

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) **BG**

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ  
ЗА  
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **107062 A**

7(51) C 07 D 277/82  
C 07 D 417/04  
C 07 D 417/12  
C 07 D 417/06  
C 07 D 453/02  
C 07 D 451/02  
C 07 D 451/14  
C 07 D 513/04  
C 07 D 487/08  
A 61 K 31/428  
A 61 K 31/435  
A 61 K 31/53  
A 61 P 35/00

(21) Регистров № 107062  
(22) Заявено на 04.09.2002  
(24) Начало на действие  
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 180841 (32) 07.02.2000 (33) US

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 4 на 30.04.2003  
(45) Отпечатано на  
(46) Публикувано в бюлетин №  
на  
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):  
ABBOTT GMBH & CO. KG  
WIESBADEN (DE)

(72) Изобретател(и):  
Kevin P. Cusack, Holden, MA  
Barbara Scott, Spencer, MA  
Lee D. Arnold, Westborough, MA  
Anna M. Ericsson, Shrewsbury, MA (US)

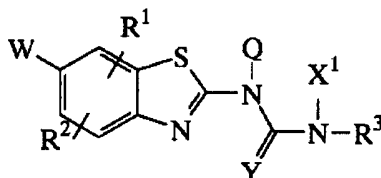
(74) Представител по индустриална  
собственост:  
Георги Цветанов Перев, 1124 София,  
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:  
PCT/US01/03803, 06.02.2001

(87) № и дата на PCT публикация:  
WO01/57008, 09.08.2001

**(54) 2-БЕНЗОТИАЗОЛИЛУРЕЙНИ ПРОИЗВОДНИ И ТЯХНОТО ИЗПОЛЗВАНЕ КАТО  
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТЕИНКИНАЗИ**

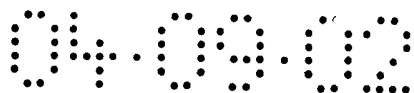
(57) Изобретението се отнася до съединение с формула



в която заместителите имат значения, посочени в описанието, до негови рацемично-диастереомерни смеси, до оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на посочените съединения, както и до изомери, пролекарства и изотопи. Съединенията са полезни като инхибитори на серин/треонин- и тирозинкинази, по-специално като инхибитори на тирозинкинази, които са важни за хиперпролиферативни заболявания, по-специално при рак, и в процеса на ангиогенеза.

**BG 107062 A**

60 претенции



**2270/02-ГП**

## **2-БЕНЗОТИАЗОЛИЛУРЕЙНИ ПРОИЗВОДНИ И ТЯХНОТО ИЗПОЛЗВАНЕ КАТО ИНХИБИТОРИ НА ПРОТЕИНКИНАЗИ**

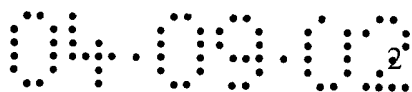
### **Област на техниката**

Изобретението се отнася до бензотиазолови производни с формула (I), както са дефинирани по-долу, за техните приложения и фармацевтични състави.

### **Предшестващо състояние на техниката**

Съществуват най-малко 400 ензима, идентифицирани като протеинкинази. Тези ензими катализират фосфорилацията на прицелните протеинови субстрати. Фосфорилацията обикновено е реакция на пренос на фосфатна група от аденозин-5'-трифосфат (АТФ) до протеиновия субстрат. Специфичната структура на прицелния субстрат, към който се пренася фосфата, е тирозинов, серинов или треонинов остатък. Тъй като тези аминокиселинни остатъци са прицелните структури за фосфорилния пренос, тези протеинкиназни ензими обикновено се отнасят към тирозинкиназите или серин/треонинкиназите.

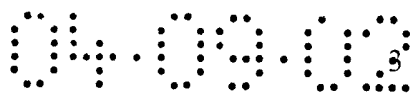
Реакциите на фосфорилиране и противоположните реакции на фосфатаза при тирозиновия, сериновия и треониновия остатък участват в редица клетъчни процеси, които са в основата на реакциите за различни вътреклетъчни сигнали (обикновено медираны от клетъчните рецептори), регулиране на клетъчни функции и активиране или дезактивиране на клетъчни процеси. Редица протеинкинази често участват във вътреклетъчното предаване на сигнали и те са необходими



за реализирането на тези клетъчни процеси. Поради тяхното всеобхватно участие в тези процеси, протеинкиназите могат да бъдат открити като неразделна част от плазмената мембрана или като цитоплазмени ензими или локализирани в ядрата често като компоненти на ензимни комплекси. В много случаи тези протеинкинази са основен елемент от ензимните и структурните протеинови комплекси, които определят къде и кога се извършват процесите вътре в клетката.

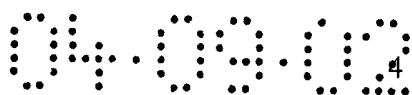
*Протеин-тирозинкинази.* Протеиновите тирозинкинази (РТК) са ензими, които катализират фосфорилацията на определени тирозинови остатъци в клетъчните протеини. Такава следпредавателна модификация на тези основни протеини, често самите те ензими, действа като молекулен превключвател, регулиращ клетъчната пролиферация, активирането или диференциацията (за обзор виж Schlessinger and Ulrich, 1992, *Neuron* 9:383-391). Анормална или прекомерна активност на протеин-тирозинкиназите е наблюдавана при много болестни състояния, в това число доброкачествени и злокачествени пролиферативни смущения, както и при болести, които са в резултат от неуместно активиране на имунната система (например автоимунни смущения), отхвърляне на трансплантат и хомологична болест (реакция трансплантат срещу гостоприемник). В допълнение, специфични ендотелни клетъчни рецептори (РТК), такива като KDR и Tie-2, медираат ангиогенния процес и по този начин участват в стимулиране развитието на ракови и други болести, които включват неуместна васкуларизация (например диабетна ретинопатия, хороидална неоваскуларизация, дължаща се на възрастово свързана дегенерация на макулата, псориазис, артрит, ретинопатия при недоносеност, детски хемангиоми).

Тирозинкиназите могат да бъдат от рецепторен тип (притежаващи извънклетъчна, трансмембранна и вътреклетъчна област) или от нерепеторен тип (бивайки изцяло вътреклетъчни).



*Рецепторни тирозинкинази (RTK).* Рецепторните тирозинкинази включват голямата фамилия на трансмембранните рецептори с разнообразни биологични активности. Понастоящем са идентифицирани най-малко деветнадесет (19) отделни RTK подфамилии. Фамилията на рецепторната тирозинкиназа (RTK) включва рецептори, които са решаващи за растежа и диференциацията на редица клетъчни типове (Yarden and Ullrich, *Ann. Rev. Biochem.* 57:433-478, 1988; Ullrich and Schlessinger, *Cell* 61:243-254, 1990). Съществена функция на RTK е активирането на лигандното свързване, което се получава при фосфорилиране на рецептора и редица клетъчни субстрати и впоследствие в множеството клетъчни реакции (Ullrich & Schlessinger, 1990, *Cell* 61:203-212). Така осъщественото посредством рецепторна тирозинкиназа предаване на сигнали е предизвикано от външноклетъчно взаимодействие със специфичен растежен фактор (лиганд), обикновено последвано от рецепторна димеризация, стимулиране на вътрешната протеин-тирозинкиназна активност и рецепторно транс-фосфорилиране. Така се създават свързващи места за предаващи вътреклетъчни сигнали молекули и това води до образуване на комплекси с широк спектър от цитоплазмени сигнални молекули, които улесняват съответния клетъчен отговор (например клетъчно делене, диференциация, метаболитни ефекти, промени в извънклетъчното микрообкръжение), виж Schlessinger and Ullrich, 1992, *Neuron* 9:1-20.

Протеини със SH2 (src хомология-2) или фосфотирозин-свързващи (РТВ) области свързват активираните тирозинкиназни рецептори и техните субстрати със силен афинитет за предаване на сигнали в клетката. И двете области разпознават фосфотирозина. (Fantl et al., 1992, *Cell* 69:413-423; Songyang et al., 1994, *Mol. Cell. Biol.* 14:2777-2785; Songyang et al., 1993, *Cell* 72:767-778; Koch et al., 1991, *Science* 252:668-678; Shoelson, *Curr. Opin. Chem. Biol.* (1997), 1(2), 227-234; Cowburn, *Curr. Opin. Struct. Biol.* (1997), 7(6), 835-838). Идентифицирани са отделни вътреклетъчни субстратни протеини,



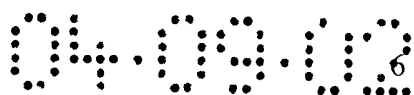
които се свързват с рецепторни тирозинкинази (RTK). Те могат да бъдат разделени на две основни групи: (1) субстрати, които притежават каталитична област; и (2) субстрати, на които липсва такава област, но служат като адаптери и се свързват с каталитично активни молекули (Songyang *et al.*, 1993, *Cell* 72:767-778). Специфичността на взаимодействията между рецептори или протеини и SH2 или РТВ области на техните субстрати определя от аминокиселинните остатъци, непосредствено заобикалящи фосфорилирания тирозинов остатък. Например разлики в афинитета на свързване между SH2 областите и аминокиселинните последователности, обграждащи фосфотирозиновите остатъци върху определени рецептори, съответства на разликите, наблюдавани в профилите на фосфорилиране на техните субстрати (Songyang *et al.*, 1993, *Cell* 72:767-778). Въз основа на наблюдения се предполага, че функцията на всяка рецепторна тирозинкиназа се определя не само от начина на нейната експресия и наличие на лиганди, но също така и от лавинното предаване на сигнали, които се активират от отделния рецептор, както и от намиране на подходящия момент и времетраене за тези стимули. Така фосфорилирането предоставя важен регулиращ етап, който определя избирателността на пътищата за предаване на сигнали, подсилени от специфични рецептори на растежния фактор, както и от рецептори на диференциращия фактор.

Предполага се, че някои рецепторни тирозинкинази като FGFR-1, PDGFR, TIE-2 и c-Met и растежни фактори, които се свързват с тях, играят роля при ангиогенезата, въпреки че някои могат да стимулират индиректно ангиогенезата (Mustonen and Alitalo, *J. Cell. Biol.* 129:895-898, 1995). Една такава рецепторна тирозинкиназа, позната като "ембрионална чернодробна киназа 1" (FLK-1), е член на подкласа тип III на рецепторните тирозинкинази. Алтернативно обозначение на човешка FLK-1 е "рецептор с област, съдържаща вмъкната киназа" (KDR) (Terman *et al.*, *Oncogene* 6:1677-83, 1991). Друго означение за FLK-1/KDR е „рецептор 2 на васкуларен ендотелно клетъчен растежен фактор“



(vascular endothelial cell growth factor receptor 2 (VEGFR-2)), тъй като свързва васкуларния ендотелно клетъчен растежен фактор (VEGF) с голям афинитет. Мишата версия на FLK-1/VEGFR-2 е наречена също NYK (Oelrichs *et al.*, *Oncogene* 8(1):11-15, 1993). Изолирани са ДНК, кодиращи FLK-1 на мишка, плъх и човек и е докладван нуклеотида и кодиращата аминокиселинна последователност (Matthews *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88:9026-30, 1991; Terman *et al.*, 1991, както по-горе; Terman *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 187:1579-86, 1992; Sarzani *et al.*, както по-горе; и Millauer *et al.*, *Cell* 72:835-846, 1993). Редица изследвания като докладваните от Millauer *et al.*, както по-горе, предполагат, че VEGF и FLK-1/KDR/VEGFR-2 са двойка лиганд-рецептор, която играе важна роля в пролиферацията на васкуларните ендотелни клетки и образуването и разрастването на кръвоносни съдове, наречени съответно васкулогенеза и ангиогенеза.

Друг подклас - тип III рецепторна тирозинкиназа, означена като "fms-подобна тирозинкиназа-1" (Flt-1) е свързана с FLK-1/KDR (DeVries *et al.* *Science* 255:989-991, 1992; Shibuya *et al.*, *Oncogene* 5:519-524, 1990). Алтернативно означение на Flt-1 е "рецептор 1 на съдовия ендотелно клетъчен растежен фактор (vascular endothelial cell growth factor receptor, (VEGFR-1)). Досега членове на подфамилиите FLK-1/KDR/VEGFR-2 и Flt-1/VEGFR-1 са открити експресирани главно върху ендотелни клетки. Тези членове на подкласове са специфично стимулирани от членове на фамилията на съдовия ендотелно клетъчен растежен фактор (VEGF) от лиганди (Klagsbom и D'Amore, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7:259-270, 1996). Съдовият ендотелно клетъчен растежен фактор (VEGF) се свързва към Flt-1 с по-голям афинитет отколкото към FLK-1/KDR и е митогенен по отношение на съдовите ендотелни клетки (Terman *et al.*, 1992, както по-горе; Mustonen *et al.* както по-горе; De Vries *et al.*, както по-горе). Счита се, че Flt-1 е важен за ендотелната организация по време на развитието на съдовете. Експресията на Flt-1 се свързва с ранното развитие на съдовете при миши ембриони и с неоваскуларизацията по



време на зарастването на рани (Mustonen и Alitalo, както по-горе). Експресията на Flt-1 в моноцити, остеокласти и остеобласти, както и във възрастни тъкани като бъбречни гломерули предполага допълнителна функция на тези рецептори, която не е свързана с клетъчния растеж (Mustonen и Alitalo, както по-горе).

Както беше установено, последните данни говорят, че VEGF играе роля в стимулирането на нормалната и патологичната ангиогенеза (Jakeman *et al.*, *Endocrinology* 133: 848-859, 1993; Kolch *et al.*, *Breast Cancer Research u Treatment* 36: 139-155, 1995; Ferrara *et al.*, *Endocrine Reviews* 18(1); 4-25, 1997; Ferrara *et al.*, *Regulation of Angiogenesis* (ed. L. D. Goldberg и E. M. Rosen), 209-232, 1997). Освен това VEGF участва в контрола и повишението на съдовата пропускливост (Connolly, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 264: 20017- 20024, 1989; Brown *et al.*, *Regulation of Angiogenesis* (ed. L. D. Goldberg и E. M. Rosen), 233-269, 1997). Съобщава се за различни форми на VEGF, които се появяват при алтернативно снаждане на m-рибонуклеинова киселина, включвайки четирите вида, описани от Ferrara *et al.* (*J. Cell. Biochem.* 47:211-218, 1991). И двата вида VEGF - и секретираните и предимно клетъчно свързаните, са идентифицирани от Ferrara *et al.*, както по-горе, и е известно, че протеинът съществува под формата на дисулфидно свързани димери.

В последно време бяха идентифицирани някои хомолози, свързани с VEGF. Тяхната роля при нормалните физиологични и болестни процеси обаче все още не е изучена. Освен това членовете на фамилията VEGF често са съекспресирани с VEGF в редица тъкани и обикновено са способни да образуват хетеродимери с VEGF. Това свойство вероятно променя специфичността на рецептора и биологичните ефекти на хетеродимерите и освен това усложнява оценяването на техните специфични функции, както е показано по-долу (Korpelainen and Alitalo, *Curr. Opin. Cell. Biol.* 159-164, 1998 и цитираните там източници).

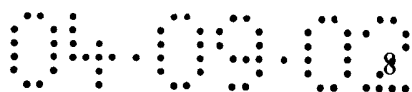


Плацентният растежен фактор (placenta growth factor (PlGF)) има аминокиселинна последователност, която показва значителна хомология с последователността на VEGF (Park *et al.*, *J. Biol. Chem.* 269:25646-54, 1994; Maglione *et al.* *Oncogene* 8:925-31, 1993). Както при VEGF различни видове от PlGF се появяват при алтернативно снаждане на m-рибонуклеиновата киселина и протеинът е в димерна форма (Park *et al.*, както по-горе). PlGF-1 и PlGF-2 се свързват към Flt-1 с голям афинитет, а PlGF-2 се свързва охотно също към невропилин-1 (Migdal *et al.*, *J. Biol. Chem.* 273 (35): 22272-22278), но не се свързва към FLK-1/KDR (Park *et al.*, както по-горе). Съобщава се, че PlGF потенцира съдовата пропускливост и митогенното действие на VEGF върху ендотелни клетки, когато присъства VEGF в ниски концентрации (като се счита, че се дължи на образуването на хетеродимер) (Park *et al.*, както по-горе).

VEGF-B се получава като две изомерни форми (167 и 185 остатъка), които също така изглежда че свързват Flt-1/VEGFR-1. Той може да играе роля в регулирането на извънклетъчното разграждане на матрикса, клетъчната адхезия и миграцията посредством модулиране на експресията и активността на урокиназен тип плазминогенен активатор и инхибитор на плазминогенен активатор 1 (Pepper *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1998), 95(20): 11709-11714).

По природа VEGF-C е клониран като лиганд за VEGFR-3/Flt-4, който основно е експресиран чрез лимфатични ендотелни клетки. В напълно преработената му форма VEGF-C може също така да свързва KDR/VEGFR-2 и да стимулира пролиферацията и миграцията на ендотелни клетки *in vitro* и ангиогенезата в модели *in vivo* (Lymboussaki *et al.*, *Am. J. Pathol.* (1998), 153(2): 395-403; Witzienbichler *et al.*, *Am. J. Pathol.* (1998), 153(2), 381-394). Трансгенната свръхекспресия на VEGF-C предизвиква пролиферация и разширяване само на лимфните съдове, докато кръвоносните съдове остават неповлияни. За разлика от VEGF експресията на VEGF-C не се индуцира от хипоксия (Ristimaki *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1998), 273 (14), 8413-8418).

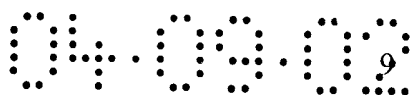




Откритият съвсем наскоро VEGF-D е структурно много подобен на VEGF-C. Съобщава се, че VEGF-D свързва и активира поне два VEGF рецептора - VEGFR-3/Flt-4 и KDR/VEGFR-2. По природа той е клониран като *c-fos* индуцируем митоген за фибробласти и е експресиран най-значително в мезенхималните клетки на белия дроб и кожата (Achen *et al*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1998), 95 (2), 548-553 и цитираните там източници).

За VEGF, VEGF-C и VEGF-D се твърди, че при инжектиране в кожна тъкан предизвикват повишение на съдовата пропускливост *in vivo* при анализа на Mile (PCT/US97/14696; WO98/07832, Witzembichler *et al*, както по-горе). Физиологичната роля и значимост на тези лиганди при модулиране на съдова свръхпропускливост и ендотелни отговори в тъканите, където те са експресирани, остават неизяснени.

Напоследък беше докладван вирусно кодиран нов тип съдов ендотелен растежен фактор, VEGF-E (NZ-7 VEGF), който използва преимуществено KDR/Flk-1 рецептор и притежава силна митогенна активност без област, свързваща хепарина (Meyer *et al*, *EMBO J.* (1999), 18(2), 363-374; Ogawa *et al*, *J. Biol. Chem.* (1998), 273 (47), 31273-31282.). Последователностите на VEGF-E притежават около 25% хомология спрямо животинския VEGF и са кодирани от парапокс вируса Orf вирус (OV). Този парапокс вирус, действащ на овци и кози и в някои случаи на хора, води до нарушения в ангиогенезата. VEGF-E е димер с около 20 kDa без базова област и без афинитет към хепарин, но притежава характерния цистеинов възел, присъстващ във всички бозайникови VEGF, и учудващо е установено, че притежава сила и биоактивност, подобни на свързващата хепарин VEGF 165 изоформа на VEGF-A, т.е. двата фактора стимулират освобождаването на тъканен фактор (TF), пролиферацията, хемотаксис и нов растеж на култивирани съдови ендотелни клетки *in vitro* и ангиогенеза *in vivo*. Установено е, че, подобно на VEGF 165, VEGF-E се свързва с голям афинитет към VEGF рецептор-2 (KDR), което води до автофосфорилиране на рецептора и



двуфазно повишение на концентрациите на свободни вътреклетъчни  $\text{Ca}^{2+}$ , докато, за разлика от VEGF 165, VEGF-E не се свързва към VEGF рецептор-1 (Flt-1).

Въз основа на новопоявили се открития на други хомолози на VEGF и VEGFR и на прецеденти на лигандна и рецепторна хетеродимеризация действието на такива хомолози на VEGF може да включва образуването на лигандни хетеродимери на VEGF и/или хетеродимеризация на рецептори или свързване към все още неоткрити VEGFR (Witzenbichler *et al.*, както по-горе). Също така в направени наскоро съобщения се допуска, че невропилин-1 (Migdal *et al.*, както по-горе) или VEGFR-3/Flt-4 (Witzenbichler *et al.*, както по-горе) или рецептори, различни от KDR/VEGFR-2, могат да участват в предизвикването на съдова пропускливост (Stacker, S. A., Vitali, A., Domagala, T., Nice, E. и Wilks, A. F., *Angiogenesis и Cancer Conference, Amer. Assoc. Cancer Res.*, Jan. 1998 Orlando, F. L.; Williams, *Diabetologia* 40: S118-120 (1997)).

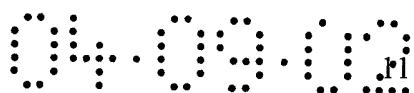
Tie-2 (ТЕК) е член на откритата напоследък фамилия на тирозинкиназите на специфичен рецептор на ендотелните клетки, които тирозинкинази участват в критичните ангиогенни процеси като разклоняване на съдовете, напъпване, пре моделиране, зрялост и стабилност. Tie-2 е първата бозайникова рецепторна тирозинкиназа, за която са идентифицирани и агонистичен лиганд(и) (например ангиопетин1 („Ang1“), който стимулира рецепторното автофосфорилиране и сигнална трансдукция) и антагонистичен лиганд(и) (например ангиопетин2 („Ang2“). Изключването и трансгенното манипулиране на Tie-2 и нейните лиганди показва, че тесният пространствен и временен контрол на сигнализирането на Tie-2 е важен за правилното развитие на една нова васкулатура. Установеният модел говори, че стимулирането на киназата Tie-2 посредством лиганд Ang1 се включва директно в разклоняването, напъпването и прорастването на нови съдове и възстановяването и взаимодействието



на периендотелните поддържащи клетки за поддържане на съдовата цялост и осигуряване на покой. Отсъствието на стимулиране на Tie-2 от Ang1 или инхибирането на автофосфорилирането на Tie-2 от Ang2, който се произвежда в голяма степен на местата на съдова регресия, може да предизвика загуба в съдовата структура и матриксни контакти, водещи до смърт на ендотелните клетки, особено в отсъствието на стимуланти на растежа/преживяването. Положението обаче е по-комплексно, тъй като напоследък са докладвани поне два допълнителни Tie-2 лиганда (Ang3 и Ang4) и е демонстрирана способността за хетероолигомеризация на различните агонистични и антагонистични ангиопоетини, модифицираща по този начин тяхната активност.

Разтворимата екстрацелуларна област на Tie-2 („ЕхТек“) може да действа разрушаващо върху туморната васкулатура на модели на ксенограф на тумор на гърдата и белодробни метастази и на очна неоваскуларизация, причинена от туморни клетки. При аденовирусна инфекция произвеждането *in vivo* на mg/ml нива ЕхТек у гризачи може да се постигне за 7-10 дни без неблагоприятни странични ефекти. Тези резултати говорят, че разрушаването на сигналните пътеки на Tie-2 в нормални здрави животни може да бъде добре възприето. Инхибиращите Tie-2 отговори към Ех Тек могат да бъдат следствие от отделяне на лиганда(ите) и/или създаване на непродуктивен хетеродимер с Tie-2 с пълна дължина.

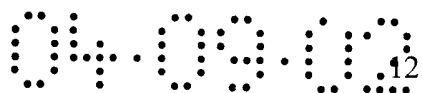
Напоследък беше открита значителна свръхрегулация на експресията на Tie-2 вътре във васкуларния синовиален панус на артритни стави у хора и съответна роля в неподходящата неоваскуларизация. Това откритие говори, че Tie-2 играе роля в развитието на ревматоидни артрити. Във връзка с венозни малформации при хора са идентифицирани характерни мутации, произвеждащи основни активирани форми на Tie-2. Следователно инхибиторите на Tie-2 са полезни при лечението на такива болести и при други състояния на неуместна неоваскуларизация.



*Нерецепторни тирозинкинази.* Нерецепторните тирозинкинази представляват колекция от клетъчни ензими, при които липсват извънклетъчни и трансмембранны последователности. Понастоящем са идентифицирани над двадесет и четири отделни нерецепторни тирозинкинази, включващи единадесет (11) подфамилии (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack и LIMK). За момента подфамилията Src от нерецепторни тирозинкинази се състои от най-голям брой протеин-тирозинкинази и включва Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr и Yrk. Подфамилията Src от ензими е свързана с онкогенезата и имунните отговори. По-подробно обсъждане на нерецепторните тирозинкинази е дадено в Bolen, 1993, *Oncogene* 8:2025-2031, който източник е включен тук за позоваване.

Установено е, че много от тирозинкиназите - рецепторни или нерецепторни, се включват в клетъчните пътища за предаване на сигнали, участващи в редица патогенни състояния, в това число рак, псориазис и други свръхпролиферативни смущения или свръхимунни отговори.

*Разработване на съединения за модулиране на рецепторни тирозинкинази.* От гледна точка на предполагаемата важност на протеин-тирозинкиназите за контрола, регулацията и модулацията на клетките при клетъчната пролиферация, болестите и смущенията, свързани с нетипична клетъчна пролиферация, се правят много опити за идентифициране на „инхибитори“ на рецепторни и нерецепторни тирозинкинази с използване на различни подходи, включително използването на мутантни лиганди (патентна заявка на САЩ No. 4,966,849), разтворими рецептори и антитела (патентна заявка No. WO 94/10202; Kendall & Thomas, 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:10705-09; Kim *et al.*, 1993, *Nature* 362:841-844), РНК лиганди (Jellinek, *et al.*, *Biochemistry* 33:10450-56; Takano, *et al.*, 1993, *Mol. Bio. Cell* 4:358A; Kinsella, *et al.* 1992, *Exp. Cell Res.* 199:56-62; Wright, *et al.*, 1992, *J. Cellular Phys.* 152:448-57) и тирозинкиназни инхибитори (WO 94/03427; WO 92/21660; WO 91/15495;



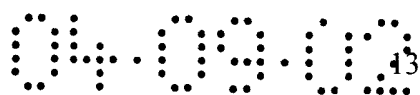
WO 94/14808; Патент на САЩ No. 5,330,992; Mariani, *et al.*, 1994, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 35:2268).

Съвсем наскоро бяха направени опити за идентифициране на малки молекули, които действат като тирозинкиназни инхибитори. Описани са например бисмоноциклени, бициклени или хетероциклени арилови съединения (PCT WO 92/20642) и винилен-азаиндолови производни (PCT WO 94/14808) главно като тирозинкиназни инхибитори. Стирилови съединения (Патент на САЩ No. 5,217,999), стирил-заместени пиридилови съединения (Патент на САЩ No. 5,302,606), някои хиназолинови производни (Европейска патентна заявка No. 0 566 266 A1; *Expert Opin. Ther. Pat.* (1998), 8(4): 475-478), селеноиндоли и селениди (PCT WO 94/03427), трициклични полихидроксилни съединения (PCT WO 92/21660) и съединения на бензилфосфоновата киселина (PCT WO 91/15495) са описани като съединения, приложими като тирозинкиназни инхибитори за лечение на рак. Анилинцинолини (PCT WO 97/34876) и хиназолинови производни (PCT WO97/22596; PCT WO97/42187) са описани като инхибитори на ангиогенезата и съдовата пропускливост.

Освен това са правени опити за идентифициране на малки молекули, които действат като серин/треонинкиназни инхибитори. Описани са например бис(индолилмалеимид)ни съединения като инхибиращи специално РКС серин/треонинкиназни изоформи, чиято нарушена трансдуктивна функция е свързана с променена съдова пропускливост в свързани с VEGF болести (PCT WO 97/40830; PCT WO 97/40831).

#### Инхибитори на Plk-1 киназа

Plk-1 е серин/треонинкиназа, която е важен регулатор на хода на клетъчния цикъл. Тя играе критична роля в съвкупната и динамичната функция на митотичния вретенен апарат. Показано е също така, че Plk-1 и съответните кинази са тясно свързани с активацията и инактивацията

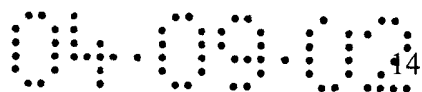


на други регулатори на клетъчния цикъл като циклин-зависими кинази. Високите нива на експресия на Plk-1 са свързани с клетъчно пролиферативни активности. Това се открива често в злокачествени тумори от различен вид. Очаква се инхибиторите на Plk-1 да блокират раковата клетъчна пролиферация чрез нарушаване на процесите, включващи митотичните вретена и неподходящо активирани циклин-зависими кинази.

#### Инхибитори на Cdc2/циклин В киназни (Cdc2, известен също като cdk1)

Cdc2/циклин В е друг серин/треонинкиназен ензим, който принадлежи към фамилията на циклин-зависимите кинази (cdk). Тези ензими участват в критичните преходи между редица фази от клетъчния цикъл. Счита се, че неконтролираната клетъчна пролиферация, която е сигурна гаранция за рак, е в зависимост от повишената cdk активност в тези клетки. Инхибирането на повишената cdk активност в раковите клетки посредством cdc2/циклин В киназни инхибитори би могло да подтисне пролиферацията и да възстанови нормалния контрол на хода на клетъчния цикъл.

Регулирането на CDK активацията е комплексно, но изисква свързването на CDK с член от фамилията циклини на регулаторните поединици (Draetta, *Trends in Cell Biology*, **3**:287-289 (1993)); Murray and Kirschner, *Nature*, **339**:275-280 (1989); Solomon *et al.*, *Molecular Biology of the Cell*, **3**:13-27 (1992)). Допълнително ниво на регулация настъпва както чрез активиране така и чрез инактивиране на фосфорилациите на поединици на CDK (Draetta, *Trends in Cell Biology*, **3**:287-289 (1993); Murray and Kirschner, *Nature*, **339**:275-280 (1989), Solomon *et al.*, *Molecular Biology of the Cell*, **3**:13-27 (1992), Ducommun *et al.*, *EMBO Journal*, **10**:3311-3319 (1991); Gautier *et al.*, *Nature* **339**:626-629 (1989); Gould и Nurse, *Nature*, **342**:39-45 (1989); Krek and Nigg, *EMBO Journal*, **10**:3331-3341 (1991); Solomon *et al.*, *Cell* **63**:1013-1024 (1990)). Координираната активация и инактивация на различни циклин/CDK комплекси е необходима за



нормалното развитие през клетъчния цикъл (Pines, *Trends in Biochemical Sciences*, **18**:195-197 (1993); Sherr, *Cell*, **73**:1059-1065 (1993)). Критичните G1-S и G2-M преходи се контролират от активирането на различни циклин/CDK дейности. Счита се, че в G1 и циклин D/CDK4, и циклин E/CDK2 медираат началото на S-фазата (Matsushima *et al.*, *Molecular & Cellular Biology*, **14**:2066-2076 (1994); Ohtsubo and Roberts, *Science*, **259**:1908-1912 (1993); Quelle *et al.*, *Genes & Development*, **7**:1559-1571 (1993); Resnitzky *et al.*, *Molecular & Cellular Biology*, **14**:1669-1679 (1994)). Напредването през S-фазата изисква активността на циклин A/CDK2 (Girard *et al.*, *Cell*, **67**:1169-1179 (1991); Pagano *et al.*, *EMBO Journal*, **11**:961-971 (1992); Rosenblatt *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Science USA*, **89**:2824-2828 (1992); Walker and Maller, *Nature*, **354**:314-317 (1991); Zindy *et al.*, *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **182**:1144-1154 (1992)), докато активирането на циклин A/cdc2 (CDK1) и на циклин B/cdc2 са необходими за започване на метафазата (Draetta, *Trends in Cell Biology*, **3**:287-289 (1993)); Murray and Kirschner, *Nature*, **339**:275-280 (1989); Solomon *et al.*, *Molecular Biology of the Cell*, **3**:13-27 (1992); Girard *et al.*, *Cell*, **67**:1169-1179 (1991); Pagano *et al.*, *EMBO Journal*, **11**:961-971 (1992); Rosenblatt *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Science USA*, **89**:2824-2828 (1992); Walker and Maller, *Nature*, **354**:314-317 (1991); Zindy *et al.*, *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **182**:1144-1154 (1992)). Следователно не е чудно, че загубата на контрол върху CDK регулацията е често явление при хиперпролиферативните болести и рака. (Pines, *Current Opinion in Cell Biology*, **4**:144-148 (1992); Lees, *Current Opinion in Cell Biology*, **7**:773-780 (1995); Hunter and Pines, *Cell*, **79**:573-582 (1994)).

Инхибирането на кинази, участващи в медирането или поддържането на болестни състояния, представлява нов вид терапия на тези болести. Примерите за такива кинази включват, но без да се



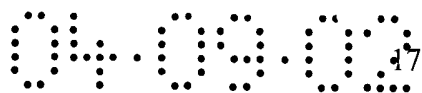
ограничават до тях: (1) инхибиране на c-Src (Brickell, *Critical Reviews in Oncogenesis*, **3**:401-406 (1992); Courtneidge, *Seminars in Cancer Biology*, **5**:236-246 (1994)), raf (Powis, *Pharmacology & Therapeutics*, **62**:57-95 (1994)) и циклин-зависимите кинази (CDK) 1, 2 и 4 при рак (Pines, *Current Opinion in Cell Biology*, **4**:144-148 (1992); Lees, *Current Opinion in Cell Biology*, **7**:773-780 (1995); Hunter and Pines, *Cell*, **79**:573-582 (1994)), (2) инхибиране на CDK2 или PDGF-R киназа при рестеноза (Buchdunger *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Science USA*, **92**:2258-2262 (1995)), (3) инхибиране на CDK5 и GSK3 кинази при Alzheimer (Hosoi *et al.*, *Journal of Biochemistry (Tokyo)*, **117**:741-749 (1995); Aplin *et al.*, *Journal of Neurochemistry*, **67**:699-707 (1996)), (4) инхибиране на c-Src киназа при остеопороза (Tanaka *et al.*, *Nature*, **383**:528-531 (1996)), (5) инхибиране на GSK-3 киназа при диабет тип-2 (Borthwick *et al.*, *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **210**:738-745 (1995)), (6) инхибиране на p38 киназа при възпаление (Badger *et al.*, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **279**:1453-1461 (1996)), (7) инхибиране на VEGF-R 1-3 и TIE-1 и -2 кинази при болести, които включват ангиогенеза (Shawver *et al.*, *Drug Discovery Today*, **2**:50-63 (1997)), (8) инхибиране на UL97 киназа при вирусни инфекции (He *et al.*, *Journal of Virology*, **71**:405-411 (1997)), (9) инхибиране на CSF-1R киназа при костни и хематопоеични болести (Myers *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **7**:421-424 (1997)) и (10) инхибиране на Lck киназа при автоимунни болести като отхвърляне на трансплантат (Myers *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **7**:417-420 (1997)).

Освен това е възможно инхибитори на някои кинази да бъдат от полза при лечението на болести, при които киназата не е неправилно регулирана, но въпреки това е важна за поддържане на болестното състояние. В такъв случай инхибирането на киназната активност би действало или лечебно или палиативно по отношение на тези болести. Така например много вируси, като човешки





папилома вирус, предизвикват нарушаване на клетъчния цикъл и преминаване на клетки в S-фазата на клетъчния цикъл (Vousden, *FASEB Journal*, 7:872-879 (1993)). Предпазването на клетките от навлизане в синтез на ДНК след вирусна инфекция чрез инхибиране на основната S-фаза, иницираща активности като CDK2, може да прекъсне вирусния жизнен цикъл чрез предотвратяване на вирусната репликация. Същият принцип може да бъде използван за защита на нормалните телесни клетки от токсичността на цикъл-специфични хемотерапевтични средства (Stone *et al*, *Cancer Research*, 56:3199-3202 (1996); Kohn *et al*, *Journal of Cellular Biochemistry*, 54:44-452 (1994)). Инхибирането на CDK 2 или 4 би предотвратило развитието на цикъла в нормални клетки и би ограничило токсичността на цитотоксичите, които действат в S-фазата, G2 или митозиса. Освен това може да бъде показано, че активността на CDK2/циклин E регулира NF- $\kappa$ B. Инхибирането на активността на CDK2 стимулира зависимата от NF- $\kappa$ B генна експресия - явление, медирано от взаимодействията със съактиватора p300 (Perkins *et al.*, *Science*, 275:523-527 (1997)). NF- $\kappa$ B регулира гени, включени във възпалителните отговори (като хематопоеични растежни фактори, хемокинови и левкоцитни адхезионни молекули) (Baeuerle и Henkel, *Annual Review of Immunology*, 12:141-179 (1994)) и може да участва в супресията на апоптотични сигнали вътре в клетката (Beg и Baltimore, *Science*, 274:782-784 (1996); Wang *et al.*, *Science*, 274:784-787 (1996); Van Antwerp *et al.*, *Science*, 274:787-789 (1996)). Така инхибирането на CDK2 може да подтисне апоптоза, предизвикана от цитотоксични лекарства посредством механизъм, включващ NF- $\kappa$ B. Това следователно говори, че инхибирането на активността на CDK2 може също така да бъде от полза в други случаи, при които регулирането на NF- $\kappa$ B играе роля в етиологията на болестта. Допълнителни примери могат да бъдат взети от гъбичните инфекции: Aspergillosis е обичайна инфекция при пациенти с

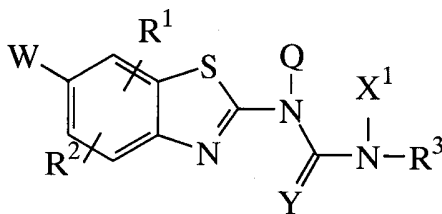


компроментирана имунна система (Armstrong, *Clinical Infectious Diseases*, **16**:1-7 (1993)). Инхибирането на *Aspergillus* кинази Cdc2/CDC28 или Nim A (Osmani *et al*, *EMBO Journal*, **10**:2669-2679 (1991); Osmani *et al.*, *Cell*, **67**:283-291 (1991)) може да предизвика блокиране или смърт на гъбичките, подобрявайки с това терапевтичния изход за пациента с такава инфекция.

Следователно е желателно идентифицирането на ефективни малки съединения, които да инхибират специфично предаването на сигнали и клетъчната пролиферация чрез модулиране на активността на рецепторните и нерепеторните тирозин- и серин/треонинкинази за регулиране и модулиране на нетипичната и неподходяща клетъчна пролиферация, диференциация или метаболизъм. По-специално от полза би било идентифицирането на методи и съединения, които инхибират специфично функцията на тирозинкиназата, която е съществена за ангиогенните процеси или получаването на съдова свръхпропускливост, водещи до оток, асцит, изливи, ексудати и макромолекулна екстравазация и отлагане на матрикс, както и свързаните с тях болести.

### Техническа същност на изобретението

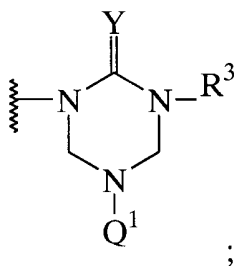
От една страна настоящето изобретение е насочено към съединение с формула (I),



(I),

негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

Q е Н или представлява връзка, която взета заедно с  $X^1$  и двата азотни атома, към които Q и  $X^1$  са прикачени, и групата  $C=Y$ , към която двата азотни атома са прикачени, образува

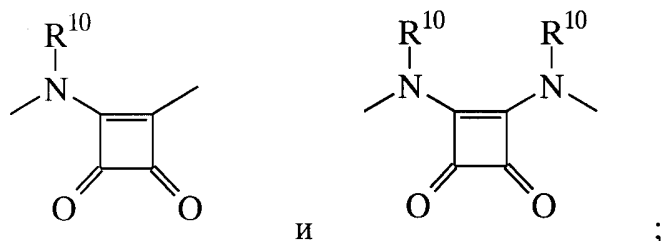
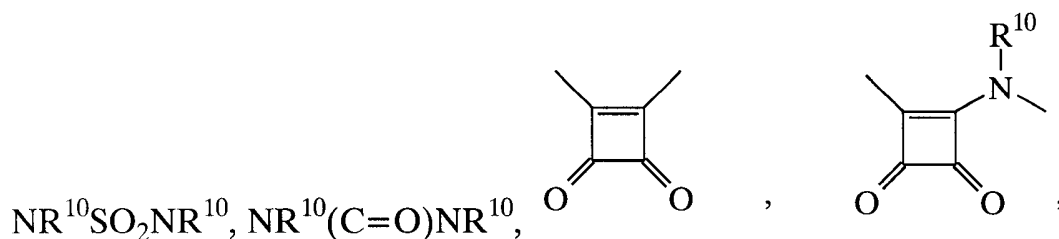


$Q^1$  е  $(C_1-C_6)$ алкил;

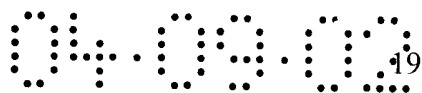
Y е O или S;

W е H, Cl, Br, J,  $NO_2$ , CN, SCN,  $OCF_3$ ,  $-X_q-(C(R^{10})_2)_a-Y^1_q-(C(R^{10})_2)_a-Z^1_q$ , или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща алкил, алкенил, алкинил, хетероциклил-алкенил и хетероциклил-алкинил;

$Y^1$  и X са поотделно независимо избрани от групата, включваща фенил, хетероциклил,  $NR^{10}$ , O, S, SO,  $SO_2$ ,  $CF_2$ , CFR,  $C=O$ ,  $(C=O)NR^{10}$ ,  $SONR^{10}$ ,  $SO_2NR^{10}$ ,  $NR^{10}(C=O)$ ,  $NR^{10}SO$ ,  $NR^{10}SO_2$ ,



q във всеки един случай е независимо 0 или 1;

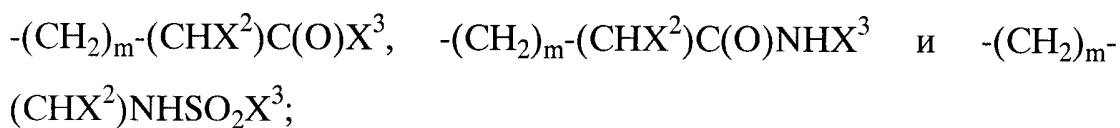
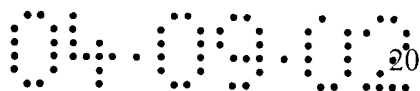


а във всеки един случай е независимо 0 или цяло число от 1 до 5;

$R^{10}$  във всеки един случай е независимо избран от групата, включваща H, евентуално заместен арил, евентуално заместен хетероциклил и евентуално заместена алкилова група, евентуално заместена с една или повече от следните групи:  $C_{1-6}$  алкилова група, евентуално заместена с един или повече хидрокси, хало или евентуално заместен amino;  $C_{1-6}$  алкоксигрупа, евентуално заместена с един или повече хидрокси, хало или евентуално заместен amino; хидрокси; хало; или евентуално заместен amino;

$Z^1$  е H, евентуално заместен алкил, евентуално заместен арил или евентуално заместен хетероциклил;

$X^1$  е водород, алкил, хидроксиалкил или представлява връзка, която е взета заедно с  $R^3$ , както е описан по-долу, или представлява връзка, която е взета заедно с Q, както е описан по-горе;  $R^1$  и  $R^2$  са поотделно независимо водород, халоген, хидрокси, нитро, циано,  $COOH$ ,  $COOX^3$ ,  $SX^3$ ,  $SO_2X^3$ ,  $SOX^3$ ,  $C(O)X^3$ ,  $NHC(O)X^3$ ,  $C(O)NHX^3$ ,  $NHSO_2X^3$  или са избрани от евентуално заместена група, включваща алкил, алкенил, алкинил, алкокси, amino,  $NHX^3$ ,  $NX^3X^3$ , алкиламино, ариламино, хетероциклиламино, алкилтио, алкилсулфонато, арил, арилокси, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилалкилокси, хетероциклил, хетероциклилокси, хетероциклил-алкил, хетероциклил-алкенил, хетероциклил-алкинил, хетероциклил-алкилокси, хетероциклилтио, хетероциклилсулфинил, хетероциклилсулфонил, циклоалкил,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)CN$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)COOH$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)COOX^3$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)SO_2X^3$ ,



където  $m$  е от 0 до 4;

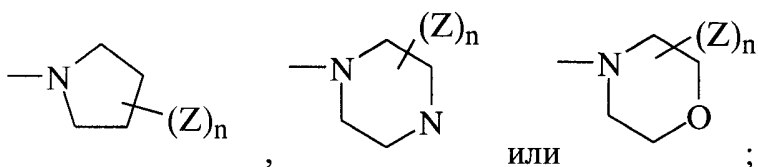
$\text{X}^2$  във всеки един случай е независимо Н или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща алкил, алкенил, алкинил, карбонил,  $\text{S}(\text{O})_p$ алкил,  $\text{S}(\text{O})_p$ арил,  $\text{S}(\text{O})_p$ -хетероциклил, амино, алкокси, алкилтио, арилтио, перхалоалкил, арил, арилокси, арилалкил, арилалкилокси, хетероциклил и хетероциклил-алкил;

$p$  е 0, 1 или 2;

$\text{X}^3$  във всеки един случай е независимо Н или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща моно- или ди-алкиламино, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, хетероциклил и хетероциклилалкил;

или когато  $\text{R}^1$  е на 7-позиция в бензотиазоловия пръстен,  $\text{R}^1$  и  $\text{W}$  могат да бъдат взети заедно с въглеродните атоми, към които са прикачени, образувайки евентуално заместен 5- или 6-членен хетероциклен пръстен;

$\text{R}^3$  е водород или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща карбонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, арилалкил, хетероциклил, хетероциклил-алкил, хетероциклил-хетероциклил, хетероциклил-циклоалкил, амино, алкиламино, ариламино, алкокси, тиоалкокси и ацил; или  $\text{R}^3$  и  $\text{X}^1$  взети заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват





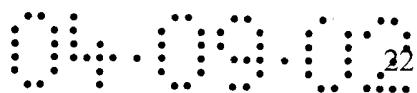
където  $Z$  във всеки един случай е независимо избран от групата, включваща оксо или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща  $-C(O)(C_1-C_6)$ алкил,  $-C(O)$ арил,  $-C(O)N(C_1-C_6)$ алкил,  $-C(O)N$ -арил,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_2-C_6)$ -алкенил,  $(C_2-C_6)$ алкинил, amino, моно- или ди- $(C_1-C_6)$ алкил-amino,  $-COO(C_1-C_6)$ алкил, пиридил, фенил, фенил $(C_1-C_6)$ -алкил и фенил $(C_1-C_6)$ алкенил;

където всяка от евентуално заместените групи, описани по-горе, е евентуално заместена с един или повече заместители, всеки от които е независимо избран от групата, включваща оксо, amino, нитро, моно- или ди- $(C_1-C_6)$ алкиламино, хидрокси, нитрил, хлоро, флуоро, бромно, йодо,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $-C(O)(C_1-C_6)$ алкил,  $-COOH$ ,  $-COO(C_1-C_6)$ алкил,  $-S(C_1-C_6)$ алкил,  $-S$ -арил,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $-SO_2NH_2$ , фенил, фенил $(C_1-C_6)$ алкил,  $-O(C_1-C_6)$ алкил-ОН,  $-O(C_1-C_6)$ алкил- $O(C_1-C_6)$ алкил,  $-O(C_2-C_6)$ алкил- $N((C_1-C_6)$ алкил) $_n$ ,  $-N(C_1-C_6)$ алкил-ОН,  $-N(C_1-C_6)$ алкил- $O(C_1-C_6)$ алкил,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N((C_1-C_6)$ алкил) $_n$ ,  $-S(O)_n(C_1-C_6)$ алкил,  $-S(O)_n$ арил,  $-S(O)_n$ -хетероциклил и хетероциклил, в който споменатите тук алкилови групи евентуално притежават една или повече ненаситени връзки в алкиловата си част;

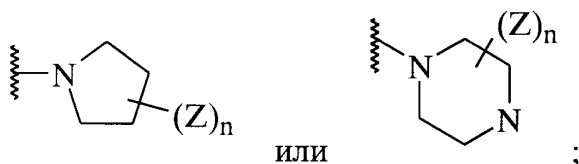
$n$  е 0, 1 или 2;

при условие, че

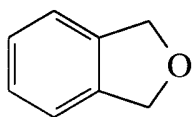
- 1) когато  $Q$  е  $H$ ;  $Y$  е  $O$ ;  $R^1$  и  $R_2$  са поотделно водород, халоген, алкил, алкокси, алкилтио, карбоксиалкил или евентуално заместен фенил; и  $X^1$  е водород или алкил; тогава  $R^3$  не е алкил, алкенил, алкокси, циклоалкил или евентуално заместен фенил;



2) когато Q е H; Y е O; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> са поотделно водород, халоген, алкил, алкокси, алкилтио, карбоксиалкил или евентуално заместен фенил; тогава X<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> взети заедно не образуват



3) когато W е Cl, Br или J; Q е водород; Y е O; X<sup>1</sup> е H; тогава R<sup>3</sup> не е



или фенил, евентуално заместен с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата, включваща амино, моно- или ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламино, хидрокси, хлоро, флуоро, бром, йодо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси и -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

4) когато W е Cl, Br или J; Q е H; R<sup>1</sup> е 7-Cl; R<sup>2</sup> е H; и X<sup>1</sup> е алкил; тогава R<sup>3</sup> не е алкил, алкокси или циклоалкил;

5) когато W е Cl, Br или J; Q е H; R<sup>1</sup> е 7-Cl; R<sup>2</sup> е H; и X<sup>1</sup> е H; тогава R<sup>3</sup> не е алкил или циклоалкиламино;

6) когато W е Cl, Br, J или NO<sub>2</sub>; Q е H; Y е O; X<sup>1</sup> е H; R<sup>1</sup> е OH; R<sup>2</sup> е NO<sub>2</sub>, амино, алкил, алкокси, хидрокси нисш алкил или диалкиламино; тогава R<sup>3</sup> не е H или алкил;

7) когато W е Cl, Br или J; Q е H; Y е O; R<sup>1</sup> е CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, NO<sub>2</sub>, алкил или алкокси; R<sup>2</sup> е H; X<sup>1</sup> е H; тогава R<sup>3</sup> не е нафтил или фенил, евентуално заместен с хало, CF<sub>3</sub>, алкил или алкокси;

8) когато W е Cl, Br или J; Q е H; R<sup>1</sup> е алкил; R<sup>2</sup> е H; X<sup>1</sup> е H или алкил; тогава R<sup>3</sup> не е алкил или алкокси;

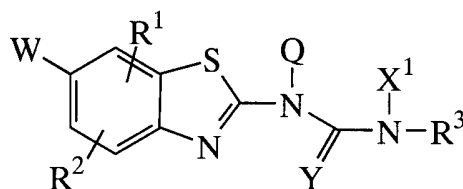


9) когато W е Cl; Q е H; Y е S; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> са поотделно H; X<sup>1</sup> е H; тогава R<sup>3</sup> не е етил;

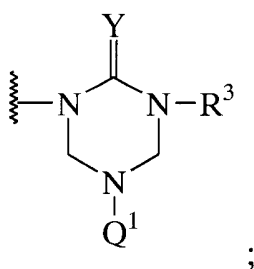
10) когато W е Cl; Q е H; Y е O; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> са поотделно H; X<sup>1</sup> е H; тогава R<sup>3</sup> не е *n*-бутил; и

11) когато W е H, тогава R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> не са едновременно H.

В едно предпочитано изпълнение настоящето изобретение е насочено към съединения с формула



негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където Q е H или представлява връзка, която взета заедно с X<sup>1</sup> и двата азотни атома, към които Q и X<sup>1</sup> са прикачени и групата C=Y, към която двата азотни атома са прикачени, образува

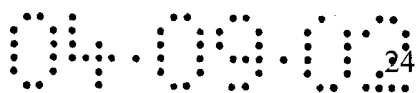


Q<sup>1</sup> е (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

Y е O или S;

W е Cl, Br, J, NO<sub>2</sub> или CN;





където  $X^1$  е водород, алкил, хидроксиалкил или представлява връзка, която е взета заедно с  $R^3$ , както е описан по-долу, или представлява връзка, която е взета заедно с  $Q$ , както е описан по-горе;

$R^1$  и  $R^2$  са поотделно независимо водород, халоген, хидрокси, нитро, циано,  $COOH$ ,  $COOX^3$ ,  $SO_2X^3$ ,  $SOX^3$ ,  $C(O)X^3$ ,  $NHC(O)X^3$ ,  $C(O)NHX^3$ ,  $NHSO_2X^3$  или са избрани от евентуално заместена група, включваща алкил, алкенил, алкинил, алкокси, amino,  $NHX^3$ ,  $NX^3X^3$ , алкиламино, ариламино, хетероциклиламино, алкилтио, алкилсулфонато, арил, арилокси, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилалкилокси, хетероциклил, хетероциклилокси, хетероциклил-алкил, хетероциклил-алкенил, хетероциклил-алкинил, хетероциклил-алкилокси, хетероциклилтио, хетероциклилсулфинил, хетероциклилсулфонил, циклоалкил,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)CN$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)COOH$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)COOX^3$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)SO_2X^3$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)C(O)X^3$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)C(O)NHX^3$  и  $-(CH_2)_m-(CHX^2)NHSO_2X^3$ ;

където  $m$  е от 0 до 4;

$X^2$  във всеки един случай е независимо  $H$  или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща алкил, алкенил, алкинил, карбонил,  $S(O)_p$ алкил,  $S(O)_p$ арил,  $S(O)_p$ хетероциклил, amino, алкокси, алкилтио, арилтио, перхалоалкил, арил, арилокси, арилалкил, арилалкилокси, хетероциклил и хетероциклил-алкил;

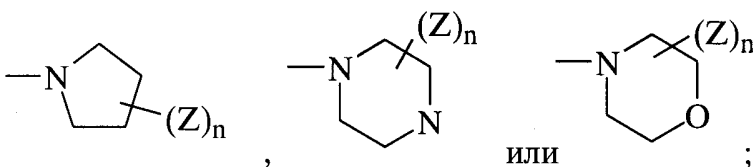
$p$  е 0, 1 или 2;



$X^3$  във всеки един случай е независимо Н или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща моно- или ди-алкиламино, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, хетероциклил и хетероциклил-алкил;

$R^3$  е водород, или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща карбонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, арилалкил, хетероциклил, хетероциклил-алкил, amino, алкиламино, ариламино, алкокси, тиалкокси и ацил;

или  $R^3$  и  $X^1$  взети заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват



където  $Z$  във всеки един случай е независимо избран от групата, включваща оксо или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща  $-C(O)(C_1-C_6)$  алкил,  $-C(O)$  арил,  $-C(O)N(C_1-C_6)$  алкил,  $-C(O)N$ -арил,  $(C_1-C_6)$  алкил,  $(C_2-C_6)$ -алкенил,  $(C_2-C_6)$  алкинил, amino, моно- или ди- $(C_1-C_6)$  алкиламино,  $-COO(C_1-C_6)$  алкил, пиридил, фенил, фенил $(C_1-C_6)$ -алкил и фенил $(C_1-C_6)$  алкенил;

където всяка от евентуално заместените групи, описани по-горе, е евентуално заместена с един или повече заместители, всеки от които е независимо избран от групата, включваща оксо, amino, нитро, моно- или ди- $(C_1-C_6)$  алкиламино, хидрокси, нитрил, хлоро, флуоро, бром, йодо,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)$  алкил,  $-C(O)(C_1-C_6)$  алкил,  $-COOH$ ,  $-COO(C_1-C_6)$  алкил,  $-S-(C_1-C_6)$  алкил,  $-S$ -арил,  $(C_1-C_6)$  алкокси,  $-SO_2NH_2$ , фенил, фенил $(C_1-C_6)$  алкил,  $-O-(C_1-C_6)$  алкил-ОН,

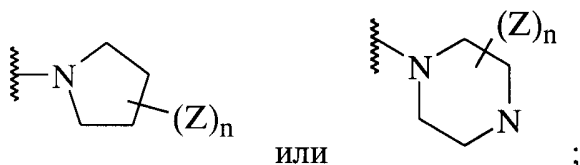


-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-N-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>n</sub>,  
 -N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-OH, -N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(O)NH<sub>2</sub>,  
 -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>n</sub>, -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -S(O)<sub>n</sub>арил, -S(O)<sub>n</sub>-  
 хетероциклил и хетероциклил, в който споменатите тук алкилови  
 групи евентуално притежават една или повече ненаситени връзки в  
 алкиловата си част;

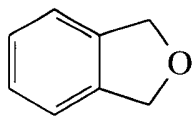
n е 0, 1 или 2; при условие, че

1) когато Q е H; Y е O; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> са поотделно водород, халоген,  
 алкил, алкокси, алкилтио, карбоксиалкил или евентуално заместен  
 фенил; и X<sup>1</sup> е водород или алкил; тогава R<sup>3</sup> не е алкил, алкенил,  
 алкокси, циклоалкил или евентуално заместен фенил;

2) когато Q е H; Y е O; R<sup>1</sup> и R<sub>2</sub> са поотделно водород, халоген,  
 алкил, алкокси, алкилтио, карбоксиалкил или евентуално заместен  
 фенил; тогава X<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> взети заедно не образуват

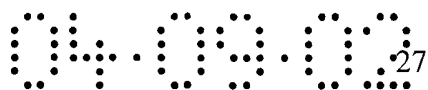


3) когато W е Cl, Br или J; Q е водород; Y е O; X<sup>1</sup> е H; тогава R<sup>3</sup> не е



или фенил, евентуално заместен с 1 до 3 заместителя,  
 независимо избрани от групата, включваща амино, моно- или ди-(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)алкиламино, хидрокси, хлоро, флуоро, бром, йодо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси и -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

4) когато W е Cl, Br или J; Q е H; R<sup>1</sup> е 7-Cl; R<sup>2</sup> е H; и X<sup>1</sup> е алкил;  
 тогава R<sup>3</sup> не е алкил, алкокси или циклоалкил;



5) когато W е Cl, Br или J; Q е H; R<sup>1</sup> е 7-Cl; R<sup>2</sup> е H; и X<sup>1</sup> е H; тогава R<sup>3</sup> не е алкил или циклоалкиламино;

6) когато W е Cl, Br, J или NO<sub>2</sub>; Q е H; Y е O; X<sup>1</sup> е H; R<sup>1</sup> е OH; R<sup>2</sup> е NO<sub>2</sub>, amino, алкил, алкокси, хидрокси, нисш алкил или диалкиламино; тогава R<sup>3</sup> не е H или алкил;

7) когато W е Cl, Br или J; Q е H; Y е O; R<sup>1</sup> е CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, NO<sub>2</sub>, алкил или алкокси; R<sup>2</sup> е H; X<sup>1</sup> е H; тогава R<sup>3</sup> не е нафтил или фенил, евентуално заместен с хало, CF<sub>3</sub>, алкил или алкокси;

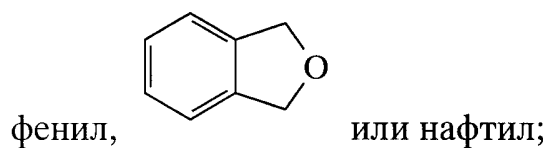
8) когато W е Cl, Br или J; Q е H; R<sup>1</sup> е алкил; R<sup>2</sup> е H; X<sup>1</sup> е H или алкил; тогава R<sup>3</sup> не е алкил или алкокси;

9) когато W е Cl; Q е H; Y е S; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> са поотделно H; X<sup>1</sup> е H; тогава R<sup>3</sup> не е етил; и

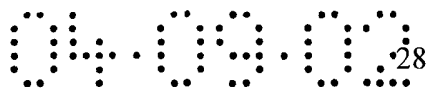
10) когато W е Cl; Q е H; Y е O; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> са поотделно H; X<sup>1</sup> е H; тогава R<sup>3</sup> не е *n*-бутил.

Предпочитана група съединения с формула (I), означена като група А, са съединения, в които алкиловите, алкениловите и алкиниловите групи и алкиловата част от група е евентуално заместена права или разклонена верига, съдържаща от един до осем въглеродни атома;

ариловата група и ариловата част от група е евентуално заместен

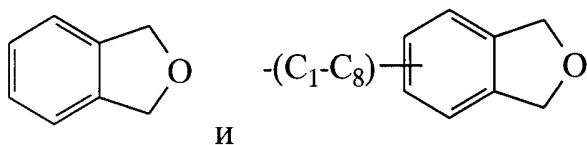


хетероциклиловата група и хетероциклиловата част от група са избрани от групата, включваща евентуално заместен пиперидинил, пиридил, пиазинил, пиримидинил, тиенил, пиролидинил,



пиперазинил, тиоморфолинил, морфолинил, 2,3,4,5-тетраhydroфуранил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, фуранил и 1,2,4-триазолил, тетразолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, бензимидазолил, 1,3-диоксоланил, 2-имидазолинил, имидазолидинил, 2-пиразолинил, пиразолидинил, изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 1,4-дитианил, 1,3,5-триазинил, 1,3,5-тритианил, индолил, изоиндолил, 3Н-индолил, индолинил, пуринил, 4Н-хинолизинил, цинолинил, фталазинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, 1,8-нафтпиридинил, птеридинил, хинуклидинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил феноксазинил, пиролил, изоксазолил, пиридазинил, индазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиазолил, индолизинил, имидазопиридинил и бензотиенил.

Предпочитана група съединения от група А, означена като група В, са съединения, в които  $R^3$  е евентуално заместена група, избрана от групата, включваща  $(C_1-C_8)$ алкил, фенил, фенил $(C_1-C_8)$ -алкил, тиенил, тиенил $(C_1-C_8)$ алкил, пиперидинил, пиперидинил $(C_1-C_8)$ алкил, пиролидинил, пиролидинил $(C_1-C_8)$ алкил, морфолинил, морфолинил $(C_1-C_8)$ алкил, 2,3,4,5-тетраhydroфуранил, 2,3,4,5-тетраhydroфуранил $(C_1-C_8)$ алкил, фуранил, фуранил $(C_1-C_8)$ алкил, циклоалкил, циклоалкил $(C_1-C_8)$ алкил, пиридил, пиридил $(C_1-C_8)$ алкил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-триазолил $(C_1-C_8)$ алкил,

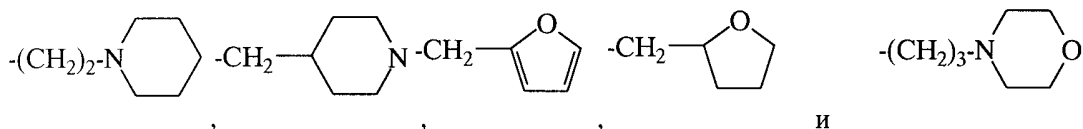


Предпочитана група съединения от група В, означена като група С, са съединения, в които Q е H; W е  $NO_2$ ; Y е S;  $R^1$  е на 7-



позиция и е водород,  $-\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{-фенил}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CN}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CN})$  или  $-\text{CH}(\text{CN})(\text{CH}_2\text{-фенил})$ ;  $\text{R}^2$  е водород;  $\text{X}^1$  е водород, метил или  $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ ;

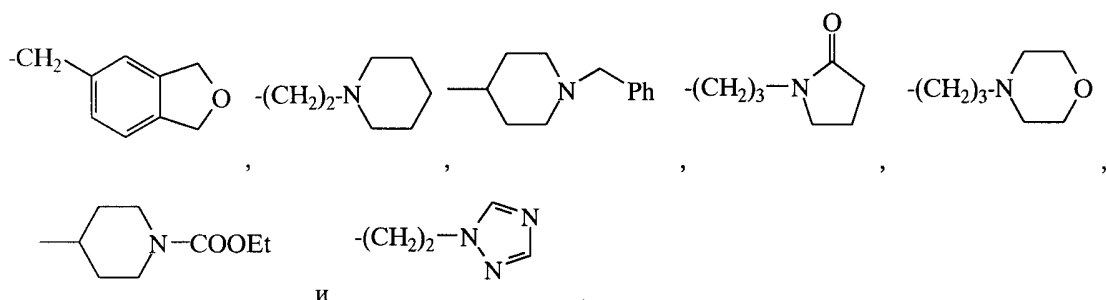
$\text{R}^3$  е избран от групата, включваща етил, бензил, EtOH, *n*-PrOH, *n*-BuOH, *n*-пентанол, *n*-хексанол,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{-изо-Pr})$ , 2,3-дихидроксипропил, 2-хидроксипропил,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ , 1,3-дихидроксиизопропил,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)$ , циклопропил, циклопропилметил, 4-хидроксициклохексил, 3-хлорофенил, 4-хлорофенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-аминобензил, (4-аминофенил)етил,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{Et})_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{Me})_2$ , N-пиперидинил, 2,6-диметилпиперидинил,



Друга предпочитана група съединения от група В, означена като група D, са съединения, в които Y е O;  $\text{R}^1$  е на 7-позиция и е водород,  $-\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{-фенил}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CN}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CN})$  или  $-\text{CH}(\text{CN})-(\text{CH}_2\text{-фенил})$ ;  $\text{R}^2$  е водород;  $\text{X}^1$  е водород, метил или  $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ ;

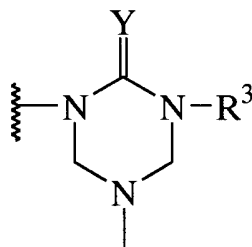
$\text{R}^3$  е избран от групата, включваща бензил, EtOH, *n*-PrOH, *трет*-BuOH, *n*-хексанол, аминоетил, аминопропил,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-(\text{CH}_2\text{-изо-Pr})$ , 2,3-ди-хидроксипропил, 2-хидроксипропил,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2\text{OH})$ , 1,3-дихидроксиизопропил,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)$ , циклобутил, 4-хидроксициклохексил,  $-\text{CH}(\text{COOEt})(\text{CH}_2)_2\text{-SCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-COOEt}$ ,  $-(\text{CH}_2)_5\text{-COOEt}$ , (2-аминофенил)метил, 4-

аминобензил, (4-аминофенил)етил,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{фенил})$ ,  $-\text{CH}_2(2,4\text{-дифлуорофенил})$ , 2-пиридилметил, 3-пиридилметил, 4-пиридилметил,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-тиен-2-ил}$ ,  $-\text{CH}(\text{изо-Pr})(\text{COOEt})$ ,  $-\text{CH}(\text{изо-Pr})(\text{CH}_2\text{OH})$ , 3-(N-метиламино)пропил,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{Et})_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{-N}(\text{Et})_2$ ,  $-\text{CH}(\text{Me})(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{Me})(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{Et})_2$ , N-пиперидинил,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-(4-(SO}_2\text{NH}_2)\text{-фенил)}$ , 2,6-диметилпиперидинил,



Друга предпочитана група съединения от група В, означена като група Е, са съединения, в които W е  $\text{NO}_2$ ; Q е водород;  $\text{R}^1$  е на 7-позиция и е  $-\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{-трет-Бу}$ , алил или бензил; всеки  $\text{R}^2$  е водород;  $\text{X}^1$  е водород; и  $\text{R}^3$  е етил.

Друга предпочитана група съединения от група В, означена като група F, са съединения, в които W е  $\text{NO}_2$ ;  $\text{R}^1$  е на 7-позиция и е водород,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CN})$  или  $-\text{CH}(\text{CN})(\text{CH}_2\text{-фенил})$ ;  $\text{R}^2$  е водород; и

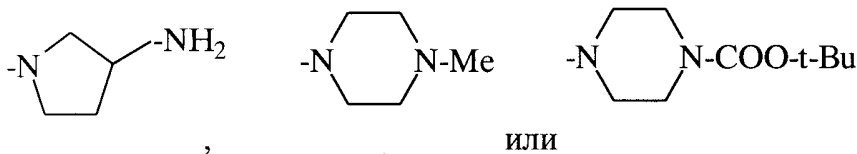


Q е взет заедно с  $\text{X}^1$  и образува , където Y е O и  $\text{R}^3$  е етил.

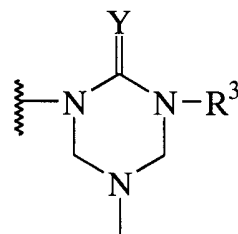
Друга предпочитана група съединения от група А, означена като група G, са съединения, в които W е  $\text{NO}_2$ ; Q е H;  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  са



поотделно водород; и  $R^3$  и  $X^1$  взети заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват

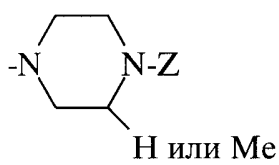


Предпочитана група съединения от група В, означена като група Н, са съединения, в които W е  $NO_2$ ;  $R^1$  е водород или е на 7-позиция и е  $-CH_2-CN$ ,  $-CH_2-CONH_2$  и  $-CH_2-COO$ -*трет*-Bu;  $R^2$  е водород;  $X^1$  е водород или  $-CH_2-O-CH_3$ ;  $R^3$  е метил, етил, *n*-BuOH,  $-CH_2CF_3$ , морфолино,  $-(CH_2)_7-N(Me)_2$ , 2-фенил-фенил, *n*-BuOH,  $-CH_2CF_3$ , морфолино,  $-(CH_2)_4-N(Me)_2$ ,  $-(CH_2)_2-N(Me)_2$ ,  $-(CH_2)_3-NHMe$ , бензил или  $-CH_2-O-CH_3$ ;



или Q е водород или взет заедно с  $X^1$  образува ,  
където Y е O и  $R^3$  е етил;

или  $R^3$  и  $X^1$  взети заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват



, където Z е метил, 4-флуорофенил, 2-пиридил, 2-метоксифенил,  $-CH_2-CH=CH$ -фенил или 2,4-диметоксифенил.

Друга предпочитана група съединения с формула (I), означена като група I, са съединения, в които W е Cl или Br; Q е H;  $R^3$  е евентуално заместена група, избрана от групата, включваща алкил,





алкенил, фенил, фенилалкил, хетероциклил, хетероциклил-алкил или аминокалкил.

Предпочитана група съединения от група I, означена като група J, са съединения, в които  $R^3$  е алкил, халоалкил, естералкил, N,N-диалкиламиноалкил, алкенил, фенил, фенилалкил, халофенил, алкоксифенил, арилоксифенил, тиенил-алкил, халопиридил, хетероциклил, хетероциклил-алкил или аминокалкил.

Предпочитана група съединения от група J, означена като група K, са съединения, в които W е Cl;  $R^3$  е етил, пропил, бутил, *трет*-бутил, 2,4,6-трихлорофенил, 2,4-диметоксифенил,  $-(CH_2)_2$ -2-тиенил, алил, 2-бромоетил, 2-феноксифенил, 2,6-дихлоропирид-4-ил, бензил,  $-(CH_2)_2-COOEt$ ,  $-(CH_2)_3-N(Et)_2$ ,  $-(CH_2)_4-N(Et)_2$  или  $-(CH_2)_2-N(Me)_2$ .

Предпочитана група съединения от група K, означена като група L, са съединения, в които  $R^3$  е  $-(CH_2)_2$ -2-тиенил, алил, 2-бромоетил, 2-феноксифенил, 2,6-дихлоропирид-4-ил, бензил,  $-(CH_2)_2-COOEt$ ,  $-(CH_2)_3-N(Et)_2$ ,  $-(CH_2)_4-N(Et)_2$  или  $-(CH_2)_2-N(Me)_2$ .

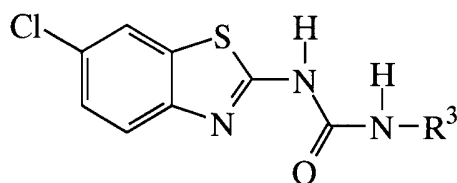
Друга предпочитана група съединения от група J, означена като група M, са съединения, в които  $R^1$  е хидрокси, нитро или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща алкил, алкокси, арилалкилокси и сулфонато;  $R^2$  е хало или нитро; и  $R^3$  е алкил или фенилалкил.

Предпочитана група съединения от група M, означена като група N, са съединения, в които  $R^1$  е хидрокси, нитро, метил, метокси, изопропокси, бензилокси, 4-флуоробензилокси,  $-O-C(CH_3)_2(C(O)NH_2)$ ,  $-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OMe$  или  $-O-SO_2-CF_3$ ;  $R^2$  е Cl или нитро; и  $R^3$  е етил или бензил.

Предпочитана група съединения от група N, означена като група O, са съединения, в които  $X^1$  е H.

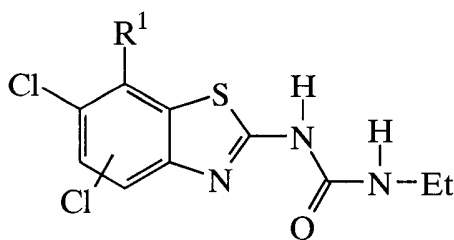
Предпочитана група съединения от група O, означена като група P, са съединения, в които W е Cl;  $R^1$  е на 7-позиция; и  $R^2$  е на 4- или 5-позиция.

В друг аспект настоящето изобретение е насочено към съединение с формула

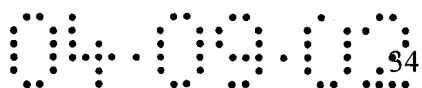


негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където  $R^3$  е етил, пропил, *трет*-бутил, 2,4,6-трихлорофенил или 2,4-диметоксифенил.

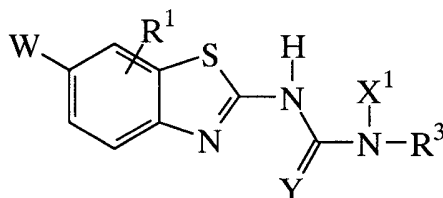
В друг аспект настоящето изобретение е насочено към съединение с формула



негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където  $R^1$  е метил, метокси или изопропокси.



В друг аспект настоящето изобретение е насочено към съединение с формула (IA),



(IA),

негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

W е NO<sub>2</sub> или CN;

Y е O или S;

R<sup>1</sup> е на 7-позиция и е водород, метил, етил, алил, фенил, бензил, -CH<sub>2</sub>-C(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-*трет*-Bu, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-арил, -алкил-CN или -алкил(CN)(CH<sub>2</sub>-арил);

X<sup>1</sup> е водород, алкил или хидроксиалкил;

R<sup>3</sup> е избран от групата, включваща етил, *n*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пропил, алил, хидроксиалкил, аминоалкил, -алкил-NH-алкил-OH, -алкил-O-алкил-OH, дихидроксиалкил, алкоксиалкил, (алкилтио)-хидроксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хидроксициклоалкил, (алкилтио)(алкилестер)алкил, алкилестералкил, 2,4-диметоксифенил, 3,5-трифлуорометилфенил, 3-хлорофенил, 4-хлорофенил, 2,6-дихлорофенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, (заместен фенил)алкил, фенилалкил, хетероциклилалкил, N-алкиламиноалкил, N,N-диалкиламиноалкил, евентуално заместен хетероциклил и евентуално заместен хетероциклилалкил.

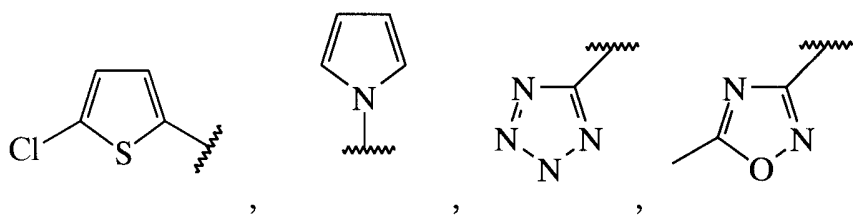


Предпочитана група съединения с формула (IA), означена като група Q, са съединения, в които R<sup>1</sup> е водород и X<sup>1</sup> е водород.

Друга предпочитана група съединения с формула (IA), означена като група R, са съединения, в които W е NO<sub>2</sub>; Q е водород; R<sup>1</sup> е на 7-позиция и е водород, метил, етил или фенил; всеки R<sup>2</sup> е водород; X<sup>1</sup> е водород; и R<sup>3</sup> е избран от групата, включваща етил, *n*-Bu, *трет*-Bu, *n*-Pr, алил, циклопропил, циклобутил, 2,4-диметоксифенил, 3,5-бис-трифлуорометилфенил, 3-хлорофенил, 4-хлорофенил, 2,6-дихлорофенил, 2-метилфенил и 3-метилфенил.

Други предпочитани групи съединения с формула (I) са както следва:

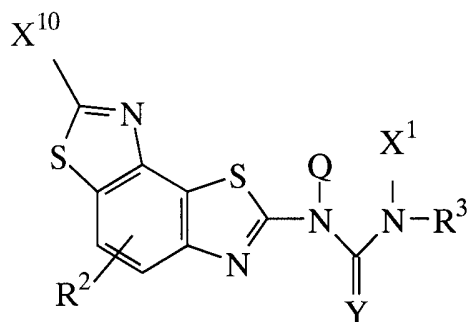
- когато W е  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-C(O)-NH-(C(R}^{10})_2)_a\text{-Z}^1_q$  или евентуално заместен хетероциклил; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> са поотделно H; Q е H; Y е O; X<sup>1</sup> е H; и R<sup>3</sup> е евентуално заместен алкил. Предпочитана група съединения от горната група е тази, в която W е:



- $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-C(O)-NH-Et}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-NH-етил}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ,  $-\text{NH-фенил}$ ,  $-\text{C(O)-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-S(O)}_2\text{-Ph}$ ,  $-\text{C(O)-NH-фенил}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-S(O)}_2\text{-CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-5-метил-фуран-2-ил}$ ,  $-\text{C(O)-NH-(CH}_2)_3\text{-(4-метилпиперазин-1-ил)}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-C(O)-NH-}$  (фенил) или  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-C(O)-NH-}$  (p-толил). Предпочитана група съединения от непосредствено предшестващата група е тази, в която R<sup>3</sup> е етил.

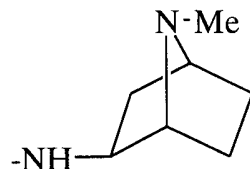
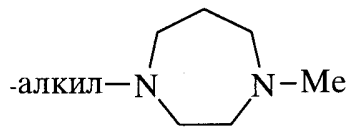
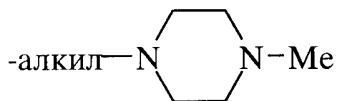
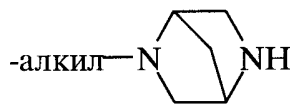
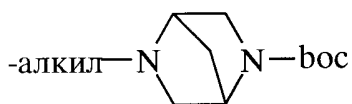


- когато W е CN; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> са поотделно H; Q е H; Y е O; X<sup>1</sup> е H; и R<sup>3</sup> е евентуално заместен хетероциклил-хетероциклил или хетероциклил-циклоалкил. Предпочитана група от горните съединения е тази, в която R<sup>3</sup> е 3-(4-метилпиперазино)пропил, 2-морфолиноетил, 3-(9-бензил-9-азабицикло[3.3.1]нонил, 6-(4-метилпиперазино)-3-пиридил, 3-(8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]-октил, метил-3-(8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октил, *трет*-бутилкарбоксилат-1-пиперидинилметил, 4-пиперидилметил, *трет*-бутилкарбоксилат-1-пиперазинилетил, 2-пиперазиноетил, 4-(4-метилпиперазино)циклохексил, 3-пиперидинопропил, 6-(4-метилпиперазино)-3-пиридил.
- когато R<sup>1</sup> и W взети заедно образуват



където X<sup>10</sup> е независимо избран от същата група заместители както X<sup>3</sup>. Предпочитана група от горната група съединения е тази, в която R<sup>2</sup> е H; Q е H; Y е O; X<sup>1</sup> е H; R<sup>3</sup> е алкил; и X<sup>10</sup> е етил, 3-пиридил, N-(*p*-Br-фенил)-NH-, 1-пиперидил или CH<sub>3</sub>-NH-.

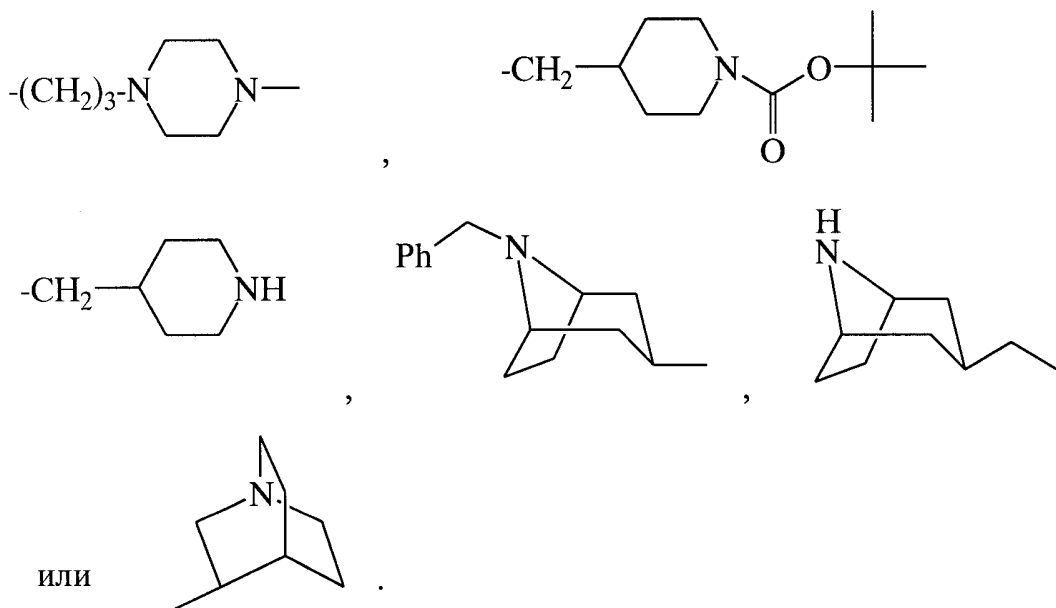
- когато W е H; и R<sup>1</sup> е -S-X<sup>3</sup>, -S(O)X<sup>3</sup> или -S(O)<sub>2</sub>X<sup>3</sup>.
- когато W е Br, Cl или *p*-флуорофенокси, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> са поотделно H; Q е H; Y е O; X<sup>1</sup> е H; и R<sup>3</sup> е алкил-хлоро,



-алкил-пиперазин-1-ил, -алкил-(2,5-диметилпиперазин-1-ил),  
 -алкил-(3,5-диметилпиперазин-1-ил), -алкил-(3-аминокарбонил-  
 пиперидин-1-ил), -алкил-(4-хидроксипиперидин-1-ил), -алкил-(3-  
 хидроксипиперидин-1-ил), -алкил-СООЕт, -алкил-СООН, -алкил-  
 (4-метилпиперазин-1-ил), -алкил-(N-морфолиноетиламино),  
 -алкил-(N-пиперидинилетиламино), -алкил-(N-(N,N-диетил-  
 аминоетил)-N-(метил)амино), -алкил-((1-етилпиролидин-2-ил)-  
 метиламино), -алкил-(N-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(метил)-  
 амино), -алкиламино, -алкилпиперидин-1-ил или -алкил-(N,N-  
 диетиламиноетиламино). Предпочитана група от горните  
 съединения е тази, в която алкиловата група е метилен, етилен  
 или пропилен.

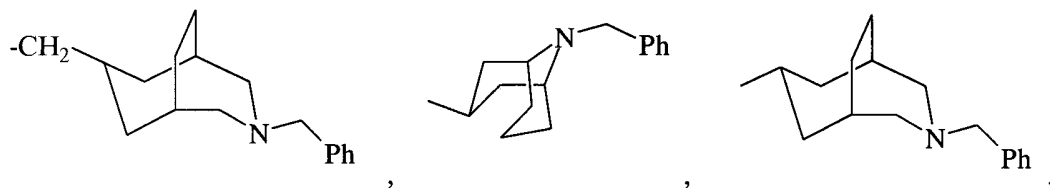
- когато  $R^2$  е Н; Q е Н; Y е О;  $X^1$  е Н и  $R^3$  е етил. Предпочитани групи от горната група съединения е тази, в която:
  - W е Н или Br; и  $R^1$  е на 7-позиция от бензотиазолиловия пръстен и е  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv C-(2\text{-пиперидинил})$ ,  $-C\equiv C-CH_2-N(CH_3)_2$ ,  $-O-CH(CH_3)_2$ , фенил или  $-CH=CH_2$ ;
  - $R^1$  е  $-CH=CH_2$  и W е  $-CH=CH_2$ ;
  - $R^1$  е Н и W е бензил, p-флуорофенокси или пиперидин-4-илметил;

- W е F; R<sup>1</sup> е на 7-позиция от бензотиазолиловия пръстен и е H или Cl; и R<sup>2</sup> е на 5-позиция от бензотиазолиловия пръстен и е H или Cl; или
- R<sup>1</sup> е H и W е -CH≡CH, -C≡C-Ph, -C≡CCH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC-(4-флуорофенил), -C≡C-(*p*-толил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Ph, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(4-флуорофенил), -CH=CH-фенил, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-(4-флуорофенил), -CH=CH-(*p*-толил) или -CH=CH-(1-имидазолил).
- когато W е *p*-флуорофенокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHMe или -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-1-пиперазинил; и R<sup>3</sup> е -CH<sub>2</sub>-C(Me)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(5-имидазолил),

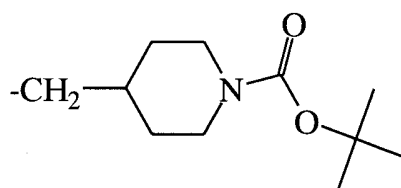
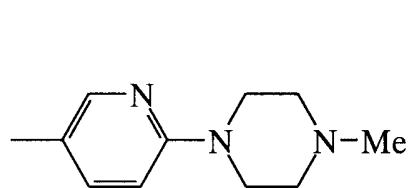
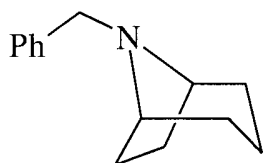


- когато R<sup>1</sup> е на 7-позиция от бензотиазолиловия пръстен и е H или CN; R<sup>2</sup> е H; Y е O; Q и X<sup>1</sup> са поотделно H; W е Cl, NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-NH-Et, -S-фенил, -O-фенил, -S-CH<sub>3</sub>, -C(O)-фенил, -S(O)-фенил, -S-*p*-нитрофенил, -S-*p*-метилфенил, -S-*p*-хлорофенил, -S-*p*-метоксифенил, -S-*m*-CF<sub>3</sub>-

фенил, -*S*-*o*-хлорофенил, -C(O)-CH<sub>3</sub>, -NH-C(O)-NH-(-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-2-тиенил, -NH-C(O)-NH-3-пиридил, -S(O)<sub>2</sub>-*p*-(карбоксиметил-амино)фенил, -*N*-морфолино, -NH-C(O)-NH-Et, -NH-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-фенил, -*S*-*p*-хлорофенил, -*S*-*p*-бромофенил, -*S*-*m*-CF<sub>3</sub>-фенил или -*S*-*p*-флуорофенил;



R<sup>3</sup> e



, етил,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-4-метилпиперазин-1-ил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-*N*-морфолино или -CH<sub>2</sub>-пиперидин-4-ил.

- когато Q и X<sup>1</sup> са поотделно H; Y е O; R<sup>3</sup> е етил; W е H, -OCF<sub>3</sub>, -O-Et, F, CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-Me, NH<sub>2</sub>, -NH-C(O)-Me, -NH-CH<sub>2</sub>-фенил, -NH-S(O)<sub>2</sub>-2-тиенил, -NH-S(O)<sub>2</sub>-(3,5-диметилизоксазол-4-ил), -NH-S(O)<sub>2</sub>-Me, -NH-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-фенил, -NH-C(O)-O-CH<sub>2</sub>-CCl<sub>3</sub>, -NH-C(O)-O-CH<sub>2</sub>-Ph, -NH-C(O)-O-Me или NO<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> е H, F или -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-фенил; и

R<sup>2</sup> е H, 4-Cl, 4-метил, 5-метил, 5-Cl, 5-F или 5-OCH<sub>3</sub>.

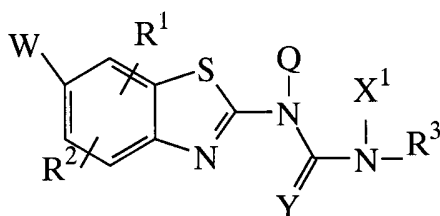




В друг аспект настоящето изобретение е насочено към метод за използване на съединение с формула (IB) или негова фармацевтично приемлива сол като терапия, заместваща противовъзпалителна глюкокортикостероидна терапия на пациент, подложен на противовъзпалителна глюкокортикостероидна терапия, включващ етап на заместване на глюкокортикостероида със съединение с формула (IB) или негова фармацевтично приемлива сол.

Подобно на това вместо заместваща терапия, съединение от настоящето изобретение може да бъде използвано в съчетание с глюкокортикостероидна терапия, което означава глюкокортикоид-щаща терапия за намаляване на вредните странични ефекти, свързани с глюкокортикостероидната терапия.

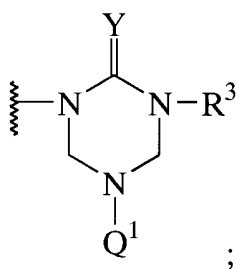
В друг аспект настоящето изобретение е насочено към метод за инхибиране на протеинкиназна активност, който включва прилагане на пациент на съединение с формула (IB),



(IB),

негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където Q е Н или представлява връзка, която взета заедно с X<sup>1</sup> и двата азотни атома, към които Q и X<sup>1</sup> са прикачени и групата C=Y, към

която двата азотни атома са прикачени, образува



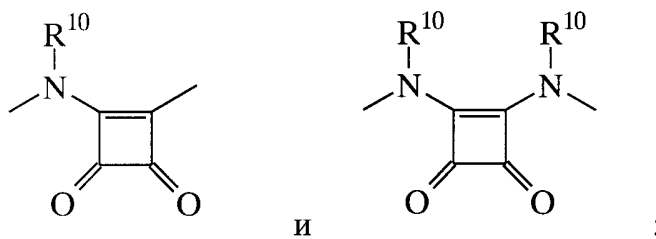
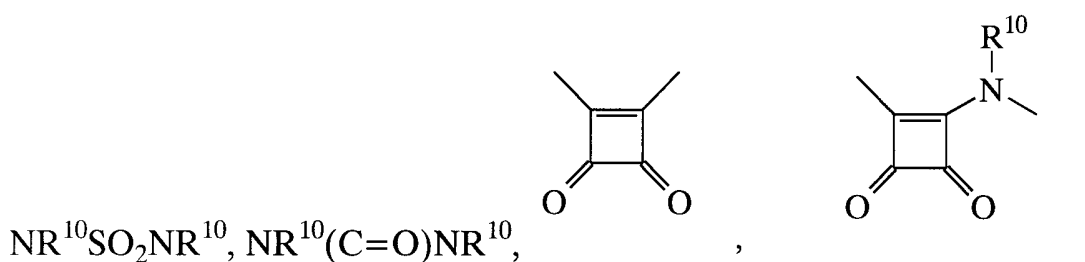
Q<sup>1</sup> е (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

Y е O или S;

W е H, Cl, Br, J, NO<sub>2</sub>, CN, SCN, OCF<sub>3</sub>, -X<sub>q</sub>-(C(R<sup>10</sup>))<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-Y<sup>1</sup><sub>q</sub>-(C(R<sup>10</sup>))<sub>2</sub>)<sub>a</sub>

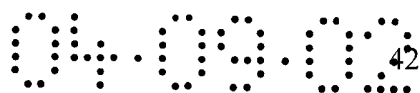
Z<sup>1</sup><sub>q</sub> или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща алкил, алкенил, алкинил, хетероциклил-алкенил и хетероциклил-алкинил;

Y<sup>1</sup> и X са поотделно независимо избрани от групата, включваща фенил, хетероциклил, NR<sup>10</sup>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>, CFR, C=O, (C=O)NR<sup>10</sup>, SONR<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>(C=O), NR<sup>10</sup>SO, NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>,



q във всеки един случай е независимо 0 или 1;

a във всеки един случай е независимо 0 или цяло число от 1 до 5;

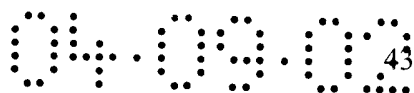


$R^{10}$  във всеки един случай е независимо избран от групата, включваща H, евентуално заместен арил, евентуално заместен хетероциклил и евентуално заместена алкилова група, евентуално заместена с една или повече от следните групи:  $C_{1-6}$  алкилова група, евентуално заместена с един или повече хидрокси, хало или евентуално заместен amino;  $C_{1-6}$  алкоксигрупа, евентуално заместена с един или повече хидрокси, хало или евентуално заместен amino; хидрокси; хало; или евентуално заместен amino;

$Z^1$  е H, евентуално заместен алкил, евентуално заместен арил или евентуално заместен хетероциклил;

$X^1$  е водород, алкил, хидроксиалкил или представлява връзка, която е взета заедно с  $R^3$ , както е описан по-долу, или представлява връзка, която е взета заедно с Q, както е описан по-горе;

$R^1$  и  $R^2$  са поотделно независимо водород, халоген, хидрокси, нитро, циано,  $COOH$ ,  $COOX^3$ ,  $SX^3$ ,  $SO_2X^3$ ,  $SOX^3$ ,  $C(O)X^3$ ,  $NHC(O)X^3$ ,  $C(O)NHX^3$ ,  $NHSO_2X^3$  или са избрани от евентуално заместена група, включваща алкил, алкенил, алкинил, алкокси, amino,  $NHX^3$ ,  $NX^3X^3$ , алкиламино, ариламино, хетероциклиламино, алкилтио, алкилсулфонато, арил, арилокси, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилалкилокси, хетероциклил, хетероциклилокси, хетероциклил-алкил, хетероциклил-алкенил, хетероциклил-алкинил, хетероциклил-алкилокси, хетероциклилтио, хетероциклилсулфинил, хетероциклилсулфонил, циклоалкил,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)CN$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)COOH$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)COOX^3$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)SO_2X^3$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)C(O)X^3$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)C(O)NHX^3$  и  $-(CH_2)_m-(CHX^2)NHSO_2X^3$ ;



където  $m$  е от 0 до 4;

$X^2$  във всеки един случай е независимо Н или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща алкил, алкенил, алкинил, карбонил,  $S(O)_p$ алкил,  $S(O)_p$ арил,  $S(O)_p$ хетероциклил, амино, алкокси, алкилтио, арилтио, перхалоалкил, арил, арилокси, арилалкил, арилалкилокси, хетероциклил и хетероциклил-алкил;

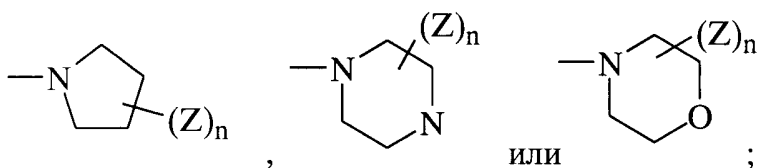
$p$  е 0, 1 или 2;

$X^3$  във всеки един случай е независимо Н или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща моно- или ди-алкиламино, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, хетероциклил и хетероциклил-алкил;

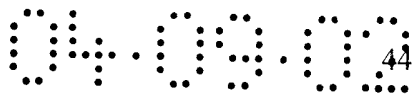
или когато  $R^1$  е на 7-позиция от бензотиазоловия пръстен,  $R^1$  и W могат да бъдат взети заедно с въглеродните атоми, към които са прикачени образувайки евентуално заместен 5- или 6-членен хетероциклен пръстен;

$R^3$  е водород или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща карбонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, арилалкил, хетероциклил, хетероциклил-алкил, хетероциклил-хетероциклил, хетероциклил-циклоалкил, амино, алкиламино, ариламино, алкокси, тиаалкокси и ацил;

или  $R^3$  и  $X^1$  взети заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват



където Z във всеки един случай е независимо избран от групата, включваща оксо или евентуално заместена група,

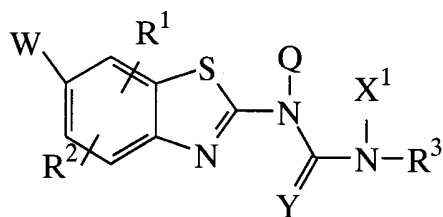


избрана от групата, включваща  $-C(O)(C_1-C_6)$ алкил,  $-C(O)$ арил,  $-C(O)N(C_1-C_6)$ алкил,  $-C(O)N$ -арил,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_2-C_6)$ алкенил,  $(C_2-C_6)$ алкинил, amino, моно- или ди- $(C_1-C_6)$ алкиламино,  $-COO(C_1-C_6)$ алкил, пиридил, фенил, фенил $(C_1-C_6)$ алкил и фенил $(C_1-C_6)$ алкенил;

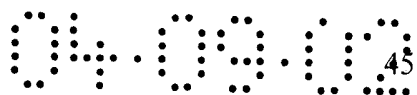
където всяка от евентуално заместените групи, описани по-горе, е евентуално заместена с един или повече заместители, всеки от които е независимо избран от групата, включваща оксо, amino, нитро, моно- или ди- $(C_1-C_6)$ алкиламино, хидрокси, нитрил, хлоро, флуоро, бром, йодо,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $-C(O)(C_1-C_6)$ алкил,  $-COOH$ ,  $-COO(C_1-C_6)$ алкил,  $-S(C_1-C_6)$ алкил,  $-S$ -арил,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $-SO_2NH_2$ , фенил, фенил $(C_1-C_6)$ алкил,  $-O(C_1-C_6)$ алкил-ОН,  $-O(C_1-C_6)$ алкил- $O(C_1-C_6)$ алкил,  $-O(C_2-C_6)$ алкил- $N((C_1-C_6)$ алкил) $_n$ ,  $-N(C_1-C_6)$ алкил-ОН,  $-N(C_1-C_6)$ алкил- $O(C_1-C_6)$ алкил,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N((C_1-C_6)$ алкил) $_n$ ,  $-S(O)_n(C_1-C_6)$ алкил,  $-S(O)_n$ арил,  $-S(O)_n$ -хетероцикл и хетероцикл, където споменатите тук алкилови групи евентуално притежават една или повече ненаситени връзки в алкиловата си част;

$n$  е 0, 1 или 2.

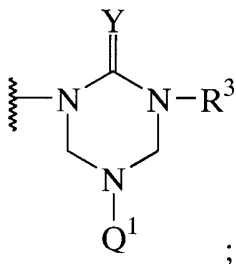
Предпочитано изпълнение на съединение с формула (IV) е



негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където



Q е Н или представлява връзка, която взета заедно с  $X^1$  и двата азотни атома, към които Q и  $X^1$  са прикачени и групата  $C=Y$ , към която двата азотни атома са прикачени, образува



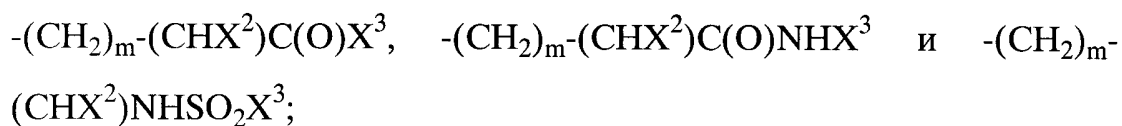
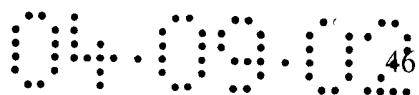
$Q^1$  е  $(C_1-C_6)$ алкил;

Y е O или S;

W е Cl, Br, J,  $NO_2$  или CN;

където  $X^1$  е водород, алкил, хидроксиалкил или представлява връзка, която е взета заедно с  $R^3$ , както е описан по-долу, или представлява връзка, която е взета заедно с Q, както е описан по-горе;

$R^1$  и  $R^2$  са поотделно независимо водород, халоген, хидрокси, нитро, циано,  $COOH$ ,  $COOX^3$ ,  $SO_2X^3$ ,  $SOX^3$ ,  $C(O)X^3$ ,  $NHC(O)X^3$ ,  $C(O)NHX^3$ ,  $NHSO_2X^3$  или са избрани от евентуално заместена група, включваща алкил, алкенил, алкинил, алкокси, amino,  $NHX^3$ ,  $NX^3X^3$ , алкиламино, ариламино, хетероциклиламино, алкилтио, алкилсулфонато, арил, арилокси, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилалкилокси, хетероциклил, хетероциклилокси, хетероциклил-алкил, хетероциклил-алкенил, хетероциклил-алкинил, хетероциклил-алкилокси, хетероциклилтио, хетероциклилсулфинил, хетероциклилсулфонил, циклоалкил,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)CN$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)COOH$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)COOX^3$ ,  $-(CH_2)_m-(CHX^2)SO_2X^3$ ,



където  $m$  е от 0 до 4;

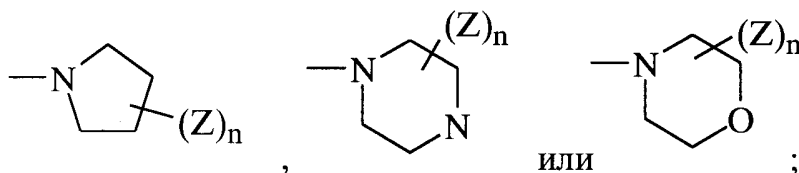
$\text{X}^2$  във всеки един случай е независимо Н или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща алкил, алкенил, алкинил, карбонил,  $\text{S}(\text{O})_p$ алкил,  $\text{S}(\text{O})_p$ арил,  $\text{S}(\text{O})_p$ хетероциклил, амино, алкокси, алкилтио, арилтио, перхалоалкил, арил, арилокси, арилалкил, арилалкилокси, хетероциклил и хетероциклил-алкил;

$p$  е 0, 1 или 2;

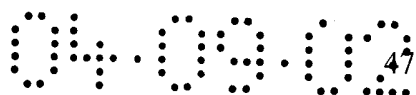
$\text{X}^3$  във всеки един случай е независимо Н или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща моно- или ди-алкиламино, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, хетероциклил и хетероциклил-алкил;

$\text{R}^3$  е водород или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща карбонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, арилалкил, хетероциклил, хетероциклил-алкил, амино, алкиламино, ариламино, алкокси, тиаалкокси и ацил;

или  $\text{R}^3$  и  $\text{X}^1$  взети заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват



където  $Z$  във всеки един случай е независимо избран от групата, включваща оксо или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил,  $-\text{C}(\text{O})$ арил,



-C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(O)N-арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинил, аминок, моно- или ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-амино, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, пиридил, фенил, фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил и фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил;

където всяка от евентуално заместените групи, описани по-горе, е евентуално заместена с един или повече заместители, всеки от които е независимо избран от групата, включваща оксо, аминок, нитро, моно- или ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламино, хидрокси, нитрил, хлоро, флуоро, бром, йодо, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -S-арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, фенил, фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-ОН, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-N-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>n</sub>, -N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-ОН, -N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>n</sub>, -S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -S(O)<sub>n</sub>арил, -S(O)<sub>n</sub>-хетероциклил и хетероциклил, в който споменатите тук алкилови групи евентуално притежават една или повече ненаситени връзки в алкиловата си част;

n е 0, 1 или 2.

Предпочитан метод от непосредствено предшестващия метод е този, при който споменатата протеинкиназа е тирозинкиназа.

Предпочитан метод от непосредствено предшестващия метод е този, при който споменатата тирозинкиназа е рецепторна тирозинкиназа или нерецепторна тирозинкиназа.

Предпочитан метод от непосредствено предшестващия метод е този, при който тирозинкиназата е KDR или Lck.

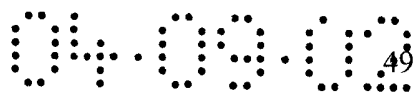




Друг предпочитан метод за инхибиране на тирозинкиназа със съединение с формула (IB) е този, при който тирозинкиназата влияе върху ангиогенезата.

Предпочитан метод от непосредствено предшестващия метод е този, при който инхибирането на споменатата тирозинкиназа води до антиангиогенен ефект.

В друг аспект настоящето изобретение е насочено към метод за лечение на състояние, разстройство или болест, който включва прилагане на пациент на съединение с формула (IB), както е дефинирано по-горе, където споменатото състояние, разстройство или болест е избрано от групата, включваща хиперпролиферативни разстройства, язва, Лаймска болест, сепсис, болест на von Hippel Lindau, пемфигоид, псориазис, болест на Paget, поликистозна болест на бъбреците, фиброза, саркоидоза, цироза, тироидит, синдром на хипервискозност, болест на Osler-Weber-Rendu, хронична оклузивна белодробна болест, синдром на овариална хиперстимулация, преесклампия, менометрорагия, ендометриоза, хронично възпаление, системен лупус, гломерулонефрит, синовит, възпалителна болест на червата, болест на Crohn, ревматоиден артрит, остеоартрит, множествена склероза, отхвърляне на присадка, анемия на сърповидните клетки, очно състояние, сърдечно-съдово състояние, атеросклероза, рестеноза, исхемия/нарушена реперфузия, запушване на съдове, каротидна обструктивна болест, рак, синдром на Crow-Fukase (POEMS), състояние на диабет, анемия, исхемия, инфаркт, отхвърляне на трансплантат, рана, гангрена, некроза, астма или едем след изгаряния, травма, облъчване, удар, хипоксия или исхемия и инфекция от херпес симплекс, херпес зостер, вирус на човешка имунонедостатъчност, парапоксвирус, протозоа или токсоплазма.



Предпочитан метод от непосредствено предшестващия метод е този при който:

очното състояние е оток на окото или макулата, очна неоваскуларна болест, склерит, радиална кератотомия, увеит, витрит, миопия, ямки на папилата на зрителния нерв, хронично отделяне на ретината, усложнения след лечение с лазер, конюнктивит, болест на Stargardt, болест на Eales, ретинопатия или дегенарция на макулата;

ракът е солиден тумор, сарком, фибросарком, остеом, меланом, ретинобластом, рабдомиосарком, глиобластом, невробластом, тератокарцином, хемопоеитично злокачествено заболяване, сарком на Kaposi, болест на Hodgkin, лимфом, миелом или левкемия; и

диабетното състояние е глаукома от инсулин-зависим захарен диабет, диабетна ретинопатия или микроангиопатия.

В друг аспект настоящето изобретение е насочено към метод за намаляване фертилността при пациент, който се състои в прилагане на пациента на ефективно количество от съединение с формула (IV), както е дефинирано по-горе.

В друг аспект настоящето изобретение е насочено към метод за подпомагане на ангиогенезата или васкулогенезата, който включва прилагане на пациент на съединение с формула (IV), както е дефинирано по-горе.

Предпочитан метод от непосредствено предшестващия метод е този, при който съединението с формула (IV) се прилага в комбинация с проангиогенен растежен фактор.

В друг аспект настоящето изобретение е насочено към метод за лечение на пациент със състояние, медирано от протеинкиназна активност, като споменатият метод включва етап на прилагане на



пациента на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (IV), както е дефинирано по-горе.

Предпочитан метод от непосредствено предшестващия метод е този, при който протеинкиназната активност участва в активация на Т-клетки, активация на В-клетки, дегранулация на мастни клетки, активация на моноцити, потенциране на възпалителен отговор или комбинация от тях.

В друг аспект настоящето изобретение е насочено към фармацевтичен състав, съдържащ съединение с формула (I), както е дефинирано по-горе, и фармацевтично приемлив разредител или носител.

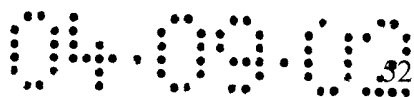
В друг аспект настоящето изобретение е насочено към фармацевтичен състав, съдържащ ефективно количество от съединение с формула (IV) за инхибиране на протеинкиназа и фармацевтично приемлив носител или разредител.

Съединенията от изобретението са полезни като инхибитори на серин/треонин- и тирозинкинази. По-специално, съединения от изобретението са полезни като инхибитори на тирозинкинази, които са важни за хиперпролиферативни болести, по-специално при рак и в процеса на ангиогенезата. Например, някои от тези съединения са инхибитори на такива рецепторни кинази като KDR, Flt-1, VEGFR-3, FGFR, PDGFR, c-Met, Tie-2, Tie-1 или IGF-1-R. Тъй като някои от тези съединения са антиангиогенни, те са важни вещества за инхибиране на развитието на болестни състояния, като рак, артрит и очна неоваскуларизация, при които ангиогенезата е важен компонент. Поради това, че някои от тези средства блокират отговорите към VEGFs и че VEGF в състояние на хипоксия е свръхрегулиран, тези съединения са полезни за контролиране на изтичането от съдовете и неоваскуларни събития вследствие на исхемия и увреждане на тъканите. Някои съединения от



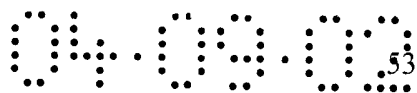
изобретението са ефективни като инхибитори на такива серин/треонинкинази като PKCs, erk, MAP кинази, cdks, Plk-1 или Raf-1. Тези съединения са полезни при лечението на рак и хиперпролиферативни разстройства. Освен това някои съединения са ефективни инхибитори на нерцепторни кинази като тези от фамилиите Src (например, Ick, blk и lyn), Tec, Csk, Jak, Map, Nik и Syk. Тези съединения са полезни при лечението на рак, хиперпролиферативни разстройства и имунологични болести.

Съединенията от изобретението, когато се прилагат на индивиди, нуждаещи се от такива съединения, инхибират съдовата свръхпропускливост и образуването на оток при тези индивиди. Счита се, че такива съединения действат посредством инхибиране на активността на KDR тирозинкиназа, която участва в процеса на създаване на съдова свръхпропускливост и образуване на оток. Тирозинкиназата KDR може също така да бъде отнесена към FLK-1 тирозинкиназа, NYK тирозинкиназа или VEGFR-2 тирозинкиназа. KDR тирозинкиназа се активира, когато съдовият ендотелно клетъчен растежен фактор (VEGF) или друг активиращ лиганд (такъв като VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E или HIV Tat протеин) се свързва към KDR тирозинкиназен рецептор, който лежи на повърхността на съдови ендотелни клетки. Вследствие на такова активиране на KDR тирозинкиназа настъпва свръхпропускливост на кръвоносните съдове и течността, придвижвана от кръвния поток, преминава през стените на кръвоносните съдове в интерстициалните пространства, образувайки по този начин област на оттичане. Този отговор също често се съпровожда от диapedеза. Подобно на това крайната съдова свръхпропускливост може да разруши нормалния молекулен обмен през ендотелиума в критични тъкани и органи (например бял дроб и бъбрек), причинявайки по този начин макромолекулна екстравазация и отлагане. Следвайки този остър отговор на стимулиране на KDR, за който се счита, че улеснява последващия ангиогенен процес, продължителното



стимулиране на KDR тирозинкиназа води до пролиферация и хемотаксис на съдовите ендотелни клетки и образуване на нови съдове. Чрез инхибиране на KDR тирозинкиназната активност или чрез блокиране на произвеждането на активиращ лиганд, чрез блокиране на свързването на активирания лиганд към KDR тирозинкиназния рецептор, чрез предотвратяване на димеризация на рецептора и трансфосфорилиране, чрез инхибиране на ензимната активност на тирозинкиназата KDR (инхибиране на фосфорилиращата функция на ензима) или по някой друг механизъм, който прекъсва нейното лавинообразно предаване на сигнали (D. Mukhopedhyay *et al.*, *Cancer Res.* 58:1278-1284 (1998) и включените в него източници) могат да бъдат инхибирани и да бъдат минимизирани свръхпропускливостта, както и свързаната с нея екстравазация, следващото получаване на оток и отлагане на матрикс и ангиогенните отговори.

Една група от предпочитани съединения от това изобретение притежава свойството да инхибира KDR тирозинкиназна активност без значително инхибиране на Flt-1 тирозинкиназна активност (Flt-1 тирозинкиназа се отнася също като VEGFR-1 тирозинкиназа). И двете кинази - и KDR тирозинкиназа, и Flt-1 тирозинкиназа, се активират чрез свързване на VEGF съответно към KDR тирозинкиназни рецептори и към Flt-1 тирозинкиназни рецептори. Тъй като Flt-1 тирозинкиназната активност може да медира важни събития в поддържането на ендотелиума и функцията на съдовете, едно инхибиране на активността на този ензим може да доведе до токсични или вредни ефекти. Най-малко такова инхибиране е необходимо за блокиране на ангиогенните отговори, индуциране на съдовата свръхпропускливост и образуване на оток, така че то е излишно и не представлява значение за индивида. Някои предпочитани съединения от изобретението са уникални, тъй като инхибират активността на една VEGF-рецепторна тирозинкиназа (KDR), която се активира посредством активиращи лиганди, но не инхибира други



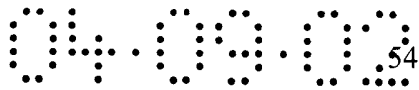
рецепторни тирозинкинази като Flt-1, които се активират също от някои активиращи лиганди. По този начин някои предпочитани съединения от изобретението следователно са селективни по отношение на тяхната инхибираща активност към тирозинкиназата.

Съединенията от настоящето изобретение са полезни също така при лечението на язви - бактериални, гъбични, язви на Moogen и улцерозен колит.

Някои съединения от изобретението са инхибитори на Tie-2 и/или Tie-1 кинази, като те могат да бъдат антиангиогенни (особено в комбинация с инхибиране на VEGFR) или проангиогенни, когато се използват в присъствие на или във връзка с стимулант на VEGF. В такъв случай тези инхибитори могат да бъдат използвани за подпомагане на терапевтичната ангиогенеза за лечение например на исхемия, инфаркт или оклузия или за подпомагане на зарастването на рани.

Настоящото изобретение предоставя метод за инхибиране на киназната активност на тирозинкинази и серин/треонинкинази, включващ прилагане на съединение, представено с формула I, към споменатата киназа в количество, достатъчно да инхибира ензимната активност на споменатата киназа.

По-нататък настоящето изобретение включва фармацевтични състави на описаните тук съединения, съдържащи фармацевтично ефективно количество от съединенията и фармацевтично приемлив носител или ексципиент. Тези фармацевтични състави могат да бъдат прилагани на индивиди за забавяне или задържане на процеса на ангиогенеза в стимулирани от ангиогенеза болести или за лечение на оток, изливи, ексудати или асцити и други състояния, свързани със съдова свръхпропускливост. Някои фармацевтични състави могат да бъдат прилагани на индивиди за лечение на рак и



хиперпролиферативни разстройства посредством инхибиране на серин/треонинкинази като cdk, Plk-1, erk, etc.

При лечението на злокачествени смущения се предвиждат комбинации с антипролиферативни или цитотоксични химиотерапии или облъчване.

### ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Някои от съединенията от изобретението притежават антиангиогенни свойства. Тези антиангиогенни свойства се дължат поне отчасти на инхибирането на протеин-тирозинкинази, важни за ангиогенните процеси. По тази причина такива съединения могат да бъдат използвани като активни средства срещу болестни състояния като артрит, атеросклероза, рестеноза, псориазис, хемангиоми, хемангиоендотелиома, миокардна ангиогенеза, коронарни или церебрални колатерали, исхемична ангиогенеза на крайници, исхемия/нарушена реперфузия, зарастване на рани, пептични язвени болести, свързани с *Helicobacter*, причинени от вируси ангиогенни смущения, фрактури, синдром на Crow-Fukase (POEMS), прееклампсия, менометрорагия, фелиноза, рубеоза, неоваскуларна глаукома и ретинопатии като тези, свързани с диабетна ретинопатия, ретинопатия при недоносеност или възрастово свързана дегенерация на макулата. В допълнение някои от тези съединения могат да бъдат използвани като активни средства срещу солидни тумори, злокачествен асцит, болест на Hippel Lindau, хематопоеични карциноми и хиперпролиферативни болести като тироидална хиперплазия (по-специално болест на Grave) и кисти (като хиперваскуларитет на овариалната строма, характерна за синдрома на поликистозни яйчници (синдром на Stein-Leventhal)) и поликистозна бъбречна болест, тъй като такива болести за растежа и/или метастазирането си се нуждаят от пролиферация на кръвоносните клетки.

Освен това някои от тези съединения могат да бъдат използвани като активни средства срещу изгаряния, хронична белодробна болест, удар, полипи, анафилаксис, хронично и алергично възпаление, забавен тип свръхчувствителност, синдром на овариална хиперстимулация, мозъчен оток, свързан с тумор на мозъка, или мозъчен или белодробен оток, предизвикан от височинна травма или хипоксия, оток на окото и на макулата, асцити, гломерулонефрит и други болести, при които болестта се проявява в съдова свръхпроводимост, изливи, ексудати, екстравазация на протеин или оток. Съединенията са полезни за лечение на смущения, при които екстравазацията на протеин води до отлагане на фибрин и извънклетъчен матрикс, спомагайки за стромална пролиферация (например келоид, фиброза, цироза и синдром на карпален тунел). Повишеното произвеждане на VEGF усилва възпалителните процеси като възстановяване и активиране на моноцити. Съединенията от това изобретение са полезни също така за лечение на възпалителни смущения като възпалителна болест на червата (IBD) и болест на Crohn.

Съединенията от настоящето изобретение са приложими при лечение на възпалителна ревматоидна или ревматична болест, по-специално изявяващи се в локомоторния апарат, като редица възпалителни ревматоидни болести, по-специално хроничен полиартрит (= ревматоиден артрит (особено предпочитано)), в това число юношески артрит или псориазисна артропатия; паранеопластичен синдром или възпалителни болести, предизвикани от тумор, мътни изливи, колагеноза, като системен лупус еритематозис, полимиозит, дерматомиозит, системна склеродермия или смесена колагеноза; постинфекциозен артрит (при който не могат да бъде открит жив патогенен организъм върху или в засегнатата част на тялото) или серонегативен спондилоартрит, като анкилозиращ спондилит; васкулит;



саркоидоза; перитонеална склероза (по-специално при пациенти на диализа); артроза; или всякакви комбинации от тях.

От горното е ясно, че настоящето изобретение трябва допълнително да се разбира като обхващащо лечението, т.е. терапията на всяка болест или състояние, както са посочени по-горе, например ревматоиден артрит, артроза, дерматомиозит и т.н., например, за облекчаване или контрол на възпалителни процеси или случаи и свързани с тях или като последица от тях, например за лечение на ревматоиден артрит, например за облекчаване или контрол на ставно възпаление или излив.

В един следващ аспект в съответствие с настоящето изобретение беше установено, че системното прилагане на съединение от настоящето изобретение или негова сол е полезно като заместваща терапия за противовъзпалителна глюкокортикостероидна, например кортизонова или др., терапия или като глюкокортикоид-щадяща терапия. Например за използване във всеки един случай на лечение, както е изложено по-горе.

Въз основа на тяхната ефикасност като инхибитори на активността на тирозинкиназата на VEGF-рецептор, съединенията от настоящето изобретение на първо място инхибират разрастването на кръвоносните съдове и с това са например ефективни срещу редица болести, свързани с нерегулираната ангиогенеза и по-специално болести, причинени от очна неоваскуларизация, по-специално ретинопатии, като диабетна ретинопатия или възрастово свързана дегенерация на макулата, псориазис, хемангиобластома, като хемангиома, пролиферативни разстройства на месангиалните клетки, като хронични и остри бъбречни болести, например диабетна нефропатия, злокачествена нефросклероза, синдроми на тромбозна микроангиопатия или

отхвърляне на трансплантат и по-специално възпалителна бъбречна болест, като гломерулонефрит, по-специално месангио-пролиферативен гломерулонефрит, хемолитично-уремичен синдром, диабетна нефропатия, хипертензивна нефросклероза, атерома, артериална рестеноза, автоимунни болести, остро възпаление, фиброзни разстройства (например чернодробна цироза), диабет, невродегенеративни разстройства и по-специално неопластични болести (твърди тумори, но също и левкемии и други хематопоеични злокачествени болести или "течни тумори", такива, експресиращи c-kit, KDR или fit-1), по-специално рак на гърдата, рак на колона, белодробен рак (по-специално белодробен рак на малките клетки), рак на простатата или сарком на Kaposi. Съединението с формула I (или неговия N-оксид) инхибира растежа на тумори и е особено подходящо за превенция на метастатичното разпространение на тумори и растежа на микрометастази.

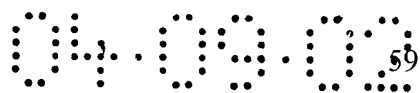
VEGF са уникални с това, че са единствените познати ангиогенни растежни фактори, които допринасят за съдовата свръхпропускливост и за образуването на оток. Разбира се, съдовата свръхпропускливост и отокът, който е свързан с експресията или прилагането на много други растежни фактори, изглежда се опосредстват от произвеждането на VEGF. Възпалителните цитокини стимулират произвеждането на VEGF. Хипоксията води до явно регулиране на VEGF в редица тъкани и вследствие на това до състояния, включващи инфаркт, запушване, исхемия, анемия или увреждане на циркулацията, обикновено предизвикващи медиранни от VEGF/VPF отговори. Съдовата свръхпропускливост, свързана с оток, променен междуендотелен обмен и макромолекулна екстравазация, често съпроводена от диапедеза, може да доведе до излишно отлагане на матрикс, неправилна стромална пролиферация, фиброза и др. Следователно медираната от VEGF свръхпропускливост може да допринесе значително за смущения с тези етиологични характеристики.



Тъй като бластоцитната имплантация, развитието на плацентата и ембриогенезата зависят от ангиогенезата, някои съединения от изобретението са полезни като контрацептивни средства и антифертилни средства.

Предполага се, че изброените по-горе смущения до голяма степен са медиирани от действието на протеин-тирозинкинази, в това число тирозинкиназите KDR/VEGFR-2, и/или Flt-1/VEGFR-1, и/или TIE-2. Чрез инхибиране активността на тези тирозинкинази се инхибира развитието на изброените смущения, тъй като ангиогенният компонент или компонентът съдова свръхпропускливост на болестното състояние намаляват значително. Действието на някои съединения от това изобретение посредством тяхната селективност за определени тирозинкинази води до намаляване на страничните ефекти, които биха се проявили, в случай че се използват по-малко селективни тирозинкиназни инхибитори. Някои съединения от изобретението са също така ефективни инхибитори на FGFR, PDGFR, c-Met и IGF-1-R. Тези рецепторни кинази могат директно или индиректно да потенцират ангиогенните и хиперпролиферативни отговори при редица болести, от което следва, че тяхното инхибиране може да задържи развитието на болестта.

Развитието чрез еукариотния клетъчен цикъл се контролира посредством фамилия кинази, наречени циклинзависими кинази (CDK) (Myerson *et al.*, *EMBO Journal*, 11:2909-2917 (1992)). Регулирането на CDK активацията е комплексно, но изисква свързването на CDK с член от фамилията циклини на регулаторните подединици (Draetta, *Trends in Cell Biology*, 3:287-289 (1993)); Murray and Kirschner, *Nature*, 339:275-280 (1989); Solomon *et al.*, *Molecular Biology of the Cell*, 3:13-27 (1992)). Допълнително ниво на регулация настъпва както чрез активиране така и чрез инактивиране на фосфорилациите на подединици на CDK (Draetta, *Trends in Cell Biology*, 3:287-289 (1993));

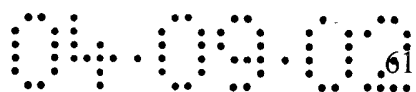


Murray and Kirschner, *Nature*, **339**:275-280 (1989), Solomon *et al.*, *Molecular Biology of the Cell*, **3**:13-27 (1992), Ducommun *et al.*, *EMBO Journal*, **10**:3311-3319 (1991); Gautier *et al.*, *Nature* **339**:626-629 (1989); Gould and Nurse, *Nature*, **342**:39-45 (1989); Krek and Nigg, *EMBO Journal*, **10**:3331-3341 (1991); Solomon *et al.*, *Cell* **63**:1013-1024 (1990)). Координираната активация и инактивация на различни циклин/CDK комплекси е необходима за нормалното развитие през клетъчния цикъл (Pines, *Trends in Biochemical Sciences*, **18**:195-197 (1993); Sherr, *Cell*, **73**:1059-1065 (1993)). Критичните G1-S и G2-M преходи се контролират от активирането на различни циклин/CDK дейности. Счита се, че в G1 и циклин D/CDK4, и циклин E/CDK2 медираат началото на S-фазата (Matsushima *et al.*, *Molecular & Cellular Biology*, **14**:2066-2076 (1994); Ohtsubo and Roberts, *Science*, **259**:1908-1912 (1993); Quelle *et al.*, *Genes & Development*, **7**:1559-1571 (1993); Resnitzky *et al.*, *Molecular & Cellular Biology*, **14**:1669-1679 (1994)). Напредването през S-фазата изисква активността на циклин A/CDK2 (Girard *et al.*, *Cell*, **67**:1169-1179 (1991); Pagano *et al.*, *EMBO Journal*, **11**:961-971 (1992); Rosenblatt *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Science USA*, **89**:2824-2828 (1992); Walker and Maller, *Nature*, **354**:314-317 (1991); Zindy *et al.*, *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **182**:1144-1154 (1992)), докато активирането на циклин A/cdc2 (CDK1) и на циклин B/cdc2 са необходими за започване на метафазата (Draetta, *Trends in Cell Biology*, **3**:287-289 (1993)); Murray and Kirschner, *Nature*, **339**:275-280 (1989); Solomon *et al.*, *Molecular Biology of the Cell*, **3**:13-27 (1992); Girard *et al.*, *Cell*, **67**:1169-1179 (1991); Pagano *et al.*, *EMBO Journal*, **11**:961-971 (1992); Rosenblatt *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Science USA*, **89**:2824-2828 (1992); Walker and Maller, *Nature*, **354**:314-317 (1991); Zindy *et al.*, *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **182**:1144-1154 (1992)). Следователно не е чудно, че загубата на контрол върху CDK регулацията е често явление при хиперпролиферативните болести и рака. (Pines, *Current Opinion in*



*Cell Biology*, 4:144-148 (1992); Lees, *Current Opinion in Cell Biology*, 7:773-780 (1995); Hunter and Pines, *Cell*, 79:573-582 (1994)). Следователно селективното инхибиране на CDK е обект на настоящето изобретение.

Методът от настоящето изобретение е полезен при лечението на състояния, медиирани от протеинкинази, като всяко от състоянията е описано по-горе. В едно изпълнение медираното от протеинкиназа състояние се характеризира с нежелана ангиогенеза, оток или отлагане на строма. Например състоянието може да бъде една или повече язви, например предизвикани от бактериални или гъбични инфекции, язви на Mooren и улцерозен колит. Състоянието може също така да се дължи на микробна инфекция, като болест на Lyme, сепсис, септичен шок или инфекции от херпес симплекс, херпес зостер, вирус на човешката имунонедостатъчност, протозоа, токсоплазмоза или парапоксвирус; ангиогенни смущения като болест на von Hippel Lindau, поликистозна бъбречна болест, пемфигоид, болест на Paget и псориазис; репродуктивно състояние като ендометриоза, синдром на овариална хиперстимулация, прееклампсия, менометрорагия; фиброзно или едемно състояние като саркоидоза, фиброза, цироза, тиоридит, синдром на хипервискозност, болест на Osler-Weber-Rendu, хронична оклузивна пулмонарна болест, астма или едем вследствие изгаряния, травма, облъчване, удар, хипоксия, исхемия; или възпалително/имунологично състояние като системен лупус, хронично възпаление, гломерулонефрит, синовит, възпалителна болест на червата, болест на Crohn, ревматоиден артрит, остеоартрит, множествена склероза и отхвърляне на присадка. Подходящите състояния, медиирани от тирозинкиназа, включват анемия на сърповидните клетки, остеопороза, остеопетроза, предизвикана от тумор хиперкалцемиа или костни метастази. Допълнителни медиирани от тирозинкиназа състояния, които могат да бъдат



лекувани по метода от настоящето изобретение, включват очни състояния като оток на окото или макулата, очна неоваскуларна болест, склерит, радиална кератотомия, увеит, витрит, миопия, ямки на папилата на зрителния нерв, хронично отделяне на ретината, усложнения след лечение с лазер, конюнктивит, болест на Stargardt, болест на Eales в допълнение към ретинопатия или дегенерация на макулата.

Съединенията от настоящето изобретение могат да бъдат прилагани при лечение на сърдечно-съдови състояния като атеросклероза, рестеноза, запушване на съдове или каротидна обструктивна болест.

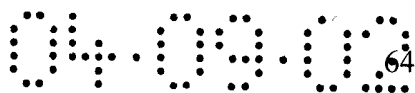
Съединенията от настоящето изобретение са полезни по-нататък при лечението на една или повече болести, атакуващи бозайници, които се характеризират с клетъчна пролиферация от областта на пролиферативни разстройства на кръвоносните съдове, съдова малформация, лимфопролиферативни разстройства, лимфангиогенеза (особено инхибитори на Tie-2 & Flt-4/VEGFR-3), фиброзни разстройства, пролиферативни разстройства на месангиални клетки и метаболитни болести. Пролиферативните разстройства включват неуместна очна неоваскуларизация, артрит и рестеноза. Фиброзните разстройства включват чернодробна цироза и атеросклероза. Пролиферативните разстройства на месангиалните клетки включват гломерулонефрит, диабетна нефропатия, злокачествена нефросклероза, синдроми на тромбозна микроангиопатия, отхвърляне на органов трансплантат и гломерулопатии. Метаболитните разстройства включват псориазис, захарен диабет, лечение на хронични рани, възпаление, невродегенеративни болести, дегенерация на макулата и диабетна ретинопатия.

Инхибирането на кинази, участващи в медирането или поддържането на болестни състояния, представлява нов вид терапия на тези болести. Примерите за такива кинази включват, но без да се ограничават до тях: (1) инхибиране на c-Src (Brickell, *Critical Reviews in Oncogenesis*, 3:401-406 (1992); Courtneidge, *Seminars in Cancer Biology*, 5:236-246 (1994)), raf (Powis, *Pharmacology & Therapeutics*, 62:57-95 (1994)) и циклин-зависимите кинази (CDK) 1, 2 и 4 при рак (Pines, *Current Opinion in Cell Biology*, 4:144-148 (1992); Lees, *Current Opinion in Cell Biology*, 7:773-780 (1995); Hunter and Pines, *Cell*, 79:573-582 (1994)), (2) инхибиране на CDK2 или PDGF-R киназа при рестеноза (Buchdunger *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 92:2258-2262 (1995)), (3) инхибиране на CDK5 и GSK3 кинази при Alzheimer (Hosoi *et al.*, *Journal of Biochemistry (Tokyo)*, 117:741-749 (1995); Aplin *et al.*, *Journal of Neurochemistry*, 67:699-707 (1996)), (4) инхибиране на c-Src киназа при остеопороза (Tanaka *et al.*, *Nature*, 383:528-531 (1996)), (5) инхибиране на GSK-3 киназа при диабет тип-2 (Borthwick *et al.*, *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 210:738-745 (1995)), (6) инхибиране на p38 киназа при възпаление (Badger *et al.*, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 279:1453-1461 (1996)), (7) инхибиране на VEGF-R 1-3 и TIE-1 и -2 кинази при болести, които включват ангиогенеза (Shawver *et al.*, *Drug Discovery Today*, 2:50-63 (1997)), (8) инхибиране на UL97 киназа при вирусни инфекции (He *et al.*, *Journal of Virology*, 71:405-411 (1997)), (9) инхибиране на CSF-1R киназа при костни и хематопоеични болести (Myers *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7:421-424 (1997)) и (10) инхибиране на Lck киназа при автоимунни болести като отхвърляне на трансплантат (Myers *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7:417-420 (1997)).

Освен това е възможно инхибитори на някои кинази да бъдат от полза при лечението на болести, при които киназата не е неправилно регулирана, но въпреки това е важна за поддържане на

болестното състояние. В такъв случай инхибирането на киназната активност би действало или лечебно или палиативно по отношение на тези болести. Така например много вируси, като човешки папилома вирус, предизвикват нарушаване на клетъчния цикъл и преминаване на клетки в S-фазата на клетъчния цикъл (Vousden, *FASEB Journal*, 7:872-879 (1993)). Предпазването на клетките от навлизане в синтез на ДНК след вирусна инфекция чрез инхибиране на основната S-фаза, иницираща активности като CDK2, може да прекъсне вирусния жизнен цикъл чрез предотвратяване на вирусната репликация. Същият принцип може да бъде използван за защита на нормалните телесни клетки от токсичността на цикъл-специфични хемотерапевтични средства (Stone *et al*, *Cancer Research*, 56:3199-3202 (1996); Kohn *et al*, *Journal of Cellular Biochemistry*, 54:44-452 (1994)). Инхибирането на CDK 2 или 4 би предотвратило развитието на цикъла в нормални клетки и би ограничило токсичността на цитотоксичите, които действат в S-фазата, G2 или митозиса. Освен това може да бъде показано, че активността на CDK2/циклин E регулира NF-κB. Инхибирането на активността на CDK2 стимулира зависимата от NF-κB гена експресия - явление, медирано от взаимодействията със съактиватора p300 (Perkins *et al.*, *Science*, 275:523-527 (1997)). NF-κB регулира гени, включени във възпалителните отговори (като хематопоеични растежни фактори, хемокинови и левкоцитни адхезионни молекули) (Baeuerle and Henkel, *Annual Review of Immunology*, 12:141-179 (1994)) и може да участва в супресията на апоптотични сигнали вътре в клетката (Beg and Baltimore, *Science*, 274:782-784 (1996); Wang *et al.*, *Science*, 274:784-787 (1996); Van Antwerp *et al.*, *Science*, 274:787-789 (1996)). Така инхибирането на CDK2 може да подтисне апоптоза, предизвикана от цитотоксични лекарства посредством механизъм, включващ NF-κB. Това следователно говори, че инхибирането на активността на CDK2 може също така да бъде от полза в други случаи, при които





регулирането на NF-kB играе роля в етиологията на болестта. Допълнителни примери могат да бъдат взети от гъбичните инфекции: Aspergillosis е обичайна инфекция при имунокомпромисни пациенти (Armstrong, *Clinical Infectious Diseases*, **16**:1-7 (1993)). Инхибирането на Aspergillus кинази Cdc2/CDC28 или Nim A (Osmani *et al*, *EMBO Journal*, **10**:2669-2679 (1991); Osmani *et al*, *Cell*, **67**:283-291 (1991)) може да предизвика блокиране или смърт на гъбичките, подобрявайки с това терапевтичния изход за пациента с такава инфекция.

В едно изпълнение настоящето изобретение предоставя съединения с формули (I), (IA) и (IB), както са описани по-горе.

Съединения с формули (I), (IA) и (IB) могат да съществуват под формата на соли с фармацевтично приемливи киселини. Тези соли се включват в настоящето изобретение. Примерите за такива соли включват хидрохлориди, хидробромиди, сулфати, метансулфонати, нитрати, малеати, ацетати, цитрати, фумарати, тартарати [например (+)-тартарати, (-)-тартарати или смеси от тях, в това число рацемични смеси], сукцинати, бензоати и соли с аминокиселини като глутаминовата киселина. Тези соли могат да бъдат получени по методи, известни на специалиста в тази област.

Някои съединения с формули (I), (IA) и (IB), които съдържат киселинни заместители, могат да съществуват под формата на соли с фармацевтично приемливи бази. Тези соли се включват в настоящето изобретение. Примерите за такива соли включват натриеви соли, калиеви соли, лизинови соли и аргининови соли. Тези соли могат да бъдат получени по методи, известни на специалиста в тази област.

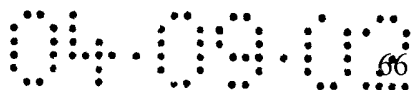
Някои съединения с формули (I), (IA) и (IB) и техните соли могат да съществуват в повече от една кристални форми и настоящето изобретение включва всичките кристални форми и техни смеси.



Някои съединения с формули (I), (IA) и (IB) и техните соли могат да съществуват също така под формата на солвати, например хидрати и настоящето изобретение включва всеки един солват и негови смеси.

Някои съединения с формули (I), (IA) и (IB) могат да съдържат един или повече хирални центъра и да съществуват в различни оптически активни форми. Когато съединения с формули (I), (IA) и (IB) съдържат един хирален център, съединенията съществуват в две енантиомерни форми и настоящето изобретение включва и двата енантиомера, смеси от енантиомерите и такива рацемични смеси. Енантиомерите могат да бъдат разделени по методи, известни на специалиста в тази област, например чрез получаване на диастереоизомерни соли, които могат да бъдат разделени например посредством прекристализация; получаване на диастереоизомерни производни или комплекси, които могат да бъдат разделени например посредством прекристализация, газо-течна или течна хроматография; селективна реакция на един енантиомер с енантиомерно специфичен реагент, например ензимна естерификация; или газо-течна или течна хроматография в хирална среда, например върху хирална подложка - например силикагел със свързан хирален лиганд, или в присъствието на хирален разтворител. Явно е, че когато желаният енантиомер е превърнат в друга химична единица по един от описаните по-горе методи, се налага следващ етап на освобождаване на желаната енантиомерна форма. Алтернативно определени енантиомери могат да бъдат синтезирани посредством асиметричен синтез с използване на оптичноактивни реагенти, субстрати, катализатори или разтворители или чрез превръщане на един енантиомер в друг посредством асиметрични трансформации.

Когато съединение с формули (I), (IA) и (IB) съдържа повече от един хирален център, то може да съществува в диастереоизомерни форми. Диастереоизомерните двойки могат да бъдат разделени по методи, известни на специалиста в тази област, например хроматография



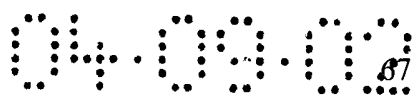
или прекристализация, и отделните енантиомери от всяка двойка могат да бъдат разделени, както е описано по-горе. Настоящото изобретение включва всеки диастереоизомер на съединения с формула I и негови смеси.

Някои съединения с формули (I), (IA) и (IB) могат да съществуват в различни стабилни конформационни форми, които могат да бъдат разделими. Торзионната асиметрия, дължаща се на ограниченото въртене около асиметрична единична връзка, например поради стерично пречене или напрежение в пръстена, може да позволи разделяне на различните конформери. Настоящото изобретение включва всеки конформационен изомер на съединения с формули (I), (IA) и (IB) и техни смеси.

Някои съединения с формули (I), (IA) и (IB) могат да съществуват в амфотерна форма и настоящето изобретение включва всяка амфотерна форма на съединения с формули (I), (IA) и (IB) и техни смеси.

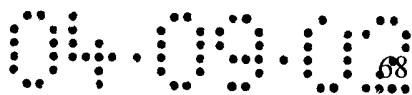
Съединения с формули (I), (IA) и (IB) включват съединения, които са идентични с описаните, но на практика един или повече водородни или въглеродни атоми са заместени с техни изотопи. Някои съединения са полезни като изследователски и диагностични средства при фармакокинетични изследвания на метаболизма и в анализите на свързване. Специфични приложения в изследванията включват например радиолигандния свързващ анализ, автордиографските изследвания и изследвания на свързването *in vivo*. В радиобелязаните форми на съединения с формули (I), (IA) и (IB) се включват техните тритиеви и  $C^{14}$  изотопи.

Съединенията от това изобретение притежават инхибираща активност спрямо протеинкинази. Това ще рече, че тези съединения модулират предаването на сигнали чрез протеинкинази. Съединенията от изобретението инхибират протеинкинази от класовете серин/треонин- и тирозинкиназа. По-точно тези съединения инхибират селективно



активността на KDR/FLK-1/VEGFR-2 тирозинкинази. Някои съединения от това изобретение инхибират също така активността на допълнителни тирозинкинази като Flt-1/VEGFR-1, FGFR, PDGFR, IGF-1R, c-Met, Src-подфамилии кинази като Lck, Src, hck, fgr, fyn, yes и др. В допълнение някои съединения от това изобретение инхибират значително серин/треонинкинази като PKC, MAP кинази, erk, CDK, Plk-1 или Raf-1, които играят важна роля в клетъчната пролиферация и хода на клетъчния цикъл. Силата и специфичността на генеричните съединения от това изобретение по отношение на определена протеинкиназа може често да бъде изменена и оптимизирана чрез промени в естеството, броя и подреждането на заместителите (т.е. W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y, Q и X<sup>1</sup>) и конформационните ограничения. В допълнение метаболитите на някои съединения могат също така да притежават значителна инхибираща активност към протеинкинази. Тези метаболитни структури, приложени самостоятелно или получени *in vivo*, могат да допринесат за наблюдаваната ефикасност.

Съединенията от това изобретение, когато се прилагат на пациенти, нуждаещи се от такива съединения, инхибират съдовата свръхпропускливост и образуването на оток при тези пациенти. Счита се, че такива съединения действат посредством инхибиране на активността на KDR тирозинкиназа, която участва в процеса на създаване на съдова свръхпропускливост и образуване на оток. Тирозинкиназата KDR може също така да бъде отнесена към FLK-1 тирозинкиназа, NYK тирозинкиназа или VEGFR-2 тирозинкиназа. KDR тирозинкиназа се активира, когато съдовият ендотелно клетъчен растежен фактор (VEGF) или друг активиращ лиганд (такъв като VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E или HIV Tat протеин) се свързва към KDR тирозинкиназен рецептор, който лежи на повърхността на съдови ендотелни клетки. Вследствие на такова активиране на KDR тирозинкиназа настъпва свръхпропускливост на кръвоносните съдове и течността, придвижвана от кръвния поток, преминава през стените на



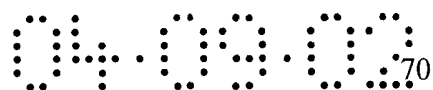
кръвоносните съдове в интерстициалните пространства, образувайки по този начин област на оттичане. Този отговор също често се съпровожда от диapedеза. Подобно на това крайната съдова свръхпропускливост може да наруши нормалния молекулен обмен през ендотелиума в критични тъкани и органи (например бял дроб и бъбрек), причинявайки по този начин макромолекулна екстравазация и отлагане. Следвайки този остър отговор на стимулиране на KDR, за който се счита, че улеснява последващия ангиогенен процес, продължителното стимулиране на KDR тирозинкиназа води до пролиферация и хемотаксис на съдовите ендотелни клетки и образуване на нови съдове. Чрез инхибиране на KDR тирозинкиназната активност или чрез блокиране на произвеждането на активиращ лиганд, чрез блокиране на свързването на активирания лиганд към KDR тирозинкиназния рецептор, чрез предотвратяване на димеризация на рецептора и трансфосфорилиране, чрез инхибиране на ензимната активност на тирозинкиназата KDR (инхибиране на фосфорилиращата функция на ензима) или по някой друг механизъм, който прекъсва нейното лавинообразно предаване на сигнали (D. Mukhopedhyay *et al.*, *Cancer Res.* 58:1278-1284 (1998) и включените в него източници) могат да бъдат инхибирани и минимизирани свръхпропускливостта, както и свързаната с нея екстравазация, следващото получаване на оток и отлагане на матрикс и ангиогенните отговори.

Методът настоящето изобретение е полезен при лечението на медиранни от протеинкиназа състояния, например като всяко от описаните по-горе състояния. В едно изпълнение медираното от протеинкиназа състояние се характеризира с нежелана ангиогенеза, оток или отлагане на строма. Състоянието може да бъде например една или повече язви, например предизвикани от бактериални или гъбични инфекции, язви на Мооген и улцерозен колит. Състоянието може също така да се дължи на микробна инфекция, като болест на Lyme, сепсис, септичен шок или инфекции от херпес симплекс,



херпес зостер, вирус на човешката имунонедостатъчност, протозоа, токсоплазмоза или парапоксвирус; ангиогенни смущения като болест на von Hippel Lindau, поликистозна бъбречна болест, пемфигоид, болест на Paget и псориазис; репродуктивно състояние като ендометриоза, синдром на овариална хиперстимулация, прееклампися, менометрорагия; фиброзно или едемно състояние като саркоидоза, фиброза, цироза, тиоридит, синдром на хипервискозност, болест на Osler-Weber-Rendu, хронична оклузивна пулмонарна болест, астма или едем вследствие изгаряния, травма, облъчване, удар, хипоксия, исхемия; или възпалително/имунологично състояние като системен лупус, хронично възпаление, гломерулонефрит, синовит, възпалителна болест на червата, болест на Crohn, ревматоиден артрит, остеоартрит, множествена склероза и отхвърляне на присадка. Подходящите състояния, медиирани от тирозинкиназа, включват анемия на сърповидните клетки, остеопороза, остеопетроза, предизвикана от тумор хиперкалцемиа или костни метастази. Допълнителни медиирани от тирозинкиназа състояния, които могат да бъдат лекувани по метода от настоящето изобретение, включват очни състояния като оток на окото или макулата, очна неоваскуларна болест, склерит, радиална кератотомия, увеит, витрит, миопия, ямки на папилата на зрителния нерв, хронично отделяне на ретината, усложнения след лечение с лазер, конюнктивит, болест на Stargardt, болест на Eales в допълнение към ретинопатия или дегенарция на макулата.

Трябва да се отбележи, че *Streptococcus pneumoniae* (пневмококови инфекции) стимулират произвеждане/секреция на неутрофили на VEGF (*Infection & Immunity*, 68 (8), 4792-4794 (2000)). Забелязва се, че VEGF също се увеличава при кистозно-фиброзна дегенерация и съответства на белодробното увреждане (*Am. J. Respir. Care Med.*, 161, 1877-1880 (2000)). Следователно съединенията от



настоящото изобретение са полезни за лечение на усложнения като белодробно увреждане, възникващо при повишени нива на VEGF, свързани с инфекция от *S. pneumoniae* или начално на кистозно-фиброзна дегенерация.

Съединенията от настоящето изобретение са полезни също така при лечението на сърдечно-съдови състояния като атеросклероза, рестеноза, запушване на съдове и каротидна обструктивна болест.

Съединенията от настоящето изобретение са полезни също така при лечението на индикации, свързани с рак като редица твърди тумори, карциноми, саркоми (по-специално сарком на Ewing и остеосарком), ретинобластом, рабдомиосарком, невробластом, хематопоеични злокачествени състояния, в това число левкимия и лимфом, предизвикани от тумори плеврални или перикардиални изливи и злокачествени асцити.

Болестта на Castleman е лимфопролиферативно разстройство, което се характеризира с увеличени хиперпластични лимфни възли със значителна пролиферация на съдовете. Човешки IL-6, произведен в засегнатите лимфни възли при болестта на Castleman, може да бъде причината за увеличено произвеждане на VEGF от плазмените клетки и пролиферация на съдовете в лимфните възли, Nishi, J. and Maryuma, I., *Leuk. Lymphoma*, **38** 387. Съединения от настоящето изобретение, които антагонизират сигнализирането на VEGF, са полезни при лечението на болестта на Castleman.

Съединенията от настоящето изобретение са полезни също така при лечението на синдром на Crow-Fukase (POEMS) и диабетни състояния като глаукома, диабетна ретинопатия и микроангиопатия.

Една група от предпочитани съединения от това изобретение притежава свойството да инхибира KDR тирозинкиназна активност без



значително инхибиране на Flt-1 тирозинкиназна активност (Flt-1 тирозинкиназа се отнася също като VEGFR-1 тирозинкиназа). И двете кинази - и KDR тирозинкиназа, и Flt-1 тирозинкиназа, се активират чрез свързване на VEGF съответно към KDR тирозинкиназни рецептори и към Flt-1 тирозинкиназни рецептори. Някои предпочитани съединения от изобретението са уникални, тъй като инхибират активността на една VEGF-рецепторна тирозинкиназа (KDR), която се активира посредством активиращи лиганди, но не инхибира други рецепторни тирозинкинази като Flt-1, които се активират също от някои активиращи лиганди. По този начин някои предпочитани съединения от изобретението следователно са селективни по отношение на тяхната инхибираща активност към тирозинкиназата.

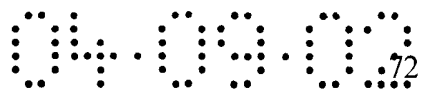
В едно изпълнение настоящото изобретение предоставя метод за лечение на медирано от протеинкиназа състояние при пациент, който се състои в прилагане на пациента на терапевтично или профилактично ефективно количество от едно или повече съединения с формула I.

„Медирано от протеинкиназа състояние“ или „състояние, медирано от протеинкиназна активност“ е медицинско състояние, такова като болест или друго нежелано физическо състояние, чийто генезис или развитие зависи, поне отчасти, от активността на най-малко една протеинкиназа. Протеинкиназата може например да бъде протеин-тирозинкиназа или протеин-серин/треонинкиназа.

Лекуваният пациент може да бъде всяко животно и за предпочитане бозайник, като домашно животно или селскостопански добитък. Повече предпочитан пациент е човекът.

„Терапевтично активно количество“ е количество от съединение с формула I или комбинация от две или повече такива съединения, което инхибира изцяло или частично развитието на състоянието или облекчава поне отчасти един или повече симптоми на състоянието. Терапевтично активно количество може също така да бъде количество,





което има профилактичен ефект. Количеството, което се явява терапевтично активно, зависи от размера и рода на пациента, от лекуваното състояние, от остротата на състоянието и от очаквания резултат. Терапевтично активното количество за даден пациент може да бъде определено по известни в практиката методи.

Src, Tec, Jak, Map, Csk, NFkB и Syk кинази играят основна роля в регулацията на имунната функция. Семействата Src понастоящем включва Fyn, Lck, Fgr, Fes, Lyn, Src, Yrk, Fyk, Yes, Hck и Blk. Сега се счита, че семействата Syk включва само Zap и Syk. Семействата TEC включва Tec, Btk, Rlk и Itk. Семействата кинази Janus участва в предаването на сигнали на растежен фактор и на проинфламаторни цитокини посредством редица рецептори. Въпреки че ВТК и ИТК, членове на семействата кинази Tec, играят по-малко разбираема роля в имунологията, тяхното модулиране от инхибитор може да докаже терапевтичната им полза. Понастоящем се счита, че семействата Csk включва Csk и Chk. Киназите RIP, IRAK-1, IRAK-2, NIK, p38, MAP кинази, Ink, IKK-1 и IKK-2 се включват в пътищата на предаване на сигнали за ключовите проинфламаторни цитокини като TNF и IL-1. Благодарение на тяхната склонност да инхибират една или повече от тези кинази, съединенията с формула I могат да действат като имуномодулиращи средства, полезни за поддържане на алотрансплантати и за лечение на автоимунни болести и на сепсис и септичен шок. Благодарение на способността им да регулират активността на Т-клетки, В-клетки, мастни клетки, моноцити и неутрофили тези съединения могат да бъдат използвани за лечението на такива автоимунни болести и сепсис. Предотвратяването на отхвърляне на трансплантат - или трансплантат срещу гостоприемник при твърди органи, или трансплантат срещу гостоприемник при костен мозък, трансплантатите е ограничено поради токсичността на сега наличните имунопотискащи средства и едно ефикасно лекарство с подобрен терапевтичен индекс би било от полза. Експериментите с белязани гени



показват важната роля на Src в биологията на остеокластите - клетки, които са отговорни за костната резорбция. Поради способността им да регулират Src съединенията с формула I могат също да бъдат полезни при лечението на остеопороза, остеопетроза, болест на Paget, предизвикана от тумор хиперкалцемиа и при лечението на костни метастази.

Редица протеинкинази показват, че са протоонкогени. Хромозомното разкъсване (при Itk киназа място на разкъсване при хромозом 5), транслокацията, както в случая на Abl ген с BCR (хромозом Филадельфия), скъсяването при случаи като c-Kit или EGFR, или мутацията (например Met) водят до създаването на неконтролирани протеини, превръщайки ги от протоонкогенни в онкогенни продукти. В други тумори онкогенезата се управлява от взаимодействия между автокринов или паракринов лиганд и рецептор на растежен фактор. Членове на фамилията src кинази обикновено участват в лавинообразното предаване на сигнали, усилвайки по този начин онкогенезата и самите те могат да станат онкогенни посредством свръхекспресия или мутация. Чрез инхибиране на протеинкиназната активност на тези протеини може да бъде прекъснато развитието на болестта. Съдовата рестеноза може да включва процеси на усилен от FGF и/или PDGF пролиферация на гладкомускулни и ендотелни клетки. Стимулирането от лиганди на FGFR, PDGFR, IGF1-R и c-Met *in vivo* е проангиогенно и потенцира зависими от ангиогенезата болести. Инхибирането на FGFR, PDGFR, c-Met или IGF1-R киназната активност може да бъде ефективна стратегия за инхибиране на тези явления. Така съединения с формула I, които инхибират киназната активност на нормални или нетипични членове на c-kit, c-met, c-fms, src- фамилии, EGFR, erbB2, erbB4, BCR-Abl, PDGFR, FGFR, IGF1-R и други рецепторни или цитозолни тирозинкинази, могат да бъдат от значение при лечението на доброкачествени и неопластични пролиферативни болести.



При редица патологични състояния (например солиди първични тумори и метастази, сарком на Kaposi, ревматоиден артрит, слепота, дължаща се на неподходяща очна неоваскуларизация, псориазис и атеросклероза) развитието на болестта е в резултат на упорита ангиогенеза. Полипептидни растежни фактори, произвеждани често от болната тъкан, или свързаните с тях възпалителни клетки и съответстващите им специфични ендотелно клетъчни рецепторни тирозинкинази (например KDR/VEGFR-2, Flt-1/VEGFR-1, Tie-2/Tek и Tie-1) са важни за стимулирането на растежа на ендотелните клетки, миграцията, организацията, диференциацията и установяването на необходимата нова функционална васкулатура. В резултат на активността на фактора на съдова пропускливост в медирана от VEGF съдова свръхпропускливост, счита се също така, че VEGF-стимулиране на VEGFR киназа играе важна роля в образуването на туморни асцити, мозъчен и белодробен оток, плеврални и перикардиални изливи, забавен тип реакции на свръхчувствителност, оток в тъканите и дисфункция на органи вследствие травма, изгаряния, исхемия, усложнения от диабет, ендометриоза, респираторен дистрес-синдром у възрастни (ARDS), хипотензия и свръхпропускливост, следствие на кардиопулмонарен байпас и очен оток, водещ до глаукома или слепота, дължаща се на неподходяща неоваскуларизация. Освен VEGF, идентифицираните напоследък VEGF-C и VEGF-D и вирусно кодираният VEGF-E или HIV-Tat протеин могат също да предизвикат отговор на съдова свръхпропускливост посредством стимулирането на VEGFR киназа. KDR/VEGFR-2 и/или Tie-2 и/или Tie-1 са експресирани също така в отбрана популация хематопоеични стволови клетки. Някои членове на тази популация по природа са полипотентни и могат да бъдат стимулирани с растежни фактори да се диференцират в ендотелни клетки и да участват във васкулогенетични ангиогенни процеси. По тази причина те са наречени „ендотелни прогениторни клетки“ (EPC) (*J. Clin. Investig.* **103**:1231-1236 (1999)). В



някои прогенитори (родоначалници) Tie-2 може да играе роля при тяхното възстановяване, адхезия, регулация и диференциация (*Blood*, 4317-4326 (1997)). Някои средства, съответстващи на формула I, способни да блокират киназната активност на специфичните кинази на ендотелни клетки, следователно биха могли да инхибират развитие на болестта, включваща тези състояния.

Счита се, че васкуларната дестабилизация на антагонистичния лиганд на Tie-2 (Ang2) предизвиква нестабилно „пластично“ състояние на ендотелиума. В присъствието на високи нива VEGF може да се получи силен ангиогенен отговор; в отсъствието обаче на VEGF или на свързани с VEGF стимуланти може да настъпи явна съдова регресия и ендотелна апоптоза (*Genes and Devel.* 13: 1055-1066 (1999)). По аналогичен начин инхибитор на Tie-2 киназа може да бъде съответно проангиогенен или антиангиогенен в присъствие или отсъствие на свързан с VEGF стимулант. Следователно Tie-2 инхибитори могат да бъдат използвани с подходящи проангиогенни стимуланти, като VEGF, за подпомагане на терапевтичната ангиогенеза при състояния като зарастване на рана, инфаркт и исхемия.

Съединенията с формула I, или техни соли, или фармацевтични състави, съдържащи терапевтично ефективно количество от тях, могат да бъдат прилагани при лечението на медиирани от протеинкиназа състояния, като доброкачествени и неопластични пролиферативни болести и болести на имунната система, както са описани по-горе. Такива болести включват например автоимунни болести, като ревматоиден артрит, тироидит, диабет тип 1, множествена склероза, саркоидоза, възпалителна болест на червата, болест на Crohn, миастения гравис и системен лупус еритематодес; псориазис, отхвърляне на трансплантиран орган (например отхвърляне на бъбрек, хомологична болест), доброкачествени и неопластични пролиферативни болести, различни видове рак при хора като рак на белия дроб, на гърдата, на стомаха, на пикочния мехур, на колона, на панкреаса, на

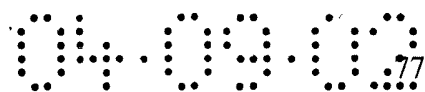


ийчиците, на простатата и ректума и хематопоегични злокачествени болести (левкемия и лимфом) и болести, включващи неподходяща васкуларизация, например диабетна ретинопатия, ретинопатия при недоносеност, хороидална неоваскуларизация, дължаща се на възрастово свързана дегенерация на макулата и детски хемангиоми при хора. В допълнение такива инхибитори могат да бъдат полезни при лечението на болести, включващи медиран от VEGF оток, асцит, изливи и ексудати, в това число например оток на макулата, мозъчен оток, остро белодробно увреждане и респираторен дистрес-синдром у възрастни (ARDS).

Съединенията от настоящето изобретение могат също така да бъдат прилагани за профилактика на горните болести.

Очевидно е, че изброените по-горе смущения в голяма степен са медираны от протеин-тирозинкиназна активност, включително от рецептори на VEGF (например KDR, Flt-1 и/или Tie-2). Чрез инхибиране на активността на тези рецепторни тирозинкинази се инхибира развитието на изброените смущения, тъй като ангиогенният компонент на болестното състояние е силно намален. Действието на съединенията от това изобретение чрез тяхната селективност към специфични тирозинкинази води до намаляване на страничните ефекти, които биха се появили в случай че се използват по-малко селективни тирозинкиназни инхибитори.

В друг аспект настоящето изобретение предоставя съединения с формула I, както са дефинирани по-горе, за приложение като лекарства, по-специално като инхибитори на протеинкиназна активност, например тирозинкиназна активност, серинкиназна активност и треонинкиназна активност. В друг аспект настоящето изобретение предоставя приложение на съединения с формула I, както са дефинирани по-горе, за производство на лекарство, приложимо при инхибирането на протеинкиназна активност.



В изобретението са приети следните определения:

"Физиологично приемливи соли" се отнасят до онези соли, които запазват биологичната ефективност и свойства на свободните бази и които са получени чрез взаимодействие с неорганични киселини, като солна киселина, бромоводородна киселина, сярна киселина, азотна киселина, фосфорна киселина или органични киселини, като сулфонова киселина, карбоксилна киселина, органофосфорна киселина, метансулфонова киселина, етансулфонова киселина, р-толуенсулфонова киселина, салицилова киселина, млечна киселина, винена киселина и др.

"Алкил" се отнася до наситен алифатен въглеводород, включващ правоверижни и разклонени групи. Предпочитаните правоверижни и разклонени алкилови групи включват  $C_1$ - $C_8$  алкилови групи.

"Алкенил" се отнася до алифатен въглеводород, притежаващ най-малко една двойна връзка, включващ правоверижни и разклонени групи. Предпочитаните правоверижни и разклонени алкенилови групи включват  $C_1$ - $C_8$  алкилови групи.

"Алкинил" се отнася до алифатен въглеводород, притежаващ най-малко една тройна връзка, включващ правоверижни и разклонени групи. Предпочитаните правоверижни и разклонени алкинилови групи включват  $C_1$ - $C_8$  алкилови групи.

"Алкокси" се отнася до "О-алкилова" група, в която понятието "алкил" се дефинира според описаното по-горе.

"Циклоалкил" се отнася до моно-, ди- и три-карбоциклени групи, притежаващи от 3 до 12 въглеродни атома, като предпочитаните циклоалкилови групи имат 3 до 6 пръстенни въглеродни атома.

"Хетероциклил" означава евентуално заместен моно- или дициклен ароматен или неароматен хетероцикъл, в който

хетероцикълът съдържа 1, 2, 3 или 4 хетероатома, избрани от азот, сяра или кислород. Хетероциклиловата група може да бъде прикачена посредством въглероден атом или посредством хетероатом. Подходящите хетероциклилови групи включват, но без да се ограничават до тях: 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, тиоморфолинил, 3Н-индолил, 4Н-хинолизинил, 2-имидазолинил, имидазолидинил, хинуклидинил, 2-пиразолинил, пиразолидинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 1,4-дитианил, 1,3,5-тритианил, тетраhydroфуранил, пиролидинил, пиролил, имидазолил, изотиазолил, пиразолил, тиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, бензимидазолил, хинолинил, изохинолинил, индазолил, фуранил, 2,3,4,5-тетраhydroфуранил, тиенил, бензофуранил, индолизинил, имидазопиридинил, изоксазолил, бензоксазолил, индолил, изоиндолил, индолинил, бензотиазолил, бензотиенил, пуринил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,5-триазинил, циолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 1,8-нафтпиридинил, птеридинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил и феноксазинил.

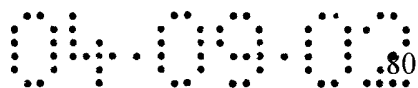
"Арил" означава моно-, ди- или три-циклена ароматна група. Подходящите арилови групи включват фенил, инденил, нафтил, азуленил, флоуренил и антраценил.

Терминът "евентуално заместен", както е използван тук, се отнася до заместители, които могат да бъдат прикачени към групите, за които се отнася терминът. Особено подходящи заместители на фенилови, нафтилови и хетероциклилови групи, които могат да бъдат заместени с една или повече групи, са както следва: а) хало, б) C<sub>1-6</sub> алкил, евентуално заместен с един или повече от следните групи: хидрокси, хало, евентуално заместена амино-група или 5-, 6- или 7-членен наситен хетероциклен пръстен,



съдържащ азотен атом, който евентуално съдържа допълнителен хетероатом, избран от O, S или N, и е евентуално заместен с C<sub>1-6</sub> алкилова група, където споменатият наситен пръстен е прикачен посредством въглероден атом с) C<sub>1-6</sub> алкокси, евентуално заместен с една или повече от следните групи: хидрокси, C<sub>1-6</sub> алкокси, хало или евентуално заместена аминогрупа или 5-, 6- или 7-членен наситен хетероциклен пръстен, съдържащ азотен атом, който евентуално съдържа допълнителен хетероатом, избран от O, S или N и е евентуално заместен с C<sub>1-6</sub> алкилова група, като споменатият наситен пръстен е прикачен посредством въглероден атом d) евентуално заместен фенокси, в който заместителите са избрани от от същата група предпочитани заместители, както е описана в този параграф, е) хидрокси, f)-COR<sub>a</sub>, където R<sub>a</sub> е хидрокси, C<sub>1-6</sub> алкокси или -NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, където R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> независимо са водород, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>3-12</sub> циклоалкил или фенил, като C<sub>1-12</sub> алкиловата група, C<sub>3-12</sub> циклоалкиловата група и фенилът са евентуално заместени с една или повече от следните групи: хидрокси, хало, C<sub>3-12</sub> циклоалкил или -NR<sub>h</sub>R<sub>j</sub>, където R<sub>h</sub> и R<sub>j</sub> независимо са водород или C<sub>1-6</sub> алкил или където R<sub>h</sub> и R<sub>j</sub> заедно с азотния атом, към който са прикачени, са 5-6- или 7-членен наситен хетероциклен пръстен, който евентуално съдържа допълнителен хетероатом, избран от O, S или N и е евентуално заместен с C<sub>1-6</sub> алкилова група, g) -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, където R<sub>d</sub> и R<sub>e</sub> са поотделно независимо избрани от групата, включваща водород, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>3-12</sub> циклоалкил или фенил или -COR<sub>f</sub>, където R<sub>f</sub> е водород, C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>3-12</sub> циклоалкил, фенил-C<sub>1-6</sub>алкил или фенил, като във всеки един случай алкиловата група, циклоалкиловата група, фенил-C<sub>1-6</sub>алкилът и фенилът са евентуално заместени с една или повече от следните групи: хало, хидрокси, нитро или -NR<sub>h</sub>R<sub>j</sub>,





където  $R_h$  и  $R_j$  са независимо избрани от групите, дефинирани по-горе h)  $-O(CH_2)_mR_g$ , където  $m$  е 2, 3, 4 или 5 и  $R_g$  е хидрокси или група с формула  $-NR_dR_e$ , където  $R_d$  и  $R_e$  са независимо избрани от групите, дефинирани по-горе; или  $R_g$  е  $-COR_a$ , където  $R_a$  е независимо избран от групите, дефинирани по-горе и i) нитро, j) евентуално заместен фенил- $C_{1-6}$  алкил, k) евентуално заместен фенил- $C_{1-6}$  алкокси, l) циано, m)  $C_{3-6}$  алкенилокси, n) пиридилокси или пиридилтиогрупа, където пиридиловият пръстен е евентуално заместен с един или повече трифлуорометила или нитро, o) хидроксиамидино, p) аминометил, q) формаמידометил, r)  $C_{1-6}$  алкилтио, s) фенил или t)  $C_{2-4}$  алкенил или  $C_{2-4}$  алкинил, където всеки е евентуално заместен с фенил, който на свой ред е евентуално заместен с една или повече от следните групи:  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси или хало.

### Фармацевтични състави

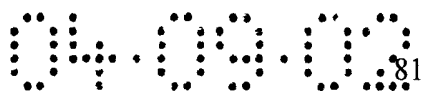
Съединенията от това изобретение могат да бъдат прилагани на пациенти хора или във вид на самите съединения, или във фармацевтични състави, в които те са смесени с подходящи носители или ексципиент(и), в дозировки за лечение или намаляване на съдова свръхпропускливост, оток, фиброза, ангиогенеза, тумуроен растеж, псориазис, артрит, хиперпролиферация и свързаните с тях смущения. Смеси от тези съединения могат също така да бъдат прилагани на пациента под формата на проста смес или като подходящо формулирани фармацевтични състави. Една терапевтично ефективна доза се отнася до това количество от съединение или от съединения, достатъчно да доведе до предотвратяване или смекчаване на неблагоприятна неоваскуларизация, развитие на хиперпролиферативни болести, оток, свързана с VEGF свръхпропускливост и/или свързана с VEGF



където  $R_h$  и  $R_j$  са независимо избрани от групите, дефинирани по-горе h)  $-O(CH_2)_mR_g$ , където  $m$  е 2, 3, 4 или 5 и  $R_g$  е хидроксидна или група с формула  $-NR_dR_e$ , където  $R_d$  и  $R_e$  са независимо избрани от групите, дефинирани по-горе; или  $R_g$  е  $-COR_a$ , където  $R_a$  е независимо избран от групите, дефинирани по-горе и i) нитро, j) евентуално заместен фенил- $C_{1-6}$  алкил, k) евентуално заместен фенил- $C_{1-6}$  алкокси, l) циано, m)  $C_{3-6}$  алкенилокси, n) пиридилокси-или пиридилтиогрупа, където пиридиловият пръстен е евентуално заместен с един или повече трифлуорометила или нитро, o) хидроксиамидино, p) аминометил, q) формаидометил, r)  $C_{1-6}$  алкилтио, s) фенил или t)  $C_{2-4}$  алкенил или  $C_{2-4}$  алкинил, където всеки е евентуално заместен с фенил, който на свой ред е евентуално заместен с една или повече от следните групи:  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси или хало.

### Фармацевтични състави

Съединенията от това изобретение могат да бъдат прилагани на пациенти хора или във вид на самите съединения, или във фармацевтични състави, в които те са смесени с подходящи носители или ексципиент(и), в дозировки за лечение или намаляване на съдова свръхпропускливост, оток, фиброза, ангиогенеза, тумуроен растеж, псориазис, артрит, хиперпролиферация и свързаните с тях смущения. Смесите от тези съединения могат също така да бъдат прилагани на пациента под формата на проста смес или като подходящо формулирани фармацевтични състави. Една терапевтично ефективна доза се отнася до това количество от съединение или от съединения, достатъчно да доведе до предотвратяване или смекчаване на неблагоприятна неоваскуларизация, развитие на хиперпролиферативни болести, оток, свързана с VEGF свръхпропускливост и/или свързана с VEGF



хипотензия. Методи за формулиране и прилагане на съединенията от настоящата заявка могат да бъдат намерени в "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, последно издание.

### Начини на прилагане

Подходящите начини на прилагане могат да включват например орално, чрез очни капки, ректално, трансмукозално, локално или вътрешно прилагане; парентерално въвеждане, в това число мускулно, подкожно, интрамедуларно инжектиране, както и интратекално, директно интравентрикулярно, венозно, интраперитонеално, интраназално и интраокулярно инжектиране.

От друга страна съединението може да бъде прилагано по локален вместо по системен път, например чрез инжектирането му директно в мястото на отока, често в депо-форма или такава с поддържащо освобождаване.

Освен това лекарството може да бъде прилагано в съответната доставяща лекарство система, например като липозом, покрит със специфично за ендотелните клетки анти тяло.

### Състав/Форма

Фармацевтичните състави от настоящето изобретение могат да бъдат произведени по начин, който сам по себе си е известен, например по общоприетите методи на смесване, разтваряне, гранулиране, направа на дражета, суспендиране, емулгиране, капсулиране, задържане или лиофилизиране.

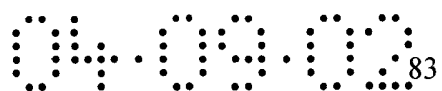
Фармацевтични състави за прилагане в съответствие с настоящето изобретение могат да бъдат формулирани по традиционния начин с използване на един или повече физиологично приемливи носители, съдържащи ексципиенти и помощни вещества, които улесняват преработването на активните съединения в препарати, приложими за



фармацевтични цели. Подходящата форма зависи от избрания път на въвеждане.

За инжектиране съединенията от изобретението могат да бъдат формулирани във водни разтвори, за предпочитане във физиологично съвместими буфери като разтвор на Hank, разтвор на Ringer или физиологичен солев буфер. Във формулировките за трансмукозално прилагане се използват проникващи вещества, подходящи да преминат бариерата. Такива проникващи вещества обикновено са известни в практиката.

За оралното им прилагане съединенията могат да бъдат формулирани лесно чрез смесване на активните съединения с известни в практиката фармацевтично приемливи носители. Такива носители дават възможност съединенията от изобретението да бъдат формулирани като таблетки, хапчета, дражета, капсули, течности, гелове, сиропи, кашии, суспензии и др., за орално приемане от лекувания пациент. Фармацевтичните препарати за орално приложение могат да бъдат получени чрез смесване на активното съединение с твърд ексципиент, евентуално смилане на получената смес и обработка на гранулираната смес, след прибавяне при необходимост на подходящи помощни вещества, до получаване на сърцевината на таблетките или дражетата. Подходящите ексципиенти са по-специално пълнители като захари, в това число лактоза, захароза, манитол или сорбитол; целулозни препарати например като царевично нишесте, пшеничено нишесте, оризено нишесте, картофено нишесте, желатин, смола трагакант, метилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза, натриева карбоксиметилцелулоза и/или поливинилпиролidon (PVP). Ако е необходимо могат да бъдат прибавени дезинтегриращи вещества, като омрежен поливинилпиролidon, агар или алгинова киселина или нейна сол като натриев алгинат.

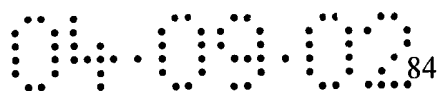


Сърцевините на дражетата са снабдени с подходящи покрития. За целта могат да бъдат използвани концентрирани захарни сиропи, които могат евентуално да съдържат гума-арабика, талк, поливинилпирилон, карбопол-гел, полиетиленгликол и/или титандиоксид, лакиращи разтвори и подходящи органични разтворители или смеси от разтворители. Към покритията за таблетките или дражетата могат да бъдат прибавени бои или пигменти за идентифициране или характеризиране на различни комбинации от дози на активното съединение.

Фармацевтичните препарати, които могат да бъдат прилагани орално включват затварящи се капсули, направени от желатин, както и меки запечатани капсули, направени от желатин и пластификатор като глицерол или сорбитол. Затварящите се капсули могат да включват активните съставки в смес с пълнител като лактоза, свързващи вещества като нишестета и/или мазилни средства като талк или магнезиев стеарат и евентуално стабилизатори. В меките капсули активните съединения могат да бъдат разтворени или суспендирани в подходящи течности, като наситени масла, течен парафин или течни полиетиленгликоли. Допълнително могат да бъдат прибавени стабилизатори. Всичките форми за орално прилагане трябва да бъдат в подходящи дози за такова прилагане.

Съставите за букално прилагане могат да бъдат под формата на таблетки или бонбончета, получени по конвенционалния начин.

За прилагането им чрез инхалация съединенията съгласно настоящето изобретение обикновено се доставят под формата на аерозолен спрей, като се подават от флакон под налягане или небулизатор, с използването на подходящ пропелент, например дихлородифлуорометан, трихлорофлуорометан, дихлоротетрафлуороетан, въглероден диоксид или друг подходящ газ. В случая с аерозол под налягане единичната доза може да бъде определяна чрез осигуряване на клапан за подаване на отмерено количество. От прахова смес на



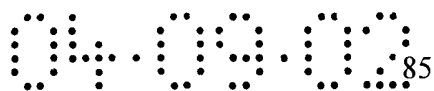
съединението и подходяща прахообразна основа като лактоза или нишесте могат да бъдат формулирани капсули и патрони - например от желатин, за използване в инхалатор или инсуфлатор.

За парентералното им прилагане чрез инжектиране съединенията могат да бъдат формулирани например за еднократно инжектиране на цялото количество или за непрекъснато вливане. Формите за инжектиране могат да бъдат представени в единична дозирана форма, например в ампули или в контейнери с многократни дози с прибавен консервант. Съставите могат да бъдат под формата на суспензия, разтвори или емулсии в масло или водни разтвори и могат да съдържат помощни вещества като суспендиращи, стабилизиращи и/или диспергиращи средства.

Фармацевтичните състави за парентерално приложение включват водни разтвори на активните съединения във водоразтворима форма. В допълнение, суспензии на активните съединения могат да бъдат приготвени във вид на подходящи за инжектиране суспензии в масло. Подходящите липофилни разтворители или разредители включват наситени масла, като сусамово масло или синтетични мастни киселинни естери, като етилолеат или триглицериди или липозоми. Водните инжекционни суспензии могат да съдържат вещества, които повишават вискозитета на суспензията, като натриева карбоксиметилцелулоза, сорбитол или декстран. Суспензията може евентуално да съдържа също и подходящи стабилизатори или средства, които повишават разтворимостта на съединенията, което дава възможност за получаване на силно концентрирани разтвори.

От друга страна активната съставка може да бъде в прахообразна форма и преди употреба да се смеси с подходящ разредител, например стерилна непирогенна вода.

Съединенията могат също така да бъдат формулирани в ректални състави като супозитории или задържащи клизми, съдържащи



например конвенционалните бази за свещички като какаово масло или други глицериди.

В допълнение на описаните по-горе форми съединенията могат да бъдат формулирани под формата на депо-препарати. Такива дългодействащи форми могат да бъдат прилагани чрез имплантиране (например подкожно или мускулно или чрез мускулно инжектиране). Така например съединенията могат да бъдат формулирани с подходящи полимерни или хидрофобни съединения (например емулсия в приемливо масло) или йонообменни смоли или като производни с ограничена разтворимост, например като сол с ограничена разтворимост.

Пример за фармацевтичен носител за хидрофобните съединения от изобретението е система от съразтворители, съдържаща бензил-алкохол, неполярно повърхностно активно вещество, смесващ се с вода органичен полимер и водна фаза. Системата от съразтворители може да бъде VPD система от съразтворители. VPD е разтвор на 3% тегло/обем бензил алкохол, 8% тегло/обем на неполярното повърхностно активно вещество полисорбат 80 и 65% тегло/обем полиетиленгликол 300, доведени до съответния обем с абсолютен етанол. Системата от съразтворители VPD (VPD:5W) се състои от VPD, разреден 1:1 с 5% воден разтвор на декстроза. Тази система от съразтворители разтваря добре хидрофобните съединения, а самата тя предизвиква слаба токсичност при системното ѝ прилагане. Естествено, съотношенията в системата от съразтворители могат да варират значително, без да се нарушават характеристиките ѝ на разтворимост и токсичност. Освен това видът на съразтварящите компоненти може да се изменя: например, на мястото на полисорбат 80 могат да се използват други нискотоксични неполярни повърхностно активни вещества; може да се променя размера на полиетиленгликоловата фракция; полиетиленгликолот може да бъде заменен с други биосъвместими



полимери, например поливинилпиролidon; и декстрозата може да бъде заменена с други захари или полизахариди.

Алтернативно могат да бъдат използвани други системи за доставяне на хидрофобни фармацевтични съединения. Липозомите и емулсиите са познати примери за осигуряване на разредители или носители за хидрофобни лекарства. Могат да бъдат използвани също някои органични разтворители като диметилсулфоксид, макар и с цената на по-голяма токсичност. Освен това съединенията могат да бъдат доставяни, като се използват системи за поддържащо освобождаване, например като полупропускливи матрици от твърди хидрофобни полимери, включващи терапевтичното средство. Оценени са редица продължително освобождаващи средства и те са известни на специалистите в тази област. В зависимост от химическата им природа капсулите с продължително освобождаване могат да освобождават съединенията от няколко седмици до над 100 дни. В зависимост от химическата природа и биологичната стабилност на лекарственото средство могат да бъдат използвани допълнителни стратегии за протеинова стабилизация.

Фармацевтичните състави могат също така да съдържат носители или ексципиенти в подходяща твърда или течна фаза. Примерите за такива носители или ексципиенти включват, но без да се ограничават до тях, калциев карбонат, калциев фосфат, редица захари, нишестета, целулозни производни, желатин и полимери като полиетиленгликоли.

Много от органичните съединения от изобретението могат да бъдат предоставени като соли с фармацевтично съвместими противойони. Фармацевтично съвместимите соли могат да бъдат получени с много киселини, които включват, но без да се ограничават до тях, солна, сярна, оцетна, млечна, винена, малеинова, янтарна и др. Солиите проявяват тенденция към по-голяма разтворимост във водни





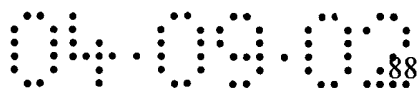
или други протонни разтворители отколкото съответните им свободни базични форми.

### Ефективно дозиране

Фармацевтичните състави, подходящи за употреба според настоящето изобретение, включват състави, в които активните съставки се съдържат в ефективно за постигане на желаната цел количество. По-точно, терапевтично ефективно количество означава количество, ефективно да предотврати развитието или да облекчи съществуващите симптоми на лекувания пациент. Определянето на ефективните количества е във възможностите на специалиста в тази област.

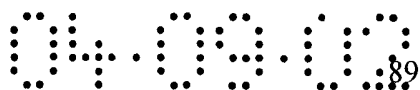
За всяко съединение, използвано в метода от изобретението, терапевтично ефективната доза може първоначално да бъде определена от клетъчен анализ. Например една доза може да бъде формулирана при клетъчен и животински модел, за получаване на циркулационния концентрационен обхват, който включва стойностите за  $IC_{50}$ , както са определени в клетъчния анализ (например, концентрацията на тестваното съединение, с която се постига половината от максималното инхибиране на дадена протеинкиназна активност). В някои случаи е уместно да се определят стойностите за  $IC_{50}$  в присъствието на 3 до 5% серумен албумин, тъй като едно такова определяне почти съответства на ефектите на свързване на плазмения протеин със съединението. Тази информация може да бъде използвана за по-точното определяне на полезните дози при хора. Освен това най-предпочитаните за системно прилагане съединения инхибират ефективно протеинкиназа, сигнализираща в цели клетки при нива, които се постигат безопасно в плазмата.

Терапевтично ефективна доза се отнася до това количество на съединението, което води до облекчаване на симптомите при пациент. Токсичността и терапевтичната ефикасност на такива съединения може



да бъде определена по стандартни фармацевтични методи в клетъчни култури или експериментални животни, например за определяне на максималната поносима доза (maximum tolerated dose, MTD) и ED<sub>50</sub> (ефективна доза за 50% от максималния отговор). Отношението токсичност/терапевтични ефекти представлява терапевтичният индекс и той може да бъде изразен като съотношение между MTD и ED<sub>50</sub>. Предпочитат се съединения, които притежават по-висок терапевтичен индекс. Получените от анализите на клетъчни култури данни и изследванията върху животни могат да бъдат използвани за формулиране на обхвата дози, приложим при хора. За предпочитане дозировката на такива съединения лежи в обхвата на циркуляционните концентрации, които включват стойностите за ED<sub>50</sub> с малка или без никаква токсичност. Дозировката може да се изменя в тези граници в зависимост от използваната дозирана форма и от пътя на въвеждане. Точната формулировка, начинът на прилагане и дозировката могат да бъдат избрани от отделния лекар предвид състоянието на пациента. (Виж например Fingl *et al.*, 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1, 1). При лечението на кризи постигането на бърз отговор може да изисква прилагане на силна доза или вливане с достигане на максималната доза на поносимост.

Дозираното количество и интервалът могат да бъдат уточнени индивидуално за осигуряване на плазмени нива на активната група, които са достатъчни да поддържат модулиращите киназата ефекти или минимална ефективна концентрация (MEC). Минималната ефективна концентрация е различна за всяко съединение, но може да бъде определена от данните *in vitro*; например концентрацията, необходима за постигане на 50-90% инхибиране на протеинкиназа, като се използва описания тук анализ. Дозите, необходими за постигане на минималната ефективна концентрация зависят от индивидуалните характеристики и от пътя на въвеждане. Обаче за определяне на плазмените концентрации



могат да бъдат използвани високоефективен течен хроматографски (HPLC) анализ или биоанализ.

Интервалите на дозиране могат също да бъдат определени с използване на стойностите за минималната ефективна концентрация. Съединенията трябва да се приемат като се използва режим, който поддържа плазмени нива над минималната ефективна концентрация в 10-90% от времето, за предпочитане между 30 и 90% и най-предпочитано между 50 и 90% от времето до постигане на желаното облекчаване на симптомите. В случаите на локално прилагане или селективно усвояване ефективната локална концентрация на лекарството може да не е свързана с плазмената концентрация.

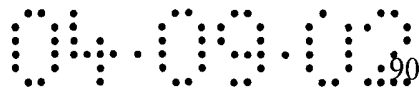
Количеството на прилагания състав, разбира се, зависи от лекувания пациент, от телното му, от сериозността на страданието, от начина на прилагане и от преценката на лекуващия лекар.

#### Опаковка

При желание съставите могат да бъдат представени в пакет или разпределително устройство, които могат да съдържат една или повече единични дозирани форми, включващи активната съставка. Пакетът може да се състои например от метално или пластмасово фолио, например блистър. Пакетът или разпределящото устройство могат да бъдат съпроводени от инструкция за употреба. Могат също така да бъдат получени състави, съдържащи съединение от изобретението, формулирано в съвместим фармацевтичен носител, поставени в подходящ контейнер и надписани за лечение на определено състояние.

В някои форми може да е полезно съединенията от настоящето изобретение да се използват под формата на частички с много малък размер, например както се получават при смилането в течна среда.

Приложението на съединения от настоящето изобретение за производството на фармацевтични състави е показано в следващото описание. В това описание терминът "активно съединение" означава всяко



съединение от изобретението и по-специално всяко съединение, което е краен продукт от един от предшестващите примери.

#### a) Капсули

При получаването на капсули 10 тегловни части от активното съединение и 240 тегловни части лактоза могат да бъдат дезагрегирани и смесени. Сместа може да бъде напълнена в твърди желатинови капсули, като всяка капсула съдържа единична доза или част от единична доза от активното съединение.

#### b) Таблетки

Таблетки могат да бъдат получени от следните компоненти.

	Тегловни части
Активното съединение	10
Лактоза	190
Царевично нишесте	22
Поливинилпиролидон	10
Магнезиев стеарат	3

Активното съединение, лактозата и част от нишестето могат да бъдат дезагрегирани, смесени и получената смес да се гранулира с разтвор на поливинилпиролидон в етанол. Сухият гранулат може да се смеси с магнезиевия стеарат и остатъка от нишестето. Тогава сместа се пресова на таблетираща машина до получаване на таблетки, всяка от които съдържа единична доза или част от единична доза от активното съединение.

#### c) Таблетки с ентérosолвентно покритие

Таблетките могат да бъдат получени по метода, описан по-горе в (b). Върху тях може да бъде нанесено ентérosолвентно покритие по конвенционален начин като се използва разтвор на 20% целулозен ацетат фталат и 3% диетилфталат в етанол:дихлорометан (1:1).

#### d) Свещички

При получаването на свещички 100 тегловни части от активното съединение могат да бъдат вградени в 1300 тегловни части триглицеридна



основа за свещички и сместа се формува в свещички, всяка от които съдържа терапевтично ефективно количество от активната съставка.

В съставите от настоящето изобретение при желание активното съединение може да бъде съчетано с други съвместими фармакологично активни компоненти. Например, съединенията от това изобретение могат да бъдат прилагани в комбинация с едно или повече допълнителни фармацевтични средства, които инхибират или предотвратяват произвеждането на VEGF или ангиопоетини, смекчават вътреклетъчните отговори към VEGF или ангиопоетини, блокират вътреклетъчното предаване на сигнали, инхибират съдовата свръхпропускливост, намаляват възпалението или инхибират или предотвратяват образуването на оток или неоваскуларизацията. Инхибитор на Tie-2 би бил полезен за лечение на пиогенен гранулом на човешка гингивия (*J. Periodont. Res.*, 2000:35: 165-171). Съединенията от изобретението могат да бъдат прилагани преди, след или едновременно с допълнителното фармацевтично средство - който курс на прилагане е по-подходящ. Допълнителните фармацевтични средства включват, но без да се ограничават до тях, противоедемни стероиди, нестероидни противовъзпалителни средства, gas инхибитори, анти-TNF средства, анти-IL-1 средства, антихистамини, PAF-антагонисти, COX-1 инхибитори, COX-2 инхибитори, инхибитори на азотноокисна синтаза, инхибитори на Akt/PTB, инхибитори на IGF-1R, инхибитори на PKC, химиотерапевтични средства като митомисин С или Paclitaxel, съдовоприцелно средство като комбретастатин А4, тулулин-свързващо средство като доластатин и инхибитори на PI3 киназа. Съединенията от изобретението и допълнителните фармацевтични средства действат или адитивно или синергично. Така прилагането на такава комбинация от вещества, които инхибират ангиогенезата, съдовата свръхпропускливост и/или инхибират образуването на оток може да осигури по-голямо облекчение на вредните влияния на хиперпролиферативното смущение, ангиогенезата, съдовата



свръхпропускливост или отока, отколкото прилагането на някое от веществата самостоятелно. При лечението на злокачествени смущения се предвиждат комбинации с антипролиферативни или цитотоксични химиотерапии или облъчване.

Настоящото изобретение включва също така приложението на съединение с формула I като лекарство.

В друг аспект настоящето изобретение предоставя приложението на съединение с формула I или на негови соли за производство на лекарство за лечение на съдова свръхпропускливост, зависими от ангиогенезата болести, пролиферативни болести и/или болести на имунната система у бозайници и по-специално хора.

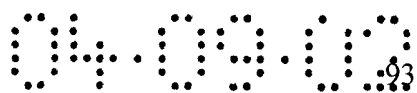
Настоящото изобретение също така предоставя метод за лечение на съдова свръхпропускливост, неподходяща неоваскуларизация, пролиферативни болести и/или болести на имунната система, който се състои в прилагане на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I на бозайник, по-специално човек, нуждаещ се от това.

Ефикасността на съединенията *in vitro* да инхибират тези протеинкинази може да бъде определена по описаните по-долу методи.

Ефикасността на съединенията може да бъде определена по количеството за инхибиране на фосфорилацията на екзогенен субстрат (например синтетичен пептид (Z. Songyang *et al.*, *Nature*. 373:536-539) посредством тестваното съединение по отношение на контрола.

*Получаване на тирозинкиназа KDR при използване на бакуловирерна система:*

Кодиращата последователност за човешката KDR вътреклетъчна област (aa789-1354) се получава посредством PCR при използване на комплементарни дезоксирибонуклеинови киселини (cDNA), изолирани от клетки HUVEC. В N-края на този протеин се вкарва също и поли-His6 последователност. Този фрагмент се клонира в трансфектиращ



вектор pVL1393 в местата Xba 1 и Not 1. Рекомбинантен бакуловирус (BV) се получава чрез сътрансфектиране с използване на VaculoGold трансфектиращ реагент (PharMingen). Рекомбинантният BV се почиства от плаки и се проверява чрез Western-анализ. За получаване на протеин клетки SF-9 се отглеждат в SF-900-II среда при  $2 \times 10^6$ /ml и се заразяват с 0.5 плакообразуващи единици на клетка (MOI). 48 часа след заразяването клетките се събират.

#### *Пречистване на KDR*

SF-9 клетки, експресиращи (His)<sub>6</sub>KDR(aa789-1354), се лизират чрез прибавяне на 50 ml Triton X-100 лизиращ буфер (20 mM Трис, pH 8.0, 137 mM NaCl, 10% глицерол, 1% Triton X-100, 1 mM PMSF, 10 µg/ml аprotинин, 1 µg/ml лейпептин) към клетъчните пелети от 1L клетъчна култура. Лизатът се центрофугира при 19,000 оборота/минута в центрофуга Sorval SS-34 в продължение на 30 минути при 4°C. Клетъчният лизат се прибавя в 5 ml NiCl<sub>2</sub> хелатираща сефарозна колона, уравновесена с 50 mM HEPES, pH 7.5, 0.3 M NaCl. KDR се елуира с използване на същия буфер, съдържащ 0.25 M имидазол. Фракциите от колоната се анализират с използване на SDS-PAGE (електрофореза в натриев додецилсулфат-полиакриламиден гел) и ELISA (ензимно свързан имуносорбентен анализ) (по-долу), които отчитат киназната активност. Пречистената KDR се обменя в 25 mM HEPES, pH 7.5, 25 mM NaCl, 5 mM DTT буфер и се съхранява при -80°C.

#### *Получаване и пречистване на човешка Tie-2 киназа*

Кодиращата последователност за човешката Tie-2 вътреклетъчна област (aa775-1124) се получава посредством PCR с използване на cDNA, получени от човешка плацента като шаблон. Също така в N-края на полипептида се вкарва поли-His<sub>6</sub> последователност. Този фрагмент се клонира в трансфектиращ вектор pVL1393 в местата Xba 1 и Not 1. Рекомбинантен бакуловирус (BV) се получава чрез сътрансфектиране с използване на VaculoGold трансфектиращ реагент (PharMingen).



Рекомбинантният BV се почиства от плаки и се проверява чрез Western-анализ. За получаване на протеин SF-9 инсектни клетки се отглеждат в среда SF-900-II при  $2 \times 10^6/\text{ml}$  и се заразяват с 0.5 плакообразуващи единици на клетка (MOI). Пречистването на онечистената от His киназа е аналогично на описаното за KDR.

#### *Получаване и пречистване на човешка Flt-1 тирозинкиназа*

Използваният бакуловирусен експресионен вектор е pVL1393 (PharMingen, Лос Анжелес, Калифорния). Нуклеотидна последователност, кодираща поли-His<sub>6</sub> се поставя в 5' към нуклеотидната област, кодираща цялата вътреклетъчна киназна област на човешка Flt-1 (аминокиселини 786-1338). Нуклеотидната последователност, кодираща киназната област, се получава посредством полимеразна верижна реакция (PCR) с използване на библиотеки от cDNA, изолирана от HUVEC клетки. Хистидиновите остатъци правят възможно афинитетното пречистване на протеина по начин, аналогичен на този за KDR и ZAP70. SF-9 инсектни клетки се заразяват при 0.5 кратност и се събират 48 часа след заразяването.

#### *Flt-4 VEGF3 бакуловирусен експресионен вектор*

cDNA, отговаряща на вътреклетъчната киназна област на човешки Flt-4/VEGF 3, е получена чрез осъществяване на полимеразна верижна реакция (PCR) с Flt-4 специфични олигонуклеотидни праймери върху цялостна cDNA от човешка плацента (Galland, F. et.al., Oncogene (1993), 8, 1233-1240). Последователност на cDNA се сравнява и проверява с използване на публикувана последователност GENBANK (x69878.gb\_prl). Последователност FLT-4 cDNA, съответстваща на bp. 2413-3918 ie. aa. Cys798-Arg1298 е клонирана в бакуловирусен експресионен вектор pFastbacB (Life Technologies). Субклонирането въвежда 4 допълнителни аминокиселини Ala-Met-Gly-Ser в предната част на Cys798. Следователно полученият слят протеин ще има Met-(His)<sub>6</sub>,





разделяща област, масто на късане на Tев протеаза, последвано от Flt-4 киназна област, включваща четирите допълнителни аминокиселини. Експресионният вектор е въведен в клетки SF9 за получаване на бакуловирус, който впоследствие е използван за инфектиране на повече SF9-клетки и експресиране на Flt-4/VEGF3 протеинкиназна област.

Източник на EGFR тирозинкиназа

EGFR е закупен от Sigma (Cat # E-3641; 500 единици/50  $\mu$ l) и EGF лиганд е получен от Oncogene Research Products/Calbiochem (Cat # PF011-100).

*Експресиране на ZAP70*

Използваният бакуловирусен експресионен вектор е pVL1393. (Pharmingen, Лос Анжелес, Калифорния). Нуклеотидната последователност, кодираща аминокиселини M(H)6 LVPR<sub>9</sub>S се поставя в 5' към областта, кодираща изцяло ZAP70 (аминокиселини 1-619). Нуклеотидната последователност, кодираща ZAP70 кодираща област, се получава посредством PCR с използване на библиотека от cDNA, изолирани от Jurkat умъртвени Т-клетки. Хистидиновите остатъци дават възможност за афинитетно пречистване на протеина (виж по-долу). LVPR<sub>9</sub>S мостът представлява разпознаваща последователност за протеолитичното разцепване посредством тромбин, позволяващо отстраняване на афинитетния край на ензима. SF-9 инсектни клетки се заразяват чрез многократно инфектиране с 0.5 и се събират 48 часа след заразяването.

*Екстрахиране и пречистване на ZAP70*

SF-9 клетки се лизират в буфер, съдържащ 20 mM Трис, pH 8.0, 137 mM NaCl, 10% глицерол, 1% Triton X-100, 1 mM PMSF, 1  $\mu$ g/ml лейпептин, 10  $\mu$ g/ml аprotинин и 1 mM натриев ортованадат.



Разтворимият лизат се нанася в колона с хелатираща сефароза HiTrap (Pharmacia), уравнишена с 50 mM HEPES, pH 7.5, 0.3 M NaCl. Слятият протеин се елуира с 250 mM имидазол. Ензимът се съхранява в буфер, съдържащ 50 mM HEPES, pH 7.5, 50 mM NaCl и 5 mM DTT.

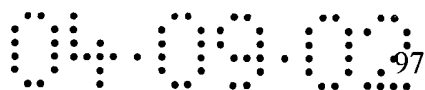
#### *Източник на протеинкиназа*

Lck, Fyn, Src, Blk, Csk и Lyn и техните скъсени форми могат да бъдат доставени по търговски път (например от Upstate Biotechnology Inc. (Сарънак лейк, Ню Йорк) и Santa Cruz Biotechnology Inc. (Санта Круз, Калифорния) или от познати природни или рекомбинантни източници чрез пречистване по стандартните методи

#### *Ензимно свързан имуносорбентен анализ (ELISA) за протеин-тирозинкиназа (РТК)*

За откриване и определяне на наличието на тирозинкиназна активност се използват ензимно свързани имуносорбентни анализи (ELISA). Анализите ELISA се провеждат в съответствие с познатите протоколи, описани например в Voller, *et al.*, 1980, "Ензим-Linked Immunosorbent Assay," In: *Manual of Clinical Immunology, 2nd ed.*, edited by Rose and Friedman, 359-371, Am. Soc. of Microbiology, Washington, D.C.

Описаният протокол е адаптиран за определяне на активност по отношение на определена РТК. По-долу например са дадени предпочитани протоколи за провеждане на експерименти с ELISA. Адаптирането на тези протоколи за определяне на активността на съединението по отношение на други членове от фамилията рецепторни тирозинкинази, както и към нерецепторни тирозинкинази са във възможностите на специалиста в тази област. С цел да се определи инхибиторната селективност се използва субстрат на РТК (например произволен съполимер на поли(Glu<sub>4</sub> Tyr), молекулно тегло 20,000-50,000)



заедно с аденозин-5'-трифосфат (обикновено 5  $\mu\text{M}$ ) при концентрации приблизително два пъти по-големи от истинската  $K_m$  при анализа.

За анализиране на инхибиращия ефект на съединения от това изобретение върху KDR, VEGFR-3, Flt-1, Tie-1, EGFR, FGFR, PDGFR, IGF-1-R, инсулинов рецептор, c-Met, Lck, Blk, Csk, Src, Lyn, Fyn и ZAP70 тирозинкиназна активност е използвана следната процедура:

Буфери и разтвори:

PGT: Поли(Glu, Tyr) 4:1

Прахообразното вещество се съхранява при  $-20^\circ\text{C}$ . Прахът се разтваря в буфериран с фосфат физиологичен разтвор (PBS) при концентрация 50 mg/ml разтвор. Равни части по 1 ml се съхраняват при  $-20^\circ\text{C}$ . При приготвяне на плочите се разрежда до 250  $\mu\text{g/ml}$  в Gibco PBS.

*Буфер за реакцията:* 100 mM Hepes, 20 mM  $\text{MgCl}_2$ , 4 mM  $\text{MnCl}_2$ , 5 mM DTT, 0.02% BSA, 200  $\mu\text{M}$   $\text{NaVO}_4$ , pH 7.10

*ATP:* Равни части по 100 mM се съхраняват при  $-20^\circ\text{C}$ . Разреждат се с вода до 20  $\mu\text{M}$ .

*Буфер за промиване:* PBS с 0.1% Tween 20

*Буфер за разреждане на анти тялото:* 0.1% волски серумен албумин (BSA) в PBS

*TMB субстрат:* Непосредствено преди използването му TMB субстрат се смесва с разтвори на пероксид 9:1 или се използва субстрат К-синьо от Neogen

*Прекъсвач (стоп) разтвор:* 1M фосфорна киселина

Метод

1. Приготвяне на плочата:

Изходен разтвор на PGT (50 mg/ml, замразен) се разрежда с PBS до 250  $\mu\text{g/ml}$ . Прибавят се по 125  $\mu\text{l}$  във всяка ямка на модифицирани



по Corning плоскодънни плочи за високоафинитетен ELISA (Corning # 25805-96). В празни ямки се прибавят по 125  $\mu$ l PBS. Покриват се със запечатващи ленти и се инкубират една нощ при 37°C. Промиват се еднократно с 250  $\mu$ l буфер за промиване и се сушат 2 часа при 37°C в сух инкубатор.

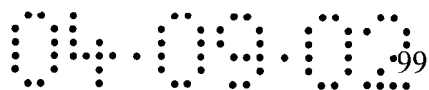
Покритите плочи се съхраняват в запечатан сак при 4°C до използването им.

## 2. Реакция на тирозинкиназата:

- Приготвят се разтвори с 4 концентрации на ензим в 20% диметилсулфоксид във вода.
- Приготвя се буфер за реакцията.
- Приготвя се разтвор на ензим, така че желаните единици да са в 50  $\mu$ l, например за KDR се прави при 1 ng/ $\mu$ l за общо 50 ng на ямка на реакция. Съхранява се в лед.
- От 100 mM изходен разтвор се приготвят 4 АТР разтвора във вода до 20  $\mu$ M. Съхраняват се в лед.
- Прибавят се 50  $\mu$ l от ензимния разтвор на ямка (обикновено 5-50 ng ензим/на ямка в зависимост от специфичната активност на киназата).
- Прибавят се 25  $\mu$ l (4 x) инхибитор.
- Прибавят се 25  $\mu$ l (4 x) АТР за анализ на инхибитора.
- Инкубира се в продължение на 10 минути при стайна температура.
- Реакцията се прекъсва чрез прибавяне на 50  $\mu$ l 0.05 N HCl на ямка.
- Плочата се измива.

\*\* Крайни концентрации за реакцията: 5  $\mu$ M АТР, 5% диметилсулфоксид

## 3. Свързване на антитялото



- 1 mg/ml аликуот от антитяло PY20-HRP (Pierce) (фосфотирозин антитяло) се разрежда до 50 ng/ml в 0.1% BSA в PBS в 2 етапа на разреждане (100 x, след това 200 x).
- Прибавят се 100  $\mu$ l Ab на ямка. Инкубира се 1 час при стайна температура. Инкубира се 1 час при 4°C.
- Плочата се промива (4 x).

#### 4. Цветна реакция

- Приготвя се TMB субстрат и се прибавят по 100  $\mu$ l на ямка
- Проследява се OD при 650 nm до достигане на 0.6
- Прекъсва се с 1M фосфорна киселина. Разклаща се върху отчитащото устройство.
- Незабавно се отчита OD при 450 nm.

Оптималните времена на инкубация и условия на ензимната реакция се променят слабо с ензимните препарати и се определят емпирично за всяка проба.

Използваният за Lck реакционен буфер е 100 mM 3-морфолино-2-хидроксипропансулфонова киселина (MOPSO), pH 6.5, 4 mM MnCl<sub>2</sub>, 20 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM 1,4-дителио-DL-трейтол (DTT), 0.2% албумин от волски серум (BSA), 200 mM NaVO<sub>4</sub> при аналогични условия на анализ.

Съединения с формула I могат да бъдат от терапевтична полза при лечението на болести, включващи както идентифицираните, в това число тези, които не са споменати тук, така и неидентифицираните протеин-тирозинкинази, които се инхибират от съединения с формула I. Всичките експериментирани тук съединения инхибират значително или FGFR, PDGFR, KDR, VEGFR-3, Tie-2, Tie-1, Lck, Fyn, Blk, Lyn или Src при концентрации 50 микромола или по-ниски. Някои съединения от това изобретение инхибират значително също и други тирозин- или



серин/треонинкинази като *cdc2*(*cdk1*) или Plk-1 при концентрации 50 микромола или по-ниски.

#### *Източник на Cdc2*

Човешки рекомбинантен ензим и буфер за анализа могат да бъдат получени по търговски път (New England Biolabs, Бевърли, Масачузетц, САЩ) или чрез пречистване на познати или рекомбинантни източници при използване на конвенционални методи.

#### *Анализ на Cdc2*

Използваният протокол е осигурен чрез набавянето на реагенти с минимални промени. Накратко, реакцията се провежда в буфер, който се състои от 50 mM Трис рН 7.5, 100 mM NaCl, 1 mM етиленгликол-О,О'-бис(2-аминоетил)-N,N,N',N'-тетраоцетна киселина (EGTA), 2 mM 1,4-дитиотрейтол, 0.01% Brij, 5% DMSO и 10 mM MgCl<sub>2</sub> (търговски достъпен буфер), допълнен с 300 μM АТР (31 μCi/ml) и крайни концентрации 30 μg/ml хистон тип IIIss. Реакционен обем 80 μL, съдържащи единици от ензима, се обработва в продължение на 20 минути при 25°C в присъствие или отсъствие на инхибитор. Реакцията се прекъсва чрез прибавяне на 120 μL 10% оцетна киселина. Субстратът се отделя от невключенния маркер чрез накапване на сместа върху фосфороцелулозна хартия, последвано от 3 промивания всяко по 5 минути със 75 mM фосфорна киселина. Импулсите се отчитат на бета-брояч в присъствието на течен сцинтилант.

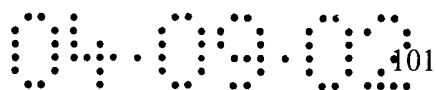
Някои съединения от това изобретение инхибират значително *cdc2* при концентрации по-ниски от 50 μM.

#### *Източник на РКС киназа*

Каталитичната поединица на РКС може да бъде получена по търговски път (Calbiochem).

#### *Анализ на РКС киназа*

Използва се радиоактивен анализ на киназа, като се следва публикуван метод (Yasuda, I., Kirshimoto, A., Tanaka, S., Tominaga, M.,



Sakurai, A., Nishizuka, Y. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 3:166, 1220-1227 (1990)). Накратко, всичките реакции се извършват в киназен буфер, съдържащ 50 mM Трис-НСl рН 7.5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 1 mM EGTA, 100 μM АТР, 8 μM пептид, 5% DMSO и <sup>33</sup>P АТР (8 Ci/mM). Съединението и ензимът се смесват в реакционен съд и реакцията се стартира чрез прибавяне на смес от АТР и субстрат. Следва прекъсване на реакцията чрез прибавяне на 10 μL прекъсващ буфер (5 mM АТР в 75 mM фосфорна киселина) и част от сместа се накапва върху фосфороцелулозни филтри. Накапаните проби се промиват трикратно в 75 mM фосфорна киселина при стайна температура в продължение на 5 до 15 минути. Включването на радиоактивен маркер се отчита количествено посредством течно сцинтилационно броене.

#### *Източник на Erk2 ензим*

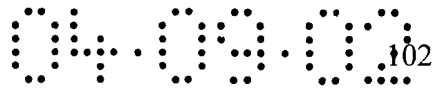
Рекомбинантният миши ензим и буфер за анализ могат да бъдат получени по търговски път (New England Biolabs, Бевърли, Масачузетс, САЩ) или чрез пречистване на познати или рекомбинантни източници при използване на конвенционални методи.

#### *Анализ на Erk2 ензим*

Накратко, реакцията се извършва в буфер, състоящ се от 50 mM Трис рН 7.5, 1 mM EGTA, 2 mM DTT, 0.01% Brij, 5% DMSO и 10 mM MgCl<sub>2</sub> (търговски достъпен буфер), допълнен с пресен 100 μM АТР (31 μCi/ml) и 30 μM базичен протеин на миелина при условия, препоръчани от доставчика. Реакционните обеми и метода за анализиране на включена радиоактивност са както са описани за РКС анализа (виж по-горе).

#### *In Vitro модели за активиране на Т-клетки*

При активиране с митоген или антиген Т-клетките се предизвикват да отделят IL-2 - растежен фактор, който подпомага тяхната следваща пролиферативна фаза. Следователно може да бъде измерено получаването на IL-2 от Т-клетки или клетъчна пролиферация

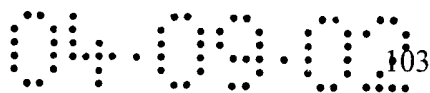


на първични Т-клетки или подходящи Т-клетъчни линии като свидетели за активиране на Т-клетки. И двата анализа са описани в литературата и техните параметри са документирани (в Current Protocols in Immunology, Vol 2, 7.10.1-7.11.2).

Накратко, Т-клетки могат да бъдат активирани чрез съкултивиране с алогенни стимулиращи клетки - процес, определящ еднопосочна лимфоцитна реакция. Отговарящите (респондерни) и стимулиращите периферни кръвни моноядрени клетки се пречистват посредством градиент на Ficoll-Нураque (Pharmacia) съгласно указанията на производителя. Стимулиращите клетки са митотично дезактивирани чрез третиране с митомицин С (Sigma) или чрез гама-облъчване. Отговарящите и стимулиращите клетки са съкултивирани в съотношение 2:1 в присъствието или отсъствието на тествано съединение. Обикновено  $10^5$  респондера се смесват с  $5 \times 10^4$  стимулатора и се поставят (обем 200  $\mu$ l) в микротитърни плочи с U-образно дъно (Costar Scientific). Клетките се култивират в RPMI 1640, към който е добавен или топлинно дезактивиран фетален волски серум (Hyclone Laboratories) или обединен АВ серум от мъжки донори,  $5 \times 10^{-5}$ М 2-меркаптоетанол и 0.5% диметилсулфоксид. Културите се облъчват с 0.5  $\mu$ Ci  $^3$ H тимидин (Amersham) един ден преди събирането им (обикновено на третия ден). Културите се събират (Betaplate harvester, Wallac) и поглъщането на изотоп се оценява посредством течна сцинтилация (Betaplate, Wallac).

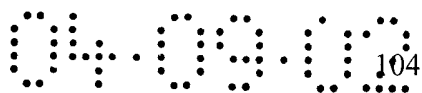
Същата система от култури може да бъде използвана за оценка на активирането на Т-клетки чрез измерване на произвеждането на IL-2. Осемнадесет до двадесет и четири часа след началото на култивиране супернатантът се отстранява и концентрацията на IL-2 се измерва посредством ELISA (R и D системи) според указанията на производителя.





### *In-vivo модели на активиране на T-клетки*

Ефикасността на съединенията *in vivo* може да бъде изпитана в животински модели, известни за директно измерване на активацията на T-клетки или за които T-клетки са доказани причинителите на ефекта. T-клетки могат да бъдат активирани *in vivo* чрез свързване на постоянната част от T-клетъчния рецептор с моноклонално анти-CD3 антитяло (Ab). При този модел на мишки BALB/c се подават интраперитонеално 10 µg анти-CD3 Ab два часа преди обезкървяване. Животните, които получават изпитваното лекарство се обработват предварително с единична доза от съединението един час преди прилагането на анти-CD3 Ab. Посредством ELISA се определят серумните нива на проинфламаторните цитокини и интерферон-γ (IFN-γ) и тумор некрозис фактор-α (TNF-α) - индикатори за активация на T-клетките. Подобен модел използва *in vivo* T-клетки, обработени със специфичен антиген като хемоцианин на мидата *diodora aspera* (keyhole limpet hyacinin (KLH)) и следващо повторно стимулиране *in vitro* на изтичането на клетки от лимфните възли със същия антиген. Както и преди това, определянето на произвеждането на цитокин се използва като оценка на състоянието на активиране на култивирани клетки. Накратко, мишки C57BL/6 се имунизират подкожно със 100 µg KLH, емулгиран в цялостен адювант на Freund (CFA) в нулевия ден. Животните се обработват предварително със съединението един ден преди имунизацията и последователно на първия, втория и третия ден след имунизацията. Изтичащите лимфни възли се събират на четвъртия ден и клетките им се култивират при  $6 \times 10^6$  на ml в тъканна културална среда (RPMI 1640, към която се добавя топлинно дезактивиран фетален волски серум (Hyclone, Laboratories)  $5 \times 10^{-5}$  M 2-меркаптоетанол и 0.5% диметилсулфоксид) на двадесет и четвъртия и на четиредесет и осмия час. Впоследствие супернатантите на културите се анализират

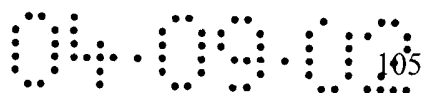


посредством ELISA за съдържание на автокринен Т-клетъчен растежен фактор интерлевкин-2 (IL-2) и/или IFN- $\gamma$ .

Водещите съединения могат също така да бъдат тествани в модели на животни от гледна точка на болести при хора. Те се изпитват по отношение на експериментален автоимуен енцефаломиелит (ЕАЕ) и предизвикан от колаген артрит (СІА). Модели с експериментален автоимуен енцефаломиелит, които имитират аспектите на множествена склероза при хора, са описани при плъхове, а също така и при мишки (преглед на FASEB J. 5:2560-2566, 1991; миши модел: Lab. Invest. 4(3):278, 1981; модел на гризач: J. Immunol 146(4): 1163-8, 1991). Накратко, мишки и плъхове се имунизират с емулсия от базичен протеин на миелина (МВР) или негови неврогенни пептидни производни и СFA. Остро заболяване се предизвиква от прибавяне на бактериални токсини като *bordetella pertussis*. Рецидивираща/отслабваща болест се предизвиква посредством усвояващ се пренос на Т-клетки от животни, имунизирани с базичен протеин на миелина/пептид.

Предизвикан от колаген артрит (СІА) може да бъде предизвикан в мишки DBA/1 посредством имунизация с колаген тип II (J. Immunol: 142(7):2237-2243). Мишките придобиват артритен вид по-рано от десет дни след заразяването с колаген и могат да бъдат отбелязани 90 дни след имунизацията. И в двата модела - ЕАЕ и СІА, съединението може да бъде приемано или профилактично, или при настъпване на болестта. Ефикасните лекарства би трябвало да намалят сериозността и/или разпространението на болестта.

Някои съединения от това изобретение, които инхибират една или повече ангиогенни рецепторни протеин-тирозинкинази и/или протеинкиназа като Іск, включващи се в медирането на възпалителни отговори, могат да намалят сериозността и разпространението на артритата в тези модели.



Съединенията могат също така да бъдат изпитани в модели на алотрансплантати при мишка - или на кожа (преглед на *Ann. Rev. Immunol.*, 10:333-58, 1992; *Transplantation*: 57(12): 1701-17D6, 1994) или на сърце (*Am. J. Anat.*:113:273, 1963). Накратко, кожни присадки с цялостна дебелина се трансплантират от C57BL/6 мишки на BALB/c мишки. Присадките могат да бъдат изследвани ежедневно, като се започне от шестия ден, за установяване на отхвърляне. В модел на неонатален сърдечен трансплантат на мишка сърца от новородени се трансплантират ектопично от C57BL/6 мишки в ушните миди на възрастни CBA/J мишки. Сърцата започват да бият четири до седем дни след трансплантацията и отхвърлянето може да бъде оценено визуално с използване на дисекционен микроскоп за наблюдаване на прекратяването на биенето.

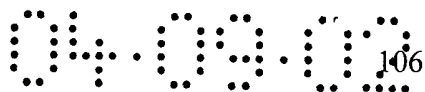
#### *Анализи на РТК на клетъчни рецептори*

За определяне на нивото на активност и ефектът от различните съединения от настоящето изобретение върху KDR/VEGFR2 е използван следният клетъчен анализ. Подобни рецепторни РТК анализи, използващи специфични лигандни стимуланти, могат да бъдат извършени по същите линии за други тирозинкинази с използване на известни в тази област методи.

*Предизвикано от VEGF KDR фосфорилиране в ендотелни клетки от човешки пълни вени (HUVEC), измерено посредством Western Blot:*

1. HUVEC клетки (от обединени донори) са закупени от Clonetics (Сан Диего, Калифорния) и са култивирани съгласно предписанията на производителя. За този анализ се използват само ранни пасажни (3-8). Клетките се култивират в блюда с диаметър 100 mm (Falcon за тъканни култури; Becton Dickinson; Плимут, Англия) с използване на пълноценна ЕВМ среда (Clonetics).

2. За оценка на инхибиращата активност на съединенията клетките се трипсинизират и посяват при  $0.5-1.0 \times 10^5$  клетки/на ямка



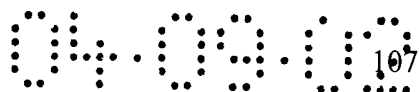
във всяка ямка на плочи, чиито ямки са групирани по 6 (Costar; Кембридж, Масачузетц).

3. 3-4 дни след посяването става сливане в 90-100% от плочите. Средата от всичките ямки се отстранява, клетките се промиват с 5-10 ml PBS и се инкубират в продължение на 18-24 часа с 5 ml EBM основна среда без допълнителни добавки (т.е. серумен глад).

4. Към клетките се прибавят серийни разреждания от инхибитори в 1 ml среда EBM (25  $\mu$ M, 5  $\mu$ M или 1  $\mu$ M крайна концентрация и се инкубират в продължение на 1 час при 37°C. След това към всичките ямки се пробавя човешки рекомбинантен VEGF<sub>165</sub> (системи R & D) в 2 ml среда EBM при крайна концентрация 50 ng/ml и се инкубират в продължение на 10 минути при 37°C. Използват се контролни клетки, нетретиранни или третирани само с VEGF за оценяване на базовото фосфорилиране и фосфорилирането, предизвикано от VEGF.

Впоследствие всичките ямки се промиват с 5-10 ml студен PBS, съдържащ 1 mM натриев ортованадат (Sigma) и клетките се лизират и остъргват в 200  $\mu$ l буфер RIPA (50 mM Трис-HCl) pH 7, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 0.25% натриев дезоксихолат, 1 mM етилендиаминтетраоцетна киселина), съдържащ протеазни инхибитори (PMSF 1 mM, апротинин 1  $\mu$ g/ml, пепстатин 1  $\mu$ g/ml, лейпептин 1  $\mu$ g/ml, натриев ванадат 1 mM, натриев флуорид 1 mM) и 1  $\mu$ g/ml Dnase (всичките химикали са от Sigma Chemical Company, Сейнт Луис, Монтана). Лизатът се центрофугира при 14,000 оборота/минута в продължение на 30 минути за отстраняване на ядрата.

Равни количества протеини се утаяват чрез прибавяне на студен (-20°C) етанол (2 обема) за минимум 1 час или максимум една нощ. Пелетите се смесват с пробен буфер на Laemli, съдържащ 5% меркаптоетанол (BioRad; Хъркюлз, Калифорния) и се загряват при кипене в продължение на 5 минути. Протеините се разтварят повторно чрез електрофореза в полиакриламиден гел (PAGE, 6%, 1.5 mm Novex,



Сан Диего, Калифорния) и се прехвърлят върху нитроцелулозна мембрана, като се използва системата Novex. След блокиране с волски серумен албумин (3%) протеините се изследват една нощ с анти-KDR поликлонално антитяло (C20, Santa Cruz Biotechnology; Санта Круз, Калифорния) или с анти-фосфотирозин моноклонално антитяло (4G10, Upstate Biotechnology, Лейк Плесид, Ню Йорк) при 4°C. След измиване и инкубиране в продължение на 1 час с HRP-конюгиран F(ab)<sub>2</sub> на коза-анти-заек или коза-анти-мишка IgG лентите се визуализират с използване на емулсионна хемилуминисцентна (ECL) система (Amersham Life Sciences, Ерлингтън Хайт, Илинойс).

Някои примерни съединения от настоящето изобретение инхибират съществено предизвикано от клетъчен VEGF фосфорилиране на KDR тирозинкиназа при концентрации по-малки от 50 µM.

Инхибирането на индуцирано от VEGF автофосфорилиране на KDR-рецептора може да бъде потвърдено допълнително с *in vivo* експеримент на трансфектирани клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO = Chinese hamster ovary), които трансфектират перманентно човешки VEGF рецептор (KDR). Клетките се посяват в културална среда (с 10% фетален телешки серум = FCS) в 6-ямкови плочи за клетъчни култури и се инкубират при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>, докато покажат около 80% сливане. Съединенията, които ще бъдат тествани се разреждат в културална среда (без FCS, но с 0.1% волски серумен албумин) и се прибавят към клетките. (Контрлите съдържат среда без тествано съединение). След 2 часа инкубация при 37°C се прибавя рекомбинантен VEGF; крайната концентрация на VEGF е 20 ng/ml.). След още 5 минути инкубация при 37°C клетките се измиват двукратно с ледено студен PBS (буфериран с фосфат физиологичен разтвор) и незабавно се лизират в 100 µl лизиращ буфер на ямка. След това лизатите се центрофугират за отстраняване на клетъчните ядра и



концентрацията на протеин в надутайковата течност се определя с използване на търговски достъпен протеинов анализ (BIORAD). Впоследствие лизатите могат или да бъдат използвани, или, ако е необходимо, да бъдат съхранени при  $-20^{\circ}\text{C}$  преди анализирането им с PAGE и имуноблотинг, както е описано по-горе.

#### *Модел на оток на матка in vivo*

Този анализ определя способността на съединенията да инхибират острото нарастване на теглото на матката на мишка, което настъпва в първите няколко часа след стимулиране с естроген. Известно е, че това състояние на ранно увеличаване на маточното тегло се дължи на оток, предизвикан от повишение на пропускливостта на маточните кръвоносни съдове. Cullinan-Bove and Koss (*Endocrinology* (1993), 133:829-837) показват тясна временна връзка между стимулиран от естроген маточен оток и повишена експресия на VEGF mRNA в матката. Тези резултати се потвърждават от прилагането на неутрализиращо моноклонално антитяло към VEGF, което значително намалява острото повишение на теглото на матката вследствие на стимулиране с естроген (WO 97/42187). Следователно тази система може да служи като модел за инхибиране *in vivo* на VEGF сигнализиране и свързаните с него свръхпропускливост и оток.

*Материали:* Всички хормони са закупени от Sigma (Сейнт Луис, Монтана) или от Cal Biochem (Ла Джола, Калифорния) под формата на лиофилизирани прахове и са подготвени съгласно инструкциите на производителя.

Компонентите на разредителите (диметилсулфоксид, Cremaphor EL) са закупени от Sigma (Сейнт Луис, Монтана).

Мишки (Balb/c, на възраст 8-12 седмици) са закупени от Taconic (Джърмънтаун, Ню Йорк) и са настанени при съответстващите за непатогенни животни условия съобразно указанията на Комитета за грижи и използване на животните.

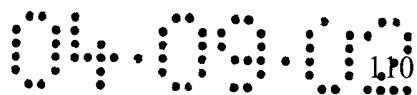
*Метод:*

Ден 1: На Balb/c мишки се поставя интраперитонеална инжекция от 12.5 единици серумен гонадотропин (PMSG) от бременна кобила.

Ден 3: Мишките получават интраперитонеално 15 единици човешки хорионен (от външната околоплодна ципа) гонадотропин (hCG).

Ден 4: Мишките са рандомизирани (разделени произволно) в групи по 5-10. Изпитваните съединения се въвеждат по интраперитонеален, венозен или перорален път в зависимост от разтворимостта и разредителя при обхват на дозите от 1-100 mg/kg. Контролната група получава само разредител и две от групите са оставени необработени.

Тридесет минути по-късно на експерименталната група, на групата само с разредител и на 1 от нетретираните групи се инжектира интраперитонеално 17-естрадиол (500 g/kg). След 2-3 часа животните биват умъртвени чрез инхалиране на CO<sub>2</sub>. След централен разрез всяка матка се отделя и отстранява чрез срязване точно под маточната шийка и при връзките на матката с маточните тръби. Отстраняват се внимателно мастната и съединителната тъкан, така че да не се наруши цялостта на матката преди претеглянето ѝ (мокро тегло). Матките се попиват за отстраняване на течността чрез притискане между два листа филтърна хартия с еднolitрова стъклена бутилка, напълнена с вода. Попитите матки се претеглят (тегло след попиване). Разликите между двете тегла - това след попиване и мокрото, се приемат като съдържание на флуид в матката. Средното съдържание на флуид в третираните групи е сравнено с това на нетретираните или третираните с разредител групи. Значимостта се определя посредством теста на Student. Нестимулираната контролна група се използва за мониторинг на естрадиоловия отговор.



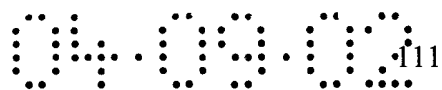
Резултатите показват, че някои съединения от настоящето изобретение инхибират образуването на оток, когато са прилагат системно по различни начини.

Някои съединения от това изобретение, които са инхибитори на ангиогенни рецепторни тирозинкинази, могат да се покажат също така активни в модел на неоваскуларизация на имплант на Matrigel. Моделът на неоваскуларизация на Matrigel включва образуването на нови кръвоносни съдове вътре в чистата „мраморна“ повърхност на извънклетъчния матрикс, инплантиран подкожно, което е предизвикано от наличието на проангиогенен фактор, произвеждащ туморни клетки (за примери виж: Passaniti, A., *et al*, Lab. Investig. (1992), 67(4), 519-528; Anat. Rec. (1997), 249 (1), 63-73; Int. J. Cancer (1995), 63(5), 694-701; Vasc. Biol. (1995), 15(11), 1857-6). За предпочитане е моделът да действа 3-4 дни, като крайните точки включват макроскопски визуален/образен резултат от неоваскуларизация, микроскопско определяне на плътността на микросъдове и количествено определяне на хемоглобина (метод на Drabkin) и следващо отстраняване на импланта спрямо контроли от нетретирани с инхибитори животни. Моделът може да използва алтернативно като стимуланти bFGF или HGF.

Някои съединения от това изобретение, които инхибират един или повече онкогенни, протоонкогенни или пролиферационно зависими протеинкинази или ангиогенна рецепторна РТК, инхибират също така растежа на първични миши, плъщи или човешки ксенографски тумори у мишки или инхибират метастази в модели на мишка.

Противотуморната ефикасност на съединение от настоящето изобретение може да бъде демонстрирана *in vivo* както следва: активност *in vivo* в модел на ксенотрансплантат на гола мишка: женски голи мишки BALB/c (на възраст 8-12 седмици, например от Novartis Animal Farm, Sisseln, Switzerland) се държат в стерилни условия с вода и храна на свободен достъп. В мишките се индуцират

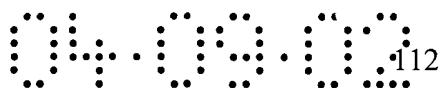




тумори чрез подкожно инжектиране на туморни клетки (например, човешка епителна клетъчна линия А-431; American Type Culture Collection (ATCC), Роквил, Мериленд, САЩ, каталожен номер ATCC CRL 1555; клетъчна линия от 85-годишна жена; епидермоидна карциномна клетъчна линия). Ако се използват туморни фрагменти, получените тумори преминават през най-малко три последователни трансплантации преди да започне лечението. Туморни фрагменти (около 25 mg) се имплантират подкожно в левия хълбок на животните, като се използва троакарна игла № 13 под анестезия с Forene® (Abbott, Switzerland). Третирането с изпитваното съединение започва веднага след като туморът достигне минимален обем 100 mm<sup>3</sup>. Нарастването на тумора се измерва два-три пъти седмично и 24 часа след последното третиране чрез определяне на дължината в две перпендикулярни посоки. Обемът на тумора се изчислява съгласно публикувани методи (виж Evans et al., Brit. J. Рак 45, 466-8 [1982]). Противотуморният ефект се определя като средното увеличение на туморния обем в третираните животни, разделен със средното увеличение на туморния обем в нетретираните животни (контроли) и след умножаване по 100 се изразява като Т/С%. Туморната регресия (дадена В %) се дава като най-малкия среден обем на тумора в сравнение със средния обем на тумора в началото на третирането. Тестваното съединение се прилага ежедневно чрез даване.

Като алтернатива на клетъчната линия А-431 могат да бъдат използвани по същия начин и други клетъчни линии, например:

- клетъчната линия MCF-7 от аденокарцином на гърдата (ATCC No. HTB 22; виж също J. Natl. Рак Inst. (Bethesda) 51, 1409-16 [1973]);



- клетъчната линия MDA-MB 468 от аденокарцином на гърдата (ATCC No. HTB 132; виж също In Vitro 14, 911-15[1978]);
- клетъчната линия MDA-MB 231 от аденокарцином на гърдата (ATCC No. HTB 26; виж също J. Natl. Рак Inst. (Bethesda) 53, 661-71 [1974]);
- клетъчната линия colo 205 от карцином на колона (ATCC No. CCL 222; виж също Рак Res. 38, 1345-55 [1978]);
- клетъчната линия HCT 116 от карцином на колона (ATCC No. 247; виж също Рак Res. 41, 1751-6 [1981]);
- клетъчната линия DU145 от карцином на простатата DU 145 (ATCC No. HTB 81; виж също Рак Res. 37, 4049-58 [1978]; or
- клетъчната линия PC-3 от карцином на простатата PC-3 (ATCC No. CRL 1435; виж също Рак Res. 40, 524-34 [1980].

Активността на съединения от настоящето изобретение към болка може да бъде показана в следващия модел на ноцицепция (болка). В този модел предизвиканата от интерпланарно инжектиране на дрожди болка се определя чрез прилагане на повишен натиск към лапата, докато животното издаде звук или отдръпне лапата си от притискащата плоча. Моделът е чувствителен към COX-инхибитори. Като положителна контрола е използван диклофенак в количество 3 mg/kg.

Метод: Определен е базовият натиск, необходим да предизвика издаване на звук или отдръпване на лапата на мъжки плъхове Sprague Dawley (тежащи приблизително 180 g, доставени Iffa Credo, France) (2 преди третиране), последван от интрапланарно инжектиране в задната лапа на 100 µl 20% суспензия на дрожди във вода. 2 часа по-късно (начало 0 часа) плъховете са третирани перорално с тестваното съединение (3, 10 или 30 mg/kg), диклофенак



(3 mg/kg) или разредител (физиологичен разтвор) и тестването на натиск е повторено 1 и 2 часа след дозирането. Като се използва стандартна апаратура, доставена от Ugo Basile, Italy, се определя в тези два момента натиска, необходим да предизвика издаване на звук или отдръпване на лапата на третираните със съединение плъхове и се сравнява с това при третираните с разредител животни.

Тествано съединение с формула 1 инхибира хиперплазия на лапата 1 и 2 часа след дозирането при теста на Randall-Selitto за предпочитане при интервал на перорално дозиране 20-75 mg/kg, за предпочитане 10 до 100%, което показва, че съединението притежава аналгетична активност.

Въз основа на тези изследвания се оказва, че съединенията от настоящето изобретение са изненадващо подходящи за лечение на възпалителни (по-специално ревматични и ревматоидни) болести и/или болка.

### **Общи методи и примери за изпълнение на изобретението**

Съединенията от настоящето изобретение могат да бъдат и са синтезирани съгласно следното описание и примери. Ако не е посочено друго, всичките изходни вещества и разтворители са получени от търговски източници и са използвани без допълнително пречистване. Анализите и пречистването посредством течна хроматография с маспектроскопия (LCMS) са извършени на система Gilson HPLC, снабдена с автоматичен пробовзимател 215, прикрепен към маспектрометър Micromass Platform. За елуиране на продуктите от колоните Pecosphere C18, 3  $\mu\text{m}$ , 33 x 4.6 mm или Xypersil BDS-C18, 5  $\mu\text{m}$ , 100 x 20 mm съответно за аналитична или препаративна работа са използвани ацетонитрил и 50 mM воден разтвор на амониев ацетат (pH 4.5). При анализите е приложен линеен градиент 0-100% ацетонитрил в продължение на 4.5 min с дебит 3.5 mL/min. При препаративните разделяния е

приложен линеен градиент от 0-100% ацетонитрил в продължение на 8.5 min с дебит 25 mL/min. NMR-спектрите са записани на спектрометър Bruker 400 MHz с деутериран разтворител като вътрешен лок. Данните от  $^1\text{H}$  NMR са дадени като химично изместване (ppm), мултиплетност, брой на водородните атоми, като химичното изместване е по отношение на триметилсилан (TMS).

Схема I

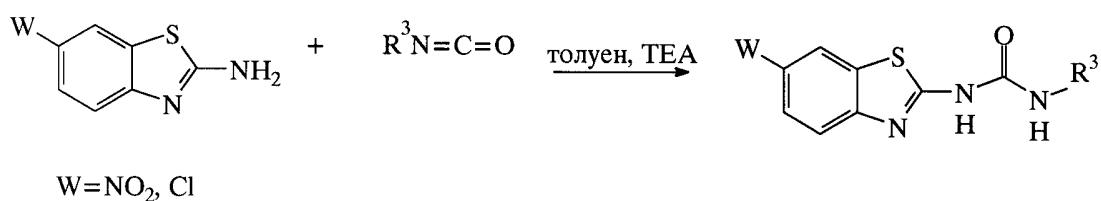


Схема II

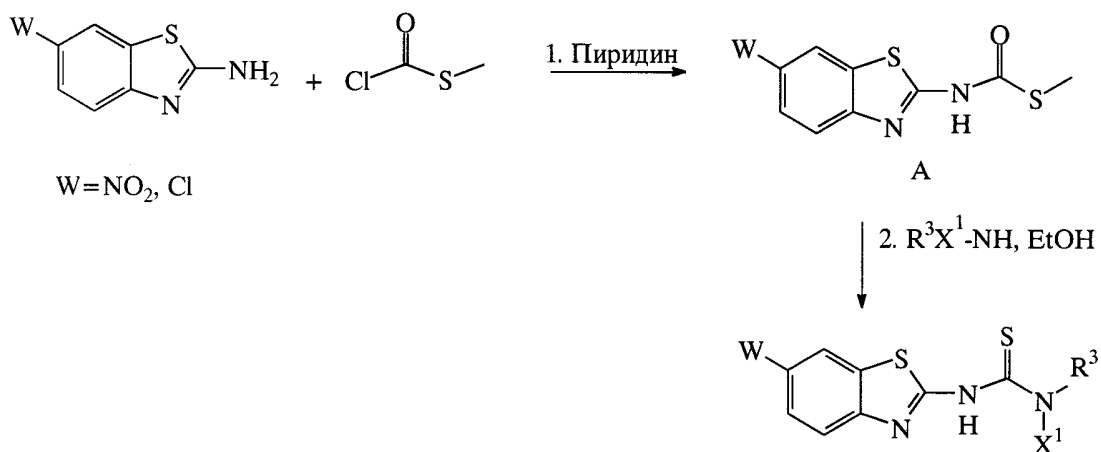
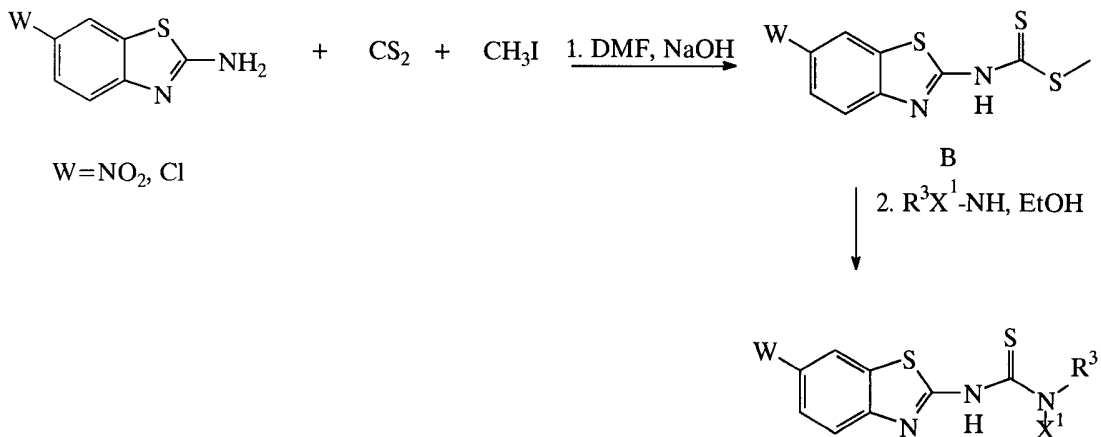
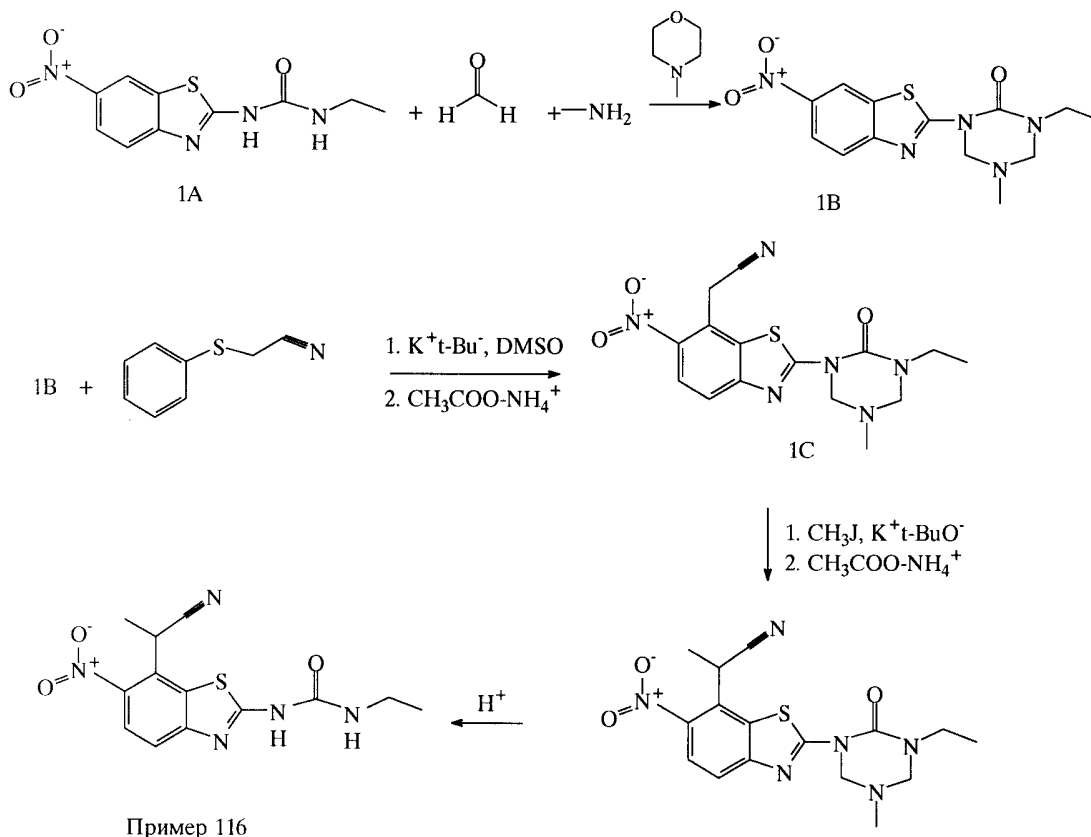


Схема III



## Схема IIIA



Пример 116

**Общо описание на Схема I.** Съдче с обем 1 dram (3.89 ml) се зарежда или с ароматен, или с алифатен изоцианат в инертен разтворител като толуен. Прибавя се на една порция равно количество или излишък в моларно съотношение от 2-амино-6-нитробензотиазол или 2-амино-6-хлоробензотиазол в твърдо състояние, последван от прибавяне в същото моларно съотношение на база като триетиламин. Реакционната смес се загрява с разбъркване в инкубатор-клатачка при около 80°C до изчерпване на изходното вещество. Утаеният продукт се изолира по стандартни методи и се измива с етер.

## Пример I

Следващите примери са представителни за синтеза съгласно Схема I.



Пример 1А: Съдче с обем 1 dram се зарежда с 3,5-диметоксифенилизоцианат (51 mg, 0.282 mmol) в 1 mL толуен и на една порция се прибавя 2-амино-6-нитробензотиазол (50 mg, 0.256 mmol) в твърдо състояние, последван от прибавяне на триетиламин (36  $\mu$ L, 0.256 mmol). Реакционната смес се загрява с разбъркване в инкубатор-клатачка при около 80°C до изчерпване на изходното вещество. Продуктът се утаява и се изолира върху шотов филтър и се измива с диетилетер. (M-H) 373, HPLC RT 2.99 минути,  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ -DMSO) 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.79 (d, 1H, J = 8), 8.2 (dd, 1H, J=2 и J = 8), 8.98 (s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 11.20 (br s, 1H).

Пример 1В: Съд с обем 1 dram се зарежда с етил изоцианат (2.1 mL, 24.5 mmol), 2-амино-6-хлоробензотиазол (4.48 g, 24.3 mmol) и триетиламин (3.4 mL, 24.3 mmol) в 100 mL толуен. Реакционната смес се загрява до кипене и протичането на реакцията се проследява до изчерпване на изходното вещество. Продуктът се изолира върху шотов филтър и се измива с диетилетер, давайки 5.68 g, (92%) чисто вещество. HPLC RT 1.96 минути; (M-H)253;  $^1\text{H}$  NMR (d-DMSO)  $\delta$  1.10 (t, 3H), 3.2 (q, 2H), 6.72 (brs, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 10.77 (br s, 1H).

**Общо описание на Схема II.** Синтез на А от Схема II. Облодънна колба се зарежда с 2-амино-6-нитро-бензотиазол или 2-амино-6-хлоро-бензотиазол и метил хлоротиоформат в пиридин. Реакционната смес се загрява в продължение на около 8 часа при около 50°C и се охлажда една нощ до стайна температура. Белезникавото твърдо вещество се изолира върху шотов филтър, измива се с диетилетер и се изсушава във вакуум, давайки желаното вещество.



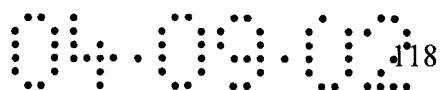
Съд с обем 1 dram се зарежда с А (1 екв.) и подходящия амин (около 1.2 екв. или повече) в абсолютен EtOH. Реакционната смес се загрява до около 80°C с разбъркване в инкубатор-клатачка до изчерпване на цялото количество изходно вещество. Утаените вещества се изолират върху шотов филтър, измиват се с диетилетер и се изсушават във вакуум. Веществата, които не се утаяват, се пречистват чрез препаративна обратнофазова HPLC.

### Пример 2

Този пример е представителен за синтез съгласно Схема II. Облодънна колба с обем 500 mL се зарежда с 2-амино-6-нитробензотиазол (7.0 g, 0.036 mol) и метилхлоротиоформат (6 g, 0.0543 mol) в 250 mL пиридин. Реакционната смес се загрява при около 50°C в продължение на около 8 часа и се охлажда една нощ до стайна температура. Белезникавото твърдо вещество се изолира върху шотов филтър, измива се с диетилетер и се изсушава във вакуум, давайки 4.6 g, 47% от продукта. (M-N) 267.1, HPLC RT 3.22 минути,  $^1\text{H NMR}$ : ( $\delta$ -DMSO) 2.42 (s, 3H), 7.87 (d, 1H,  $J = 9$ ), 8.27 (dd, 1H,  $J = 2$  и 9), 9.00 (s, 1 H), 13.27 (br s, 1 H).

Съд с обем 1 dram се зарежда с А (50 mg, 0.186 mmol) и 2-амино-2-метил-пропанол ( 20 mg, 0.223 mmol) в 1 mL абсолютен етанол. Реакционната смес се загрява при около 80°C в продължение на около 14 часа или до изчерпване на изходното вещество. Продуктът се утаява при охлаждане и се изолира върху шотов филтър, измива се с диетилетер и се изсушава във вакуум. (M-N) 309.1; HPLC RT 2.06 минути;  $^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ -DMSO) 1.43 (s, 6H), 3.41 (d, 2H), 5.07 (t, 1H), 6.67 (br s, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.94(brs, 1H).

**Общо описание на Схема III.** Синтез на В от Схема III. Синтезът на В се извършва както е описано от Merchan et. al., Synthesis, 1982, 590.



Прекристализацията на веществото се извършва с използване на DMF.

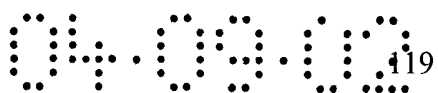
Съд с обем 1 dram се зарежда с В (1 екв.) и подходящия амин (около 1.2 екв.) в абсолютен EtOH. Реакционната смес се загрява до около 80°C с разбъркване в инкубатор-клатачка до изчерпване на цялото количество изходно вещество. Утаените вещества се изолират върху шотов филтър, измиват се с диетилетер и се изсушават във вакуум. Веществата, които не се утаяват се пречистват чрез препаративна HPLC.

### Пример 3

Този пример е представителен за синтез съгласно Схема III. Към разбъркван разтвор на 2-амино-6-нитро-бензотиазол (7 g, 0.036 mol) в DMF при около 0°C на капки се прибавя NaOH (2.58 mL, 20M, 0.043 mol). Базата се прибавя на 3 порции, като всяко следващо прибавяне е през интервал от около 20 минути. Наблюдава се тъмночервено оцветяване. На капки за около 10 минути се прибавя въглероден дисулфид (4.33 mL, 0.072 mol). Реакционната смес се разбърква в продължение на около 30 минути при около 0°C, след което на порции се прибавя следващ еквивалент NaOH. Прибавя се чист метилйодид (2.23 mL, 0.036 mol) и ледената баня се отстранява. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на около 2 часа. Реакционната смес се излива в 200 mL дейонизирана вода и се неутрализира с 2N HCl. Получената суспензия се разбърква една нощ при стайна температура и утайката се събира върху шотов филтър. Веществото се изолира под формата на дълги жълти кристали. (M-N) 284; HPLC RT 2.69 минути; <sup>1</sup>H NMR (δ-DMSO) 2.86 (s, 3H), 7.71 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

Съд с обем 1 dram се зарежда с В (30 mg, 0.106 mmol) и етиламин (63 μL (2M в метанол), 0.126 mmol) в 1 mL абсолютен





етанол. Реакционната смес се загрява при около 80°C в продължение на около 16 часа или до изчерпване на изходното вещество. Продуктът се утаява при охлаждане и се изолира върху шотов филтър, измива се с диетилетер и се изсушава във вакуум. (M-N) 281; HPLC RT 2.74 минути; <sup>1</sup>H NMR (δ-DMSO) 1.1 (t, 3H), 3.5 (q, 2H), 7.7 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.1 (br s, 1H), 12.15 (br s, 1H). (M-N) 284, HPLC RT 2.71 минути, <sup>1</sup>H NMR (δ-DMSO) 2.61 (s, 3H), 7.72 (d, 1H, J=11), 8.34 (dd, 1H, J = 2 и 9), 9.00 (d, 1H, J = 2).

**Общо описание на Схема IIIA.** Разбърквана суспензия от **1A**, формалдехид и метиламин в разтвор на алкохол/вода се прибавят към N-метилморфолин. Реакционната смес се загрява в продължение на около 18-20 часа до около 60 до 100°C, за предпочитане 80°C. Протичането на реакцията се проследява посредством LCMS. По време на реакцията реакционната смес е хетерогенна. Желаното вещество **1B** се изолира по стандартни за практиката методи.

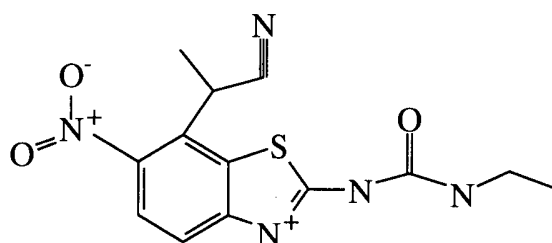
Облодънна колба се зарежда при стайна температура с **1B** и (фенилтио)ацетонитрил в диметилсулфоксид. На една порция се прибавя 1M разтвор на калиев *трет*-бутоксид в тетраhydroфуран. Реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура. Суровата реакционна смес се прибавя бавно към енергично разбърквана смес от етилацетат и амониев ацетат. Слоеве се разделят, органичният слой се изсушава върху безводен натриев сулфат и желаното вещество **1C** се изолира съгласно стандартни за практиката методи.

Към разбъркван разтвор на **1C** в диметилсулфоксид се прибавя разтвор на калиев *трет*-бутоксид (около 1 екв.) в тетраhydroфуран. При прибавяне на базата реакционната смес променя цвета си в тъмноорав. На една порция се прибавя един

еквивалент метилйодид. Реакционната смес променя цвета си в тъмночервен. Реакционната смес се разбърква в продължение на 1-6 часа при стайна температура. Прибавя се воден разтвор на амониев ацетат и полученият продукт се екстрахира с метиленхлорид. Суровото вещество се пречиства съгласно стандартни за практиката методи.

Триазоновата защитна група се отстранява в кисела среда, давайки желаната свободна уреа. Защитната група се отстранява при стайна температура в продължение на 4-24 часа с чиста трифлуорооцетна киселина, 1N воден разтвор на солна киселина, 4 M солна киселина в диоксан и разтвор на 1:1 оцетна киселина в метанол. Предпочитаните условия за отстраняване на защитата са 4 M HCl в диоксан при стайна температура до завършване на реакцията.

#### Пример 4



Cl

Този пример е представителен за синтез съгласно Схема IIIA. Към разбърквана суспензия от 1A (555 mg, 2.09 mmol), формалдехид (1.02 g, 20.8 mmol) и метиламин (354  $\mu$ L, 6.25 mmol) в 1:1 (обем/обем) разтвор на етанол/вода се прибавя N-метилморфолин (583  $\mu$ L, 4.17 mmol). Реакционната смес се загрява до около 80°C в продължение на около 18-20 часа. Протичането на реакцията се проследява посредством LCMS. По време на реакцията реакционната смес е хетерогенна. Твърдата фаза се изолира върху



шотов филтър, давайки 575 mg (86 %) от желаното вещество **1B** под формата на жълти игли. Температура на топене 193-194°C; LCMS MH<sup>+</sup> 321.9 m/z; <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO) δ 8.9 (1H, s), 8.2 (1H, d), 7.8 (1 H, d), 5.1 (2 H, s), 4.3 (2 H, s), 3.3 (2 H, q), 2.6 (3 H, s), 1.1 (3 H, t); <sup>13</sup>C NMR (d-DMSO) δ 164.6, 153.6, 151.0, 142.5, 133.5, 121.4, 120.0, 118.3, 69.1, 69.4, 38.5, 12.5.

Облодънна колба се зарежда при стайна температура с **1B** (500 mg, 1.56 mmol) и (фенилтио)ацетонитрил (279 μL, 1.87 mmol) в 10 mL диметилсулфоксид. На една порция със спринцовка се прибавя 1M разтвор на калиев *трет*-бутоксид в тетраhydroфуран (3.11 mL, 3.12 mmol). При прибавяне на базата реакционната смес променя цвета си в тъмноорав. Реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура. Суровата реакционна смес се прибавя бавно към енергично разбърквана смес от етилацетат и 100 mM амониев ацетат. Слоевете се разделят и органичният слой се изсушава върху безводен натриев сулфат. Разтворителят се отстранява във вакуум, давайки 291 mg (52%) от продукта под формата на светлокафяво твърдо вещество. LCMS: 3.02 минути; MH<sup>+</sup> 360 m/z.

Към разбъркван разтвор на **1C** в диметилсулфоксид се прибавя 1M разтвор на калиев *трет*-бутоксид (1 екв.) в тетраhydroфуран. При прибавяне на базата реакционната смес променя цвета си в тъмноорав. На една порция се прибавя един еквивалент метилйодид. Реакционната смес променя цвета си в тъмночервен. Реакционната смес се разбърква в продължение на 1-6 часа при стайна температура. Прибавя се воден разтвор на амониев ацетат (6M) и полученият продукт се екстрахира с метиленхлорид. Суровото вещество се пречиства посредством препаративна HPLC/MS. MH<sup>+</sup> 375 m/z. Триазоновата защитна група се отстранява в кисела среда, както е описано по-горе, давайки желаното свободно



урейно съединение от заглавието, LCMS: R.T. 2.66 минути, МН-304 m/z.

### Пример 5

#### *N*-(6-Хлоро-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилуреа

Три грама 6-хлоро-1,3-бензотиазол-2-амин се разтварят в около 50 mL диметилформаид. След това се прибавят около 2.5 mL EtNCO, последвани от около 3.2 mL триетиламин. Разтворът се оставя да взаимодейства в продължение на около 8 часа при около 80°C. Тогава реакционният разтворител се отстранява във вакуум и суровото масло се смесва с етер. Твърдите вещества се изолират чрез филтруване и се измиват с етер. Полученият продукт се изсушава във вакуум. <sup>1</sup>H NMR 1.09 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.19 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 7.37 (d, 1H, J = 8.58 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 8.59 Hz), 8.01 (s, 1H), 10.8 (br s, 1H). LCMS: R.T. 2.3 минути, МН-254 m/z.

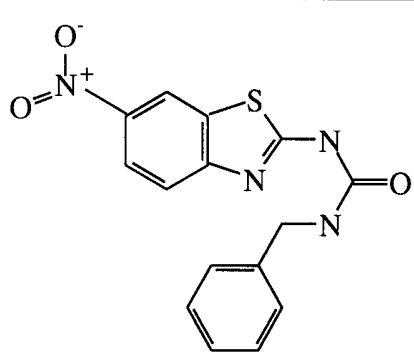
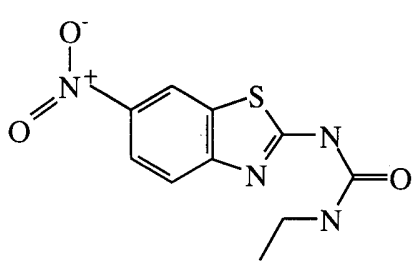
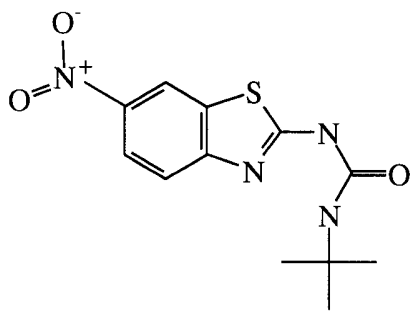
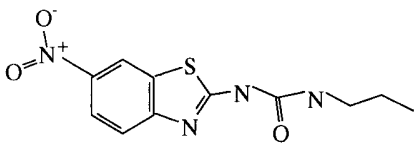
### Пример 6

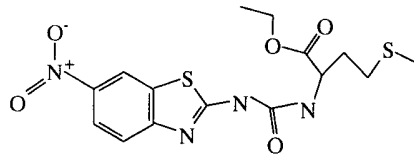
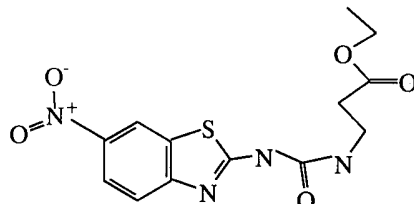
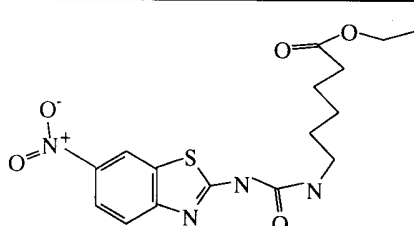
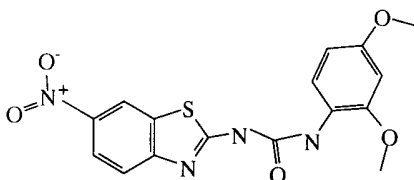
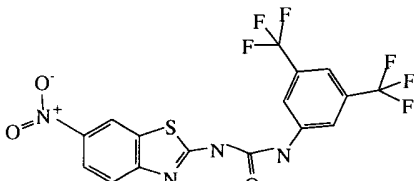
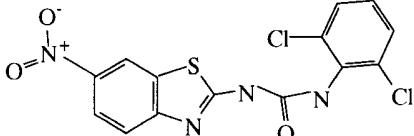
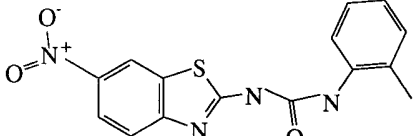
#### *N*-(6-Хлоро-5-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилуреа

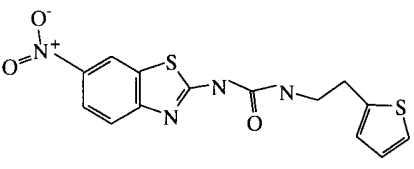
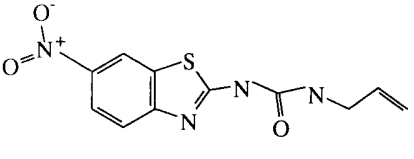
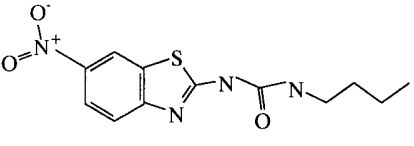
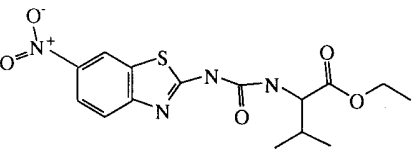
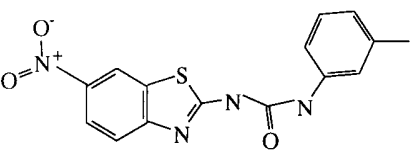
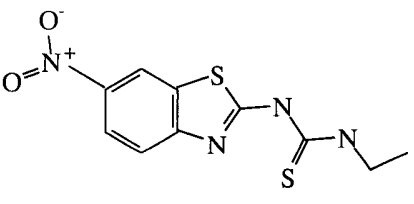
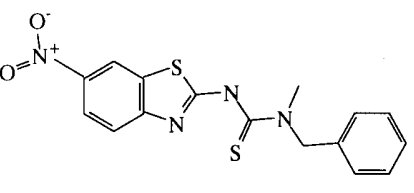
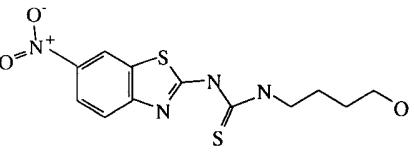
Три грама *N*-(6-хлоро-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилуреа се разтварят в около 15 mL концентрирана сярна киселина (около 92-94%). Разтворът се охлажда до около 0-5°C. На капки се прибавят около 1.5 g охладена в лед азотна киселина (използвана е 70% концентрация, въпреки че не е задължително). Реакционната смес се поддържа при 0-5°C за около един час и тогава се излива във вода. рН се настройва на около 7-8 с амоняк и твърдите вещества се изолират чрез филтруване. Измиват се с вода и се изсушават във вакуум. Полученият продукт се пречиства допълнително посредством хроматография и след това се изсушава във вакуум. <sup>1</sup>H NMR 1.08 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.19 (m, 2H), 6.92 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), LC/MS 3.72 минути, 302 (M+1).

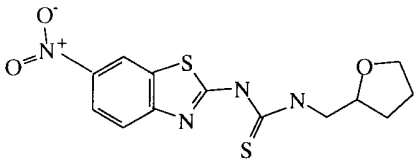
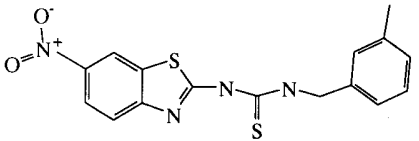
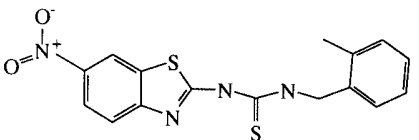
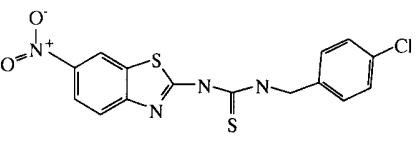
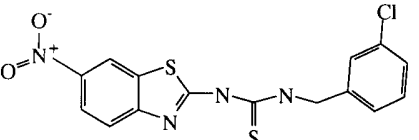
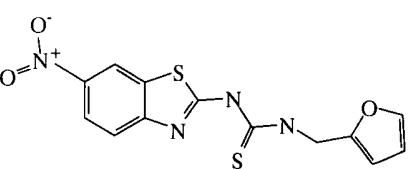
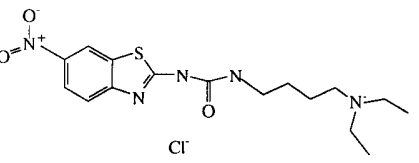
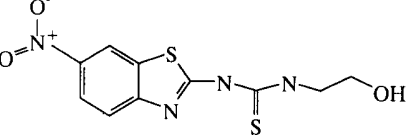
## Примери 7-166

Следващите примери са синтезирани практически съгласно примера, посочен в третата колона от таблицата при използване на подходящото изходно съединение.

Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
7		1	2.72	329
8		1	2.1	267
9		1	2.68	293
10		1	2.41	279

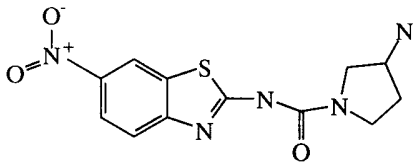
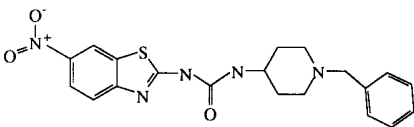
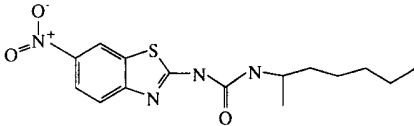
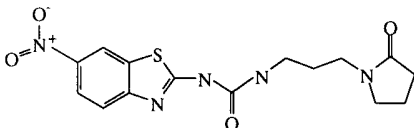
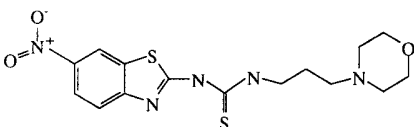
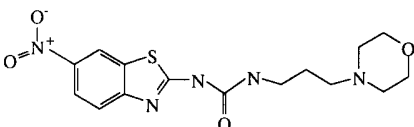
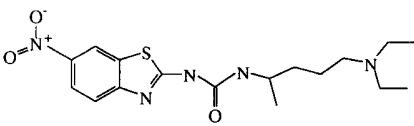
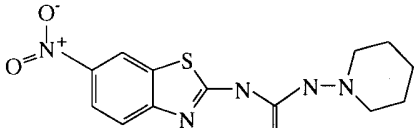
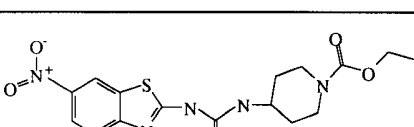
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
11		2	2.73	397
12		2	2.37	337
13		2	2.67	379
14		1	2.94	373
15		1	3.57	449
16		1	2.78	381
17		1	2.83	327

Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
18		1	2.81	347
19		1	2.27	277
20		1	2.5	293
21		2	2.84	365
22		1	2.95	327
23		3	2.74	281
24		3	3.33	357
25		3	2.23	325

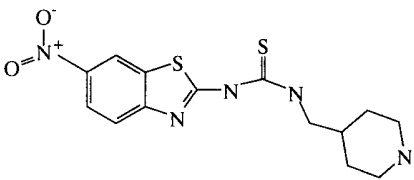
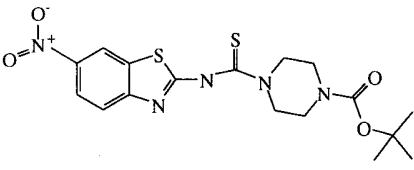
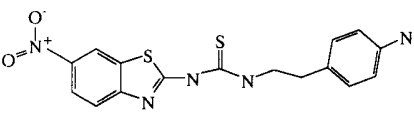
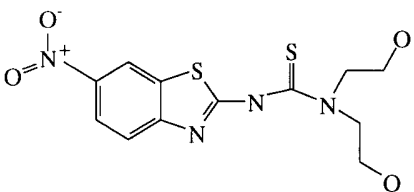
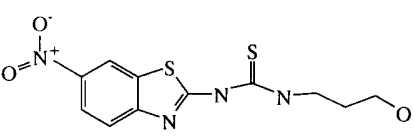
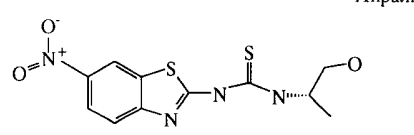
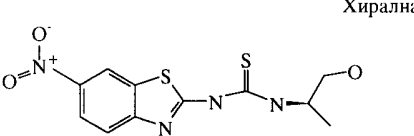
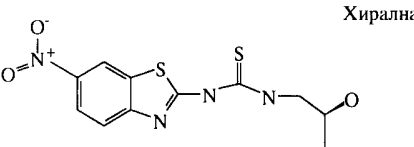
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
26		3	2.88	337
27		3	3.33	359
28		3	3.31	359
29		3	3.33	379*
30		3	3.33	379*
31		3	2.89	333
32		2	1.79	366
33		3	2.09	299

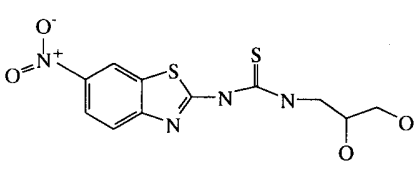
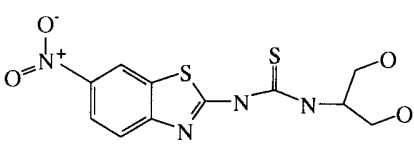
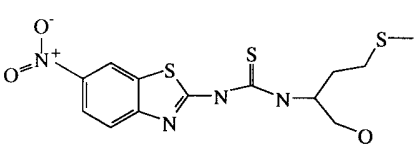
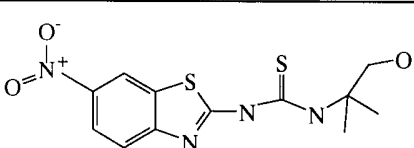
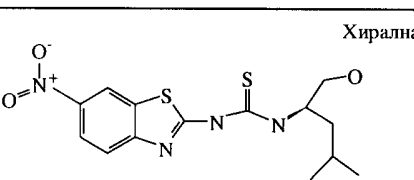
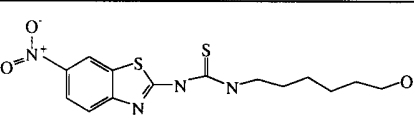
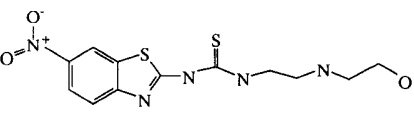
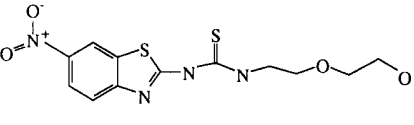
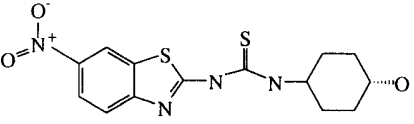


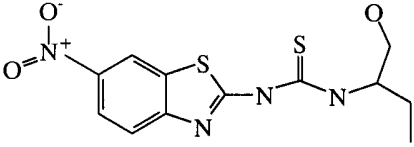
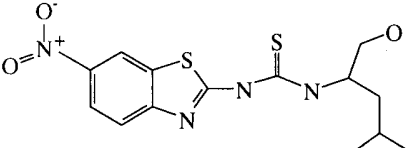
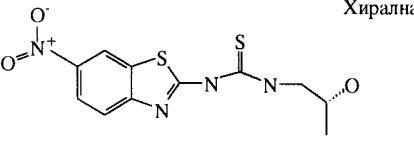
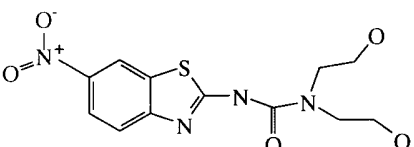
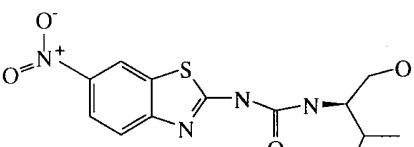
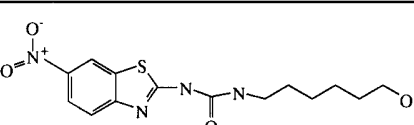
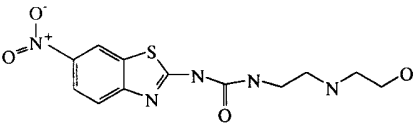
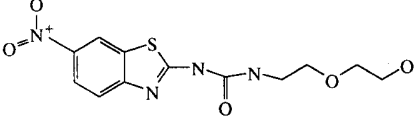
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
34		3	1.73	366
35		3	2.76	339
36		2	1.6	350
37		2	1.76	308
38		2	6.54	292
39		2	5.08	278
40		2	5.26	310
41		3	6.6	324

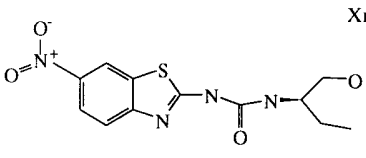
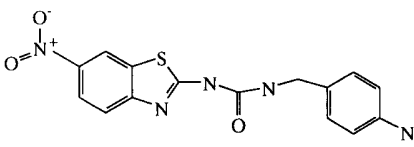
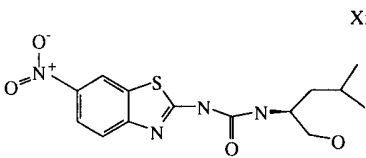
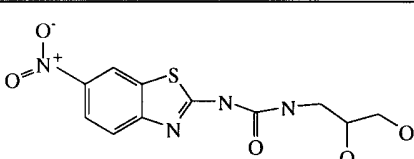
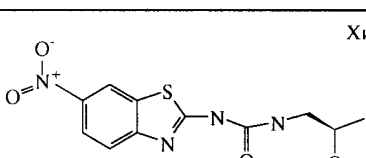
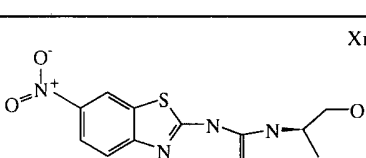
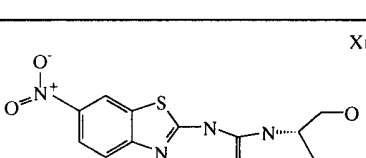
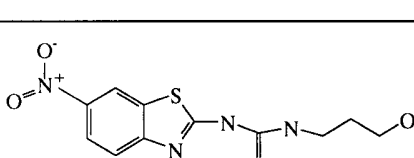
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
42		2	5.1	308
43		2	4	411
44		2	7.44	336
45		2	5.4	363
46		3	5.4	381
47		2	3.45	365
48		2	4.78	380
49		3	7.6	337
50		2	6.45	393

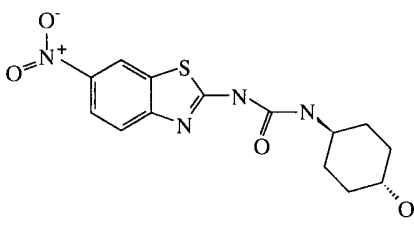
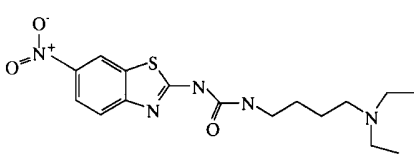
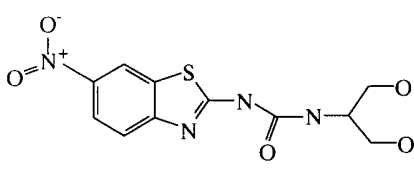
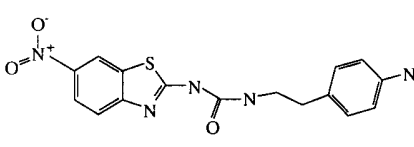
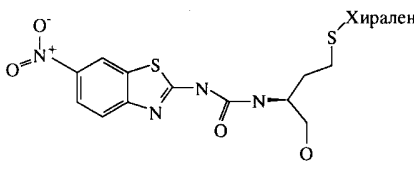
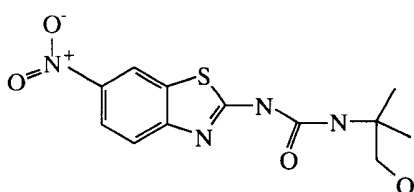
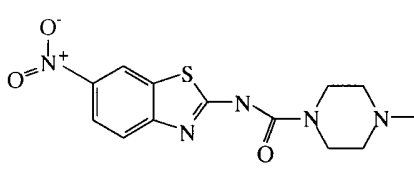
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
51		2	7.6	321
52		3	5	365
53		2	5.76	421
54		2	6.74	349
55		3	7.61	365
56		2	4.27	349
57		3	2.96	357.8
58		3	2.92	339

Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
59		3	2.07	350
60		3	3.16	422
61		3	2.9	372
62		3	2.64	343*
63		3	2.47	311
64	Хирална 	3	2.59	311
65	Хирална 	3	2.59	311
66	Хирална 	3	2.39	311

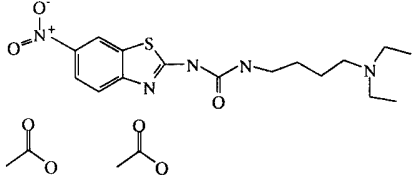
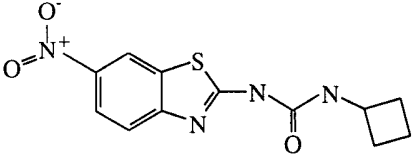
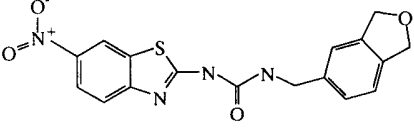
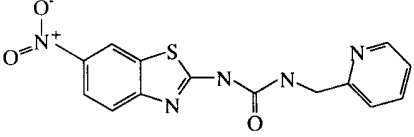
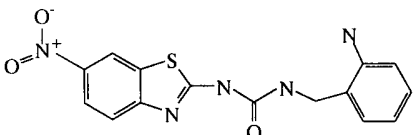
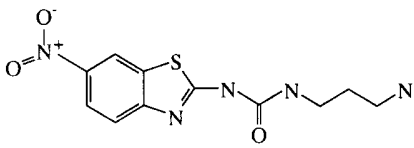
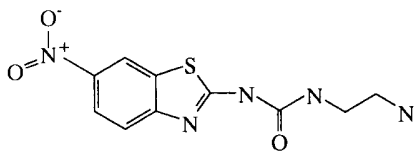
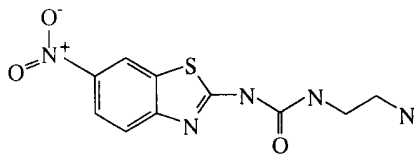
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
67		3	2.11	327
68		3	2.08	327
69		3	2.7	371
70		3	2.6	326
71		3	3.16	353
72		3	2.91	353
73		3	2.47	342*
74		3	2.31	341
75		3	2.4	389*

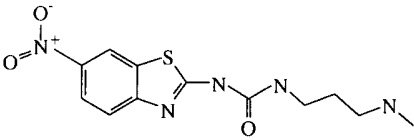
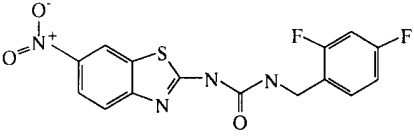
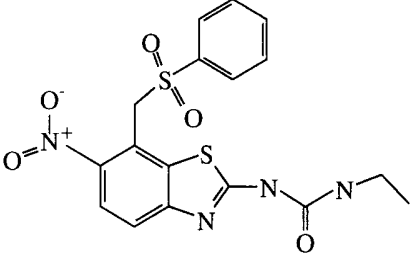
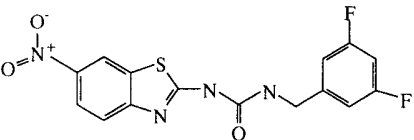
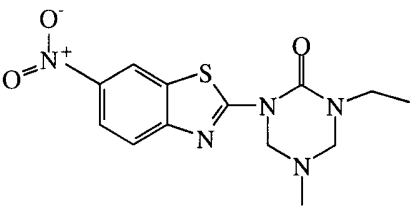
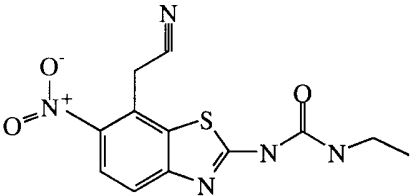
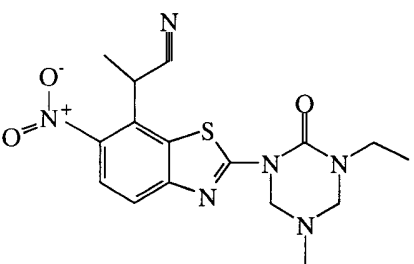
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
76		3	2.58	325
77		3	3.19	354
78	 Хирална	3	2.34	312
79		2	1.87	326
80		2	2.42	324
81		2	2.35	338
82		2	1.56	325
83		2	1.94	326

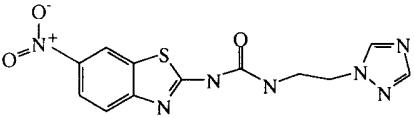
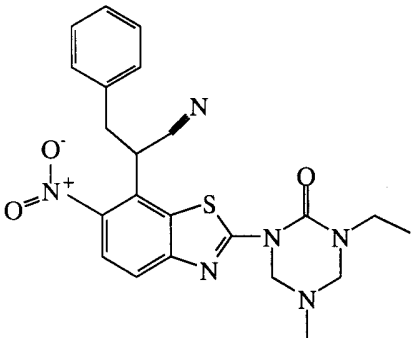
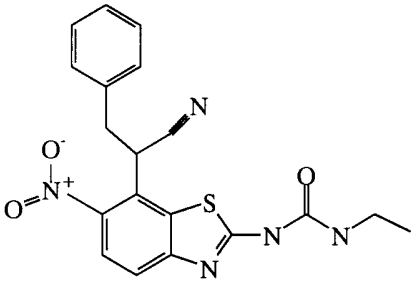
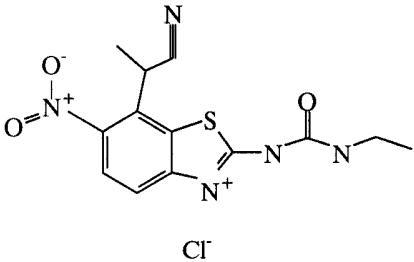
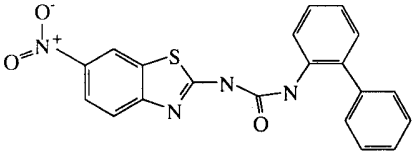
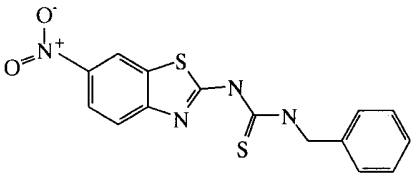
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
84	<p>Хирална</p> 	2	2.18	310
85		2	2.42	343
86	<p>Хирална</p> 	2	2.62	338
87		2	1.98	312
88	<p>Хирална</p> 	2	2.04	296
89	<p>Хирална</p> 	2	2.04	296
90	<p>Хирална</p> 	2	2.01	296
91		2	1.96	296

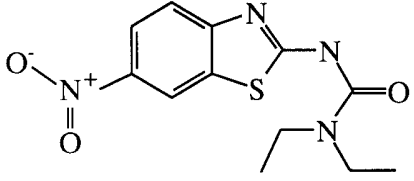
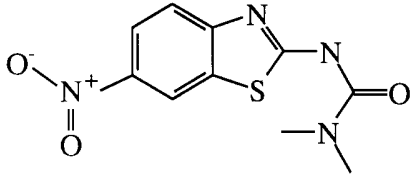
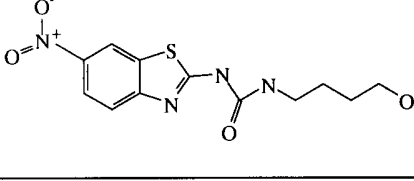
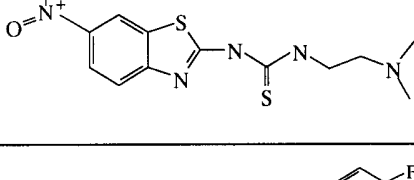
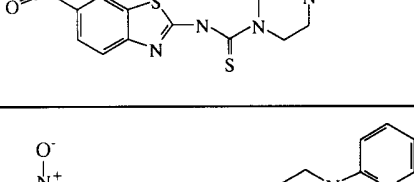
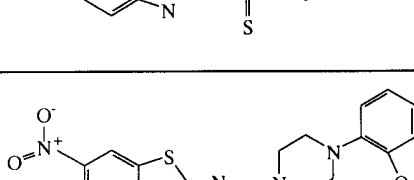
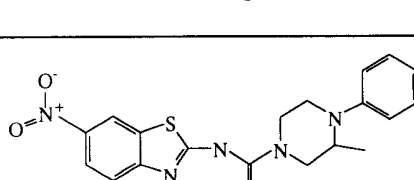
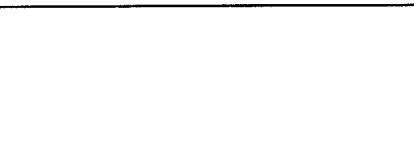
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
92		2	NA	372
93		2	2.76	366
94		2	1.57	311
95		2	2.32	356
96		2	2.19	355
97		2	2.06	309
98		2	2.94	321

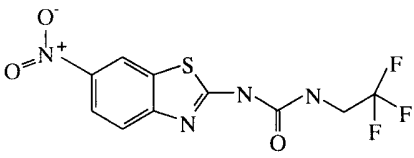
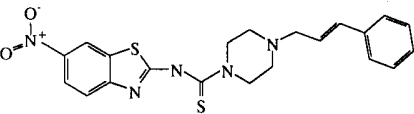
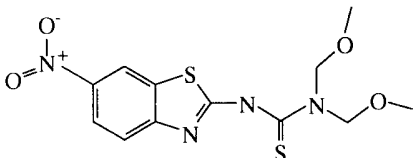
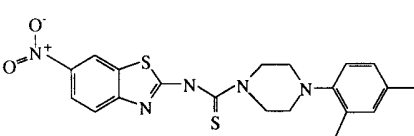
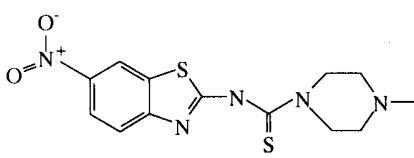
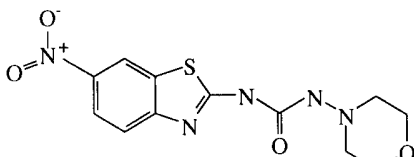
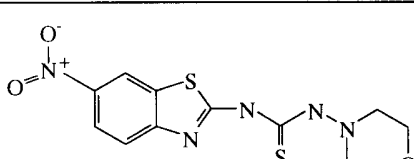
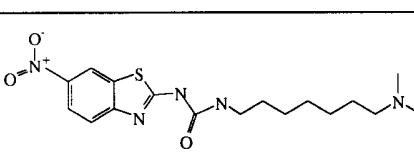


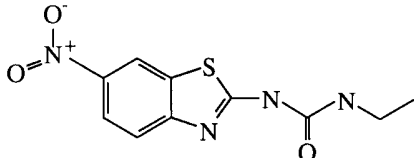
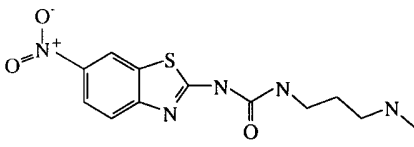
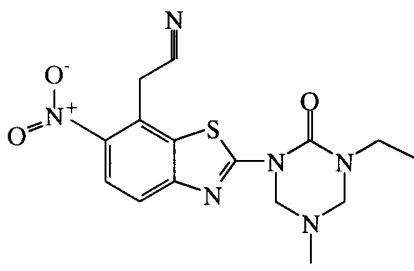
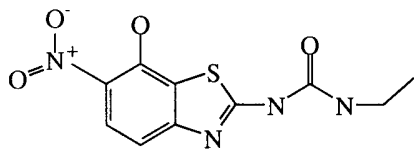
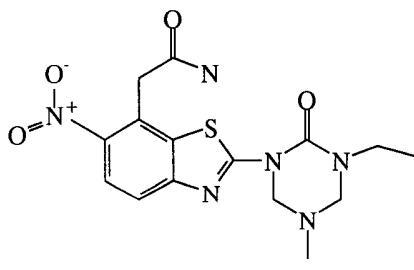
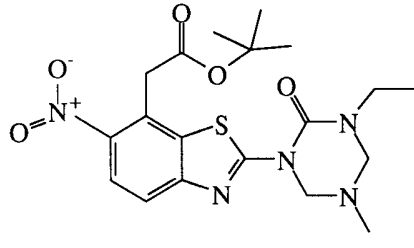
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
99		2	3.67	363.8
100		2	3.08	291
101		2	3.51	371
102		2	2.78	328
103		2	3.22	279
104		2	2.3	296
105		2	2.28	280
106		2	3.54	355

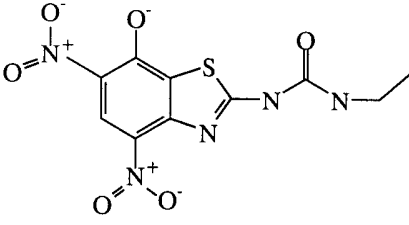
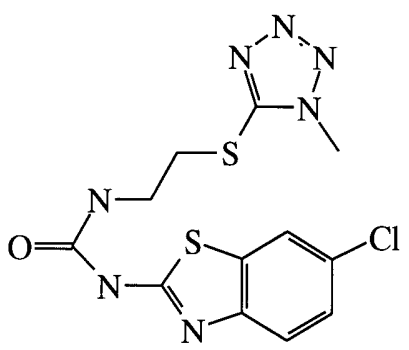
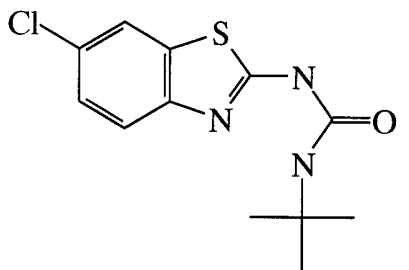
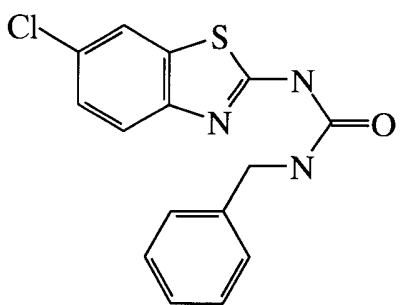
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
107		2	2.21	308
108		2	3.6	363
109		4	3.19	421
110		2	3.6	363
111		4	3.53	322
112		4	2.64	306
113		4	3.2	375

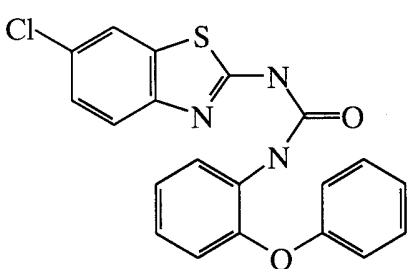
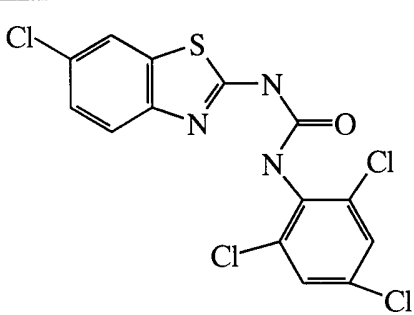
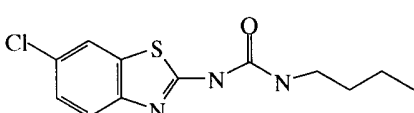
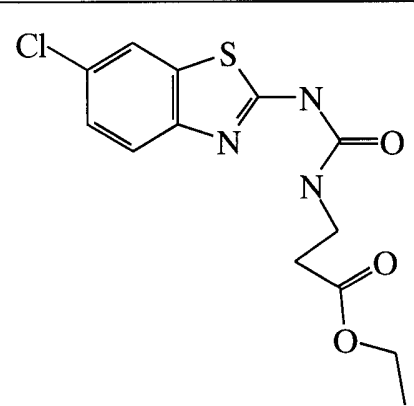
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
114		2	2.45	332
115		4	3.73	451
116		4	3.37	396
117		3A	2.86	319
118		1	3.41	389
119		3	3.18	343

Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
120		2	2.35	251
121		2	2.9	278
122		2	2.12	300
123		3	1.57	326
124		3	7.48	417
125		3	6.72	400
126		3	8.35	429
127		3	8.96	413

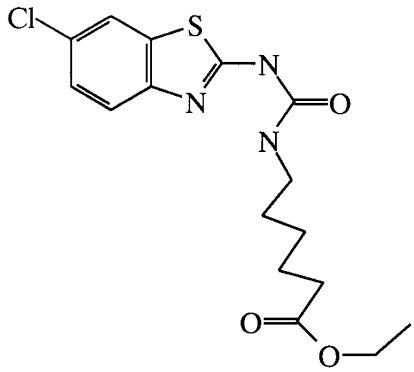
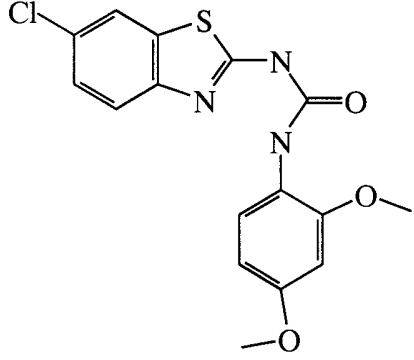
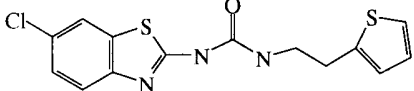
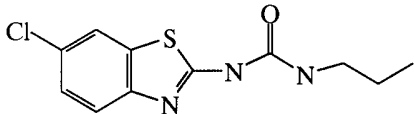
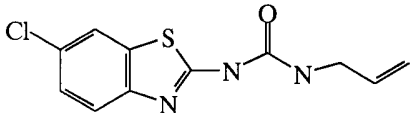
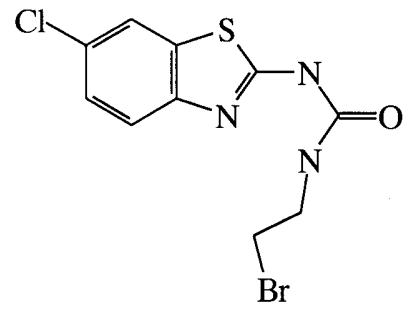
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
128		2	8.32	320
129		3	8.19	439
130		3	7.4	370
131		3	9.5	427
132		3	4.8	337
133		2	6.9	323
134		3	6.6	339
135		2	1.97	380

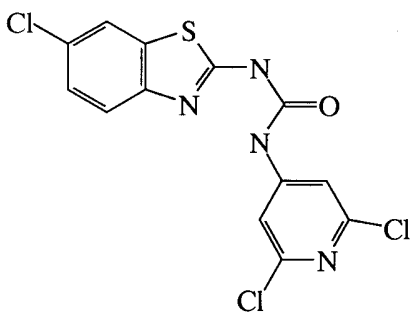
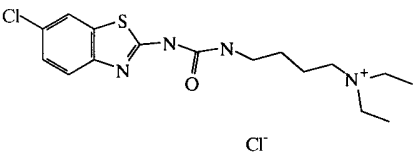
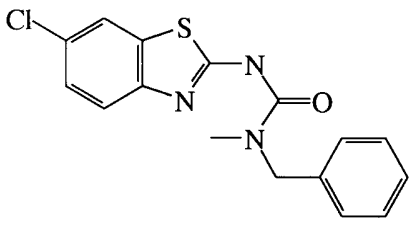
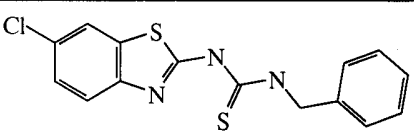
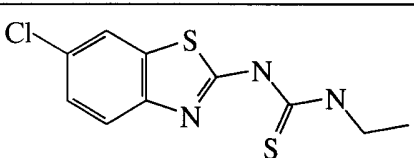
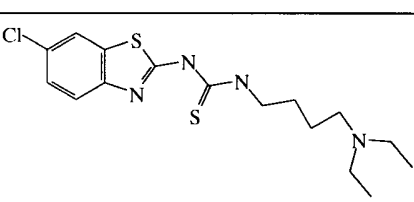
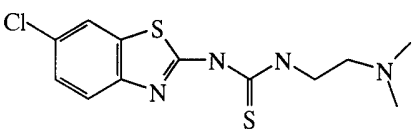
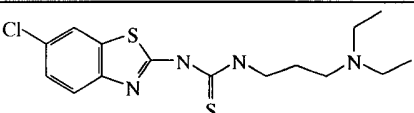
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
136		2	3.22	279
137		2	2.21	308
138		4	3.12	361
139		4	2.7	283
140		4	2.44	379
141		4	3.72	436

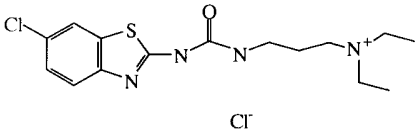
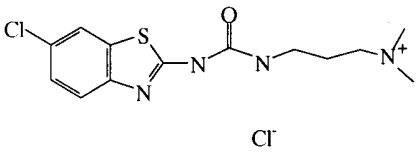
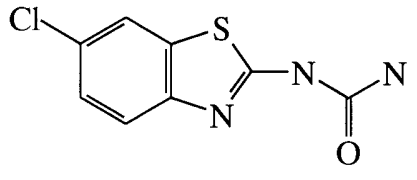
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
142	<p style="text-align: center;"><math>N^+</math></p> 	4	2.13	326
143		1	2.26 2.23	370 370
144		1	2.88	282
145		1	2.92	316

Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
146		1	3.84	396
147		1	3.27	334
148		2	2.81	282
149		2	2.48	326



Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
150		2	2.85	368
151		1	3.14	362
152		1	2.95	336
153		1	2.59	268
154		2	2.48	266
155		2	2.07	254

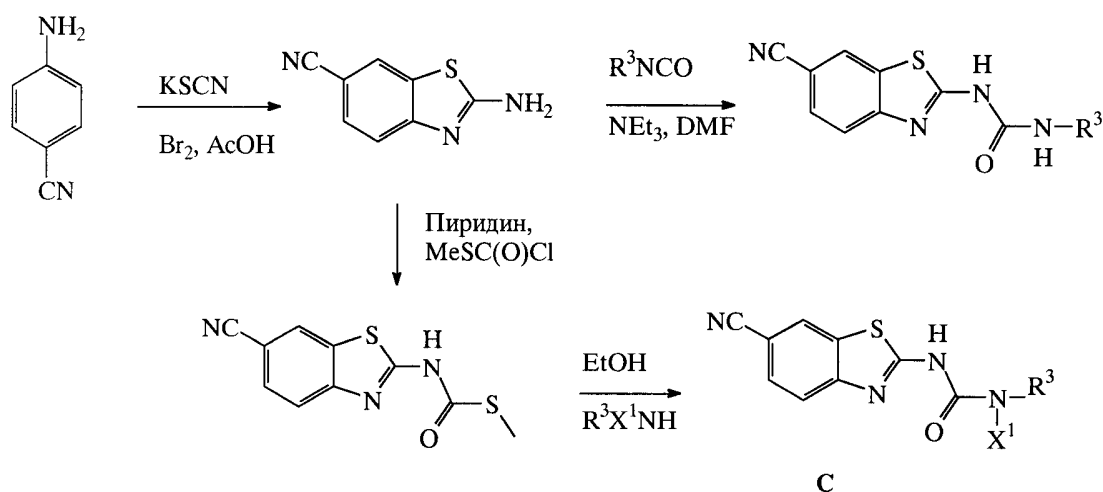
Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
156		1	3.23	372
157		2	2	353
158		2	3.06	329
159		3	3.38	332
160		3	2.91	270
161		3	2.25	369
162		3	2.07	315
163		3	2.04	357

Пример #	Структура	Получен съгласно пример	Аналитична RP-HPLC RT (мин.)	Мас-спект. (m/z)
164		2	1.9	340
165		2	1.7	298
166		2	2.28	227

Забележка: NA = няма данни

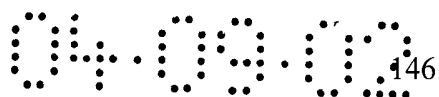
Водородният атом(и) от хидроксилните и аминогрупи не са показани в горните структурни формули, но се допуска, че участват.

#### Схема IV



#### Общо описание на Схема IV

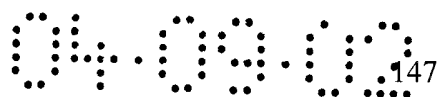
**2-Амино-1,3-бензотиазол-6-карбонитрил:** 4-Аминобензонитрил се разтваря в оцетна киселина (или в слаба протонна киселина) и разтворът се охлажда до около 16-30°C, за предпочитане 16-18°C. Прибавя се калиев тиоцианат и колбата се свързва с делителна



фуния. Делителната фуния се зарежда с бром и оцетна киселина. Полученият тъмен разтвор впоследствие на капки при добро разбъркване се прибавя към бензонитрилния разтвор и се оставя на разбъркване в продължение на около 12-20 часа, за предпочитане около 16 часа. Суспензията се прехвърля във вода и се филтрува. Утайката се измива добре с вода, отново се диспергира в разреден воден разтвор на основа и се филтрува. Утайката се измива отново добре с вода като се получава съединението, посочено в заглавието.

***N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилауреа:** 2-Амино-1,3-бензотиазол-6-карбонитрил се разтваря в полярен непротонен разтворител, за предпочитане диметилформамид. Прибавя се  $R^3NCO$ , последван от алкиламинна база, за предпочитане триетиламин, и разтворът се загрява при добро разбъркване до около 70-90°C, за предпочитане около 80°C. Оставя се на разбъркване в продължение на около 4-8 часа, за предпочитане около 4 часа, след което се охлажда до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум и твърдите вещества се измиват добре с етер. Полученият продукт се пречиства допълнително посредством колонна хроматография и след изсушаване във вакуум се изолира съединението, посочено в заглавието.

**Метилов [(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]метанттиоам:** 2-Амино-1,3-бензотиазол-6-карбонитрил се разтваря в пиридин. Прибавя се метилхлоротиоформат и разтворът се загрява при добро разбъркване до около 50-60°C, за предпочитане около 50°C. Оставя се на разбъркване в продължение на около 8-24 часа, за предпочитане 8 часа, след което се охлажда до стайна температура. Получената суспензия се филтрува и твърдите вещества се измиват добре с вода и се изсушават във вакуум.



**Синтез на Съединение С от Схема IV:** Метиллов [(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]метантиоат се разтваря в алкохол. Прибавя се излишък от подходящия амин,  $R^3X^1NH$ , и разтворът се загрява при добро разбъркване до около 75-85°C, за предпочитане 80°C. Остава се на разбъркване в продължение на около 8-24 часа, за предпочитане 14 часа, след което се охлажда до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум. Веществото може да бъде допълнително пречистено посредством колонна хроматография, давайки желанния продукт.

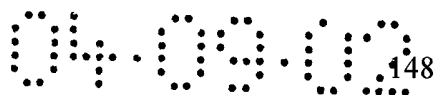
#### Подготовка 1

##### **2-Амино-1,3-бензотиазол-6-карбонитрил**

Два грама 4-аминобензонитрил се разтварят в около 40 mL оцетна киселина и разтворът се охлажда до около 16°C. Прибавят се около 3.3 g калиев тиоцианат и колбата се свързва с делителна фуния. Делителната фуния се зарежда с около 2.7 g бром и около 5 mL оцетна киселина. Полученият тъмен разтвор впоследствие се прибавя на капки при добро разбъркване към бензонитрилния разтвор и се оставя на разбъркване в продължение на около 16 часа. Получената суспензия се излива във вода и се филтрува. Утайката се измива добре с вода, отново се диспергира в разреден воден разтвор на основа и се филтрува. Отново утайката се измива добре с вода. След изсушаване във вакуум се изолират приблизително 2 g от съединението, посочено в заглавието.  $^1H$  NMR 6.8 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 6.9 (br s, 2H), 7.6 (dd, 1H,  $J = 2$  Hz,  $J = 8.7$  Hz), 8.0 (d, 1H,  $J = 2$  Hz), LC/MS 2.34 минути, 174 (M-H<sup>-</sup>), RP-HPLC RT 7.7 минути.

#### Подготовка 2

##### **Метиллов [(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]-метантиоат**



2-Амино-1,3-бензотиазол-6-карбонитрил (1.4 g) се разтваря в около 50 mL пиридин. Прибавят се около 2 g метилхлоротиоформат и разтворът се загрява при добро разбъркване до около 50°C. Остава се на разбъркване в продължение на около 8 часа, след което се охлажда до стайна температура. Получената суспензия се филтрува и твърдите вещества се измиват добре с вода. След изсушаване във вакуум се изолират около 1.2 g от съединението, посочено в заглавието.  $^1\text{H}$  NMR 2.4 (s, 3H), 7.8 (m, 2H), 8.5 (s, 1H), 13.2 (br s, 1H), LC/MS 2.92 минути, 250 ( $\text{MH}^+$ ), 248 (M-H).

#### Апаратура за Примери 166-197:

LC/MS- условия на пречистване:

Колона: Hypersil<sup>®</sup>BDS, C18, 5  $\mu$ , 100 x 21.2 mm (Hypersil Inc., Нидхам, Масачузет)

Градиент: Обикновено от 100% pH 4.5 50mM  $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{H}_2\text{O}$  до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в продължение на 8.5 минути, но варира в зависимост от желаното разделяне.

Дебит: 25 mL/мин

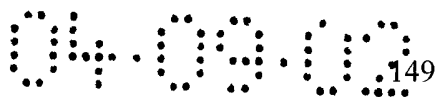
$^1\text{H}$  NMR спектър: Записан на спектрометър Bruker 400 MHz в деутериран диметилсулфоксид с използване на тетраметилсилан (0.00 ppm) като вътрешен стандарт.

Условия на течната хроматография (аналитичен ход):

Колона: PECOSPHERE, C18, 3  $\mu$ m, 33 x 4.6 mm (Perkin Elmer, Норуолк, Кънектикът)

Градиент: От 100% pH 4.5 50 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{H}_2\text{O}$  до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в продължение на 4.5 минути

Дебит: 3.5 mL/мин.



### Пример 167-169

#### *N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилауреа

2-Амино-1,3-бензотиазол-6-карбонитрил (0.2 g) се разтваря в около 5 mL диметилформаид. Прибавят се около 0.2 mL етилизоцианат, последвани от около 0.3 mL триетиламин и разтворът се загрява до около 80°C при добро разбъркване. Разтворът се оставя на разбъркване в продължение на около 4 часа, след което се охлажда до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум и твърдите вещества се измиват добре с етер. Веществото се пречиства допълнително посредством колонна хроматография и след изсушаване във вакуум се изолират около 0.14 g.  $^1\text{H}$  NMR 1.1 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 3.2 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.4 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), LC/MS 2.54 минути, 247 (MH<sup>+</sup>), 245 (M-H<sup>-</sup>), lab RP-HPLC RT 7.8 минути.

Примери 168 и 169 са синтезирани съгласно метода за синтез на Пример 167 с използване на подходящото изходно съединение.

Пример 168: *N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-[(1*S*)-1-фенил-етил]уреа:  $^1\text{H}$  NMR 1.4 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 4.9 (m, 1H), 7.3 (m, 6H), 7.7 (br s, 2H), 8.4 (s, 1H), 10.8 (br s, 1H), LC/MS 3.32 минути, 323 (MH<sup>+</sup>), 321 (M-H<sup>-</sup>).

Пример 169: *N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-[(1*R*)-1-фенил-етил]уреа:  $^1\text{H}$  NMR 1.4 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 4.9 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.36 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 7.7 (m, 2H), 8.4 (s, 1H), 10.8 (br s, 1H), LC/MS 3.30 минути, 321 (M-H<sup>-</sup>).

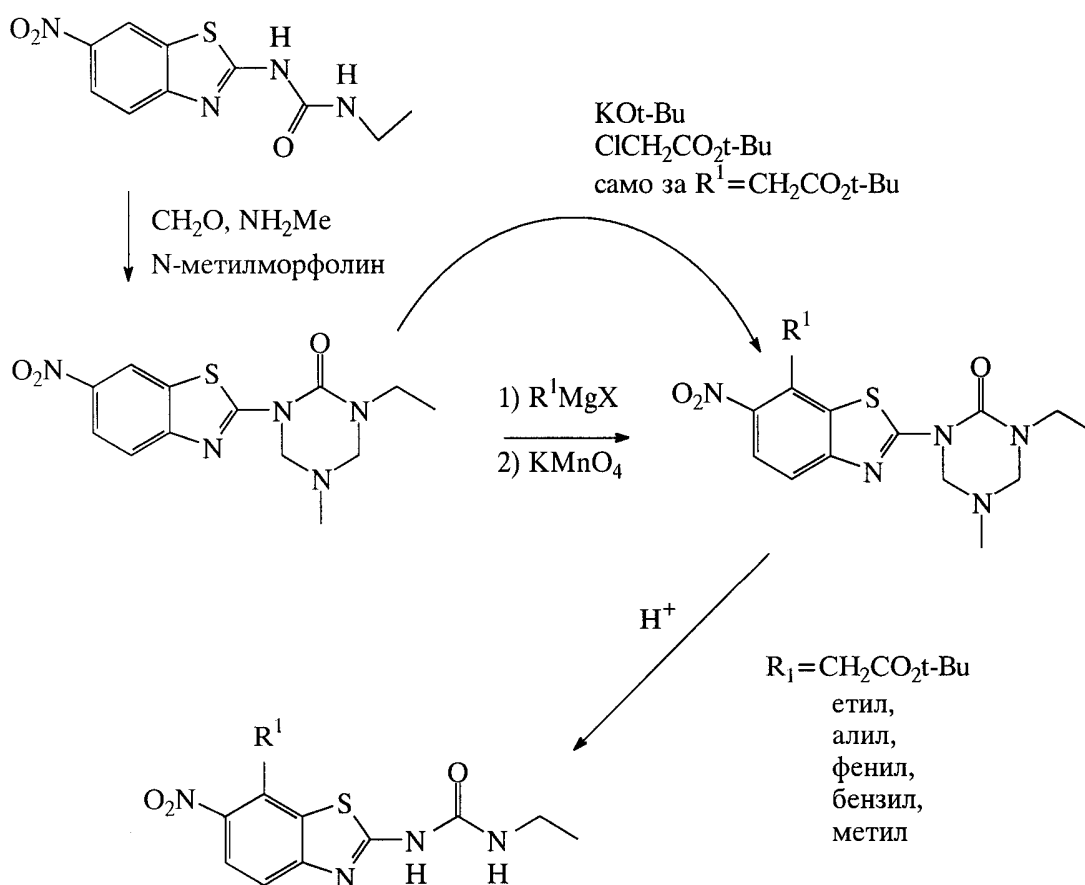
### Примери 170-171

Следващите примери са синтезирани съгласно общия метод за получаване на съединение С от Схема IV с използване на подходящия амин.

Пример 170: *N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-(4-пиридилметил)уреа:  $^1\text{H NMR}$  4.4 (d, 2H,  $J = 6$  Hz), 7.31 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 7.4 (br s, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.52 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 11.3 (br s, 1H), LC/MS 2.44 минути 310 ( $\text{MH}^+$ ), 308 ( $\text{M-H}^-$ ).

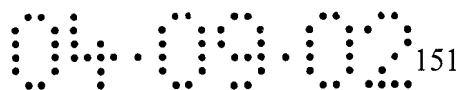
Пример 171: *N*-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-(3-пиридилметил)уреа:  $^1\text{H NMR}$  4.4 (d, 2H,  $J = 5.9$  Hz), 7.38 (m, 2H), 7.8 (m, 3H), 8.46 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 11.1 (br s, 1H), LC/MS 2.46 минути, 310 ( $\text{MH}^+$ ), 308 ( $\text{M-H}^-$ ).

### Схема V



Общ метод за синтез на 1-етил-5-метил-3-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-1,3,5-триазинан-2-он: *N*-Етил-*N'*-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)уреа се суспендира в смес алкохол/вода, за

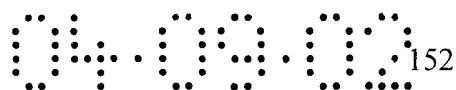




предпочитане 1:1 EtOH/H<sub>2</sub>O при стайна температура. Прибавя се 37% воден разтвор на формалдехид, последван от 2М разтвор на MeNH<sub>2</sub> в MeOH и след това около 2 молеквивалента N-метилморфолин. Разтворът се затопля до около 70-85°C, за предпочитане 80°C, след което се оставя на разбъркване в продължение на около 4-24 часа, за предпочитане 4 часа. След това суспензията се охлажда до стайна температура, филтрува се и измива добре с вода, изсушава се и се изолира съединението, посочено в заглавието.

#### **Общ метод за гринярово присъединяване:**

Гриняровият синтез може да бъде осъществен практически съгласно метода на Bartoli, JOC, (1980), 45, 522-524. Например, 1-етил-5-метил-3-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-1,3,5-триазинан-2-он се суспендира в инертен разтворител като етер, за предпочитане тетраhydroфуран. Получената суспензия се охлажда до около 0-5°C, за предпочитане 0°C. Към суспензията на капки се прибавят около 2 моларни еквивалента от подходящия гриняров реактив. След като завърши прибавянето разтворът се разбърква в продължение на около 5 минути при около 0-30°C. След това на капки при около 0-5°C, за предпочитане 0°C, се прибавят около 0.66 молеквивалента KMnO<sub>4</sub>, разтворен в 1:1 ацетон/вода,. Разтворът се оставя на разбъркване до стайна температура. Суровата реакционна смес се разрежда с вода и желания продукт се екстрахира с метиленхлорид. Смесените органични слоеве се изсушават над магнезиев сулфат и впоследствие разтворителят се отстранява във вакуум. Веществото може да бъде допълнително пречистено посредством хроматография и след това изсушено във вакуум.



### Подготовка 3

#### **1-Етил-5-метил-3-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-1,3,5-триазинан-2-он**

*N*-Етил-*N'*-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)уреа (2.8 g) се суспендира в около 100 mL 1:1 EtOH/H<sub>2</sub>O при стайна температура. Прибавят се около 8 mL 37% воден разтвор на формалдехид, последвани от прибавяне на около 15 mL 2M разтвор на MeNH<sub>2</sub> в MeOH и след тях на около 2.2 mL *N*-метилморфолин. Разтворът се затопля до около 80°C, след което се оставя на разбъркване в продължение на около 16 часа. Суспензията се охлажда до стайна температура, филтрува се и се измива добре с вода. След изсушаване във вакуум се изолират около 3.2 g. <sup>1</sup>H NMR 1.13 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.55 (s, 3H), 3.38 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.39 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.81 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.22 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, J = 8.9 Hz), 8.95 (d, 1H, J = 2.4 Hz) LC/MS = 3.33 минути, 322 (MH<sup>+</sup>), 320 (M-H<sup>-</sup>).

### Примери 172-177

Следващите примери са синтезирани съгласно горното описание с използване на отбелязания гриняров реактив.

#### Пример 172: **1-Етил-3-(7-етил-6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-5-метил-1,3,5-триазинан-2-он**

Гриняров реактив = EtMgBr в Et<sub>2</sub>O; <sup>1</sup>H NMR 1.13 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.33 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.55 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.4 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.68 (d, 1H, J = 8.84 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 8.83 Hz), LC/MS 3.61 минути, 351 (MH<sup>+</sup>), 349 (M-H<sup>-</sup>).

#### Пример 173: **1-(7-Алил-6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-етил-5-метил-1,3,5-триазинан-2-он**



Гриняров реактив = Алил-MgBr в тетраhydroфуран;  $^1\text{H}$  NMR 1.12 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 2.54 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.82 (d, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 4.4 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.06 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 5.1 (s, 2H), 6.02 (m, 2H), 7.72 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 8.06 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), LC/MS 3.6 минути, 362 ( $\text{MH}^+$ ), 361 (M-H).

Пример 174: **1-Етил-5-метил-3-(6-нитро-7-фенил-1,3-бензотиазол-2-ил)-1,3,5-триазиан-2-он**

Гриняров реактив = Фенил-MgCl в тетраhydroфуран; LC/MS 2.77 минути, 398 ( $\text{MH}^+$ ).

Пример 175: **1-(7-Бензил-6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-етил-5-метил-1,3,5-триазиан-2-он**

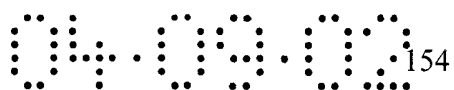
Гриняров реактив = Бензил-MgCl в тетраhydroфуран;  $^1\text{H}$  NMR 1.09 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 2.52 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.76 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 8.09 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), LC/MS 3.81 минути, 412 ( $\text{MH}^+$ ).

Пример 176: **1-Етил-3-(7-метил-6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-5-метил-1,3,5-триазиан-2-он**

Гриняров реактив = MeMgCl в тетраhydroфуран;  $^1\text{H}$  NMR 1.13 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.61 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 8.05 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), LC/MS 3.36 минути, 336 ( $\text{MH}^+$ ), 335 (M-H).

Пример 177: **трет-Бутил 2-(2-(3-етил-5-метил-2-оксо-1,3,5-триазиан-1-ил)-6-нитро-1,3-бензотиазол-7-ил)-ацетат**

1-Етил-5-метил-3-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-1,3,5-триазиан-2-он (0.05 g) се разтваря в около 25 mL диметилформаид. Разтворът се охлажда до около  $-40^\circ\text{C}$ . На капки се прибавят около 0.24 mL трет-бутилхлороацетат. След това на



капки се въвеждат около 1.5 mL KO-*трет*-Ви в тетраhydroфуран (1M). След като завърши прибавянето, разтворът се разбърква при около -40 до -50°C в продължение на около 3 часа. Прибавят се около 2 mL наситен разтвор на амониев хлорид и разтворът се затопля до стайна температура. Суровата реакционна смес се разрежда с вода и продуктът се екстрахира с етилацетат. Смесените органични слоеве се изсушават над магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява във вакуум. Веществото се пречиства допълнително посредством хроматография и след това се изсушава във вакуум.  $^1\text{H}$  NMR 1.1 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.23 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.4 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.7 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.1 (d, 1H, J = 8.8 Hz), LC/MS 3.72 минути, 436 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Общ метод за хидролиза на уреа-защитна група

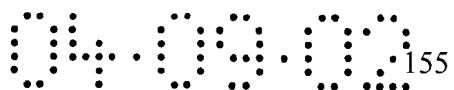
Подходящият 7-заместен 1-етил-5-метил-3-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-1,3,5-триазинан-2-он се разтваря в излишък от протонна киселина (като трифлуорооцетна киселина или воден HCl) и се разбърква при стайна температура до пълно разтваряне. След неутрализация продуктите или се филтруват и измиват с вода или се екстрахират с метиленхлорид и след това се изсушават. Продуктите допълнително се пречистват посредством хроматография и се изсушават във вакуум.

#### Примери 178-183

Следващите примери са синтезирани съгласно горното описание на общ метод за хидролиза.

#### Пример 178: *трет*-Бутил 2-(2-[(етиламино)карбонил]амино-6-нитро-1,3-бензотиазол-7-ил)ацетат

$^1\text{H}$  NMR 1.1 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.4 (s, 9H), 3.2 (m, 2H), 4.1 (s, 2H), 6.9 (br s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 11.25 (br s, 1H), LC/MS 3.32 минути, 381 ( $\text{MH}^+$ ).



Пример 179: ***N*-Этил-*N'*-(7-этил-6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)уреа**

$^1\text{H}$  NMR 1.1 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.3 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz), 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 7.0 (br s, 1H), 7.59 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 8.01 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 11.35 (br s, 1H), LC/MS 3.13 минуты, 295 ( $\text{MH}^+$ ), 293 (M-H).

Пример 180: ***N*-Алил-6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-этилуреа**

$^1\text{H}$  NMR 1.1 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 3.2 (m, 2H), 3.82 (d, 2H,  $J = 6$  Hz), 5.06 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 5.12 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz), 6.0 (m, 1H), 6.8 (br s, 1H), 7.65 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 8.06 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 11.17 (brs, 1H), LC/MS 3.04 минуты, 307 ( $\text{MH}^+$ ), 305 (M-H).

Пример 181: ***N*-(7-Бензил-6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-этилуреа**

$^1\text{H}$  NMR 1.07 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 3.15 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.77 (br s, 1H), 7.11-7.29 (m, 5H), 7.69 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 8.09 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 11.15 (br s, 1H), LC/MS 3.44 минуты, 357 ( $\text{MH}^+$ ), 355 (M-H).

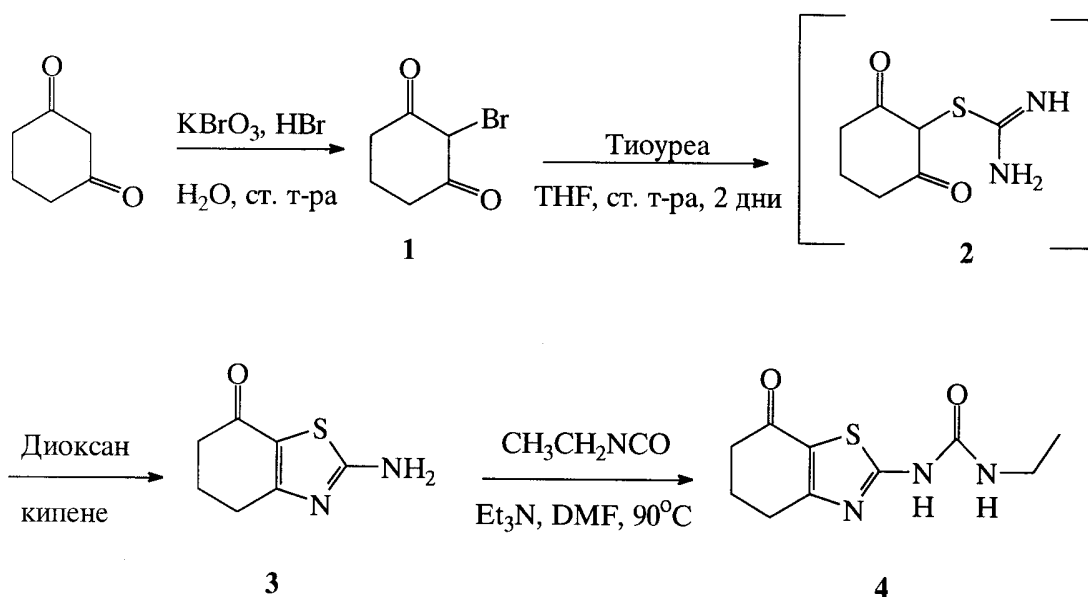
Пример 182: ***N*-Этил-*N'*-(6-нитро-7-фенил-1,3-бензотиазол-2-ил)-уреа**

LC/MS 2.51 минуты, 341 ( $\text{MH}^+$ ), 343 (M-H).

Пример 183: ***N*-Этил-*N'*-(7-метил-6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-уреа**

$^1\text{H}$  NMR, 1.1 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 2.73 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 8.05 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 11.15 (br s, 1H), LC/MS 2.85 минуты, 281 ( $\text{MH}^+$ ), 279 (M-H).

## Схема VI

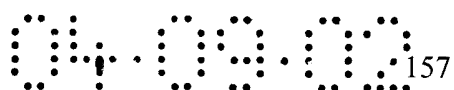


## Подготовка 4

**2-Бромо-1,3-циклохексадион (1).** Към разтвор на 1,3-циклохексадион (1.15 g, 10.0 mmol, 97% чистота) и 48% HBr (воден разтвор) (1.5 mL, 13.3 mmol, 1.33 екв.) в H<sub>2</sub>O (10 mL) при около 20°C на капки за около 10 минути се прибавя топъл разтвор на KBrO<sub>3</sub> (0.55 g, 3.30 mmol, 0.33 екв.) в H<sub>2</sub>O (10 mL). Важно е разтворът на KBrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O да се държи при около 35°C с цел да се поддържа разтворена калиевата сол. При прибавянето реакционната смес се затопля и се разбърква при около 20°C в продължение на около 15 минути. Утайката се отделя чрез филтруване и се измива с H<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). Твърдото вещество се изсушава във вакуум, давайки 1.68 g (88%) от съединението 1, което се използва в следващия синтез без допълнително пречистване. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.52 (br s, 1H), 2.62 (m, 4H, CH<sub>2</sub>) 2.03 (p, 2H, J = 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>).

## Подготовка 5

**2-Амино-7-оксо-4,5,6,7-тетрахидробензотиазол (3).** Суспензия от 2-бромо-1,3-циклохексадион 1 (15.44 g, 80.8 mmol) и тиоуреа (6.15 g,



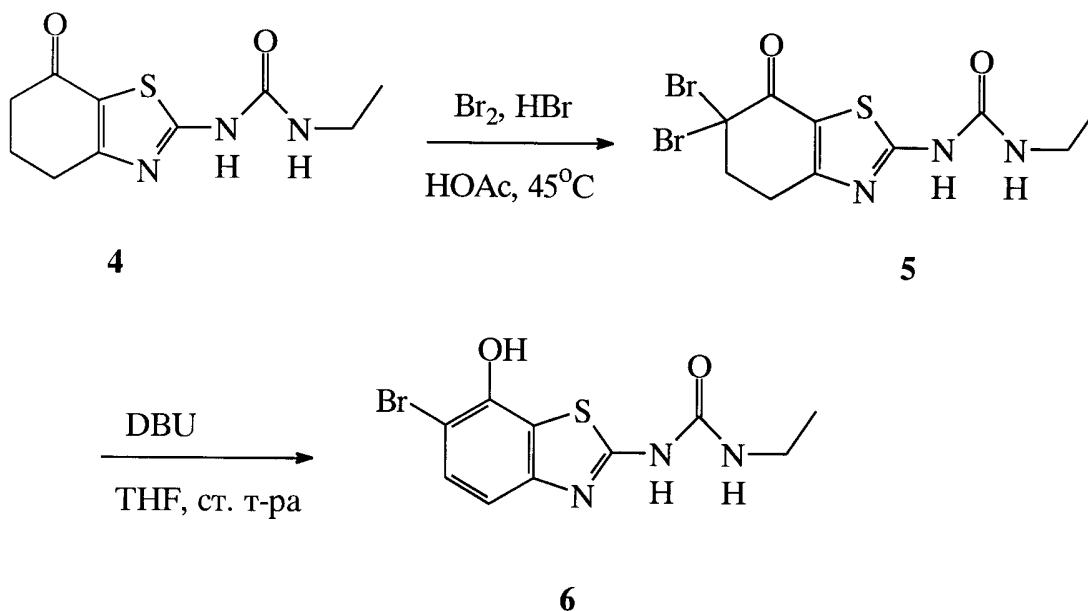
80.8 mmol, 1.0 екв.) в безводен тетраhydroфуран (120 mL) се разбърква при около 20°C в продължение на около 2 дни. Изчезването на **1** и появата на **2** могат да се видят при тънкослойната хроматография (TLC). Сместа се концентрира и се прибавя безводен диоксан (120 mL). Реакционната смес се загрява при около 110°C в продължение на около 1 ден. Охлажда се и утайката се отделя чрез филтруване и се измива с тетраhydroфуран (2 x 150 mL). Твърдото вещество се разтваря в H<sub>2</sub>O (100 mL) и се неутрализира с наситен разтвор на NaHCO<sub>3</sub>, при което се получава утайка. Утайката се изолира и прекристализира в MeOH, давайки 7.93 g (58%) **3**. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 8.10 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.67 (t, 2H, J = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>) 2.36 (t, 2H, J = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.99 (p, 2H, J = 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>); температура на топене 259.3-262.5°C (разлагане).

#### Подготовка б

**1-(7-Оксо-4,5,6,7-тетраhydro-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (4).** Разтвор на 2-амино-7-оксо-4,5,6,7-тетраhydro-бензотиазола **3** (11.56 g, 68.7 mmol) в безводен диметилформаид (200 mL) се третира с триетиламин (19.2 mL, 137 mmol, 2.0 екв.) и етилизоцианат (10.9 mL, 137 mmol, 2.0 екв.). Реакционната смес се загрява с разбъркване при около 90°C в продължение на около 3 часа. Диметилформаидният разтворител се отдестилира при понижено налягане. Получава се леплив кафяв остатък. Третирането с Et<sub>2</sub>O (100 mL) дава утайка, която се отделя чрез филтруване и се измива с по-голямо количество Et<sub>2</sub>O (50 mL). Полученото светлокафяво твърдо вещество се изсушава във вакуум, давайки 13.97 g (85%) от съединение **4**, което се използва в следващия синтез без допълнително пречистване. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 10.95 (br s, 1H, NH), 6.66 (br s, 1H, NH), 3.16 (p, 2H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.79 (t, 2H, J = 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.45 (t, 2H, J = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.05 (p, 2H, J = 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>),

1.07 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>); LC/MS 240 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC RT 2.27 минути.

Схема VII



Подготовка 7

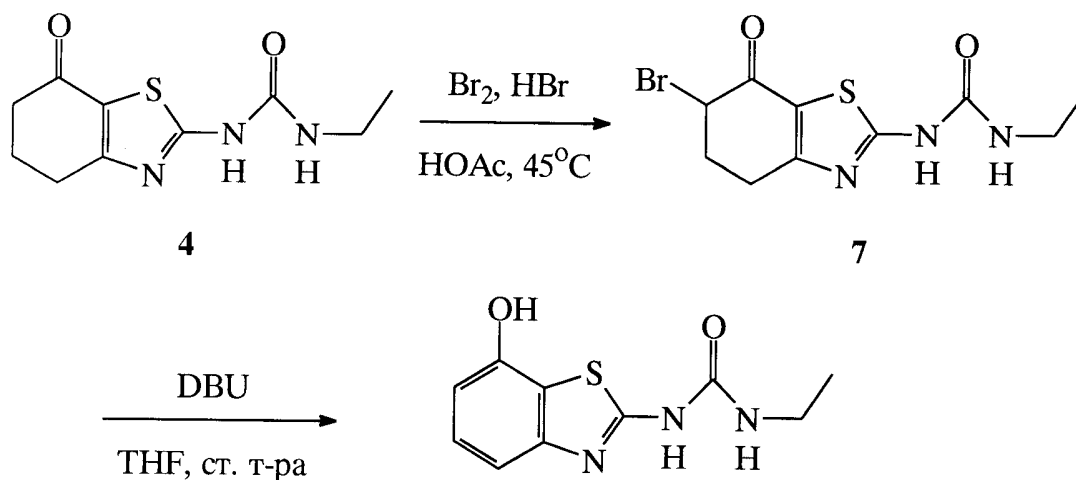
**1-(6,6-Дибромо-7-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (5).** Разтвор на 1-(7-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-2-бензотиазолил)-3-етилуреа **4** (5.00 g, 20.9 mmol), 48% HBr (воден разтвор) (1.20 mL, 2.09 mmol, 0.1 екв.) и AcOH (45 mL) се третира на капки при разбъркване с разтвор на Br<sub>2</sub> (2.21 mL, 42.8 mmol, 2.05 екв.) в AcOH (5 mL). Реакционната смес се загрява със разбъркване при около 45°C в продължение на около 16 часа с хладник в горната част на реакционната колба. Получава се оранжево оцветена суспензия. Твърдото вещество се отделя чрез филтруване и се измива с Et<sub>2</sub>O (20 mL), толуен (50 mL) и Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). След изсушаване във вакуум се получават 7.78 g (94%) от съединение **5**. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 11.35 (br s, 1H, NH), 6.78 (br s, 1H, NH), 3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.12 (t, 2H, J = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.91 (t, 2H, J = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>) 1.08 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>); LC/MS 396 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC RT 3.04 минути.



## Пример 184

**1-(6-Бromo-7-хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (6).** Суспензия от 1-(6,6-дибромо-7-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-2-бензотиазолил)-3-етилуреа **5** (7.78 g, 19.6 mmol) в тетраhydroфуран (50 mL) се третира на капки при около 20°C с диазабицикло[5.4.0]ундецен (DBU, 8.79 mL, 58.8 mmol, 3.0 екв.). Получава се тъмнозелена суспензия, като при прибавянето на DBU се отделя топлина. Суспензията се разбърква в продължение на около 18 часа при около 20°C. Реакционната смес се концентрира и остатъкът се третира с наситен воден разтвор на NH<sub>4</sub>Cl до неутрална реакция. Получава се светлокафява утайка. Последната се отделя чрез филтруване и се измива с H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL), малко количество MeOH и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и накрая се изсушава във вакуум, давайки 4.83 g (78%) от желаното съединение **6**. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 10.68 (br s, 1H, NH), 7.43 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 7.08 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 6.70 (br s, 1H, NH), 3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.09 (t, 3H, J=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>). LC/MS 316 (MH<sup>+</sup>), RP-HPLC RT 2.80 минути.

## Схема VIII





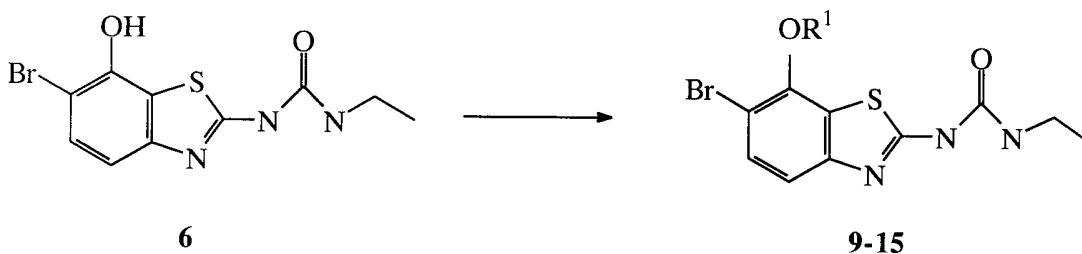
### Подготовка 8

**1-(6-Бромо-7-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (7).** Разтвор на 1-(7-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-2-бензотиазолил)-3-етилуреа **4** (1.00 g, 4.18 mmol) и 48% HBr (воден разтвор) (0.24 mL, 2.09 mmol, 0.5 екв.) в AcOH (18 mL) се третира при разбъркване на капки с разтвор на Br<sub>2</sub> (0.23 mL, 4.39 mmol, 1.05 екв.) в AcOH (1 mL). Реакционната смес се загрява със разбъркване в продължение на около 16 часа при около 45°C с хладник в горната част на реакционната колба. Получава се оранжево оцветена суспензия. Твърдото вещество се отделя чрез филтруване и се измива с AcOH (5 mL), толуен (2 x 3 mL) и Et<sub>2</sub>O (2 x 5 mL). След изсушаване във вакуум се получават 1.11 g (83%) от желаното съединение **7**. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 11.15 (br s, 1H, NH), 6.73 (br s, 1H, NH), 4.87 (t, 1H, J = 4.6 Hz, CH), 3.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) 2.87 (dd, 2H, J = 7.2, 4.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.61-2.54 (m, 1H, CH<sub>2</sub>) 2.39-2.33 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.08 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>); LC/MS 318 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC RT 2.68 минути.

### Подготовка 9

**1-(7-Хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (8).** Към суспензия от 1-(6-бромо-7-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-2-бензотиазолил)-3-етилуреа **5** (0.100 g, 0.314 mmol) в тетраhydroфуран (1.0 mL) на капки при около 20°C се прибавя DBU (0.141 mL, 0.94 mmol, 3 екв.). Получава се тъмнозелена суспензия, като при прибавянето на DBU се отделя топлина. Суспензията се разбърква в продължение на около 18 часа при около 20°C. Реакционната смес се концентрира и се разтваря в диметилформамид (2 mL). Пречистването с LC/MS дава 0.024 g (32%) от желаното съединение **8**. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 10.54 (br s, 1H, NH), 7.17-7.07 (m, 2H, ArH), 6.63 (d, 1H, J = 6.9 Hz, ArH), 6.70 (br s,

1H, NH), 3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.09 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>). LC/MS 238 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC RT 2.26 минути.



	Съединение	R <sup>1</sup>
Пример 185	9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -
Пример 186	10	CH <sub>3</sub> -
Пример 187	11	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-
Пример 188	12	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
Пример 189	13	p-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -
Пример 190	14	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -
Пример 191	15	NH <sub>2</sub> COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -

**Общ метод за получаване на 1-(6-бромо-7-алкокси-2-бензотиазолил)-3-етилурейни съединения 9-13.** Смес от 1-(6-бромо-7-хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа **6** и калиев карбонат (1.05 екв.) в безводен диметилформаид се разбърква при около 20°C в продължение на около 0.5 часа и се охлажда до около 0°C. Сместа се третира с алкилхалогенид (1.0 екв.) и се разбърква в продължение на около 16 часа при около 0 - 85°C. Към реакционната смес се прибавя метанол. Твърдото вещество се отделя чрез филтруване и се измива с метанол. Разтворителят се изпарява и остатъкът се разтваря в диметилформаид. Суровият реакционен разтвор се пречиства посредством препаративна LC/MS, давайки чистия желан продукт.



### Пример 185

**1-(6-Бромо-7-бензилокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (9).** Смесь от 1-(6-бромо-7-гидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа **6** (0.050 g, 0.16 mmol) и калиев карбонат (0.023 g, 0.17 mmol, 1.05 экв.) в безводен диметилформамид (1.6 mL) се разбърква при около 20°C в продължение на около 0.5 часа и се охлажда до около 0°C. Реакционната смес се третира с бензилбромид (0.019 mL, 0.16 mmol, 1.0 экв.) и се разбърква в продължение на около 16 часа при около 0°C. Към реакционната смес се прибавя метанол (10 mL). Твърдото вещество се отделя чрез филтруване и се изплаква с метанол (3 mL). Растворителят се изпарява и остатъкът се разтваря в диметилформамид (2 mL). Суровият реакционен разтвор се пречиства посредством LC/MS, давайки 0.029 g (45%) от желаното съединение **9**.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.86 (br s, 1H, NH), 7.59-7.34 (m, 7H, ArH), 6.72 (br s, 1H, NH), 5.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.09 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>); LC/MS 406 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC RT 3.8 минути.

### Пример 186

**1-(6-Бромо-7-метокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (10).** Смесь от 1-(6-бромо-7-гидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа **6**, калиев карбонат и йодометан в диметилформамид се привежда във взаимодействие, давайки 0.0034 g (2%) от желаното съединение **10**.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.88 (br s, 1H, NH), 7.55 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 7.33 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 6.82 (br s, 1H, NH), 3.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.09 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>); LC/MS 330 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC RT 3.04 минути.

### Пример 187

**1-(6-Бромо-7-изопропокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (11).** Смесь от 1-(6-бромо-7-гидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа **6**, калиев



карбонат и 2-бромпропан в диметилформаид се привежда във взаимодействие, давайки 0.046 g (81%) от желаното съединение **11**.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  10.83 (br s, 1H, NH), 7.55 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 7.31 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, ArH), 6.71 (br s, 1H, NH), 4.69 (hept, 1H,  $J = 6.0$  Hz, CH), 3.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.32 (d, 6H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.09 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); LC/MS 358 ( $\text{MH}^+$ ); RP-HPLC RT 3.42 минути.

#### Пример 188

**1-(6-Бromo-7-(2-(2-метоксиетокси)етокси)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (12)**. Смес от 1-(6-бromo-7-хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа **6**, калиев карбонат и 2-(2-метоксиетокси)етилбромид в диметилформаид се привежда във взаимодействие, давайки 0.026 g (39%) от желаното съединение **12**.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  10.65 (br s, 1H, NH), 7.54 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 7.32 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, ArH), 6.73 (br s, 1H, NH), 4.24 (d, 2H,  $J = 4.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.76 (d, 2H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.61 (dd, 2H,  $J = 6.0, 5.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.48 (dd, 2H,  $J = 6.0, 5.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.26 (s, 3H  $\text{CH}_3$ ), 3.19 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.09 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); LC/MS 418 ( $\text{MH}^+$ ); RP-HPLC RT 2.95 минути.

#### Пример 189

**1-(6-Бromo-7-(4-флуоро-бензилокси)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, (13)**. Смес от 1-(6-бromo-7-хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа **6**, калиев карбонат и *p*-флуоробензилбромид в диметилформаид се привежда във взаимодействие, давайки 0.013 g (19%) от желаното съединение **13**.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.08 (t, 3H,  $J = 8$  Hz  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) 5.16 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 6.73 (br s, 1H, NH), 7.26 (dd, 2H,  $J = 4, 4$  Hz, ArH), 7.36 (d, 1H,  $J = 8$  Hz, ArH), 7.56 (d, 1H,  $J = 4$  Hz, ArH), 7.58 (d, 2H,  $J = 4$  Hz, ArH), 10.89 (br s, 1H, NH). HPLC, време на задържане 3.61 минути.



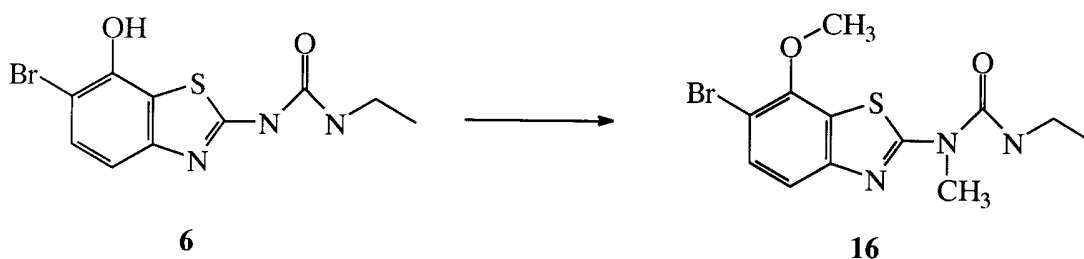
#### Пример 190

**1-(6-Бромо-7-трифлуорометансулфонил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (14).** Към разтвор на 1-(6-бромо-7-хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (50 mg, 0.158 mmol) в пиридин (1 mL) през около 45 минути се прибавят 3 порции  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$  (29  $\mu\text{L}$ , 0.174 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на около 3 часа при около 35°C. Разтворителят се изпарява. Суровото вещество се пречиства посредством LC/MS, давайки 23 mg (32%) чисто съединение 14.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.09 (t, 3H,  $J = 8\text{Hz}$   $\text{CH}_3$ ), 3.19 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.79 (br s, 1H, NH), 7.67 (d, 1H,  $J = 12\text{Hz}$ , ArH), 7.80 (d, 1H,  $J = 8\text{ Hz}$ , ArH), 11.20 (br s, 1H, NH). HPLC, време на задържане 3.58 минути.

#### Пример 191

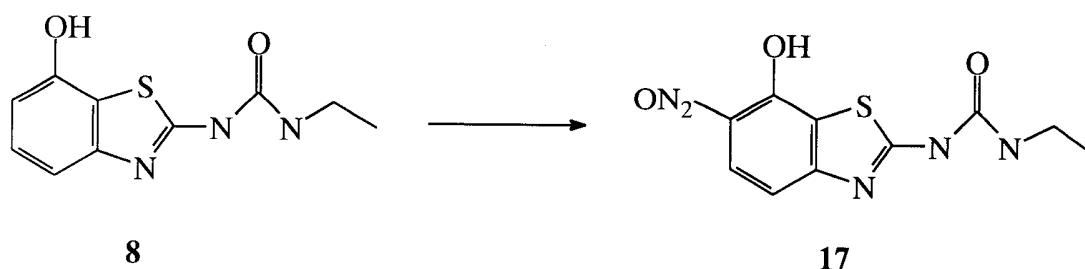
**1-(6-Бромо-7-(2-аминокарбоксиизопропокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (15).** Смес от 1-(6-бромо-7-хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа **6** (0.050 g, 0.16 mmol), цезиев карбонат (0.155 g, 0.48 mmol, 3.0 екв.) и 60% натриев хидрид (0.019 g, 0.48 mmol, 3.0 екв.) в безводен диоксан (1.0 mL) се разбърква при около 20°C в продължение на около 0.5 часа, след което се прибавя 2-бромо-2-метилпропиониламид (0.079 g, 0.48 mmol, 3.0 екв.). Загрява се в продължение на около 18 часа при около 110°C. Прибавя се DMPU (2 mL) и се загрява още 18 часа при около 85°C. Прибавя се допълнителен порция 60% натриев хидрид (0.013 g, 0.32 mmol, 2.0 екв. в минерално масло). След около 3.5 дни реакционната смес се гаси с  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL). Сместа се концентрира във вакуум и се прибавя EtOAc (25 mL). Утайката се отделя чрез филтруване и се изплаква с диетилетер (2 x 5 mL) и метанол (2 x 5 mL). Органичният разтвор се концентрира и остатъкът се разтваря в диметилформаид (2 mL). Пречистването с LC/MS дава 0.021 g (33%) от желаното съединение

15.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.81 (br s, 1H, NH), 7.73 (br s, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 7.57(d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, ArH), 7.44 (br s, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 7.34 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 6.71 (br, s, 1H, NH), 3.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.46 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.08 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); LC/MS 401 ( $\text{MH}^+$ ); RP-HPLC RT 2.64 минути.



### Пример 192

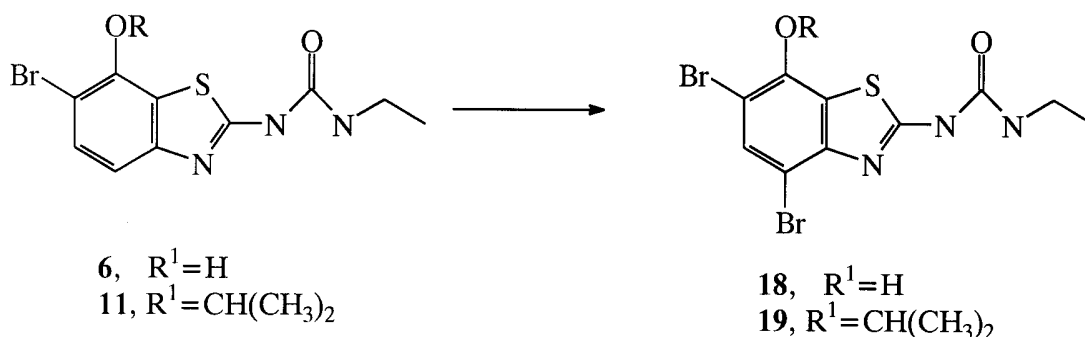
**1-(6-Бромо-7-метокси-2-бензотиазолил)-1-метил-3-етилуреа (16).** Съединение 16 се изолира в малко количество като страничен продукт при получаването на съединение 10. Изолират се 0.0030 g (2%) от желаното съединение 16.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.73 (t, 1H,  $J = 5.4$  Hz, NH), 7.56 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 7.40 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 3.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3-24 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.09 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); LC/MS 344 ( $\text{MH}^+$ ); RP-HPLC RT 3.58 минути.



### Пример 193

**1-(7-Хидрокси-6-нитро-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (17).** Към разтвор на 2-метилпиридон (0.020 mL, 0.20mmol, 1.2 екв.) в безводен ацетонитрил (0.5 mL) се прибавя нитрониев тетрафлуороборат (0.045 g, 0.32mmol, 1.9 екв.). Суспензията се разбърква в

продължение на около 5 минути при около 20°C до получаване на оранжев разтвор. Разтворът се прехвърля към суспензия от 1-(7-хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа **8** (0.040 g, 0.17 mmol) в ацетонитрил (0.5 mL). Реакционната смес се разбърква в продължение на около 15 минути при около 20°C и след това се смесва с диетилетер (8 mL) и се неутрализира чрез измиване с наситен разтвор на натриев бикарбонат (1.5 mL). Органичният екстракт се концентрира и разтваря в метанол (2 mL). Пречистването с LC/MS, последвано от пречистване с бърза хроматография върху силикагел (метиленхлорид/метанол = 40/1) дава 0.005 g (10%) от желаното съединение **17**. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 11.20 (br s, 1H, NH), 8.02 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH), 7.23 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 6.78 (br s, 1H, NH), 3.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.10 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>). LC/MS 283 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC RT 2.74 минути.



#### Пример 194

**1-(4,6-Дибромо-7-хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (18)**. Към суспензия от 1-(6-бромо-7-хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (50 mg, 0.158 mmol) в AcOH (2 mL) при около 20°C се прибавя Br<sub>2</sub> (9 μL, 0.174 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на около 15 минути при около 20°C. Прибавя се толуен (10 mL) и разтворителите се изпаряват. Суровото вещество се пречиства посредством препаративна LC/MS, давайки 19 mg (30%) чисто съединение **18**. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.09 (t, 3H, J = 6Hz CH<sub>3</sub>), 3.19 (m,

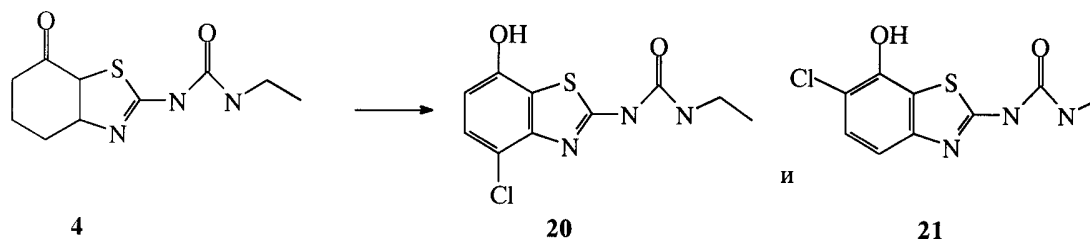


2H,  $CH_2$ ), 6.55 (br s, 1H, NH), 7.68 (s, 1H, ArH), 10.51 (br s, 1H, NH или OH), 11.20 (br s, 1H, NH или OH). HPLC, време на задържане 2.90 минути.

### Пример 195

#### 1-(4,6-Дибромо-7-изопропокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (19).

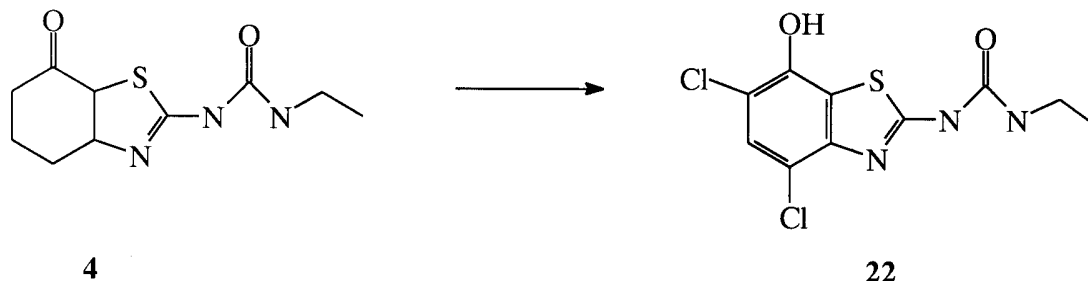
Получава се както по-горе от 1-(6-бромо-7-изопропокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа. Пречистването посредством LC/MS дава 25 mg (41 %) чисто съединение **19**.  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.08 (t, 3H,  $J = 8\text{Hz}$ ,  $CH_2CH_3$ ), 1.32 (d, 6H,  $J = 4\text{ Hz}$ ,  $CH(CH_3)_2$ ), 3.19 (m, 2H,  $CH_2$ ), 4.68 (m, 1H,  $CH(CH_3)_2$ ), 6.59 (br s, 1H, NH), 7.83 (s, 1H, ArH), 11.45 (br s, 1H, NH). HPLC, време на задържане 4.01 минути.



### Пример 196-197

1-(4-Хлоро-7-хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (20) и 1-(6-хлоро-7-хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (21). Към разтвор на 1-(7-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (50 mg, 0.209 mmol) в диметилформаид (1 mL) се прибавя прясно приготвен разтвор на  $Cl_2$  в диметилформаид (3 mL), наситен при около  $20^\circ C$ . Реакционната смес се разбърква в продължение на около 24 часа при около  $80^\circ C$ . Разтворителят се изпарява и суровото вещество се пречиства посредством LC/MS. Получават се 6 mg (11 %) смес от чисти **20** и **21** в съотношение 1:1.  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.08 (t, 3H,  $J = 8\text{Hz}$   $CH_2CH_3$ ), 3.16 (m, 2H,  $CH_2$ ), 6.63 (d, 0.5H,  $J = 8\text{ Hz}$ , ArH), 6.64 (br s, 0.5H, NH), 6.87 (br s, 0.5H, NH), 7.01 (d, 0.5H,  $J = 8$

Hz, ArH), 7.22 (d, 0.5H, J = 8 Hz, ArH), 7.25 (d, 0.5H, J = 8 Hz, ArH).  
HPLC, време на задържане 2.54 минути.

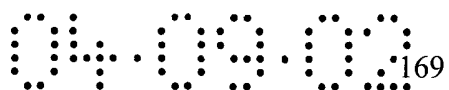


### Пример 198

**1-(4,6-Дихлоро-7-хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (22).** Към разтвор на 1-(7-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (50 mg, 0.209 mmol) в AcOH (2 mL) за около 1 минута при около 20°C се пропуска хлорен газ. Образува се бяла утайка, която се отделя чрез филтруване. Получават се 5 mg (8 %) чисто съединение **22**. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.09 (t, 3H, J = 6Hz CH<sub>3</sub>), 3.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.59 (br s, 1H, NH), 7.47 (s, 1H, ArH), 10.58 (br s, 1H, NH или OH), 11.26 (br s, 1H, NH или OH). HPLC, време на задържане 2.73 минути.

**Общ метод за получаване на 1-(7-алкинил-2-бензотиазолил)-3-етилурейни съединения.**

**Етап А: 1-(7-Трифлуорометилсулфонил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа.** Към разтвор на 1-(7-хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (1.50 g, 6.32 mmol) в 15 mL пиридин при около 0°C на капки се прибавя трифлуорометансулфонов анхидрид (2.13 mL, 12.64 mmol). Разбърква се в продължение на около 2 часа при около 0°C. Реакционната смес се гаси с 15 mL MeOH и разтворителят се изпарява. Суровата смес се пречиства посредством бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub> с метиленхлорид и метанол (90/1), давайки 1.45 g (62%) от желаното съединение. LC/MS 369.9 (M+1); LC, време на задържане 3.34 минути.



**Еман В:** В смес от 1-(7-трифлуорометилсулфонил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.08 екв.) и триетиламин (4.3 екв.) в безводен диметилформаид за около 5 минути се пропуска азотен газ, последван от прибавяне на алкин по избор (5.0 екв.). Сместа се загрява в продължение на около 18 часа с разбъркване при около  $100^\circ\text{C}$  в плътно затворена епруетка. Сместа се охлажда, смесва се с  $\text{MeOH}$  и се изпарява до сухо. Пречистването посредством бърза хроматография върху  $\text{SiO}_2$  с етилацетат и хептан дава чистите желани продукти.

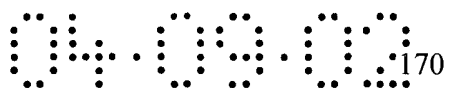
### Пример 199

#### **1-(7-Триметилсилилацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

В смес от 1-(7-трифлуорометилсулфонил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.080 g, 80% чистота, 0.17 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ , (0.010 g, 0.014 mmol, 0.08 екв.) и триетиламин (0.102 mL, 0.73 mmol, 4.3 екв.) в 1 mL безводен диметилформаид в продължение на 5 минути се пропуска азотен газ, последван от прибавяне на триметилсилилацетилен (0.12 mL, 0.85 mmol, 5.0 екв.). Сместа се загрява в продължение на около 18 часа с разбъркване при около  $100^\circ\text{C}$  в плътно затворена епруетка. Сместа се охлажда, смесва се с 10 mL  $\text{MeOH}$  и се изпарява до сухо. Пречистването посредством бърза хроматография върху  $\text{SiO}_2$  с етилацетат и хептан (2/1) дава желаното чисто съединение 0.050 g (93%). LC/MS 318 (M+1); LC, време на задържане 9.25 минути.

#### **1-(7-Ацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Смес от 1-(7-триметилсилилацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа **2** (0.050 g, 0.16 mmol) и 1M воден разтвор на  $\text{KOH}$  (0.16 mL, 0.16 mmol, 1.0 екв.) в 1.5 mL смес 2/1 от диметилформаид/ $\text{MeOH}$  се разбърква при стайна температура в продължение на около 2 часа. Смесва се с 10 mL  $\text{MeOH}$  и получената утайка се отделя чрез



филтруване. Матерната луга се концентрира и пречиства посредством препаративна HPLC, давайки желаното съединение 0.006 g (15%). LC/MS 246 (M+1); LC, време на задържане 2.77 минути.

#### Пример 200

#### **1-(7-(N,N-Диметилметилацетиленил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Съгласно общия метод за получаване на алкинилови съединения смес от 1-(7-трифлуорометилсулфонил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, триетиламин, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и N,N-диметилметилацетилен в диметилформаид се привежда във взаимодействие, давайки 0.0025 g (8%) от желаното съединение. LC/MS 303 (M+1); LC, време на задържане 2.20 минути.

#### Пример 201

#### **1-(7-(2'-Пиридинилацетиленил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Съгласно общия метод за получаване на алкинилови съединения смес от 1-(7-трифлуорометилсулфонил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, триетиламин, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 2-пиридинилацетилен в диметилформаид се привежда във взаимодействие, давайки 0.020 g (57%) от желаното съединение. LC/MS 322.9 (M+1); LC, време на задържане 3.18 минути.

#### Пример 202

#### **1-(7-Изопропокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Разтвор на 1-(6-бромо-7-изопропокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.036 g, 0.10 mmol) в 0.5 mL диметилетер се охлажда до около -78°C и се третира с разтвор на 1.6 M n-BuLi в хексани (0.16 mL, 0.26 mmol, 2.6 екв.). Разбърква се при тази температура в продължение на около 20 минути, след което се прибавя разтвор на



N-хлоросукцинимид (NCS) (0.015 g, 0.11 mmol, 1.1 екв.) в 0.5 mL диметилетер. Затопля се до около 0°C в продължение на около 0.5 часа. Смесва с MeOH и се пречиства посредством HPLC, давайки 0.007 g (25%) от съединението, посочено в заглавието. LC/MS 279.9 (M+1); LC, време на задържане 3.10 минути.

### Пример 203

#### 1-(7-Фенил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа

Смес от 1-(7-трифлуорометилсулфонил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.050 g, 80% чиста, 0.11 mmol), литиев хлорид (0.039 g, 0.92 mmol, 8.4 екв.), трифенилфосфин (0.017 g, 0.066 mmol, 0.6 екв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.010 g, 0.013 mmol, 0.12 екв.), трибутилфенилкалай (0.036 mL, 0.33 mmol, 3.0 екв.) и кристалче от 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол в 1 mL безводен диметилформаид се продухва с азотен газ и се загрява при около 120°C в плътно затворена епруветка в продължение на около 36 часа. След първите 24 часа към сместа се прибавя още Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.010 g, 0.013 mmol, 0.12 екв.) и калаен реагент (0.024 mL, 0.22 mmol, 2.0 екв.). Смесва се с MeOH, филтрува се и се концентрира. Пречистването посредством HPLC дава 0.004 g (12%) от желаното съединение. LC/MS 298.0 (M+1); LC, време на задържане 3.37 минути.

### Пример 204

#### 1-(7-Винил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа

Подобно на синтеза от Пример 203 смес от 1-(7-трифлуорометилсулфонил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.050 g, 80% чиста, 0.11 mmol), литиев хлорид (0.039 g, 0.92 mmol, 8.4 екв.), трифенилфосфин (0.017 g, 0.066 mmol, 0.6 екв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0.009 g, 0.013 mmol, 0.12 екв.), тетравинилкалай (0.040 mL, 0.22 mmol, 2.0 екв.) и кристалче от 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол се продухва с азотен газ и се загрява при около 100°C в продължение на около 1.5



часа. Смесва се с MeOH, филтрува се, концентрира се и се пречиства посредством HPLC и препаративна TLC в етилацетат/хептан смес, при което се получават 0.004 g (14%) от желаното съединение. LC/MS 248 (M+1); LC, време на задържане 2.96 минути.

#### Пример 205

#### **1-(6-Бромо-7-трифлуорометилсулфонил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Към разтвор на 1-(6-бромо-7-хидрокси-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (3.35 g, 10.6 mmol) в 40 mL пиридин при около 0°C на капки се прибавя трифлуорометансулфонов анхидрид (2.67 mL, 15.9 mmol). Разбърква се при около 0°C в продължение на около 4 часа. Смесва се със 100 mL AcOEt, измива се с 70 mL 2M HCl и 70 mL луга. Разтворът се изсушава (MgSO<sub>4</sub>) и се концентрира. Суровата смес се пречиства посредством бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub> с AcOEt и хептан (1/3), давайки 2.39 g (50%) от желаното съединение. LC/MS 445.9 (M-1); LC, време на задържане 3.84 минути.

#### **1-(6,7-Дивинил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Подобно на синтеза от Пример 203 смес от 1-(6-бромо-7-трифлуорометилсулфонил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.100 g, 0.22 mmol), литиев хлорид (0.078 g, 1.84 mmol, 8.4 екв.), трифенилфосфин (0.034 g, 0.13 mmol, 0.6 екв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.018 g, 0.026 mmol, 0.12 екв.), тетравинилкалай (0.080 mL, 0.44 mmol, 2.0 екв.) и кристалче от 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол се продухва с азотен газ и се загрява при около 100°C в продължение на около 18 часа. След 2 часа към сместа се прибавя допълнително калаен реагент (0.080 mL, 0.44 mmol, 2.0 екв.). Смесва се с MeOH, филтрува се и се концентрира. Пречистването посредством HPLC и бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub> с етилацетат/метиленхлорид (1/4) дава



желаното съединение 0.014 g (23%). LC/MS 274.3 (M+1); LC, време на задържане 2.32 минути.

### **Общ метод за получаване на 2-амино-6-заместен бензотиазол съединения.**

Разтвор на 4-заместен анилин и KSCN (2.0 екв.) в оцетна киселина се охлажда при около 5°C и се третира на капки с разтвор на бром в оцетна киселина (1.0 екв.). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на около 1 до 3 часа. Утайката се отделя чрез филтруване и се измива с Et<sub>2</sub>O. Полученото твърдо вещество се неутрализира с наситен разтвор на натриев карбонат, при което се образува нова утайка. Последната се отделя чрез филтруване, измива се с вода и се изсушава във вакуум, давайки желаното съединение.

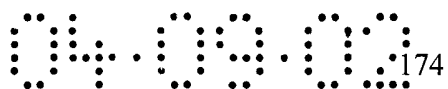
### **Пример 206**

#### **2-Амино-6-бензил-бензотиазол**

Разтвор на 4-бензиланилин (0.916 g, 5.00 mmol) и KSCN (0.97 g, 10.0 mmol, 2.0 екв.) в 10 mL оцетна киселина се охлажда при около 5°C и се третира на капки с разтвор на бром (0.258 mL, 5.00 mmol, 1.0 екв.) в 2 mL оцетна киселина. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на около 1 час. Утайката се отделя чрез филтруване и се измива с Et<sub>2</sub>O. Полученото твърдо вещество се неутрализира с наситен разтвор на натриев карбонат, при което се образува нова утайка. Последната се отделя чрез филтруване, измива се с вода и MeOH и се изсушава във вакуум, давайки желаното съединение, 1.06 g (88%). LC/MS 241.2 (M+1); LC, време на задържане 2.46 минути.

#### **1-(6-Бензил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Суспензия от 2-амино-6-бензил-бензотиазол (0.040 g, 0.17 mmol), триетиламин (0.104 mL, 0.77 mmol, 4.5 екв.) и етилизоцианат



(0.049 mL, 0.64 mmol, 3.8 екв.) в 1 mL толуен се загрява при около 95°C в продължение на около 16 часа. Утайката се отделя чрез филтруване, измива се с Et<sub>2</sub>O и MeOH и се изсушава във вакуум, давайки желаното съединение 0.029 g (56%). LC/MS 312.3 (M+1); LC, време на задържане 2.62 минути.

#### Пример 207

##### 2-Амино-6-(4'-флуорофенокси)-бензотиазол

Разтвор на 4-(4'-флуорофенокси)анилин (0.305g, 1.50 mmol) и KSCN (0.29 g, 3.00 mmol, 2.0 екв.) в 3 mL оцетна киселина се охлажда до около 5°C и се третира на капки с разтвор на бром (0.077 mL, 1.50 mmol, 1.0 екв.) в 2 mL оцетна киселина. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на около 2 часа. Утайката се отделя чрез филтруване и се измива с Et<sub>2</sub>O. Матерната луга от филтруването се концентрира и остатъкът се смесва с утайката. Полученото твърдо вещество се неутрализира с наситен разтвор на натриев карбонат, при което се образува нова утайка. Последната се отделя чрез филтруване, измива се с вода и се изсушава във вакуум, давайки желаното съединение, 0.403 g (90%). LC/MS 261.2 (M+1); LC, време на задържане 2.44 минути.

#### Пример 208

##### 2-Амино-6-(4'-пиридирилметил)-бензотиазол

Разтвор на 4-(4'-пиридирилметил)анилин (0.368 g, 2.00 mmol) и KSCN (0.388 g, 4.00 mmol, 2.0 екв.) в 5 mL оцетна киселина се охлажда до около 5°C и се третира на капки с разтвор на бром (0.103 mL, 2.00 mmol, 1.0 екв.) в 2 mL оцетна киселина. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 3 часа. Утайката се отделя чрез филтруване и се измива с Et<sub>2</sub>O. Полученото твърдо вещество се неутрализира с наситен разтвор на натриев карбонат, при което се образува нова утайка. Последната се отделя





чрез филтруване, измива се с вода и се изсушава във вакуум, давайки желаното съединение, 0.41 g (85%). LC/MS 242.2 (M+1); LC, време на задържане 1.61 минути.

**Общ метод за получаване на 1-(6-заместен-2-бензотиазолил)-3-етилурейни съединения.**

Суспензия от 2-амино-6-заместен бензотиазол, триетиламин (3.0 екв.) и етилизоцианат (2.5 екв.) в толуен се загрява при около 95°C в продължение на около 3 до 20 часа. Утайката се отделя чрез филтруване, измива се с Et<sub>2</sub>O и MeOH и се изсушава във вакуум, давайки желаното съединение.

Пример 209

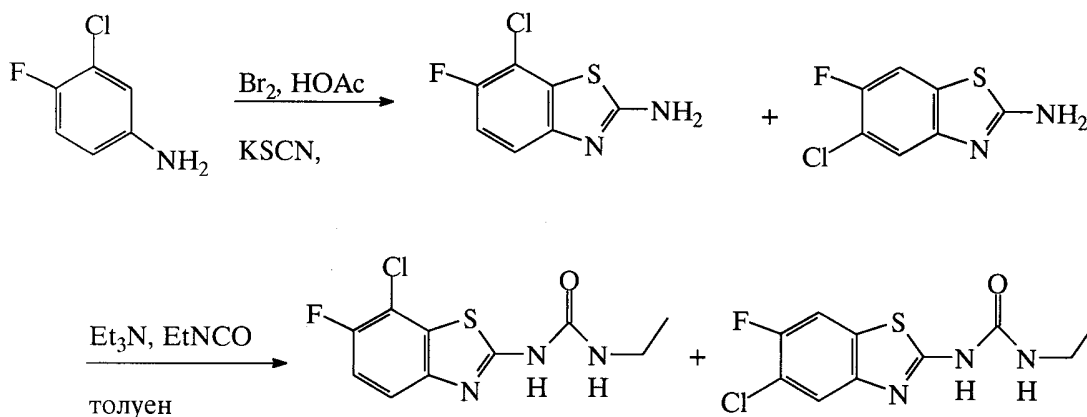
**1-(6-(4'-Флуорофенокси)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Смес от 2-амино-6-(4'-флуорофенокси)-бензотиазол, триетил-амин и етилизоцианат в толуен се привежда във взаимодействие съгласно общия метод, описан тук по-горе, давайки 0.041 g (66%) от желаното съединение. LC/MS 332.2 (M+1); LC, време на задържане 2.66 минути.

Пример 210

**1-(6-(4'-Пиридинилметил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

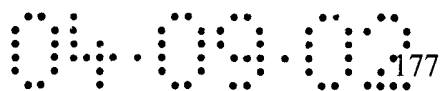
Смес от 2-амино-6-(4'-пиридинилметил)-бензотиазол, триетиламин и етилизоцианат в толуен се привежда във взаимодействие съгласно общия метод, описан тук по-горе, давайки 0.100 g (62%) от желаното съединение. LC/MS 313.3 (M+1); LC, време на задържане 1.96 минути.



## Пример 211

## 1-(6-Флуоро-7-хлоро-2-бензотиазолил)-3-етилуреа и 1-(5-хлоро-6-флуоро-2-бензотиазолил)-3-етилуреа

Разтвор на 3-хлоро-4-флуороанилин (0.300 g, 2.06 mmol) и  $\text{KSCN}$  (0.412 g, 4.25 mmol, 2.06 екв.) в 5 mL оцетна киселина се охлажда до около  $5^\circ\text{C}$  и се третира на капки с разтвор на бром (0.159 mL, 3.09 mmol, 1.5 екв.) в 5 mL оцетна киселина. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на около 3 часа. Концентрира се и се пречиства върху  $\text{SiO}_2$  с  $\text{AcOEt}$  и метиленхлорид (1/8), давайки 0.041 g (10%) смес от 6-флуоро-7-хлоро-бензотиазол и 5-хлоро-6-флуоро-бензотиазол. Последната се смесва с триетиламин (0.055 mL, 0.40 mmol, 2.0 екв.) и етилизоцианат (0.031 mL, 0.40 mmol, 2.0 екв.) в 1 mL толуен и се загрява при около  $110^\circ\text{C}$  в продължение на около един ден. Остатъкът се изпарява до сухо и се смесва с диметилформаид. Утайката се отделя чрез филтруване на диметилформаидния разтвор, измива се с  $\text{Et}_2\text{O}$  и се изсушава във вакуум, давайки 1-(5-хлоро-6-флуоро-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, 0.003 g. LC/MS 274.0 (M+1); LC, време на задържане 3.10 минути. Диметилформаидната матерна луга се пречиства посредством HPLC и препаративна TLC, давайки 1-(6-флуоро-7-хлоро-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, 0.002 g. LC/MS 274.0 (M+1); LC, време на задържане 3.08 минути.



### Пример 212

#### 1-(6-Бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа

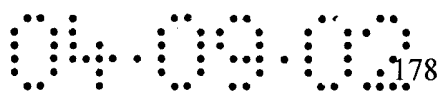
Суспензия от 2-амино-6-бромо-бензотиазол (6.12 g, 26.2 mmol), триетиламин (7.30 mL, 52.4 mmol, 2.0 екв.) и етилизоцианат (4.15 mL, 52.4 mmol, 2.0 екв.) в 50 mL толуен се загрява при около 90°C в продължение на около 15 часа. Утайката се отделя чрез филтруване, измива се с Et<sub>2</sub>O и се изсушава във вакуум, давайки желаното съединение, 7.39 g (94%). LC/MS 300.0 (M-1); LC, време на задържане 3.01 минути.

**Общ метод за получаване на 1-(6-алкинил-2-бензотиазолил)-3-етилурейни съединения.** В смес от 1-(6-бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.05 екв.) и триетиламин (4.3 екв.) в безводен диметилформаид за около 5 минути се пропуска азотен газ, последван от прибавяне на алкин по избор (5.0 екв.). Сместа се загрява с разбъркване в продължение на около 15 часа при около 80°C в плътно затворена епруетка. Охлажда се, смесва се с MeOH и се изпаряват до сухо. Пречистването посредством HPLC или чрез бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub> с етилацетат и хептан, дава желания чист продукт.

### Пример 213

#### 1-(6-Триметилсилилацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа

В смес от 1-(6-бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.100 g, 0.33 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.012 g, 0.017 mmol, 0.05 екв.) и триетиламин (0.20 mL, 1.42 mmol, 4.3 екв.) в 1 mL безводен диметилформаид за около 5 минути се пропуска азотен газ, последван от прибавяне на триметилсилил ацетилен (0.23 mL, 1.65 mmol, 5.0 екв.). Сместа се загрява в продължение на около 15 часа с разбъркване при около 80°C в плътно затворена епруетка. Сместа се охлажда, смесва се с 10 mL MeOH и се изпарява до сухо.



Пречистването посредством HPLC дава желаното чисто съединение, 0.093 g (89%). LC/MS 318 (M+1); LC, време на задържане 3.77 минути.

#### Пример 214

##### **1-(6-Фенилацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Смес от 1-(6-бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, триетиламин и фенилацетилен в 1 mL безводен диметилформаид се привежда във взаимодействие съгласно метода от Пример 213, давайки 0.008 g (8%) от желаното съединение. LC/MS 322 (M+1); LC, време на задържане 3.65 минути.

#### Пример 215

##### **1-(6-(N,N-Диметиламинометил)ацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Смес от 1-(6-бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, триетиламин и N,N-диметиламинометилацетилен в 1 mL безводен диметилформаид се привежда във взаимодействие съгласно метода от Пример 213, давайки 0.145 g (28%) от желаното съединение. LC/MS 303 (M+1); LC, време на задържане 1.40 минути.

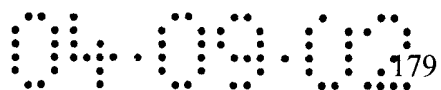
#### Пример 216

##### **1-(6-(4'-Флуорофенил)ацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Смес от 1-(6-бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, триетиламин и 4-флуорофенилацетилен в 1 mL безводен диметилформаид се привежда във взаимодействие съгласно метода от Пример 213, давайки 0.215 g (94%) от желаното съединение. LC/MS 340.3 (M+1); LC, време на задържане 2.92 минути.

#### Пример 217

##### **1-(6-(4'-Толуил)ацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**



Смес от 1-(6-бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , триетиламин и 4-толилацетилен в 1 mL безводен диметилформамид се привежда във взаимодействие съгласно метода от Пример 213, давайки 0.185 g (99%) от желаното съединение. LC/MS 336.3 (M+1); LC, време на задържане 3.07 минути.

#### Пример 218

##### **1-(6-Ацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Смес от 1-(6-триметилсилилацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.0710 g, 0.22 mmol) и 1M воден разтвор на KOH (1.22 mL, 1.22 mmol, 5.5 екв.) в 1.5 mL MeOH се разбърква в продължение на около 2 часа при стайна температура. Сместа се подкислява с 1 M HCl, след което се смесва с 20 mL AcOEt и водната фаза се екстрахира с 10 mL AcOEt. Смесените органични части се изсушават ( $\text{MgSO}_4$ ), концентрират и пречистват посредством HPLC, давайки желаното съединение, 0.003 g (5%). LC/MS 246 (M+1); LC, време на задържане 2.84 минути.

#### Пример 219

##### **1-(6-(2-Фенилетил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Суспензия от 1-(6-фенилацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.048 g, 0.15 mmol) и 10% паладий върху въглен (0.016 g, 10% тегловни чистота, 0.015 mmol, 0.10 екв.) в 2 mL етанол се продухва с азотен газ, последван от пропускане на водороден газ. Разбърква се във водородна атмосфера в продължение на около 16 часа. Смесва се с 8 mL MeOH, филтрува се, концентрира се и се изсушава във вакуум, давайки 0.037 g (76%) от желаното съединение. LC/MS 326.3 (M+1); LC, време на задържане 2.84 минути.

#### Пример 220

##### **1-(6-(2-(4'-Флуоро-фенил)етил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**



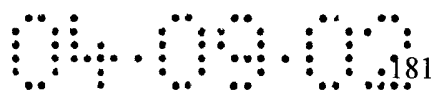
Суспензия от 1-(6-(4'-флуорофенил)ацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.144 g, 0.42 mmol) и катализатор на Lindlar (0.090 g, 5% тегловни чистота, 0.042 mmol, 0.10 екв.) в 8 mL етанол се продухва с азотен газ, последвано от пропускане на водороден газ. Разбърква се във водородна атмосфера в продължение на 16 часа. Получената смес се състои от съединение с напълно редуцирана тройна връзка и съединение с частично редуцирана тройна връзка. Прибавя се нов катализатор - паладий върху въглен (0.045 g, 0.042 mmol, 0.10 екв.). Реакционната смес се разбърква в среда на водород за около още 1 час. Смесва се с 8 mL MeOH, филтрува се, концентрира се и се прекристализира в MeOH, давайки 0.046 g (38%) от желаното съединение. LC/MS 344.3 (M+1); LC, време на задържане 2.81 минути.

**Общ метод за синтез на 1-(6-(2(Z)-заместен-винил)-2-бензотиазолил)-3-етилурейни съединения.** Суспензия от 1-(6-заместен-ацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилурейно съединение и катализатор на Lindlar (5% тегловни чистота, 0.15 екв.) в етанол се продухва с азотен газ, последван от пропускане на водороден газ. Разбърква се във водородна атмосфера в продължение на 36 часа. Смесва се с MeOH, филтрува се, концентрира се и се пречиства посредством препаративна TLC, давайки желаното съединение.

#### Пример 221

#### **1-(6-(2(Z)-Фенилвинил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Суспензия от 1-(6-фенилацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.032 g, 83% тегловни чистота, 0.083 mmol) и катализатор на Lindlar (0.030 g, 5% тегловни чистота, 0.012 mmol, 0.15 екв.) в 2 mL етанол се продухва с азотен газ, последван от пропускане на водороден газ. Разбърква се във водородна атмосфера в продължение на около 36 часа. Смесва се с 10 mL MeOH, филтрува се, концентрира се и се пречиства посредством препаративна TLC,



давайки 0.011 g (41%) от желаното съединение. LC/MS 324 (M+1); LC, време на задържане 2.84 минути.

#### Пример 222

#### **1-(6-(2(Z)-(N,N-Диметиламинометил)винил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Смес от 1-(6-(N,N-диметиламинометил)ацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа и катализатор на Lindlar се привежда във взаимодействие под водород съгласно метода от Пример 221, давайки желаното съединение 0.013 g (21%). LC/MS 305.3 (M+1); LC, време на задържане 1.51 минути.

#### Пример 223

#### **1-(6-(2(Z)-(4'-Флуорофенил)винил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Смес от 1-(6-(4'-флуорофенил)ацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа и катализатор на Lindlar се привежда във взаимодействие под водород съгласно метода от Пример 221, давайки желаното съединение 0.046 g (38%). LC/MS 344.3 (M+1); LC, време на задържане 2.81 минути.

#### Пример 224

#### **1-(6-(2(Z)-(4'-Толлил)винил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Смес от 1-(6-(4'-толил)ацетиленил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа и катализатор на Lindlar се привежда във взаимодействие под водород съгласно метода от Пример 221, давайки желаното съединение 0.053 g (90%). LC/MS 338.3 (M+1); LC, време на задържане 3.02 минути.

**Общ метод за синтез на 1-(6-(2(E)-заместен-винил)-2-бензотиазолил)-3-етилурейни съединения.** Смес от 1-(6-бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.10 екв.), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (dppp) (0.11 екв.), триетиламин (1.2



екв.), монозаместен етан (2.0 екв.) и две кристалчета 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол в безводен диметилформаид се продухва с азотен газ. Сместа се загрява при около 105°C с разбъркване в плътно затворена епруветка в продължение на около 15 часа. Охлажда се, смесва се с MeOH и се изпарява до сухо. Пречистването посредством бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub> с MeOH и метиленхлорид дава желаното съединение.

#### Пример 225

##### **1-(6-(2(E)-(4'-Флуорофенил)винил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Смес от 1-(6-бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.150 g, 0.50 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.035 g, 0.05 mmol, 0.10 екв.), dppp (0.023 g, 0.055 mmol, 0.11 екв.), триетиламин (0.083 mL, 0.60 mmol, 1.2 екв.), 4-флуоростирен (0.120 mL, 1.00 mmol, 2.0 екв.) и две кристалчета 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол в 2 mL безводен диметилформаид се пропуска азотен газ. Сместа се загрява в продължение на около 15 часа с разбъркване при около 105°C в плътно затворена епруветка. Охлажда се, смесва се с 5 mL MeOH. и се изпарява до сухо. Пречистването посредством бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub> с MeOH и метиленхлорид (1.5/100) дава желаното съединение, 0.096 g (56%). Последното се пречиства допълнително чрез прекристализация от MeOH. LC/MS 342.3 (M+1); LC, време на задържане 2.86 минути.

#### Пример 226

##### **1-(6-(2(E)-Фенилвинил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Смес от 1-(6-бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dppp, триетиламин, стирен и две кристалчета 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол в безводен диметилформаид се привежда във взаимодействие съгласно метода от Пример 225, давайки желаното





съединение 0.201 g (62%). LC/MS 324.2 (M+1); LC, време на задържане 2.87 минути.

#### Пример 227

##### **1-(6-(2(E)-(4'-Толуил)винил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Смес от 1-(6-бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dpppp, триетиламин, 4-метилстирен и две кристалчета 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол в безводен диметилформаид се привежда във взаимодействие съгласно метода от Пример 225, давайки желаното съединение, 0.030 g (37%). LC/MS 338.0 (M+1); LC, време на задържане 3.80 минути.

#### Пример 228

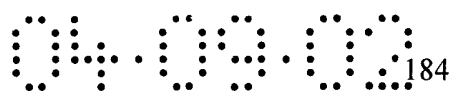
##### **1-(6-(2(E)-(1'-Имидазолил)винил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Смес от 1-(6-бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dpppp, триетиламин, 1-винилимидазол и две кристалчета 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол в безводен диметилформаид се привежда във взаимодействие съгласно метода от Пример 225, давайки желаното съединение, 0.308 g (97%). LC/MS 314.1 (M+1); LC, време на задържане 1.82 минути.

#### Пример 229

##### **Етилов {[6-(4-Флуорофенокси)-2-бензотиазолил]амино}-метантхиоат**

Суспензия от 2-амино-6-(4'-флуорофенокси)-бензотиазол (в комбинация с 2.0 екв. калиевобромидна сол, 2.50 g, 5.02 mmol) в 10 mL пиридин се третира на капки с метилхлоротиоформат (0.65 mL, 7.53 mmol, 01.5 екв.). Разбърква се при стайна температура в продължение на около 1 час и се излива в 40 mL ледена вода. Сместа се подкислява бавно с 1 M разтвор на HCl. Получената утайка се отделя чрез филтруване, измива се с вода и MeOH и се



изсушава във вакуум, давайки 1.18 g (65%) от желаното съединение. LC/MS 334.9 (M+1); LC, време на задържане 3.70 минути.

**Общ метод за синтез на 1-(6-(4'-Флуорофенокси)-2-бензотиазолил)-3-евентуално заместен-алкилурейни съединения.**

Суспензия от етилов {[6-(4-флуорофенокси)-2-бензотиазолил]-амино}метантиоат (Пример 229) и алкиламин (1.2 екв.) по избор в EtOH се загрява при около 80°C в продължение на около 2.5 часа до 3 дни. Смесва се с MeOH, концентрира се и се пречиства посредством HPLC, давайки желаното съединение.

#### Пример 230

**1-(6-(4'-Флуорофенокси)-2-бензотиазолил)-3-(3-(4-метилпиперазинил)пропил)уреа**

Суспензия от етилов {[6-(4-флуорофенокси)-2-бензотиазолил]-амино}метантиоат (0.154 g, 0.46 mmol) и 4-метил-1-(3-аминопропил)пиперазин (0.100 mL, 0.55 mmol, 1.2 екв.) в 8 mL EtOH се загрява при около 80°C в продължение на около 3 дни. Утайка се отделя чрез филтруване, измива се с MeOH и се изсушава във вакуум, давайки съединението N-(6-(4'-флуорофенокси)-2-бензотиазолил)етилкарбамат като страничен продукт, 0.004 g (3%). LC/MS 333.4 (M+1); LC, време на задържане 3.66 минути.

Матерната луга от филтруването се концентрира и пречиства посредством HPLC и това е желаното съединение под формата на оцетнокиселата сол. LC/MS 444.1 (M+1); LC, време на задържане 3.32 минути.

Порция от пречистеното съединение се разтваря в метиленхлорид и се измива с 2 M разтвор на NaOH. Органичната част се изпарява, разтваря се в AcOEt и се третира с 1 mL разтвор на малеинова киселина в AcOEt. Получената бяла утайка се отделя чрез филтруване, измива се с AcOEt и се изсушава във вакуум,



давайки 0.024 g (8%) от желаното съединение под формата на малеинова сол. LC/MS 444.1 (M+1); LC, време на задържане 3.38 минути.

При друг ход на същата реакция след завършването ѝ сместа се изпарява до сухо. Остатъкът се прекристализира в Et<sub>2</sub>O и хептан, давайки 0.088 g (56%) от желания продукт под формата на свободна база. LC/MS 444.1 (M+1); LC, време на задържане 2.17 минути.

#### Пример 231

#### 1-(6-(4'-Флуорофенокси)-2-бензотиазолил)-3-(2-(4-имидазолил)-етил)уреа

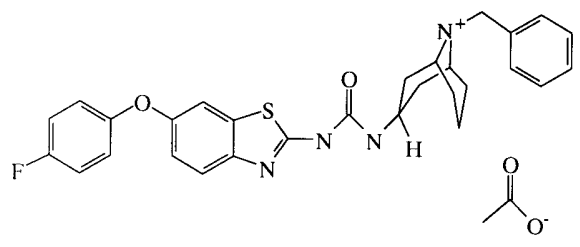
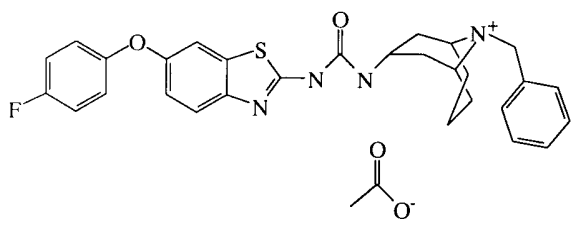
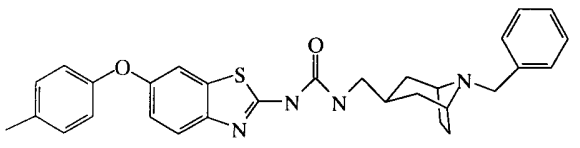
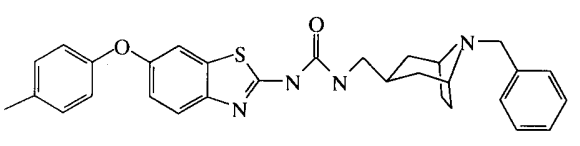
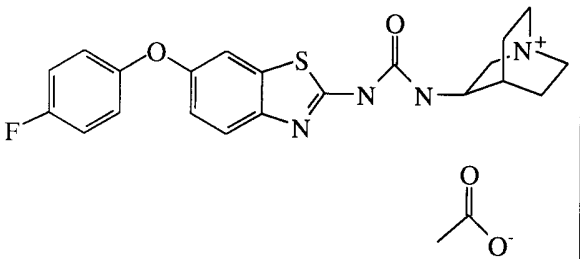
Смес от етилов{[6-(4-флуорофенокси)-2-бензотиазолил]-амино}метантиоат и 4-(2-аминоетил)имидазол в EtOH се привежда във взаимодействие съгласно метода за получаване на свободната база от Пример 230, давайки желаното съединение 0.027 g (46%). LC/MS 398.2 (M+1); LC, време на задържане 2.24 минути.

#### Пример 232

#### 1-(6-(4'-Флуорофенокси)-2-бензотиазолил)-3-(2,2-диметил-3-(N,N-диметил)аминопропил)уреа

Смес от етилов{[6-(4-флуорофенокси)-2-бензотиазолил]-амино}метантиоат и 2,2-диметил-3-(N,N-диметил)аминопропил амин в EtOH се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение, 0.047 g (38%). LC/MS 417.2 (M+1); LC, време на задържане 2.46 минути.

Следващите съединения са синтезирани съгласно метода от Пример 230, но при използване на подходящия амин:

Структура	LC/MS (M+1)	LC, време на задържане (мин.)
	518.3	3.53
	518.4	2.96
	517.7	3.92
	502.9	3.88
	413.2	2.22

Пример 238

**1-(6-(4'-Флуорофенокси)-2-бензотиазолил)-3-(4-пиперидинил-метил)уреа**

Смес от етилов {[6-(4-флуорофенокси)-2-бензотиазолил]-амино}метантиоат и N-Вос-4-аминометилпиперидин в EtOH се привежда във взаимодействие, давайки *трет*-Вос защитения аналог на съединението, посочено в заглавието, под формата на масло. Маслото се разтваря в метиленхлорид при около 0°C и се третира с

3 mL 30% разтвор на трифлуорооцетна киселина. Затопля се и се разбърква при стайна температура в продължение на около 4 часа. Сместа се концентрира, смесва се с AcOEt, неутрализира се с NaHCO<sub>3</sub> и се измива с вода и луга. Органичната част се концентрира и се пречиства посредством HPLC, давайки желаното съединение, 0.008 g (7% общо за двата етапа). LC/MS 401.2 (M+1); LC, време на задържане 2.26 минути.

#### Пример 239

#### **1-(6-(4'-Флуорофенокси)-2-бензотиазолил)-3-(2-(1-пиперазинил)-етил)уреа**

Смес от етилов{[6-(4-флуорофенокси)-2-бензотиазолил]-амино}метантиоат **42** и 1-Вос-4-(2-аминоетил)пиперидин и трифлуорооцетна киселина се привежда във взаимодействие съгласно метода от Пример 48, давайки желаното съединение, 0.040 g (32% общо за двата етапа). LC/MS 414.1 (M+1); LC, време на задържане 2.84 минути.

#### Пример 240

#### **2-Амино-6-ацето-бензотиазол**

Съгласно общия метод за получаване на 2-амино-6-заместени бензотиазолови съединения, смес от 4-ацетоанилин, KSCN и бром в оцетна киселина се привежда във взаимодействие, давайки 6.27 g (66%) от желаното съединение. LC/MS 192.9 (M+1); LC, време на задържане 2.25 минути.

#### Пример 241

#### **1-(6-Ацето-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Съгласно общия метод за получаване на 1-(6-заместен-2-бензотиазолил)-3-етилурейни съединения, смес от 2-амино-6-ацето-бензотиазол, триетиламин и етилизоцианат в толуен се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение, 2.08 g (83%).



#### Пример 242

### **N1-Фенил-3-(2-{{(етиламино)карбонил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ил)-3-оксопропанамид**

Към суспензия от 1-(6-ацето-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.100 g, 0.17 mmol) в 2 mL тетраhydroфуран при около -78°C се прибавя 1 M разтвор на LiHMDS в тетраhydroфуран (0.51 mL, 0.51 mmol, 3.0 екв.). Разбърква се при тази температура в продължение на около 15 минути. Сместа се третира с фенилизоцианат (0.022 mL, 0.20 mmol, 1.2 екв.) и се разбърква при около -78°C в продължение на около 10 минути, след което се затопля до стайна температура за 5 часа. Гаси се с MeOH, подкислява се леко с HCl и се концентрира. Остатъкът се пречиства посредством бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub> с MeOH и метиленхлорид (1/100), давайки желаното съединение, 0.002 g (3%). LC/MS 383.0 (M+1); LC, време на задържане 4.10 минути.

#### Пример 243

### **N1-(3-Метилфенил)-3-(2-{{(етиламино)карбонил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ил)-3-оксопропанамид**

Подобно на синтеза от Пример 242 смес от 1-(6-ацето-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, LiHMDS и 3-метилфенилизоцианат в тетраhydroфуран се привежда във взаимодействие, давайки 0.068 g (41%) от желаното съединение. LC/MS 396.8 (M+1); LC, време на задържане 3.12 минути.

#### Пример 244

### **N1-[4-(Диметиламино)фенил]-3-(2-{{(етиламино)карбонил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ил)-3-оксопропанамид**

Подобно на синтеза от Пример 242, смес от 1-(6-ацето-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, LiHMDS и 4-диметиламинофенилизоцианат в тетраhydroфуран се привежда във взаимодействие,



давайки 0.005 g (3%) от желаното съединение. LC/MS 426.1 (M+1); LC, време на задържане 2.00 минути.

#### Пример 245

##### **1-(6-Етоксикарбонил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Съгласно общия метод за получаване на 1-(6-заместен-2-бензотиазолил)-3-етилурейни съединения и подобно на синтеза на 1-(6-бензил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа смес от 2-амино-6-етоксикарбонилбензотиазол, триетиламин и етилизоцианат в толуен се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение, 2.40 g (82%). LC/MS 294.0 (M+1); LC, време на задържане 4.29 минути.

#### Пример 246

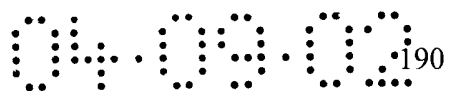
##### **1-(6-(2-Цианоацетил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Разтвор на 1-(6-етоксикарбонил-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (1.20 g, 4.09 mmol) в 5 mL безводен диметилформаид се третира с 2 mL ацетонитрил, охлажда се до около 0°C, след което се третира с 1M LiHMDS в тетраhydroфуран (13.1 mL, 13.1 mmol, 3.2 екв.). Разбърква се при тази температура в продължение на около 0.5 часа, след което се затопля до стайна температура и се разбърква още 4 часа. След първия час се прибавя още LiHMDS (4 mL, 4.0 mmol, 1.0 екв.). Сместа се гаси с MeOH и вода, концентрира се и се пречиства посредством бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub> с MeOH и метиленхлорид (1/50), давайки желаното съединение, 0.640 g (54%). LC/MS 288.9 (M+1); LC, време на задържане 2.56 минути.

#### Пример 247

##### **1-(6-(3-Аминопропаноил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа.**

Суспензия от 1-(6-(2-цианоацетил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.56 g, 1.94 mmol) и платина(IV) оксид (0.176 g, 0.78 mmol, 0.40 екв.) в 50 mL 2/3 смес от MeOH и хлороформ се продухва и барботира с водороден газ. Разбърква се под водород в продължение



на около 2 дни. Сместа се филтрува се и се концентрира, давайки 0.689 g (количествен добив) от желаното съединение. LC/MS 292.9 (M+1); LC, време на задържане 1.80 минути. Пречистването с HPLC дава съответната оцетнокиселинна сол. LC/MS 292.9 (M+1); LC, време на задържане 1.80 минути. При подобна реакция след пречистване с HPLC се получава съединение под формата на ацетатна сол.

#### Пример 248

#### **N1-[3-(2-{{[(Етиламино)карбонил]амино}}-1,3-бензотиазол-6-ил)-3-оксопропил]бензамид**

Разтвор на 1-(6-(3-аминопропаноил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.033 g, 0.10 mmol) в 1 mL безводен диметилформаид се третира при стайна температура с триетиламин (0.028 mL, 0.20 mmol, 2.0 екв.). Разбърква се в продължение на около 5 минути, след което се прибавя бензоилхлорид (0.014 mL, 0.12 mmol, 1.2 екв.). Разбърква се около 2.5 часа, гаси се с MeOH, филтрува се, концентрира се и се пречиства посредством HPLC, давайки желаното съединение, 0.011 g (28%). LC/MS 396.7 (M+1); LC, време на задържане 2.74 минути.

#### Пример 249

#### **1-(6-(3-Фениламинокарбониламино-пропаноил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Разтвор на 1-(6-(3-аминопропаноил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.033 g, 0.10 mmol) в 1 mL безводен диметилформаид се третира при стайна температура с триетиламин (0.028 mL, 0.20 mmol, 2.0 екв.). Разбърква се в продължение на около 5 минути, последвани от прибавяне на фенилизоцианат (0.013 mL, 0.12 mmol, 1.2 екв.). Разбърква се около 2.5 часа, гаси се с MeOH, филтрува се, концентрира се и се пречиства посредством HPLC, давайки





желаното съединение, 0.009 g (22%). LC/MS 412.2 (M+1); LC, време на задържане 2.80 минути.

#### Пример 250

#### **1-(6-(3-(3-Метилфенил)аминокарбониламино-пропаноил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Подобно на синтеза от Пример 249 смес от 1-(6-(3-аминопропаноил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, триетиламин и 3-метилфенилизоцианат в диметилформаид се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение, 0.021 g (25%). LC/MS 426.1 (M+1); LC, време на задържане 2.94 минути.

#### Пример 251

#### **N1-[3-(2-{{(Етиламино)карбонил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ил)-3-оксoproпил]-4-(диметиламино)бензамид**

Подобно на синтеза от Пример 248, смес от 1-(6-(3-аминопропаноил)-2-бензотиазол-ил)-3-етилуреа, триетиламин и 4-диметиламинобензоилхлорид в диметилформаид се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение, 0.025 g (25%) под формата на оцетнокисела сол. LC/MS 440.1 (M+1); LC, време на задържане 2.86 минути.

#### Пример 252

#### **N1-[3-(2-{{(Етиламино)карбонил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ил)-3-оксoproпил]-4-флуоробензамид**

Подобно на синтеза от Пример 248 смес от 1-(6-(3-аминопропаноил)-2-бензотиазол-ил)-3-етилуреа, триетиламин и 4-флуоробензоилхлорид в диметилформаид се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение, 0.008 g (10%). LC/MS 415.1 (M+1); LC, време на задържане 2.17 минути.

#### Пример 253



**N1-[3-(2-{{[(Етиламино)карбонил]амино}}-1,3-бензотиазол-6-ил)-3-оксопропил]-2,5-дифлуоробензамид**

Подобно на синтеза от Пример 249 смес от 1-(6-(3-аминопропаноил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, триетиламин и 2,5-дифлуоробензоилхлорид в диметилформаид се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение, 0.019 g (22%). LC/MS 433.0 (M+1); LC, време на задържане 2.94 минути.

**Пример 254**

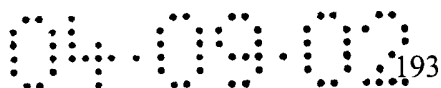
**1-(6-Бромо-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-етил-5-метил-1,3,5-триазинан-2-он**

Смес от 1-(6-бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, метиламин, формалдехид и N-метилморфолин в смес от разтворители - етанол и вода, се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение, 1.56 g (88%).

**Пример 255**

**1-(6-(2(Е)-(Емоксикарбонил)винил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Съгласно общия метод, описан за синтеза на 1-(6-(2(Е)-заместен-винил)-2-бензотиазолил)-3-етилурейни съединения, смес от 1-(6-бромо-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-етил-5-метил-1,3,5-триазинан-2-он, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dpppp, триетиламин, етилакрилат и две кристалчета 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол в безводен диметилформаид се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение **65**, 0.022 g (29%). LC/MS 375.0 (M+1); LC, време на задържане 3.63 минути. Разтвор на съединението (0.019 g, 0.051 mmol) в 1 mL 4 M HCl в диоксан се разбърква при стайна температура в продължение на около 4 часа. Сместа се филтрува и твърдото вещество се измива с MeOH и се изсушава във вакуум, давайки желаното съединение **66**, 0.015 g (94%). LC/MS 320.2 (M+1); LC, време на задържане 2.23 минути.



### Пример 256

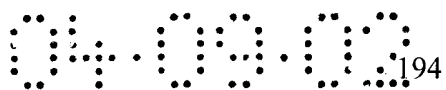
#### **1-(6-(3-Аминофенил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Суспензия от 1-(6-бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.300 g, 1.00 mmol), 3-аминофенил борна киселина (0.237 g, 1.50 mmol, 1.5 екв.) и натриев бикарбонат (0.210 g, 2.50 mmol, 2.5 екв.) в 8 mL смес от разтворители диметилформамид/вода (5/1) се продухва с азотен газ. Към сместа се прибавя катализаторът Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.058 g, 0.05 mmol, 0.05 екв.). Отново се продухва с азотен газ и се загрева в продължение на около 48 часа при около 100°C в плътно затворена епруветка. След 24 часа се прибавят още Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.025 g, 0.02 mmol, 0.02 екв.) и борна киселина (0.080 g, 0.50 mmol, 0.50 екв.). Смесва се с MeOH, концентрира се, разтваря се в метиленхлорид, измива се с разтвор на натриев бикарбонат, изсушава се (MgSO<sub>4</sub>) изпарява се и се пречиства посредством бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub> с MeOH и метиленхлорид (1/50), давайки желаното съединение 0.073 g (23%). LC/MS 313.2 (M+1); LC, време на задържане 2.11 минути.

### Пример 256

#### **1-(6-(3-Фениламинокарбониламинофенил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Суспензия от 1-(6-(3-аминофенил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа (0.062 g, 0.20 mmol), триетиламин (0.083 mL, 0.60 mmol, 3.0 екв.) и фенилизоцианат (0.055 mL, 0.50 mmol, 2.5 екв.) в 2 mL толуен се разбърква при стайна температура в продължение на около 1 час. Получената бяла утайка се отделя чрез филтруване, измива се с Et<sub>2</sub>O и MeOH и се изсушава във вакуум, давайки желаното съединение 0.038 g (44%). LC/MS 431.8 (M+1); LC, време на задържане 3.49 минути.



### Пример 257

#### 4-Пиразолилборен пинаколат

Смес от 4-бромопиразол (3.02 g, 20.3 mmol), бис(пинаколато)диборан (6.20 g, 24.4 mmol, 1.2 екв.), KOAc (5.99 g, 60.9 mmol, 3.0 екв.) и катализатор Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.83 g, 1.02 mmol, 0.05 екв.) в 40 mL диметилформаид се продухва с азотен газ. Загрява се при около 95°C в плътно затворен съд в продължение на около 15 часа. Смесва се с AcOEt, концентрира се, отново се смесва с AcOEt, филтрува се през колона със силикагел и се концентрира. Остатъкът се пречиства допълнително посредством бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub> с EtOAc и хептан (1/1), давайки желаното съединение, 2.46 g (62%). LC/MS 195.1 (M+1); LC, време на задържане 1.59 минути.

### Пример 258

#### 1-(6-(4-Пиразолил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа

Подобно на синтеза на 1-(6-(3-аминофенил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа смес от 4-пиразолилборен пинаколат, 1-(6-бromo-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, натриев карбонат и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> в смес от разтворители диметилформаид/вода се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение, 0.543 g (30%). LC/MS 288.2 (M+1); LC, време на задържане 2.61 минути.

### Пример 259

#### 1-(6-(Пинаколатоборано)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа

Подобно на синтеза на 4-пиразолилборен пинаколат, смес от 1-(6-бromo-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, бис(пинаколато)диборан, KOAc и катализатор Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в DMF се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение 3.31 g (93%). LC/MS (M+1) 348.1; LC, време на задържане 2.62 минути.

## Пример 260

**Метиллов 4-(2-{{(етиламино)карбонил}амино}-1,3-бензотиазол-6-ил)-1*H*-2-пиролкарбоксилат**

Подобно на синтеза на 1-(6-(4-пиразолил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа смес от 1-(6-(пинаколатоборано)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, метилов 4-бромопирол-2-карбоксилат, натриев карбонат и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> в смес от разтворители диметилформаид/вода се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение, 0.001 g (1%). LC/MS 345.0 (M+1); LC, време на задържане 3.04 минути.

## Пример 261

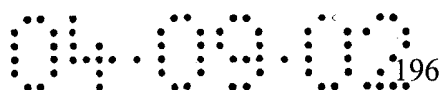
**1-(6-(4-Хлорофенил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Подобно на синтеза на 1-(6-(4-пиразолил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа смес от 1-(6-бромо-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, 4-хлорофенилборна киселина, натриев бикарбонат и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> в смес от разтворители диметилформаид/вода (5/1) се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение, 0.020 g (18%). LC/MS 330 (M-1); LC, време на задържане 2.70 минути.

## Пример 262

**1-(6-(3-(3-Толуил)аминокарбониламинофенил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Подобно на синтеза на 1-(6-(3-фениламинокарбониламинофенил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа смес от 1-(6-(3-аминофенил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, триетиламин и 3-толилизотиоцианат в толуен се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение, 0.023 g (26%). LC/MS 446.2 (M+1); LC, време на задържане 3.76 минути.



### Пример 263

#### **1-(6-(1-Фениламинокарбонилпиразол-4-ил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

Подобно на синтеза на 1-(6-(3-фениламинокарбониламино-фенил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа смес от 1-(6-(4-пиразолил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, триетиламин и фенилизоцианат в толуен се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение, 0.025 g (23%). LC/MS 407.1 (M+1); LC, време на задържане 3.85 минути.

### Пример 264

#### **1-(6-(3-(2-Флуорофенил)аминокарбониламино-пропаноил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа**

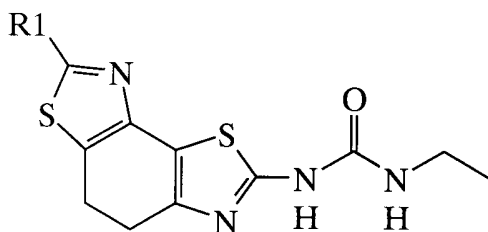
Подобно на синтеза от Пример 249 смес от 1-(6-(3-аминопропаноил)-2-бензотиазолил)-3-етилуреа, триетиламин и 2-флуорофенилизоцианат в диметилформаид се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение 0.022 g (26%). LC/MS 430.01 (M+1); LC, време на задържане 2.89 минути.

### Пример 265

#### **1-(6-(4'-Флуорофенокси)-2-бензотиазолил)-3-(2-(3-метиламинопропил))уреа**

Подобно на синтеза на 1-(6-(4'-флуорофенокси)-2-бензотиазолил)-3-(4-пиперидинилметил)уреа смес от етилов {[6-(4-флуорофенокси)-2-бензотиазолил]амино}метантиоат, 3-Вос-3-метилпропиламин и трифлуорооцетна киселина се привежда във взаимодействие, давайки желаното съединение, 0.044 g (39% общо за двата етапа). LC/MS 375.0 (M+1); LC, време на задържане 3.17 минути.

Общ метод за получаване на съединение с формула



Суспензия от *N*-(6-бромо-7-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилуреа и тиоамид по избор (1 екв.) в *n*-пропанол се загрява до около 105°C в продължение на около 16 часа. Реакционната смес се концентрира във вакуум и оставащото сурово вещество се пречиства посредством препаративна HPLC.

#### Пример 266

#### *N*-Етил-*N'*-[7-(3-пуригул)-4,5-гихидро[1,3]тиазоло[4',5':3,4]бензо[*d*][1,3]тиазол-2-ил]уреа

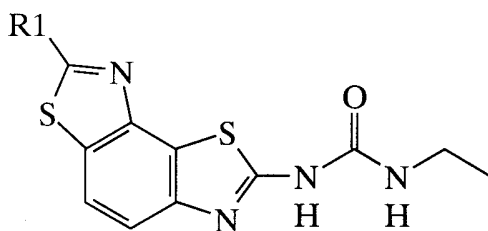
Суспензия от *N*-(6-бромо-7-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилуреа (25 mg, 0.079 mmol) и тионикотинамид (11 mg, 0.079 mmol) в *n*-пропанол (0.4 mL) се загрява до около 105°C в продължение на около 16 часа. Реакционната смес се концентрира във вакуум и оставащото сурово вещество се пречиства посредством препаративна HPLC. Изолирт се 10 mg (36%) чист продукт.

#### Пример 267

#### *N*-Етил-*N'*-(7-етил-4,5-гихидро[1,3]тиазоло[4',5':3,4]бензо[*d*][1,3]тиазол-2-ил)уреа

Както по-горе, но с използване на подходящото изходно съединение вместо тионикотинамид. Изолират се 3 mg (20%) продукт.

Общ метод за получаване на съединение с формула



Суспензия от *N*-етил-*N'*-[7-(3-*R1*)-4,5-дихидро[1,3]тиазоло[4',5':3,4]-бензо[*d*]-[1,3]тиазол-2-ил]уреа и 2,3-дихлоро-5,6-дициано-*p*-бензохинон (DDQ, 2 екв.) в толуен се загрява до около 35°C в продължение на около 3 часа. Реакционната смес се концентрира във вакуум и пречиства посредством препаративна HPLC.

#### Пример 268

#### ***N*-Етил-*N'*-[7-(3-пиридил)[1,3]тиазоло[4',5':3,4]бензо[*d*][1,3]-тиазол-2-ил]уреа**

Суспензия от *N*-етил-*N'*-[7-(3-пиридил)-4,5-дихидро[1,3]-тиазоло[4',5':3,4]бензо[*d*]-[1,3]тиазол-2-ил]уреа (10 mg, 0.028 mmol) и DDQ (13 mg, 0.056 mmol) в толуен (1 mL) се загрява до около 35°C в продължение на около 3 часа. Реакционната смес се концентрира във вакуум и се пречиства посредством препаративна HPLC. Изолirat се 3 mg (30 %) чист продукт. LC/MS 356 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC 14.25 минути.

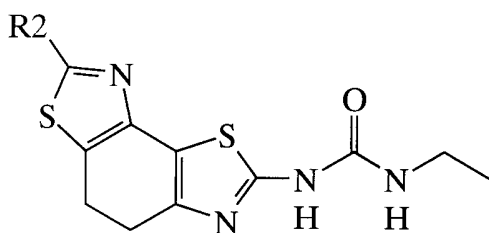
#### Пример 269

#### ***N*-Етил-*N'*-(7-етил[1,3]тиазоло[4',5':3,4]бензо[*d*][1,3]тиазол-2-ил)уреа**

Както по-горе, но с използване на *N*-етил-*N'*-етил-дихидро[1,3]тиазоло[4',5':3,4]бензо[*d*][1,3]тиазол-2-ил)уреа като изходно вещество. Изолirat се 16 mg (23 %) продукт. LC/MS 307 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC 2.88 минути.

**Общ метод за получаване на съединение с формула**





Суспензия от *N*-(6-бромо-7-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилуреа и тиоамид по избор (1 екв.) в тетраhydroфуран се загрява до около 65°C в продължение на около 1.5 часа. Реакционната смес се изпомпва и се използва в следващия етап без допълнително пречистване

#### Пример 270

***N*-[7-(4-Бромоанилино)-4,5-дихидро[1,3]тиазоло[4',5':3,4]бензо[*d*][1,3]тиазол-2-ил]-*N'*-етилуреа**

Суспензия от *N*-(6-бромо-7-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилуреа (50 mg, 0.16 mmol) и 4-бромо-фенилтиоуреа (36 mg, 0.16 mmol) в тетраhydroфуран (1.0 mL) се загрява до около 65°C в продължение на около 1.5 часа. Реакционната смес се изпомпва и се използва в следващия етап без допълнително пречистване.

#### Пример 271

***N*-Етил-*N'*-(7-пиперидино-4,5-дихидро[1,3]тиазоло[4',5':3,4]бензо[*d*][1,3]тиазол-2-ил)уреа**

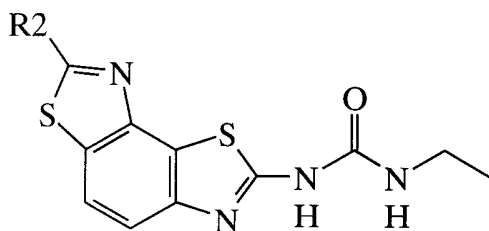
Както по-горе, но с използване на пиперидилтиоуреа.

#### Пример 272

***N*-Етил-*N'*-[7-(метиламино)-4,5-дихидро[1,3]тиазоло[4',5':3,4]бензо[*d*][1,3]тиазол-2-ил]уреа**

Както по-горе, но с използване на метилтиоуреа.

## Общ метод за получаване на съединение с формула



Към суспензия от *N*-[7-(*R*2)-4,5-дихидро[1,3]тиазоло[4',5':3,4]бензо[*d*][1,3]тиазол-2-ил]-*N*'-етилуреа в толуен се прибавя DDQ (2 екв.). Реакционната смес се разбърква при около 20°C в продължение на около 2 часа. Сместа се изпомпва във вакуум и се пречиства посредством препаративна HPLC.

## Пример 273

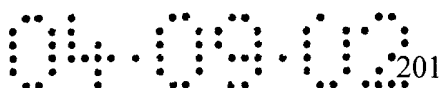
*N*-[7-(4-Бромоанилино)[1,3]тиазоло[4',5':3,4]бензо[*d*][1,3]тиазол-2-ил]-*N*'-етилуреа

Към суспензия от *N*-[7-(4-бромоанилино)-4,5-дихидро[1,3]тиазоло[4',5':3,4]бензо[*d*][1,3]тиазол-2-ил]-*N*'-етилуреа (27 mg, 0.060 mmol) в толуен (2.0 mL) се прибавя DDQ (28 mg, 0.125 mmol). Реакционната смес се разбърква при около 20°C в продължение на около 2 часа. Изпомпва се във вакуум и се пречиства посредством препаративна HPLC. Изолират се 7 mg (26% от двата етапа) чист продукт. LC/MS 448 и 450 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC 18.09 минути.

## Пример 274

*N*-Етил-*N*'-(7-пиперидино[1,3]тиазоло[4',5':3,4]бензо[*d*][1,3]тиазол-2-ил)уреа

Както при Пример 273, но с използване на подходящото изходно съединение. Изолират се 18 mg (21 % за двата етапа). LC/MS 362 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC 16.97 минути.



Пример 275

***N*-Етил-*N*'-[7-(1-метиламонио)[1,3]тиазоло[4',5':3,4]бензо[*d*][1,3]тиазол-2-ил]уреа ацетат**

Както при Пример 273, но с използване на подходящото изходно съединение. Изолират се 5 mg ( 7% за двата етапа) чист продукт . LC/MS 308 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC 8.75 минути.

Пример 276

**2-(3-Етил-5-метил-2-оксо-1,3,5-триазиан-1-ил)-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-7-он**

Към суспензия от *N*-етил-*N*'-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-2-ил)уреа (10.0 g, 41.79 mmol) в EtOH/H<sub>2</sub>O (1/1, 300 mL) се прибавят формалдехид (37 тегл.% в H<sub>2</sub>O, 20.4 g, 417.87 mmol), метиламин (40 тегл.% в H<sub>2</sub>O, 10.8 mL, 125.37 mmol) и *N*-метилморфолин (11.8 mL, 83.6 mmol). Суспензията се загрява до около 60°C в продължение на около 5 часа, при което се получава разтвор. Изпомпва се във вакуум, давайки 12.41 g (количествен добив) чист продукт.

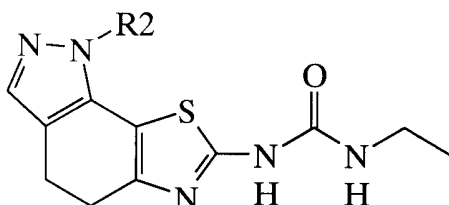
Пример 277

**2-(3-Етил-5-метил-2-оксо-1,3,5-триазиан-1-ил)-6-[(*Z*)-1-хидроксиметилуген]-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-7-он**

Към суспензия от 2-(3-етил-5-метил-2-оксо-1,3,5-триазиан-1-ил)-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-7-он (2.0 g, 6.79 mmol) и етилформат (2.5 mL, 30.95 mmol) в толуен (60 mL) при около 0°C се прибавя твърд NaN (60% в минерално масло, 2.5 g, 30.48 mmol). Реакционната смес се разбърква при около 0°C в продължение на около 7 часа, след което се излива във наситен воден разтвор на NH<sub>4</sub>Cl. Продуктът се екстрахира с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3-кратно). Смесените

органични фази се филтруват и филтратът се концентрира, давайки 2.5 g суров продукт, който се използва в следващия етап без допълнително пречистване.

### Общ метод за получаване на съединение с формула



Към суспензия от 2-(3-етил-5-метил-2-оксо-1,3,5-триазиан-1-ил)-6-[(Z)-1-хидроксиметилиден]-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-7-он в EtOH се прибавя  $R_2HNNH_2 \cdot XH_2O$  (4 екв.). Реакционната смес се разбърква при около 20°C в продължение на около 16 часа, прибавя се допълнително количество  $R_2HNNH_2 \cdot XH_2O$  (4 екв.) и реакционната смес се разбърква при около 40°C още около 4 часа, докато все още присъства незащитен продукт. Прибавя се трета порция  $R_2HNNH_2 \cdot XH_2O$  (8 екв.) и реакционната смес се разбърква още около 7 часа при около 45°C. Реакционната смес се изпомпва и се взима в следващия етап без допълнително пречистване. Аналитично чиста проба се получава посредством препаративна HPLC.

### Пример 278

#### *N*-(5,8-дихидро-4H-[1,3]тиазоло[4,5-g]индол-2-ил)-*N'*-етилуреа

Към суспензия от 2-(3-етил-5-метил-2-оксо-1,3,5-триазиан-1-ил)-6-[(Z)-1-хидроксиметилиден]-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-7-он (100 mg, 0.31 mmol) в EtOH (2.5 mL) се прибавя  $H_2NNH_2 \cdot XH_2O$  (0.040 mL, 1.24 mmol). Реакционната смес се разбърква при около 20°C в продължение на около 16 часа, прибавя се допълнително  $H_2NNH_2 \cdot XH_2O$  (0.040 mL, 1.24 mmol) и се разбърква при около 40°C

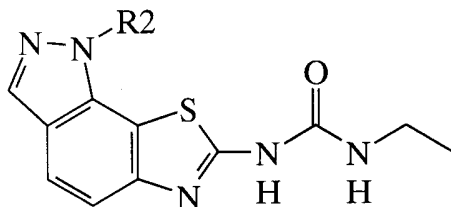
още около 4 часа, докато все още присъства незащитен продукт. Прибавя се трета порция  $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$  (0.080 mL, 2.48 mmol) и реакционната смес разбърква още около 7 часа при около 45°C. Изпомпва се и се взима в следващия етап без допълнително пречистване. Аналитично чиста проба се получава посредством препаративна HPLC. LC/MS 264 ( $\text{MH}^+$ ); RP-HPLC 9.72 минути.

### Пример 279

#### *N*-Етил-*N'*-(8-метил-5,8-дихидро-4*H*-[1,3]тиазоло-[4,5-*g*]индол-1-ил)уреа

Както по-горе, но с използване на  $\text{MeHNNH}_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$  вместо  $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$ . Веществото се взима в следващия етап без сериозно пречистване в този етап.

**Общ метод за получаване на съединение с формула**



Към суспензия от *N*-(5,8-дихидро-4*H*-[1,3]тиазоло[4,5-*g*]индол-2-ил)-*N'*-етилуреа в толуен се прибавя DDQ (1.1 екв.). Реакционната смес се разбърква при около 45°C в продължение на около 4 часа. Изпомпва се и суровото вещество се пречиства посредством препаративна HPLC.

### Пример 280

#### *N*-Етил-*N'*-(8*H*-[1,3]тиазоло[4,5-*g*]индол-2-ил)уреа

Към суспензия от *N*-(5,8-дихидро-4*H*-[1,3]тиазоло[4,5-*g*]индол-2-ил)-*N'*-етилуреа (81 mg, 0.308 mmol) в толуен (3.5 mL) се прибавя DDQ (78 mg, 0.34 mmol). Реакционната смес се разбърква при около 45°C в продължение на около 4 часа. Изпомпва се и суровото



вещество се пречиства посредством препаративна HPLC. Изолират се 3 mg (4 % за двата етапа) чист продукт. LC/MS 262 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC RT 10.45 минути.

#### Пример 281

#### **7-[(Етиламино)карбонил]амино-1-метил-1*H*-[1,3]тиазоло[4,5-*g*]-индазол-1-уумацетат**

Както е описано при Пример 280, но с използване на подходящото изходно съединение. Изолират се 6 mg (20 % за двата етапа) чист продукт. LC/MS 276 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC 11.70 минути.

#### Пример 282

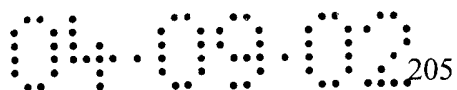
#### ***N*-[7,7-Ди(фенилсулфанил)-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N'*-етилуреа**

Суспензия от *N*-етил-*N'*-(7-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-2-ил)уреа (1.0 g, 4.18 mmol) и тиофенол (0.59 mL, 4.74 mmol) в EtOH (20 mL) се насища с HCl (газ) при около 0°C. Реакционната смес се разбърква при около 20°C в продължение на около 2 часа, след което се прибавя втора порция тиофенол (0.59 mL, 4.74 mmol) и реакционната смес се разбърква още около 2 часа. Етанолът се отстранява във вакуум и се прибавя H<sub>2</sub>O. Водната фаза се неутрализира чрез прибавяне на 2M NaOH и продуктът се екстрахира с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4-кратно). Смесените органични фази се изсушават над MgSO<sub>4</sub>. Изпаряването на разтворителя дава 1.85 g (количествен добив) чист продукт.

#### Пример 283

#### ***N*-Етил-*N'*-[7-(фенилсулфанил)-4,5-дихидро-1,3-бензотиазол-2-ил]-уреа**

Към суспензия от *N*-[7,7-ди(фенилсулфанил)-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N'*-етилуреа (700 mg, 1.59 mmol) в



тетраhydroфуран (14.0 mL) се прибавя DBU (0.36 mL, 2.38 mmol). Реакционната смес се разбърква при около 20°C в продължение на около 30 минути. Концентрира се във вакуум. Оставащото жълто масло се смесва с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, измива се с AcOH/H<sub>2</sub>O 1/10 и се изсушава над MgSO<sub>4</sub>. Органичният разтворител се отстранява във вакуум и оставащото масло (1.0 g) се използва в следващия етап без допълнително пречистване.

#### Пример 284

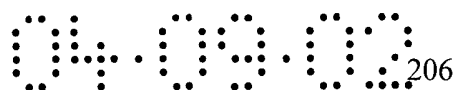
##### ***N*-Етил-*N*'-[7-(фенилсулфанил)-1,3-бензотиазол-2-ил]уреа**

Към смес от *N*-етил-*N*'-[7-(фенилсулфанил)-4,5-дихидро-1,3-бензотиазол-2-ил]уреа (суровия продукт от предишната реакция, 1.59 mmol) в толуен (35.0 mL) се прибавя DDQ (500 mg, 2.17 mmol). Реакционната смес се разбърква при около 20°C в продължение на около 2 часа. Тoluенът се отстранява във вакуум и суровото вещество се смесва с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органичната фаза се измива с 0.5 M NaOH (2-кратно) и се изсушава над MgSO<sub>4</sub>. Суровото масло се пречиства посредством бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub> (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5/95). Изолirat се 445 mg (85 % за двата етапа) чист продукт. LC/MS 330 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC RT 17.56 минути.

#### Пример 285

##### ***N*-Етил-*N*'-[7-(фенилсулфинил)-1,3-бензотиазол-2-ил]уреа**

Към суспензия от *N*-етил-*N*'-[7-(фенилсулфанил)-1,3-бензотиазол-2-ил]уреа (107mg, 0.32 mmol) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) се прибавя MCPBA (60 mg, 0.24 mmol, 70%). Реакционната смес се разбърква при около 20°C в продължение на около 1.5 часа, след което се концентрира във вакуум. Суровата реакционна смес се пречиства посредством бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub>



(EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10/90). Изоларат се 32 mg (29%) чист продукт. LC/MS 346 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC RT 12.96 минути.

### Пример 286

#### ***N*-Етил-*N*'-[7-(фенилсулфонил)-1,3-бензотиазол-2-ил]уреа**

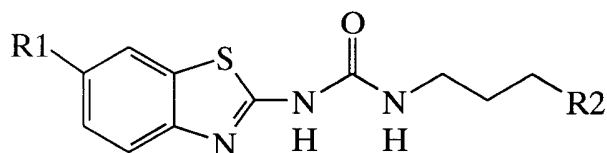
Към суспензия от *N*-етил-*N*'-[7-(фенилсулфанил)-1,3-бензотиазол-2-ил]уреа (150 mg, 0.46 mmol) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) се прибавя МСРВА (125 mg, 0.50 mmol, 70%). Реакционната смес се разбърква при около 20°C в продължение на около 1.5 часа, след което се прибавя още МСРВА (60 mg, 0.24 mmol, 70%). Реакционната смес се разбърква още около 1 час, след което се концентрира във вакуум. Суровата реакционна смес се пречиства посредством бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub> (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10/90). Изоларат се 45 mg (27%) чист продукт. LC/MS 362 (MH<sup>+</sup>); RP-HPLC RT 14.41 минути.

### Пример 287

#### ***N*-(6-Бромо-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N*'-(3-хлоропропил)уреа**

Виж общия метод по-долу.

Общ метод за получаване на съединение с формула



(Виж Таблица 1).

Към смес от *N*-(6-бромо-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N*'-(3-хлоропропил)уреа в тетраhydroфуран/EtOH се прибавя амин по избор (10 екв.). Реакционната смес се загрява до около 55°C в продължение на около 16 часа. Суровата реакционна смес се



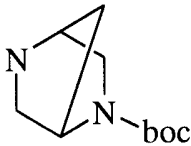
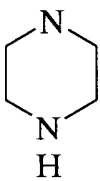
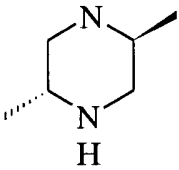
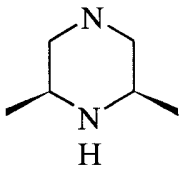
изпомпва и се пречиства посредством бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub>.

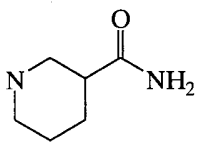
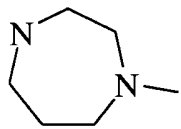
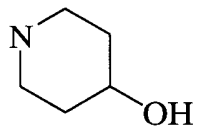
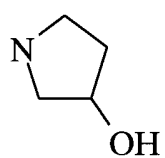
Пример 289

***N*-(6-Бromo-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-(3-пиперазинопропил)уреа**

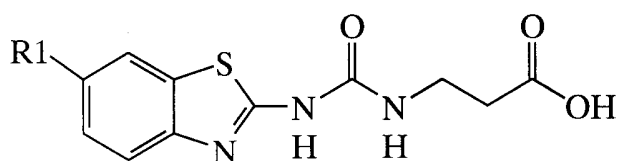
Към смес от *N*-(6-бромо-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-(3-хлоропропил)уреа (100 mg, 0.287 mmol) в тетраhydroфуран/EtOH (0.50/0.25 mL) се прибавя пиперазин (247 mg, 2.87 mmol). Реакционната смес се загрява до около 55°C в продължение на около 16 часа. Суровата реакционна смес се изпомпва и се пречиства посредством бърза хроматография върху SiO<sub>2</sub>.

Таблица 1

Пример	R2	RP-HPLC RT (мин.)	LC/MS (MH <sup>+</sup> )	
287	Cl	16.78	349/351	
288		14.7	510/512	
289		12.1	398/400	
290		12.54	426/428	
291		12.51	426/428	

292		11.96	438/440	
293		11.85	426/428	
294		11.89	413/415	
295		11.93	399/401	

Общ метод за получаване на съединение с формула



, в която R1 е Br (Виж

Таблица 2).

Към разтвор на етилов 4-([(6-бромо-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]карбониламино)бутаноат в тетраhydroфуран/EtOH се прибавя 2 М NaOH (10 екв.). Реакционната смес се разбърква при около 20°C в продължение на около 3 часа, след което се прибавя 2 М HCl до pH < 6, като се получава бяла утайка. Утайката се отделя чрез филтруване и се измива с H<sub>2</sub>O, при което се изолира чист продукт.

Пример 299

**4-([(6-Бромо-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]карбониламино)бутанова киселина**

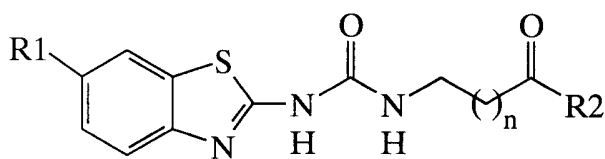
Към разтвор на етилов 4-([(6-бромо-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]карбониламино)бутаноат (175 mg, 0.453 mmol) в тетраhydroфуран/EtOH (1/1, 3 mL) се прибавя 2 M NaOH (2.26 mL, 4.53 mmol). Реакционната смес се разбърква при около 20°C в продължение на около 3 часа, след което се прибавя 2 M HCl до pH < 6, като се получава бяла утайка. Утайката се отделя чрез филтруване и се измива с H<sub>2</sub>O. Изолират се 25mg (15%) чист продукт.

#### Пример 306

#### 4-([(6-Хлоро-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]карбониламино)- бутанамид

През суспензия от етилов 4-([(6-хлоро-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]карбониламино)бутаноат (155 mg, 0.453 mmol) в MeOH (1.5 mL) в продължение на около 5 минути се пропуска газообразен амоняк, след което реакционната смес се загрява до около 85°C в продължение на около 2 часа. Тази процедура се повтаря 4 пъти. Реакционната смес се охлажда и бялата утайка се отделя чрез филтруване. Изолират се 62 mg (44%) чист продукт.

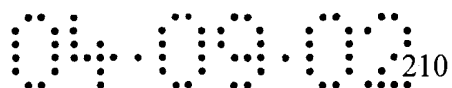
#### Общ метод за получаване на съединение с формула



, в която R1 е Br и R2 амин

(Виж Таблица 2).

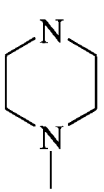
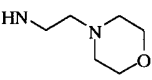
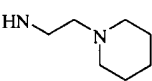
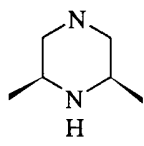
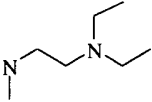
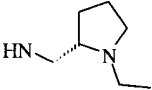
Етилов 4-([(6-бромо-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]-карбонил-амино)бутаноат се загрява в продължение на около 8 часа в чист вид при около 80°C с амин по избор (10 екв.). Към суровата реакционна смес се прибавя тетраhydroфуран и утайката се отделя чрез филтруване и се измива с тетраhydroфуран.

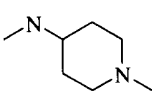
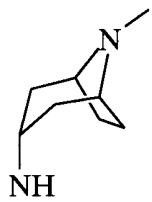
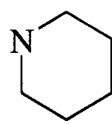
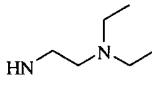
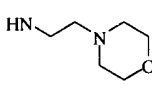
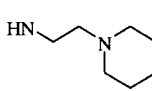
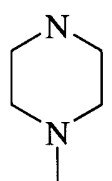
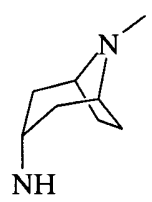
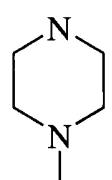


### Пример 298

#### ***N*-(6-Бromo-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-[4-(4-метилпиперазино)-4-оксобутил]уреа**

Етилов 4-([(6-бромо-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]карбонил-амино)бутаноат (100 mg, 0.259 mmol) се загрева в продължение на около 8 часа в чист вид при около 80°C в *N*-метил-пиперазин (259 mg, 2.59 mmol). Към суровата реакционна смес се прибавя тетраhydroфуран (2 mL), утайката се отделя чрез филтруване и се измива с тетраhydroфуран (1 mL). Продуктът се изсушава във вакуум, давайки 67 mg (53 %) чист продукт.

Пример	R1	n	Съединение	R2	RP-HPLC RT (мин.)	LC/MS (MH <sup>+</sup> )
296	Br	2	33		12.14	440/442
297	Br	2	34	OH	13.02	358/360
298	Br	2	35		12.27	470/472
299	Br	2	36		12.76	468/470
300	Br	2	37		12.18	454/456
301	Cl	2	38		8.59	426
302	Cl	2	39		8.45	424

303	Cl	2	40			424
304	Cl	2	41	NH <sub>2</sub>	12.32	313
305	Cl	2	42		17.25	436
306	Cl	1	43	OH	12.19	300
307	Cl	1	44		15.57	367
308	Cl	1	45		11.83	398
309	Cl	1	46		11.73	412
310	Cl	1	47		12.2	410
311	Cl	1	48		11.73	382
312	Cl	1	49		16.57	422
313	p-F-PhO	2	50		14.03	472

## Пример 314

***N*-[6-(5-Хлоро-2-тиенил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N*'-етилуреа**

40-милилитрова епруветка под налягане се зарежда с около 100 mg *N*-(6-бромо-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N*'-етилуреа и около 2 ml етиленгликолдиметилетер. Суспензията се разбърква с магнитна бъркалка, след което се евакуира и след това се освобождава в азотна атмосфера (3-кратно). Прибавят се следващите 6 моларни процента Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, последвани от около 1.1 екв. 5-хлоротиофен-2-борна киселина. Следва прибавяне на около 3 екв. натриев карбонат в около 0.5 ml вода, суспензията се евакуира и се освобождава в азотна атмосфера 3-кратно. Епруветката се затваря плътно и се загрява до около 85-90°C в продължение на около 12-20 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, след което се пречиства посредством препаративна HPLC, давайки 16% *N*-[6-(5-хлоро-2-тиенил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N*'-етилуреа. <sup>1</sup>H NMR 1.1 (t, 3H), 3.2 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 10.75 (br s, 1H); LC/MS 3.86 минути, 338 (M+1), 336 (M-1).

## Пример 315

***N*-6-(5-Хлоро-2-тиенил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N*'-етилуреа**

Това е алтернативен метод за получаване на съединението от Пример 314. 40-милилитрова епруветка под налягане се зарежда с около 32 mg 5-хлоротиофен-2-борна киселина, около 50 mg *N*-(6-бромо-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N*'-етилуреа и около 30 mg калиев флуорид като база. Прибавят се около 3 ml етиленгликолдиметилетер и суспензията се евакуира и освобождава в азот трикратно. В отделна колба се приготвя разтвор на катализатор както следва: зареждат се около 31 mg Pd(OAc)<sub>2</sub> и около 110 mg 2-дициклохексилфосфино-2'-(*N,N*-диметиламино)бифенил, последвани

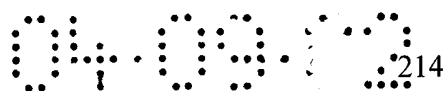
от около 6 ml етиленгликолдиметилетер. Колбата се евакуира и освобождава в азот трикратно, след което сместа се разбърква до пълно разтваряне. След това в епруветката под налягане се въвежда подходящо количество катализаторен разтвор (около 10-50 моларни процента катализатор). Епруветката се затваря плътно и се загрива до около 85-90°C в продължение на около 12-20 часа. След охлаждане до стайна температура вече бистрият разтвор се пречиства посредством препаративна HPLC, давайки около 33% *N*-[6-(5-хлоро-2-тиенил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N*-етилуреа. <sup>1</sup>H NMR 1.1 (t, 3H), 3.2 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 10.75 (br s, 1H); LC/MS 3.86 мин., 338 (M+1), 336 (M-1).

#### Пример 316

##### ***N*-[6-(5-Хлоро-2-тиенил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N'*-етилуреа**

Това е алтернативен метод за получаване на съединението от Пример 314. 40-милилитрова епруветка под налягане се зарежда с около 100 mg *N*-(6-бромо-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилуреа, около 1.2 екв. пинаколдиборан, около 3 екв. калиев ацетат и около 1.5 ml диметилформаид. Реакционната смес се евакуира и освобождава в азот трикратно. Прибавят се около 5 моларни процента PdCl<sub>2</sub> dppf и реакционната колба отново се евакуира и освобождава в азот трикратно. Епруветката под налягане впоследствие се затваря плътно и се загрива до около 85-90°C в продължение на една нощ. След охлаждане до стайна температура, сместа се пречиства върху силикагел, давайки около 90% добив от *N*-етил-*N'*-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]уреа. LC/MS 3.5 минути, 348 (M+1), 346 (M-1).

40-милилитрова епруветка под налягане се зарежда с около 1.5 ml етиленгликолдиметилетер, около 10 mg Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и около 0.016 ml 2-бромо-5-хлоротиофен. Суспензията се евакуира, след което се



освобождава в азотна атмосфера трикратно. След това се прибавят 52 mg *N*-етил-*N*'-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]уреа и суспензията отново се евакуира и се освобождва в азотна атмосфера трикратно. Следва прибавяне на разтвор на натриев карбонат (около 46 mg в около 0.5 ml вода), суспензията се евакуира и се освобождава в азотна атмосфера трикратно. Реакционната епруветката се затваря плътно и се загрява до 85-90°C. След охлаждане до стайна температура вече бистрият разтвор се пречиства посредством препаративна HPLC, давайки около 43% *N*-[6-(5-хлоро-2-тиенил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N*'-етилуреа. <sup>1</sup>H NMR 1.1 (t, 3H), 3.2 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 10.75 (brs, 1H); LC/MS 3.86 минути, 338 (M+1), 336 (M-1).

#### Пример 317

##### ***N*-Етил-*N*'-[6-(1*H*-пирол-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]уреа**

Зареждат се около 500 mg *N*-етил-*N*'-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)уреа в около 75 ml етанол. Прибавят се около 20 mg платинен оксид, след което се евакуира и освобождава във водород трикратно. След това системата се поставя във водород под налягане (около 20-40 psi) в продължение на около 5-20 часа. Реакцията се прекъсва и цялата маса се филтрува през инфузорна пръст и се измива с метанол. Разтворителят се отстранява във вакуум и суровата *N*-(6-амино-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N*'-етилуреа се използва в следващия етап без допълнително пречистване. Зареждат се около 0.44 g *N*-(6-амино-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N*'-етилуреа в около 15 ml оцетна киселина, след което се прибавят около 0.23 ml 2,5-диметокситетрахидрофуран. Загрява се при кипене в продължение на около 1 час, след което се охлажда до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум и продуктът се пречиства посредством препаративна HPLC. <sup>1</sup>H NMR 1.1 (t, 3H), 3.2 (m, 2H),





6.26 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 10.69 (br s, 1H); LC/MS 3.1 минути, 285 (M-1).

#### Пример 318

##### **(2-Амино-1,3-бензотиазол-6-ил)метилцианид**

2 g 4-аминобензонитрил се разтваря в около 40mL оцетна киселина и разтворът се охлажда до около 16°C. Прибавят се около 3.3 g калиев тиоцианат и колбата се свързва с делителна фуния. Делителната фуния се зарежда с около 2.7 g бром и около 5 ml оцетна киселина. Полученият тъмен разтвор впоследствие се прибавя на капки при добро разбъркване към бензонитрилния разтвор и се оставя на разбъркване в продължение на около 16 часа. Суспензията се прехвърля във вода и се филтрува. Утайката се измива добре с вода, отново се диспергира в разреден воден разтвор на основа и се филтрува. Отново утайката се измива добре с вода. След изсушаване във вакуум се изолират около 2 g.  $^1\text{H}$  NMR 6.8 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 6.9 (br s, 2H), 7.6 (dd, 1H,  $J = 2$  Hz,  $J = 8.7$  Hz), 8.0 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz), LC/MS 2.34 минути, 174 (M-1), lab LC, време на задържане 7.7 минути.

#### Пример 319

##### **N-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-N'-етилуреа**

0.2 g 2-амино-1,3-бензотиазол-6-карбонитрил се разтварят в около 5 ml диметилформаид. Прибавят се около 0.2 mL етилизоцианат, последвани от около 0.3 ml триетиламин и разтворът се загрява при добро разбъркване до около 80°C. Разтворът се оставя на разбъркване в продължение на около 4 часа, след което се охлажда до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум и твърдите вещества се измиват добре с етер. Веществото се пречиства допълнително посредством колонна хроматография и след изсушаване във вакуум се изолират около 0.14 g.  $^1\text{H}$  NMR 1.1 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 3.2 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.7 (m, 2H),



8.4 (s, 1H), 11.0(s, 1H), LC/MS 2.54 минути, 247 (M+1), 245 (M-1), лабораторна LC, време на задържане 7.8 минути.

### Пример 320

#### *N*-[6-(2-Аминоетил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N*'-етилуреа

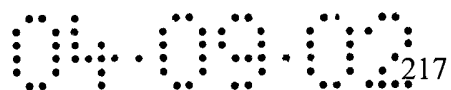
Зареждат се около 500 mg *N*-(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N*'-етилуреа в около 50 ml етанол и около 1 ml хлороформ. Прибавят се около 0.1 g платинен оксид, след което се разбърква под водород с налягане 20-40 psi в продължение на около 8 часа. Разтворът се алкализира с натриев бикарбонат до pH>7, филтрува се през слой от Celite<sup>®</sup> и се измива добре с етилацетат. Полученият суров продукт се пречиства посредством препаративна HPLC, давайки nereагирала *N*-(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N*'-етилуреа и *N*-[6-(2-аминоетил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N*'-етилуреа (20%). <sup>1</sup>H NMR 1.08 (t, 3H), 2.7 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.16 (m 2H), 6.8 (br s, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), LC/MS 2.09 минути, 263 (M-1), 265 (M+1).

#### Общ метод за взаимодействие на *N*-[6-(2-аминоетил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N*'-етилуреа с изоцианат

0.02 g *N*-[6-(2-аминоетил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N*'-етилуреа се разтварят в около 1 ml диметилформаид. Прибавят се около 2 екв. от подходящия изоцианат, последвани от около 0.02 ml триетиламин и разтворът се загрява при добро разбъркване до около 80°C. Разтворът се оставя на разбъркване в продължение на около 10-24 часа, след което се охлажда до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум и твърдите вещества се измиват добре с етер. Веществото се пречиства допълнително посредством препаративна HPLC и се изсушава във вакуум.

### Пример 321

#### *N*-[6-(Етилуреидо)метил]-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N*'-етилуреа



LC/MS 2.65 минути, 336 (M+1), 334 (M-1).

Пример 322

***N*-[6-(Фенилуреидо)метил]-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N'*-етилуреа**

<sup>1</sup>H NMR 1.08 (m, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.8-7.3 (m, 5H), 7.35 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.58 (br s, 1H), LC/MS 3.4 минути, 384 (M+1).

Пример 323

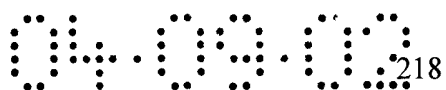
***N*-[6-(Етил-2-амино-*m*-толулуреа)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N'*-етилуреа**

<sup>1</sup>H NMR 3.09 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 6.07 (m, 1H), 6.7 (m, 2H), 7.0-7.5 (m, 5H), 7.7 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H), LC/MS 3.27 минути, 398 (M+1).

Пример 324

***N*-(8-Цуано[1,3]тиазоло[5',4':3,4]бензо[с]изоксазол-2-ил)-*N'*-етилуреа**

0.2 g [2-(3-етил-5-метил-2-оксо-1,3,5-триазинан-1-ил)-6-нитро-1,3-бензотиазол-7-ил]метилцианид се зареждат в около 2 ml диметилформаид. След това се прибавят около 15 экв. триетиламин, последвани от около 15 экв. триметилсилилхлорид. Разтворът се разбърква в продължение на около 4-20 часа при стайна температура. Реакционната смес се гаси чрез изливане в разреден воден разтвор на солна киселина, след което екстрахира добре с етилацетат. Смесените органични фракции се реестрахира с разреден разтвор на натриев бикарбонат и след това се изсушават над магнезиев сулфат и се концентрират. Полученото тъмно масло се пречиства допълнително посредством препаративна HPLC, давайки 2-(3-етил-5-метил-2-оксо-1,3,5-триазинан-1-ил)[1,3]тиазоло[5',4':3,4]бензо[с]изоксазол-8-илцианид.



$^1\text{H}$  NMR 1.12 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.9 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), LC/MS 2.6 минути, 343 (M+1).

Горният продукт впоследствие се освобождава от защита с  $\text{NHCl}$  в диоксан. Така полученият продукт се разтваря в около 2 ml 4  $\text{NHCl}$  в диоксан. След разбъркване в продължение на около 2-8 часа суровата реакционна смес се излива върху лед и се разделя между вода и етер. Следва допълнителна екстракция с етер и смесените органични слоеве се изсушават с магнезиев сулфат и се концентрират. Веществото се пречиства допълнително чрез препаративна HPLC.

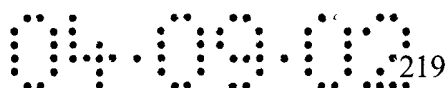
$^1\text{H}$  NMR 1.11 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 6.8 (br s, 1H), 7.9 (d, 2H), 11.25 (br s, 1H), LC/MS 2.24 минути, 288 (M+1).

#### **Общ метод за получаване на уреи**

0.2 g метилов [(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]-метантиоат се разтварят в около 5 mL алканол. Прибавят се около 0.04 mL пиридин, последвани от излишък от подходящия амин и разтворът се загрява до около  $80^\circ\text{C}$  при добро разбъркване. Разтворът се оставя на разбъркване в продължение на около 14 часа, след което се охлажда до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум. Веществото се пречиства допълнително посредством препаративна HPLC и след това се изсушава във вакуум. Ако е необходимо, малеатните соли се получават чрез разтваряне в алканол, след което се прибавят към разтвор на подходящото количество малеинова киселина в алканолов разтворител. При охлаждане малеатните продукти се отделят като утайка.

#### **Пример 325**

***N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-[3-(4-метилпиперазино)пропил]уреа**



$^1\text{H}$  NMR 1.6 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.7 (br s, 4H), 2.9 (br s, 4H), 3.1 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.35 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), LC/MS 1.50 минути, 359 (M+1).

Пример 326

***N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-(2-морфолиноэтил)уреа**

$^1\text{H}$  NMR 1.9 (s, 3H), 2.42 (m, 6H), 3.58 (m, 4H), 6.85 (br s, 1H), 7.73 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H), LC/MS 1.54 минути, 332 (M+1).

Пример 327

***N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-(3-(9-бензил-9-азабицикло[3.3.1]нонил))уреа**

$^1\text{H}$  NMR 1.48 (m, 2H), 1.6-2.0 (m, 8H), 2.85 (br s, 2H), 3.82 (br s, 2H), 4.45 (m, 1H), 6.7 (br s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.75 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 10.9 (br s, 1H). LC/MS 2.16 минути, 432 (M+1).

Пример 328

***N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-[6-(4-метилпиперазино)-3-пиримидил]уреа**

$^1\text{H}$  NMR 2.84 (s, 3H), 3.1 (br s, 4H), 3.49 (br s, 2H), 4.32 (br s, 2H), 6.125 (s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.8 (m, 3H), 8.28 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.76 (br s, 1H). LC/MS 2.62 минути, 394 (M+1), 392 (M-1).

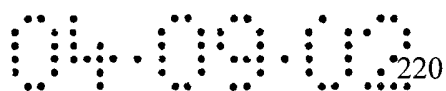
Пример 329

***N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-(3-(8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октил))уреа**

$^1\text{H}$  NMR 1.5-1.8 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.36 (br s, 2H), 3.95 (m, 1H), 6.7 (br s, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.74 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 10.9 (br s, 1H). LC/MS 2.86 минути, 418 (M+1), 416 (M-1).

Пример 330

***N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-(метил-3-(8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октил))уреа**



$^1\text{H}$  NMR 1.3-1.6 (m, 6H), 1.8 (br s, 1H), 1.9 (br s, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.5 (br s, 2H), 6.8 (br s, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.74 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 11.8 (br s, 1H). LC/MS 3.09 минути, 432 (M+1), 430 (M-1).

Пример 331

***трет*-Бутил 4-[[[(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]карбониламино)метил]-1-пиперидинкарбоксилат**

$^1\text{H}$  NMR 1.1 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.62 (m, 3H), 2.7 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 6.9 (br s, 1H), 7.74 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 11.0 (br s, 1H). LC/MS 2.61 минути, 414 (M-1).

Пример 332

***N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-(4-пиперидилметил)уреа**

$^1\text{H}$  NMR 1.1 (m, 2H), 1.6 (m, 3H), 3.1 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 7.32 (br s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H). LC/MS 1.54 минути, 316 (M+1).

Пример 333

***трет*-Бутил 4-[2-[[[(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)амино]карбониламино)етил]-1-пиперазинкарбоксилат**

$^1\text{H}$  NMR 1.4 (s, 9H), 1.9 (s, 3H), 2.4 (m, 6H), 3.3 (m, 4H), 6.85 (br s, 1H), 7.74 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 11.2 (br s, 1H), други сигнали под пиковете на диметилсулфоксида или водата. LC/MS 2.81 минути, 431 (M+1), 429 (M-1).

Пример 334

***N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-(2-пиперазиноетил)уреа**

$^1\text{H}$  NMR 1.9 (s, 6H), 2.4 (m, 6H), 2.75 (m, 4H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.4 (s, 1H). LC/MS 2.58 минути, 331(M+1), 329 (M-1).

Пример 335

***N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]уреа - по-полярна (транс)**



$^1\text{H}$  NMR 1.2 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 2.33 (m, припокриване с диметилсулфоксид), 3.36 (m, припокриване с вода), 6.7 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 10.8 (m, 1H), други сигнали под пиковете на диметилсулфоксида или водата. LC/MS 1.64 минути, 399 (M+1).

#### Пример 336

#### ***N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]уреа по-слабо полярна (цис)**

$^1\text{H}$ NMR 1.55-1.75 (m, 4H), 2.2 (m, припокриване с диметилсулфоксид), 3.85 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 10.65 (m, 1H), други сигнали под пиковете на диметилсулфоксида или водата. LC/MS 1.75 минути, 399 (M+1).

#### Пример 337

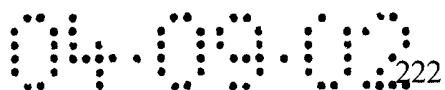
#### ***N*-(6-Циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-(3-пиперидинопропил)уреа**

$^1\text{H}$  NMR 1.35 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 2.3 (m, 6H), 3.25 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.7(m,2H), 8.4(s, 1H), 10.8 (br s, 1H), LC/MS 1.69 минути, 344 (M+1).

#### Пример 338

#### **2-[(Етиламино)карбонил]амино-1,3-бензотиазол-6-карбоксилна киселина**

Около 60 mg, *N*-(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилуреа се зареждат в около 5 mL смес приблизително 1:1 около 2N воден разтвор на KOH и диоксан. След това реакционната смес се довежда до кипене в продължение на около 12-24 часа. При охлаждане, реакционната смес се излива в около 25 mL разреден воден разтвор на киселина. Получената бяла утайка се изолира чрез филтруване и се измива добре с вода.  $^1\text{H}$  NMR 1.09 (t, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 11.0 (br s, 1H), 12.8 (brs,



1H); LC/MS 2.12 минути, 266 (M+1), 264 (M-1), лабораторна LC, време на задържане 4.7 минути.

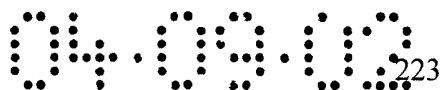
### Пример 339

#### ***N*-(6-Бромо-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилуреа**

Около 5 g 4-бромоанилин се разтварят в около 100 mL оцетна киселина и разтворът се охлажда до около 16°C. Прибавят се около 5.6 g калиев тиоцианат и колбата се свързва с делителна фуния. Делителната фуния се зарежда с около 4.7 g бром и около 20 mL оцетна киселина. Полученият тъмен разтвор впоследствие се прибавя на капки при добро разбъркване към бензонитрилния разтвор и се оставя на разбъркване в продължение на около 6-20 часа. Суспензията се прехвърля във вода и се филтрува. Утайката се измива добре с вода, с разредена основа и след това с вода и се филтрува. LC/MS потвърждава, че продуктът е смес от 6-бромо-1,3-бензотиазол-2-амин и 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ил тиоцианат, който се взема в следващия етап без допълнително пречистване. Около 0.75 g 6-бромо-1,3-бензотиазол-2-амин (суров) се разтваря в около 15 mL диметилформаид. Прибавят се около 0.5 mL етилизоцианат, последвани от около 0.9 mL триетиламин и разтворът се загрява при добро разбъркване до около 80°C. Разтворът се оставя на разбъркване в продължение на около 4 часа, след което се охлажда до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум и твърдите вещества се измиват добре с етер. Веществото се пречиства допълнително посредством колонна хроматография.

<sup>1</sup>H NMR 1.08 (t, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 10.75 (br s, 1H); LC/MS 3.78 минути, 301 (M+1), лабораторна LC, време на задържане 8.9 минути.





#### Пример 340

##### **2-(((Етиламино)карбонил)амино)-1,3-бензотиазол-6-илтиоцианат**

От реакционната смес от Пример 339 се изолира също и съединението, посочено в заглавието  $^1\text{H NMR}$  1.09 (t, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 10.9 (br s, 1H); LC/MS 3.0 минути, 279 (M+1), лабораторна LC, време на задържане 7.8 минути.

#### Пример 341

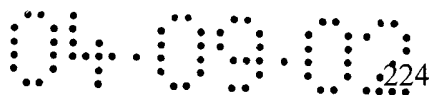
##### **2-[(Етиламино)карбонил]амино-1,3-бензотиазол-6-карбоксамид**

Около 1 g от *N*-(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N*'-етилуреа се зарежда в около 30 mL воден алканол. Прибавят се около 0.6 g хидроксиламин хидрохлорид и около 0.45 g натриев карбонат, след което се загрява до кипене. Разтворът се кипи в продължение на около 4-8 часа, след което се охлажда до стайна температура. Утайката се възстановява чрез филтруване и се измива добре с вода. LC/MS показва наличието на смес от два продукта, идентифицирани след допълнително пречистване посредством препаративна HPLC:

$^1\text{H NMR}$  1.09 (t, 3H), 3.16 (m, 2H), 5.8 (s, 2H), 7.1 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.1 (d, 1H); LC/MS 2.1 минути, 265 (M+1), 263 (M-1).

##### **2-[(Етиламино)карбонил]амино-1,3-бензотиазол-6-карбоксамидоксим**

От реакционната смес от Пример 339 се изолира също и съединението, посочено в заглавието  $^1\text{H NMR}$  1.09 (t, 3H), 3.19 (m, 2H), 5.81 (br s, 2H), 6.72 (br s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.7 (br s, 1H); LC/MS 2.04 минути, 278 (M-1).



### Пример 342

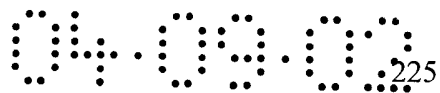
#### ***N*-Етил-*N'*-[6-(5-метил-1,2,4-оксагуазол-3-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]уреа**

Около 50 mg 2-[(етиламино)карбонил]амино-1,3-бензотиазол-6-карбоксамидоксим се зарежда в около 1 mL ледена оцетна киселина. Сместа се загрява до около 110°C, след което се разбърква при тази температура в продължение на около 12-20 часа. Разтворът се охлажда до стайна температура и разтворителят се отстранява при понижено налягане. Остатъкът се пречиства допълнително посредством препаративна HPLC. <sup>1</sup>H NMR 1.10 (t, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.9 (s, 1H); LC/MS 2.69 минути. 304 (M+1), 302 (M-1).

### Пример 343

#### ***N*-(6-Анилино-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилуреа**

Около 150 mg *N*-(6-амино-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилуреа и около 285 mg трифенилбисмутан се зареждат в около 15 mL дихлорометан. Въвеждат се около 0.1 mL триетиламин и след него - около 120 mg мед(II) ацетат. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на около 12-24 часа. Разтворът се излива в около 60 mL разреден воден разтвор на киселина, след което се разбърква в продължение на около 1 час при стайна температура. Суровата смес се екстрахира с дихлорометан и смесените органични слоеве се измиват с разреден воден разтвор на киселина, след него с вода и след това с разреден воден разтвор на калиев карбонат и след това се изсушава. Разтворителят се отстранява при понижено налягане. Суровата смес се пречиства допълнително чрез препаративна HPLC. <sup>1</sup>H NMR 1.09 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.21 (m,



2H), 7.49 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 10.46 (br s, 1H); LC/MS 3.06 минути, 313 (M+1), 311 (M-1).

#### Пример 344

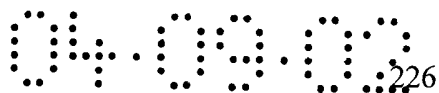
##### ***N*-[6-(Аминометил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N'*-етилуреа**

Около 0.05 g *N*-(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилуреа се зарежда в около 10 mL етиленгликолдиметилетер. На няколко порции за около 12-24 часа се въвеждат около 50 mg литиевоалуминиев хидрид. Суспензията се гаси с около 5-10 mL етилацетат и след това с около 1-2 mL наситен воден разтвор на натриев сулфат. Суспензията се разрежда с вода и се екстрахира с етилацетат. След изсушаване и изпаряване на разтворителите при понижено налягане чрез препаративна HPLC се изолира продуктът.  $^1\text{H}$  NMR 1.08 (t, 3H), 1.88 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.8 (s, 1H); LC/MS 1.86 минути, 251 (M+1), 249 (M-1).

#### Пример 345

##### ***N*-[6-(Етилуреидо)метил]-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N'*-етилуреа**

Около 0.025 g *N*-[6-(аминометил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N'*-етилуреа се разтваря в около 1 mL диметилформаид. Прибавят се около 0.015 mL етилизоцианат, последвани от около 0.029 mL триетиламин и разтворът се загрява до около 80°C при добро разбъркване. Разтворът се оставя на разбъркване в продължение на около 4 часа, след което се охлажда до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум и твърдите вещества се измиват добре с етер.  $^1\text{H}$  NMR 1.0 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 4.25 (d, 2H), 5.86 (m, 1H), 5.33 (br s, 1H), 6.3 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 10.6 (br s, 1H); LC/MS 1.43 минути, 322 (M+1).



### Пример 346

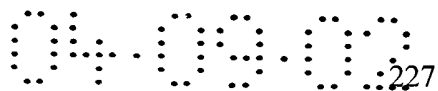
#### ***N*-Етил-*N*'-[6-(2*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-уреа**

Около 30 mg *N*-(6-циано-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N*'-етилуреа се зарежда в около 5 mL сух тетраhydroфуран. Прибавят се около 2 g азидотрибутилстанан, след което се загреват при кипене в продължение на около 48-72 часа. Разтворителят се отстранява при понижено налягане, а суровото масло се смесва с дихлорометан. Прибавят се около 0.5 mL разреден воден разтвор на солна киселина, като се получава бяла утайка. Остава се да отстои в продължение на около 30 минути, след което утайката се изолира чрез филтруване, измива се с топъл тетраhydroфуран и се изсушава във вакуум.  $^1\text{H}$  NMR 1.10 (t, 3H), 3.2 (m, 2H), 6.76 (br s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.91 (s, 1H); LC/MS 1.37 минути, 290 (M+1).

### Пример 347

#### ***N*1-[(2-[(Етиламино)карбонил]амино-1,3-бензотиазол-6-ил)метил]-1-бензенсулфонамид**

Около 0.015 g *N*-[6-(аминометил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N*'-етилуреа се разтварят в около 1 mL дихлорометан. Охлажда се до около 0-5°C, след което се прибавят около 0.01 mL триетиламин, последвано от около 1.2 екв. от подходящия сулфонилхлорид. Реакционната смес се затопля до стайна температура и се разбърква в продължение на около 12-24 часа. Разтворителят се отстранява при понижено налягане и суровата реакционна смес се пречиства допълнително посредством препаративна HPLC.  $^1\text{H}$  NMR 1.08 (t, 3H), 3.19 (m, 2H), 4.05 (d, 2H), 6.71 (br s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.54-7.65 (m, 4H), 7.8 (d, 1H), 8.16 (m, 1H), 10.6 (br s, 1H); LC/MS 1.98 минути, 391 (M+1).



#### Пример 348

#### ***N*-[(2-[(Етиламино)карбонил]амино-1,3-бензотиазол-6-ил)метил]трифлуорометансулфонамид**

От реакционната смес от Пример 347 се изолира също и съединението, посочено в заглавието.  $^1\text{H}$  NMR 1.09 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 4.4 (s, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 10.68 (br s, 1H); LC/MS 2.15 минути, 383 (M+1).

#### Пример 349

#### ***N*6-Фенил-2-[(етиламино)карбонил]амино-1,3-бензотиазол-6-карбоксамид**

Около 0.2 g 2-[(етиламино)карбонил]амино-1,3-бензотиазол-6-карбоксилна киселина се разтваря в около 20 mL дихлорометан и около 0.2 mL триетиламин. Прибавя се около 1 екв. от подходящия амин, последван от около 0.3 g 1-етил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид хидрохлорид, след което се разбърква в продължение на около 12-24 часа при стайна температура. Разтворителят се отстранява при понижено налягане и суровата реакционна смес се пречиства посредством препаративна HPLC.  $^1\text{H}$  NMR 1.10 (t, 3H), 3.2 (m, 2H), 6.76 (br s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 10.9 (br s, 1H); LC/MS 2.86 минути, 341 (M+1).

#### Пример 350

#### ***N*6-[3-(4-Метилпиперазино)пропил]-2-[(етиламино)карбонил]амино-1,3-бензотиазол-6-карбоксамид**

От реакционната смес от Пример 349 се изолира също и съединението, посочено в заглавието.  $^1\text{H}$  NMR 1.09 (t, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 4H), 3.2 (m, 4H), 3.3 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 6.12 (s, 4H), 6.75 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.49 (m, 1H),

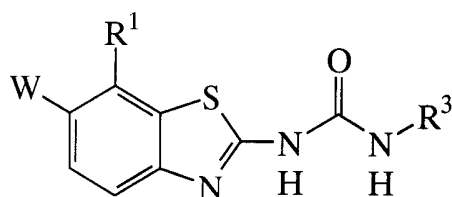
часа след което се охлажда до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум и твърдите вещества се измиват добре с етер. Продуктът се прекристализира в горещ EtOAc.  $^1\text{H NMR}$  1.09 (t, 3H), 3.1 (m, 2H), 4.1 (s, 2H), 6.72 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 10.7 (s, 1H); LC/MS 2.73 минути, 261 (M+1), 259 (M-1).

### Пример 353

#### *N'*-[6-(Ди[(5-метил-2-фурил)метил]аминометил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-*N'*-етилуреа

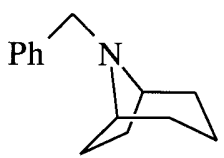
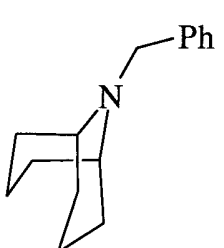
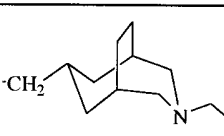
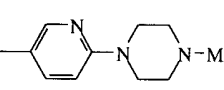
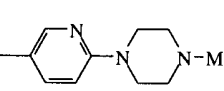
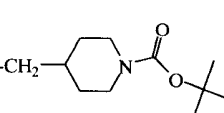
Около 10 mg *N*-(6-аминометил-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N'*-етилуреа се разтваря в около 1 mL дихлорометан, 3  $\mu\text{L}$  оцетна киселина и 4  $\mu\text{L}$  5-метил-2-фулфура. Разбърква се в продължение на около 1 час при стайна температура, след което се прибавят около 0.013 g натриев триацетоксиборохидрид. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на около 12-20 часа. Реакционната смес се разрежда с около 5 mL вода, след което се екстрахира пълно с дохлорометан. Смесените органични екстракти се изсушават над магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява при понижено налягане. Суровата смес се пречиства допълнително чрез препаративна HPLC.  $^1\text{H NMR}$  1.10 (t, 3H), 1.8 (s, 3H), 2.2 (s, 6H), 3.1 (m, 2H), 3.5 (s, 4H), 3.6 (s, 2H), 6.0 (m, 2H), 6.2 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.4 (br s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (s, 1H); LC/MS 2.87 минути, 439(M+1).

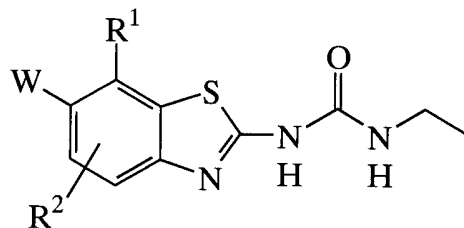
**Общ метод за получаване на съединения с формула**



**, като се излиза от заместен анилин.**

Към разбъркван разтвор на заместен анилин, като 4-(*p*-флуорофенилтио)анилин и калиев тиоцианат (~2 екв.) в ледена

380	Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -4-метилпиперазин-1-ил	2.53	346
381	Cl	H		3.56	375
382	Cl	H		3.73	344
383	Cl	H		3.72	389
384	NO <sub>2</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-морфолино	3.37	385
385	NO <sub>2</sub>	H		3.80	423
386	Cl	H		3.69	364
387	Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-морфолино	1.79	264
389	Cl	H		2.72	390
390	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -пиперидин-4-ил	2.30	357
391	-S-p-флуорофенил	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -4-метилпиперазин-1-ил	2.32	461

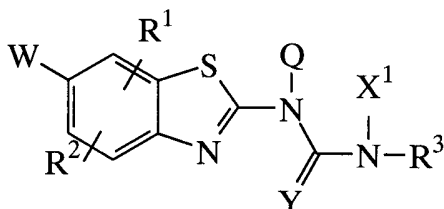


Ex #	W	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	HPLC (мин.)	MH <sup>+</sup>
392	-OCF <sub>3</sub>	H	H	2.43	306
393	-OEt	H	H	2.12	266
394	F	H	H	2.03	240
395	H	H	4-Cl	2.30	256
396	H	H	4-CH <sub>3</sub>	2.25	236
397	CH <sub>3</sub>	H	H	2.17	236
398	CH <sub>3</sub>	H	5-CH <sub>3</sub>	2.71	276
399	-OCH <sub>3</sub>	H	H	2.37	250
400	-SO <sub>2</sub> -Me	H	H	1.95	252
401	NH <sub>2</sub>	H	H	1.75	300
402	-NH-C(O)-Me	H	H	2.51	237
403	-NH-CH <sub>2</sub> -фенил	H	H	2.58	279
404	H	H	5-CH <sub>3</sub>	3.28	327
405	H	F	5-F	3.12	266
406	H	H	5-Cl	3.21	258
407	-NH-S(O) <sub>2</sub> -2-тиенил	H	H	3.38	256
408	-NH-S(O) <sub>2</sub> -(3,5-диметилизоксазол-4-ил)	H	H	3.17	383
409	-NH-S(O) <sub>2</sub> -Me	H	H	3.10	396
410	-NH-S(O) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -фенил	H	H	2.81	315
411	-NH-C(O)-O-CH <sub>2</sub> -CCl <sub>3</sub>	H	H	2.77	391
412	-NH-C(O)-O-CH <sub>2</sub> -Ph	H	H	2.16	412
413	-NH-C(O)-O-Me	H	H	3.47	371
414	NO <sub>2</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>	2.87	295
415	NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -S(O) <sub>2</sub> -фенил	H	3.22	281
416	-OCH <sub>3</sub>	H	5-OCH <sub>3</sub>	2.56	282



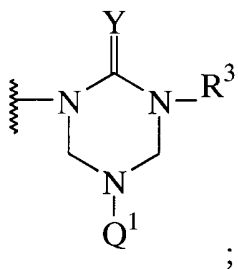
## ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула (I),



(I),

негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където Q е H или представлява връзка, която взета заедно с X<sup>1</sup> и двата азотни атома, към които Q и X<sup>1</sup> са прикачени, и групата C=Y, към която двата азотни атома са прикачени, образува



Q<sup>1</sup> е (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

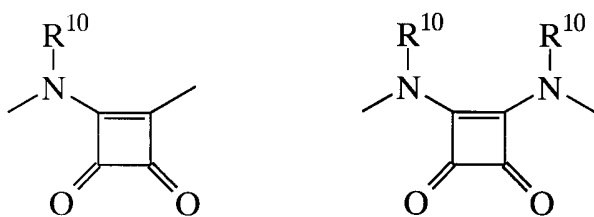
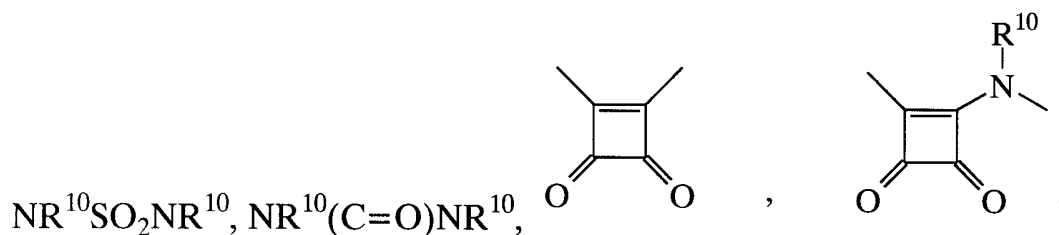
Y е O или S;

W е H, Cl, Br, J, NO<sub>2</sub>, CN, SCN, OCF<sub>3</sub>, -X<sub>q</sub>-(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-Y<sup>1</sup><sub>q</sub>-(C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-Z<sup>1</sup><sub>q</sub>, или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща алкил, алкенил, алкинил, хетероциклил-алкенил и хетероциклил-алкинил;

Y<sup>1</sup> и X са поотделно независимо избрани от групата, включваща фенил, хетероциклил, NR<sup>10</sup>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>, CFR,



$C=O$ ,  $(C=O)NR^{10}$ ,  $SONR^{10}$ ,  $SO_2NR^{10}$ ,  $NR^{10}(C=O)$ ,  $NR^{10}SO$ ,  $NR^{10}SO_2$ ,



$q$  във всеки един случай е независимо 0 или 1;

$a$  във всеки един случай е независимо 0 или цяло число от 1 до 5;

$R^{10}$  във всеки един случай е независимо избран от групата, включваща H, евентуално заместен арил, евентуално заместен хетероциклил и евентуално заместена алкилова група, евентуално заместена с една или повече от следните групи:

$C_{1-6}$  алкилова група, евентуално заместена с един или повече хидрокси, хало или евентуално заместен amino;  $C_{1-6}$  алкоксигрупа, евентуално заместена с един или повече хидрокси, хало или евентуално заместен amino; хидрокси; хало; или евентуално заместен amino;

$Z^1$  е H, евентуално заместен алкил, евентуално заместен арил или евентуално заместен хетероциклил;

$X^1$  е водород, алкил, хидроксиалкил или представлява връзка, която е взета заедно с  $R^3$ , както е описан по-долу, или представлява връзка, която е взета заедно с Q, както е описан по-горе;  $R^1$  и  $R^2$  са

1. The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions and activities. It emphasizes the need for transparency and accountability in financial reporting. The second part of the document provides a detailed overview of the company's financial performance over the past year, including a breakdown of revenue, expenses, and profit. The third part of the document discusses the company's strategic goals and objectives for the upcoming year, and outlines the key initiatives and projects that will be undertaken to achieve these goals. The fourth part of the document provides a summary of the company's overall financial position and outlook, and concludes with a statement of confidence in the company's future success.

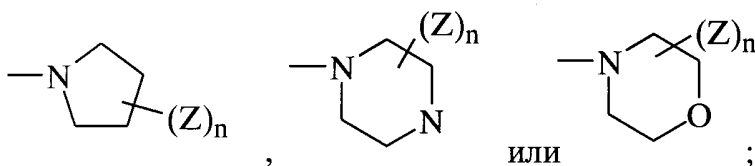
11

Vertical line



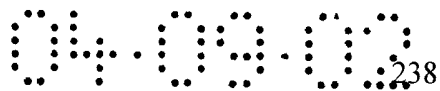
прикачени, образувайки евентуално заместен 5- или 6-членен хетероциклен пръстен;

R<sup>3</sup> е водород или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща карбонил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, арилалкил, хетероциклил, хетероциклил-алкил, хетероциклил-хетероциклил, хетероциклил-циклоалкил, amino, алкиламино, ариламино, алкокси, тиаалкокси и ацил; или R<sup>3</sup> и X<sup>1</sup> взети заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват



където Z във всеки един случай е независимо избран от групата, включваща оксо или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(O)арил, -C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(O)N-арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинил, amino, моно- или ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-амино, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, пиридил, фенил, фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил и фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил;

където всяка от евентуално заместените групи, описани по-горе, е евентуално заместена с един или повече заместители, всеки от които е независимо избран от групата, включваща оксо, amino, нитро, моно- или ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламино, хидрокси, нитрил, хлоро, флуоро, бромно, йодо, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -S-арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, фенил, фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-N-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>n</sub>, -N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-OH, -N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(O)NH<sub>2</sub>,



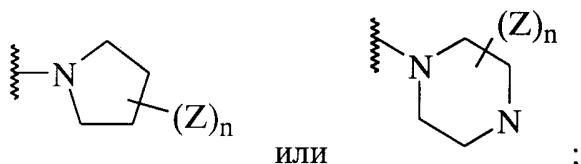
$-C(O)N((C_1-C_6)\text{алкил})_n$ ,  $-S(O)_n(C_1-C_6)\text{алкил}$ ,  $-S(O)_n\text{арил}$ ,  $-S(O)_n$ -хетероциклил и хетероциклил, в който споменатите тук алкилови групи евентуално притежават една или повече ненаситени връзки в алкиловата си част;

$n$  е 0, 1 или 2;

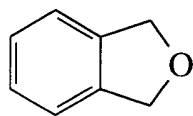
при условие, че

1) когато  $Q$  е  $H$ ;  $Y$  е  $O$ ;  $R^1$  и  $R_2$  са поотделно водород, халоген, алкил, алкокси, алкилтио, карбоксиалкил или евентуално заместен фенил; и  $X^1$  е водород или алкил; тогава  $R^3$  не е алкил, алкенил, алкокси, циклоалкил или евентуално заместен фенил;

2) когато  $Q$  е  $H$ ;  $Y$  е  $O$ ;  $R^1$  и  $R^2$  са поотделно водород, халоген, алкил, алкокси, алкилтио, карбоксиалкил или евентуално заместен фенил; тогава  $X^1$  и  $R^3$  взети заедно не образуват



3) когато  $W$  е  $Cl$ ,  $Br$  или  $J$ ;  $Q$  е водород;  $Y$  е  $O$ ;  $X^1$  е  $H$ ; тогава  $R^3$  не е



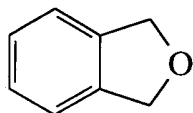
или фенил, евентуално заместен с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от групата, включваща amino, моно- или ди- $(C_1-C_6)$ алкиламино, хидрокси, хлоро, флуоро, бромо, йодо,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ алкокси и  $-SO_2NH_2$ ;

4) когато  $W$  е  $Cl$ ,  $Br$  или  $J$ ;  $Q$  е  $H$ ;  $R^1$  е  $7-Cl$ ;  $R^2$  е  $H$ ; и  $X^1$  е алкил; тогава  $R^3$  не е алкил, алкокси или циклоалкил;

- 5) когато W е Cl, Br или J; Q е H; R<sup>1</sup> е 7-Cl; R<sup>2</sup> е H; и X<sup>1</sup> е H; тогава R<sup>3</sup> не е алкил или циклоалкиламино;
- 6) когато W е Cl, Br, J или NO<sub>2</sub>; Q е H; Y е O; X<sup>1</sup> е H; R<sup>1</sup> е OH; R<sup>2</sup> е NO<sub>2</sub>, амино, алкил, алкокси, хидрокси нисш алкил или диалкиламино; тогава R<sup>3</sup> не е H или алкил;
- 7) когато W е Cl, Br или J; Q е H; Y е O; R<sup>1</sup> е CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, NO<sub>2</sub>, алкил или алкокси; R<sup>2</sup> е H; X<sup>1</sup> е H; тогава R<sup>3</sup> не е нафтил или фенил, евентуално заместен с хало, CF<sub>3</sub>, алкил или алкокси;
- 8) когато W е Cl, Br или J; Q е H; R<sup>1</sup> е алкил; R<sup>2</sup> е H; X<sup>1</sup> е H или алкил; тогава R<sup>3</sup> не е алкил или алкокси;
- 9) когато W е Cl; Q е H; Y е S; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> са поотделно H; X<sup>1</sup> е H; тогава R<sup>3</sup> не е етил;
- 10) когато W е Cl; Q е H; Y е O; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> са поотделно H; X<sup>1</sup> е H; тогава R<sup>3</sup> не е *n*-бутил; и
- 11) когато W е H, тогава R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> не са едновременно H.

2. Съединение съгласно претенция 1, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където алкиловите, алкениловите и алкиниловите групи и алкиловата част от група е евентуално заместена права или разклонена верига, съдържаща от един до осем въглеродни атома;

ариловата група и ариловата част от група е евентуално заместен



фенил,

или нафтил;

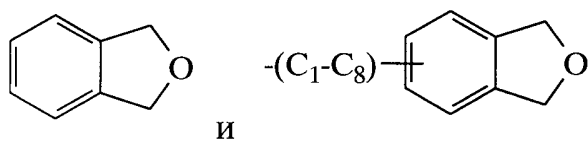


хетероциклиловата група и хетероциклиловата част от група са избрани от групата, включваща евентуално заместен пиперидинил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, тиенил, пиролидинил, пиперазинил, тиоморфолинил, морфолинил, 2,3,4,5-тетрахидрофуранил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, фуранил и 1,2,4-триазолил, тетразолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, бензимидазолил, 1,3-диоксоланил, 2-имидазолинил, имидазолидинил, 2-пиразолинил, пиразолидинил, изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 1,4-дитианил, 1,3,5-триазинил, 1,3,5-тритианил, индолил, изоиндолил, 3Н-индолил, индолинил, пуринил, 4Н-хинолизинил, цинолинил, фталазинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, 1,8-нафтпиридинил, птеридинил, хинуклидинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, пиролил, изоксазолил, пиридазинил, индазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиазолил, индолизинил, имидазопиридинил и бензотиенил.

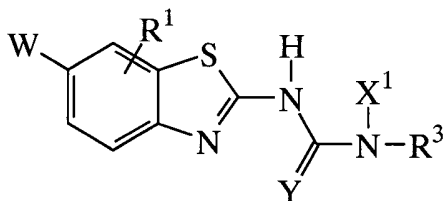
3. Съединение съгласно претенция 2, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

$R^3$  е евентуално заместена група, избрана от групата, включваща  $(C_1-C_8)$ алкил, фенил, фенил $(C_1-C_8)$ алкил, тиенил, тиенил $(C_1-C_8)$ алкил, пиперидинил, пиперидинил $(C_1-C_8)$ алкил, пиролидинил, пиролидинил $(C_1-C_8)$ алкил, морфолинил, морфолинил $(C_1-C_8)$ алкил, 2,3,4,5-тетрахидрофуранул, 2,3,4,5-тетрахидрофуранил $(C_1-C_8)$ алкил, фуранил, фуранил $(C_1-C_8)$ алкил, циклоалкил, циклоалкил $(C_1-C_8)$ алкил, пиридил, пиридил $(C_1-C_8)$ алкил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-триазолил $(C_1-C_8)$ алкил,

04.09.09 241



4. Съединение с формула (IA),



(IA),

негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

W е NO<sub>2</sub> или CN;

Y е O или S;

R<sup>1</sup> е на 7-позиция и е водород, метил, етил, алил, фенил, бензил, -CH<sub>2</sub>-C(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-*трет*-Bu, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-арил, -алкил-CN или -алкил(CN)(CH<sub>2</sub>-арил);

X<sup>1</sup> е водород, алкил или хидроксиалкил;

R<sup>3</sup> е избран от групата, включваща етил, *n*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пропил, алил, хидроксиалкил, аминоалкил, -алкил-NH-алкил-OH, -алкил-O-алкил-OH, дихидроксиалкил, алкоксиалкил, (алкилтио)-хидроксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, хидроксициклоалкил, (алкилтио)(алкилестер)алкил, алкилестералкил, 2,4-диметоксифенил, 3,5-трифлуорометилфенил, 3-хлорофенил, 4-хлорофенил, 2,6-дихлорофенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, (заместен фенил)алкил, фенилалкил, хетероциклилалкил, N-



алкиламиноалкил, N,N-диалкиламиноалкил, евентуално заместен хетероциклил и евентуално заместен хетероциклилалкил.

5. Съединение съгласно претенция 4, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където  $R^1$  е водород и  $X^1$  е водород.

6. Съединение съгласно претенция 4, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

W е  $NO_2$ ;

Q е водород;

$R^1$  е на 7-позиция и е водород, метил, етил или фенил;

всеки  $R^2$  е водород;

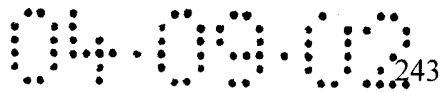
$X^1$  е водород; и

$R^3$  е избран от групата, включваща етил, *n*-Bu, *трет*-Bu, *n*-Pr, алил, циклопропил, циклобутил, 2,4-диметоксифенил, 3,5-бис-трифлуорометилфенил, 3-хлорофенил, 4-хлорофенил, 2,6-дихлорофенил, 2-метилфенил и 3-метилфенил.

7. Съединение съгласно претенция 3, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

Q е H;

W е  $NO_2$ ;



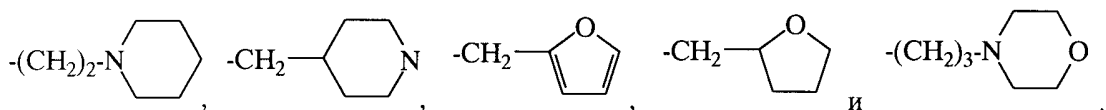
Y е S;

R<sup>1</sup> е на 7-позиция и е водород, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-фенил, -CH<sub>2</sub>-CN, -CH(CH<sub>3</sub>)(CN) или -CH(CN)(CH<sub>2</sub>-фенил);

R<sup>2</sup> е водород;

X<sup>1</sup> е водород, метил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH;

R<sup>3</sup> е избран от групата, включваща етил, бензил, EtOH, *n*-PrOH, *n*-BuOH, *n*-пентанол, *n*-хексанол, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>OH), -CH(CH<sub>2</sub>OH)(CH<sub>2</sub>-*изо*-Pr), 2,3-дихидроксипропил, 2-хидроксипропил, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>OH), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>OH), -CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 1,3-дихидроксиизопропил, -CH(CH<sub>2</sub>OH)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>), циклопропил, циклопропилметил, 4-хидроксициклохексил, 3-хлорофенил, 4-хлорофенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-аминобензил, (4-аминофенил)етил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(Et)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(Me)<sub>2</sub>, N-пиперидинил, 2,6-диметилпиперидинил,



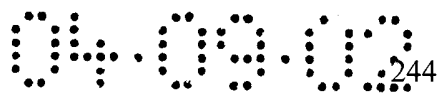
8. Съединение съгласно претенция 3, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

Y е O;

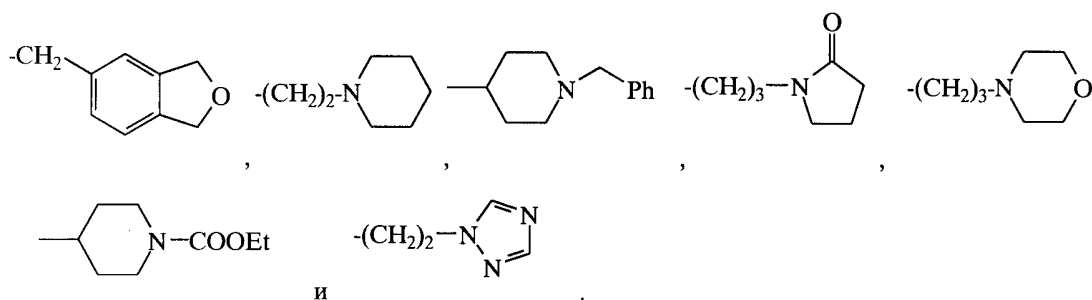
R<sup>1</sup> е на 7-позиция и е водород, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-фенил, -CH<sub>2</sub>-CN, -CH(CH<sub>3</sub>)(CN) или -CH(CN)(CH<sub>2</sub>-фенил);

R<sup>2</sup> е водород;

X<sup>1</sup> е водород, метил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH;



$R^3$  е избран от групата, включваща бензил, EtOH, *n*-PrOH, *трет*-BuOH, *n*-хексанол, аминокетил, аминокетилпропил,  $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-OH$ ,  $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OH$ ,  $-CH(CH_2CH_3)(CH_2OH)$ ,  $-CH(CH_2OH)-(CH_2-изо-Pr)$ , 2,3-ди-хидроксипропил, 2-хидроксипропил,  $-CH(CH_3)-(CH_2OH)$ , 1,3-дихидроксиизопропил,  $-CH(CH_2OH)(CH_2CH_2SCH_3)$ , циклобутил, 4-хидроксициклохексил,  $-CH(COOEt)(CH_2)_2-SCH_3$ ,  $-(CH_2)_2-COOEt$ ,  $-(CH_2)_5-COOEt$ , (2-аминофенил)метил, 4-аминобензил, (4-аминофенил)етил,  $-C(CH_3)_2(фенил)$ ,  $-CH_2(2,4-дифлуорофенил)$ , 2-пиридилметил, 3-пиридилметил, 4-пиридилметил  $-(CH_2)_2-тиен-2-ил$ ,  $-CH(изо-Pr)(COOEt)$ ,  $-CH(изо-Pr)(CH_2OH)$ , 3-(*N*-метиламино)пропил,  $-(CH_2)_3-N(Et)_2$ ,  $-(CH_2)_4-N(Et)_2$ ,  $-CH(Me)(CH_2)_4-CH_3$ ,  $-CH(Me)(CH_2)_3-N(Et)_2$ , *N*-пиперидинил,  $-(CH_2)_2-(4-(SO_2NH_2)-фенил)$ , 2,6-диметилпиперидинил,



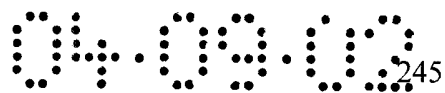
9. Съединение съгласно претенция 3, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

W е  $NO_2$ ;

Q е водород;

$R^1$  е на 7-позиция и е  $-CH_2-CO_2$ -трет-Bu, алил или бензил;

всеки  $R^2$  е водород;



$X^1$  е водород; и

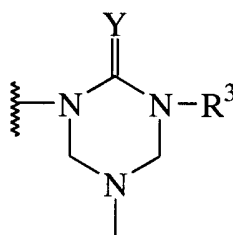
$R^3$  е етил.

10. Съединение съгласно претенция 3, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

$W$  е  $NO_2$ ;

$R^1$  е на 7-позиция и е водород,  $-CH(CH_3)(CN)$  или  $-CH(CN)(CH_2-$  фенил);

$R_2$  е водород; и



$Q$  е взет заедно с  $X^1$  и образува , където  $Y$  е  $O$  и  $R^3$  е етил.

11. Съединение съгласно претенция 2, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

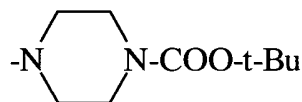
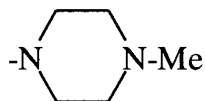
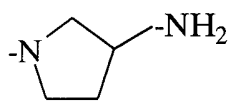
$W$  е  $NO_2$ ;

$Q$  е  $H$ ;

$R^1$  и  $R^2$  са поотделно водород; и

$R^3$  и  $X^1$  взети заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват

04.09.00.246



или

12. Съединение съгласно претенция 3, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

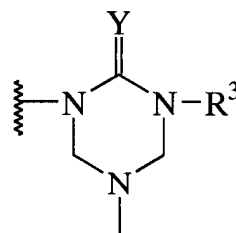
W е  $\text{NO}_2$ ;

$\text{R}^1$  е водород или е на 7-позиция и е  $-\text{CH}_2\text{-CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CONH}_2$  и  $-\text{CH}_2\text{-COO-трет-Bu}$ ;

$\text{R}^2$  е водород;

$\text{X}^1$  е водород или  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ;

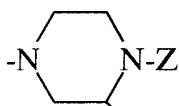
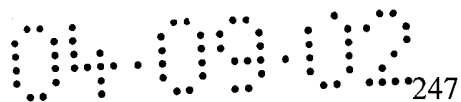
$\text{R}^3$  е метил, етил, *n*-BuOH,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ , морфолино,  $-(\text{CH}_2)_7\text{-N}(\text{Me})_2$ , 2-фенил-фенил, *n*-BuOH,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ , морфолино,  $-(\text{CH}_2)_4\text{-N}(\text{Me})_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{Me})_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-NHMe}$ , бензил или  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ;



или Q е водород или взет заедно с  $\text{X}^1$  образува

където Y е O и  $\text{R}^3$  е етил;

или  $\text{R}^3$  и  $\text{X}^1$  взети заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват



Н или Me , където Z е метил, 4-флуорофенил, 2-пиридил, 2-метоксифенил, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-фенил или 2,4-диметоксифенил.

13. Съединение съгласно претенция 1, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

W е Cl или Br;

Q е H;

R<sup>3</sup> е евентуално заместена група, избрана от групата, включваща алкил, алкенил, фенил, фенилалкил, хетероциклил, хетероциклил-алкил или аминоксил.

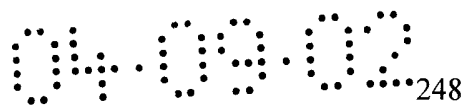
14. Съединение съгласно претенция 13, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

R<sup>3</sup> е алкил, халоалкил, естералкил, N,N-диалкиламиноалкил, алкенил, фенил, фенилалкил, халофенил, алкоксифенил, арилоксифенил, тиенилалкил, халопиридил, хетероциклил, хетероциклил-алкил или аминоксил.

15. Съединение съгласно претенция 14, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

W е Cl;

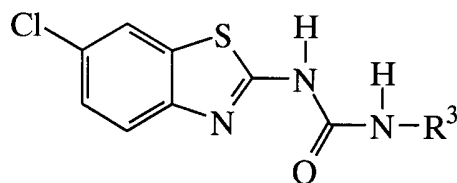




$R^3$  е етил, пропил, бутил, трет-бутил, 2,4,6-трихлорофенил, 2,4-диметоксифенил,  $-(CH_2)_2$ -2-тиенил, алил, 2-бромоетил, 2-феноксифенил, 2,6-дихлоропирид-4-ил, бензил,  $-(CH_2)_2-COOEt$ ,  $-(CH_2)_3-N(Et)_2$ ,  $-(CH_2)_4-N(Et)_2$  или  $-(CH_2)_2-N(Me)_2$ .

16. Съединение съгласно претенция 15, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където  $R^3$  е  $-(CH_2)_2$ -2-тиенил, алил, 2-бромоетил, 2-феноксифенил, 2,6-дихлоропирид-4-ил, бензил,  $-(CH_2)_2-COOEt$ ,  $-(CH_2)_3-N(Et)_2$ ,  $-(CH_2)_4-N(Et)_2$  или  $-(CH_2)_2-N(Me)_2$ .

17. Съединение с формула



негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където  $R^3$  е етил, пропил, трет-бутил, 2,4,6-трихлорофенил или 2,4-диметоксифенил.

18. Съединение съгласно претенция 14, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

$R^1$  е хидрокси, нитро или евентуално заместена група, избрана от групата, включваща алкил, алкокси, арилалкилокси и сулфонато;

$R^2$  е хало или нитро; и

$R^3$  е алкил или фенилалкил.

19. Съединение съгласно претенция 18, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където

$R^1$  е хидрокси, нитро, метил, метокси, изопропокси, бензилокси, 4-флуоробензилокси,  $-O-C(CH_3)_2(C(O)NH_2)$ ,  $-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OMe$  или  $-O-SO_2-CF_3$ ;

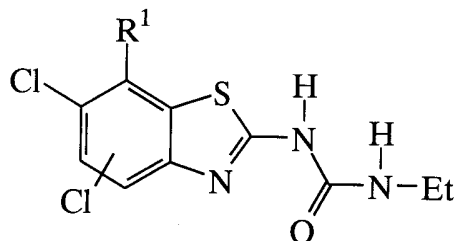
$R^2$  е Cl или нитро; и

$R^3$  е етил или бензил.

20. Съединение съгласно претенция 19, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където  $X^1$  е H.

21. Съединение съгласно претенция 20, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където W е Cl;  $R^1$  е на 7-позиция; и  $R^2$  е на 4- или 5-позиция.

22. Съединение с формула



негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на

споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи, където R<sup>1</sup> е метил, метокси или изопропокси.

23. Използване на съединение с формула (IB), както е дефинирано по-горе, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи за инхибиране на протеинкиназна активност.

24. Използване съгласно претенция 23, където споменатата протеинкиназа е тирозинкиназа.

25. Използване съгласно претенция 24, където споменатата тирозинкиназа е рецепторна тирозинкиназа или нерцепторна тирозинкиназа.

26. Използване съгласно претенция 25, където тирозинкиназа е KDR или Lck.

27. Използване съгласно претенция 23, където споменатата тирозинкиназа повлиява ангиогенезата.

28. Използване съгласно претенция 27, където инхибирането на споменатата тирозинкиназа води до антиангиогенен ефект.

29. Използване на съединение с формула (IB), както е дефинирано по-горе, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи за лечение на състояние, разстройство или болест, където споменатото състояние, разстройство или болест е избрано от групата, включваща хиперпролиферативни разстройства, язва, Лаймска болест, сепсис, болест на von Hippel Lindau, пемфигоид, псориазис, болест на Paget, поликистозна болест на бъбреците, фиброза, саркоидоза, цирроза, тироидит, синдром на хипервискозност, болест на Osler-Weber-Rendu,

хронична оклузивна белодробна болест, синдром на овариална хиперстимулация, преесклампия, менометрорагия, ендометриоза, хронично възпаление, системен лупус, гломерулонефрит, синовит, възпалителна болест на червата, болест на Crohn, ревматоиден артрит, остеоартрит, множествена склероза, отхвърляне на присадка, анемия на сърповидните клетки, очно състояние, сърдечно-съдово състояние, атеросклероза, рестеноза, исхемия/нарушена реперфузия, запушване на съдове, каротидна обструктивна болест, рак, синдром на Crow-Fukase (POEMS), състояние на диабет, анемия, исхемия, отхвърляне на трансплантат, рана, гангрена, некроза, астма или едем след изгаряния, травма, облъчване, удар, хипоксия или исхемия и инфекция от херпес симплекс, херпес зостер, вирус на човешка имунонедостатъчност, парапоксвирус, протозоа или токсоплазма

30. Използване съгласно претенция 29, където очното състояние е оток на окото или макулата, очна неоваскуларна болест, склерит, радиална кератотомия, увеит, витрит, миопия, ямки на папилата на зрителния нерв, хронично отделяне на ретината, усложнения след лечение с лазер, конюнктивит, болест на Stargardt, болест на Eales, ретинопатия или дегенерация на макулата;

31. Използване съгласно претенция 29, където ракът е солиден тумор, сарком, фибросарком, остеом, меланом, ретинобластом, рабдомиосарком, глиобластом, невробластом, тератокарцином, хемопоеитично злокачествено заболяване, сарком на Kaposi болест на Hodgkin, лимфом, миелом или левкемия.

32. Използване съгласно претенция 29, където диабетното състояние е глаукома от инсулин-зависим захарен диабет, диабетна ретинопатия или микроангиопатия.

33. Използване на ефективно количество от съединение с формула (IB), както е дефинирано по-горе, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи за намаляване на фертилността у пациент.

34. Използване на съединение с формула (IB), както е дефинирано по-горе, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи за подпомагане на ангиогенеза или васкулогенеза.

35. Използване съгласно претенция 34, където съединението с формула (IB) се прилага в комбинация с проангиогенен растежен фактор.

36. Използване на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (IB), както е дефинирано по-горе, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи за лечение на пациент със състояние, медирано от протеинкиназна активност.

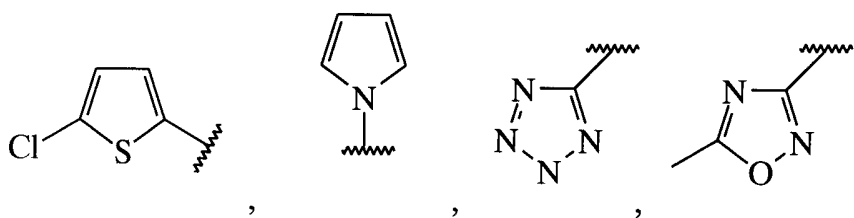
37. Използване съгласно претенция 36, където протеинкиназната активност участва в активация на Т-клетки, в активация на В-клетки, в дегранулация на мастни клетки, в активация на моноцити, в потенциране на възпалителен отговор или в комбинация от тях.

38. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив разредител или носител.

39. Фармацевтичен състав за инхибиране на протеинкиназа, характеризиращ се с това, че съдържа фармацевтично приемлив носител или разредител и ефективно количество от съединение с формула (IV), както е дефинирано по-горе, негови рацемично-диастереомерни смеси, оптични изомери, пролекарства, изотопи или фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения, изомери, пролекарства и изотопи.

40. Съединение съгласно претенция 1, където W е  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-C(O)-NH-(C(R}^{10})_2)_a\text{-Z}^1_q$  или евентуално заместен хетероциклил;  $R_1$  и  $R_2$  са поотделно H; Q е H; Y е O;  $X^1$  е H; и  $R_3$  е евентуално заместен алкил.

41. Съединение съгласно претенция 40 където W е:



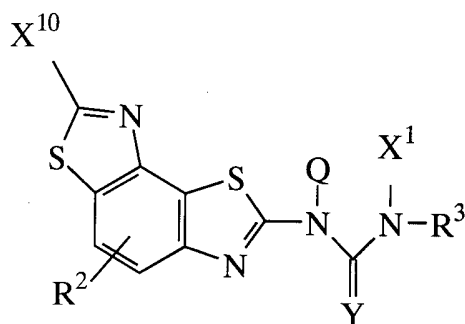
$-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-C(O)-NH-Et}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-NH-етил}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ,  $-\text{NH-фенил}$ ,  $-\text{C(O)-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-S(O)}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{C(O)-NH-фенил}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-S(O)}_2\text{-CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-5-метил-фуран-2-ил}$ ,  $-\text{C(O)-NH-(CH}_2)_3\text{-(4-метилпиперазин-1-ил)}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-C(O)-NH-(фенил)}$  или  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-C(O)-NH-(p-толил)}$ .

42. Съединение съгласно претенция 41, където  $R^3$  е етил.

43. Съединение съгласно претенция 1, където W е CN;  $R^1$  и  $R^2$  са поотделно H; Q е H; Y е O;  $X^1$  е H; и  $R^3$  е евентуално заместен хетероциклил-хетероциклил или хетероциклил-циклоалкил.

44. Съединение съгласно претенция 1, където  $R^3$  е 3-(4-метилпиперазино)пропил, 2-морфолиноетил, 3-(9-бензил-9-азабицикло[3.3.1]нонил, 6-(4-метилпиперазино)-3-пиридил, 3-(8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октил, метил-3-(8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октил, *трет*-бутилкарбоксилат-1-пиперидинилметил, 4-пиперидилметил, *трет*-бутилкарбоксилат-1-пиперазинил-етил, 2-пиперазиноетил, 4-(4-метилпиперазино)циклохексил, 3-пиперидинопропил, 6-(4-метилпиперазино)-3-пиридил.

45. Съединение съгласно претенция 1, където  $R^1$  и  $W$  взети заедно образуват

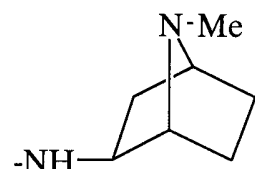
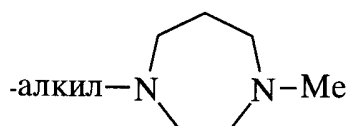
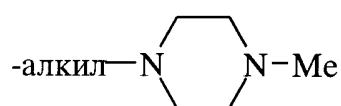
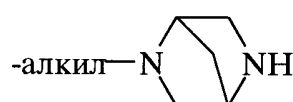
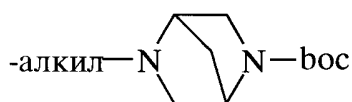


където  $X^{10}$  е независимо избран от същата група заместители както  $X^3$ .

46. Съединение съгласно претенция 45, където  $R^2$  е  $H$ ;  $Q$  е  $H$ ;  $Y$  е  $O$ ;  $X^1$  е  $H$ ;  $R^3$  е алкил; и  $X^{10}$  е етил, 3-пиридил, *N*-(*p*-Br-фенил)-NH-, 1-пиперидил или  $CH_3-NH$ -.

47. Съединение съгласно претенция 1, където  $W$  е  $H$ ; и  $R^1$  е  $-S-X^3$ ,  $-S(O)X^3$  или  $-S(O)_2X^3$ .

48. Съединение съгласно претенция 1, където  $W$  е Br, Cl или *p*-флуорофенокси,  $R^1$  и  $R^2$  са поотделно  $H$ ;  $Q$  е  $H$ ;  $Y$  е  $O$ ;  $X^1$  е  $H$ ; и  $R^3$  е алкил-хлоро,



-алкил-пиперазин-1-ил, -алкил-(2,5-диметилпиперазин-1-ил),  
 -алкил-(3,5-диметилпиперазин-1-ил), -алкил-(3-амино-  
 карбонил-пиперидин-1-ил), -алкил-(4-хидроксипиперидин-1-  
 ил), -алкил-(3-хидроксипиперидин-1-ил), -алкил-COOEt, -  
 алкил-COON, -алкил-(4-метилпиперазин-1-ил), -алкил-(N-  
 морфолиноетиламино), -алкил-(N-пиперидинилетил-  
 амино), -алкил-(N-(N,N-диетил-аминоетил)-N-(метил)амино),  
 -алкил-((1-етилпиролидин-2-ил)-метиламино), -алкил-(N-(1-  
 метилпиперидин-4-ил)-N-(метил)-амино), -алкиламино,  
 -алкилпиперидин-1-ил или -алкил-(N,N-диетиламиноетил-  
 амино).

49. Съединение съгласно претенция 48, където алкиловата група е метиленова, етиленова или пропиленова.

50. Съединение съгласно претенция 1, където R<sup>2</sup> е H; Q е H; Y е O; X<sup>1</sup> е H и R<sup>3</sup> е етил.

51. Съединение съгласно претенция 50, където W е H или Br; и R<sup>1</sup> е на 7-позиция от бензотиазолиловия пръстен и е -C≡CH, -C≡C-(2-пиридинил), -C≡C-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, фенил или -CH=CH<sub>2</sub>.

52. Съединение съгласно претенция 50, където R<sup>1</sup> е -CH=CH<sub>2</sub> и W е -CH=CH<sub>2</sub>.

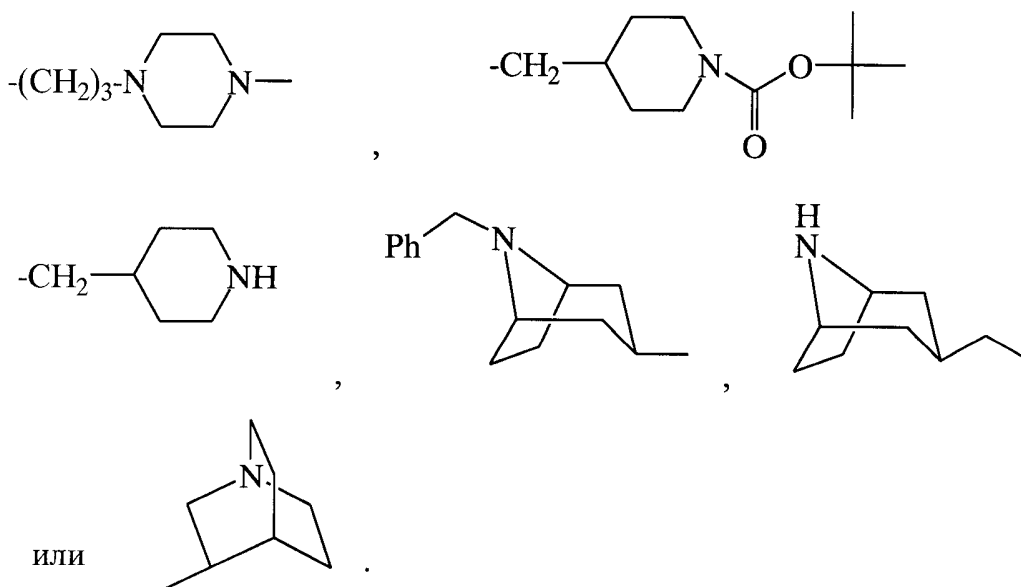


53. Съединение съгласно претенция 50, където R<sup>1</sup> е H и W е бензил, *p*-флуорофенокси или пиридин-4-илметил.

54. Съединение съгласно претенция 50, където W е F; R<sup>1</sup> е на 7-позиция от бензотиазолиловия пръстен и е H или Cl; и R<sup>2</sup> е на 5-позиция от бензотиазолиловия пръстен и е H или Cl.

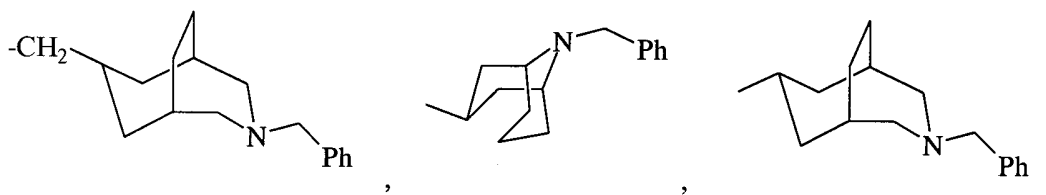
55. Съединение съгласно претенция 50, където R<sup>1</sup> е H и W е -CH=CH, -C≡C-Ph, -C≡C-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡C-(4-флуорофенил), -C≡C-(*p*-толил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Ph, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(4-флуорофенил), -CH=CH-фенил, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-(4-флуорофенил), -CH=CH-(*p*-толил) или -CH=CH-(1-имидазолил).

56. Съединение съгласно претенция 1, където W е *p*-флуорофенокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHMe или -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-1-пиперазинил; и R<sup>3</sup> е -CH<sub>2</sub>-C(Me)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(5-имидазолил),

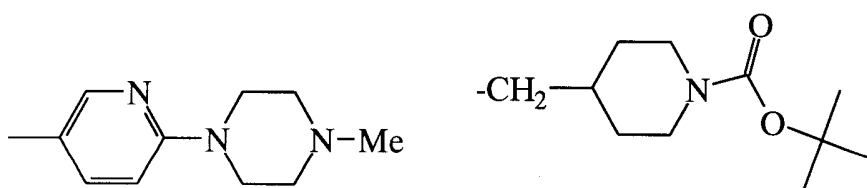
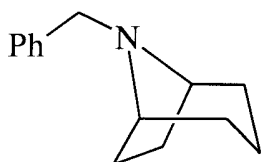


57. Съединение съгласно претенция 1, където R<sup>1</sup> е на 7-позиция от бензотиазолиловия пръстен и е H или CN; R<sup>2</sup> е H; Y е O; Q и X<sup>1</sup> са поотделно H;

W e Cl, NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)-NH-Et, -S-фенил, -O-фенил, -S-CH<sub>3</sub>, -C(O)-фенил, -S(O)-фенил, -S-*p*-нитрофенил, -S-*p*-метилфенил, -S-*p*-хлорофенил, -S-*p*-метоксифенил, -S-*m*-CF<sub>3</sub>-фенил, -S-*o*-хлорофенил, -C(O)-CH<sub>3</sub>, -NH-C(O)-NH-(-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-2-тиенил, -NH-C(O)-NH-3-пиридил, -S(O)<sub>2</sub>-*p*-(карбоксиметил-амино)фенил, -N-морфолино, -NH-C(O)-NH-Et, -NH-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-фенил, -S-*p*-хлорофенил, -S-*p*-бромфенил, -S-*m*-CF<sub>3</sub>-фенил или -S-*p*-флуорофенил;



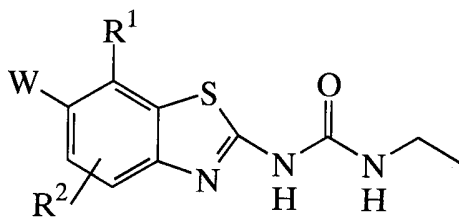
R<sup>3</sup> e



, етил,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-4-метилпиперазин-1-ил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-морфолино или -CH<sub>2</sub>-пиперидин-4-ил.

58. Съединение с формула



където W е H,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{O-Et}$ , F,  $\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{-Me}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH-C(O)-Me}$ ,  $-\text{NH-CH}_2\text{-фенил}$ ,  $-\text{NH-S(O)}_2\text{-2-тиенил}$ ,  $-\text{NH-S(O)}_2\text{-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)}$ ,  $-\text{NH-S(O)}_2\text{-Me}$ ,  $-\text{NH-S(O)}_2\text{-CH}_2\text{-фенил}$ ,  $-\text{NH-C(O)-O-CH}_2\text{-CCl}_3$ ,  $-\text{NH-C(O)-O-CH}_2\text{-Ph}$ ,  $-\text{NH-C(O)-O-Me}$  или  $\text{NO}_2$ ;

$\text{R}^1$  е H, F или  $-\text{CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-фенил}$ ; и

$\text{R}^2$  е H, 4-Cl, 4-метил, 5-метил, 5-Cl, 5-F или 5- $\text{OCH}_3$ .

59. Метод за използване на съединение с формула (IB) или негова фармацевтично приемлива сол като терапия, заместваща противовъзпалителна глюкокортикостероидна терапия при пациент подложен на противовъзпалителна глюкокортикостероидна терапия, включващ етап на заместване на глюкокортикостероида със съединение с формула (IB) или негова фармацевтично приемлива сол.

60. Метод за използване на съединение с формула (IB) или негова фармацевтично приемлива сол в съчетание с глюкокортикостероидна терапия при пациент подложен на противовъзпалителна глюкокортикостероидна терапия, включващ етап на заместване на част от количеството на глюкокортикостероида, прилаган на споменатия пациент.