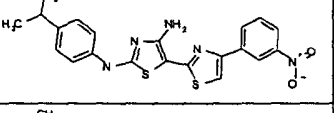
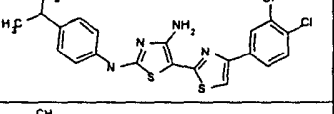
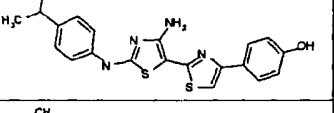
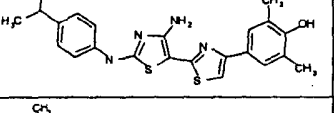
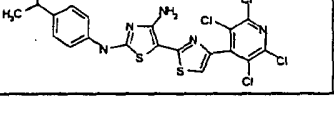
Tabuľka C

EXAMPLES	VEG F ^a	CHK1 ^b	CDK2 ^c	CDK4 ^d
	28	31.6	23.8	62.7
	-2	10.7	17.2	51.2
	50	27.4	17.5	76.5
	25	9.2	26	84.7

-245-

	7	23.5	14.2	71.5
	3	-7.9	15.1	49.7
	-13	15.6	6.3	53.3
	-2	0.8	14.2	55.9
	-10	1.8	-22.6	38.2
	-2	-0.2	10.8	53.1
	12	-5.2	12.2	79.4
	19	4.7	27.8	60.9
	9	-5.7	15	28.7
	16	32.2	17.7	63
	-4	6	17.8	35.6
	-7	9	11.7	9.1
	-9	3.2	9.6	0.7

-246-

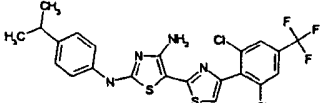
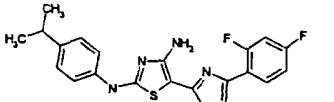
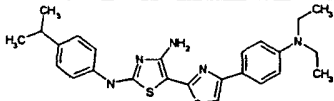
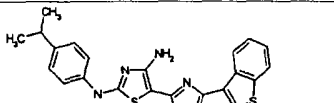
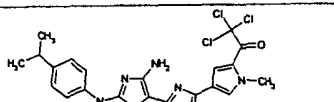
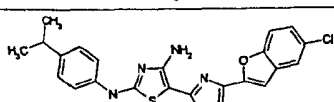
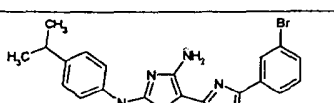
	7	7.1	5.9	58.4
	23	21.4	25.7	81.4
	5	-0.9	11.1	49.8
	14	23.8	22	50.6
	48	39.8	16.1	80.7
	4	7.5	7.3	45.9
	22	17.6	19	53.3
	5	10.9	21.2	39.5
	2	7.2	24.7	35.3
	4	0.3	10.4	-7.9
	49	25	10.5	77
	45	5.1	14.1	74.6
	30	19.3	12.5	72.7

-244-

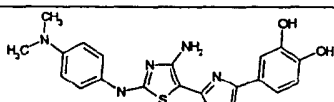
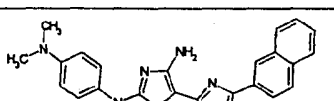
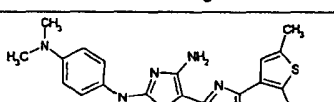
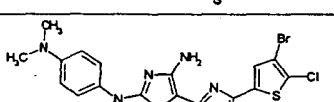
	14	-2.5	23.3	50
	33	13	21.8	61.8
	5	8.8	21.7	48
	-4	4	23.3	-42.5
	51	38.9	31.8	72.8
	39	18.9	-4.3	75.5
	47	32.3	38.6	79.6
	12	14.2	38.3	79
	42	17.8	31	79.9
	19	11.6	5.2	74.4
	-4	3.7	8.7	48.3
	21	20.9	29.1	59.5
	7	-4.2	4.8	56.1

	13	6.5	6.2	61.4
	15	14.1	26	85.1
	5	-4.7	4	2.4
	-6	7.9	20.9	46.8
	22	0.2	18.5	59.4
	10	3.8	16	49.3
	26	26	29.2	81.6
	59	34.9	39.9	84.7
	13	-4.7	2.4	50.4
	18	22.8	28.2	88.6
	-5	-9	18.5	-26.5
	-14	0.7	3.6	10.3
	14	-12.8	6.6	44.3

- 249 -

	31	14.8	26	86.2
	46	19.7	30.6	91.5
	9	-5.3	12.2	73
	25	-4.3	9.3	72
	-3	0.7	10.1	37.8
	-11	3.4	17	33.2
	5	12	14.6	48.1

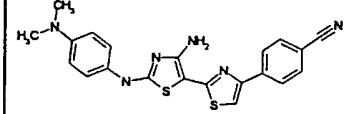
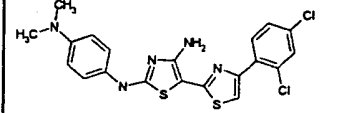
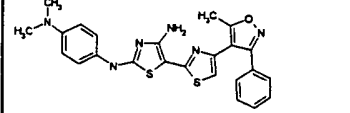
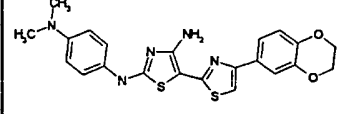
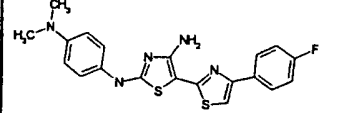
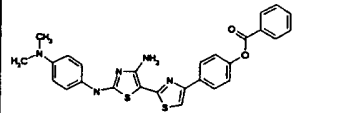
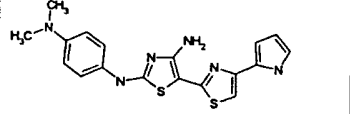
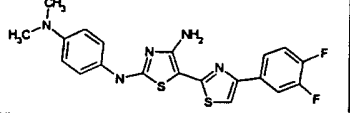
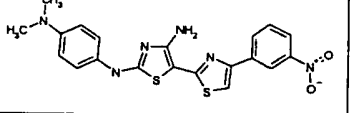
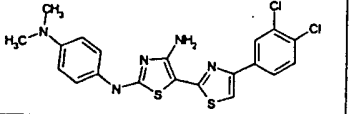
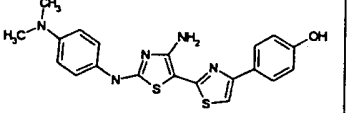
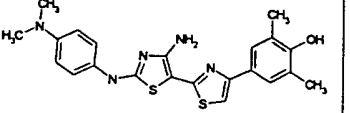
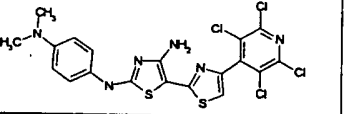
Tabul'ka D

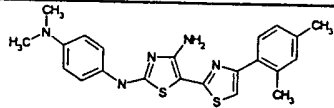
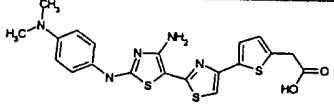
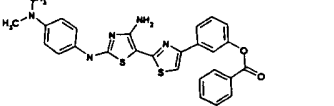
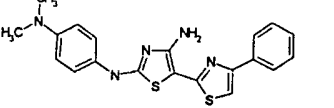
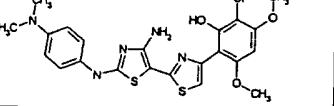
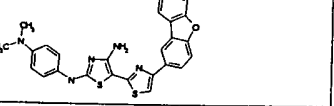
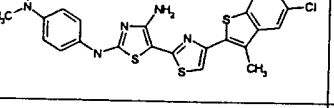
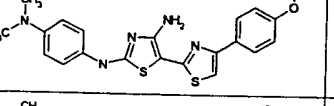
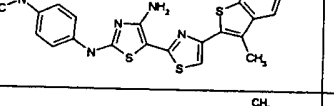
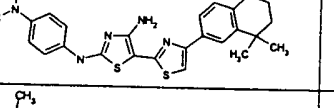
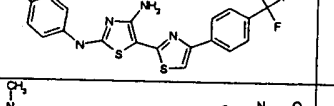
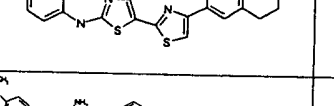
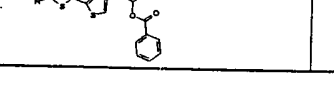
EXAMPLES	VEG F ^a	CHK1 ^b	CDK2 ^c	CDK4 ^d
	34	46.5	16.8	53
	5	19.6	26.9	45.5
	32	43.9	24	64.1
	18	22.8	17.6	69.1

-20-

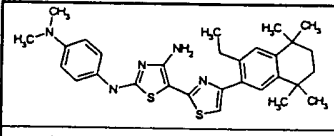
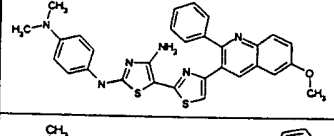
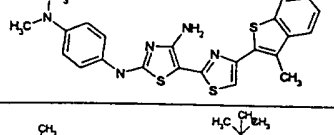
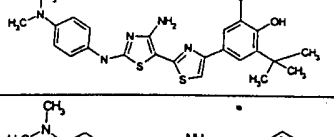
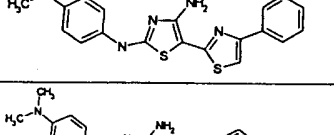
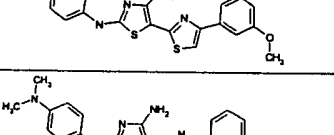
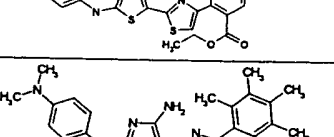
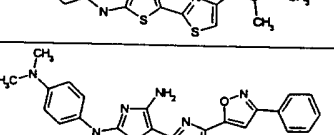
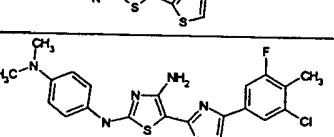
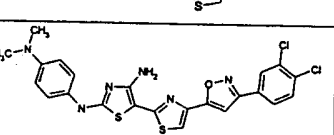
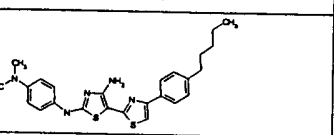
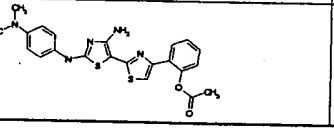
	-2	16	4.1	59.8
	5	-7.6	17.7	35.6
	0	14.8	-6.4	8.7
	16	15.2	17.7	61.6
	1	3.1	6.7	35.4
	10	2.5	11.2	36.5
	13	14.1	15.6	68.7
	13	2.7	6.1	19.1
	9	-4.5	13.4	33.7
	17	39.5	8.3	46.2
	8	17.8	22.1	50.4
	2	16.6	11.7	15.2
	-12	5	14.5	-12.6

- 251 -

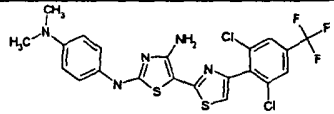
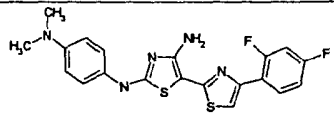
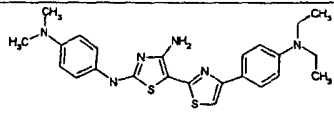
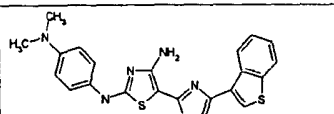
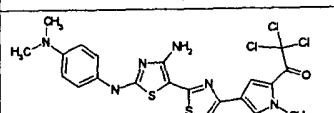
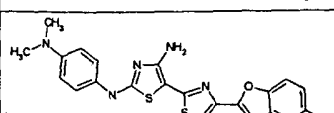
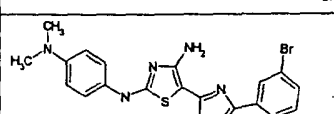
	11	8.2	14.3	36.4
	19	26.9	17.3	76.1
	25	8.1	8.3	59.8
	16	40.8	5	56.5
	41	41.7	34.8	56
	-4	5.5	8.7	49.4
	28	32.5	31.7	63.6
	8	4.2	3.3	8.1
	6	13.8	17.1	27
	0	5.1	9.2	-6.5
	46	47.1	26.6	66.8
	24	27.2	29.8	52.4
	35	41.4	33.3	64.4

	21	-0.9	16.1	23.3
	28	38.1	6.3	69.4
	16	23.3	0.6	57.5
	17	13.1	17.2	-48.3
	36	41.1	24.1	69.3
	27	29.3	38.3	63.5
	31	41.9	17.1	64.3
	23	34.8	29.8	83
	29	26.8	37.3	65.1
	18	32.9	3.1	74.4
	5	13.1	33.4	60.3
	20	32.7	-2.5	43.7
	23	9.8	27.1	48.5

- 253 -

	17	18.8	20.5	70.9
	14	26	24.6	81.8
	26	3.2	23.3	12.1
	6	37.1	18.3	73.2
	30	17.5	19.7	65.1
	10	7.8	16.3	-20.3
	25	38.5	19.8	45.9
	33	37	33.9	62.7
	5	0.8	24	29.6
	9	27	8.2	76.5
	1	-2.8	12.6	-17.5
	-8	9.5	-6	36.2
	24	-4.6	27.8	48.5

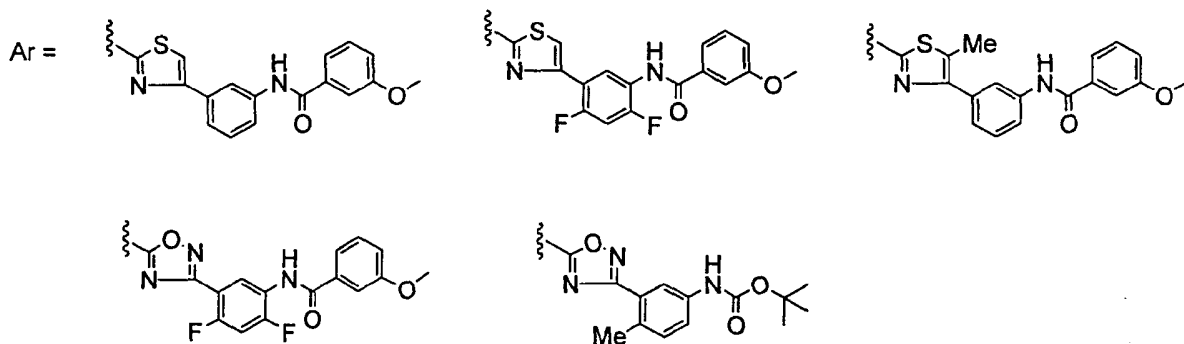
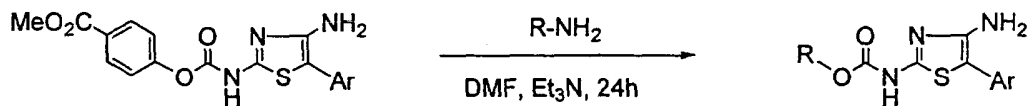
- 254 -

	26	37.5	29.1	82.6
	34	25.2	20.3	64.3
	16	17.4	14.6	57.8
	22	12.6	23.5	57.7
	3	5.2	36.7	45.2
	-3	7.6	16.9	29.6
	17	14.2	29	30.1
a. % Inhibition at 20 μ M				
b. % Inhibition at 20 μ M				
c. % Inhibition at 1.0 μ M				
d. % Inhibition at 1.0 μ M				

% Inhibition = % inhibícia

Kombinatoriálna procedúra pre syntézu funkčných tiazolových derivátov a inhibície HUVEC Proliferácie

5



Roztok 263 amínov (1.5 μmol), a Et_3N (0.1393 μL , 1.0 μmol), rozpustených DMF

- 10 (15 μL), sa distribuovalo do jamiek 96-jamkovej platne. V prípadoch kde sa amín použil ako hydrochloridová soľ, sa dotal ďalší Et_3N (0.4179 μL , 3.0 μmol), aby libroval voľnú bázu. Každá jamka sa spracovávala s roztokom p-karboxy fenol karbamátu (0.5395 mg, 1.0 μmol) rozpusteným v DMF (30 μL), potom sa pretrepávalo počas 24h pri izbovej teplote. Hrubá reakčná zmes sa koncentrovala použitím GeneVacTM aparátu, a potom sa
- 15 vymyla pomocou DMSO na finálnu koncentráciu 10 mM, čo dalo príklad ukázaný v Tabuľke E.

Tabul'ka E

Inhibition of HUVEC Proliferation		
MOLSTRUCTURE	% inhibition @ 10 nM	% inhibition @ 50 nM
	28	62
	7	126
	.5	33
	-38	39
	-13	29
	-3	3
	19	83
	25	18
	46	87
	28	123

2011

0125-0024

-257-

Inhibition of HUVEC Proliferation = Inhibícia proliferácie HEVEC

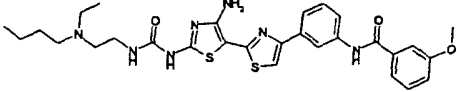
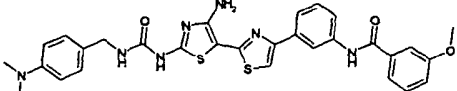
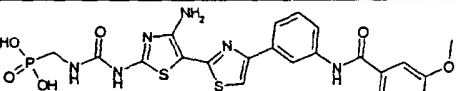
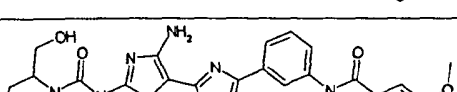
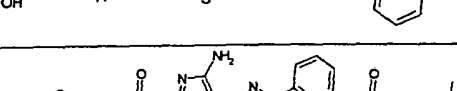
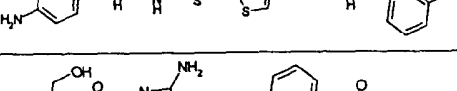
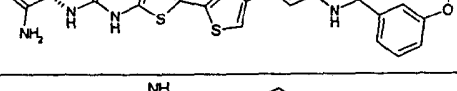
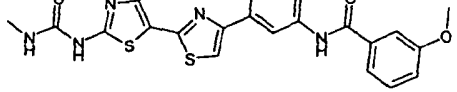
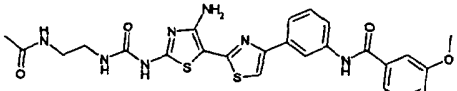
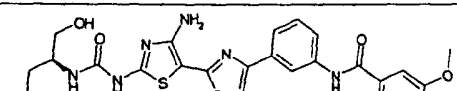
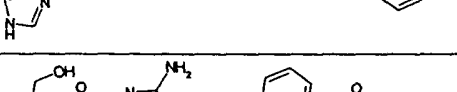
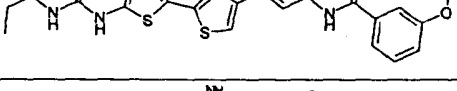
Molstructure = Molekulárna štruktúra

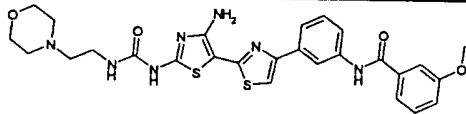
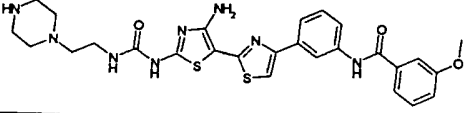
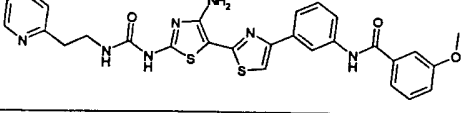
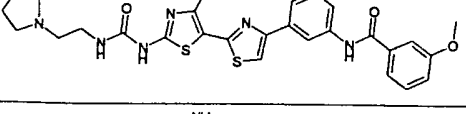
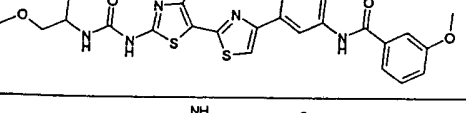
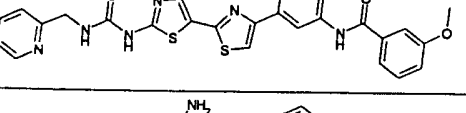
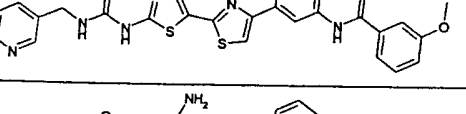
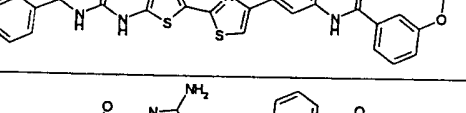
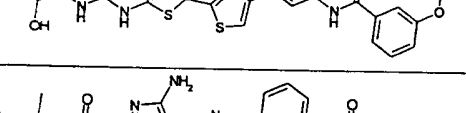
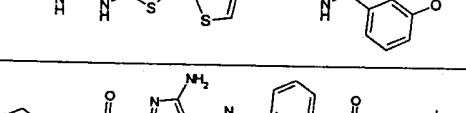
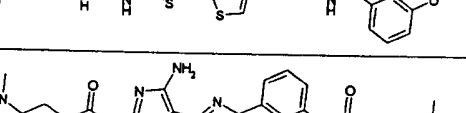
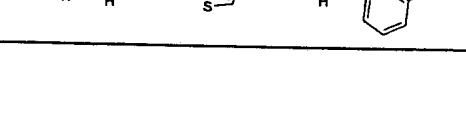
% inhibition = % inhibícia

- 258 -

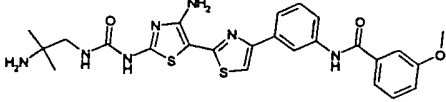
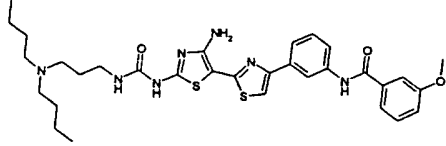
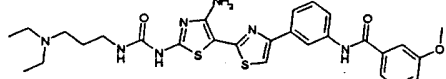
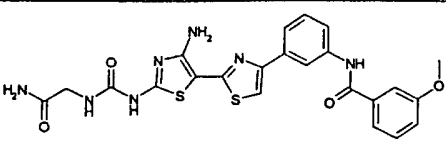
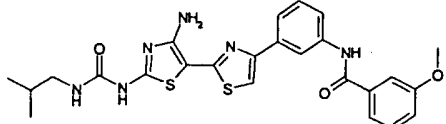
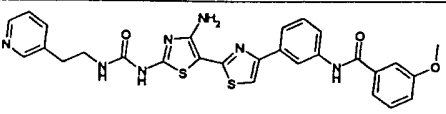
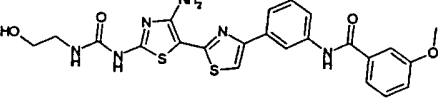
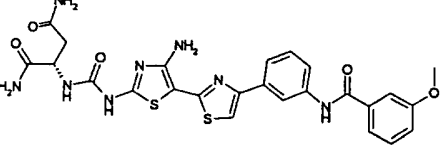
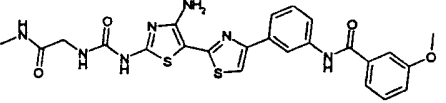
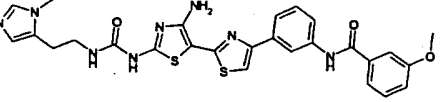
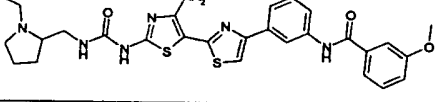
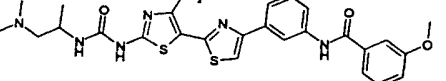
	39	0
	22	25
	-11	114
	-18	55
	-22	23
	-25	36
	-6	21
	-1	8
	25	32
	20	15
	9	39
	34	49

-259-

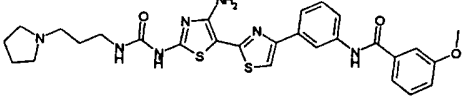
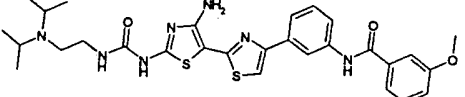
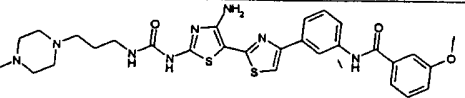
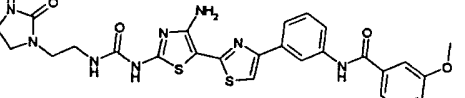
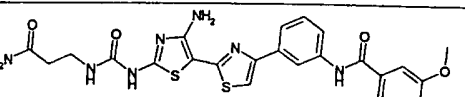
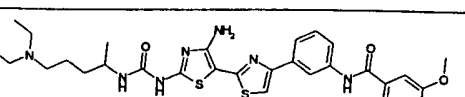
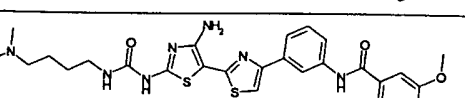
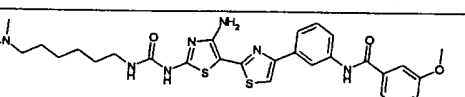
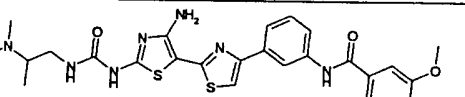
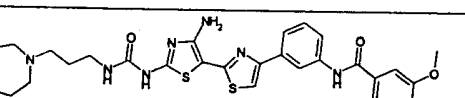
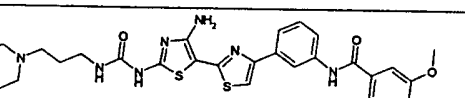
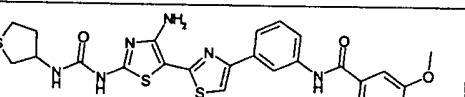
	1	10
	19	67
	-8	38
	-17	52
	4	35
	5	24
	15	115
	20	77
	16	19
	13	62
	23	24
	13	92

	1	121
	4	39
	-2	128
	7	17
	8	42
	-5	103
	3	105
	-2	116
	-3	42
	44	72
	-8	15
	-11	46

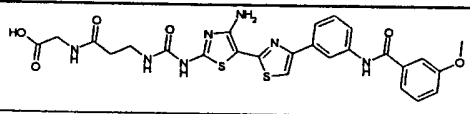
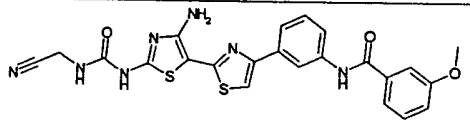
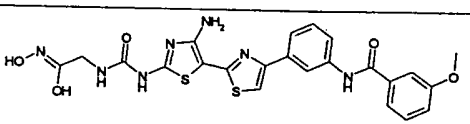
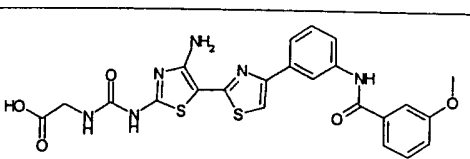
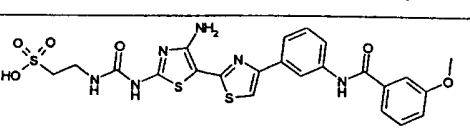
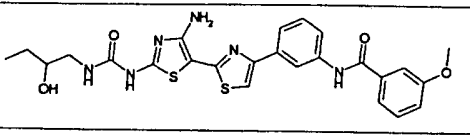
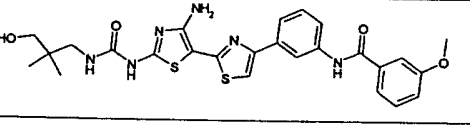
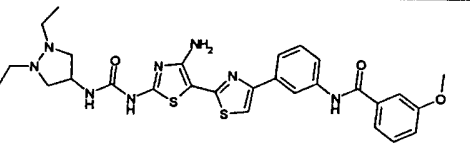
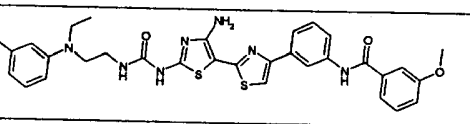
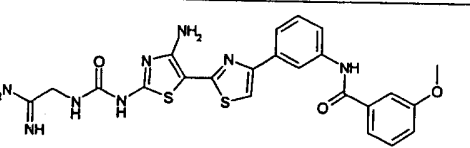
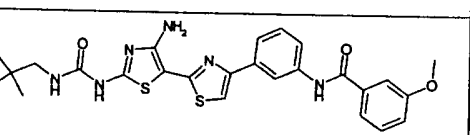
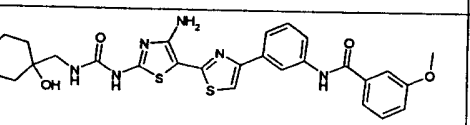
- 261 -

	14	3
	-5	62
	-7	45
	12	25
	-1	-23
	35	97
	38	No data
	19	23
	42	23
	-15	15
	-29	108
	12	28

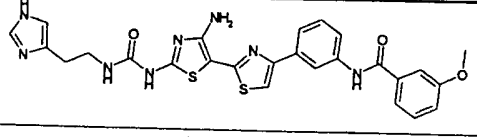
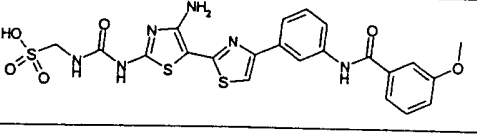
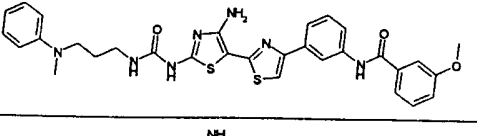
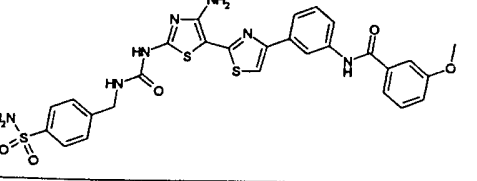
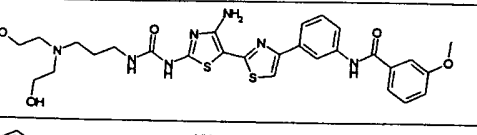
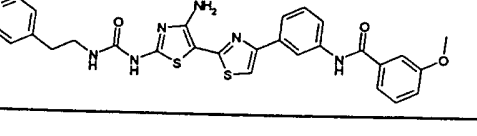
- 262 -

	1	101
	-2	22
	-9	67
	0	35
	30	1
	7	68
	-2	71
	32	24
	-22	-3
	2	117
	15	49
	9	86

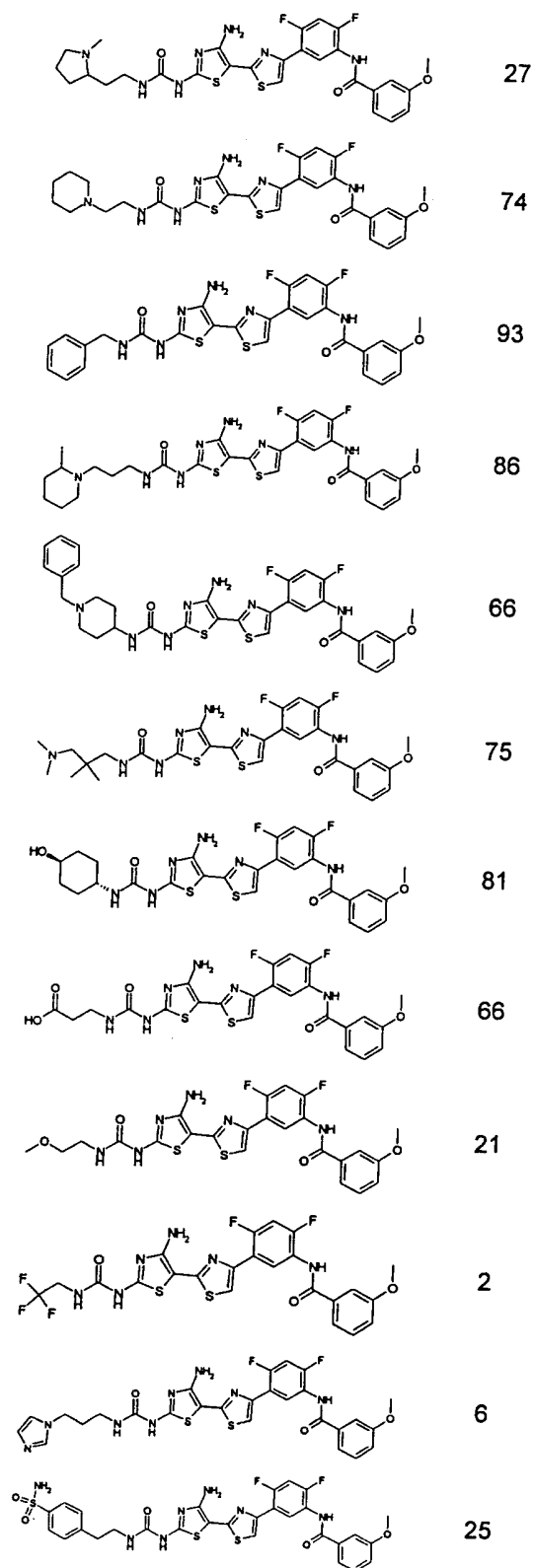
-263-

	-34	7
	-3	3
	-1	37
	42	52
	45	46
	30	135
	7	88
	-24	45
	-10	125
	27	46
	44	34
	4	2

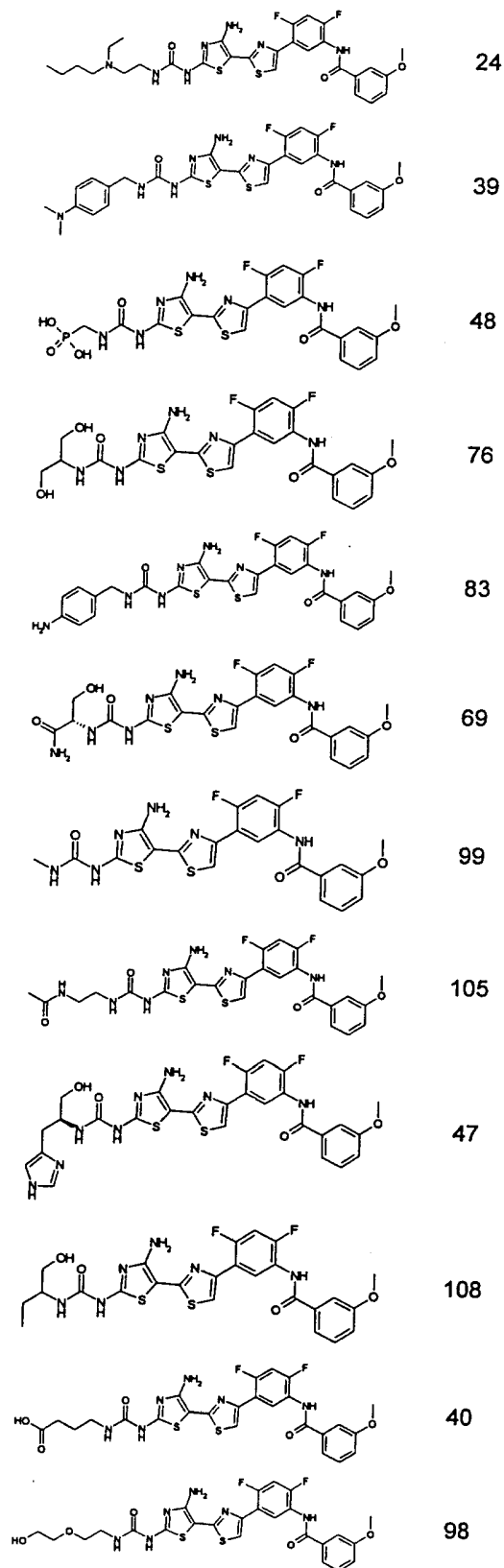
- 264 -

	1	-43
	-8	8
	17	98
	26	36
	2	65
	-5	97

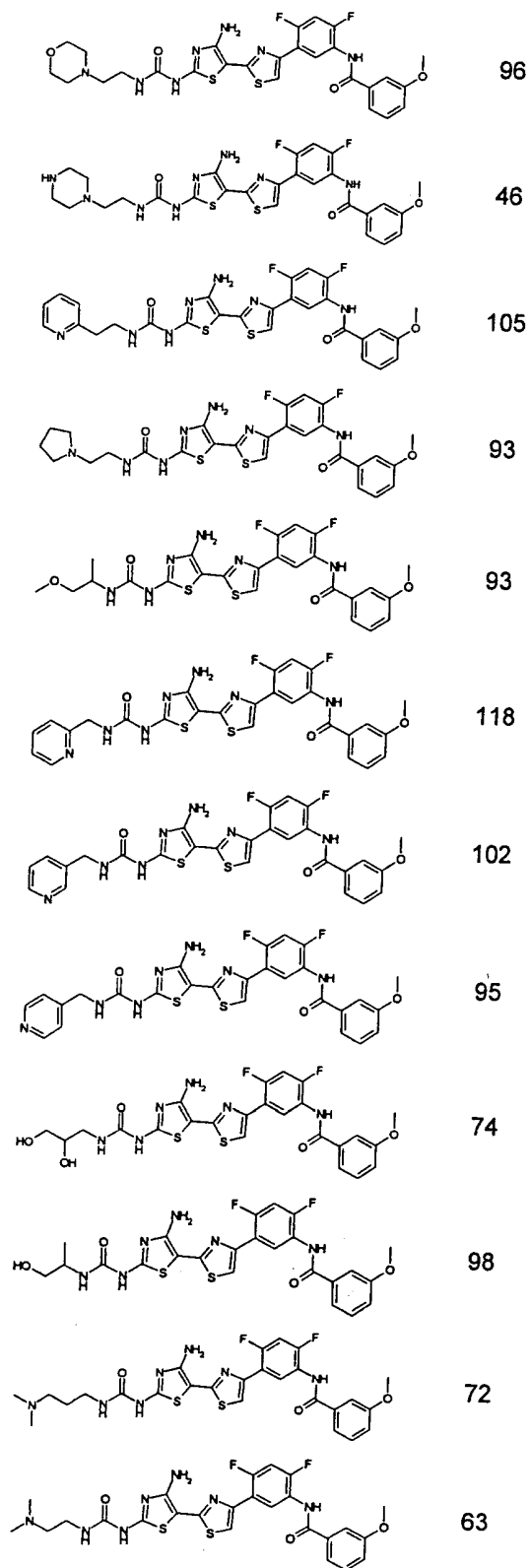
- 266 -

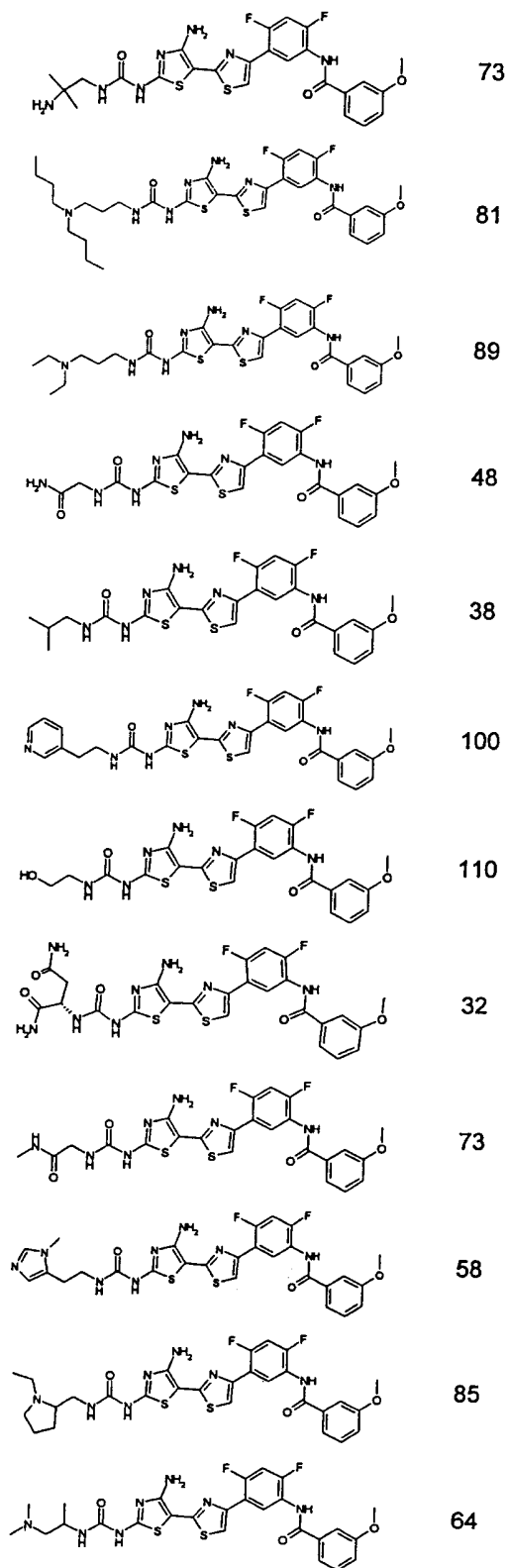


- 264 -

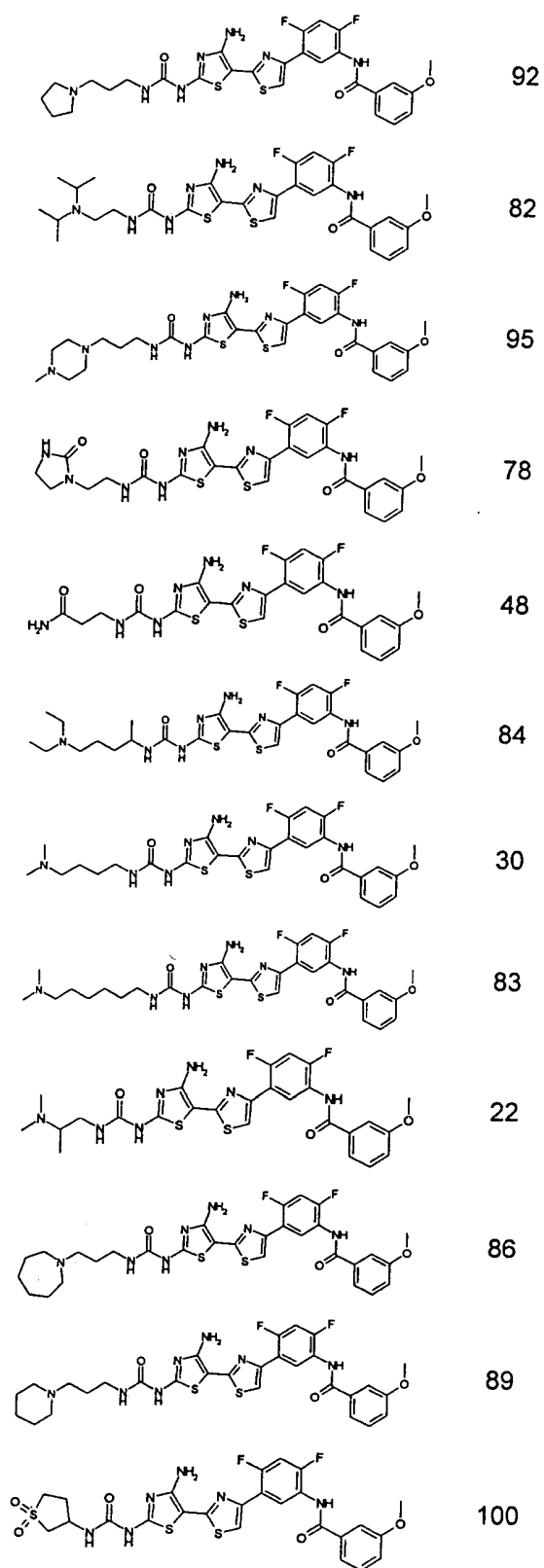


- 268 -

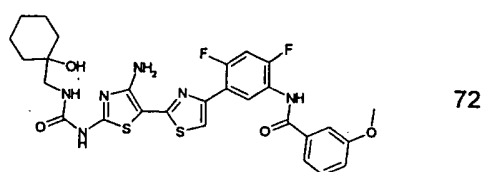
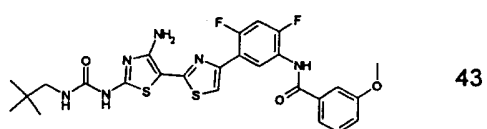
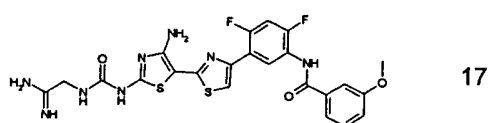
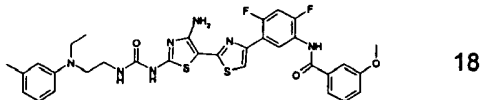
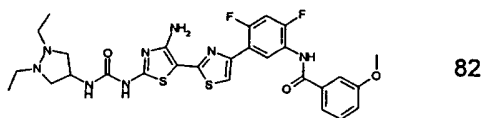
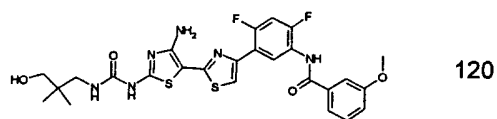
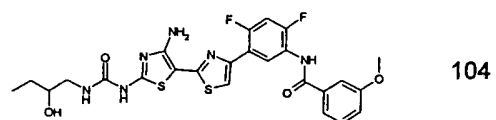
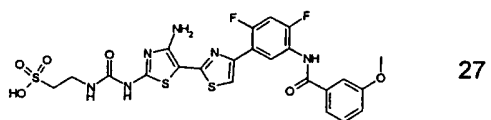
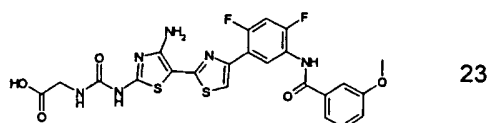
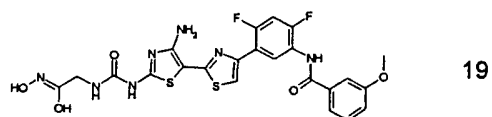
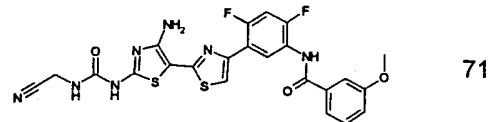
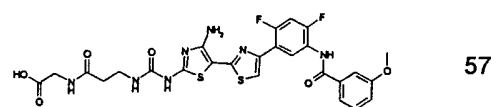




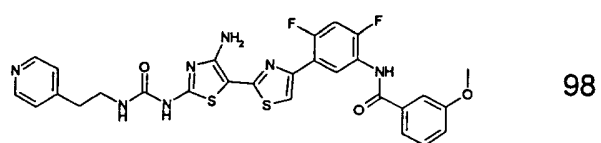
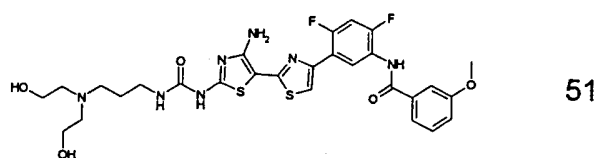
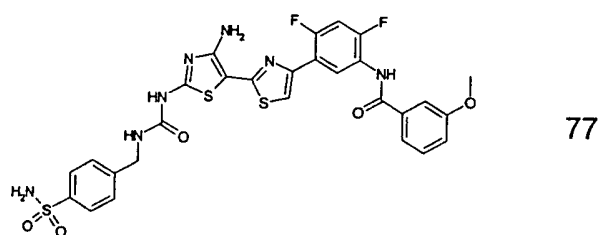
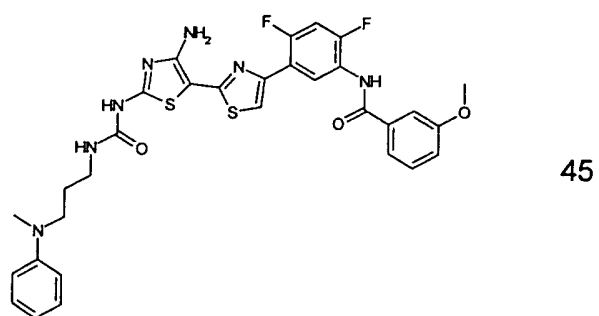
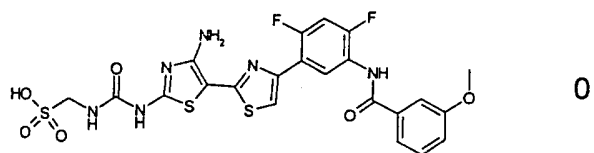
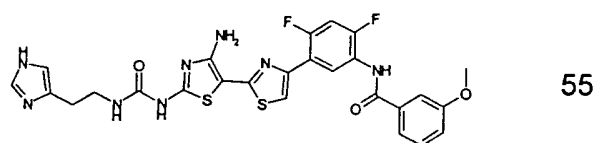
- 270 -



- 241 -

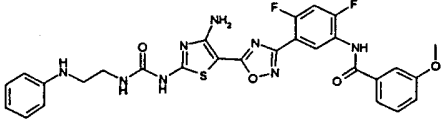
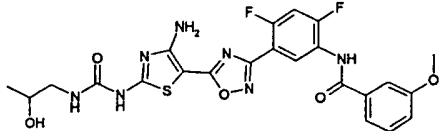
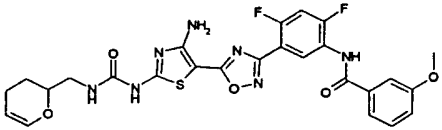
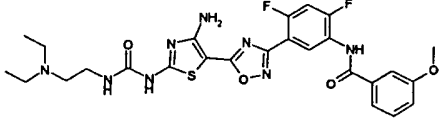
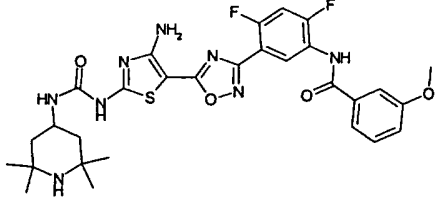
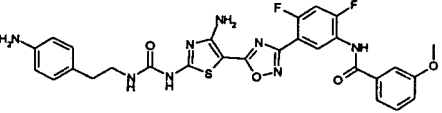
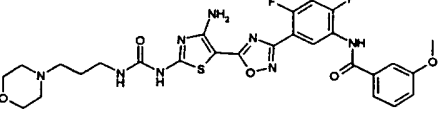
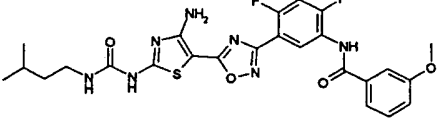
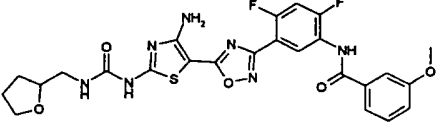
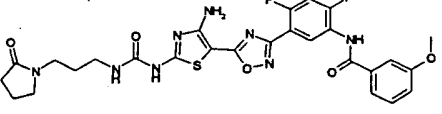


- 272 -

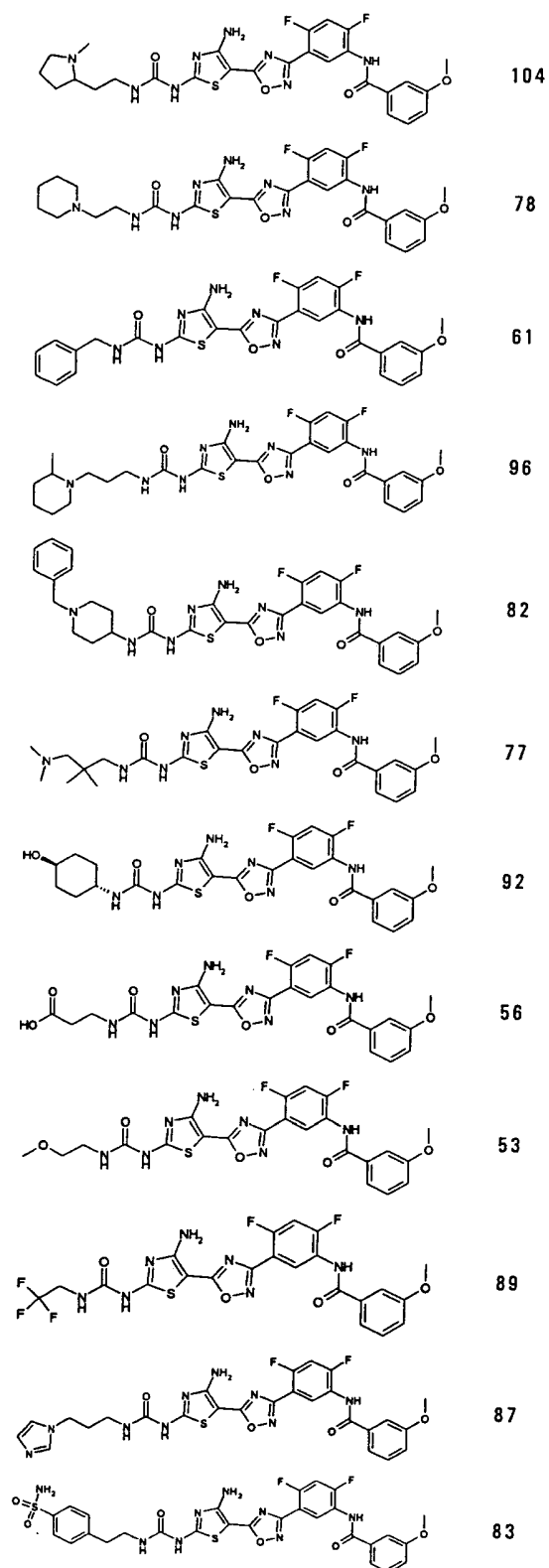


-273-

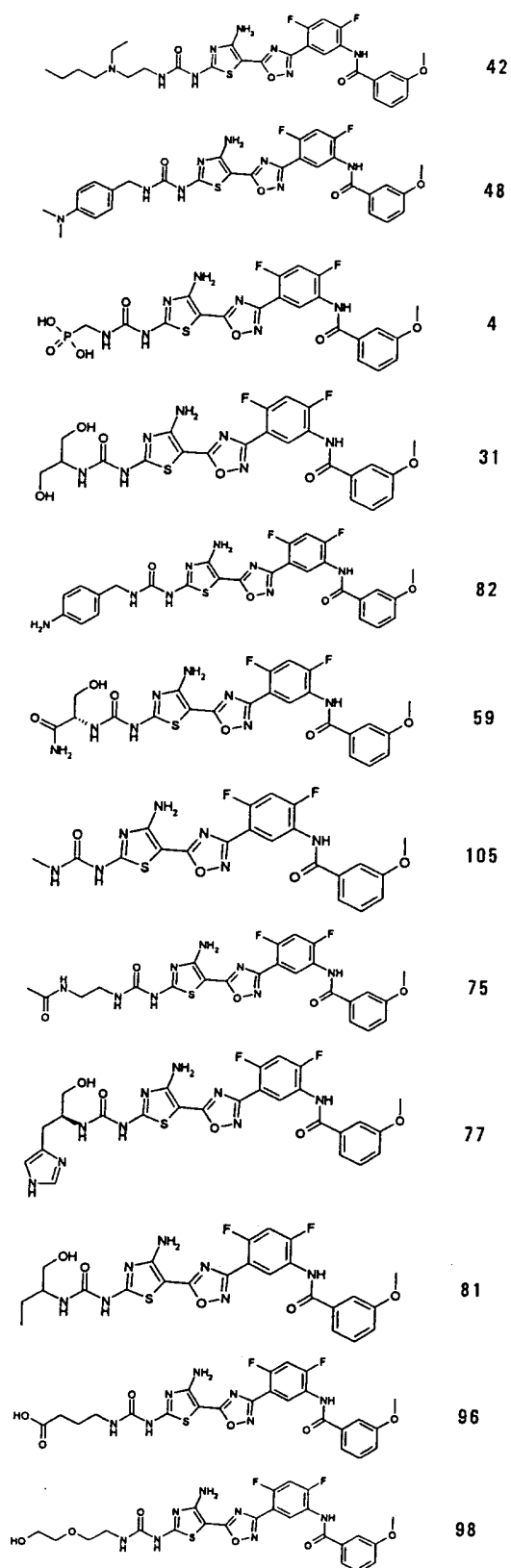
Inhibition of HUVEC Proliferation

MOLSTRUCTURE	inhibition @ 50 nM
	89
	78
	93
	82
	99
	88
	80
	96
	107
	106

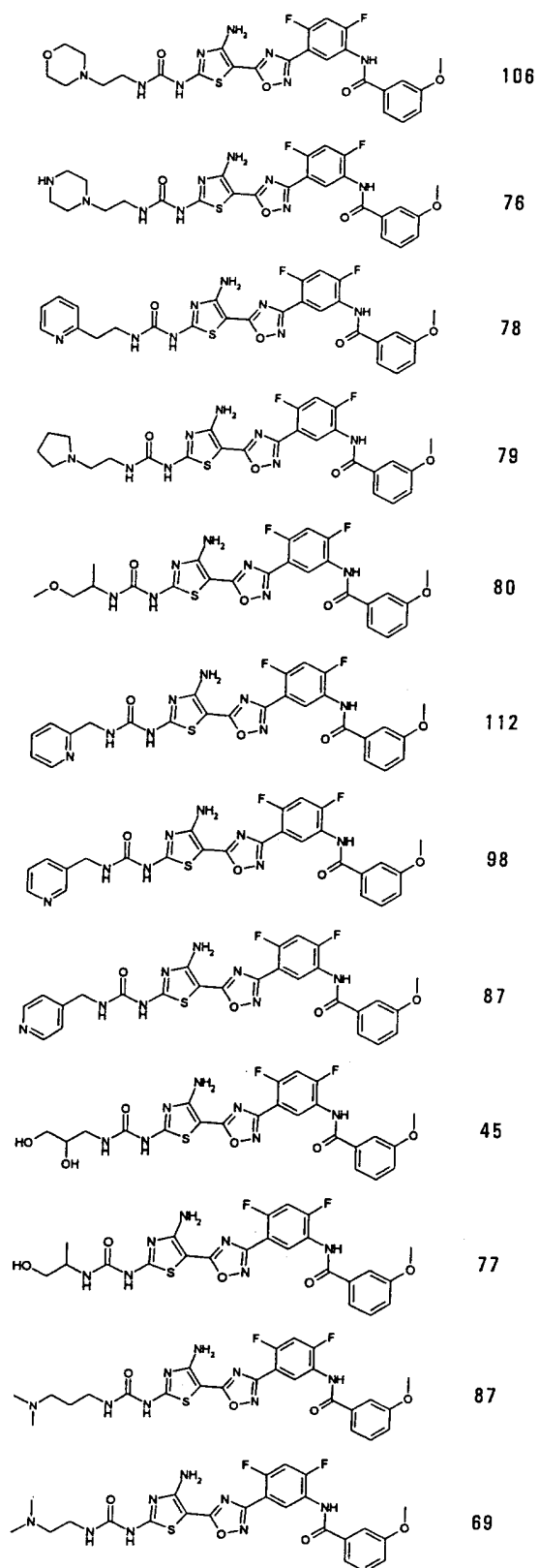
- 274 -



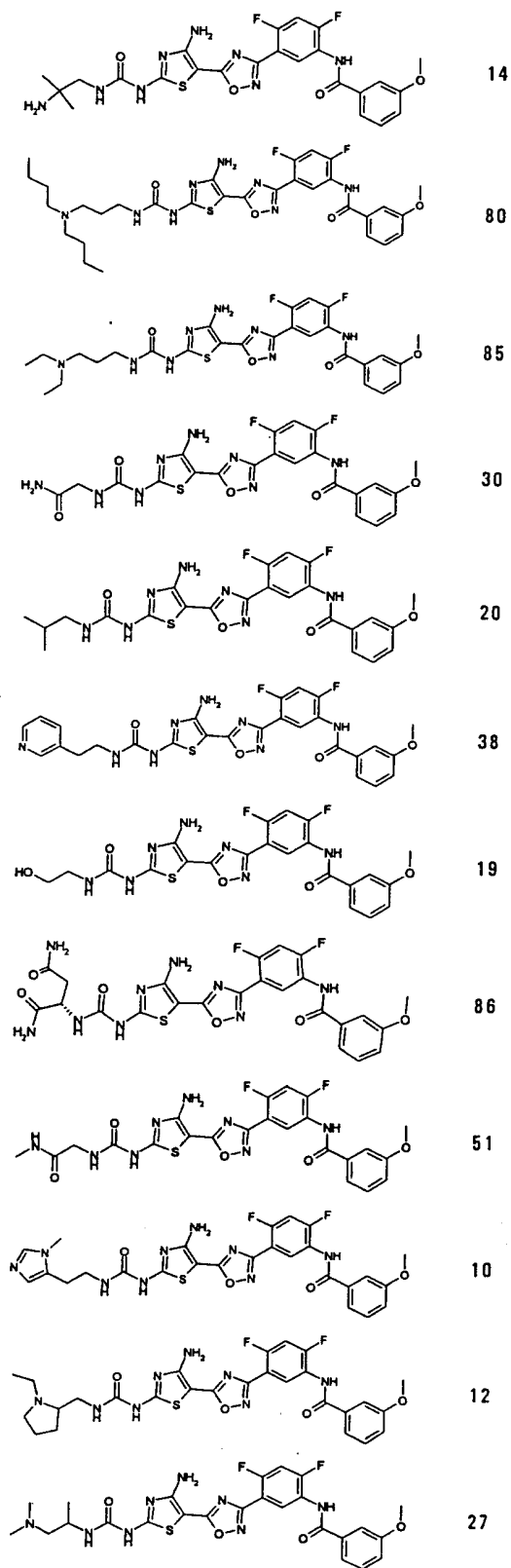
- 275 -



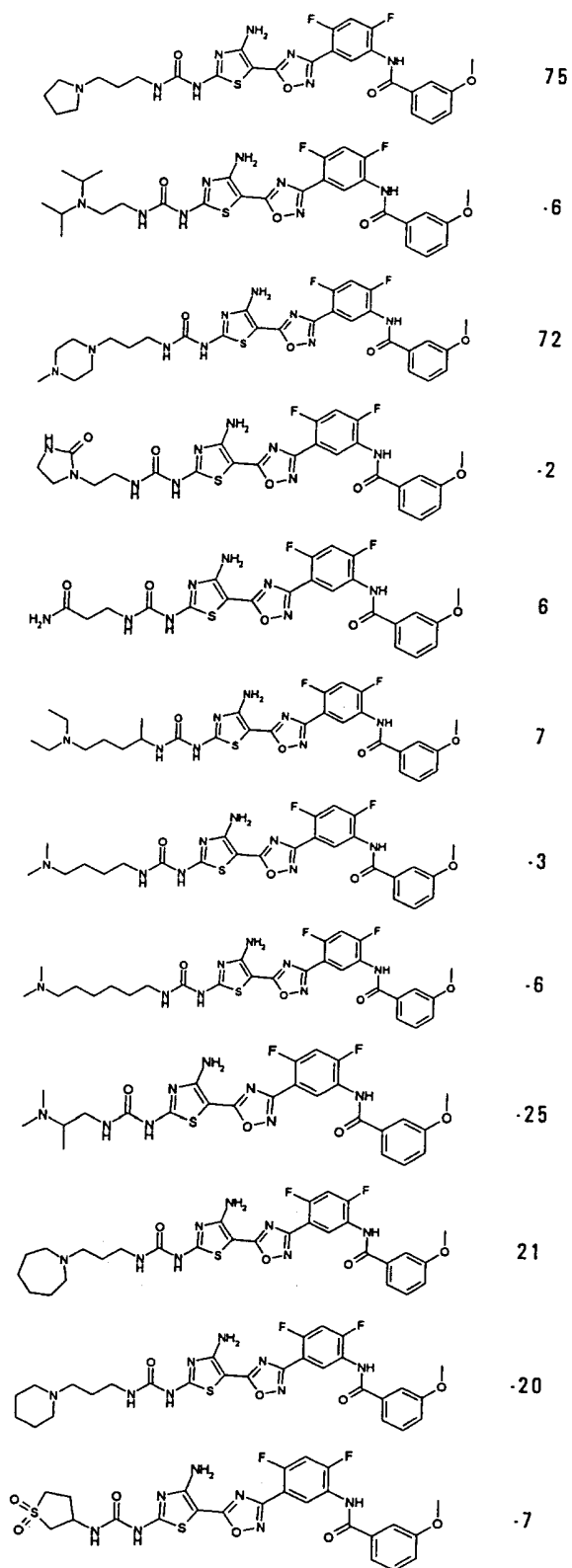
- 276 -



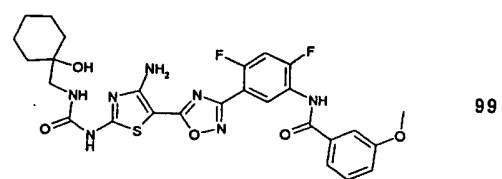
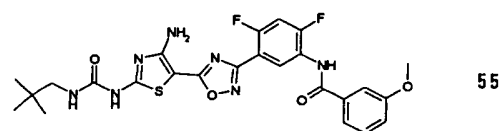
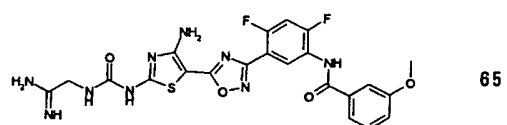
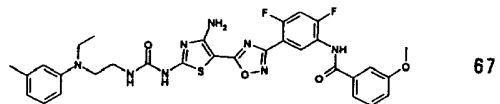
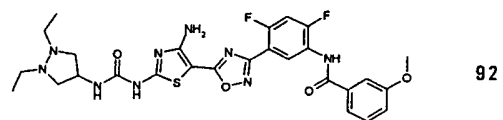
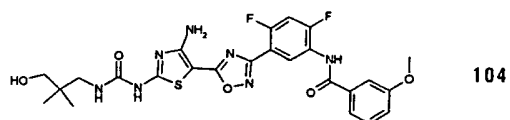
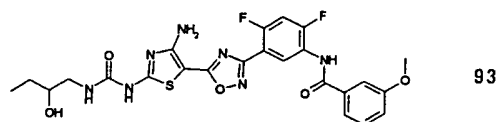
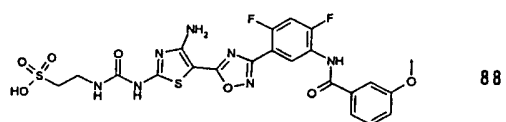
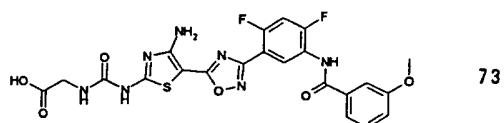
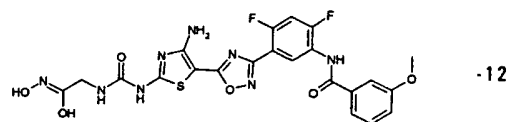
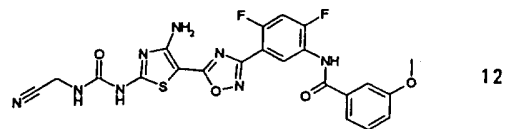
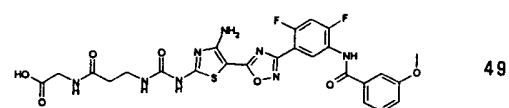
- 277 -



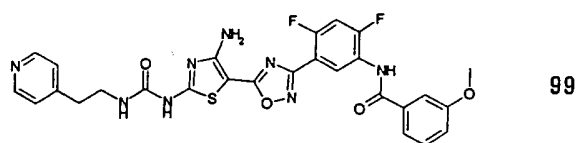
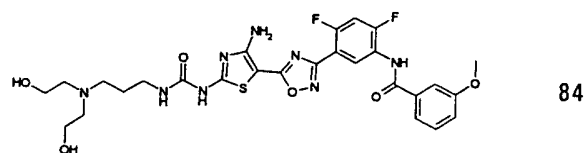
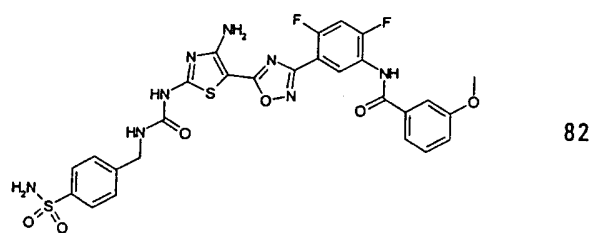
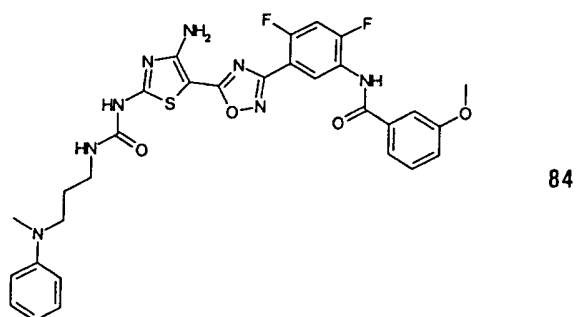
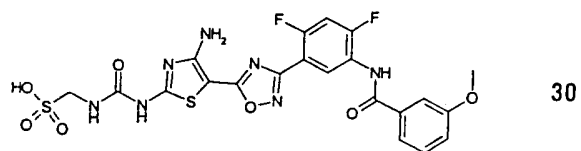
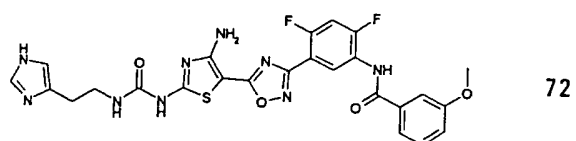
- 278 -

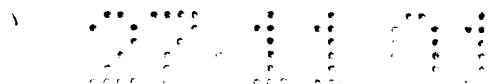


- 279 -



- 290 -





0125-0024

-281-

Kombinačný proces pri príkladoch v tabuľke I

0.1 M roztok kyseliny, aminová matrica, *o*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylurónium hexafluorofosfát a trietylamín sa pripravili oddelene v

nehydrogenovanom DMF. Do každej skúmavky v mriežke 8 x 11 kultúrnych skúmaviek

- 5 (10 x 75 mm) sa pridalo 110 μ L (0,011 mmol) odlišnej kyseliny. Do toho sa pridalo 100 μ L (0,01 mmol) roztok amínu, 110 μ L (0,011 mmol) roztok trietylamínu, po ňom 110 μ L (0,011 mmol) roztok *o*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-

tetrametyluróniumhexafluorofosfátu. Reakcia sa miešala v zahrievacom bloku pri teplote

60°C 6 hodín. Reakčná zmes sa premiestnila do 1 mL 96-jamkovej platne s použitím

- 10 tekutého prenášača. Rozpúšťadlá sa odstránili použitím aparátu SpeedVacTM a hrubá reakčná zmes sa znovu rozpustila v DMSO, čím vznikla teoretická koncentrácia 10 mM.

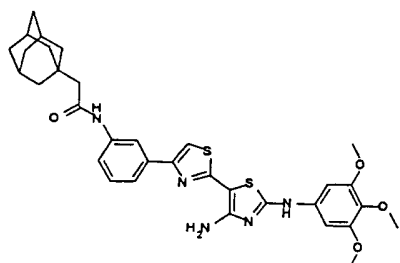
Skríningové výsledky sú v tabuľke I.

Tabuľka I

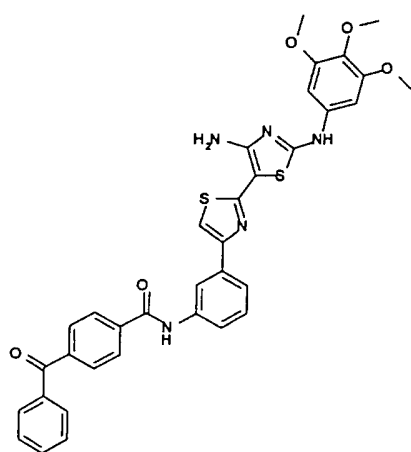
- 282 -

MOL>MOLSTRUCTURE

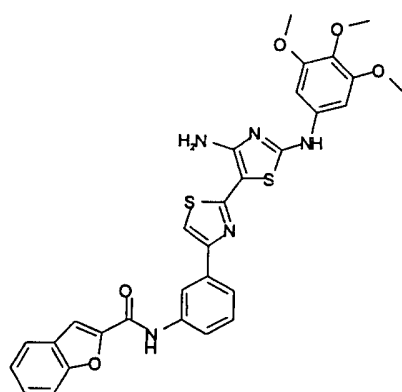
% inhibition @
150 nM



8

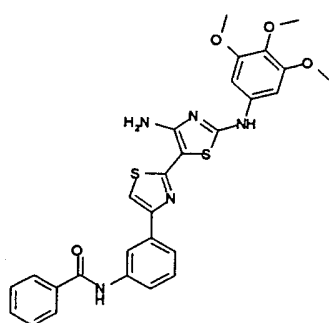


7

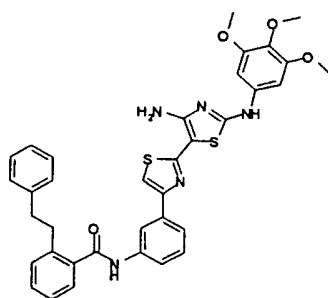


40

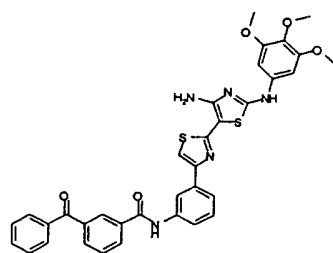
-283-



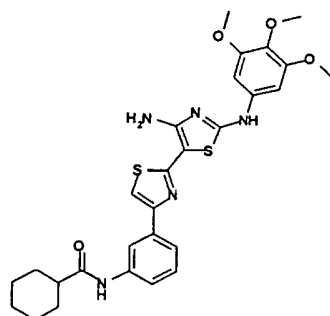
33



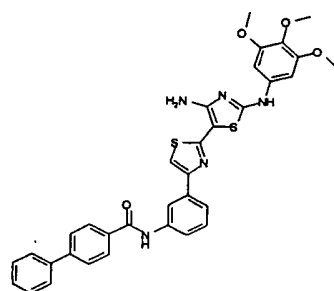
-14



-18

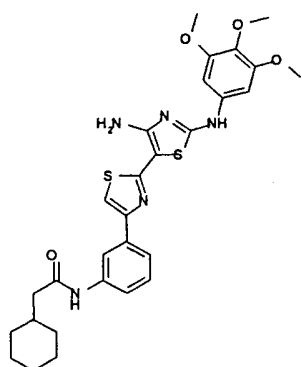


-24

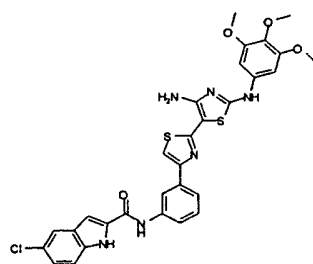


-32

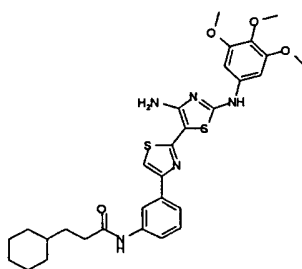
-284-



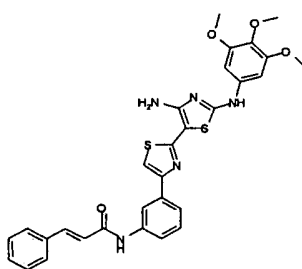
3



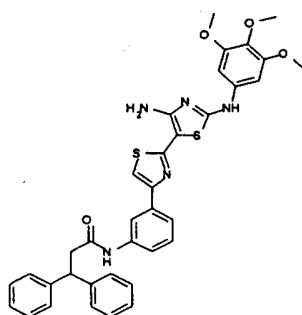
0



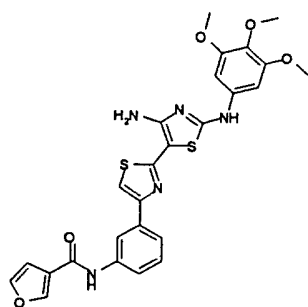
8



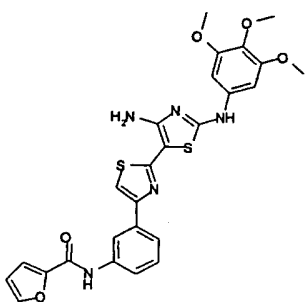
36



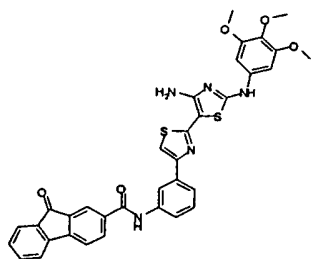
10



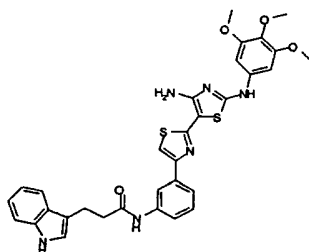
7



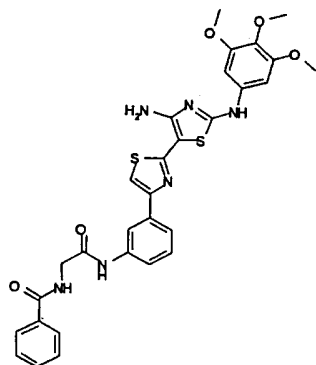
15



-4

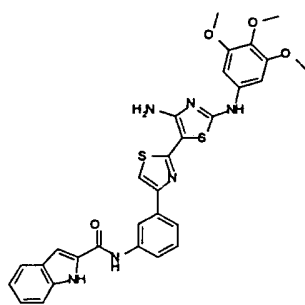


-4

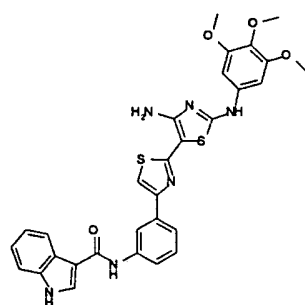


-26

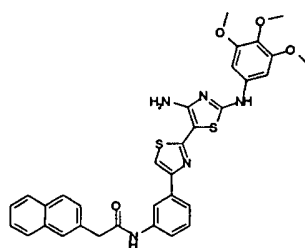
- 296 -



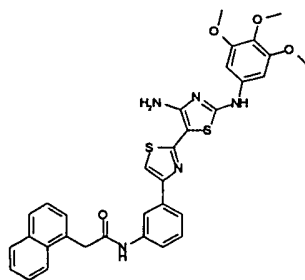
4



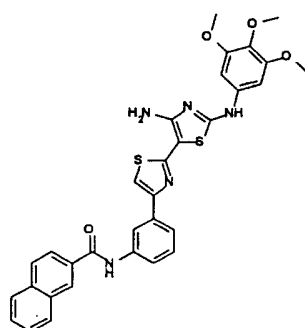
20



-7

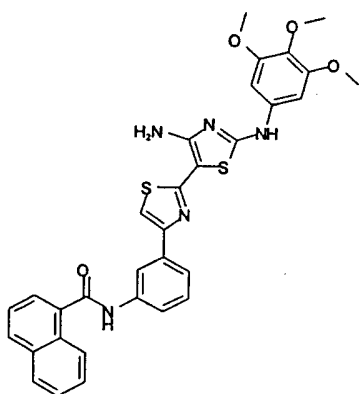


6

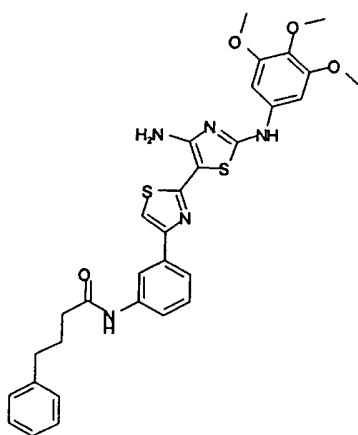


53

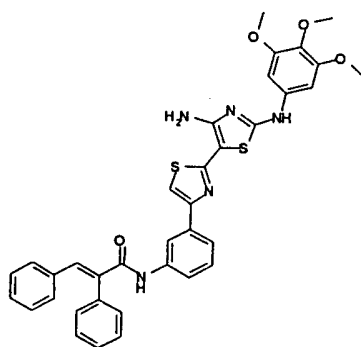
-287-



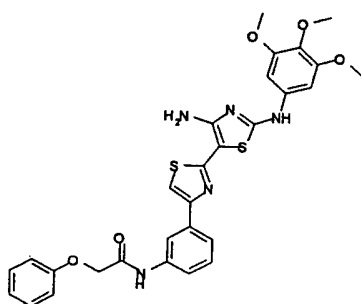
22



15

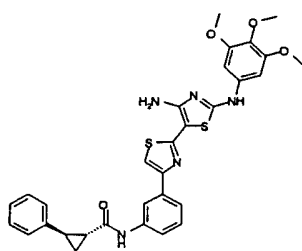


3

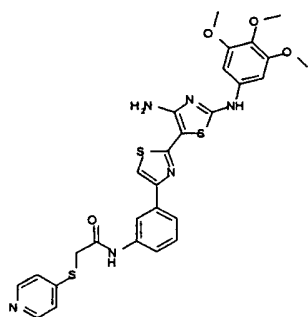


10

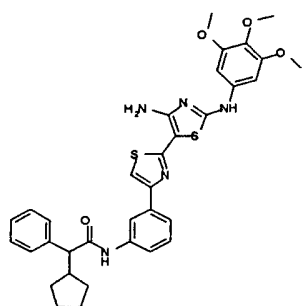
- 232 -



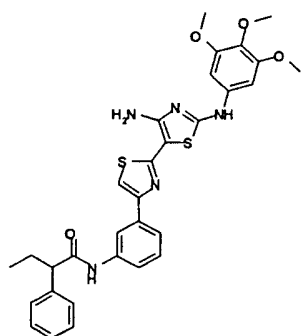
-4



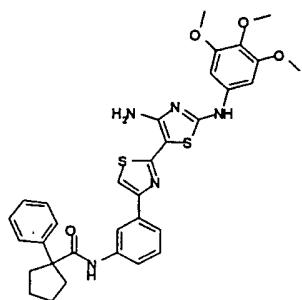
-34



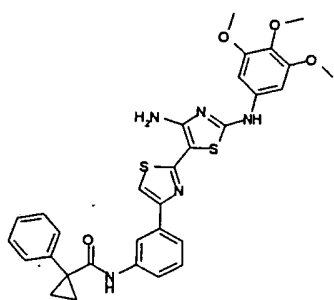
3



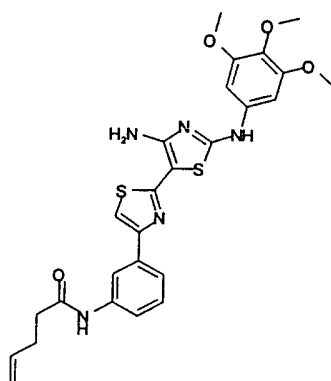
6



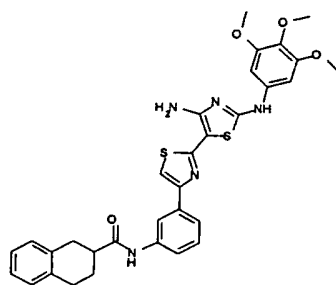
-10



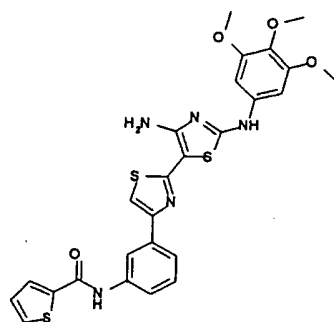
11



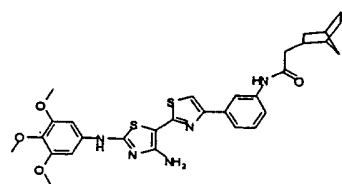
5



11

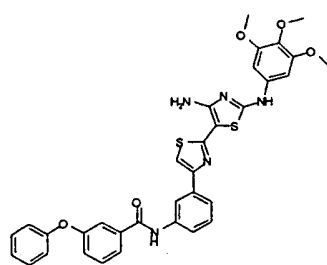


29

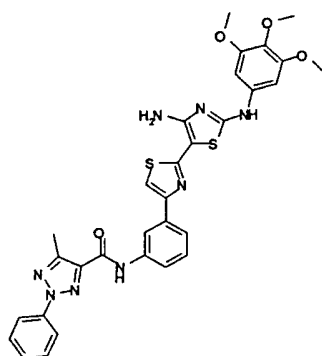


39

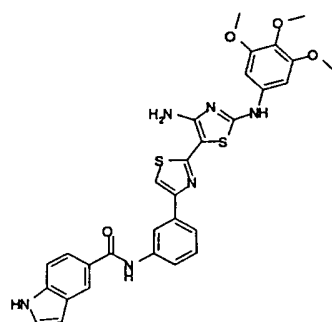
- 290 -



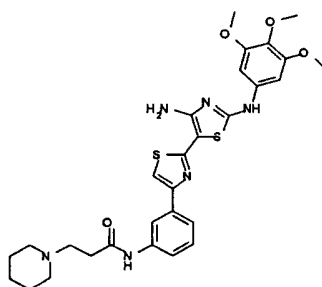
-3



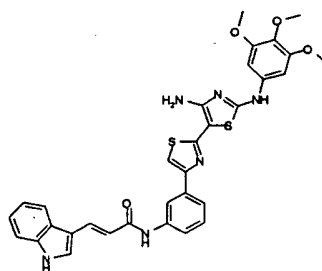
0



15

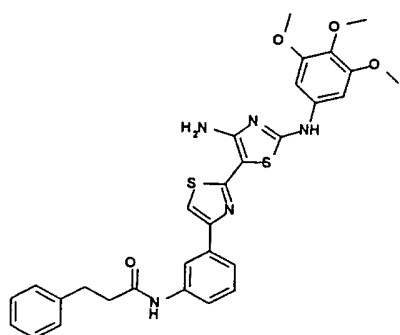


15

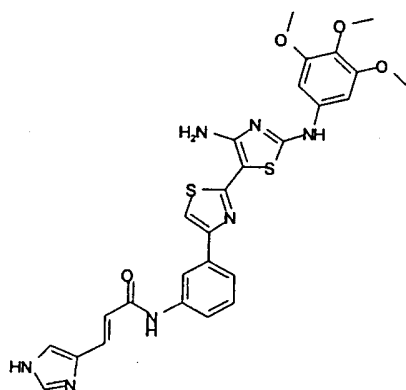


5

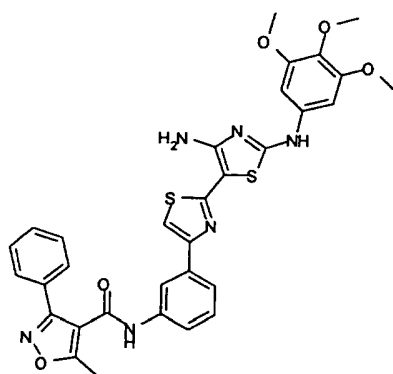
- 291 -



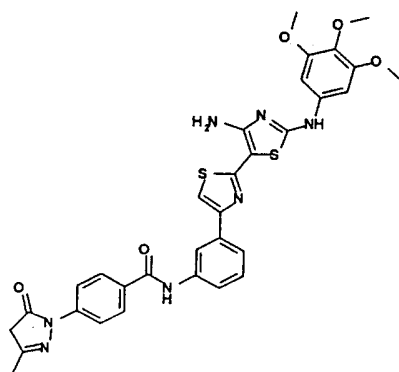
4



2

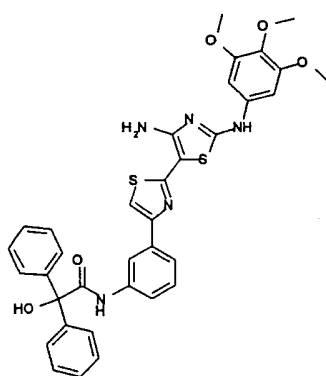


5

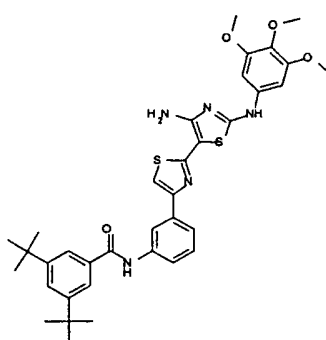


0

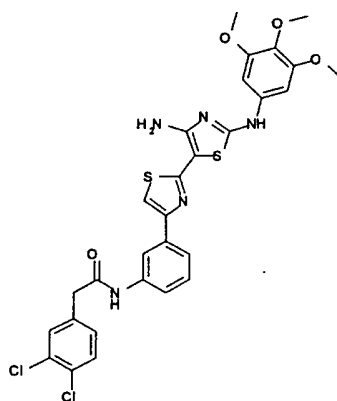
- 292 -



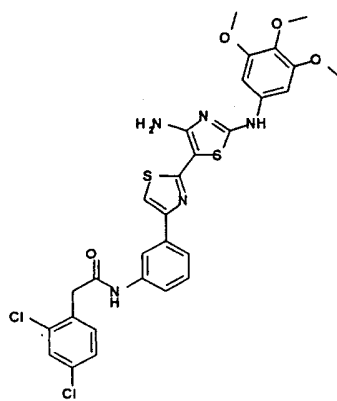
-8



-12

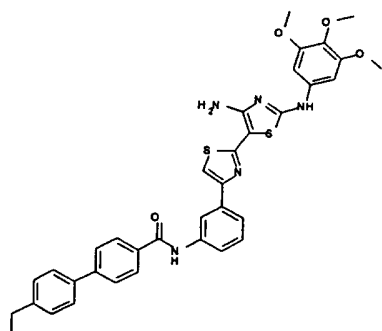


-5

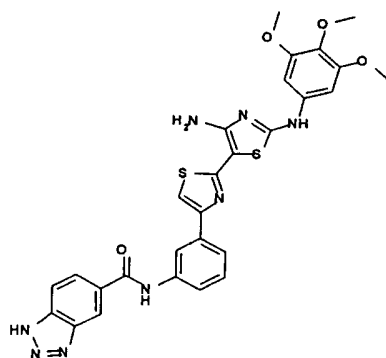


-20

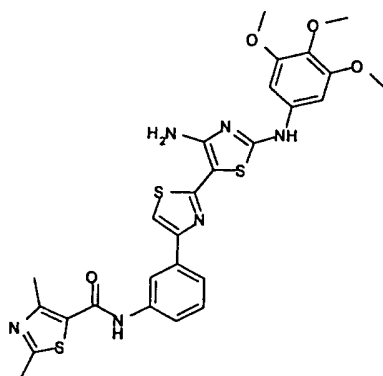
-293-



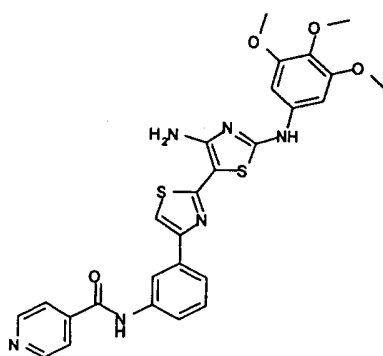
-7



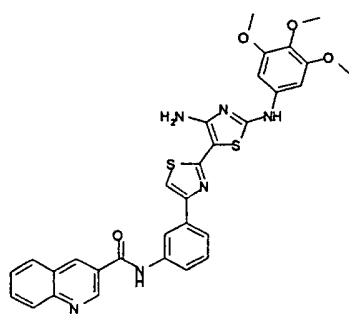
-8



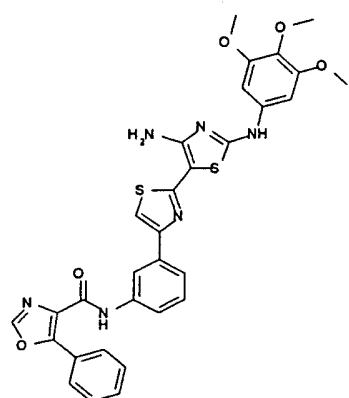
19



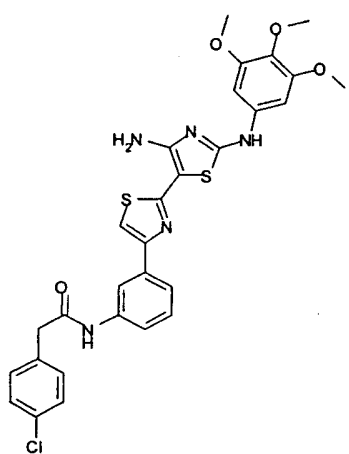
1



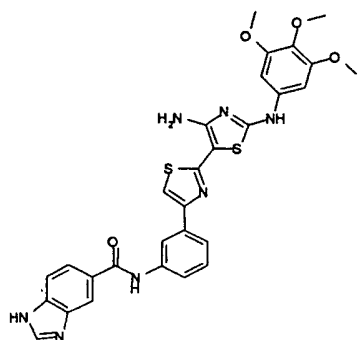
42



64

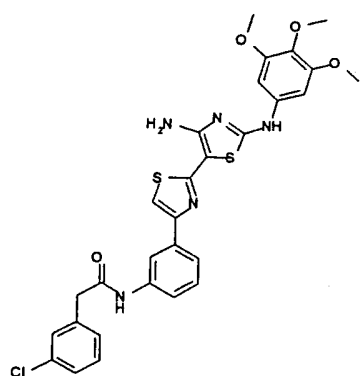


-7

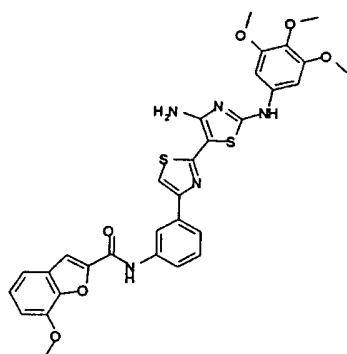


-30

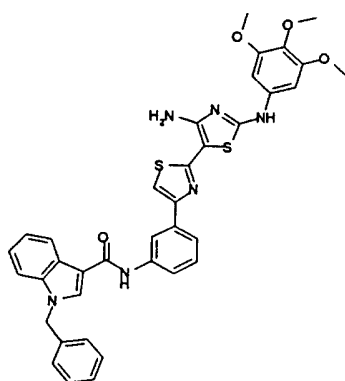
- 295 -



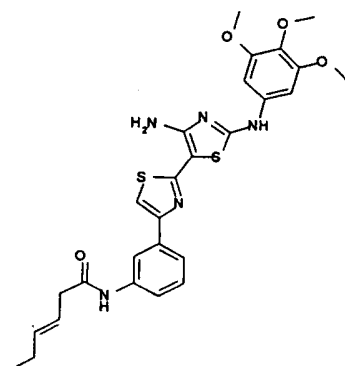
30



21

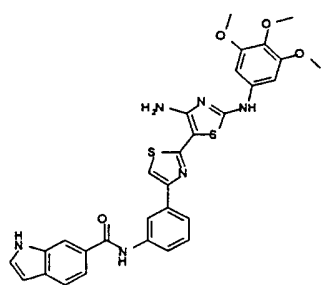


-11

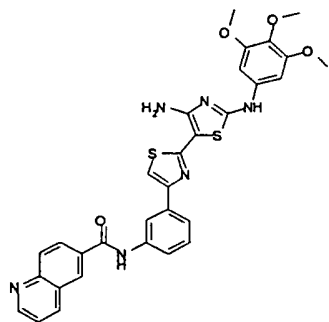


19

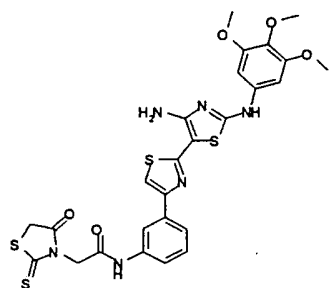
-296-



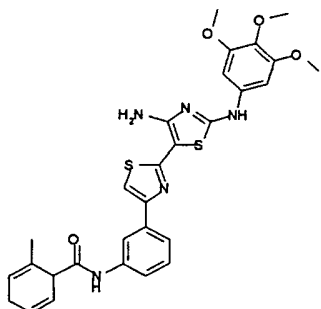
25



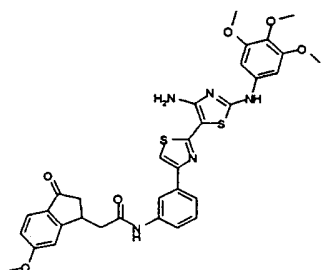
26



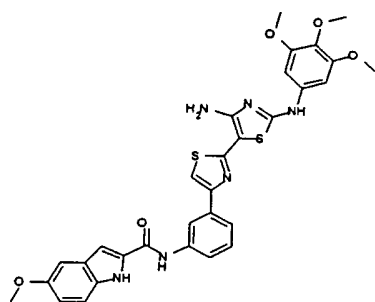
17



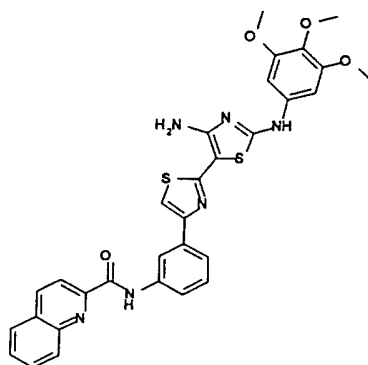
14



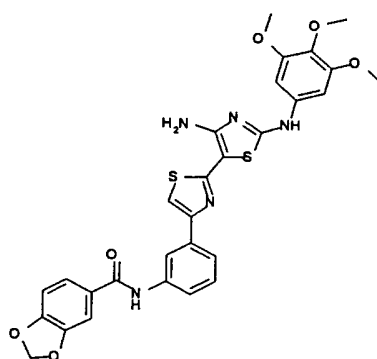
0



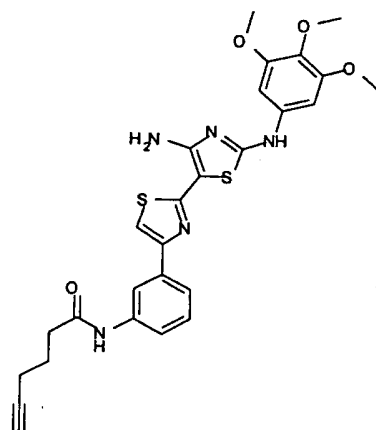
1



-11

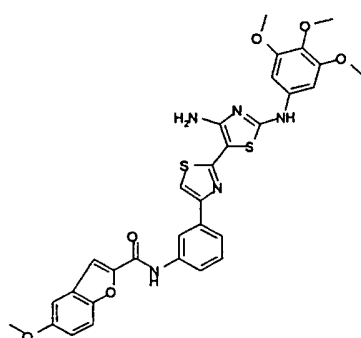


42

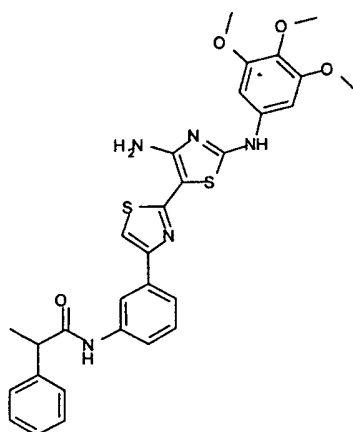


-14

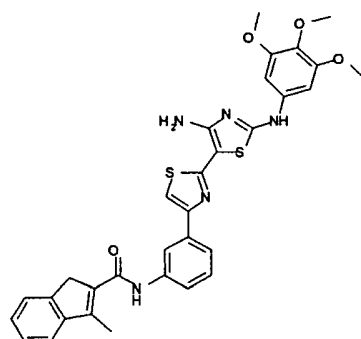
- 298 -



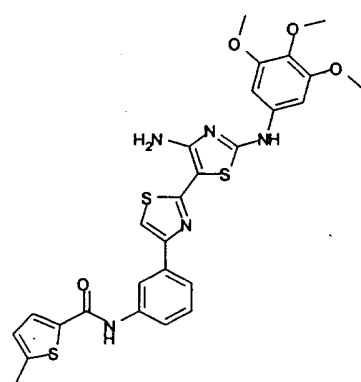
7



3

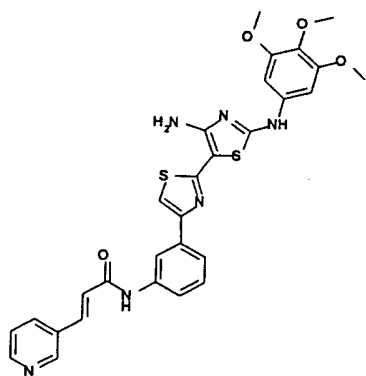


29

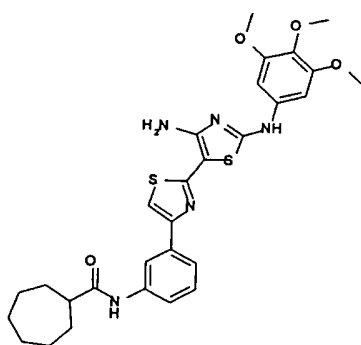


32

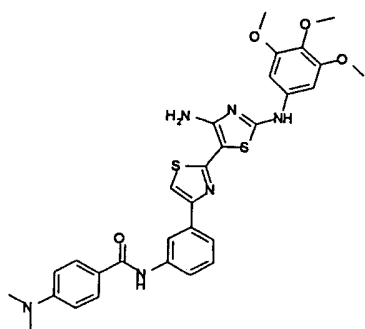
- 299 -



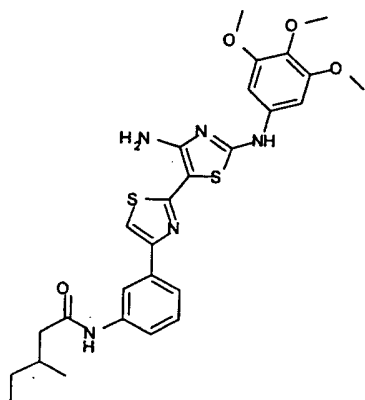
-13



13

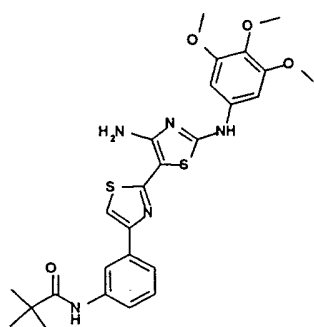


0

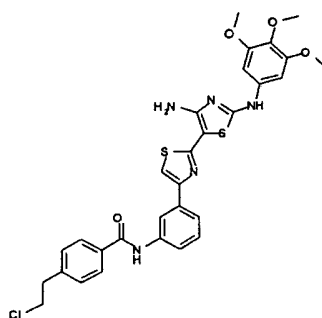


-3

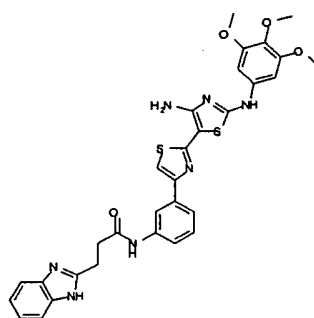
- 300 -



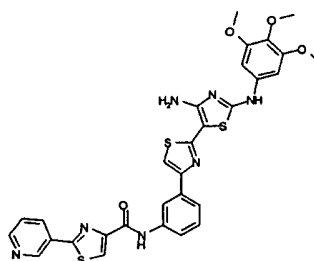
7



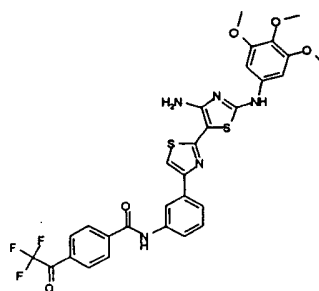
59



27

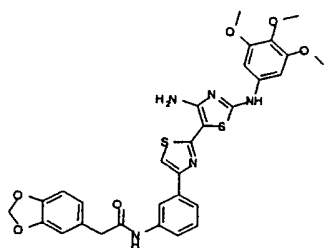


38

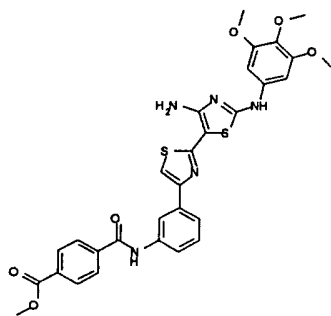


26

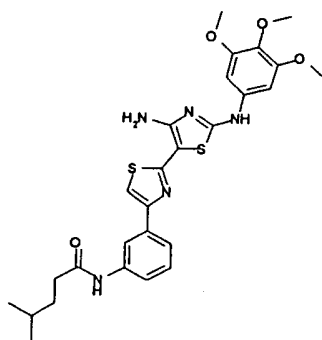
- 301 -



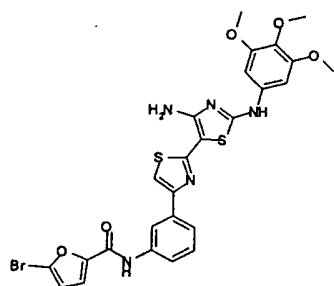
46



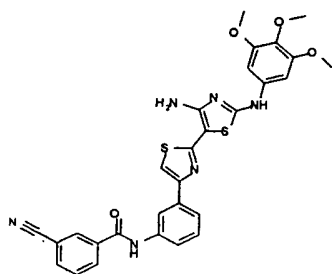
23



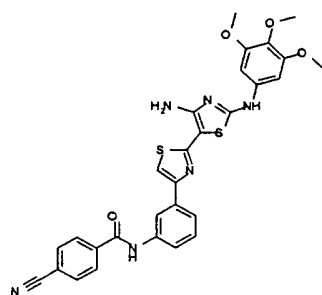
39



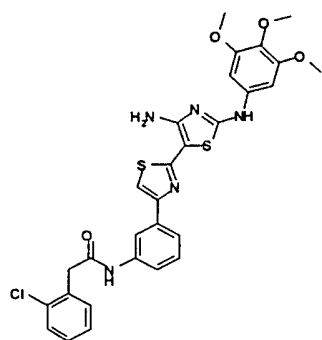
34



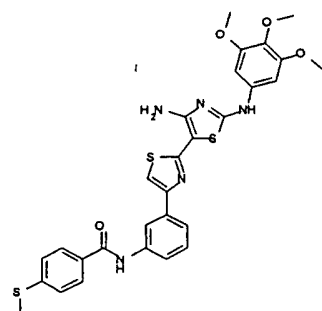
56



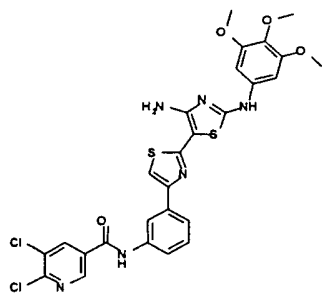
34



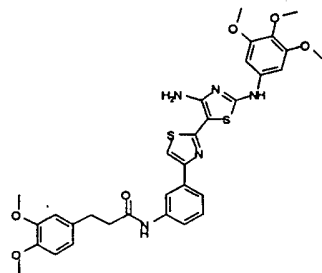
34



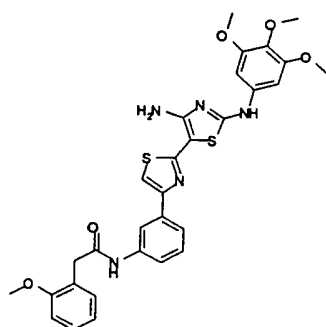
31



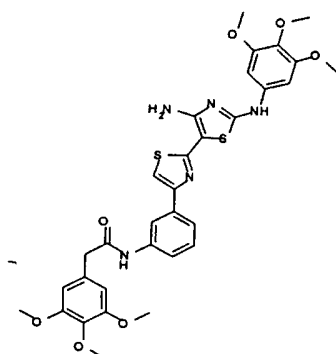
20



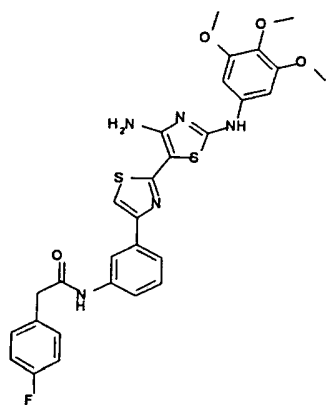
23



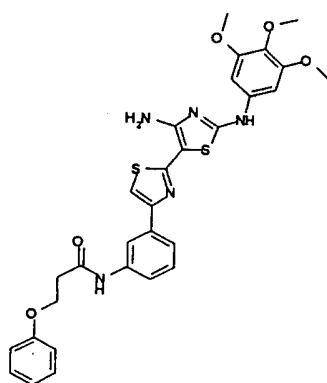
58



29

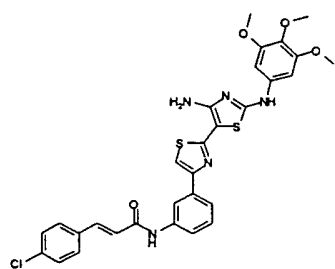


-7

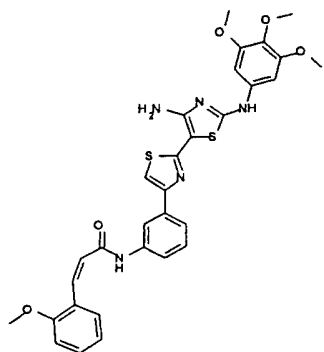


11

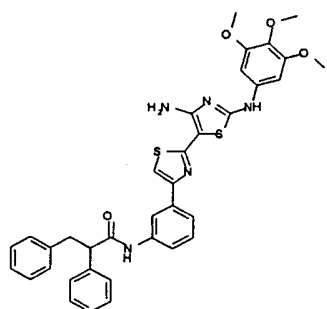
-304-



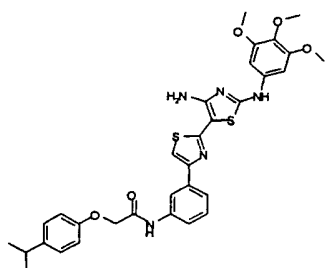
40



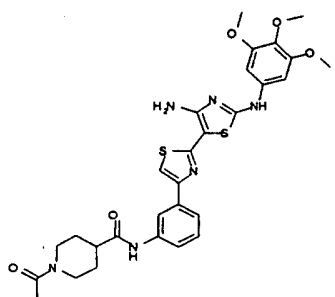
53



11



6

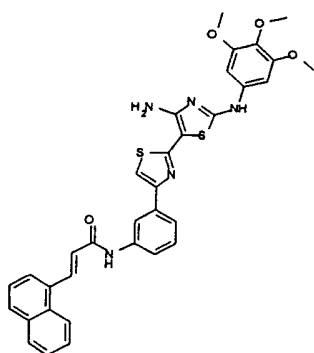


0

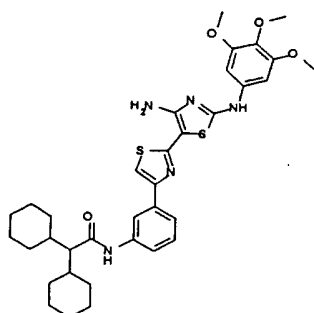
201101

0125-0024

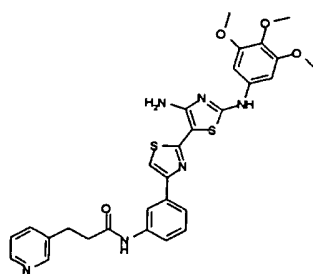
- 305 -



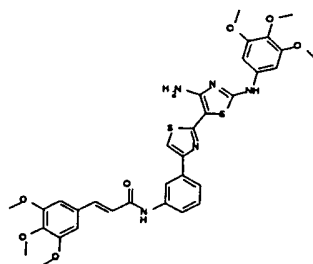
0



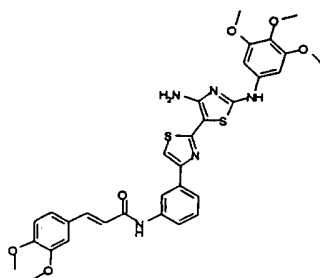
0



0

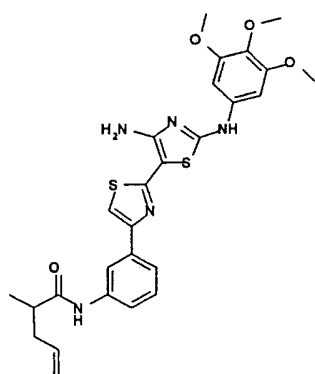


0

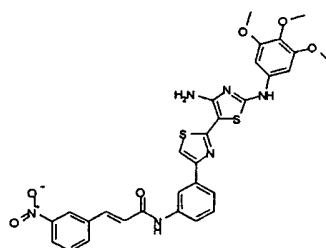


0

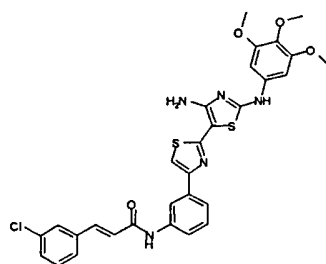
- 306 -



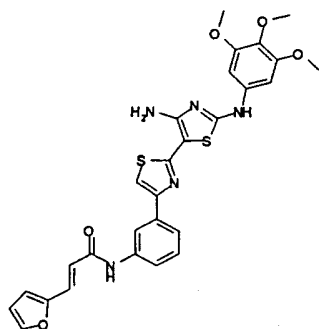
0



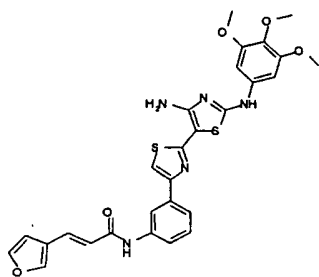
0



0



0

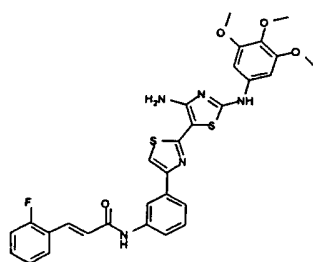


0

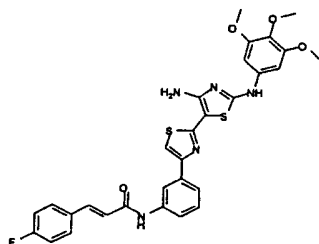
27 11 11

0125-0024

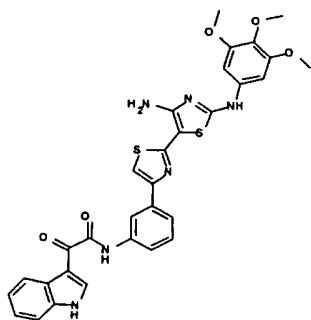
-307-



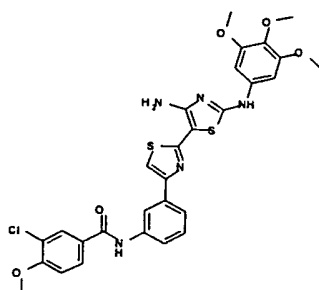
0



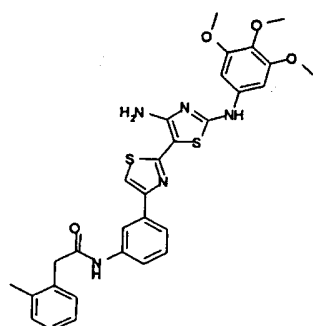
0



0

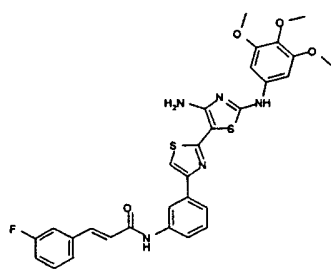


0

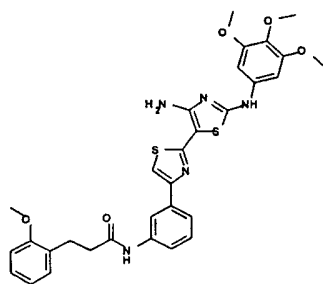


0

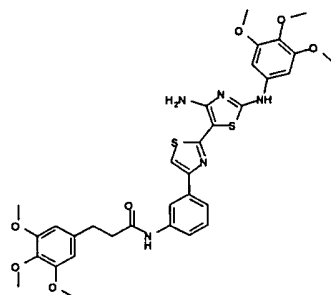
-308-



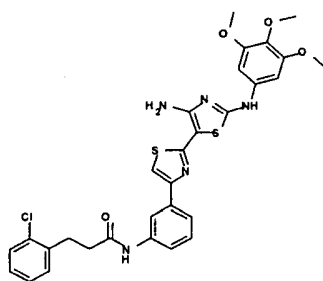
0



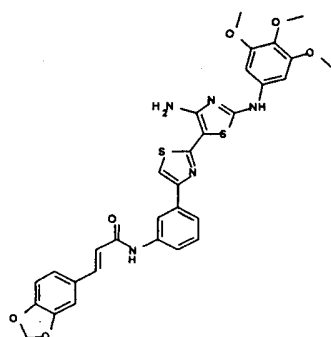
0



0



0

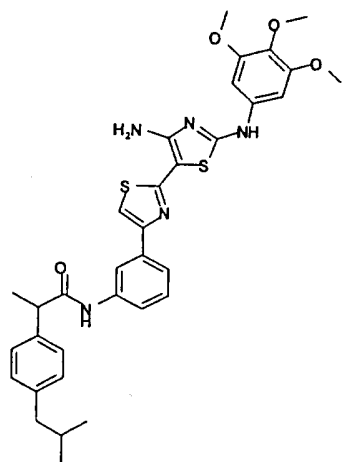


0

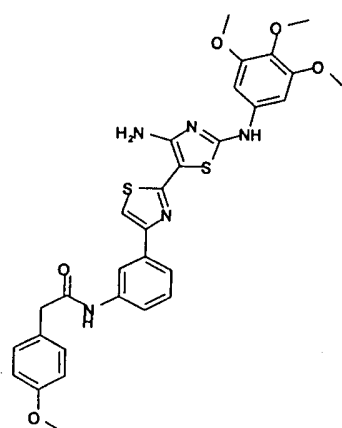
0125-0024

0125-0024

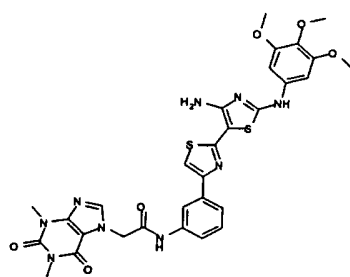
- 309 -



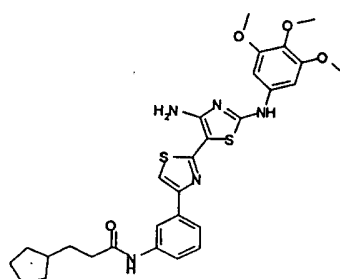
0



0

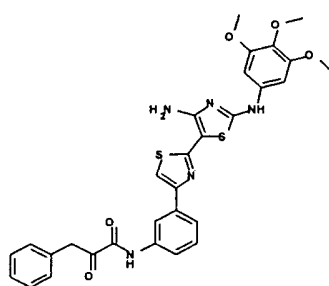


0

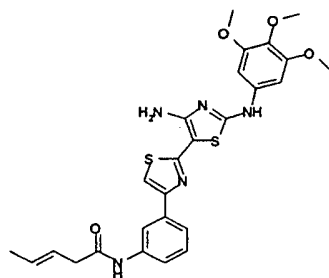


85

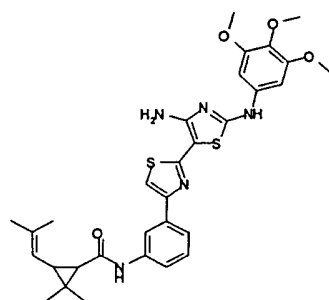
- 310 -



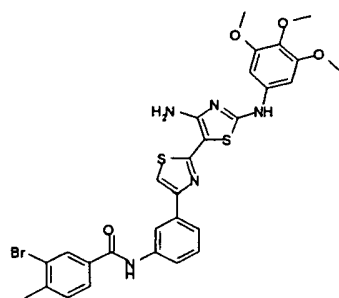
20



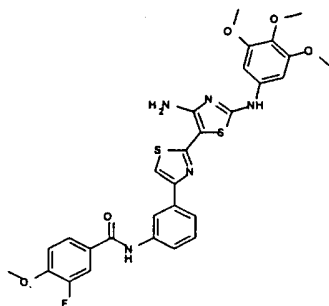
38



19

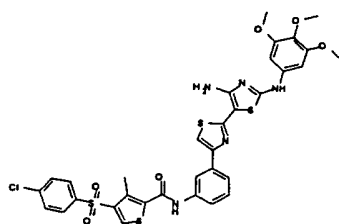


86

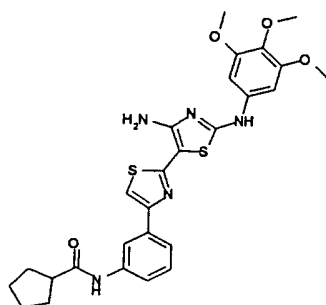


51

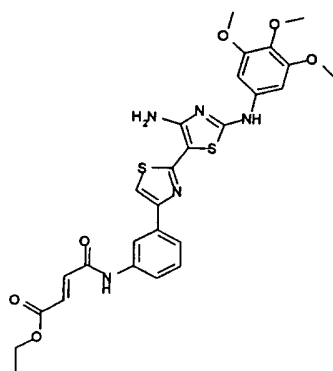
- 311 -



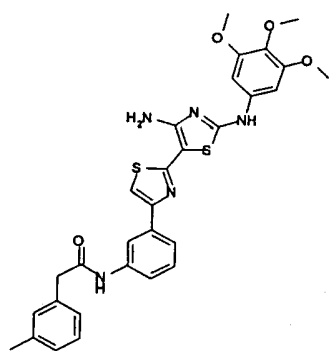
10



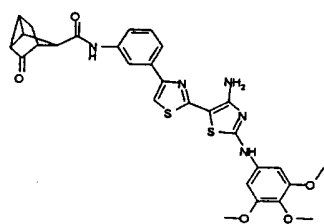
12



27



75

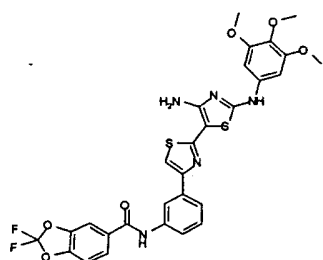


-6

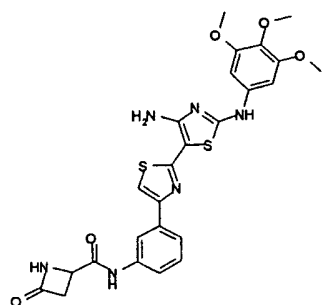
2011

0125-0024

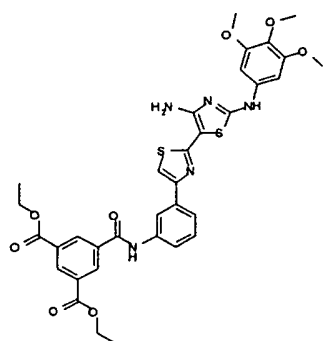
- 312 -



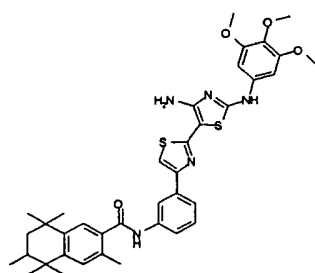
72



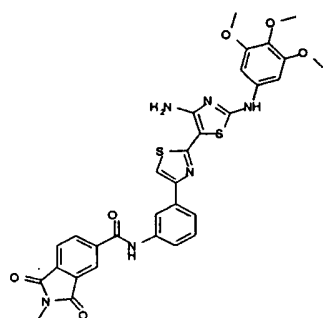
-2



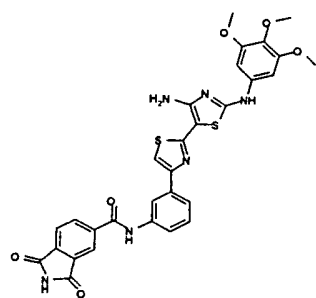
6



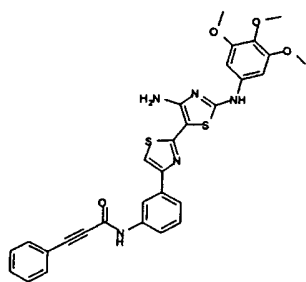
7



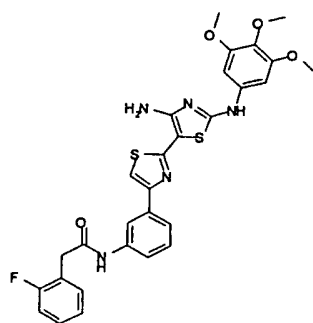
-3



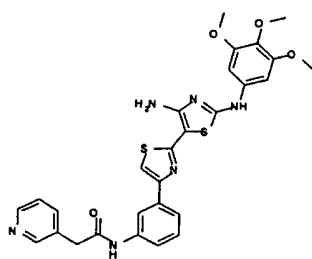
-6



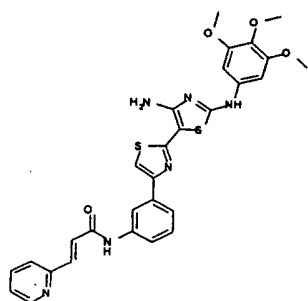
-25



21



-20

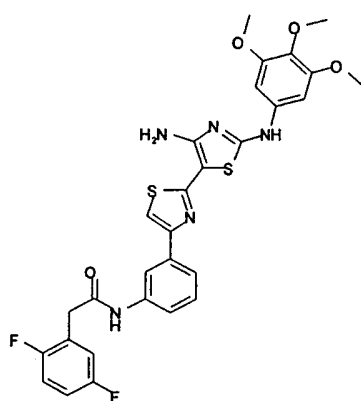


-7

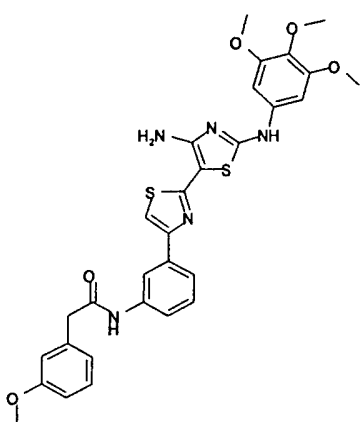
27 1101

0125-0024

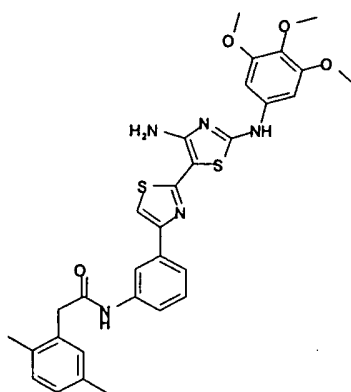
- 314 -



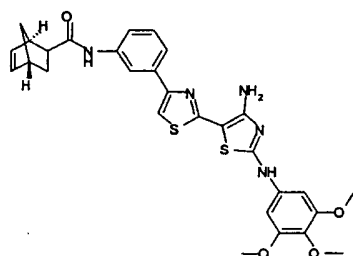
49



12

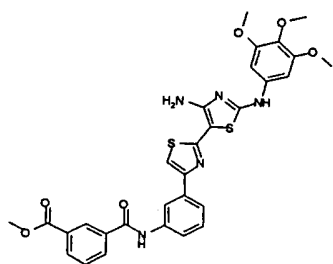


12

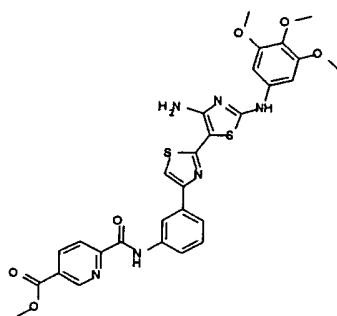


37

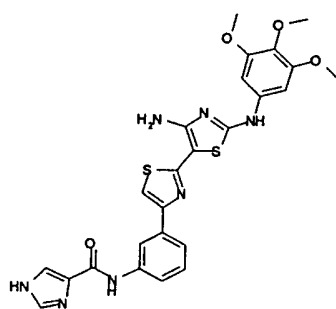
- 315 -



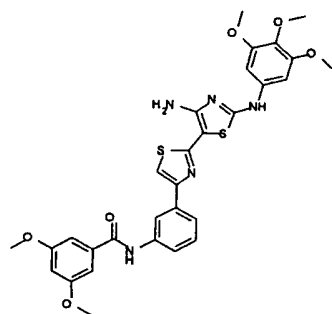
42



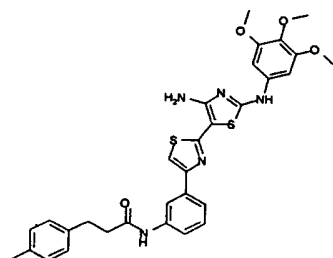
20



15

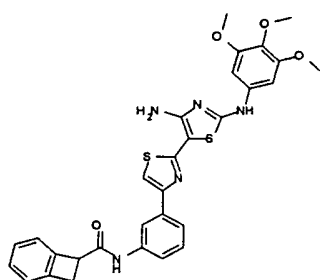


51

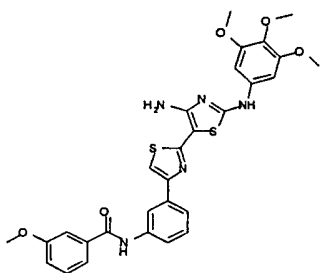


25

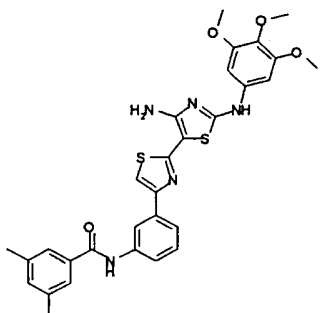
- 376 -



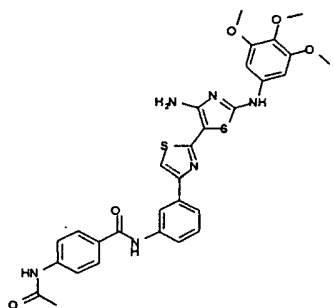
56



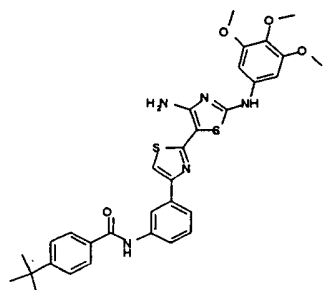
108



78



16

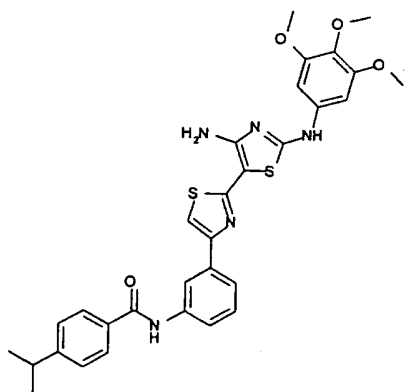


26

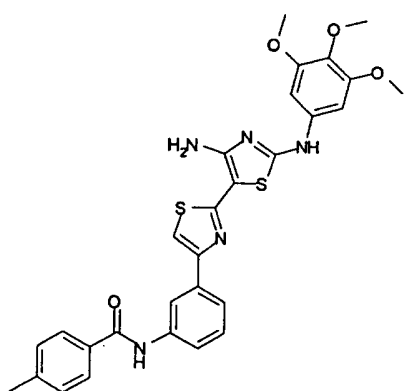
201101

0125-0024

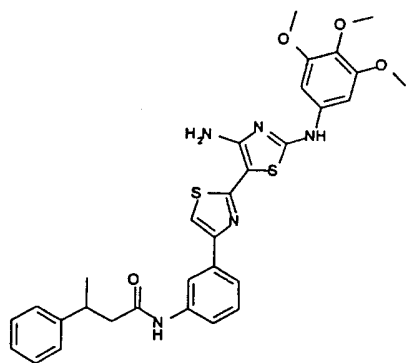
- 317 -



17



66



26

Kombinačný proces pri príkladoch v tabuľke II

0.1 M roztok kyseliny, amínová matrica, *o*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluróniumhexafluorofosfát a trietylamín sa pripravili oddelene v

nehydrogenovanom DMF. Do každej skúmavky v mriežke 8 x 11 kultúrnych skúmaviiek

- 5 (10 x 75 mm) sa pridalo 110 µL (0,011 mmol) odlišnej kyseliny. Do toho sa pridalo 100 µL (0,01 mmol) roztoku amínu , 110 µL (0,011 mmol) roztok trietylamínu, po ňom 110 µL (0,011 mmol) roztok *o*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-

tetrametyluróniumhexafluorofosfát. Reakcia sa miešala v zahrievacom bloku pri teplote

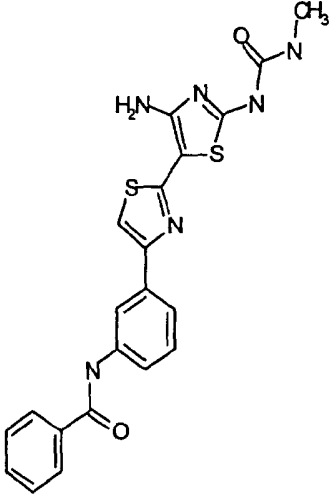
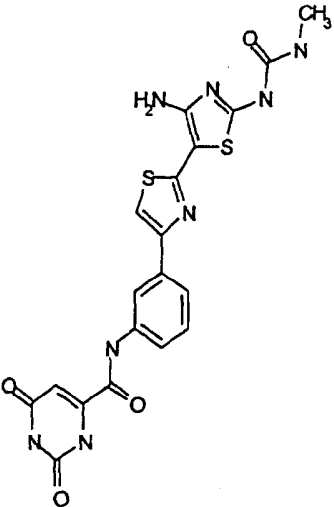
50°C 3 hodiny. Reakčná zmes sa previedla do 1 mL 96-jamkovej platne s použitím

- 10 tekutého prenášača. Rozpúšťadlá sa odstránili použitím aparátu SpeedVacTM a hrubá reakčná zmes sa znovu rozpustila v DMSO a dala teoretickú koncentráciu 10 mM.

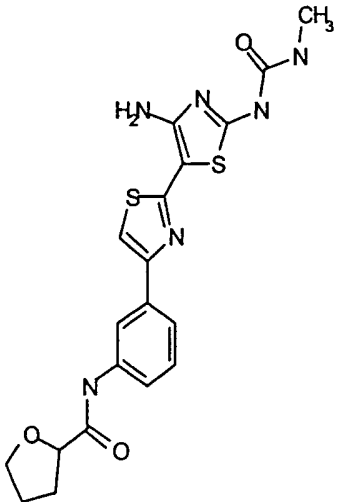
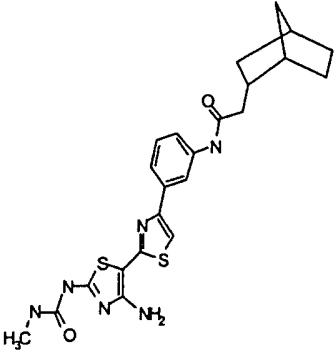
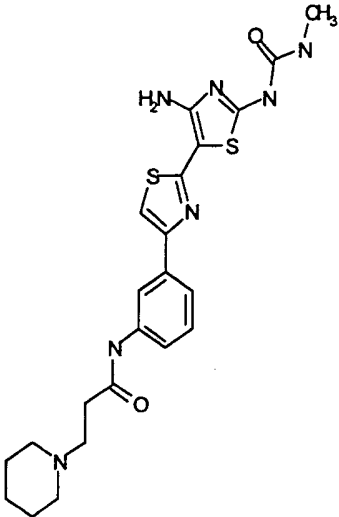
Skriningové výsledky sú v tabuľke II.

- 319 -

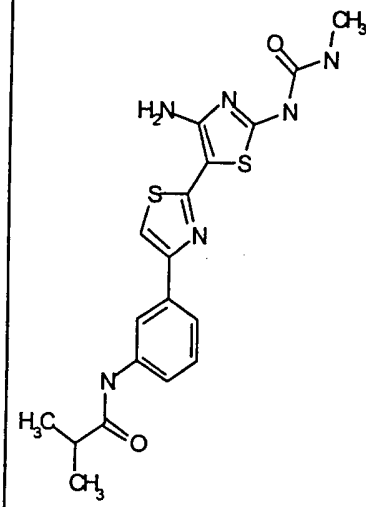
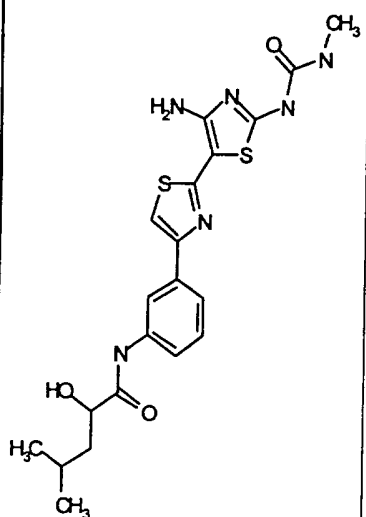
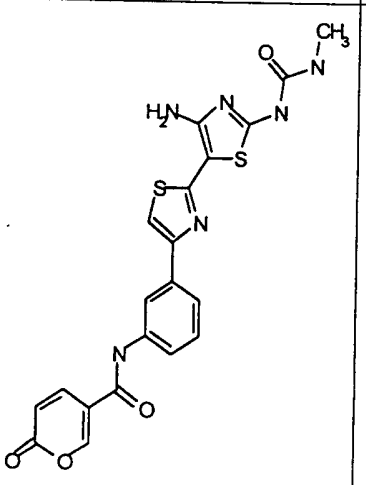
Tabul'ka II

STRUCTURE	% inhibition @ 10 nM	% inhibition @ 1 nM
	-40	-8
	-14	-5

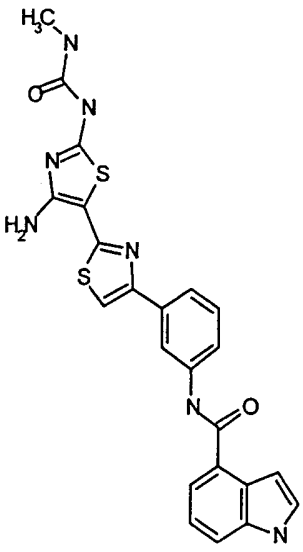
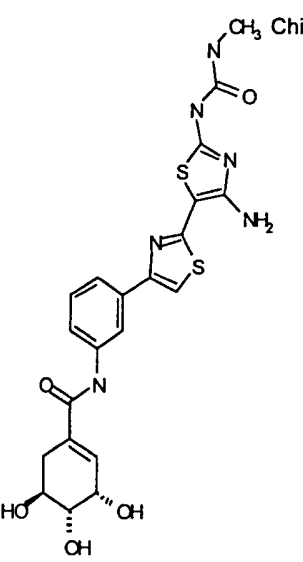
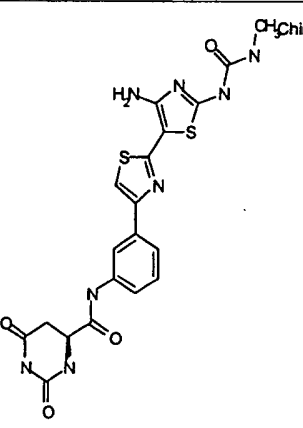
- 320 -

	-33	183
	93	0
	-26	1

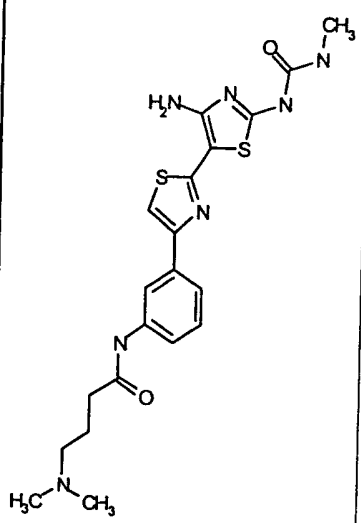
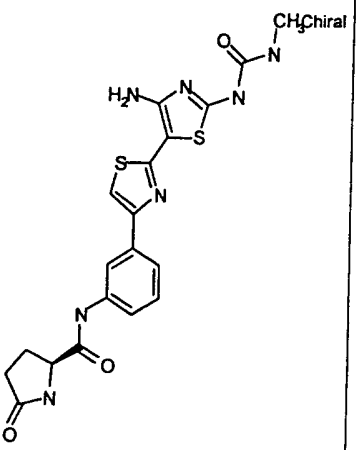
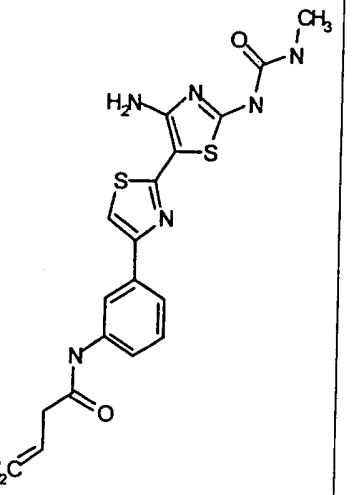
- 321 -

	-45	10
	2	-18
	30	-4

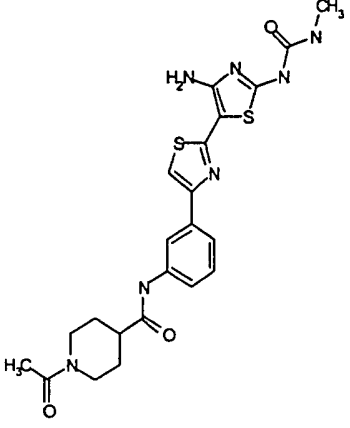
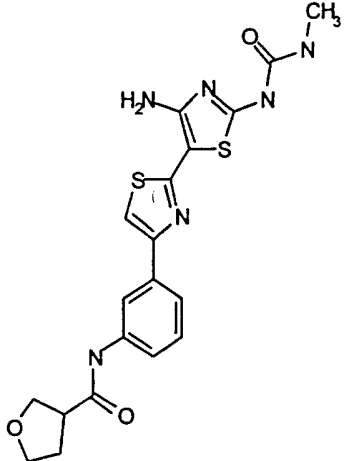
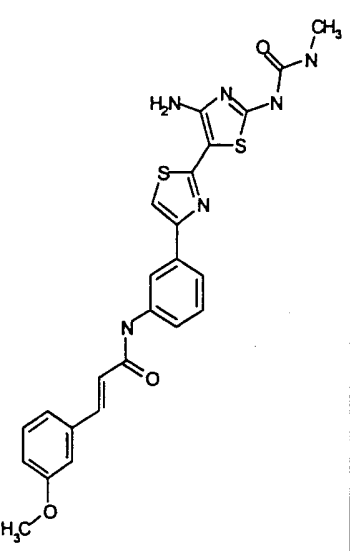
- 322 -

	2	-3
	2	-4
	-14	1

- 323 -

 Chemical structure of a thiazole derivative. The thiazole ring is substituted with an amino group (H₂N) and a dimethylaminopropyl amide side chain (-N(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂CO-). The thiazole ring is also substituted with a phenyl ring, which is further substituted with a dimethylaminopropyl amide side chain (-N(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂CO-).	-40	-12
 Chemical structure of a thiazole derivative. The thiazole ring is substituted with an amino group (H₂N) and a chiral amide side chain (-N(CH₃)CHiral). The thiazole ring is also substituted with a phenyl ring, which is further substituted with a chiral amide side chain (-N(CH₃)CHiral).	-21	-2
 Chemical structure of a thiazole derivative. The thiazole ring is substituted with an amino group (H₂N) and an allyl amide side chain (-CH₂CH=CH₂CO-). The thiazole ring is also substituted with a phenyl ring, which is further substituted with an allyl amide side chain (-CH₂CH=CH₂CO-).	-13	8

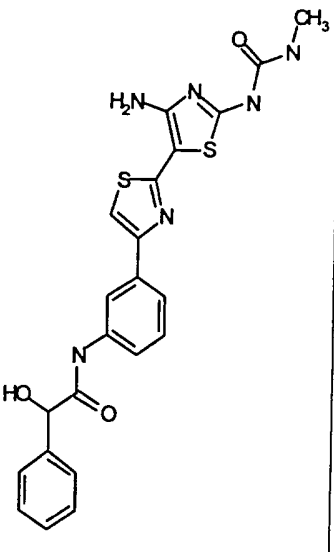
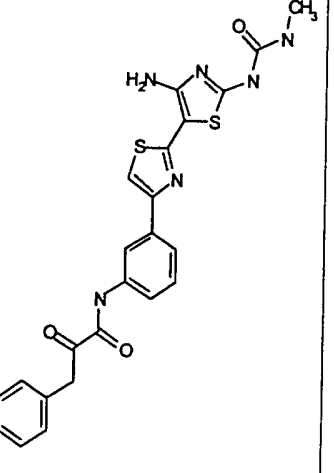
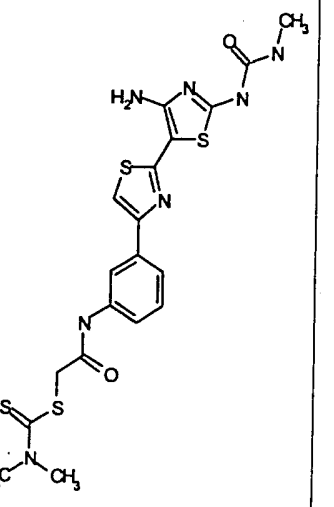
-324-

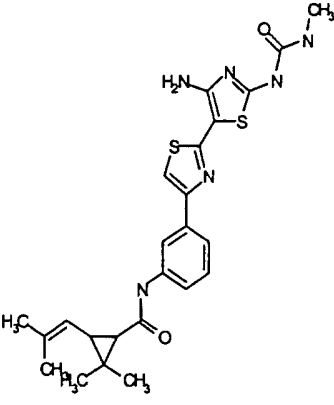
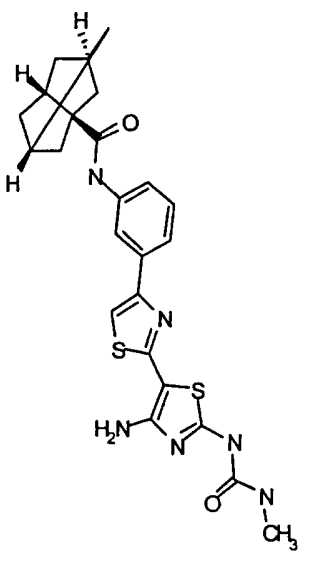
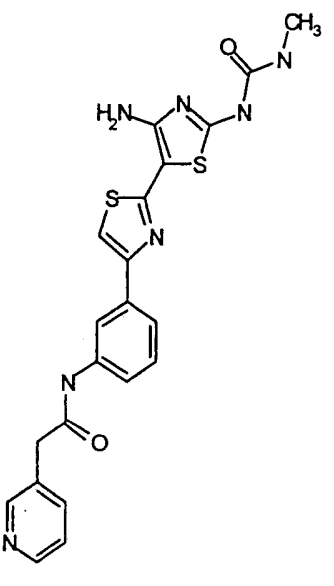
 <chem>CN(C)C(=O)Nc1nc(C2=CN(C(=O)N3CCCCC3C(=O)N(C)C)C=C2)s1</chem>	-15	23
 <chem>CN(C)C(=O)Nc1nc(C2=CN(C(=O)N3CCOC3)C=C2)s1</chem>	-8	-5
 <chem>CN(C)C(=O)Nc1nc(C2=CN(C(=O)N3C=CC=C3C(=O)N(C)C)C=C2)s1</chem>	-12	-1

27 11 11

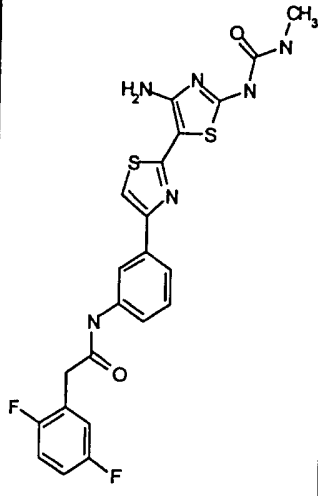
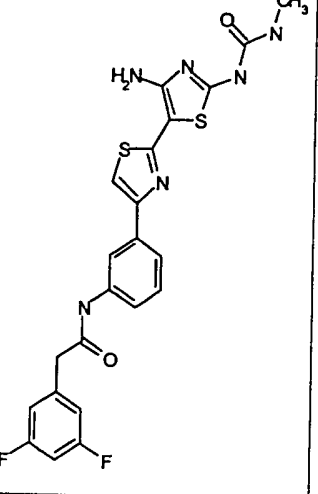
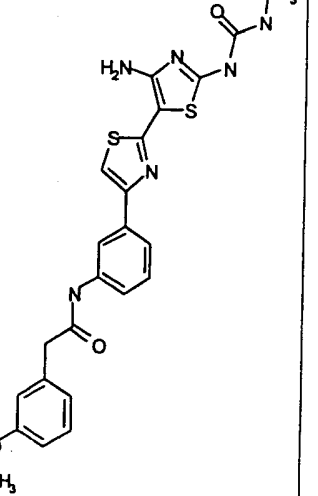
0125-0024

- 325 -

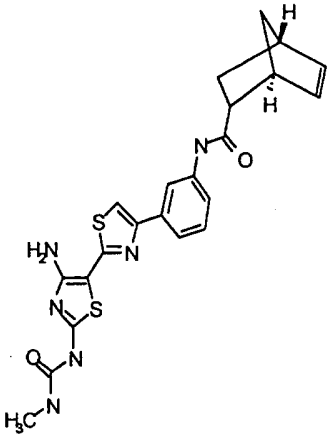
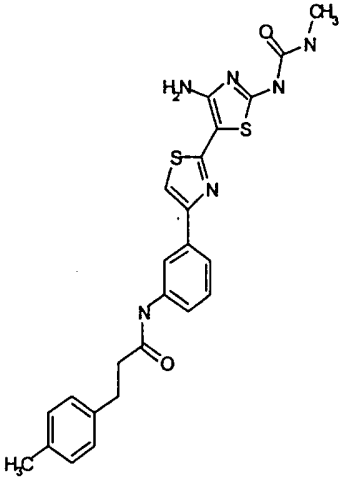
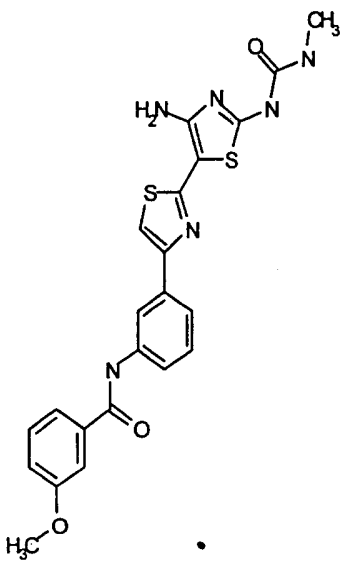
 <chem>CC(=O)Nc1nc(N)sc1-c2nc(Cc3ccc(cc3)N(C(=O)C(O)c4ccccc4))cs2</chem>	-11	-14
 <chem>CC(=O)Nc1nc(N)sc1-c2nc(Cc3ccc(cc3)N(C(=O)Cc4ccccc4))cs2</chem>	25	8
 <chem>CC(=O)Nc1nc(N)sc1-c2nc(Cc3ccc(cc3)N(C(=O)CS(=C)N(C)C))cs2</chem>	16	32

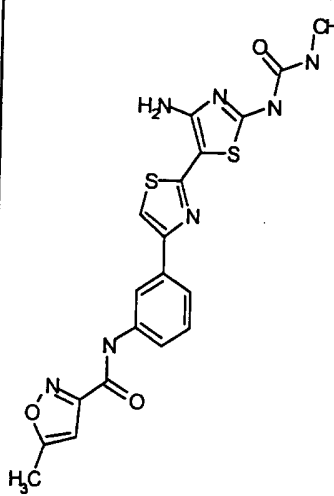
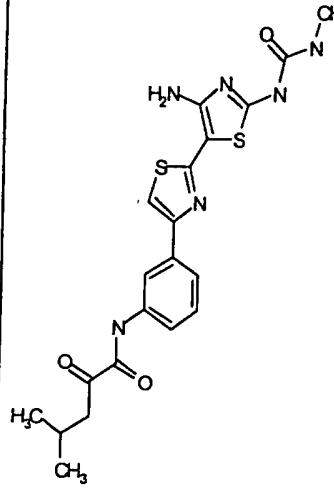
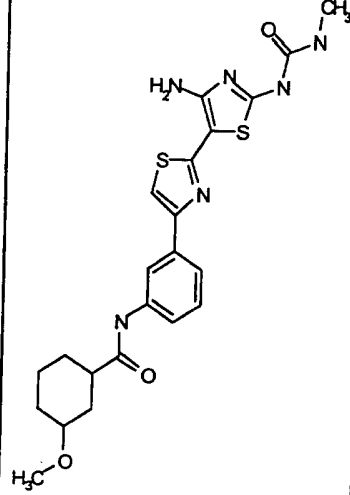
	12	-17
	2	-20
	-27	-7

- 327 -

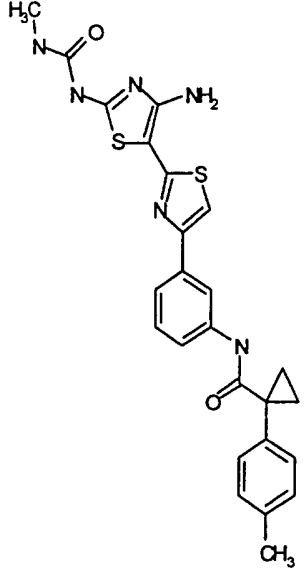
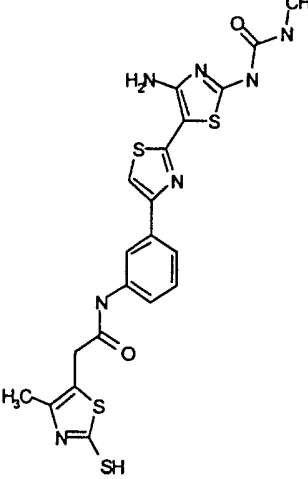
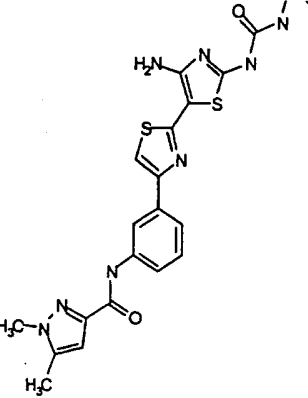
	4	-1
	-10	-5
	-31	25

-328-

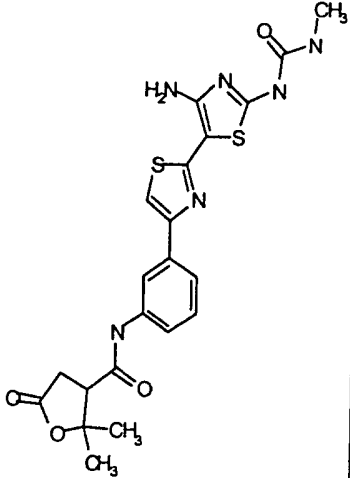
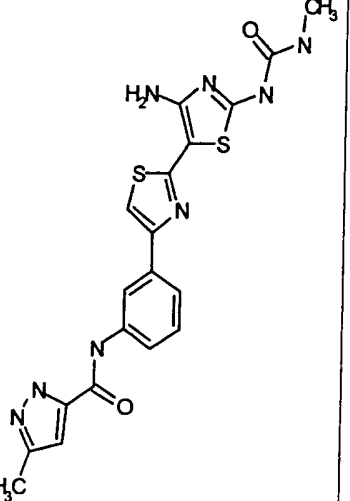
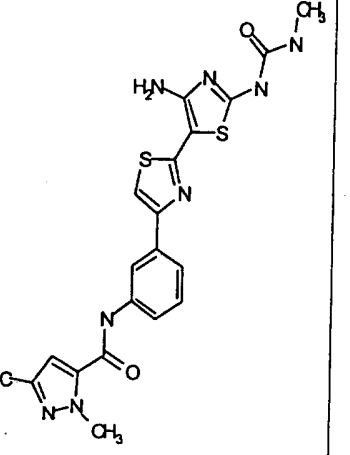
	-18	4
		2
	91	2

	10	14
	11	3
	5	6

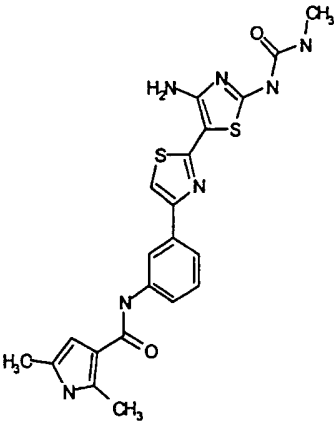
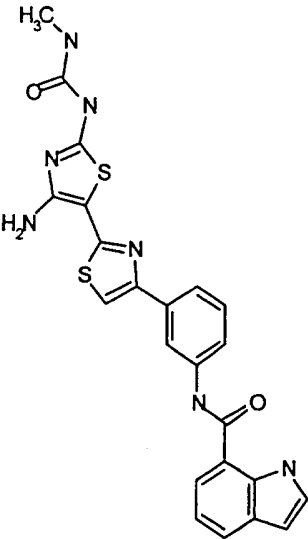
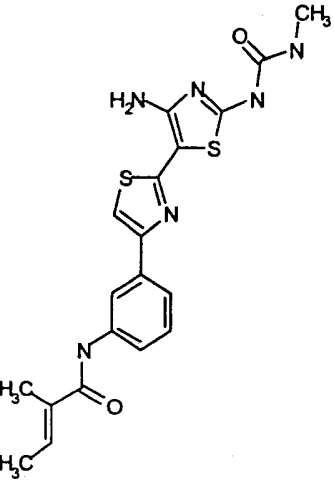
-330-

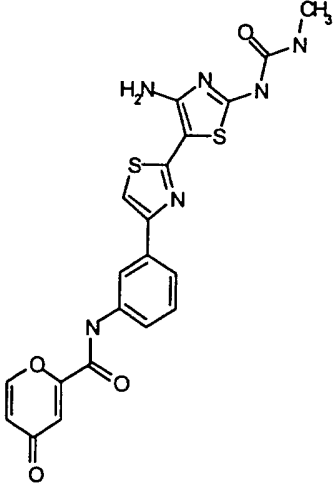
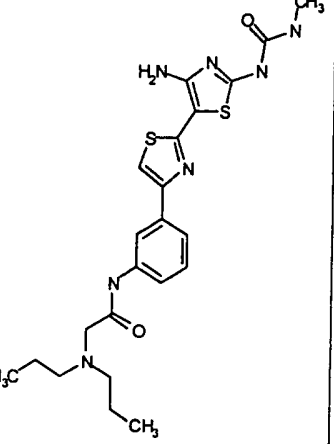
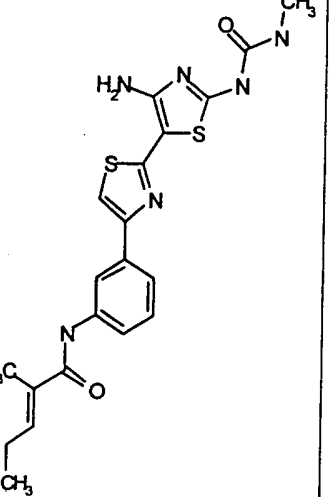
	-6	-8
	-25	18
	13	-2

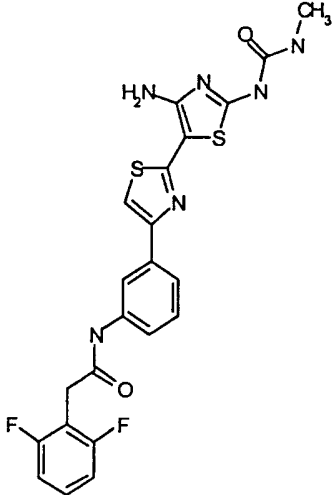
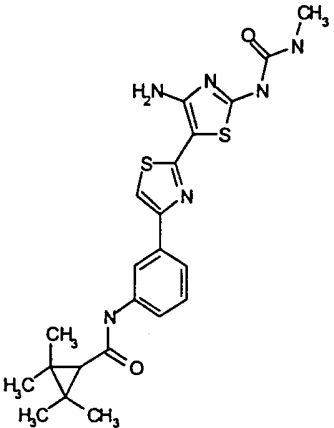
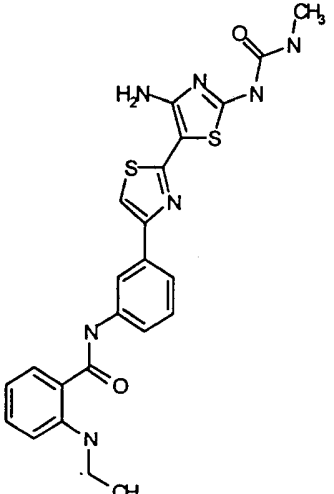
- 331 -

	-10	2
	-22	32
	39	10

- 332 -

 <chem>Cc1cc(C)c(C(=O)Nc2ccc(cc2)-c3nc(C4=CN(C(=O)N)S4)s3)c(C)c1</chem>	-13	25
 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)-c2nc(C3=CN(C(=O)N)S3)s2</chem>	60	-11
 <chem>CC(=C)C(=O)Nc1ccc(cc1)-c2nc(C3=CN(C(=O)N)S3)s2</chem>	17	5

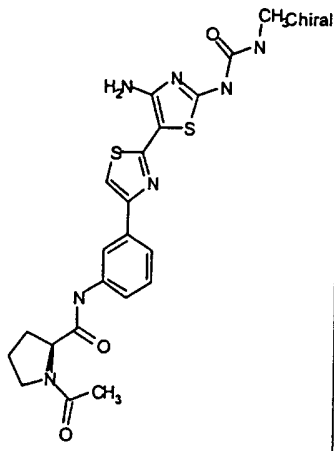
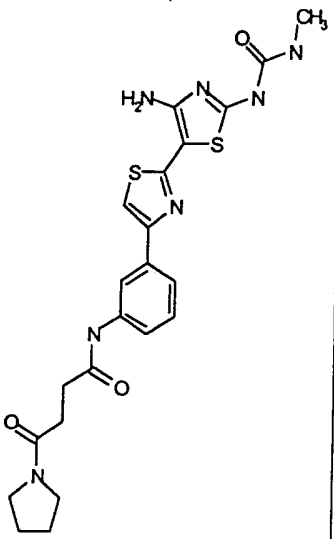
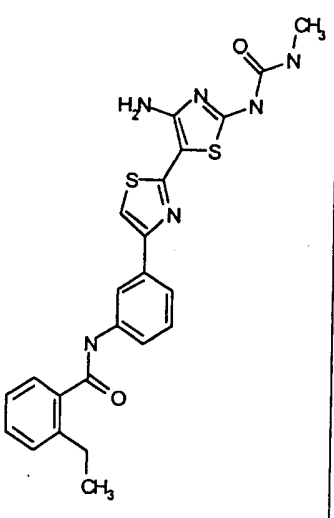
	27	47
	0	10
	67	-12

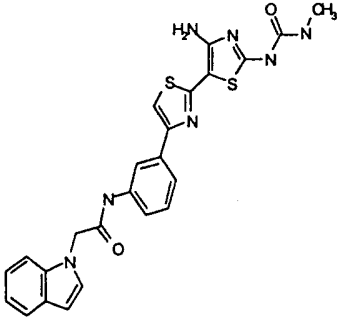
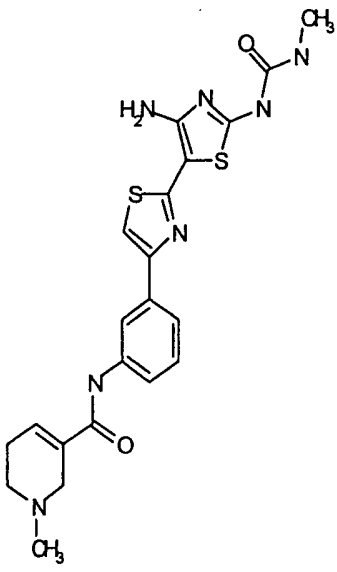
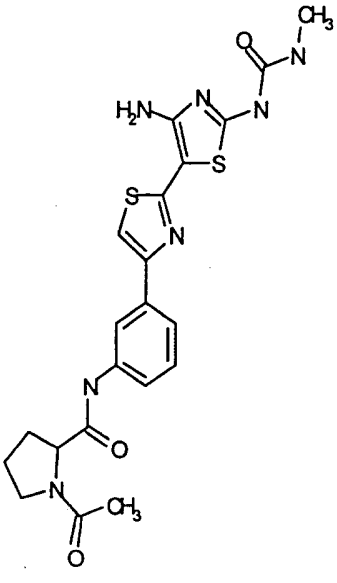
 <chem>CN1C(=N2C(S1)=NC(=N2)C3=CC=CC=C3NC(=O)Cc4cc(F)c(F)cc4)C(=O)N</chem>	-2	-3
 <chem>CN1C(=N2C(S1)=NC(=N2)C3=CC=CC=C3NC(=O)C4C(C)(C)C4=O)C(=O)N</chem>	21	11
 <chem>CN1C(=N2C(S1)=NC(=N2)C3=CC=CC=C3NC(=O)C4=CC=CC=C4C(=O)NCC)C(=O)N</chem>	29	-1

27-1101

0125-0024

-335-

	-6	16
	-10	6
	106	0

	-15	4
	43	2
	27	3

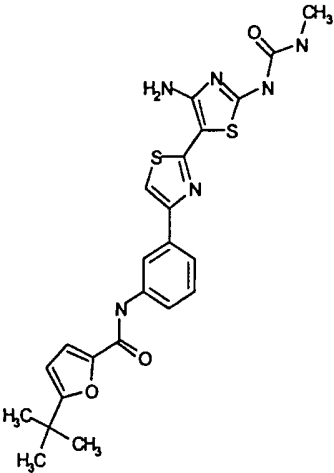
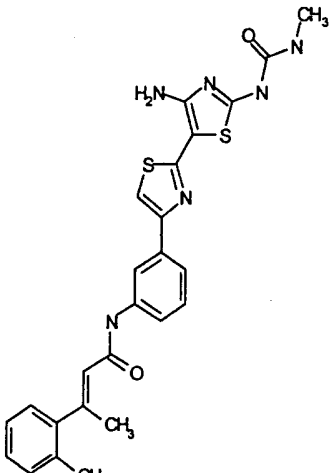
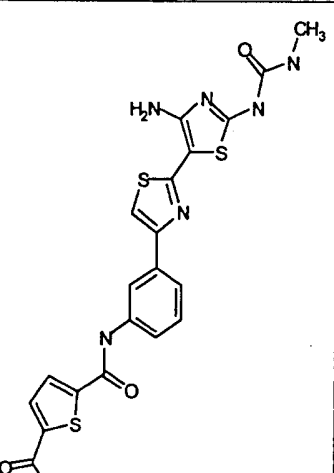
271101

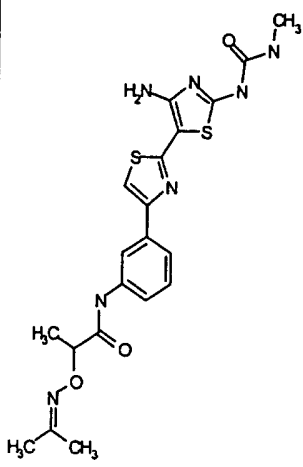
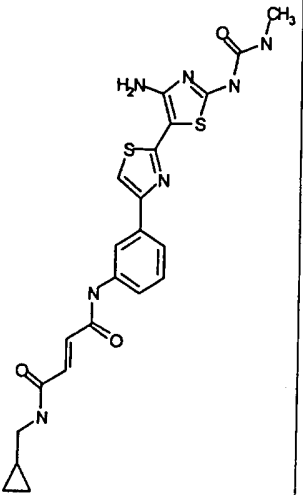
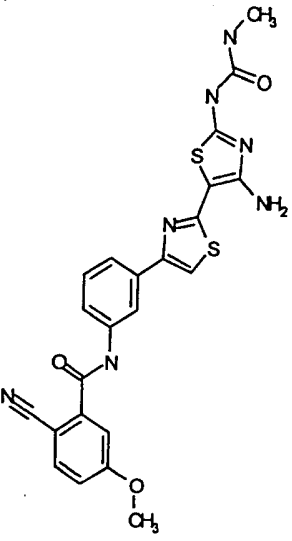
0125-0024

- 334 -

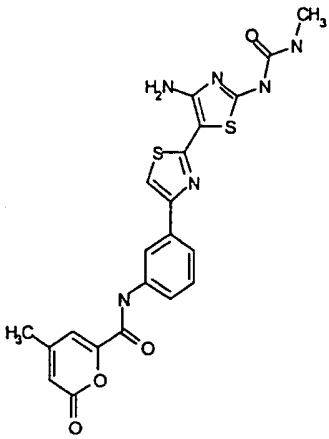
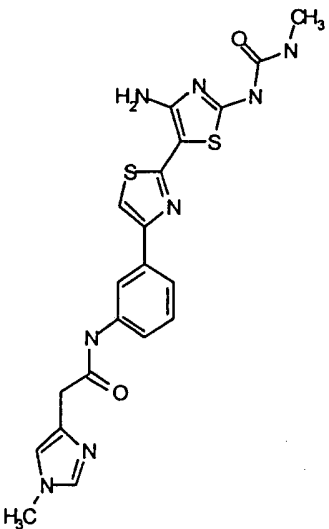
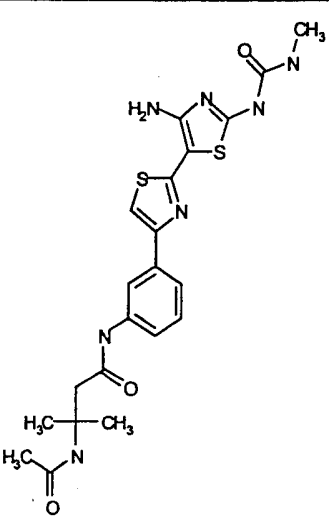
	50	11
	9	-8
	-11	-11

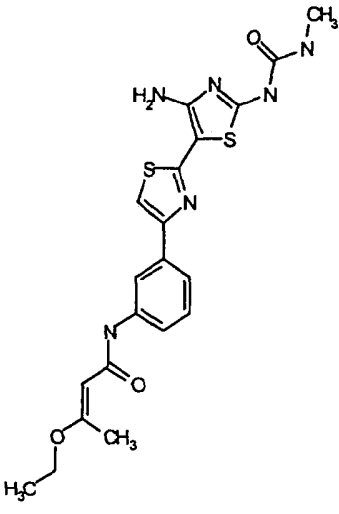
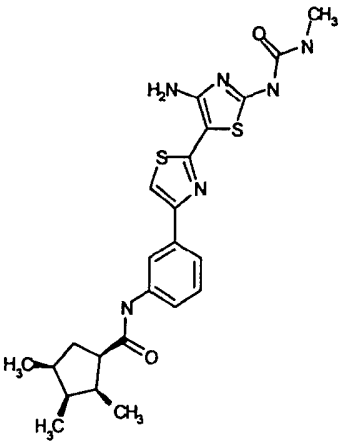
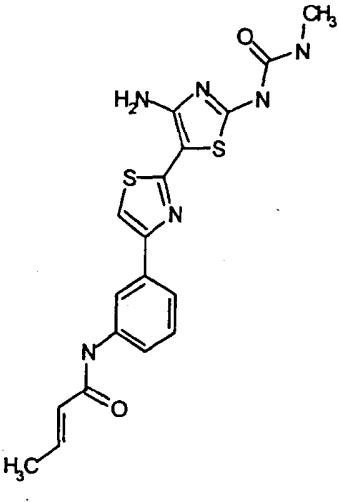
- 338 -

	69	2
	20	-2
	97	49

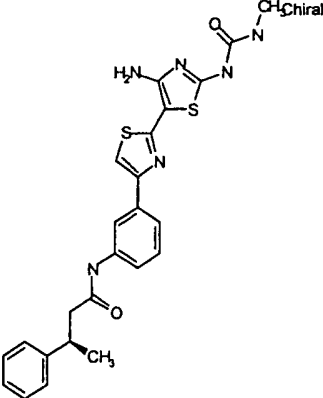
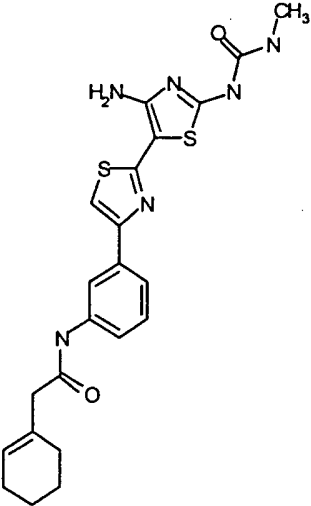
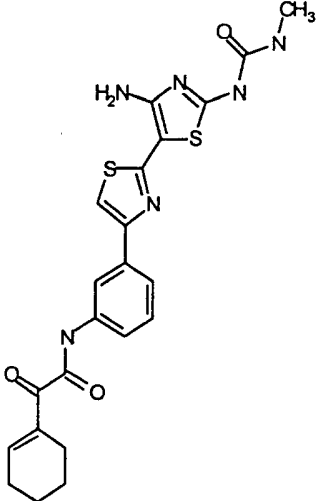
	-7	6
	1	10
	-1	-18

-340-

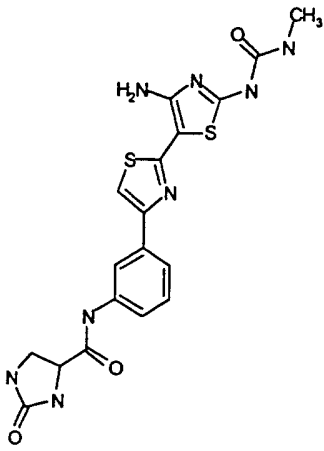
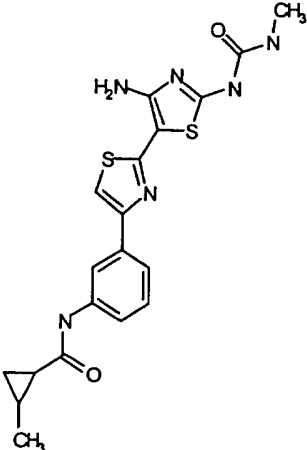
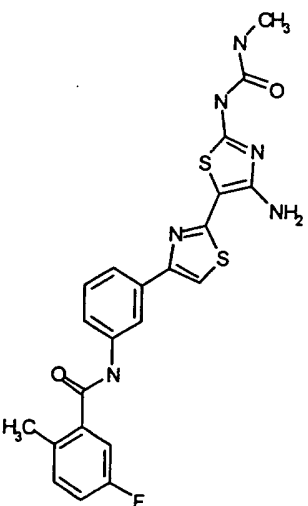
 <chem>CN1C=NC(=C1)N(C)C(=O)N2C=CC(=C2)S3C=CC(=C3)N4C(=O)C(=CC(=O)O4)C</chem>	62	5
 <chem>CN1C=NC(=C1)N(C)C(=O)N2C=CC(=C2)S3C=CC(=C3)N4C(=O)CC5C=CC(=N5)N(C)C4</chem>	42	34
 <chem>CN1C=NC(=C1)N(C)C(=O)N2C=CC(=C2)S3C=CC(=C3)N4C(=O)CC5C(=CC(=O)N5C(C)C)C</chem>	-11	4

	47	7
	-21	-11
	-7	-1

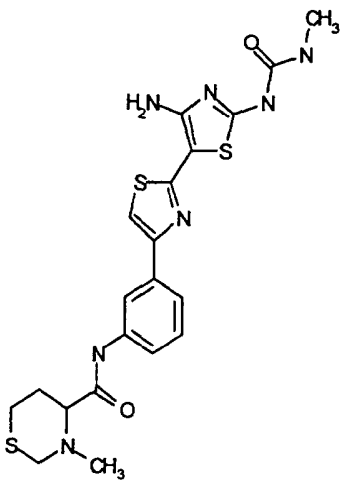
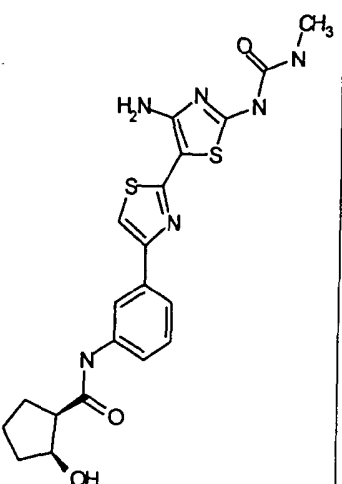
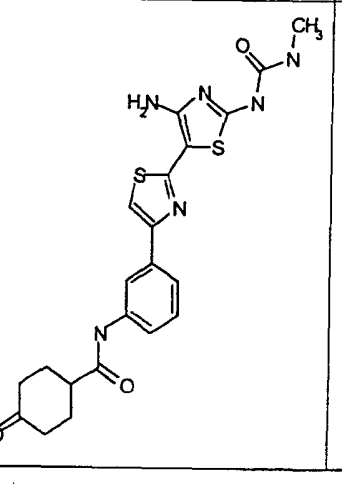
- 342 -

 Chemical structure of a thiazole derivative. The thiazole ring is substituted with an amino group (H₂N) at position 4 and a 1-(4-(N-(1-phenylethyl)benzoyl)phenyl) group at position 2. The thiazole ring is also substituted with a 1-(4-(N-(1-phenylethyl)benzoyl)phenyl) group at position 5. The auxiliary is labeled "CH₂Chiral".	-9	4
 Chemical structure of a thiazole derivative. The thiazole ring is substituted with an amino group (H₂N) at position 4 and a 1-(4-(N-(cyclohexylmethyl)benzoyl)phenyl) group at position 2. The thiazole ring is also substituted with a 1-(4-(N-(cyclohexylmethyl)benzoyl)phenyl) group at position 5. The auxiliary is labeled "CH₃".	82	29
 Chemical structure of a thiazole derivative. The thiazole ring is substituted with an amino group (H₂N) at position 4 and a 1-(4-(N-(cyclohexylmethyl)benzoyl)phenyl) group at position 2. The thiazole ring is also substituted with a 1-(4-(N-(cyclohexylmethyl)benzoyl)phenyl) group at position 5. The auxiliary is labeled "CH₃".	19	17

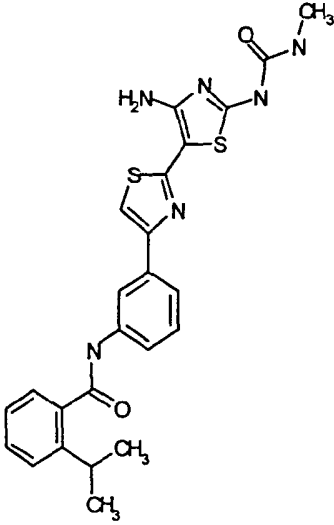
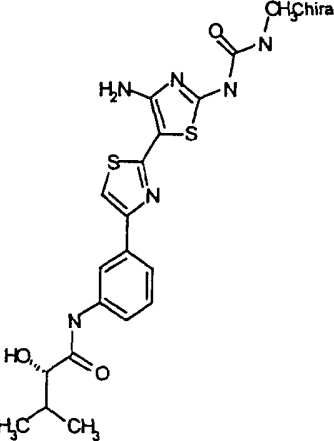
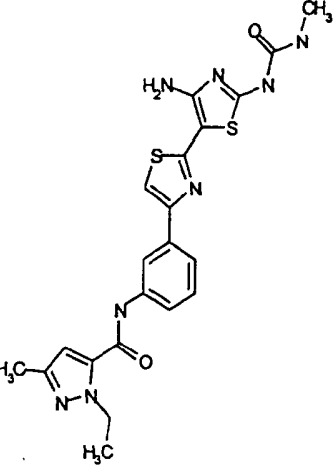
- 343 -

	18	11
	0	-12
	78	-1

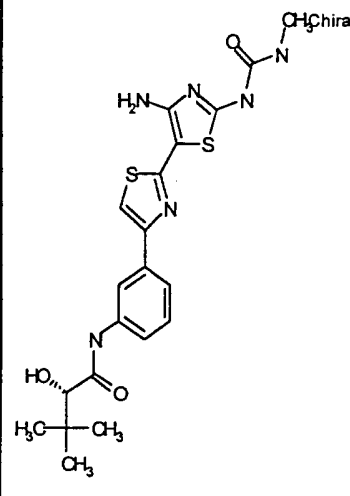
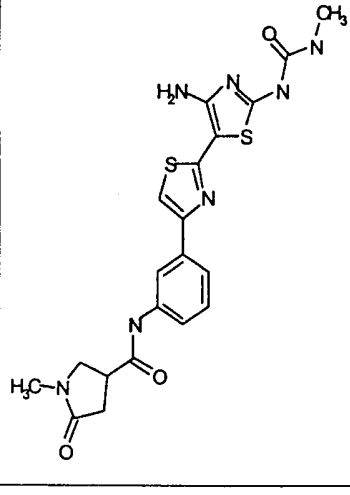
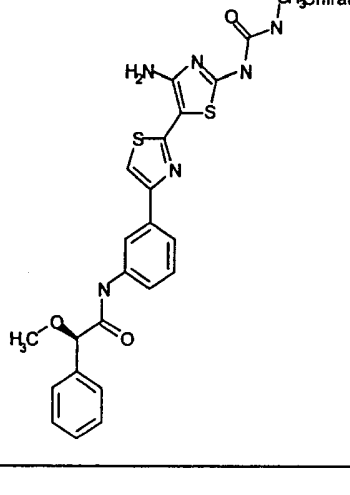
- 344 -

 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)-c2nc(s2)-c3nc(N)s3N(C)C</chem>	62	1
 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)-c2nc(s2)-c3nc(N)s3CO</chem>	13	15
 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)-c2nc(s2)-c3nc(N)s3C(=O)C4CCCCC4=O</chem>	12	-2

- 345 -

	26	-9
	4	16
	41	17

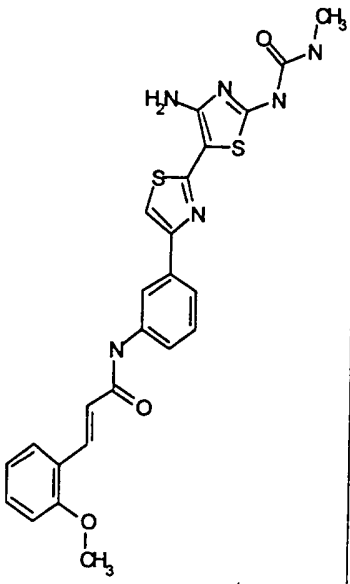
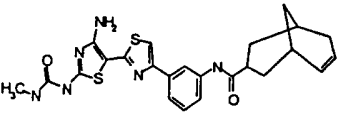
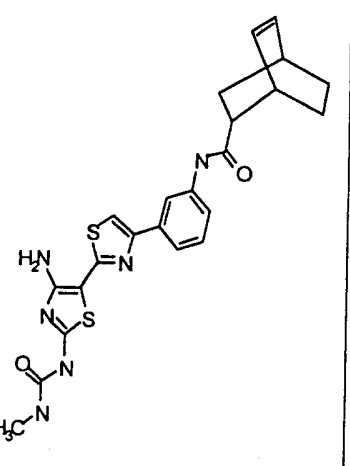
- 346 -

 <chem>CC1(C)C(=O)N(C1)C(=O)Nc2ccc(cc2)-c3cc4c(c3)sc5c4nc(N)n5C(=O)Nc6ccccc6</chem>	29	32
 <chem>CC1(C)C(=O)N(C1)C(=O)Nc2ccc(cc2)-c3cc4c(c3)sc5c4nc(N)n5C(=O)Nc6ccccc6</chem>	-4	21
 <chem>CC1(C)C(=O)N(C1)C(=O)Nc2ccc(cc2)-c3cc4c(c3)sc5c4nc(N)n5C(=O)Nc6ccccc6</chem>	71	7

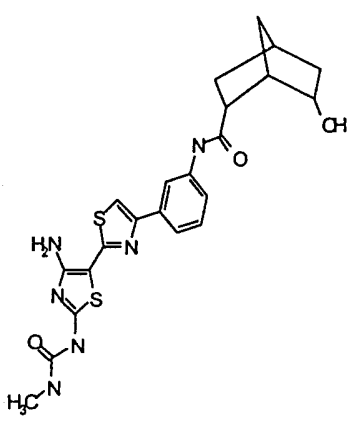
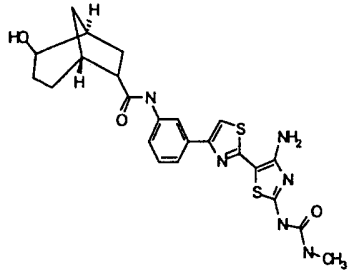
27001

0125-0024

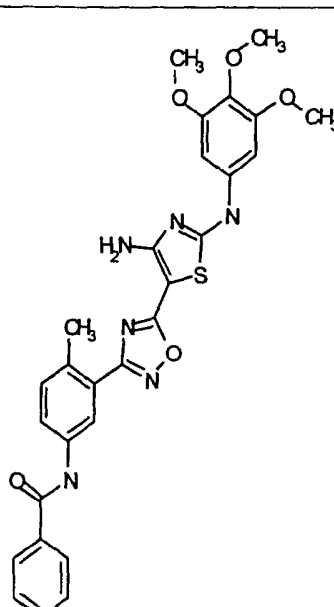
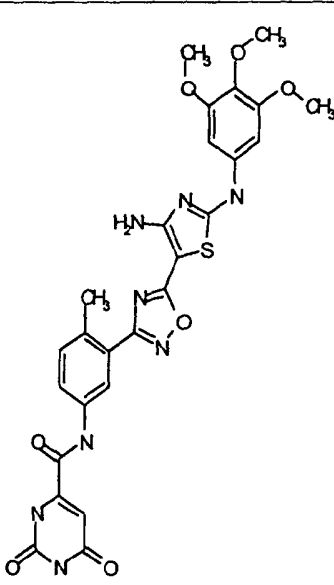
- 344 -

	46	-34
	55	1
	45	54

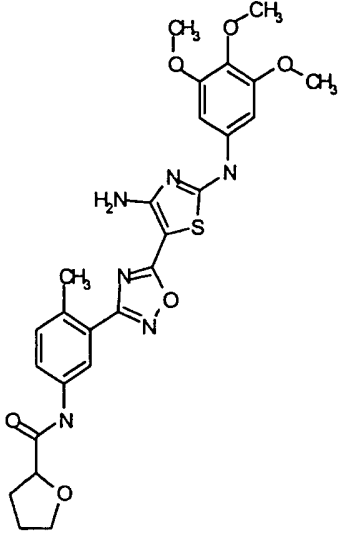
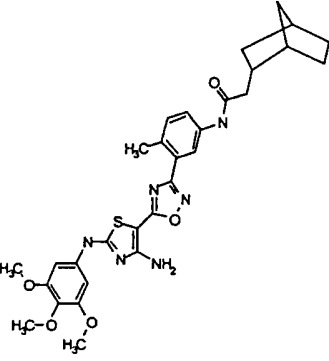
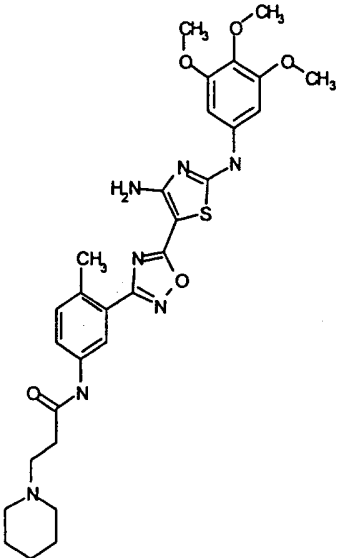
-348-

	19	20
	21	14

-349-

STRUCTURE	% inhibition @ 10 nM	% inhibition @ 1 nM
	111	25
	4	-4

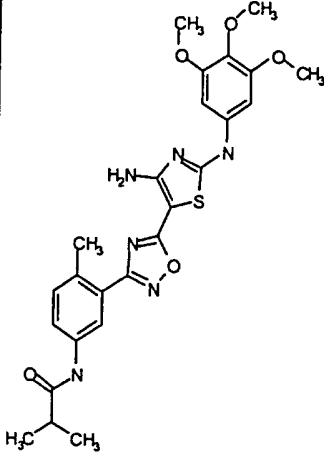
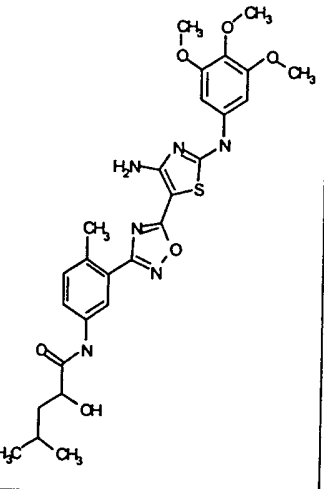
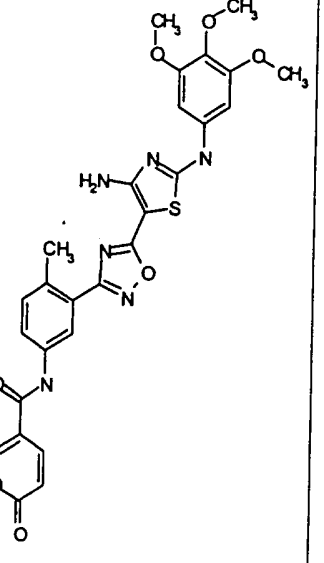
- 350 -

	21	7
	47	-7
	28	3

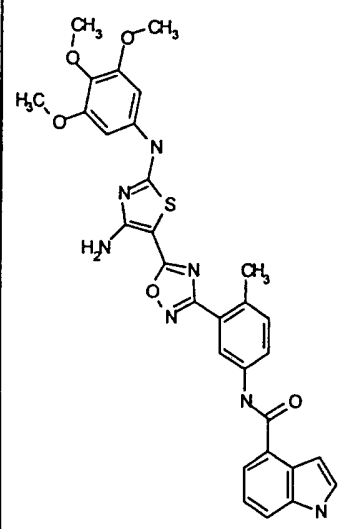
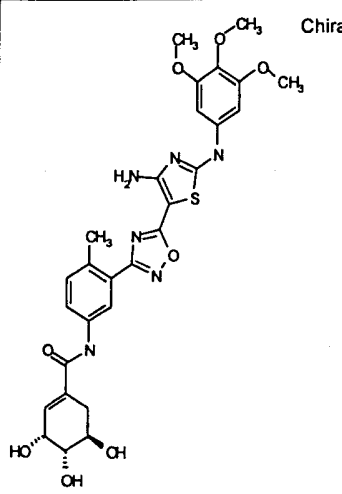
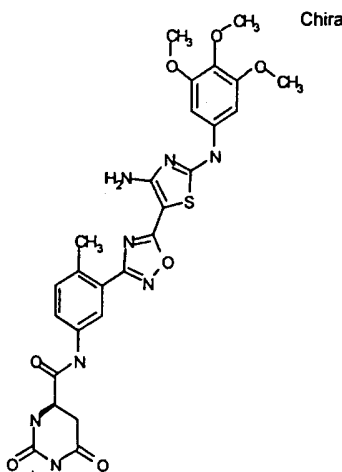
22-101

0125-0024

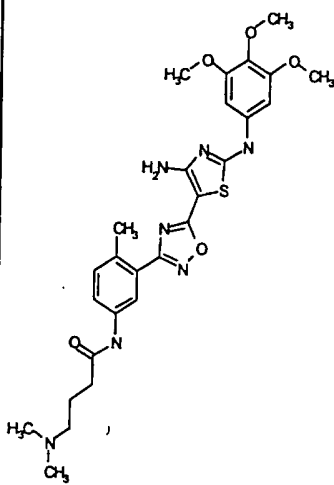
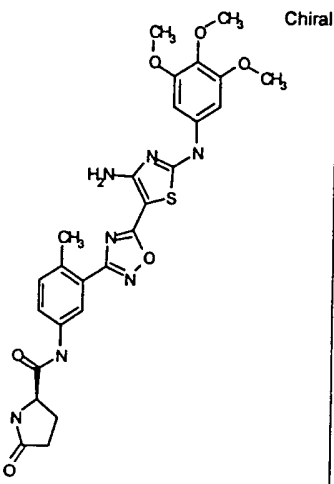
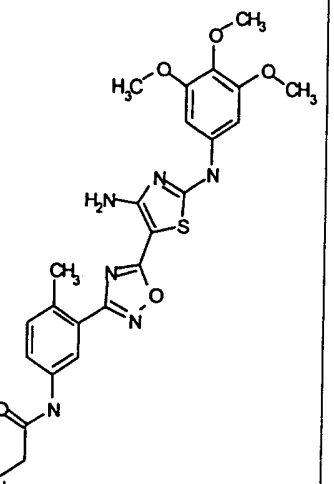
-351-

	1	6
	69	5
	51	30

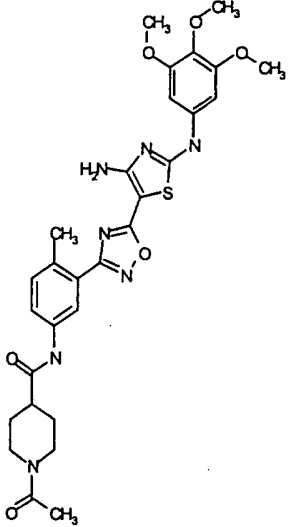
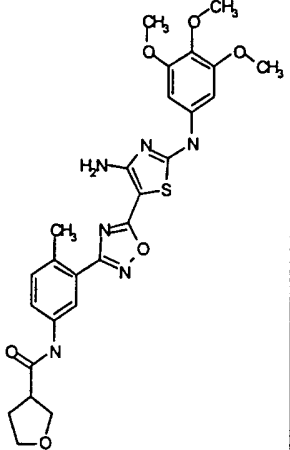
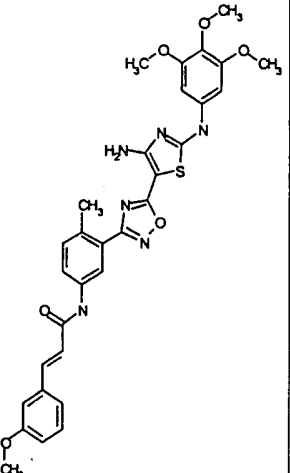
352

	72	13
 Chiral	6	4
 Chiral	2	25

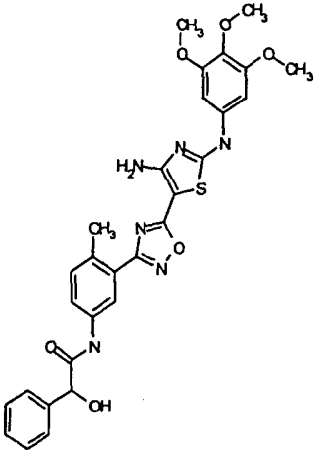
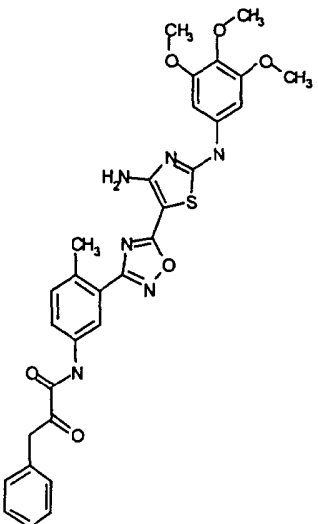
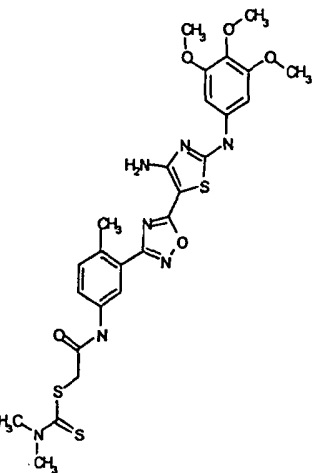
- 353 -

	16	5
	13	-4
	72	35

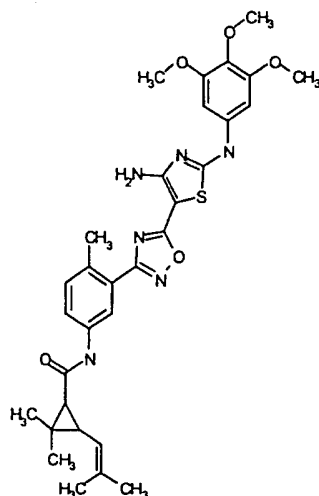
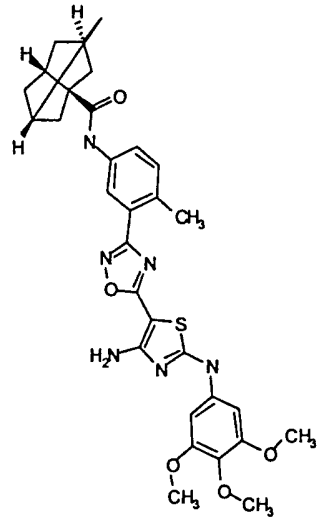
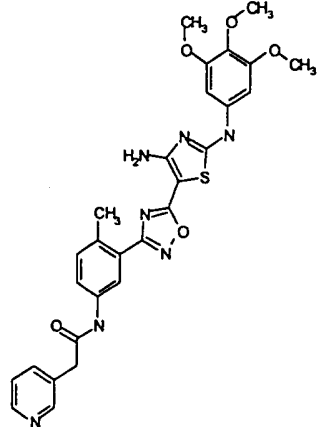
-354-

	16	-4
	6	16
	40	-5

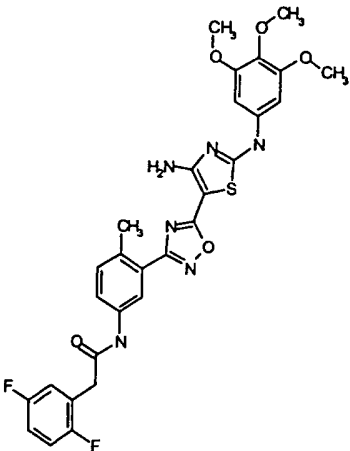
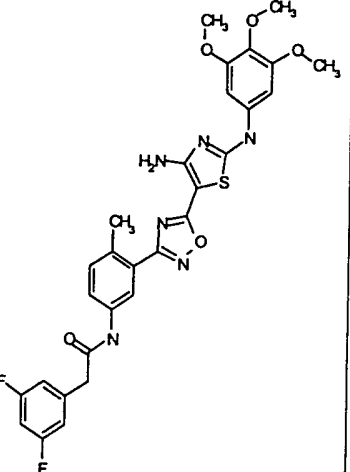
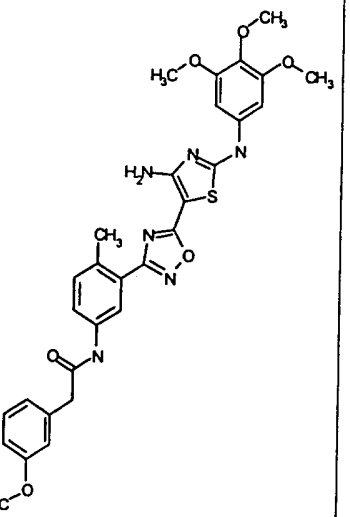
-355-

	40	-1
	21	23
	-7	6

- 356 -

	-11	8
	23	1
	21	-4

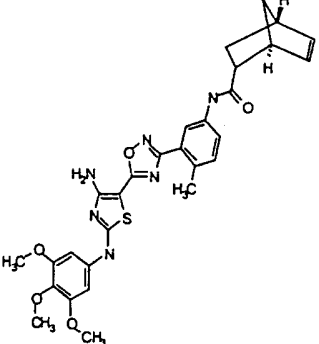
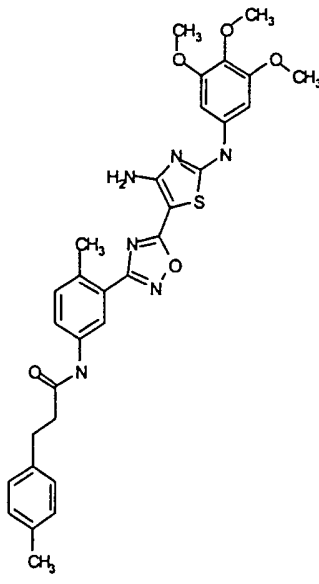
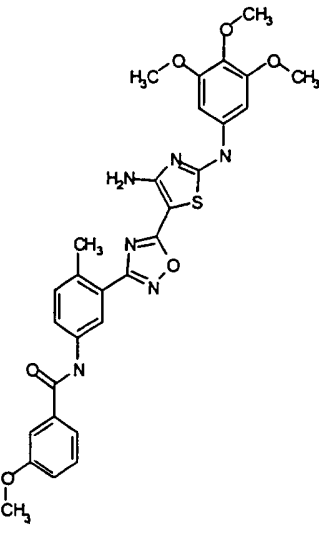
- 357 -

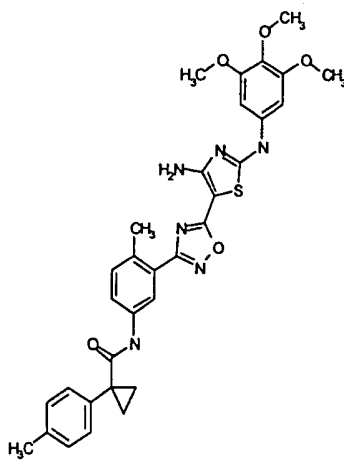
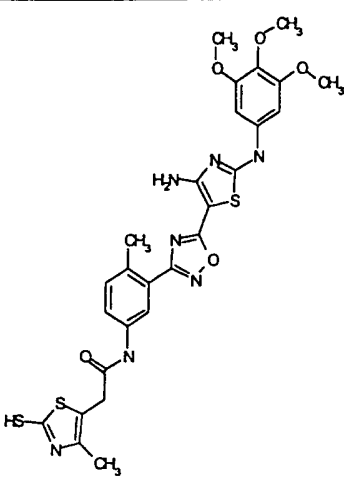
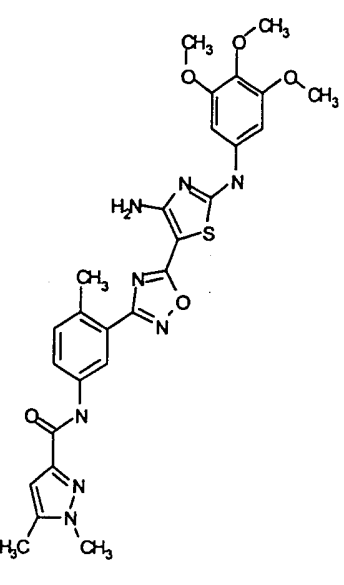
	59	-7
	67	4
	35	12

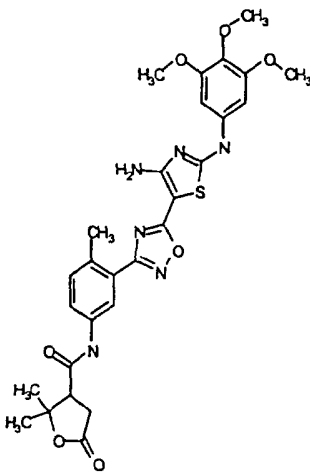
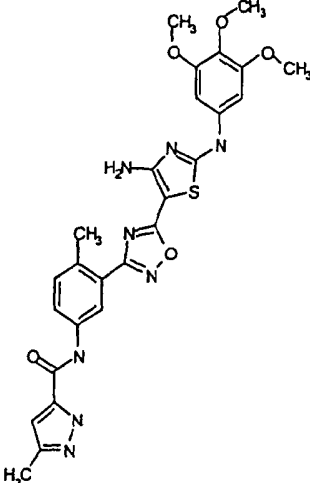
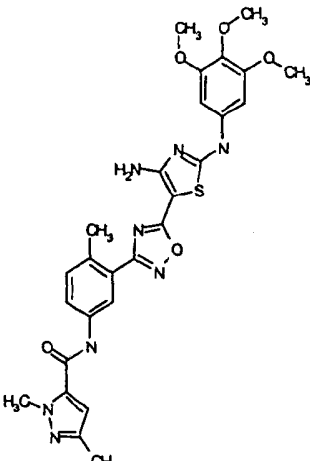
27 1 0 1

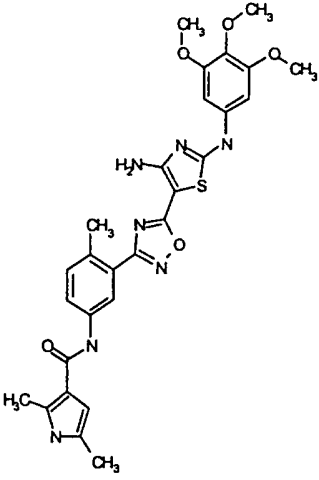
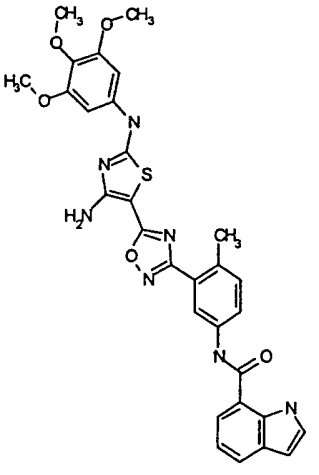
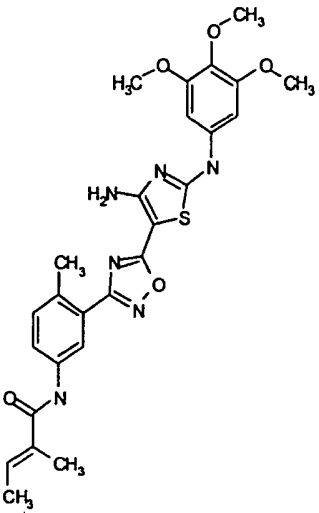
0125-0024

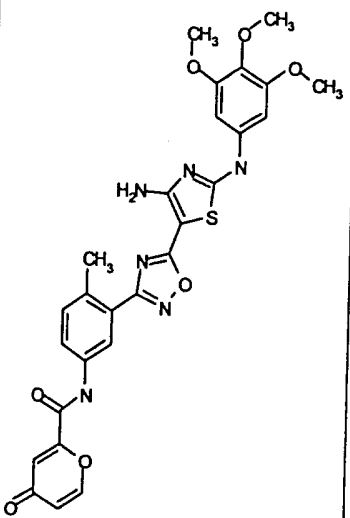
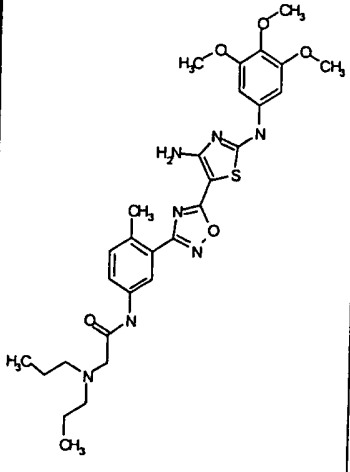
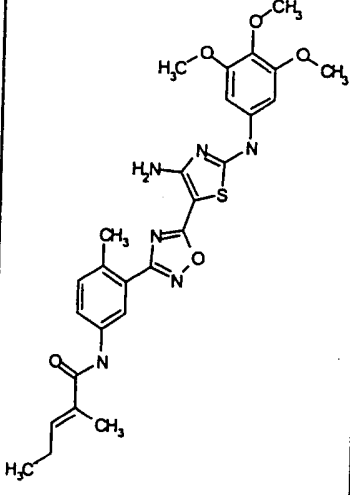
- 358 -

	33	-2
	23	-18
	94	35

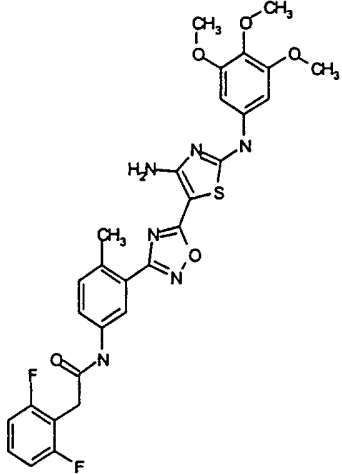
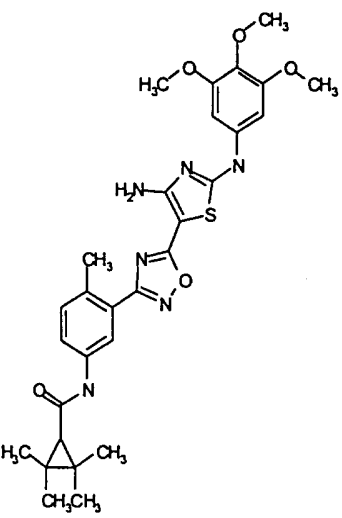
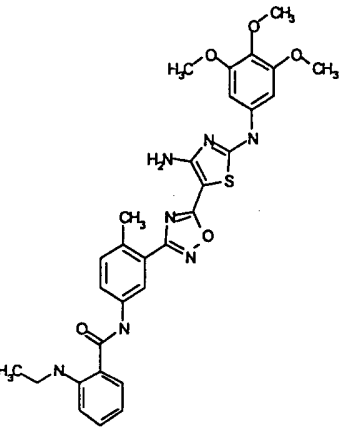
	-8	10
	1	-17
	99	25

	12	-9
	99	-1
	109	-23

	16	-36
	41	34
	123	60

	37	19
	0	6
	74	32

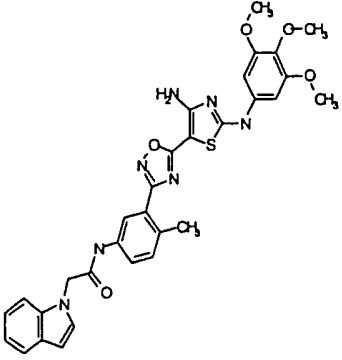
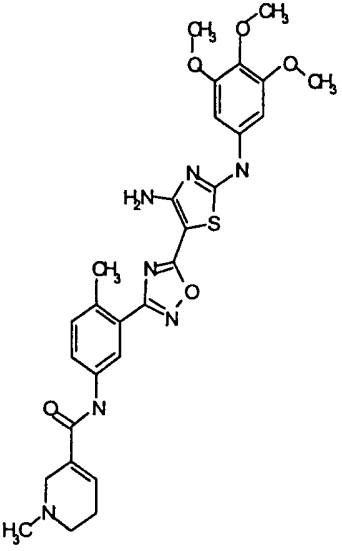
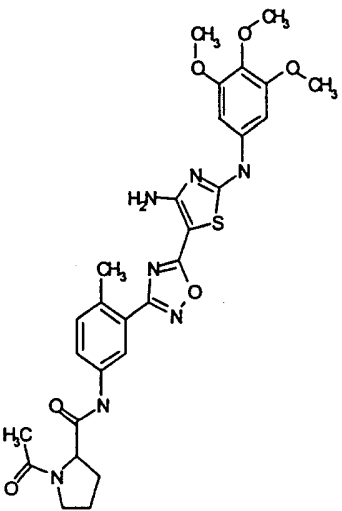
-364-

	42	-23
	32	-31
	18	-21

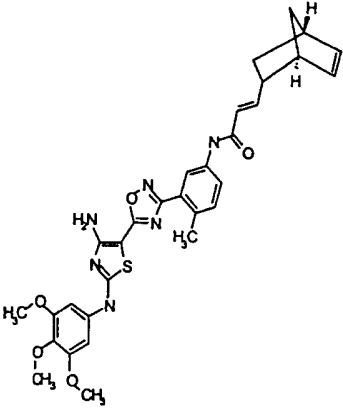
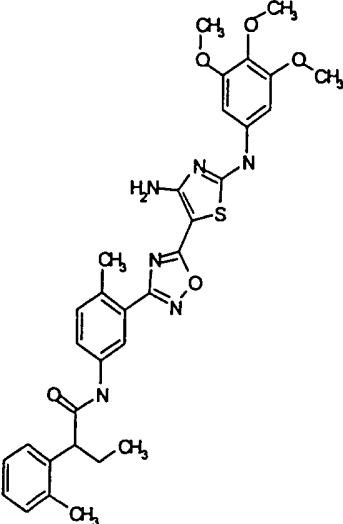
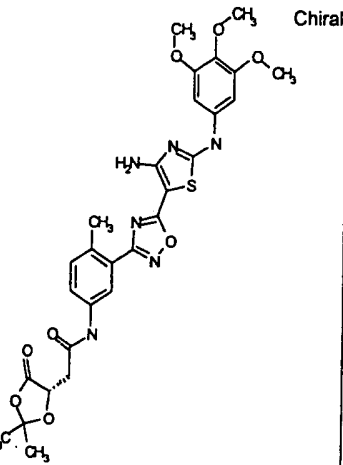
-365-

Chiral	-3	-44
	-20	-18
	59	-26

- 366 -

	-7	11
	1	5
	-24	-13

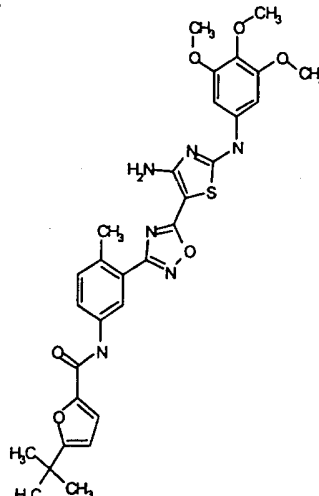
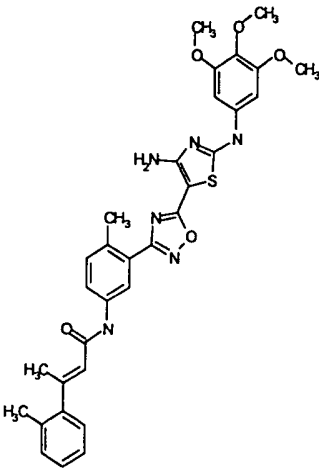
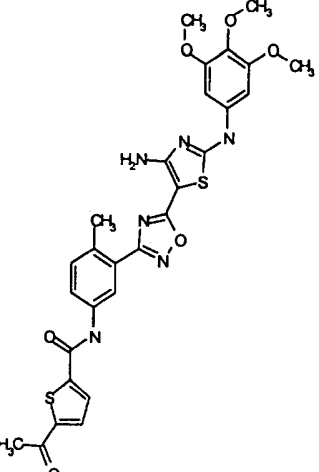
- 367 -

	25	-12
	13	-14
	3	-2

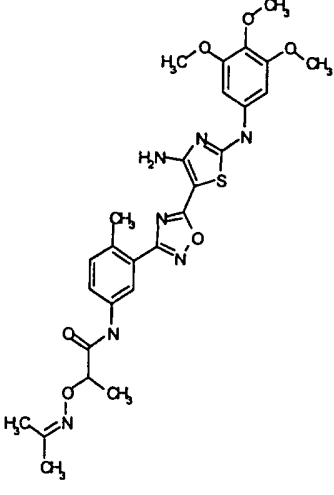
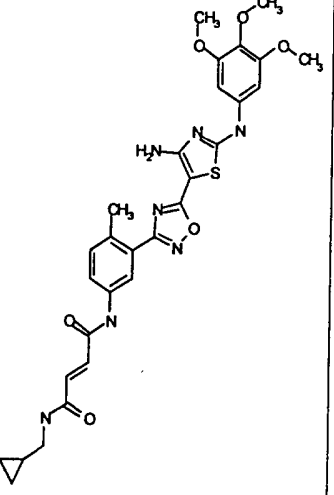
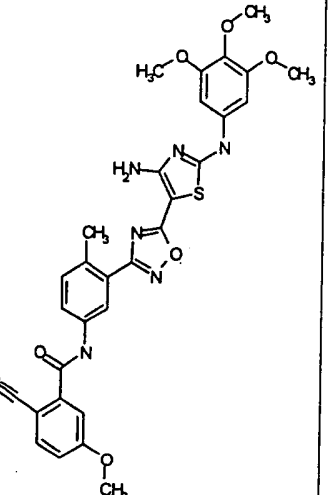
20110

0125-0024

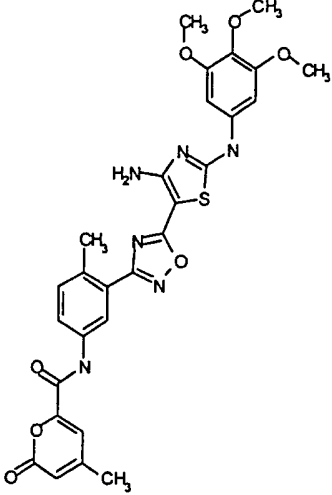
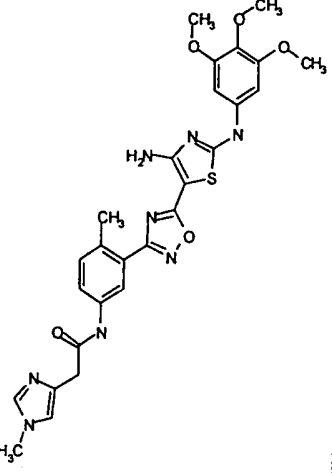
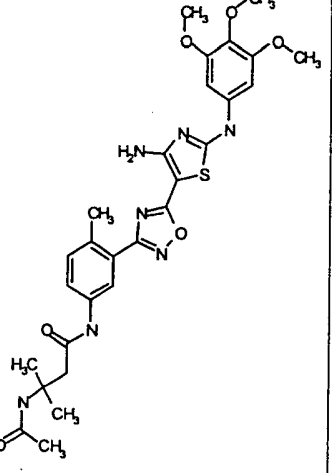
- 368 -

	48	-9
	8	-27
	93	35

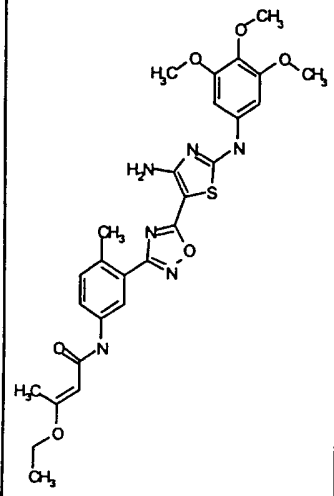
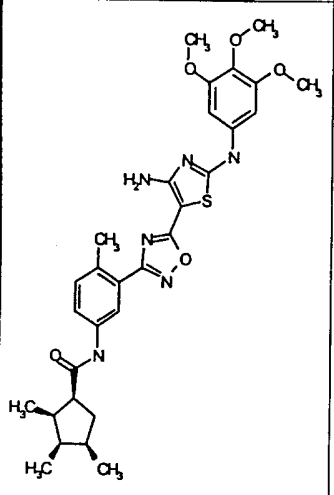
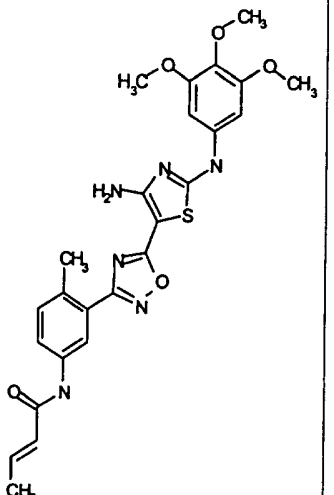
- 369 -

	11	-21
	5	39
	1	9

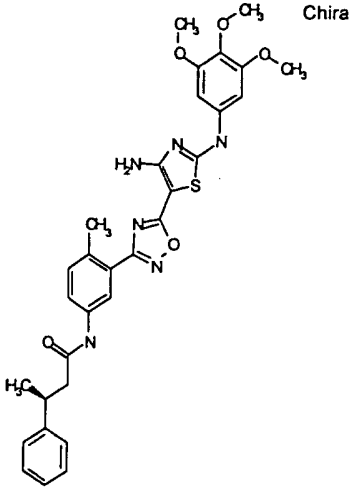
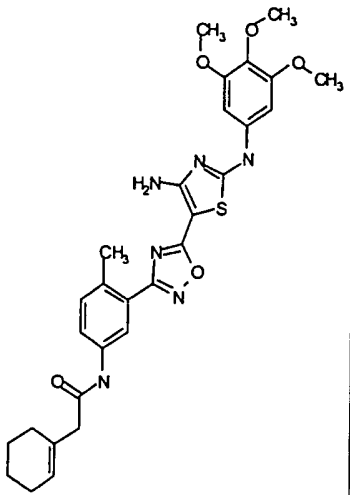
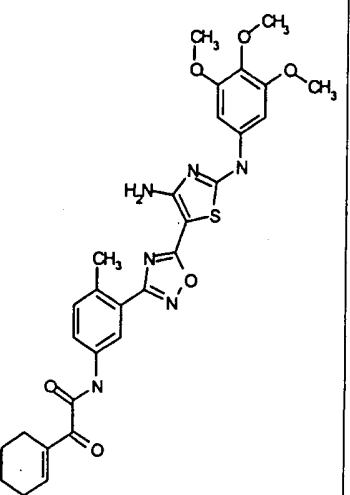
- 370 -

	66	-2
	-14	-7
	-11	2

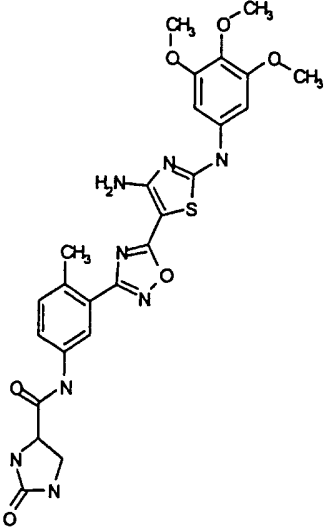
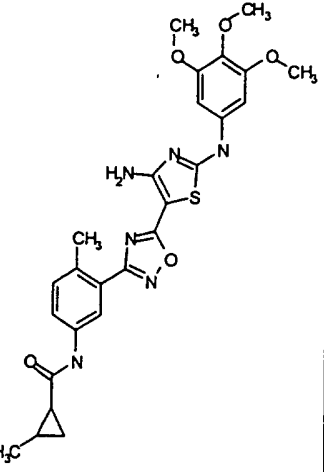
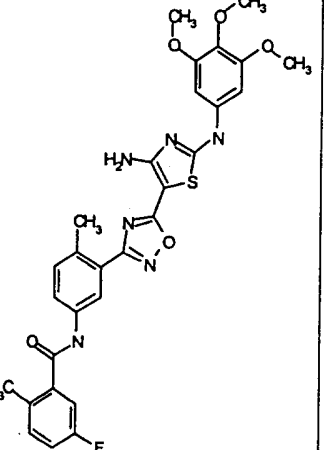
- 341 -

	78	21
	5	-21
	65	9

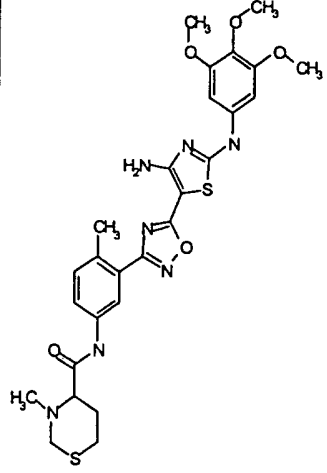
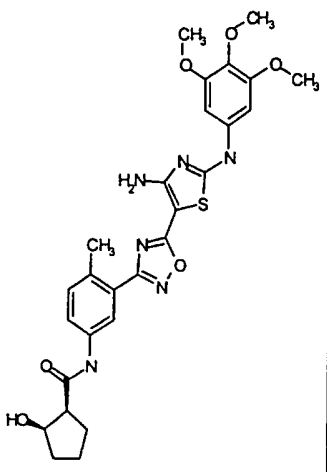
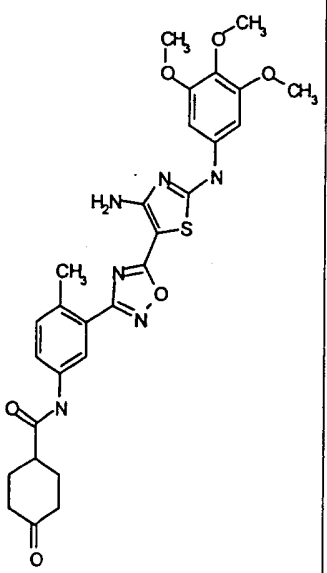
- 372 -

 Chiral	24	-30
	43	-12
	11	-36

- 373 -

	-7	-43
	6	24
	64	29

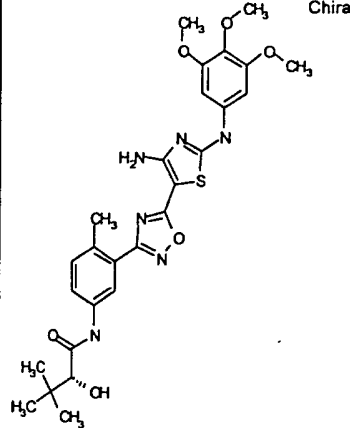
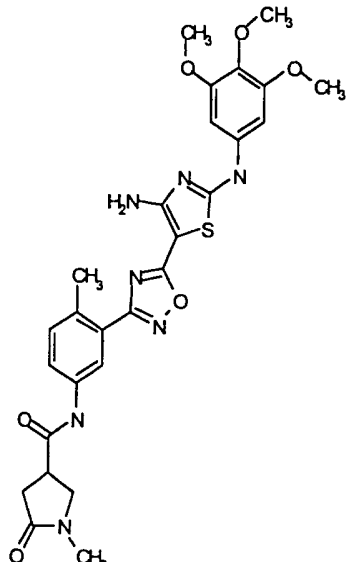
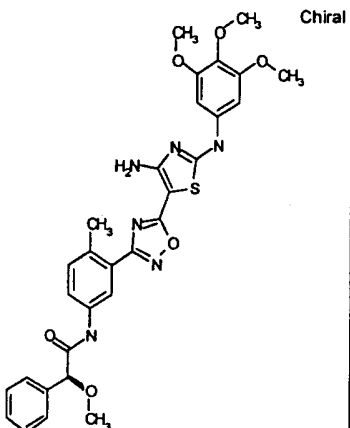
- 374 -

	29	14
	9	45
	-24	23

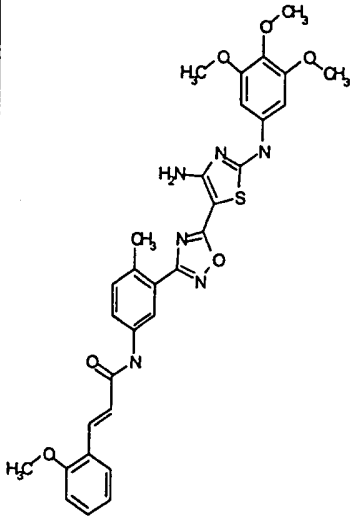
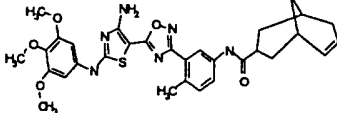
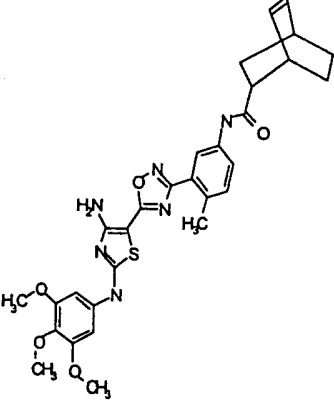
- 375 -

	11	6
	-18	-8
	44	-4

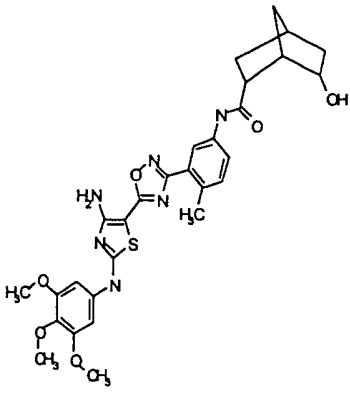
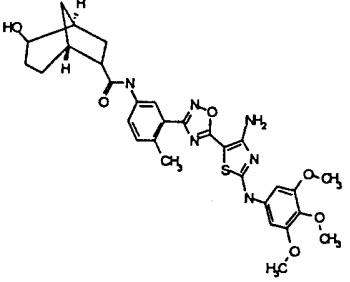
- 346 -

 Chiral	-11	-34
	-18	16
 Chiral	63	-11

- 344 -

	31	13
	18	18
	21	27

- 37p -

	11	10
	20	7

Vzorové zlúčeniny popísané vyššie môžu byť formulované do farmaceutických kompozícií podľa nasledovných všeobecných princípov:

5 Príklad 1: Parenterálna kompozícia

Na prípravu parenterálnej farmaceutickej kompozície vhodnej na injekčné podávanie je potrebné rozriediť 100 mg vo voderozpustnej soli substancie Formuly I v DMSO a potom zmiešať s 10 ml 0,9% sterilného fyziologického roztoku. Zmes je inkorporovaná do formy dávkovacej jednotky vhodnej na injekčné podávanie.

10 Príklad 2: Orálna kompozícia

Na prípravu farmaceutickej kompozície na orálne podávanie je potrebné zmiešať 100 mg substancie Formula I so 750 mg laktózy. Zmes je inkorporovaná do formy

dávkovacej jednotky, ako sú napríklad tvrdé želatínové kapsle, ktoré sú vhodné na orálne použitie.

Príklad 3: Intraokulárna kompozícia

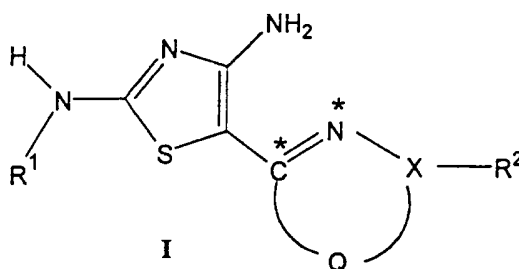
Na prípravu postupne uvoľňovanej farmaceutickej kompozície na intraokulárne

- 5 podanie je substancia Formula I suspendovaná v neutrálnom izotonickom roztoku hyalurónovej kyseliny (konc. 1,5%) vo fosfátovom pufri (pH 7,4) do vytvorenia 1% suspenzie.

- Je nutné pochopiť, že vyššie uvedené popisy sú vo svojej podstate vzorové a vysvetľujúce a sú určené na ilustrovanie samej podstaty vynálezu. Počas rutinných
10 experimentov znalec určite rozpozná mnohé modifikácie a variácie, ktoré možno uskutočniť bez toho, aby človek prišiel o ducha invencie. Preto je invencia definovaná nie vyššie uvedeným postupom, ale nasledovnými tvrdeniami a ich ekvivalentmi.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zloženie Formuly I:

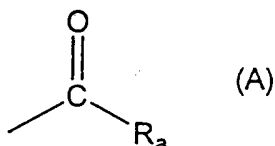


5 kde:

R^1 je vodík, substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl, alebo skupina formula R^6 -CO alebo R^6 -CS, kde R^6 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, alebo $N-R^7R^8$, kde R^7R^8 sú každý nezávislý vodík alebo

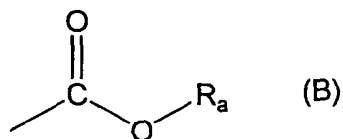
10 substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl alebo heteroaryl;

R^2 je hydroxy, halo, cyano alebo nitro, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl, alebo skupina formuly (A),

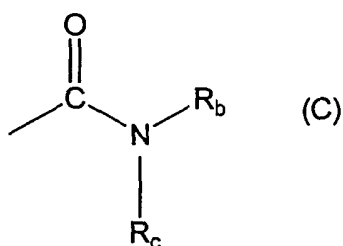


15 kde R_a je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl, alebo skupina formuly (B),

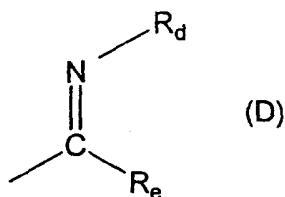
h



kde R_a je vodík alebo substituívaný alebo nesubstituívaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl, alebo skupina formuly (C),



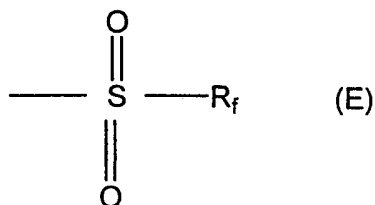
5 kde R_b a R_c sú nezávislé vodíky alebo substituívaný alebo nesubstituívaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl, alebo skupina formuly (D),



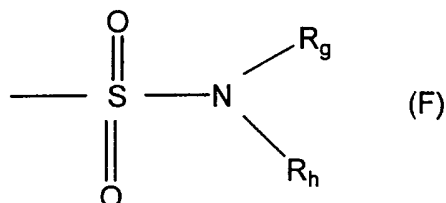
kde R_d je vodík alebo substituívaný alebo nesubstituívaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino,

10 alebo acylamino, a R_e je vodík alebo substituívaný alebo nesubstituívaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, amino, alkylamino, alebo dialkylamino, alebo skupina formuly (E),

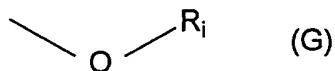
- 392 -



- 5 kde R_f je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl, alebo skupina formuly (F),



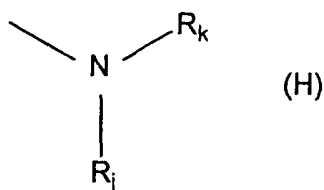
kde R_g a R_h sú nezávislé vodíky alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl, alebo skupina formuly (G),



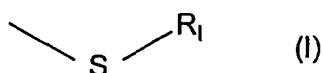
10

kde R_i je alkyl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl, alebo skupina formuly (A), formuly (B), formuly (C), formuly (H), alebo formuly (I), alebo skupina formuly (H),

15



kde R_j je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxy, alkoxy alebo amino, alebo skupina formuly (A), formuly (B), formuly (C) alebo formuly (D), a R_k je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl, alebo skupina formuly (A), formuly (B), formuly (C), formuly (D), formuly (E) alebo formuly (F), alebo skupina formuly (I),



kde R_l je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl,

heterocykloalkyl, aryl alebo heteroaryl, alebo skupina formuly (C), alebo je R^2 substituovaný alebo nesubstituovaný cykloalkyl, heterocykloalkyl, alebo aryl fúzovaný na Q;

X je C alebo N; a

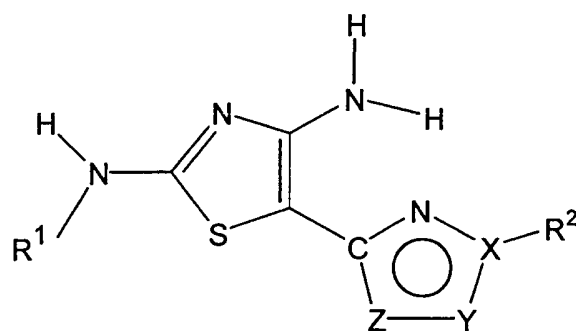
Q je divalentný radikál s 2 alebo 3 atómovými prstencami, každý nezávisle

vytvorený z C, N, O, S, C- R^5 a N- R^5 , kde R^5 je hydroxy, halo, cyano, alebo amino, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, ktoré spolu s C* a N* formujú päť- alebo šesťčlenný aromatický alebo nearomatický prstenec,

alebo farmaceuticky akceptovateľný prekurzor lieku, farmaceuticky aktívny metabolit alebo farmaceuticky akceptovateľná soľ uvedených substancií.

2. Zloženie Formuly II:

5



II

kde:

R^1 je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl, alebo skupina
formuly R^6 -CO alebo R^6 -CS, kde R^6 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl,

10 cykloalkyl, heterocykloalkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, alebo $N-R^7R^8$, kde R^7R^8
sú každý nezávisle vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, alebo
heteroaryl;

R^2 je definovaná v tvrdení 1;

X je C alebo N; a

15 Y a Z sú každý nezávisle C, N, S, O, $C-R^5$ alebo $N-R^5$, kde R^5 je definovaná v
tvrdení 1;

alebo farmaceuticky akceptovateľný prekursor lieku, farmaceuticky aktívny
metabolit alebo farmaceuticky akceptovateľná soľ oboch.

- 385 -

3. Substancia, farmaceuticky akceptovateľný prekursor lieku,
farmaceuticky aktívny metabolit alebo farmaceuticky akceptovateľná soľ oboch
definovaná v tvrdení 2, kde:

R^1 je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo roaryl, alebo R^6 -CO alebo

5 R^6 -CS, kde R^6

je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl,
alkenyl, aryl, heteroaryl, alkoxy alebo $N-R^7R^8$, kde R^7R^8 sú každý nezávisle vodík
alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl alebo heteroaryl;

R^2 je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl;

10 X a Y sú každý nezávislý C alebo N; a

Z je S alebo O.

4. Látka, farmaceuticky akceptovateľný prekursor lieku, farmaceuticky
aktívny metabolit alebo farmaceuticky akceptovateľná soľ v súlade s tvrdením 3, kde:

R^1 a R^2 sú každý nezávislým substituovaným azylom;

15 X je C;

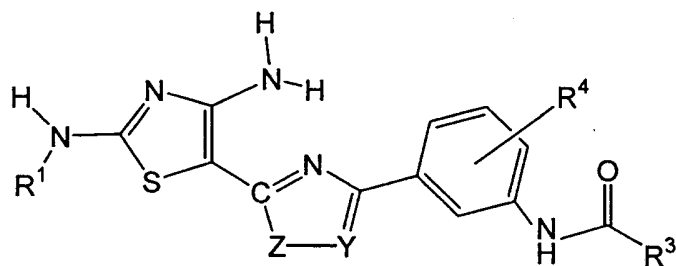
Y je C alebo N; a

Z je S alebo O.

20

5. Zloženie Formuly III:

- 386 -



III

kde:

R^1 je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl, alebo R^6 -CO alebo R^6 -CS, kde R^6 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, aryl,

- 5 heteroaryl, alkoxy, alebo $N-R^7R^8$, kde R^7R^8 sú každý nezávislý vodík, alkyl, aryl, alebo heteroaryl;

R^3 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, aryloxy, alebo $N-R^7R^8$, kde R^7R^8 sú každý nezávislý vodík, alkyl, aryl, alebo heteroaryl;

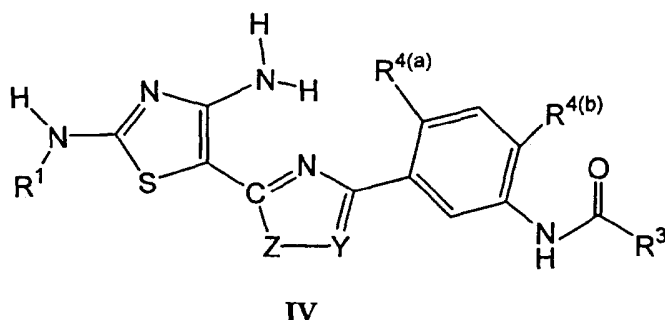
- 10 R^4 je vodík, hydroxy, alkyl, halo, alkoxy, amino, nitro, alebo trifluoromethyl; a

Y a Z sú všetky nezávislé C, N, S, O, alebo $C-R^5$ alebo $N-R^5$, kde R^5 je nesubstituovaný alebo substituovaný alkyl alebo aryl;

alebo farmaceuticky akceptovateľný prekursor lieku, farmaceuticky akceptovateľný metabolit alebo farmaceuticky akceptovateľná soľ oboch.

15

6. Zloženie Formuly IV:



kde:

R^1 je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl, alebo R^6 -CO, kde R^6 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, cykloalkyl, heterocykloalkyl alebo $N-R^7R^8$, kde R^7R^8 sú každý nezávislý vodík, alkyl, aryl alebo heteroaryl;

R^3 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, aryloxy alebo $N-R^7R^8$, kde R^7R^8 sú každý nezávislý vodík, alkyl, aryl alebo heteroaryl;

R^4 je nezávislý vodík, hydroxy, alkyl, halo, alkoxy, amino, nitro alebo trifluorometyl; a

Y je C alebo N; a

Z je S alebo O;

alebo farmaceuticky akceptovateľný prekurzor lieku, farmaceuticky akceptovateľný

metabolit alebo farmaceuticky akceptovateľná soľ jednej z dvoch látok

7. Zlúčenina, farmaceuticky akceptovateľný prekurzor lieku,

farmaceuticky akceptovateľný metabolit alebo farmaceutická soľ podľa tvrdenia VI,

kde: R^1 je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl, alebo R^6 -CO,

kde R^6 je $N-R^7R^8$, kde R^7R^8 sú každý nezávislý vodík, alkyl, aryl, alebo heteroaryl; R^3

je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, heteroaryl alebo alkoxy; $R^{4(a)}$ a $R^{4(b)}$ sú každý nezávislý vodík, alkyl, alebo halo; Y je C alebo N; a Z je S alebo O.

8. Zlúčenina, farmaceuticky akceptovateľný prekursor lieku, farmaceuticky akceptovateľný metabolit alebo farmaceuticky akceptovateľná soľ podľa tvrdenia 7, kde: R^1 je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl alebo R^6-CO , kde R^6 je $N-R^7R^8$, kde R^7R^8 sú každý nezávislé vodíky, alkyl, aryl, alebo heteroaryl; R^3 je nahradený substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, heteroaryl, alebo alkoxy; $R^{4(a)}$ je chloro, fluoro, alebo metyl; $R^{4(b)}$ je fluoro; Y je N; a Z je O.

9. Zhrnutie farmaceutickej kompozície:

- (a) Terapeuticky efektívne množstvo zlúčeniny, farmaceuticky akceptovateľný prekursor lieku, farmaceuticky aktívny metabolit alebo farmaceuticky akceptovateľná soľ v súlade s tvrdením 1; a
- (b) farmaceuticky akceptovateľný nosič, rozpúšťadlo, vehikulum alebo excipient.

10. Metóda liečby chorôb cicavcov mediovaných aktivitou proteínkinázy, látka je podávaná cicavcom v prípade potreby terapeuticky efektívneho množstva, farmaceuticky akceptovateľný prekursor lieku, farmaceuticky akceptovateľný metabolit alebo farmaceuticky akceptovateľná soľ definovaná v tvrdení 1.

11. Metóda vychádzajúca z tvrdenia 10, v ktorom je situácia ochorenia cicavca spojená s rastom tumoru, proliferáciou buniek alebo angiogenezou.

12. Spôsob modulácie aktivity receptora proteínkinázy, zahŕňajúci kontaktovanie kinázového receptora efektívnym množstvom látky, farmaceuticky

- 389 -

akceptovateľným prekursorom lieku, farmaceuticky aktívnym metabolitom alebo farmaceuticky akceptovateľnou soľou, ako je definovaná v tvrdení 1.

13. Metóda v súlade s tvrdením 12, kde je miesto receptora proteínkinázy receptor VEGF.