PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2003 - 237

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 417/12
C 07 D 417/14
A 61 K 31/427
A 61 K 31/454
A 61 P 35/00

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.05.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.07.2000 01.12.2000 22.12.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/616627 2000/727957 2000/746060**

(33) Země priority: **US US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.06.2003**
(Věstník č. 6/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/US01/15081**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/010162**

(71) Přihlašovatel:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Princeton, NJ, US;

(72) Původce:
Misra Raj N., Hopewell, NJ, US;
Xiao Hai-Yun, Princeton, NJ, US;

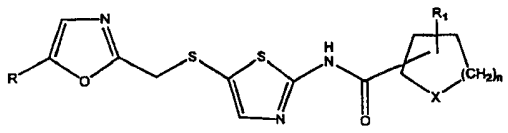
(74) Zástupce:
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

N-(5-{[(5-Alkyl-2-oxazolyl)methyl]thio}-2-thiazolyl) karboxamidy jako inhibitory cyklin-dependentních kináz

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R je alkyl, R^1 atom vodíku nebo alkyl, X je NR^3 nebo $CHNR^2R^3$, R^2 a R^3 jsou nezávisle atomy vodíku, alkyl nebo cykloalkyl, popřípadě substituované a n je 0 až 3, jsou inhibitory proteinkináz a jsou užitečné při léčbě proliferativních onemocnění, například rakoviny, zánětu a artritidy. Mohou být také užitečné při léčbě Alzheimerovy choroby, alopécie způsobené chemoterapií a kardiovaskulárních chorob.



CZ 2003 - 237 A3

JUDr. Petr Kalenský
advokát
120 00 Praha 2, Hálkova 2

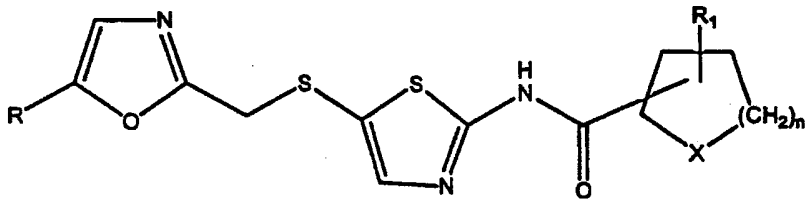
25.03.03

PV 2003-237

N-(5-{[(5-ALKYL-2-OXAZOLYL)METHYL]THIO}-2-THIAZOLYL) KARBOXAMIDY JAKO INHIBITORY CYKLIN-DEPENDENTNÍCH KINÁZ

Oblast techniky

Tento vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



a jejich enantiomerů, diastereoizomerů, solvátů a farmaceuticky přijatelných solí,

ve kterém

R představuje alkylovou skupinu,

R_1 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

X představuje skupinu obecného vzorce $-NR^2$ nebo $-CHNR^2R^3$,

R^2 a R^3 každý nezávisle představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo substituovanou cykloalkylovou skupinu a

n je 0, 1, 2 nebo 3.

25.03.03

Sloučeniny obecného vzorce I jsou zvláště užitečné jako účinné inhibitory proteinkináz a jsou užitečné při léčbě proliferativních onemocnění, jako například rakoviny, zánětu a artritidy. Mohou být také užitečné při léčbě Alzheimerovy choroby, alopécie způsobené chemoterapií a kardiovaskulárních chorob.

Tento vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I, farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny a způsoby použití těchto sloučenin.

Dále jsou uvedeny definice různých výrazů použitých k popisu sloučenin tohoto vynálezu. Tyto definice se týkají výrazů, které jsou použity v celém popisu vynálezu (pokud nejsou v konkrétních příkladech jinak omezeny) buďto jednotlivě nebo jako součást větší skupiny.

Výraz „alkylová skupina" nebo „alk" se týká jednovazného alkylového (uhlovodíkového) zbytku s 1 až 12, výhodně s 1 až 6, a výhodněji s 1 až 4 atomy uhlíku, pokud není jinak definováno. Alkylová skupina představuje popřípadě substituovanou nasycenou uhlovodíkovou skupinu s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem. Pokud jsou alkylové skupiny substituovány, mohou být substituovány až čtyřmi skupinami, jak je definován R^4, v některém vhodném místě vazby. Pokud je řečeno, že alkylová skupina je substituována alkylovou skupinou, používá se zaměnitelně s výrazem „rozvětvená alkylová skupina". Příklady těchto nesubstituovaných skupin zahrnují methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, norm. butylovou skupinu, terc. butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, pentylovou skupinu, hexylovou skupinu, isohexylovou skupinu, heptylovou skupinu, 4,4-

dimethylpentylovou skupinu, oktylovou skupinu, 2,2,4-trimethylpentylovou skupinu, nonylovou skupinu, decylovou skupinu, undecylovou skupinu, dodecylovou skupinu a podobně. Příklady substituentů mohou zahrnovat, ale neomezují se pouze na jednu nebo více těchto skupin: atom halogenu (jako například atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu), haloalkylovou skupinu (jako například $-CCl_3$ nebo $-CF_3$), alkoxyskupinu, alkylthioskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, alkylkarbonylovou skupinu, alkyloxykarbonylovou skupinu, alkylkarbonyloxyskupinu, aminoskupinu, karbamoylovou skupinu, zbytek močoviny, amidinylovou skupinu nebo thiol.

Cykloalkylová skupina je typem alkylové skupiny se 3 až 15 atomy uhlíku bez střídavých či rezonantních dvojných vazeb mezi atomy uhlíku. Může zahrnovat 1 až 4 cyklické kruhy. Příklady těchto nesubstituovaných skupin zahrnují cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, a podobně. Příklady substituentů zahrnují jednu nebo více těchto skupin: atom halogenu, alkylovou skupinu, alkoxyskupinu, alkylhydroxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, thioskupinu a/nebo alkylthioskupinu.

Výrazy „alkoxyskupina" nebo „alkylthioskupina", jak se zde používá, označují alkylovou skupinu, jak je popsána výše, vázanou vazbou přes kyslík (-O-) nebo vazbou přes síru (-S-), v uvedeném pořadí.

Výraz „alkyloxykarbonylová skupina", jak se zde používá, označuje alkoxyskupinu vázanou přes karbonylovou skupinu. Alkoxykarbonylový zbytek představuje obecný vzorec $-C(O)OR^5$, ve kterém skupina R^5 představuje přímou či

rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Výraz „alkylkarbonylová skupina" se týká alkylové skupiny vázané přes karbonylovou skupinu. Výraz „alkylkarbonyloxyskupina", jak se zde používá, označuje alkylkarbonylovou skupinu, která se váže vazbou přes kyslík.

Jak se zde používá, výraz „sloučeniny podle tohoto vynálezu" znamená souhrnně sloučeniny spadající do rozsahu obecného vzorce I, a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty včetně hydrátů. Způsoby tvorby solí, solvátů a hydrátů jsou v oboru dobře známy. Tento vynález také zahrnuje směsi stereoizomerů sloučenin tohoto vynálezu. Stereoizomery zahrnují, ale neomezují se pouze na enantiomery, diastereoizomery a racemáty, ve kterých má sloučenina jedno nebo dvě chirální centra. Tento vynález bere v úvahu všechny stereoizomery sloučenin, buďto ve směsi nebo v čisté nebo v podstatě čisté formě. Definice sloučenin podle tohoto vynálezu zahrnuje všechny možné stereoizomery a jejich směsi. Především zahrnuje racemické formy a izolované optické izomery se stanovenou účinností. Racemické formy se mohou rozdělit fyzikálními způsoby, jako například frakcionovanou krystalizací, separací nebo krystalizací diastereoizomerních derivátů nebo separací chirální sloupcovou chromatografií. Z racemátů se mohou obvyklými způsoby, jako například tvorbou soli s opticky aktivní kyselinou s následnou krystalizací. Uvažují se všechny konfigurační izomery sloučenin podle tohoto vynálezu, buďto ve směsi nebo v čisté nebo v podstatě čisté formě. Definice sloučenin podle tohoto vynálezu zahrnuje zejména jak *cis* (*Z*), tak *trans* (*E*) izomery alkenů, stejně jako *cis* a *trans* izomery cykloalkylových nebo heterocykloalkylových cyklických kruhů.

Navíc tento vynález také zahrnuje soli sloučenin obecného vzorce I, které jsou farmaceuticky nevhodné, ale užitečné v jiných ohledech, jako například k izolaci nebo čištění sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou zde definovány svými chemickými vzorci a/nebo chemickými názvy. Kde se sloučenina uvádí jak chemickým vzorcem, tak i chemickým názvem, a tento chemický vzorec je v rozporu s chemickým názvem, určující pro totožnost sloučeniny je chemický vzorec.

Výraz „farmaceuticky přijatelná/é sůl/soli", jak se zde používá, zahrnuje, ale neomezuje se pouze na soli kyselých nebo bazických skupin, které mohou být přítomny ve sloučeninách podle tohoto vynálezu. Příklady těchto farmaceuticky přijatelných solí zahrnují, ale neomezují se pouze na hydrochloridové, hydrobromidové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové a jejich směsi. Soli vytvořené s jinými organickými a anorganickými kyselinami jsou také zahrnuty, jako například s kyselinou hydroxymethansulfonovou, kyselinou octovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou toluensulfonovou a různé další, jako například nitráty, fosfáty, boritany, benzoáty, askorbáty, salicyláty, a podobně. Navíc se mohou farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I vytvořit s alkalickými kovy, jako například se sodíkem, draslíkem nebo lithiem, s kovy alkalických zemin, jako například s vápníkem a hořčíkem, s organickými bázemi, jako například s dicyklohexylaminem, tributylaminem a pyridiny, a

podobně, and s aminokyselinami, jako například s argininem, lyzinem, a podobně.

Soli sloučenin podle tohoto vynálezu zahrnují solváty, racemáty a všechny jejich stereoizomerní formy, které zahrnují enantiomery a diastereoizomery (například D-tartrátové a L-tartrátové soli).

Jak se zde používá, výraz „solvát" znamená sloučeninu podle tohoto vynálezu nebo její sůl, která dále zahrnuje stechiometrické nebo nestechiometrické množství jedné nebo více molekul rozpouštědla vázaných nekovalentními mezimolekulovými vazbami. Upřednostňují se rozpouštědla těkavá, netoxická a/nebo přijatelná k podání lidem ve stopových množstvích. Je-li rozpouštědlem voda, solvát se nazývá „hydrát".

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit převzetím způsobů zveřejněných ve WO 99/65884 a WO 99/24416, které jsou zde oba začleněny odkazem.

Alternativně se může k vytvoření sloučenin obecného vzorce I použít obecný způsob ukázaný dále ve schématu A, které ilustruje tvorbu velké skupiny sloučenin obecného vzorce XIV. Výchozí sloučeniny jsou obchodně dostupné nebo se mohou připravit způsoby známými odborníkovi v oboru. Ve schématu A se používají dále uvedené výrazy:

R^7, R^8 a R^{10} každý nezávisle představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R představuje alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu,

R^9 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu,

R^1 a R^{11} každý nezávisle představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, atom halogenu, hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu,

R^{12} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, skupinu obecného vzorce $-CONR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$ nebo $-COOR^{16}$,

R^{13}, R^{14}, R^{15} a R^{16} každý nezávisle představuje atom vodíku, alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu,

r je celé číslo v rozsahu 0 až 5,

s je celé číslo v rozsahu 0 až 5,

L představuje vhodnou odštěpující se skupinu, jako například atom halogenu nebo sulfonát ($R^6SO_2O^-$, $CF_3SO_2O^-$ atd., kde R^6 představuje alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo arylovou skupinu),

M představuje atom vodíku, lithia, sodíku, draslíku, cesia nebo kvarterní amonný ion, jako například $-(R^6)_4N$ nebo kvarterní amonné ionty zahrnující alkentetraminy, jako například hexamethylentetramin,

Q představuje hydroxyskupinu, atom halogenu nebo acyloxyskupinu (R^6COO-, R^6OCOO-, atd.),

Y představuje atom kyslíku, síry, skupinu -NH, N-alkylovou skupinu, N-arylovou skupinu nebo N-acylovou skupinu,

Z představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, O-alkylovou skupinu, O-arylovou skupinu, S-alkylovou skupinu, S-arylovou skupinu, aminoskupinu, N-alkylovou skupinu, N-arylovou skupinu nebo N-acylovou skupinu a

P představuje skupinu chránící dusík [Boc (diterc. butyldikarbonát), Cbz, R^3Si, atd.].

Jestliže se funkční skupina nazývá „chráněná", znamená to, že tato skupina je v upravené formě, aby se v chráněném místě zabránilo vedlejším nežádoucím reakcím. Vhodné chránící skupiny sloučenin zahrnutých v těchto způsobech budou uvedeny v popise s přihlédnutím k úrovni znalostí v oboru, a s odkazem na obvyklou literaturu, jako například T. W. Greene: Protective groups in organic synthesis, 3. vyd. (1999), která jed zde zahrnuta odkazem.

Způsoby obvykle zahrnují reakci halogenketonů II (obchodně dostupné nebo snadno vytvořené známými způsoby) s azidem, aby se dostaly α-azidoketony III. Redukcí III redukčním činidlem se dostanou α-aminoketony IV.

Alternativně a výhodněji se mohou α-aminoketony IV připravit reakcí α-halogenketonů II s cyklickým alkylenetetraminem, jako například hexamethylentetraminem, a podobně, s následnou hydrolýzou výsledné nové kvarterní amoniové soli III'. Tato reakce poskytuje výborné výtěžky požadovaného meziproduktu sloučeniny IV , více než 90 %.

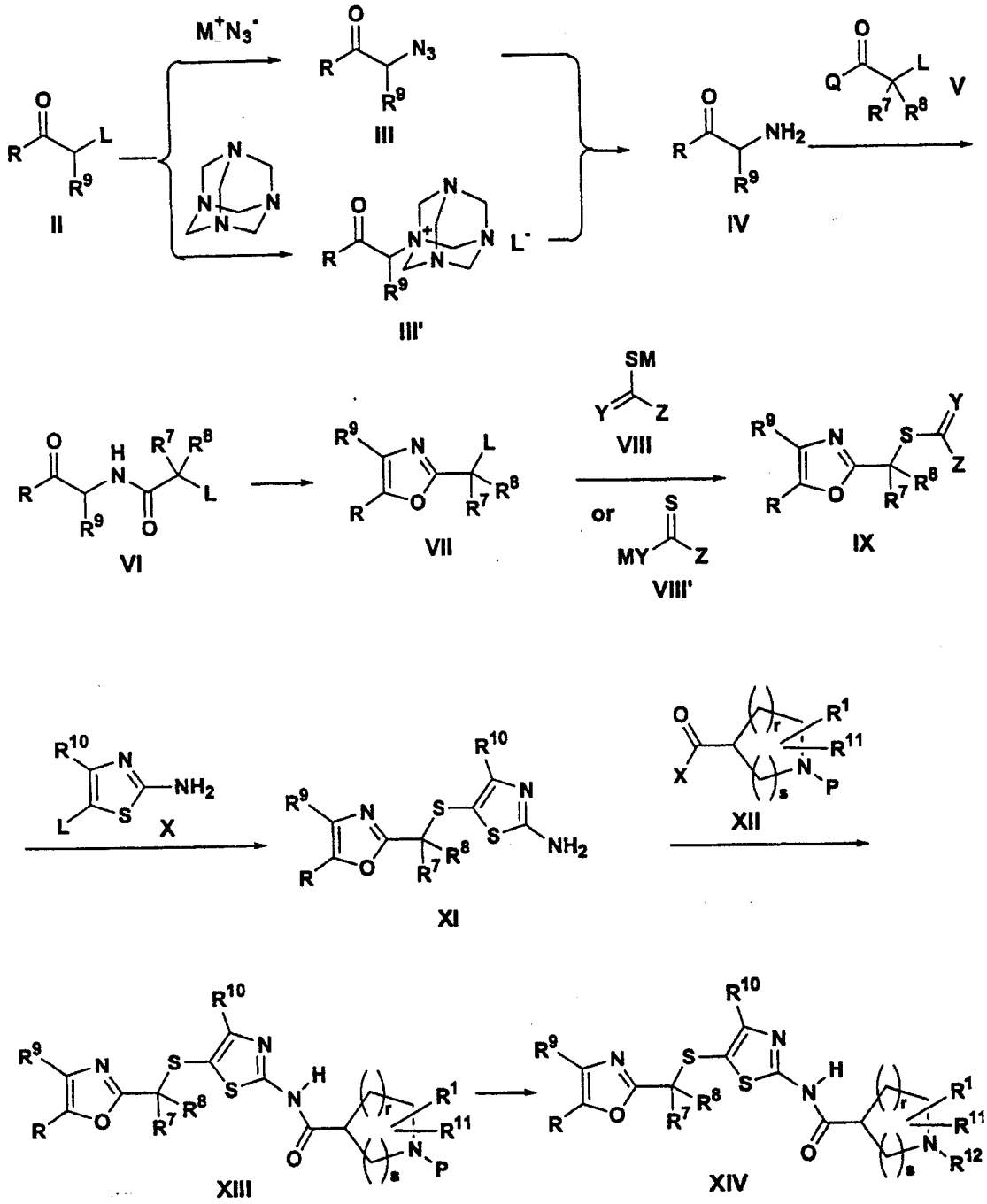
25.03.03

Podrobením α-aminoketonů IV reakci s α-halogenacylhalo-genidy V v přítomnosti báze, nebo popřípadě sloučením α-aminoketonů IV s α-halogenkyselinou, potom vzniknou odpovídající amidy VI. Uzavřením cyklu VI dehydratačním reakčním činidlem se potom poskytnou 2-oxazolylalkylhalogenidy VII. Použije-li se obvyklé dehydratační reakční činidlo, jako například oxid trihalogenfosforitý, jako například $POCl_3$, izolace produktu je obtížná díky tvorbě velkého množství kyseliny chlorovodíkové a kyseliny fosforečné. Způsob podle tohoto vynálezu tedy výhodně použije Burgessovo reakční činidlo, které dává vznik vynikajícím výtěžkům, a dovoluje snadnou a bezpečnou izolaci produktu z vody.

Následným zpracováním 2-oxazolylalkylhalogenidů VII s reakčním činidlem VIII nebo VIII' obsahujícím atom síry se poskytnou nové klíčové sloučeniny meziproduktů 2-oxazolylalkylsulfidy IX. Sloučením IX s 5-halogen-2-aminothiazolem X poskytuje 5-(2-oxazolylalkylthio)-2-aminothiazoly XI. Sloučením XI s derivátem azacykloalkanové kyseliny XII se obdrží thiazolylamidy XIII, které se mohou podrobit deprotekci [v případě, že chránící skupinou je P, například Boc (diterc. butyldikarbonát)], aby se dostaly 5-(2-oxazolylalkylthio)-2-azacykloalkylkarbonylaminothiazoly XIV.

25.03.03

Schéma A



Jak ukazuje Schéma A, způsob přípravy 5-(2-oxazolyl-alkylthio)-2-azacykloalkylkarbonylaminothiazolů a jejich analog zahrnuje dále uvedené transformace:

25.03.03

Krok (a) zahrnuje podrobení α-substituovaného ketonu II, jako například α-halogenketonu, reakci s azidem ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostal α-azidoketon III, nebo se výhodněji (a´) podrobí α-substituovaný keton II, jako například α-halogenketon, reakci s cyklickým alkylentetraminem, jako například hexamethylentetraminem, ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostala nová kvarterní amonná sůl III.

α-Halogenketon zahrnuje α-halogenalifatické a α-halogenaromatické ketony. Upřednostňovanými α-halogeketony jsou α-halogenpinakolony, přičemž se nejvíce upřednostňuje α-brompinakolon. Atom halogenu v poloze α může nahrazovat sulfonát, jako například RSO_2O- (kde R představuje alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu), CF_3SO_2O- a podobně. Azidy zahrnují jak azidy kovů, tak kvarterní amonné azidy. Upřednostňují se azidy kovů, přičemž se nejvíce upřednostňuje azid sodný. Vhodné/á rozpouštědlo/a zahrnuje/í taková rozpouštědla, jako například uhlovodíky, ethery, amidy, jako například dimethylformamid, ketony, atd., nebo jejich směsi, přičemž jak pro reakci (a), tak i pro reakci (a´) se upřednostňují ketony, jako například aceton.

Krok (b) zahrnuje podrobení α-azidoketonu III získaného v kroku (a) reakci s redukčním reakčním činidlem ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostal α-aminoketon IV, nebo se (b´) výhodněji podrobí kvarterní amonná sůl III´ získaná v kroku (a´) reakci s kyselinou ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostal α-aminoketon IV.

Reduční reakční činidlo v kroku (b) zahrnuje vodík

25.03.03

v přítomnosti katalyzujícího přechodného kovu, jako například palladia, trialkylfosfiny nebo triarylfosfiny, jako například trifenylfosfin. Upřednostňuje se vodík v přítomnosti přechodného kovu, přičemž nejvíce se upřednostňuje vodík a palladium na aktivním uhlíku. Vhodná rozpouštědla v reakci (b) zahrnují taková rozpouštědla, jako například uhlovodíky, ethery, alkoholy a podobně, nebo jejich směsi, přičemž se upřednostňuje alkohol, jako například methanol. Alternativně může být redukční reakce provedena v kyselém prostředí, jako například kyselině chlorovodíkové v ethanolu, aby se dostala sůl α-aminoketonu s kyselinou, která se může izolovat v podobě soli s kyselinou nebo v podobě volného aminu.

Kyselina v reakci (b´) zahrnuje, ale neomezuje se pouze na protické kyseliny, jako například HCl, HBr, HI, H_2SO_4, H_3PO_4 a podobně, přičemž se upřednostňuje HCl. Vhodná rozpouštědla v reakci (b´) zahrnují taková rozpouštědla, jako například uhlovodíky, ethery, alkoholy, a podobně, nebo jejich směsi, přičemž se upřednostňuje alkohol, jako například ethanol. Produkt α-aminoketonu se může izolovat v podobě soli nebo v podobě volné báze.

Krok (c) zahrnuje podrobení α-aminoketonu IV nebo jeho soli s kyselinou získaného v kroku (b) nebo (b´) reakci (acylaci) s α-substituovaným acylovým derivátem V, jako například α-halogenacylhalogenidem, v přítomnosti báze a ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostal amid VI.

α-Halogenacylhalogenid V zahrnuje substituovaný nebo nesubstituovaný α-halogenacylhalogenid substituovaný v poloze α alkylovou nebo arylovou skupinou, přičemž se

25.03.03

upřednostňuje poslední uvedený. Nejvíce upřednostňovaným α-halogenacylhalogenidem je α-chloracetylchlorid. Báze použitá v reakci zahrnuje, ale neomezuje se pouze na aromatické a alifatické organické aminy, přičemž se upřednostňují poslední uvedené. Nejvíce upřednostňovanou bází je triethylamin. Vhodná rozpouštědla zahrnují aprotická rozpouštědla, jako například uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, estery a podobně, nebo jejich směsi, přičemž se upřednostňují halogenované uhlovodíky, jako například dichlormethan. Alternativně může být reakce provedena použitím α-substituované kyseliny místo α-substituovaného acylového derivátu, a následným použitím slučovacího reakčního činidla, jako například ve vodě rozpustného diimidu, jako například karbodiimidu, halogenformiátu, thiofenylhalogenidu, a podobně. V obou reakcích se může atom halogenu v α poloze reagujícího α-halogenacylhalogenidu nebo α-halogenkyseliny, které jsou uvedeny, nahradit sulfonátem, jako například RSO_2O- (kde R představuje alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu), CF_3SO_2O-, a podobně.

Krok (d) se týká provedení reakce amidu VI získaného v kroku (c) s dehydratačním reakčním činidlem ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se cyklizací dostal 2-oxazolylalkylový derivát VII, jako například 2-oxazolylalkylhalogenid.

Výhodně se reakce provede použitím hydroxidu (methoxykarbonylsulfamoyl)triethylamonného (Burgessovo reakční činidlo) jako dehydratačního reakčního činidla. Vhodná rozpouštědla zahrnují uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, a podobně, nebo jejich směsi. Nejvíce se upřednostňuje použití Burgessova reakčního činidla v

25.03.03

tetrahydrofuranu. Vhodná dehydratační činidla také zahrnují, ale neomezují se pouze na jiné báze, kyseliny, anhydridy kyselin, a podobně, jako například koncentrovanou kyselinu sírovou, kyselinu polyfosforečnou, a podobně. Dehydratačním činidlem může být například oxyhalogenid fosforečný, jako například oxybromid fosforečný nebo oxychlorid fosforečný, samostatně nebo s rozpouštědlem, jako například toluenem, ačkoliv je to méně vhodné.

Krok (e) se zaměřuje na provedení reakce 2-oxazolylalkylového derivátu VII získaného v kroku (d) s reakčním činidlem VIII or VIII´ obsahujícím síru ve vhodném rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, aby se dostala sloučenina 2-oxazolylalkylsulfidu IX jako nového významného meziproduktu.

Reakční činidlo obsahující síru zahrnuje N-substituované nebo nesubstituované thiomočoviny, thiokyseliny nebo soli, jako například kyselinu thiooctovou nebo její sůl, xanthinové kyseliny nebo jejich soli, jako například draselnou sůl kyseliny ethylxanthinové. Upřednostňuje se nesubstituovaná thiomočovina. Vhodná rozpouštědla zahrnují uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, estery, amidy, alkoholy, a podobně, nebo jejich směsi, přičemž se upřednostňuje alkohol, jako například methanol nebo ethanol.

Krok (f) se týká provedení reakce 2-oxazolylalkyl sulfidu IX získaného v kroku (e) s 5-halogen-2-aminothiazolem X v přítomnosti báze a ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostal 5-(2-oxazolylalkylthio)-2-aminothiazol XI.

25.03.03

5-Halogen-2-aminothiazol zahrnuje 4-N-substituované nebo nesubstituované 5-halogen-2-aminothiazoly, přičemž se upřednostňuje 5-brom-2-aminothiazol. Vhodné báze zahrnují, ale neomezují se pouze na hydroxidy kovů, alkoxidy kovů, uhličitany kovů a vodné aminy, jako například hydroxid amonný. Upřednostňuje se hydroxid sodný. Vhodná rozpouštědla zahrnují rozpouštědla, jako například uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, estery, amidy, alkoholy, a podobně, nebo jejich směsi, přičemž se upřednostňují halogenované uhlovodíky, jako například dichlormethan.

Krok (g) zahrnuje podrobení 5-(2-oxazolylalkylthio)-2-aminothiazolu XI získaného v kroku (f) reakci s derivátem azacykloalkanové kyseliny v přítomnosti slučovacího reakčního činidla ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostal thiazolylamid XIII.

Derivát azacykloalkanové kyseliny zahrnuje deriváty chráněné na dusíku, jako například kyselinu isonipekotovou chráněnou na dusíku nebo nipekotovou kyselinu chráněnou na dusíku. Upřednostňovanými skupinami chránícími dusík jsou Boc (diterc. butyldikarbonát), Cbz, deriváty křemíku, a podobně, přičemž se nejvíce upřednostňuje Boc. Slučovací reakční činidlo zahrnuje, ale neomezuje se pouze na ve vodě rozpustné karbodiimidy, halogenformiáty a podobně, přičemž se upřednostňují karbodiimidy, jako například alkylkarbodiimidy. Vhodná rozpouštědla zahrnují rozpouštědla, jako například uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, estery, amidy, a podobně, nebo jejich směsi, přičemž se upřednostňují halogenované uhlovodíky, jako například dichlormethan.

Krok (h) se zaměřuje na provedení reakce thiazolylamidu

XIII získaného v kroku (g) s deprotekčním reakčním činidlem ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostal požadovaný 5-(2-oxazolylalkylthio)-2-azacykloalkylkarbonylaminothiazol XIV (kde R^{11} představuje atom vodíku).

Volba deprotekčního reakčního činidla závisí na povaze chránící skupiny (P). Pro chránící skupinu Boc je upřednostňovaným deprotekčním reakčním činidlem kyselina, jako například kyselina chlorovodíková nebo kyselina trifluoroctová a vhodná rozpouštědla pro tuto deproteční reakci zahrnují rozpouštědla, jako například uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, estery, amidy, a podobně, nebo jejich směsi, přičemž se upřednostňují halogenované uhlovodíky, jako například dichlormethan.

V dále uvedených schématech 1 až 5 je podrobněji znázorněna syntéza sloučenin obecného vzorce I. Výchozí sloušeniny jsou obchodně dostupné nebo mohou být připraveny způsoby známými odborníkovi v oboru. V dále uvedených schématech 1 až 5 se používají následující výrazy:

L představuje vhodnou odštěpující se skupinu, jako například atom halogenu nebo sulfonát (například Br, Cl, I, $R^6SO_2O^-$, $CF_3SO_2O^-$, kde R^6 představuje alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo arylovou skupinu),

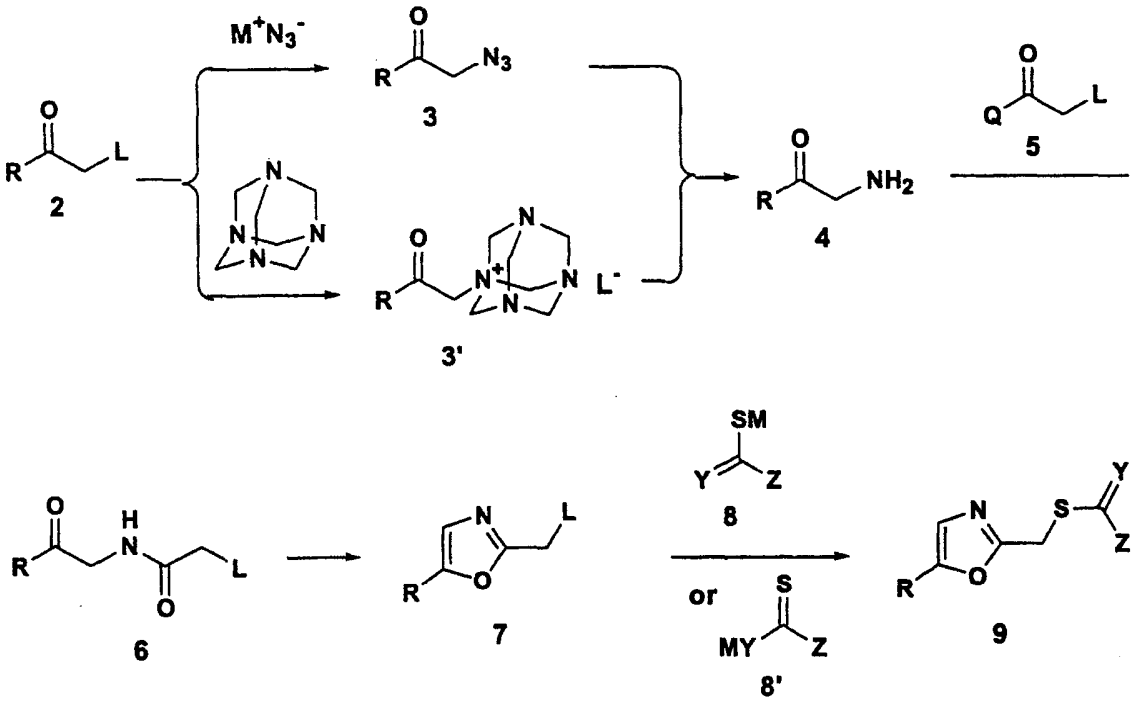
M představuje atom vodíku, Li, Na, K, Cs nebo kvarterní amonný iont, jako například $(R^6)_4N$ nebo kvarterní amonné ionty zahrnující cyklické alkentetraminy, jako například hexamethylentetramin,

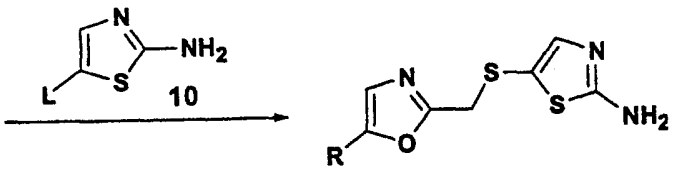
Q představuje hydroxyskupinu, atom halogenu nebo acyloxyskupinu (R^6COO^-, R^6OCOO^-, a podobně),

Y představuje atom kyslíku, síry, skupinu -NH, N-alkylovou skupinu, N-arylovou skupinu nebo N-acylovou skupinu a

Z představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, O-alkylovou skupinu, O-arylovou skupinu, S-alkylovou skupinu, S-arylovou skupinu, skupinu $-NH_2$, N-alkylovou skupinu, N-arylovou skupinu nebo N-acylovou skupinu. Schéma 1 ukazuje syntézu sloučenin obecného vzorce 11.

Schéma 1: Syntéza sloučenin obecného vzorce 11





11

Krok (a) nejprve zahrnuje podrobení vhodného α-substituovaného ketonu 2, jako například α-halogenketonu, reakci s azidem ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostal α-azidoketon 3, nebo výhodněji (a´) podrobení ketonu 2 reakci s cyklickým alkylentetraminem, jako například hexamethylentetraminem ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostala kvarterní amonná sůl 3´.

Vhodné α-halogenketony 2 zahrnují alifatické a aromatické α-halogenketony. Tyto upřednostňované α-halogenketony jsou α-halogenpinakolony, přičemž se nejvíce upřednostňují α-brompinakolony. Atom halogenu v poloze α (jako skupina L) se může nahradit sulfonátem, jako například $R^6SO_2O^-$ (kde R^6 představuje alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo arylovou skupinu, jak je uvedeno výše), $CF_3SO_2O^-$, a podobně. Azidy zahrnují jak azidy kovů, tak i kvarterní amonné azidy. Upřednostňují se azidy kovů, přičemž se nejvíce upřednostňuje azid sodný. Vhodná rozpouštědla zahrnují uhlovodíky, ethery, amidy, jako například dimethylformamid, ketony, a podobně, nebo jejich směsi, přičemž jak pro reakci (a), tak pro reakci (a´) se upřednostňují ketony, jako například aceton.

Krok (b) zahrnuje podrobení α-azidoketonu 3 získaného v kroku (a) reakci s redukčním reakčním činidlem v rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostal α-

25.03.03

aminoketon 4, nebo výhodněji (b´) podrobení kvarterní amonné soli 3´ získané v kroku (a´) reakci s kyselinou ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostal α-aminoketon 4.

Redukční reakční činidlo v kroku (b) zahrnuje atom vodíku v přítomnosti katalyzujícího přechodného kovu, jako například palladia, trialkylfosfinů nebo triarylfosfinů, jako například trifenylfosfinu. Upřednostňuje se vodík v přítomnosti katalyzujícího přechodného kovu, přičemž se nejvíce upřednostňuje vodík a palladium na aktivním uhlí. Vhodná rozpouštědla v reakci (b) zahrnují uhlovodíky, ethery, alkoholy a podobně, nebo jejich směsi, přičemž se upřednostňují alkoholy, jako například methanol. Alternativně může být redukční reakce provedena v kyselém prostředí, jako například kyselině chlorovodíkové v ethanolu, aby se dostala sůl α-aminoketonu s kyselinou, která se může izolovat v podobě soli s kyselinou nebo ve formě volného aminu.

Vhodné kyseliny pro použití v reakci (b´) zahrnují, ale neomezují se pouze na kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu jodovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou, a podobně, s tím, že se upřednostňuje kyselina chlorovodíková. Vhodná rozpouštědla v reakci (b´) zahrnují uhlovodíky, ethery, alkoholy a podobně, nebo jejich směsi s tím, že se upřednostňují alkoholy, jako například ethanol. Produkt α-aminoketonu se může izolovat v podobě soli nebo v podobě volné báze.

Krok (c) zahrnuje podrobení α-aminoketonu 4 nebo jeho soli s kyselinou, získaného v kroku (b) nebo (b´), reakci (acylaci) s α-substituovaným acylovým derivátem 5, jako

například α-halogenacylhalogenidem (například Q a L představují atom halogenu), v přítomnosti báze a ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostal amid 6.

α-Halogenacylhalogenid 5 zahrnuje alkyl-α-halogenacyl--halogenidy nebo aryl-α-halogenacylhalogenidy (substituované nebo nesubstituované), přičemž se upřednostňují poslední uvedené. Nejvíce upřednostňovaným α-halogenacylhalogenidem je α-chloracetylchlorid. Báze použité v reakci zahrnují, ale neomezují se pouze na aromatické a alifatické organické aminy, přičemž se upřednostňují poslední uvedené. Nejvíce upřednostňovanou bází je triethylamin. Vhodná rozpouštědla zahrnují aprotická rozpouštědla, jako například uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, estery a podobně, nebo jejich směsi, přičemž se upřednostňují halogenované uhlovodíky, jako například dichlormethan. Alternativně může být reakce provedena místo α-substituovaného acylového derivátu použitím α-substituované kyseliny (Q představuje -OH) a s použitím slučovacího reakčního činidla, jako například ve vodě rozpustného diimidu (jako například karbodiimidu), halogenformátu, thionylhalogenidu, a podobně. Ve druhé reakci se může atom halogenu v poloze α (například ve skupině L) sloučenin 5 nahradit sulfonátem, například $R^6SO_2O^-$ (kde R^6 představuje alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu), $CF_3SO_2O^-$.

Krok (d) zahrnuje podrobení amidu 6 získaného v kroku (c) reakci s dehydratačním reakčním činidlem ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se cyklizací dostal 2-oxazolylalkylový derivát 7, jako například 2-oxazolylalkylhalogenid (například L představuje atom halogenu).

25.03.03

Výhodně může být reakce provedena použitím hydroxidu (methoxykarbonylsulfamoyl)triethylamonného (Burgessovo reakční činidlo) jako dehydratačního činidla. Vhodná rozpouštědla zahrnují uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, a podobně, nebo jejich směsi. Nejvíce se upřednostňuje použití Burgessova reakčního činidla v tetrahydrofuranu. Vhodná dehydratační reakční činidla také zahrnují, ale neomezují se pouze jiné báze, kyseliny, anhydridy kyselin, a podobně, jako například koncentrovanou kyselinu sírovou, polyfosforečnou, a podobně. Méně výhodně může být dehydratujícím například oxyhalogenid fosforečný, jako například oxybromid fosforečný nebo oxychlorid fosforečný, samostatně nebo s rozpouštědlem, jako například toluenem.

Krok (e) zahrnuje podrobení 2-oxazolylalkylderivátu 7 získaného v kroku (d) reakci s reakčním činidlem obsahujícím síru 8 nebo 8´ ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostal 2-oxazolylalkylsulfid 9.

Reakční činidlo obsahující síru zahrnuje N-substituované nebo nesubstituované thiomočoviny, thiokyseliny nebo soli, jako například kyselinu thiooctovou nebo její sůl, xanthinové kyseliny nebo soli, jako například draselnou sůl kyseliny ethylxanthinové. Upřednostňuje se nesubstituovaná thiomočovina. Vhodná rozpouštědla zahrnují uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, estery, amidy, alkoholy, a podobně, nebo jejich směsi, přičemž se upřednostňují alkoholy, jako například methanol nebo ethanol.

Krok (f) znázorňuje provedení reakce 2-oxazolylalkyl-

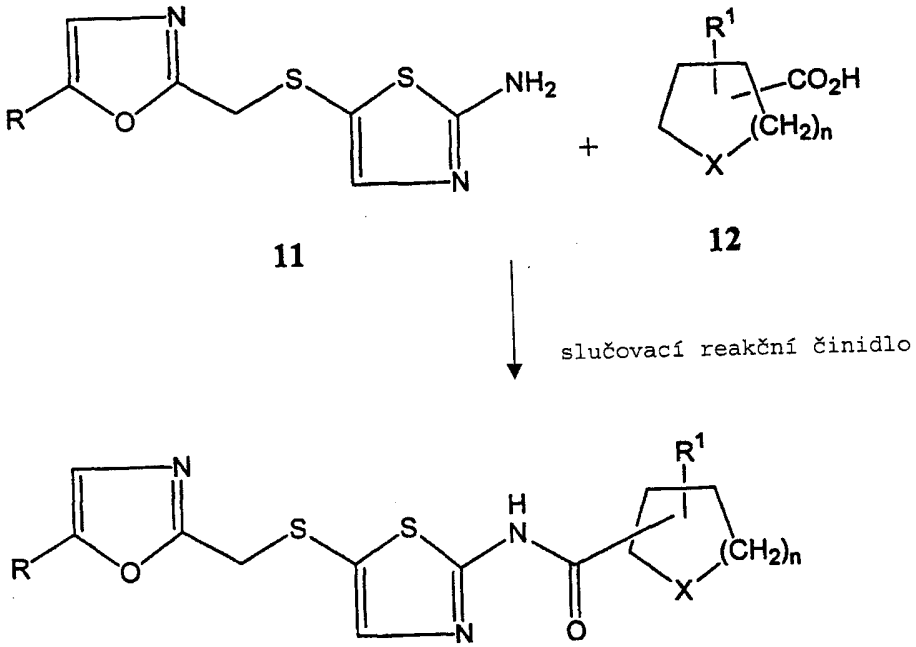
25.03.03

sulfidu 9 získaného v kroku (e) s 2-aminothiazolem 10 (výhodně L představuje atom halogenu) v přítomnosti báze a ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, aby se dostal 5-(2-oxazolylalkylthio)-2-aminothiazol 11.

2-Aminothiazol 10 zahrnuje 4-N-substituované nebo nesubstituované 5-halogen-2-aminothiazoly, přičemž se upřednostňuje 5-brom-2-aminothiazol. Vhodné báze zahrnují, ale neomezují se pouze na hydroxidy kovů, alkoxidy kovů, uhličitany kovů a vodné aminy, jako například hydroxid amonný. Upřednostňuje se hydroxid sodný. Vhodná rozpouštědla zahrnují uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, estery, amidy, alkoholy, a podobně, nebo jejich směsi, s tím, že se upřednostňují halogenované uhlovodíky, jako například dichlormethan.

Schéma 2 znázorňuje obecnou syntézu sloučenin obecného vzorce I provedením reakce aminu 11 s karboxylovou kyselinou obecného vzorce 12 v přítomnosti slučovacího reakčního činidla. Výhodná slučovací reakční činidla zahrnují, ale neomezují se pouze na ve vodě rozpustné karbodiimidy, halogenformáty, a podobně, přičemž se upřednostňují karbodiimidy, jako například alkylkarbodiimidy, například kombinace 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu a báze.

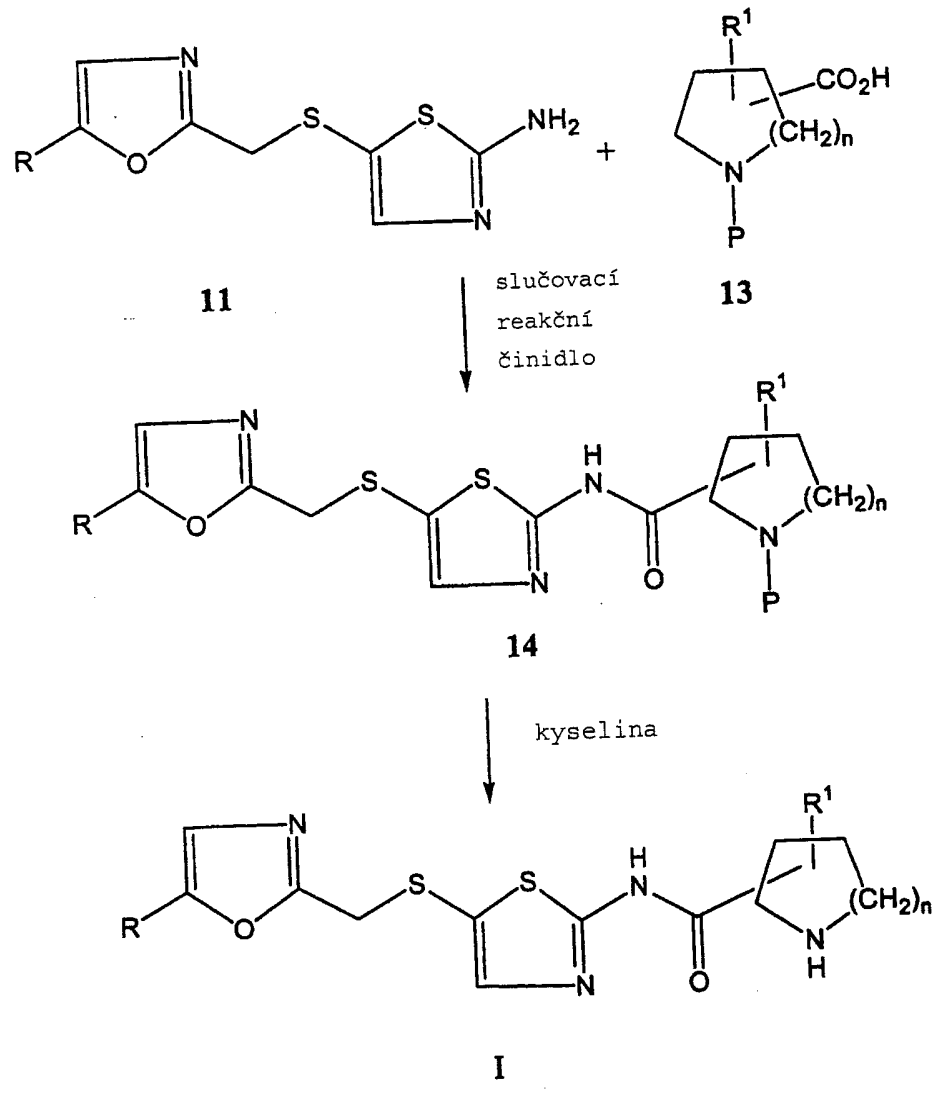
Schéma 2



(I)

Dále uvedené schéma 3 znázorňuje syntézu sloučenin obecného vzorce I, kde X představuje skupinu obecného vzorce $-NR^2$ a R^2 představuje atom vodíku. Nejprve se provede reakce aminu obecného vzorce 11 s N-chráněnou karboxylovou kyselinou obecného vzorce 13 v přítomnosti slučovacího činidla k vytvoření N-chráněné sloučeniny obecného vzorce 14. Potom se provede deprotekce sloučeniny obecného vzorce 14, aby se dostala sloučenina obecného vzorce I. Výhodná slučovací reakční činidla zahrnují, ale neomezují se pouze na ve vodě rozpustné karbodiimidy, halogenformáty, a podobně, přičemž se upřednostňují karbodiimidy, jako například alkylkarbodiimidy, například 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid a báze.

Schéma 3



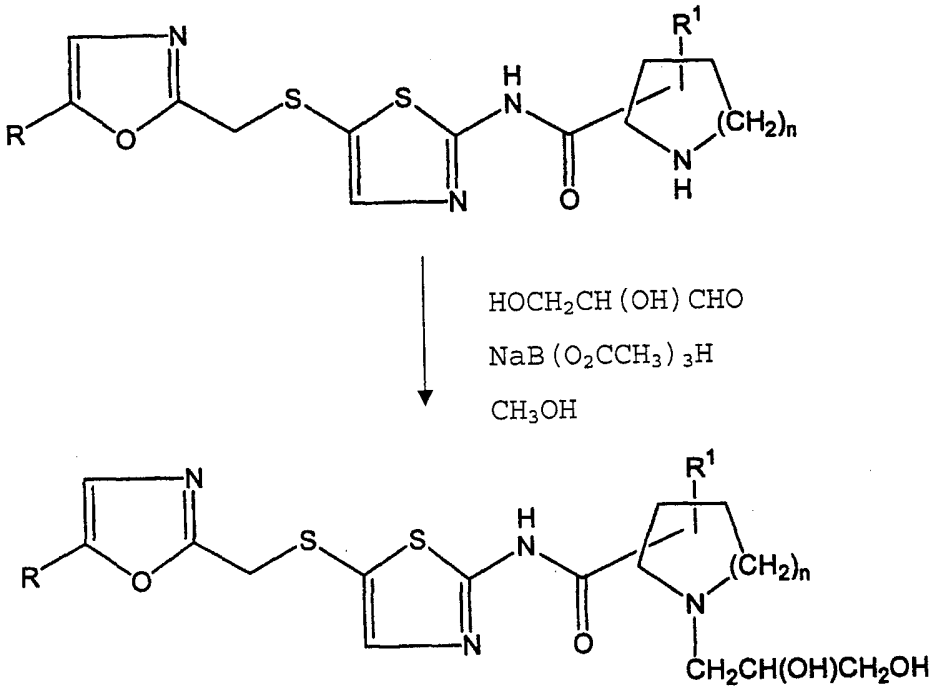
Ve výše uvedeném schématu představuje P skupinu chránící dusík (například Boc, Cbz, R_3Si, a podobně). Jestliže se funkční skupina nazývá „chráněná", znamená to, že tato skupina je v modifikované formě k zabránění nežádoucím vedlejším reakcím v chráněném místě. Vhodné chránící skupiny pro sloučeniny zahrnuté v těchto postupech budou známy z tohoto popisu s přihlédnutím k úrovni znalostí v oboru a s odkazem na standardní učebnice, jako například T. W. Greene: Protective Groups in Organic Synthesis, 3.

vyd. (1999), zde zahrnutou odkazem. Upřednostňovanými skupinami chránícími dusík jsou Boc, Cbz, deriváty křemíku, přičemž nejvíce se upřednostňuje Boc. Výhodná rozpouštědla zahrnují uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, estery, amidy, a podobně, nebo jejich směsi, s tím, že nejvíce se upřednostňují halogenované uhlovodíky, jako například dichlormethan.

Volba deprotekčního reakčního činidla záleží na povaze chránící skupiny (P). Pro chránící skupinu Boc je upřednostňovaným reakčním činidlem kyselina, jako například kyselina chlorovodíková nebo kyselina trifluoroctová, a vhodná rozpouštědla pro provedení takové deprotekce zahrnují rozpouštědla, jako například uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, estery, amidy a podobně, nebo jejich směsi, přičemž se upřednostňují halogenované uhlovodíky, jako například dichlormethan.

Dále uvedené schéma 4 znázorňuje syntézu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém X představuje skupinu obecného vzorce NR^2 a R^2 představuje 2,3-dihydroxypropylovou skupinu, provedením reakce sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X představuje skupinu obecného vzorce NR^2 a R^2 představuje atom vodíku, s glyceraldehydem v přítomnosti redukčního činidla, jako například triacetoxyborohydridu sodného a alkoholu, jako například methanolu.

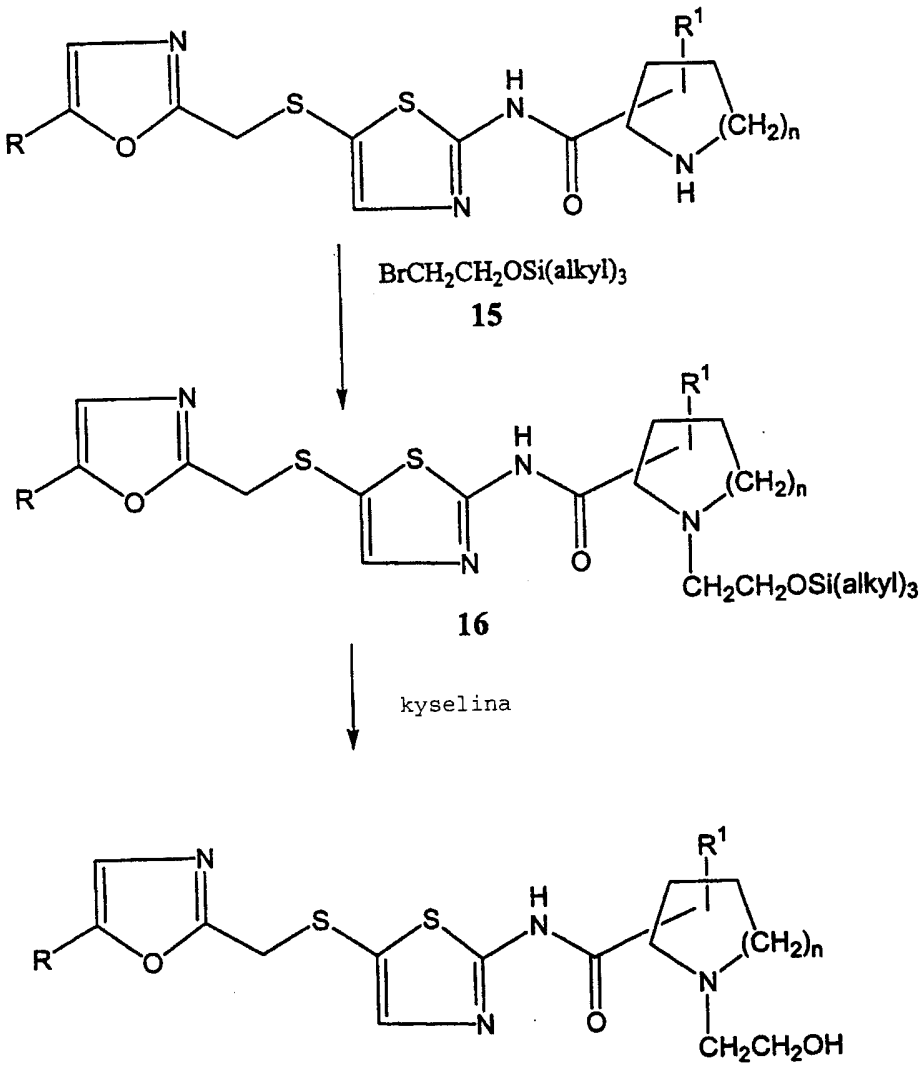
Schéma 4



Dále uvedené schéma 5 znázorňuje syntézu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém X představuje skupinu obecného vzorce NR^2 a R^2 představuje 2-hydroxyethylovou skupinu, provedením reakce sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X představuje skupinu obecného vzorce NR^2 a R^2 představuje atom vodíku, s 2-(bromethoxy)trialkylsilanem obecného vzorce 15 k poskytnutí meziproduktu 16, a provedení deprotekce meziproduktu 16 kyselinou, jako například kyselinou fluorovodíkovou.

25.03.03

Schéma 5



(I)

Upřednostňují se takové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých

R představuje alkylovou skupinu,

R^1 představuje atom vodíku,

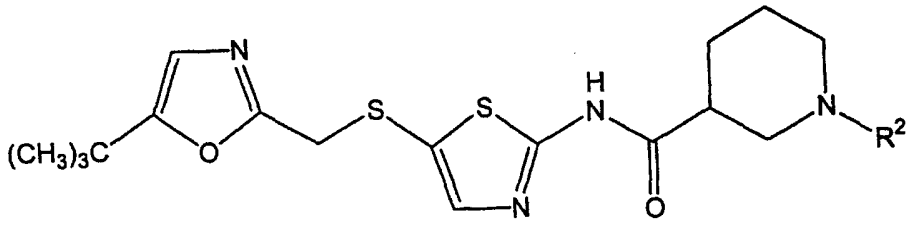
X představuje NR^2 nebo $CHNR^2R^3$ a

25.03.03

R^2 a R^3 každý nezávisle představují atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, nebo cykloalkylovou skupinu a

n představuje 2.

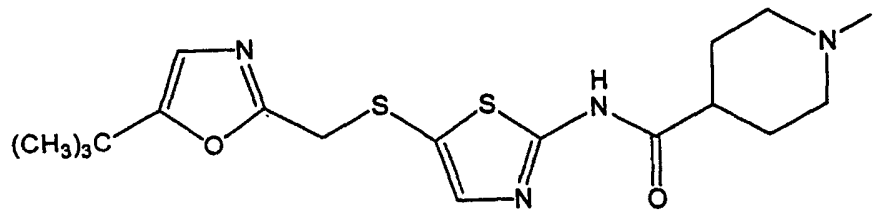
První skupinou více upřednostňovaných sloučenin tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ia:



(Ia)

ve kterém R^2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu a jejich enantiomery, diastereoizomery, solváty a farmaceuticky přijatelné soli.

Druhou skupinou více upřednostňovaných sloučenin tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ib:



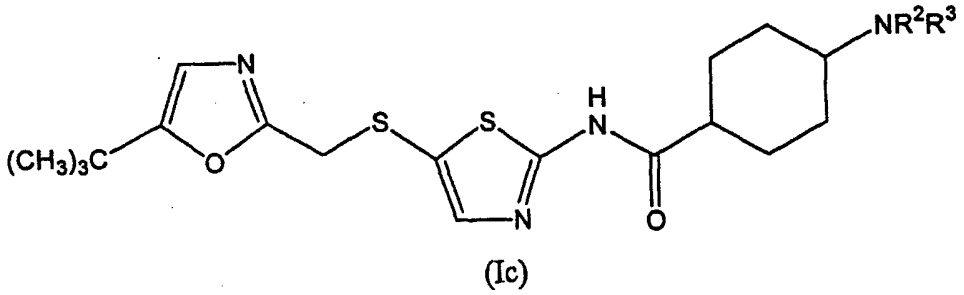
(Ib)

ve kterém R^2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu

25.03.03

a jejich enantiomery, diastereoizomery, solváty a farmaceuticky přijatelné soli.

Třetí skupinou více upřednostňovaných sloučenin tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ic:



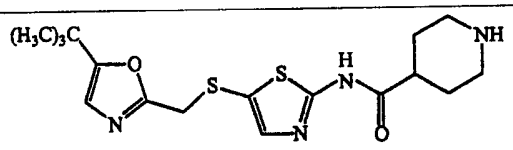
(Ic)

(Ic)

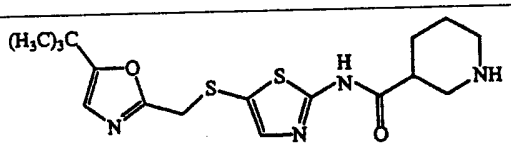
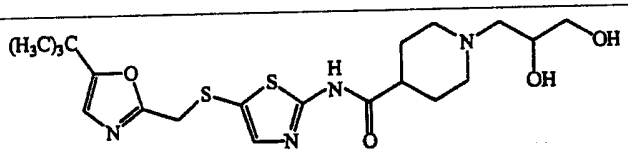
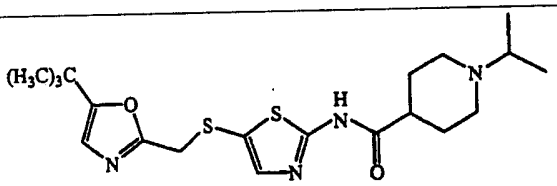
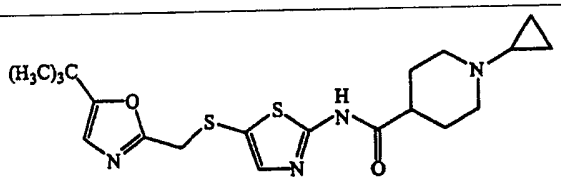
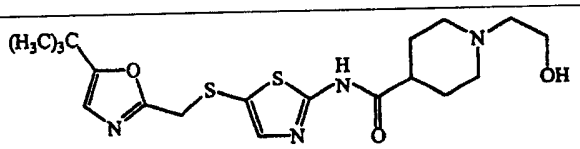
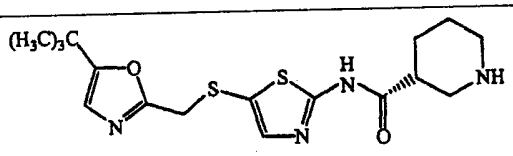
ve kterém R^2 a R^3 každý nezávisle představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu a jejich enantiomery, diastereoizomery, solváty a farmaceuticky přijatelné soli.

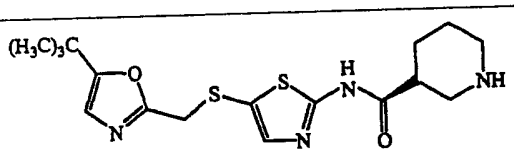
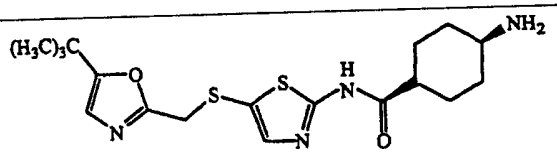
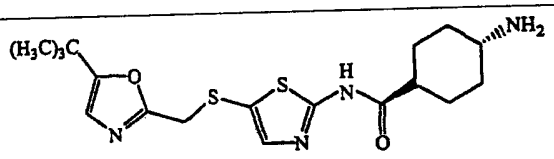
V dalším provedení zahrnují sloučeniny obecného vzorce I, ale neomezují se pouze na sloučeniny uvedené dále v tabulce 1 a jejich enantiomery, diastereoizomery, solváty a farmaceuticky přijatelné soli.

Tabulka 1: Sloučeniny podle tohoto vynálezu

Název	Struktura
N-[5-[{[5-(1,1-dimethylethyl)-2oxazolyl]-methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid	

25.03.03

(±)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]-methyl}thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamid	
(±)-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]-methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid	
N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]-methyl}thio)-2-thiazolyl]-1-(1-methylethyl)-4-piperidin-karboxamid	
1-cyklopropyl-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidin-karboxamid	
N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2--oxazolyl]-methyl}thio)-2-thiazolyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidinkarboxamid	
(R)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-3-piperidin-karboxamid	

(S)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-3-piperidin-karboxamid	
cis-4-amino-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]cyklohexyl-karboxamid	
trans-4-amino-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]cyklohexyl-karboxamid	

Upřednostňované soli výše uvedených sloučenin zahrnují hydrochloridové, hydrobromidové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli, nebo jejich směsi.

Tento vynález také zahrnuje způsoby založené na farmakologických vlastnostech sloučenin tohoto vynálezu. Sloučeniny podle tohoto vynálezu mají farmakologické vlastnosti, zvláště jsou sloučeniny obecného vzorce I inhibitory proteinkináz, jako například cyklin-dependentních kináz (cdk), například cdc 2 (cdk 1), cdk 2, cdk 3, cdk 4, cdk 5, cdk 6, cdk 7 a cdk 8. Tento vynález tudíž zahrnuje použití sloučenin podle tohoto vynálezu při léčbě, prevenci a/nebo ošetřování rakoviny, zánětu nebo zánětlivého onemocnění, artritidy, Alzheimerovy nemoci a kardiovaskulárních onemocnění. Tento vynález také zahrnuje

25.03.03

v konkrétnějším provedení použití sloučenin podle tohoto vynálezu k léčbě, prevenci a/nebo ošetřování proliferativních onemocnění nebo jejich symptomů. Tento vynález také zahrnuje použití sloučenin obecného vzorce I k léčbě nebo prevenci topických a systémových mykotických infekcí.

Konkrétněji jsou sloučeniny obecného vzorce I užitečné při léčbě různých typů rakoviny, které zahrnují, ale neomezují se pouze na dále uvedené:

-karcinom, který zahrnuje karcinom močového měchýře, prsu, tlustého střeva, ledvin, jater, plic, ovárií, pancreatu, žaludku, čípku děložního, štítné žlázy, prostaty a kůže,

-hematopoetické tumory lymfoidní linie, které zahrnují akutní lymfocytární leukémii, lymfom B-buněk a Burkettův lymfom,

-hematopoetické tumory myeloidní linie, které zahrnují akutní a chronickou myeloidní leukémii a promyelocytární leukémii,

-tumory mesenchymového původu, které zahrnují fibrosarkom a rhabdomyosarkom a

-jiné tumory, které zahrnují melanom, seminom, teratokarcinom, osteosarkom, neuroblastom a gliom.

Obecně díky klíčové roli cyklin-dependentních kináz při regulaci buněčné proliferace, mohly by, aniž by byly omezeny kteroukoliv teorií, inhibitory působit jako reverzibilní

25.03.03

cytostatická léčiva, která mohou být užitečná při léčení kteréhokoliv chorobného procesu, který se vyznačuje abnormální buněčnou proliferací, jako například neurofibromatózy, aterosklerózy, plicní fibrózy, artritidy, psoriázy, glomerulonefritidy, restenózy po angioplastice nebo operaci cév, tvorby hypertrofické jizvy, zánětlivého onemocnění střev, rejekce transplantátu, angiogeneze a endotoxického šoku.

Tento vynález také zahrnuje použití sloučenin podle tohoto vynálezu při léčbě Alzheimerovy choroby, protože současné poznatky naznačují, že cdk5 se účastní fosforylace *tau* proteinu /J. Biochem., 117, 741 - 749 (1995)/.

Tento vynález také zahrnuje použití sloučenin podle tohoto vynálezu jako inhibitorů jiných proteinkináz, jako například proteinkinázy C, her2, raf1, MEK1, MAP-kinázy, receptoru EGF, receptoru PDGF, receptoru IGF, PI3-kinázy, wee1 kinázy, Src, Abl, VEGF a lck, a být tudíž účinné při léčbě onemocnění spojených s jinými proteinkinázami.

Tento vynález také zahrnuje použití sloučenin podle tohoto vynálezu k vyvolání nebo potlačení apoptózy, fyziologického procesu smrti buňky rozhodujícího pro normální vývoj a homeostázu. Změny cest apoptózy přispívají k patogenezi různých onemocnění lidí. Sloučeniny obecného vzorce I budou jako modulátory apoptózy užitečné při léčbě různých onemocnění lidí s odchylkami v apoptóze, která zahrnují rakovinu (zejména, ale neomezují se pouze na folikulární lymfomy, karcinomy s mutacemi p53, hormonálně dependentní tumory prsu, prostaty a ovárií a prekancerózní léze, jako například familiální adenomatózní polypózu), virové infekce (které zahrnují, ale neomezují se pouze na

herpesvirus, poxvirus, virus Epstein-Barrové, Sindbis virus a adenovirus), autoimunitní onemocnění (která zahrnují, ale neomezují se pouze na systémový lupus erythematosus, imunitně zprostředkovanou glomerulonefritidu, revmatoidní artritidu, psoriázu, zánětlivá onemocnění střev a autoimunitní diabetes mellitus), neurodegenerativní poruchy (které zahrnují, ale neomezují se pouze na Alzheimerovu chorobu, demenci spojenou s AIDS, Parkinsonovu chorobu, amyotropickou laterální sklerózu, retinitis pimgmentosa, spinální svalovou atrofii a mozečkovou degeneraci), AIDS, myelodysplastické syndromy, aplastickou anémii, ischemické postižení spojené s infarkty myokardu, mrtvici a reperfúzní postižení, arytmii, aterosklerózu, toxinem nebo alkoholem vyvolané postižení jater, hematologická onemocnění (která zahrnují, ale neomezují se pouze na chronickou anémii a aplastickou anémii), degenerativní onemocnění muskuloskeletárního systému (která zahrnují, ale neomezují se pouze na osteoporózu a artritidu), rhinosinusitidu citlivou na aspirin, cystickou fibrózu, roztroušenou sklerózu, onemocnění ledvin a nádorovou bolest.

V dalším provedení tento vynález zahrnuje způsob inhibice cyklin-dependentní kinázy buňky. Zvláště tento vynález zahrnuje léčení nebo prevenci onemocnění spojených s modulací cyklin-dependentní kinázou podáním jedné nebo více sloučenin podle tohoto vználezu savci, který to potřebuje.

Tento vynález zahrnuje léčení savců, zvláště lidí.

Navíc sloučeniny podle tohoto vynálezu lze použít k léčení alopécie způsobené chemoterapií, trombocytopénie způsobené chemoterapií, leukopénie způsobené chemoterapií

25.03.03

nebo mukocitidy. Při léčení alopécie způsobené chemoterapií se sloučeniny podle tohoto vynálezu výhodně aplikují lokálně v podobě léčivého přípravku, jako například gelu, disperze nebo pasty.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou použít v kombinaci (před, během, po, včetně cyklického podávání) se známými protirakovinnými léčebnými postupy, jako například radiační terapií nebo s cytostatickými a cytotoxickými léčivy, která zahrnují, ale neomezují se pouze na léčiva stabilizující mikrotubuly, léčiva rozrušující mikrotubuly, alkylační činidla, antimetabolity, epipodofylotoxin, antineoplastické enzymy, inhibitory topoizomerázy, prokarbazin, mitoxantron, koordinační komplexy platiny, modulátory biologické odpovědi, inhibitory růstu, hormonální/antihormonální terapeutická léčiva, hematopoetické růstové faktory, a podobně.

Druhy protirakovinných léčiv, které se mohou použít v kombinaci se sloučeninami obecného vzorce I podle tohoto vynálezu, zahrnují, ale neomezují se pouze na skupinu anthracyklinových léčiv, alkaloidy vinca, mitomyciny, bleomyciny, cytotoxické nukleosidy, taxany, epothilony, diskodermolidy, skupinu pteridinových léčiv, diyneny, inhibitory aromatázy a podofylotoxiny. Konkrétní zástupci těchto skupin zahrnují například paclitaxel, docetaxel, 7-O-methylthiomethylpaclitaxel (zveřejněn v U.S. patentu č. 5 646 176), 3´-*terc*-butyl-3´-N-*terc*-butoxykarbonyl-4-deacetyl-3´-defenyl-3´-N-debenzoyl-4-O-methoxykarbonyl-paclitaxel (zveřejněn v USSN 60/179 965, podané 3. února 2000, který je zde začleněn odkazem), C-4 methylkarbonát paclitaxelu (zveřejněn ve WO 94/14787), epothilon A, epothilon B, epothilon C, epothilon D, desoxyepothilon A,

desoxyepothilon B, {1*S*-[1*R**,3*R**(*E*),7*R**,10*S**,11*R**,12*R**,16*S**]}-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-4-aza-17-oxabicyklo-[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (zveřejněn ve WO 99/02514), {1*S*-[1*R**,3*R**(*E*),7*R**,10*S**,11*R**,12*R**,16*S**]}-3-{2-[2-(amino-methyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl}-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion (zveřejněn v USSN 09/506 481 podané 17. února 2000, který je zde začleněn odkazem), doxorubicin, karminomycin, daunorubicin, aminopterin, methotrexát, methopterin, dichlormethotrexát, mitomycin C, porfiromycin, 5-fluorouracil, 6-merkaptopurin, gemcitabin, cytosinarabinosid, podofylotoxin nebo deriváty podofylotoxinu, jako například etoposid, etoposidfosfát nebo teniposid, melfalan, vinblastin, vinkristin, leurosidin, vindesin, leurosin, a podobně. Jiná užitečná protirakovinná léčiva, kteá se mohou použít v kombinaci se sloučeninami podle tohoto vynálezu, zahrnují, ale neomezují se pouze na estramustin, cisplatinu, karboplatinu, cyklofosfamid, bleomycin, tamoxifen, ifosamid, melfalan, hexamethylmelamin, thiotepu, cytarabin, idatrexát, trimetrexát, dakarbazin, L-asparaginázu, kamptotecin, CPT-11, topotekan, ara-C, bikalutamid, flutamid, leuprolid, deriváty pyridobenzoindolu, interferony, interleukiny, a podobně. Navíc se mohou sloučeniny podle tohoto vynálezu použít v kombinaci s inhibitory farnesylprotein-transferázy, jaké jsou například popsány v U.S. patentu č. 6 011 029, antiangiogenními léčivy, jako například angiostatinem a endostatinem, inhibitory kináz, jako například specifickými protilátkami her2 a modulátory transaktivace p53.

Tyto kombinované výrobky, jsou-li vytvořeny ve fixní dávce, obsahují sloučeniny podle tohoto vynálezu v dále popsaném dávkovém rozmezí a druhou farmaceuticky účinnou

25.03.03

látku v osvědčeném dávkovém rozmezí. Pokud je kombinovaný přípravek nevhodný, mohou se sloučeniny obecného vzorce I použít postupně, v některém pořadí, se známými protirakovinnými nebo cytotoxickými látkami.

Tento vynález také poskytuje farmaceutické prostředky, které zahrnují sloučeninu podle tohoto vynálezu a farmaceuticky přijatelnou nosnou látku. Mělo by se poznamenat, že v souvislosti s farmaceutickými prostředky podle tohoto vynálezu se sloučeniny podle tohoto vynálezu, neboli sloučeniny obecného vzorce I týkají volné báze, enantiomerů, diastereoizomerů, solvátů, jakož i farmaceuticky přijatelných solí. Příklady takových farmaceuticky přijatelných solí zahrnují, ale neomezují se pouze na hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

Zahrnuty jsou také soli vytvořené s jinými organickými či anorganickými kyselinami, jako například kyselinou hydroxymethansulfonovou, kyselinou octovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou toluensulfonovou a různými jinými, například nitráty, fosfáty, boritany, benzoáty, askorbáty, salicyláty a podobně. Tyto soli zahrnují racemické formy, stejně tak jako enantiomery a diastereoizomery (jako například D-tartrátové a L-tartrátové soli). Navíc se mohou farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I vytvořit s alkalickými kovy, jako například sodíkem, draslíkem nebo lithiem, s kovy alkalických zemin, jako například vápníkem a hořčíkem, organickými bázemi, jako například dicyklohexylaminem,

tributylaminem a pyridinem, a podobně, a s aminokyselinami, jako například argininem, lysinem a podobně.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu mohou dále obsahovat jednu nebo více farmaceuticky přijatelných pomocných nosných látek, excipientů nebo ředidel, které zahrnují, ale neomezují se pouze na složku/y, jako je kamenec, stabilizátory, protimikrobní látky, pufry, barviva, ochucovadla a podobně. Sloučeniny a prostředky podle tohoto vynálezu se mohou podávat perorálně nebo parenterálně, což zahrnuje intravenózní, intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní, rektální a topické cesty podávání.

Pro použití ústy se mohou sloučeniny a prostředky podle tohoto vynálezu podávat například ve formě tablet nebo tobolek, nebo jako roztoky nebo suspenze. V případě tablet k použití ústy zahrnují nosné látky, které se obvykle používají, laktózu a kukuřičný škrob, a obvykle se přidávají lubrifikační látky, jako například magnesium-stearát. Pro podávání ústy ve formě tobolek zahrnují užitečné nosné látky laktózu a kukuřičný škrob. Pokud se k podávání ústy používají vodné suspenze, obvykle se přidávají emulgátory a/nebo suspendační činidla. Navíc se k perorálním prostředkům mohou přidávat sladidla a/nebo ochucovadla. K intramuskulárnímu, intraperitoneálnímu, subkutánnímu a intravenóznímu použití se obvykle používají sterilní roztoky účinné/ých složky/ek, přičemž pH těchto roztoků by se mělo vhodně upravit a pufrovat. Pro intravenózní použití by se měla kontrolovat celková koncentrace rozpuštěné látky/látek, aby byl přípravek izotonický.

Denní dávky sloučenin podle tohoto vynálezu pro podání člověku obvykle stanoví předepisující lékař, přičemž se tyto

dávky budou obvykle lišit v závislosti na věku, hmotnosti, způsobu podávání a odpovědi individuálního pacienta, stejně jako na závažnosti příznaků pacienta. Sloučenina obecného vzorce I podle tohoto vynálezu se výhodně podává lidem v množství od přibližně 0,001 mg/kg tělesné hmotnosti do přibližně 100 mg/kg tělesné hmotnosti denně, výhodněji od přibližně 0,01 mg/kg tělesné hmotnosti do přibližně 50 mg/kg tělesné hmotnosti denně, a nejvýhodněji od přibližně 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti do přibližně 20 mg/kg tělesné hmotnosti denně.

Zkoušení kinázy cdc 2/cyklin B1

Aktivita kinázy cdc 2/cyklin B1 byla stanovena monitorováním inkorporace ^{32}P do histonu HI. Reakce se skládala z 50 ng bakulovirem exprimované GST-cdk2, 75 ng bakulovirem exprimovaného GST-cyklinu B1, 1 µg histonu HI (Boehringer Mannheim), ^{32}P γ-ATP s aktivitou 7,4 kBq (0,2 µCi) a 25 µM ATP v kinázovém pufru (50 mM Tris s hodnotou pH = 8,0, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 0,5 mM DTT). Reakce se inkubovala 30 min při teplotě 30 °C, a potom se reakce ukončila přidáním chladné kyseliny trichloroctové, aby konečná koncentrace byla 15 %, a inkubovala 20 min v ledu. Reakce se přenesla na plotny GF/C unifilter (Packard) s použitím sběrače Packard Filtermate Universal a filtry se spočítaly na kapalinovém scintilačním počítači pro 96 jamek Packard TopCount (viz D.R. Marshak, M.T. Vanderberg, Y.S. Bae, I.J. Yu: J. of Cellular Biochemistry, 45, s. 391 - 400 (1991), zde začleněný odkazem).

Zkoušení kinázy cdk 2/cyklin E

Aktivita kinázy cdk 2/cyklin E byla stanovena

monitorováním inkorporace ^{32}P do proteinu retinoblastomu. Reakce se skládala z 2,5 ng bakulovirem exprimované GST-cdk2/cyklin E, 500 ng bakteriálně vytvořeného proteinu GST retinoblastomu (aminokyseliny 776 - 928), ^{32}P γ-ATP s aktivitou 7,4 kBq (0,2 μCi) a 25 μM ATP v kinázovém pufru (50 mM Hepes s hodnotou pH = 8,0, 10 mM $MgCl_2$, 5 mM EGTA, 2 mM DTT). Reakce se inkubovala 30 min při teplotě 30 °C, a potom se reakce ukončila přidáním chladné kyseliny trichloroctové, aby konečná koncentrace byla 15 %, a inkubovala 20 min v ledu. Reakce se přenesla na plotny GF/C unifilter (Packard) s použitím sběrače Packard Filtermate Universal, a filtry se spočítaly na kapalinovém scintilačním počítači pro 96 jamek Packard TopCount.

Aktivita kinázy cdk 4/cyklin D1

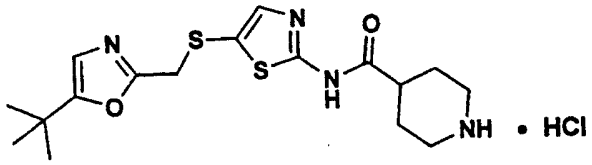
Aktivita kinázy cdk 4/cyklin D1 byla stanovena monitorováním inkorporace ^{32}P do proteinu reinoblastomu. Reakce se skládala z 165 ng bakuloviru exprimovaného jako GST-cdk4, 282 ng bakteriálně exprimovaného jako S-tag cyklinu D1, 500 ng bakteriálně vytvořeného proteinu GST retinoblastomu (aminokyseliny 776 - 928), ^{32}P γ-ATP s aktivitou 7,4 kBq (0,2 μCi) a 25 μM ATP v kinázovém pufru (50 mM Hepes s hodnotou pH = 8,0, 10 mM $MgCl_2$, 5 mM EGTA, 2 mM DTT). Reakce se inkubovala 1 h při teplotě 30 °C, a potom se reakce ukončila přidáním chladné kyseliny trichloroctové, aby konečná koncentrace byla 15 %, a inkubovala 20 min v ledu. Reakce se přenesla na plotny GF/C unifilter (Packard) s použitím sběrače Packard Filtermate Universal, a filtry se spočítaly na kapalinovém scintilačním počítači pro 96 jamek Packard TopCount (viz K.G. Coleman, B.S. Wautlet, D. Morissey, J.G. Mulheron, S. Sedman, P. Brinkley, S. Price, K.R. Webster: Identification of CDK4

Sequences involved in cyclin D, and p16 binding, J. Biol. Chem., 272 (30), s. 18869 - 18874 (1997), zde začleněný odkazem).

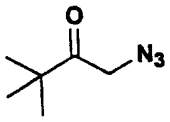
K usnadnění dalšího vysvětlení vynálezu jsou uvedeny následující příklady zejména za účelem ilustrovat konkrétní sloučeniny podle tohoto vynálezu. Rozumí se, že rozsah vynálezu není těmito příklady omezen, ale zahrnuje celý předmět vynálezu definovaný v nárocích.

Příklad 1

Příprava 5-[5-(*terc*-butyl)-2-oxazolylmethylthio]-2-(azacykloalkylkarbonyl)aminothiazol-hydrochloridu



A. Příprava α-azidopinakolonu

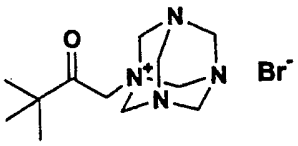


199,07 g (1,1115 mol, 1 ekvivalent) α-Brompinakolonu se v 1,785 litru acetonu sloučilo s 93,9 g (1,4444 mol, 1,3 ekvivalentu) azidu sodného. Reakce se míchala 27,5 hodin při teplotě místnosti. Výsledná suspenze se zfiltrovala a třikrát promyla vždy 150 ml acetonu. Filtrát se odpařil ve vakuu k poskytnutí 154,3 g (98,4 %) sloučeniny pojmenované v nadpise. HPLC 83,85 %, za 2,57 min (Phenomenex Inc., Torrance, CA, 5 µm C18 kolona 4,6 x 50 mm, eluentem byl 10 - 90% roztok methanolu ve vodě za 4 min, obsahující 0,2 %

25.03.03

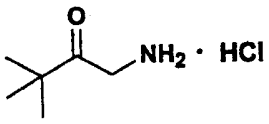
kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

B. Příprava α-hexamethylentetraminpinakolon-bromidu



179 g (1 mol, 1 ekvivalent) α-Brompinakolonu se ve 2 litrech acetonu sloučilo s 154,21 g (1,1 mol, 1,1 ekvivalentu) hexamethylentetraminu a reakce se mísila 26 h pod dusíkovou atmosférou při teplotě místnosti. Výsledná suspenze se zfiltrovala, zbytek na filtru se třikrát promyl vždy 50 ml etheru a přes noc sušil ve vakuu při teplotě 50 °C k poskytnutí 330 g (100 %) sloučeniny pojmenované v nadpise, obsahující 7 % hexamethylentetraminu. HPLC R_t = 0,17 min (Phenomenex Inc., 5 µm C18 kolona 4,6 x 50 mm, eluentem byl 10 -90% vodný roztok methanolu za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

C. Příprava α-aminopinakolon-hydrochloridu

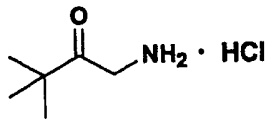


128,5 g (0,911 mol) α-Azidopinakolonu se ve 4,2 litrech methanolu sloučilo se 77,1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 15,42 g 10% palladia na uhlíku. Reakční směs se míchala 1,5 h pod vodíkovou atmosférou. Katalyzátor se oddělil filtrací. Rozpouštědlo se oddestilovalo k poskytnutí vlhké pevné látky. Zbylá voda se azeotropicky oddělila dvakrát vždy 500 ml isopropanolu. Přidalo se 300 ml

25.03.03

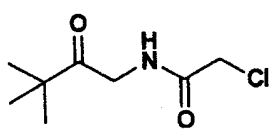
terc-butyl(methyl)etheru a výsledná suspenze se promíchala, zfiltrovala, promyla třikrát vždy 100 ml *terc*-butyl(methyl)etheru a vysušila k poskytnutí 131,0 g (95,5 %) sloučeniny pojmenované v nadpise.

D. Příprava α-aminopinakolon-hydrochloridu



400 g (1,254 mol, 1 ekvivalent) α-Hexamethylen-tetraminpinakolon-bromidu se ve 2 litrech ethanolu sloučilo se 439 ml (5,26 mol, 4,2 ekvivalentu) 12N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Reakce se 1 h míchala při teplotě 75 °C, a potom se nechala ochladit na teplotu místnosti, výsledná suspenze se zfiltrovala, filtrát se odpařil ve vakuu, výsledná suspenze se zfiltrovala, filtrát se odpařil ve vakuu a přidal se izopropylalkohol. Roztok se znovu zfiltroval. Přidání 1,2 litru etheru způsobilo vysrážení požadované látky z roztoku. Látka se oddělila filtrací, promyla dvakrát vždy 300 ml etheru a sušila přes noc ve vakuu při teplotě 50 °C k poskytnutí 184,1 g (97 %) sloučeniny pojmenované v nadpise.

E. Příprava α-N-(2-chloracetylamino)pinakolonu

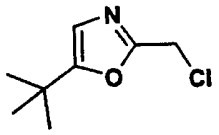


130,96 g (0,8637 mol, 1 ekvivalent) sloučeniny pojmenované v nadpise části D se pod dusíkovou atmosfétou při teplotě -5 °C rozpustilo ve 3,025 l dichlormethanu.

25.03.03

Přidalo se 301 ml triethylaminu (2,16 mol, 2,5 ekvivalentu), a následně roztok 75,7 ml (0,450 mol, 1,1 ekvivalentu) chloracetylchloridu ve 175 ml dichlormethanu. Výsledná suspenze se míchala 2 h při teplotě v rozmezí od -5 do -10° C. Přidalo se 1,575 l vody, a následně 175 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se podruhé promyla 1,75 l 10% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, a potom 500 ml vody. Organická fáze se vysušila síranem sodným a odpařila ve vakuu k poskytnutí 155,26 g (93,8 %) sloučeniny pojmenované v nadpise. HPLC R_t = 2,27 min (Phenomenex Inc., 5 µm C18 kolona 4,6 x 50 mm, eluentem byl 10 - 90% vodný roztok methanolu za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

F. Příprava 5-(*terc*-butyl-2-oxazolylmethylchloridu



180,13 g (0,9398 mol, 1 ekvivalent) sloučeniny pojmenované v nadpise části E se pod dusíkovou atmosférou sloučilo s 262 ml (2,8109 mol, 3 ekvivalenty) oxychloridu fosforečného. Reakce se zařívala 1 h při teplotě 105 °C, směs se ochladila na teplotu místnosti a prudce ochladila 1,3 kg ledu. Vodná fáze se extrahovala 1 litrem, a potom dvakrát vždy 500 ml ethylacetátu. Organické extrakty se čtyřikrát promyly vždy 1 litrem nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, což se několikrát zpětně extrahovalo ethylacetátem. Organické fáze se shromáždily, promyly 500 ml nasyceného vodného roztoku hydrogeuhličitanu sodného, a následně 300 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysušily síranem hořečnatým a odpařily ve

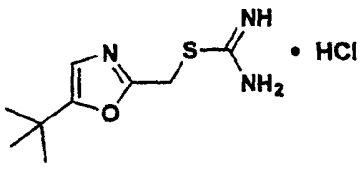
25.03.03

vakuu k poskytnutí hnědé olejovité látky. Surová látka se oddestilovala za vysokého vakua při teplotě 100°C k poskytnutí 155,92 g (96 %) sloučeniny pojmenované v nadpise. HPLC R_t = 3,62 min (Phenomenex Inc., 5 µm C18 kolona 4,6 x 50 mm, eluentem byl 10 - 90% vodný roztok methanolu za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

Alternativně, se roztok 10,0 g (52,17 mmol, 1 ekvivalent) sloučeniny pojmenované v nadpise části E v 50 ml tetrahydrofuranu (THF) sloučil se 105,70 mmol (2,03 ekvivalentu) (methoxykarbonylsulfamyl)triethylamonium-hydroxidu (Burgessovo reakční činidlo, vytvořené in situ z 9,2 ml chlorsulfonylisokyanátu, 4,4 ml methanolu a 14,8 ml triethylaminu ve 100 mL tetrahydrofuranu). Reakce se 1,5 h zařívala při teplotě 45 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakce prudce ochladila 50 ml vody. Organická vrstva se oddělila a dvakrát po sobě promyla vždy 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a potom 50 ml vody, vysušila síranem hořečnatým a přefiltrovala malou přepážkou ze silikagelu. Rozpouštědlo se odpařilo k poskytnutí oleje, který se vpravil do směsi 15 ml heptanu a 90 mL *terc*-butyl(methyl)etheru, a potom se dvakrát po sobě promyl vždy 25 ml 0,2N roztokem kyseliny chlorovodíkové, 25 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a vysušil síranem hořečnatým. Filtrace a odpaření rozpouštědla poskytlo 10,9 g sloučeniny pojmenované v nadpise.

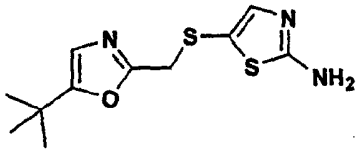
25.03.03

G. Příprava 5-(*terc*-butyl)-2-oxazolylmethyl-thiouronium-hydrochloridu



1,77 g (10,2 mmol, 1,02 ekvivalentu) sloučeniny pojmenované v nadpise části E se pod dusíkovou atmmosférou v 10 ml absolutního ethanolu sloučilo s 0,76 g (9,98 mmol, 1 ekvivalent) thiourey. Reakce se 1,5 h zahřívala pod refluxem. Směs se ochladila na teplotu místnosti a odpařila ve vakuu. Trituráním výsledné surové látky *terc*-butyl(methyl)etherem se poskytlo 2,32 g (93 %) sloučeniny pojmenované v nadpise. HPLC R_t = 2,05 min (Phenomenex Inc., 5 µm C18 kolona 4,6 x 50 mm, 10 - 90% vodný roztok methanolu za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm), ^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ 9,48 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 1,24 (s, 9H).

H. Příprava 5-[5-(*terc*-butyl)-2-oxazolylmethylthio]-2-aminothiazolu

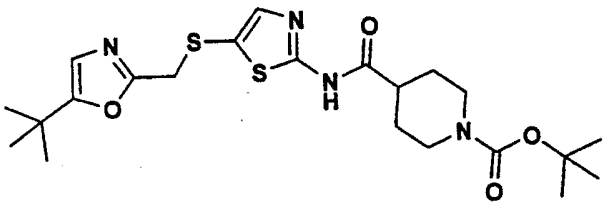


1,25 g (5 mmol, 1 ekvivalent) sloučeniny pojmenované v nadpise části G se přidalo ke směsi 3,0 g (75 mmol, 15 ekvivalentů) hydroxidu sodného, 10 ml vody, 10 ml toluenu a 50 mg (0,086 mmol, 0,017 ekvivalentu) tetrabutylammonium-sulfátu. Přidalo se 1,70 g (5 mmol, 1 ekvivalent) 5-brom-2-aminothiazol-hydrobromidu a reakce se míchala 14,5 h při

25.03.03

teplotě místnosti. Směs se zředila vodou a dvakrát extrahovala ethylacetátem, organické extrakty se čtyřikrát po sobě promyly vždy 10 ml vody, vysušily síranem hořečnatým a odpařily ve vakuu k poskytnutí 1,1 g (82 %) sloučeniny pojmenované v nadpise. HPLC za 2,75 min (Phenomenex Inc., 5 µm C18 kolona 4,6 x 50 mm, 10 - 90% vodný roztok methanolu za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,97 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,40 (široký s, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,27 (s, 9H).

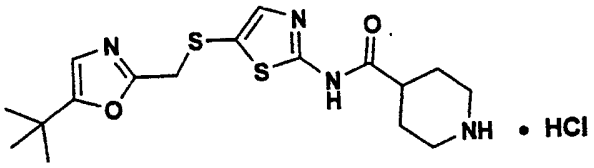
I. Příprava 5-[5-(*terc*-butyl)-2-oxazolylmethylthio]-2-[(N-*terc*-butoxykarbonyl)-azacykloalkylkarbonyl]aminothiazolu



9,6 g (35,6 mmol) sloučeniny pojmenované v nadpise části H se rozpustilo ve 36 ml N,N-dimethylformamidu a 100 ml dichlormethanu, k čemuž se přidalo 13,8 g (72 mmol, 2 ekvivalenty) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu, 12,6 g (55 mmol, 1,5 ekvivalentu) kyseliny N-*terc*-butoxykarbonylazacykloalkanové a 2 g (16 mmol, 0,45 ekvivalentu) 4-(dimethylamino)pyridinu. Čirá reakční směs se zakalila poté, co se 3,5 h míchala při teplotě místnosti. Přidalo se 300 ml vody a 200 ml ethylacetátu a výsledná sraženina se oddělila filtrací. Filtrát se extrahoval ethylacetátem, organické extrakty se vysušily síranem hořečnatým a odpařily ve vakuu k poskytnutí žluté pevné látky, která se spojila se sraženinou obdrženou filtrací. Pevná látka se 20 min vařila ve směsi ethanolu,

acetonu a vody, odfiltrovala, promyla směsí ethanolu a vody a vysušila k poskytnutí 16,6 g (97 %) sloučeniny pojmenované v nadpise.

J. Příprava 5-[5-(*terc*-butyl)-2-oxazolylmethylthio]-2-(azacykloalkylkarbonyl)aminothiazol-hydrochloridu



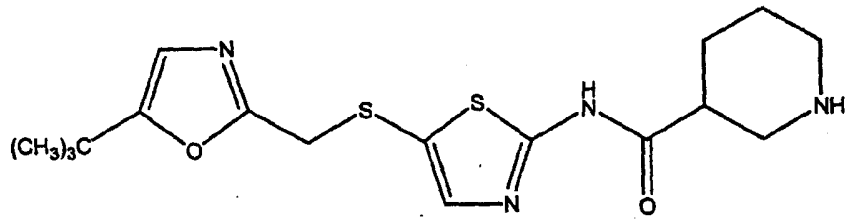
16,6 g sloučeniny pojmenované v nadpise části I se rozpustilo ve 150 ml dichlormethanu, po kapkách se přidalo 30 ml kyseliny trifluoroctové a směs se 2 h míchala při teplotě místnosti. Reakce se odpařila ve vakuu, zředila 300 ml vody, ochladila v ledu, hydroxidem sodným se učinila bázickou, a výsledná pevná látka se odfiltrovala a rekrystalizovala z ethanolu, vody a mehanolu k poskytnutí 11,2 g (83 %) sloučeniny pojmenované v nadpise jako žluté pevné látky. Hydrochlorid v podobě bílé pevné látky by se mohl obdržet přidáním 18 ml 1N vodného roztoku HCl k roztoku 7 g této látky v methanolu.

MS: 381 $[M+H]^+$, HPLC: 100 % za 3,12 min (YMC S5 ODS kolona 4,6 x 50 mm, eluentem byl 10 - 90% vodný roztok methanolu za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

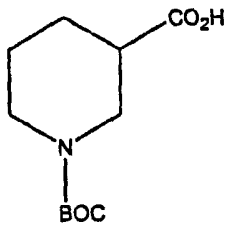
Příklad 2

Příprava (±)-N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamidu

25.03.03



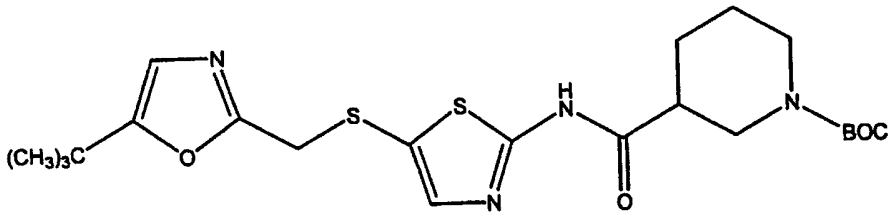
A. Kyselina (±)-N-*terc*-butoxykarbonylnipekotová



1,3 g (10 mmol, 1 ekvivalent) Kyseliny nipekotové se sloučilo s 10 ml dioxanu, 2 ml acetonitrilu, 10 ml vody a 10 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Přidalo se 3,3 g (15 mmol, 1,5 ekvivalentu) di-*terc*-butyldikarbonátu a reakční směs se přes noc míchala při teplotě místnosti. Reakční směs se ve vakuu odpařila, aby se odstranilo organické rozpouštědlo, a přidal se 10% vodný roztok kyseliny citrónové. Směs se třikrát extrahovala vždy 100 ml ethylacetátu. Organické extrakty se vysušily síranem sodným, zfiltrovaly přes silikagel a odpařily ve vakuu. Surová látka se rekrystalizovala z ethylacetátu a hexanů k poskytnutí 2,2 g (96 %) kyseliny (±)-N-*terc*-butoxykarbonylnipekotové jako bílé pevné látky.

25.03.03

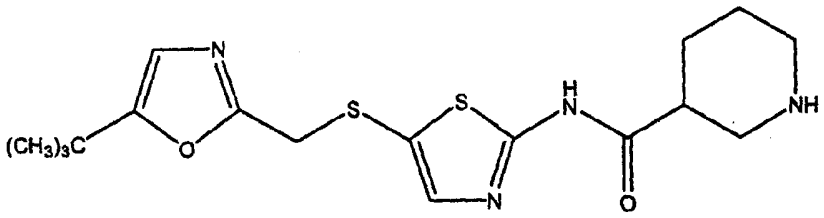
B. (±)-N-[5(-{[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-(N-*terc*-butoxykarbonyl)-3-piperidinkarboxamid



383 g (2 mmoly, 2 ekvivalenty) 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu se přidalo ke směsi 270 mg (1 mmol, 1,5 ekvivalentu) 2-amino-5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)thiazolu, 344 mg (1,5 mmol, 1,5 ekvivalentu) kyseliny N-*terc*-butoxykarbonylnipekotové, 61 mg (0,5 mmol, 0,5 ekvivalentu) 4-(dimethylamino)pyridinu, 1 ml N,N-dimethylformamidu a 6 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchala 1,3 h při teplotě místnosti. Přidalo se 0,28 ml (2 mmoly, 2 ekvivalenty) triethylaminu a reakční směs se míchala 2 h. Přidalo se dalších 340 mg kyseliny N-*terc*-butoxykarbonylnipekotové, 0,28 ml triethylaminu a 380 mg 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu. Po 1 h se nepozorovala žádná další změna. Přidal se další 4-(dimethylamino)pyridin, N,N-dimethylformamid, triethylamin a výchozí kyselina a reakce se přes noc míchala při teplotě místnosti. Výsledný tmavý roztok se zředil nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahoval dichlormethanem. Organické extrakty se vysušily, odpařily ve vakuu a čistily velmi rychlou chromatografií na silikagelu za eluování gradientem rozpouštědel 50 - 100 % ethylacetátu v hexanech k poskytnutí 397 mg (83 %) (±)-N-[5({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-(N-*terc*-butoxykarbonyl)-3-piperidinkarboxamidu jako žluté sklovité pevné látky.

25.03.03

C. (±)-N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}-thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamid



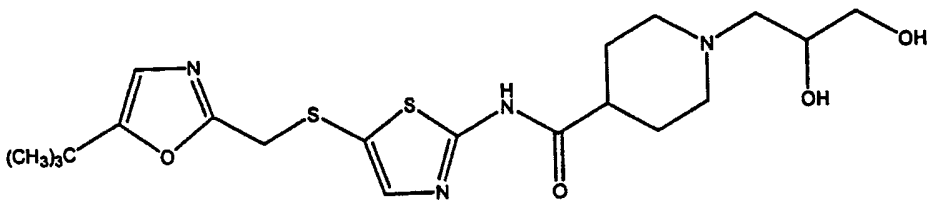
355 mg (0,74 mmol, 1 ekvivalent) (±)-N-(5-{ [[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-(N-*terc*-butoxykarbonyl)-3-piperidinkarboxamidu se rozpustilo ve 3 ml dichlormethanu. Přidaly se 3 ml kyseliny trifluoroctové a směs se míchala 20 min při teplotě místnosti. Reakční směs se ve vakuu odpařila a neutralizovala nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Výsledná směs se extrahovala ethylacetátem. Organické extrakty se vysušily síranem sodným, ve vakuu odpařily a rekrystalizovaly z ethylacetátu k poskytnutí 142 mg (50 %) (±)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamidu jako bílé pevné látky.

MS: 381 $[M+H]^+$, HPLC: 100 % za 3,15 min (YMC S5 ODS kolona 4,6 x 50 mm, za eluování 10 - 90% roztokem methanolu ve vodě za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

Příklad 3

25.03.03

Příprava (±)-1-(2,3-dihydroxypropyl)-N-[5({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio])-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu



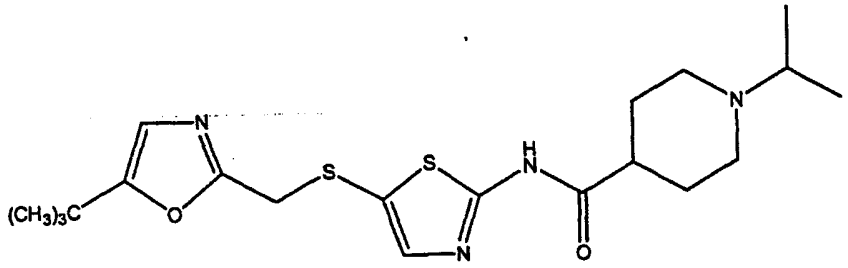
66 mg (0,17 mmol, 1 ekvivalent) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu se sloučilo se 69 mg (0,77 mmol, 4,5 ekvivalentu) glyceraldehydu, 163 mg (0,77 mmol, 4,5 ekvivalentu) triacetoxyborohydridu sodného a 4 ml 1,2-dichlorethanu. Výsledná suspenze se 4 h míchala. Přidal se 1 ml methanolu a reakční směs se přes noc míchala, ve vakuu odpařila a čistila preparativní chromatografií HPLC k poskytnutí 69 mg (59 %) (±)-1-(2,3-dihydroxypropyl)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu jako bílé pevné látky.

MS: 455 $[M+H]^+$, HPLC: 100 % za 3,06 min (YMC S5 ODS kolona 4,6 x 50 mm, za eluování 10 - 90% roztokem methanolu ve vodě za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

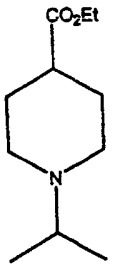
25.03.03

Příklad 4:

Příprava N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]-methyl}thio)-2-thiazolyl]-1-(1-methylethyl)-4-piperidin-karboxamidu

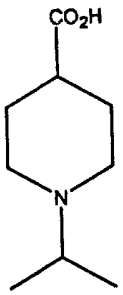


A. Ethyl-[1-(1-methylethyl)-4-piperidin-karboxylát]



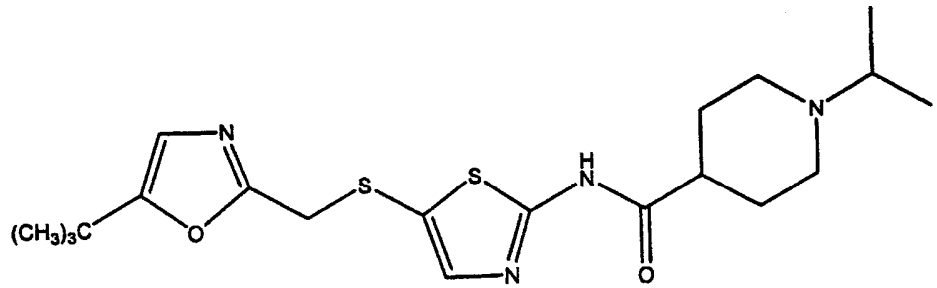
3,2 g (20 mmol, 1 ekvivalent) Ethylisonipekotátu se sloučilo s 5,8 g (100 mmol, 5 eq), 10,5 g (50 mmol, 2,5 ekvivalentu) triacetoxyborohydridu sodného a 200 ml 1,2-dichlorethanu. Reakční směs se míchala 72 h při teplotě místnoti. Přidal se nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahovala dichlormethanem. Organické extrakty se vysušily, zfiltrovaly přes přepážku ze silikagelu a ve vakuu odpařily k poskytnutí 3,72 g (93 %) ethyl-[1-(1-methylethyl)-4-piperidin-karboxylátu] jako bezbarvé kapaliny.

B. Kyselina 1-(1-methylethyl)-4-piperidinkarboxylová



3,6 g (18 mmol, 1 ekvivalent) Ethyl-[1-(1-methylethyl)-4-piperidin-karboxylátu] se ve směsi 70 ml vody a 44 ml ethanolu sloučilo s 10,4 g (33 mmol, 1,8 ekvivalentu) okta-hydrátu hydroxidu barnatého. Směs se zahřívala 1,3 h při teplotě 60 °C. Reakční směs se ve vakuu odpařila a zředila 70 ml vody. Po částech se přidalo 6,9 g (87 mmol, 4,8 ekvivalentu) uhličitanu amonného a reakční směs se přes noc míchala při teplotě místnosti. Směs se zfiltrovala přes křemelinu, odpařila a lyofilizovala k poskytnutí 3,1 g (100 %) kyseliny 1-(1-methylethyl)-4-piperidinkarboxylové jako bílé pevné látky.

C. N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}-thio)-2-thiazolyl]-1-(1 methylethyl)-4-piperidinkarboxamid



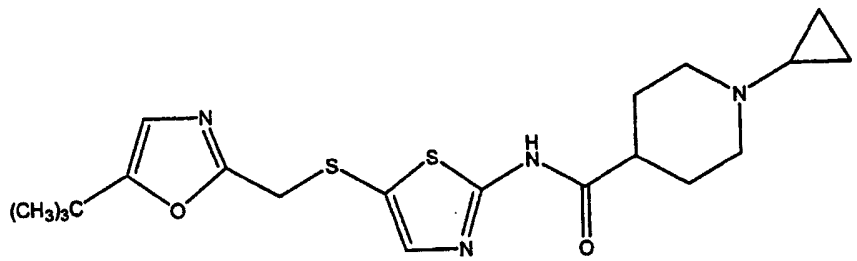
1,0 g (5,2 mmol, 2 ekvivalenty) 1-(3-Dimethylaminopro-pyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu se přidalo ke směsi 0,7 g (2,6 mmol, 1 ekvivalent) 2-amino-5-({[5-(1,1-

dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)thiazolu, 0,78 g (3,9 mmol, 1,5 ekvivalentu) kyseliny 1-(1-methylethyl)-4-piperidin karboxylové, 0,16 g (1,3 mmol, 0,5 ekvivalentu) 4-(dimethylamino)pyridinu, 2,6 ml N,N-dimethylformamidu a 7,8 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchala 1 h při teplotě místnosti, zředila 30 ml vody a dvakrát extrahovala vždy 70 ml ethylacetátu. Organické extrakty se vysušily síranem sodným, ve vakuu odpařily a čistily velmi rychlou chromatografií na silikagelu za eluování gradientem rozpouštědel 5 - 10 % triethylaminu v ethylacetátu. Látka se rekrystalizovala z ethanolu a vody k poskytnutí 0,93 g (85 %) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-1-(1-methylethyl)-4-piperidinkarboxamidu jako žlutavé pevné látky.

MS: 423 $[M+H]^+$, HPLC: 100 % za 3,15 min (YMC S5 ODS kolona 4,6 x 50 mm, 10 - 90% vodný roztok methanolu za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

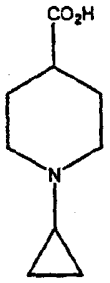
Příklad 5

Příprava 1-cyklopropyl-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu



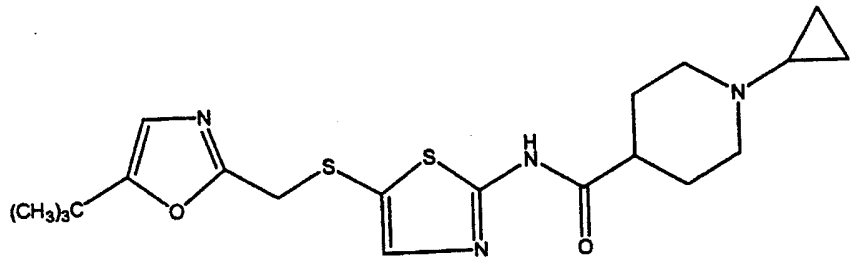
25.03.03

A. Kyselina 1-cyklopropyl-4-piperidinkarboxylová



1,57 g (10 mmol, 1 ekvivalent) Ethylisonipekotátu se sloučilo s 8,7 g (50 mmol, 5 ekvivalentů) [(1ethoxycyklopropyl)oxy]trimethylsilanu ve 100 ml methanolu. Přidalo se 5,7 ml (100 mmol, 10 ekvivalentů) kyseliny octové a molekulová síta. Poté, co se nechalo 30 min při teplotě místnosti, se přidalo 2,5 g (40 mmol, 4 ekvivalenty) triacetoxyborohydridu sodného a reakční směs se zahřívala přes noc při teplotě 65 °C. Reakční směs se ochladila a přidalo se 20 g uhličitanu sodného. Směs se míchala 2 h při teplotě místnosti a zfiltrovala přes křemelinu. Křemelina se promyla methanolem. Filtráty se shromáždily, ve vakuu odpařily, zředily vodou a extrahovaly ethylacetátem. Organické extrakty se vysušily, zfiltrovaly přes přepážku ze silikagelu a ve vakuu odpařily k poskytnutí 2,4 g bezbarvé kapaliny. Tato látka se sloučila s 5,7 g (18 mmol, 1,8 ekvivalentu) oktahydrátu hydroxidu barnatého ve směsi 38 ml vody s 24 ml ethanolu. Směs se zahřívala 1 h při teplotě 60 °C. Reakční směs se ve vakuu odpařila a zředila 38 ml vody. Po částech se přidalo 3,8 g uhličitanu amoného a reakce se míchala 2 h při teplotě místnosti. Směs se zfiltrovala přes křemelinu, promyla vodou. Filtrát se promyl ethylacetátem. Odpařením vodné fáze se dostalo 1,56 g (92 %) kyseliny 1-cyklopropyl-4-piperidinkarboxylové jako hygroskopické bílé pevné látky.

B. 1-Cyklopropyl-N-(5-[{[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid

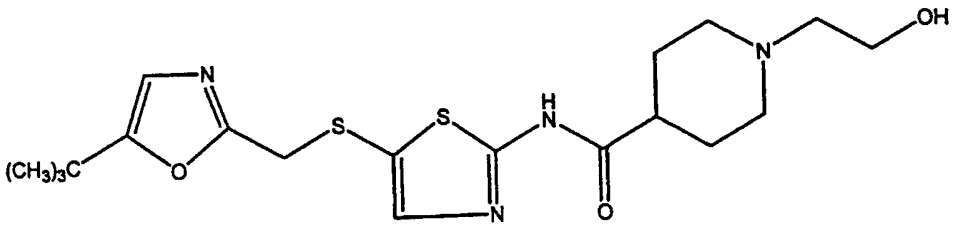


1,0 g (5,2 mmol, 2 ekvivalenty) 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu se přidal ke směsi 0,7 g (2,6 mmol, 1 ekvivalent) 2-amino-5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)thiazolu, 0,77 g (3,9 mmol, 1,5 ekvivalentu) kyseliny 1-cyklopropyl-4-piperidinkarboxylové, 0,16 g (1,3 mmol, 0,5 ekvivalentu) 4-(dimethylamino)-pyridinu, 2,6 ml N,N-dimethylformamidu a 7,8 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchala 1 h při teplotě místnosti, zředila 30 ml vody a dvakrát extrahovala vždy 70 ml ethylacetátu. Shromážděné organické extrakty se vysušily bezvodým síranem sodným, ve vakuu odpařily a čistily velmi rychlou chromatografií na silikagelu za eluování gradientem rozpouštědel 0 - 10 % triethylaminu v ethylacetátu. Látka krystalizovala z ethylacetátu a hexanů k poskytnutí 0,7 g (65 %) 1-cyklopropyl-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu jako bílé krystalické látky.

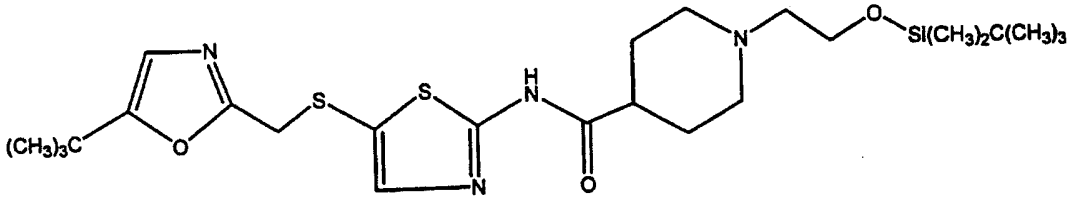
MS: 421 $[M+H]^+$, HPLC: 100 % za 3,13 min (YMC S5 ODS kolona 4,6 x 50 mm, 10 - 90% vodný roztok methanolu za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

Příklad 6

Příprava N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]-methyl}thio)-2-thiazolyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidinkarboxamidu



A. N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}-thio)-2-thiazolyl]-1-(2-dimethyl-*terc*-butylsilyloxyethyl)-4-piperidinkarboxamid

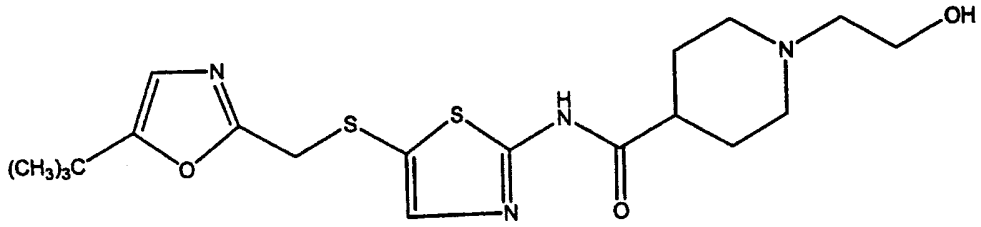


1,4 g (3,68 mmol, 1 ekvivalent) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu se rozpustilo ve 30 ml N,N-dimethylformamidu a 100 ml tetrahydrofuranu. Přidalo se 0,79 ml (3,68 mmol, 1 ekvivalent) 2-(bromethoxy)-*terc*-butyldimethylsilanu a hydrogenuhličitan sodný a reakční směs se míchala 23 h při teplotě 50 °C. Přidalo se dalších 0,9 ml 2-(bromethoxy)-*terc*-butyldimethylsilanu a reakční směs se míchala 22 h při teplotě 50 °C, ochladila, ve vakuu odpařila a zředila 25 ml vody. Výsledná vodná směs se extrahovala 50 ml ethylacetátu. Organický extrakt se vysušil síranem sodným, ve vakuu odpařil a čistil velmi rychlou chromatografií na silikagelu za eluování gradientem

rozpouštědel 0 - 5 % triethylaminu v ethylacetátu k poskytnutí 1,7 g (84 %) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl}methylthio)-2-thiazolyl]-1-(2-dimethyl-*terc*-butylsilyloxyethyl)-4-piperidinkarboxamidu jako žluté pevné látky.

MS: 539 $[M+H]^+$, HPLC: 98 % za 4,01 min (YMC S5 ODS kolona 4,6 x 50 mm, 10 - 90% vodný roztok methanolu za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

B. N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}-thio)-2-thiazolyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidinkarboxamid



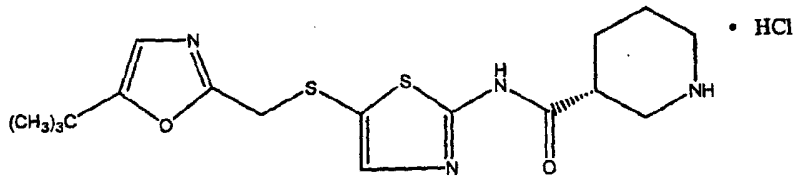
1,45 g (2,7 mmol, 1 ekvivalent) N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-1-(2-dimethyl-*terc*-butylsilyloxyethyl)-4-piperidinkarboxamidu se rozpustilo ve 100 ml acetonitrilu a sloučilo se 2,5 ml 48% vodného roztoku kyseliny fluorovodíkové. Reakční směs se 4 h míchala při teplotě místnosti. Přidalo se dalších 2,5 ml vodného roztoku kyseliny flourovodíkové a reakční směs se míchala přes noc. Přidalo se 100 ml ethylacetátu a 50 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného. Přidal se další pevný hydrogenuhličitan sodný k vytvoření bázické směsi. Směs se dvakrát extrahovala vždy 50 ml ethylacetátu. Organické extrakty se vysušily síranem sodným, zfiltrovaly přes přepážku ze silikagelu a odpařily ve vakuu. Výsledná bílá pevná látka krystalizovala z ethanolu a vody k

poskytnutí 1,6 g (59 %) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidinkarboxamidu jako bílé pevné látky.

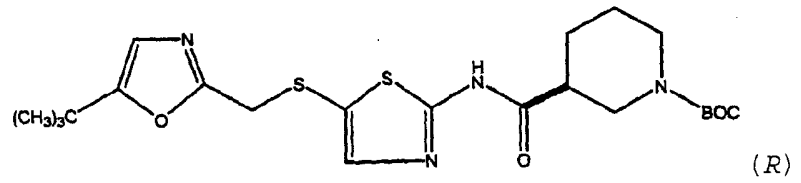
MS: 425 $[M+H]^+$, HPLC: 100 % za 3,05 min (YMC S5 ODS kolona 4,6 x 50 mm, 10 - 90% vodný roztok methanolu za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

Příklad 7

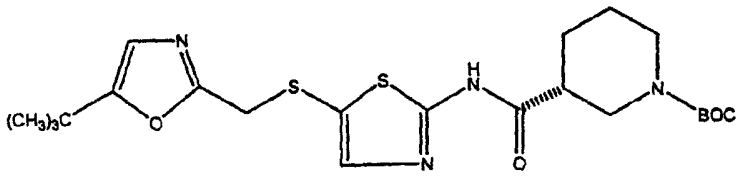
Příprava (*R*)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]-methyl}thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamid-hydrochloridu



A. (*R*)- a (*S*)-N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-(N-*terc*-butoxykarbonyl)-3-piperidinkarboxamid



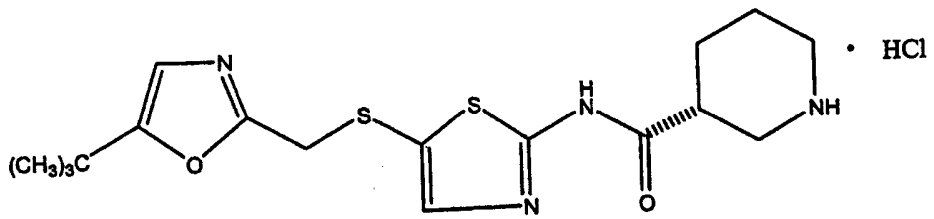
(*R*)



(*S*)

3,8 g (20 mmol, 2 ekvivalenty) 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu se přidalo ke směsi 2,7 g (10 mmol, 1 ekvivalent) 2-amino-5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2oxazolyl]methyl}thio)thiazolu, 3,4 g (1,5 mmol, 1,5 ekvivalentu) kyseliny N-*terc*-butoxykarbonylnipekotové, 10 ml N,N-dimethylformamidu a 30 ml dichlormethanu. Reakční směs se mísila 4 h při teplotě místnosti. Výsledný černý roztok se odpařil ve vakuu, zředil 90 ml vody a extrahoval 100 ml, a potom 75 ml ethylacetátu. Organické extrakty se vysušily uhličitanem sodným, odpařily ve vakuu a čistily velmi rychlou chromatografií na silikagelu za eluování gradientem rozpouštědel 50 - 100 % ethylacetátu v hexanech k poskytnutí 3,8 g (79 %) žluté pevné látky. Enantiomery se oddělily chirální HPLC (Chiral Pak AD 5 X 50 cm 20 μ: eluentem byl 10% (0,1 % triethylaminu) isopropanol v hexanech, 45 ml/min, detekce při 254 nm, náplň 300 mg v 5 ml isopropanolu), aby se dostal každý ze dvou opticky čistých izomerů: 1,65 g *R* izomeru a 1,65 g *S* izomeru.

B. (*R*)-N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl-2-oxazolyl]-methyl}thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamid-hydrochlorid



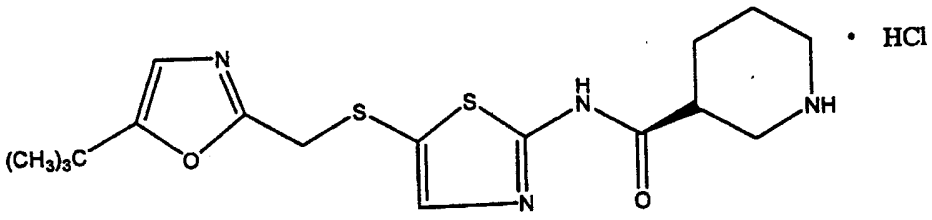
1,64 g (3,43 mmol, 1 ekvivalent) (*R*) izomeru z části A se rozpustilo v 10 ml dichlormethanu. Přidalo se 6 ml kyseliny trifluoroctové a směs se míchala několik hodin při

teplotě místnosti. Reakční směs se odpařila ve vakuu a zneutralizovala nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Výsledná směs se míchala 1 h s ethylacetátem. Organické extrakty se vysušily síranem sodným a odpařily ve vakuu k poskytnutí žlutavé pevné látky. Pevná látka se rozpustila v methanolu a přidal se 1 ekvivalent 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Výsledný roztok se lyofilizoval k poskytnutí 1 g (77 %) (*R*)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamid-hydrochloridu jako žluté pevné látky.

MS: 381 $[M+H]^+$, HPLC: 100 % za 3,14 min (YMC S5 ODS kolona 4,6 x 50 mm, 10 - 90% vodný roztok methanolu za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

Příklad 8

Příprava (*S*)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]-methyl}thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamid-hydrochloridu



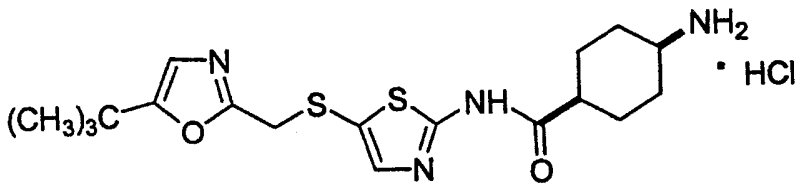
1,65 g (3,43 mmol, 1 ekvivalent) (*S*) izomeru z příkladu 7, části A, se rozpustilo v 10 ml dichlormethanu. Přidalo se 6 ml kyseliny trifluoroctové a směs se míchala několik hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se odpařila ve vakuu a zneutralizovala nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Výsledná směs se míchala 1 h s ethylacetátem.

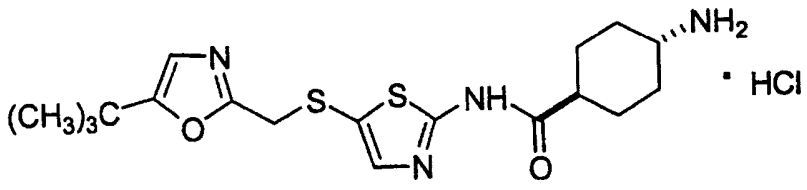
Organické extrakty se vysušily síranem sodným a odpařily ve vakuu k poskytnutí žlutavé pevné látky. Pevná látka se rozpustila v methanolu a přidal se 1 ekvivalent 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Výsledný roztok se lyofilizoval k poskytnutí 0,918 g (70 %) (*S*)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamid-hydrochloridu jako žluté pevné látky.

MS: 381 $[M+H]^+$, HPLC: 100 % za 3,15 min (YMC S5 ODS kolona 4,6 x 50 mm, 10 - 90% vodný roztok methanolu za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

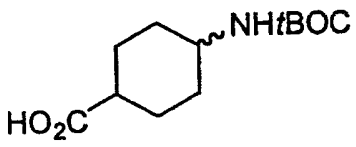
Příklad 9

Příprava *cis*-4-amino-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl}methyl)thio]-2-thiazolyl]cyklohexylkarboxamid-hydrochloridu a *trans*-4-amino-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-cyklohexylkarboxamid-hydrochloridu



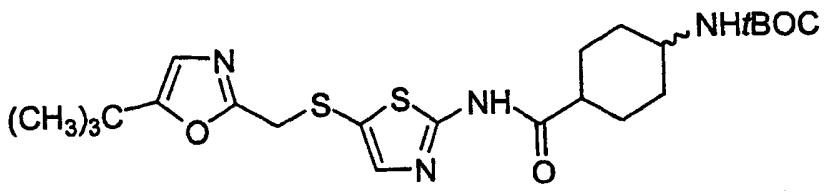


A. Kyselina 4-(*terc*-butoxykarbonylamino)cyklohexankarboxylová



K roztoku 2,86 g (20 mmol) kyseliny 4-aminocyklohexankarboxylové ve 40 ml 0,5M vodného roztoku hydroxidu sodného, 20 ml dioxanu a 4 ml acetonitrilu se při teplotě místnosti přidalo celkem 6,5 g (30 mmol) anhydridu di-*terc*-butyldikarbonátu. Po 20 h se vpravilo 100 ml ethylacetátu a 100 ml 10% vodného roztoku kyseliny citrónové. Vodná vrstva, která se vytvořila, se oddělila a extrahovala třikrát vždy 50 ml ethylacetátu. Organické fáze se shromáždily, vysušily síranem sodným a odpařily ve vakuu, aby se dostalo 6,0 g (125 %) surové kyseliny 4-(*terc*-butoxykarbonylamino)cyklohexankarboxylové jako bezbarvého oleje, které stáním zthuhnul.

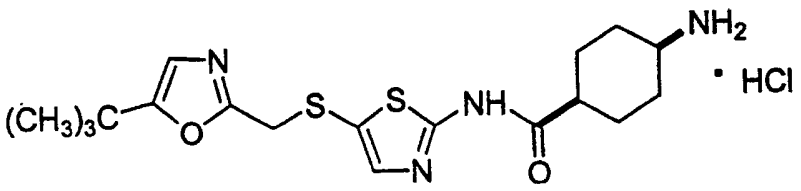
B. 4-(*terc*-Butoxykarbonylamino)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]-methyl}thio)-2-thiazolyl]-cyklohexylkarboxamid

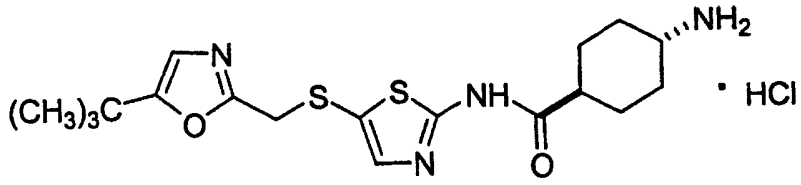


K roztoku 5 g surové kyseliny 4-(*terc*-butoxykarbonylamino)cyklohexankarboxylové a 3,50 g (13 mmol) 2-amino-5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)thiazolu ve 13 ml N,N-dimethylformamidu a 36 ml dichlormethanu se při teplotě místnosti přidalo 5,0 g (26 mmol) 1-(3-

dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu. Reakční směs se míchala přes noc a zředila 100 ml vody. Vodná vrstva se oddělila a extrahovala dvakrát vždy 150 ml ethylacetátu. Shromážděné organické fáze se vysušily síranem sodným, potom zfiltrovaly přes silikagelovou přepážku. Filtrát se odpařil ve vakuu k obdržení oranžové pevné látky. Surová látka se rekrystalizovala z 95% ethanolu, aby se dostal 4-(*terc*-butoxykarbonylamino)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]cyklohexylkarboxamid jako žlutá pevná látka. Matečné tekutiny se také odpařily ve vakuu, aby se dostal další 4-(*terc*-butoxykarbonylamino)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]cyklohexylkarboxamid jako hnědá pevná látka.

C. *cis*-4-Amino-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]cyklohexylkarboxamid-hydrochlorid a *trans*-4-Amino-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]cyklohexylkarboxamid-hydrochlorid





K suspenzi 4-(*terc*-butoxykarbonylamino)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]cyklohexylkarboxamidu (matečné tekutiny z části B) v 15 ml

dichlormethanu se při teplotě místnosti přidalo 5 ml kyseliny trifluorocové. Reakční směs se 2 h míchala, potom se odpařila ve vakuu k odstranění těkavých látek. Odparek se zředil vodou, vodným roztokem hydroxidu sodného se pH převedlo na zásaditou stranu, potom se výsledný vodný roztok extrahoval ethylacetátem. Shromážděné organické extrakty se vysušily síranem sodným, aby se dostal surový cis/trans produkt. Surová látka se čistila velmi rychlou chromatografií (Merck silica, 25 x 3 cm, isopropylamin/ethylacetát v poměru 1:9, a potom methanol/isopropylamin/ethylacetát v poměru 1:2:7) k obdržení 0,74 *cis* izomeru jako žluté pevné látky a 0,50 g *trans* izomeru jako hnědé pevné látky. *Cis* izomer se rozpustil v methanolu, potom se přidalo 0,34 ml 5N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Roztok se odpařil ve vakuu, promyl etherem, zředil vodou a lyofilizoval, aby se obdrželo 0,80 g *cis*-4-amino-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]cyklohexylkarboxamid-hydrochloridu jako žluté pevné látky.

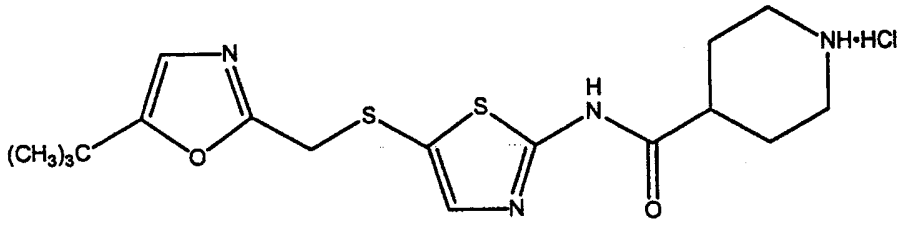
MS: 395 $[M+H]^+$, HPLC-HI: 98 % za 3,17 min (YMC S5 ODS kolona 4,6 x 50 mm, 10 - 90% vodný roztok methanolu za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

Trans izomer se rozpustil v methanolu, potom se přidalo 0,24 ml 5N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Roztok se odpařil ve vakuu, promyl etherem, zředil vodou a lyofilizoval, aby se obdrželo 0,54 g *trans*-4-amino-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]cyklohexylkarboxamid-hydrochloridu jako oranžové pevné látky.

MS: 395 $[M+H]^+$, HPLC-HI: 96 % za 3,22 min (YMC S5 ODS kolona 4,6 x 50 mm, 10 - 90% vodný roztok methanolu za 4 min, obsahující 0,2 % kyseliny fosforečné, 4 ml/min, monitorování při 220 nm).

Příklad 10

N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid-monohydrochlorid

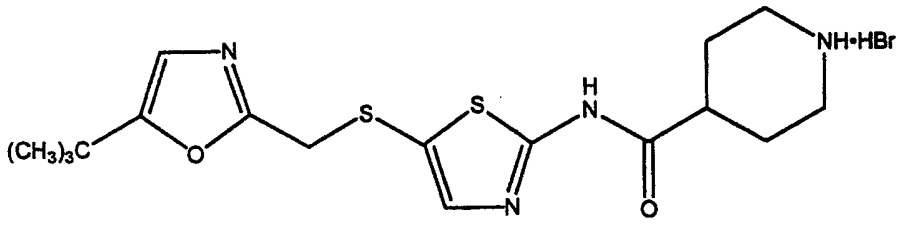


K roztoku 40 ml absolutního ethanolu ochlazeného v ledové lázni se po kapkách přidalo 0,28 ml (3,9 mmol) acetylchloridu. Reakční směs se během 30 min nechala ohřát na teplotu místnosti, potom se najednou za míchání přidalo 1,50 g (3,94 mmol, 1 ekvivalent) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu, aby se dostala hustá suspenze. Přidávala se voda (přibližně 4 ml), dokud nebyla homogenní, potom se odpařila ve vakuu, aby se dostala surová žlutavá pevná látka. Surová látka se rekrystalizovala (vodný roztok ethanolu) k obdržení sloučeniny pojmenované v nadpise (výtěžek 70 %) jako bílé pevné látky, t. tání = 256 - 258 °C. Analyticky vypočteno pro $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2.HCl$: C, 48,96; H, 6,04; N, 13,43; S, 15,38; Cl, 8,50. Nalezeno: C, 48,69; H, 5,99; N, 13,24; S, 15,27; Cl, 8,31.

Příklad 11

N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl]}thio)-2-

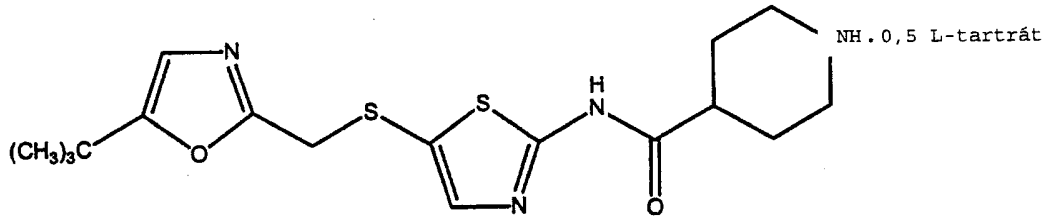
thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid-monohydrobromid



K 1M roztoku HBr v 0,5 ml ethanolu se přidalo 190 mg (0,5 mmol, 1 ekvivalent) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu, a potom se přes noc ochladil na teplotu -40 °C. Pevná sraženina, která se vytvořila, se shromáždila na Buchnerově nálevce, promyla absolutním ethanolem, a potom vysušila ve vakuu při teplotě 100 °C k poskytnutí sloučeniny pojmenované v nadpise (výtěžek 72 %) jako jemného bílého prášku, t. tání = 235 - 237 °C. Analyticky vypočteno pro $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2$.HBr: C, 44,24; H, 5,46; N, 12,14; S, 13,89; Br, 17,31. Nalezeno: C, 44,16; H, 5,40; N, 12,12; S, 13,91; Br, 17,70.

Příklad 12

N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid.0,5-L-tartrát

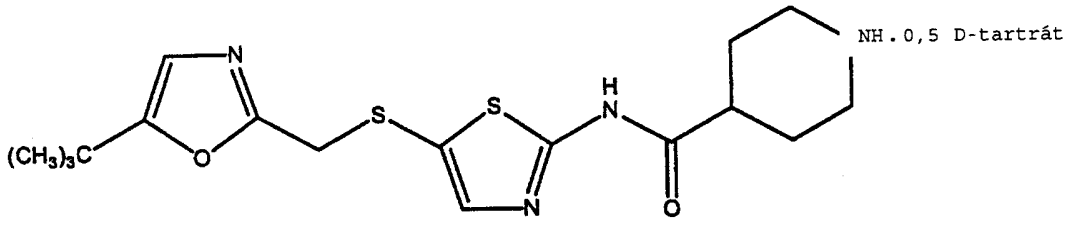


K horkému roztoku 1,75 g (4,6 mmol) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-

piperidinkarboxamidu v 70 ml absolutního ethanolu se přidal roztok 345 mg (2,3 mmol, 0,5 ekvivalentu) kyseliny L-vinné v 5 ml absolutního ethanolu. Za několik minut se začala tvořit sraženina. Směs se nechala stát 4 h při teplotě místnosti, potom se pevná sraženina shromáždila na Buchnerově nálevce, promyla absolutním ethanolem a ve vakuu sušila 24 h při teplotě 85 °C k obdržení sloučeniny pojmenované v nadpise (výtěžek 94 %) jako žlutavé krystalické látky, t. tání = 234 - 236 °C. Analyticky vypočteno pro $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2.0,5$-L-tartrát: C, 50,09; H, 5,97; N, 12,29; S, 14,07. Nalezeno: C, 49,85; H, 5,90; N, 12,12; S, 13.75.

Příklad 13

N-[5-[({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid.0,5-D-tartrát



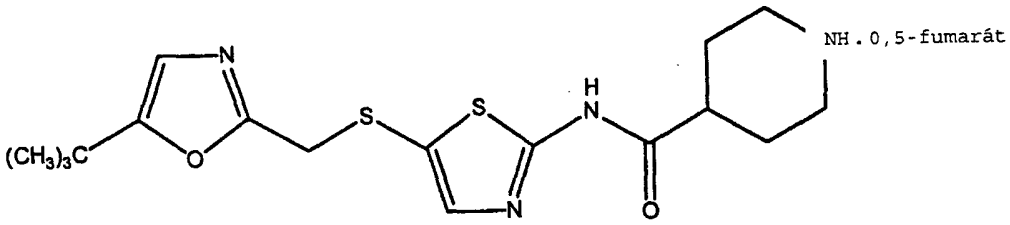
K horkému roztoku 1,00 g (2,63 mmol) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu ve 40 ml absolutního ethanolu se přidal roztok 198 mg (1,32 mmol, 0,5 ekvivalentu) kyseliny D-vinné ve 4 ml absolutního ethanolu. Za několik minut se začala tvořit sraženina. Směs se nechala stát 18 h při teplotě místnosti, potom se pevná sraženina shromáždila na Buchnerově nálevce, promyla absolutním ethanolem a ve vakuu sušila 6 h při teplotě 65 °C k obdržení sloučeniny pojmenované v nadpise (výtěžek 73 %) jako bílé pevné látky,

25.03.03

t. tání = 232 - 233 °C. Analyticky vypočteno pro $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2$.0,5-D-tartrát: C, 50,09; H, 5,97; N, 12,29; S, 14,07. Nalezeno: C, 49,75; H, 5,81; N, 12,04; S, 13.37.

Příklad 14

N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid.0,5-fumarát

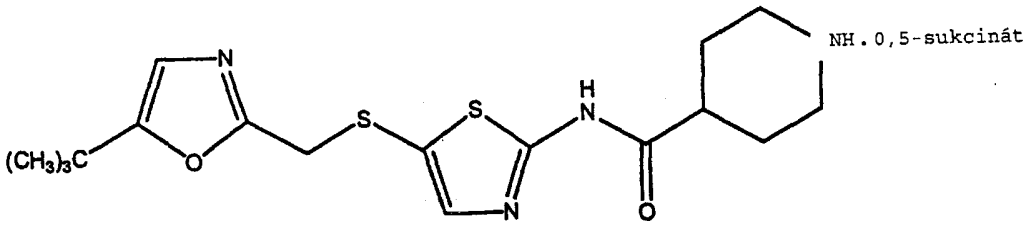


K horkému roztoku 1,75 g (4,6 mmol) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu ve 100 ml absolutního ethanolu se přidal roztok 276 mg (2,3 mmol, 0,5 ekvivalentu) kyseliny fumarové v 5 ml absolutního ethanolu. Po 10 min se začala tvořit sraženina. Směs se nechala stát 2 h při teplotě místnosti, potom 16 h při teplotě 5 °C. Pevná sraženina, která se vytvořila, se shromáždila na Buchnerově nálevce, promyla absolutním ethanolem a ve vakuu sušila 24 h při teplotě 65 °C k obdržení sloučeniny pojmenované v nadpise (výtěžek 84 %) jako bílé pevné látky, t. tání = 206 - 207 °C. Analyticky vypočteno pro $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2$.0,5-fumarát: C, 52,05; H, 6,66; N, 11,56; S, 13,23. Nalezeno: C, 52,03; H, 6,06; N, 11,50; S, 12,99.

25.03.03

Příklad 15

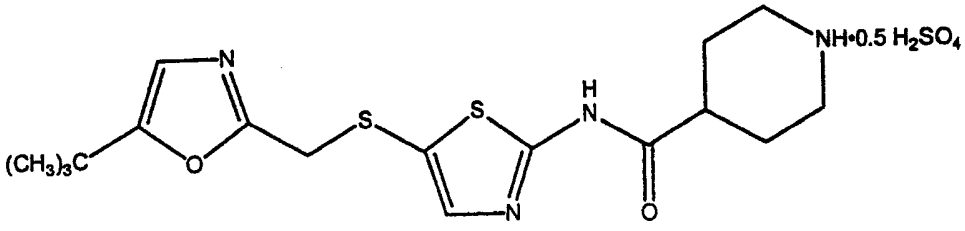
N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid.0,5-sukcinát



K horkému roztoku 50 mg (0,13 mmol) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu ve 2 ml absolutního ethanolu se přidal roztok 7,7 mg (0,065 mmol, 0,5 ekvivalentu) kyseliny jantarové v 0,25 ml absolutního ethanolu. Po 10 min se začala tvořit sraženina. Směs se nechala stát 1 h při teplotě místnosti, potom se sraženina se shromáždila na Buchnerově nálevce, promyla absolutním ethanolem a ve vakuu sušila 24 h při teplotě 100 °C k obdržení sloučeniny pojmenované v nadpise (výtěžek 70 %) jako bílé pevné látky, t. tání = 190 - 192 °C. Analyticky vypočteno pro $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2$.0,5-sukcinát.0,46 H_2O: C, 50,96; H, 6,28; N, 12,51; S, 14,32. Nalezeno: C, 50,96; H, 6,20; N, 12,49; S, 14,23.

Příklad 16

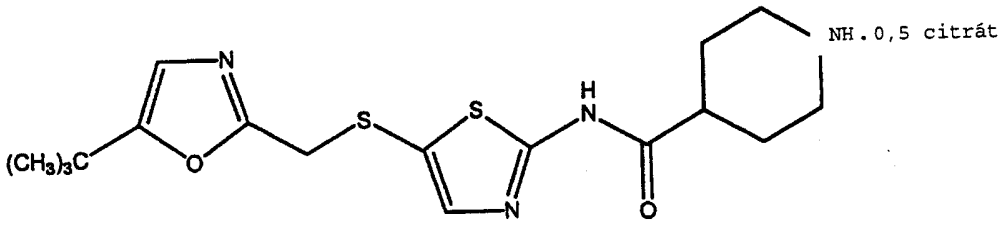
N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid.0,5-sulfát



K horkému roztoku 50 mg (0,13 mmol) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu ve 2 ml absolutního ethanolu se přidalo 0,065 ml (0,065 mmol, 0,5 ekvivalentu) 1M vodného roztoku kyseliny sírové. Sraženina se vytvořila téměř ihned. Směs se chladila 2 h při teplotě 5 °C, potom se sraženina shromáždila na Buchnerově nálevce, promyla absolutním ethanolem a ve vakuu sušila 24 h při teplotě 100 °C k obdržení sloučeniny pojmenované v nadpise (výtěžek 79 %) jako bílé pevné látky, t. tání = 256 - 258 °C. Analyticky vypočteno pro $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2.0,5\ H_2SO_4.0,68\ H_2O$: C, 46,22; H, 6,01; N, 12,68; S, 18,14. Nalezeno: C, 46,21; H, 5,95; N, 12,71; S, 18,23.

Příklad 17

N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid.0,5-citrát



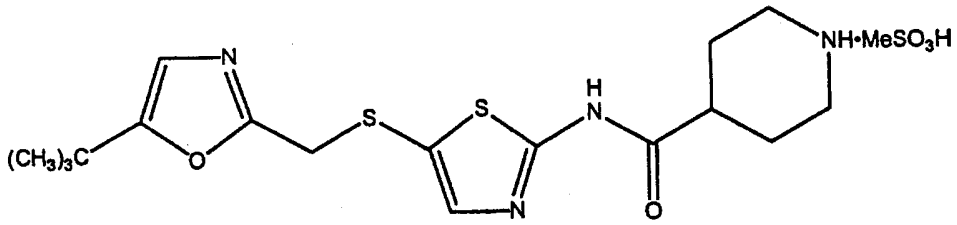
K horkému roztoku 50 mg (0,13 mmol) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu ve 2 ml absolutního ethanolu se přidal roztok 8,3 mg (0,043 mmol, 0,33 ekvivalentu) kyseliny citrónové. Roztok se chladil 18 h při teplotě 5 °C, potom se sraženina, která se vytvořila, shromáždila na Buchnerově nálevce, promyla absolutním ethanolem a ve vakuu sušila 24 h

25.03.03

při teplotě 100 °C k obdržení sloučeniny pojmenované v nadpise (výtěžek 68 %) jako bílé pevné látky, t. tání = 214 - 216 °C. Analyticky vypočteno pro $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2$.0,5-citrát.0,10 H_2O: C, 50,21; H, 5,94; N, 11,71; S, 13,40. Nalezeno: C, 50,21; H, 6,01; N, 11,83; S, 13,44.

Příklad 18

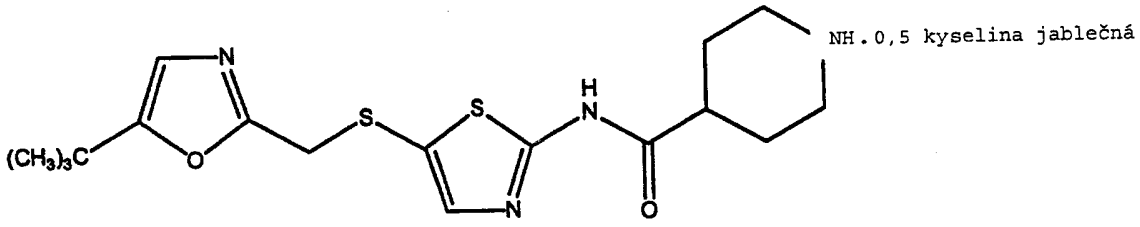
N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid-methansulfonát



K horké suspenzi 100 mg (0,26 mmol) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu v 0,75 ml isopropanolu se přidalo 0,017 ml (0,26 mmol, 1 ekvivalent) kyseliny methansulfonové. Suspenze se zahřála na teplotu 70 °C, aby se dostal čirý roztok, potom se přidalo 1,5 ml methyl(*terc*-butyl)etheru. Během 15 min se vytvořila sraženina. Výsledná směs se 2 h míchala při teplotě 55 °C, a potom 14 h při teplotě místnosti. Sraženina, která se vytvořila, se shromáždila filtrací, potom ve vakuu sušila 14 h při teplotě 50 °C k obdržení sloučeniny pojmenované v nadpise (výtěžek 85 %) jako bezbarvého prášku, t. tání = 105 °C. Analyticky vypočteno pro $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2$.methylsulfonát.H_2O: C, 43,70; H, 6,11; N, 11,32; S, 19,44. Nalezeno: C, 43,53; H, 6,14; N, 11,15; S, 19,15.

Příklad 19

N-[5-({[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid.0,5-D,L-malát



K roztoku 100 mg (0,26 mmol) N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamidu v 0,80 ml isopropanolu se pomalu při teplotě 70 °C přidal roztok 35 mg (0,13 mmol, 0,5 ekvivalentu) kyseliny D,L-jablečné v 0,3 ml isopropanolu. Sraženina se vytvořila ihned. Výsledná směs se míchala 2 h při teplotě 55 °C, a potom 14 h při teplotě místnosti. Sraženina se shromáždila filtrací, a potom sušila ve vakuu 14 h při teplotě 50 °C k obdržení sloučeniny pojmenované v nadpise (výtěžek 75 %) jako bezbarvého prášku, t. tání = 216 °C. Analyticky vypočteno pro $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2.0,5\ C_4H_6O_5.H_2O$: C, 50,98; H, 6,08; N, 12,51; S, 14,32. Nalezeno: C, 50,55; H, 6,17; N, 12,29; S, 14,05.

Zastupuje:

Dr. Petr Kalenský v.r.

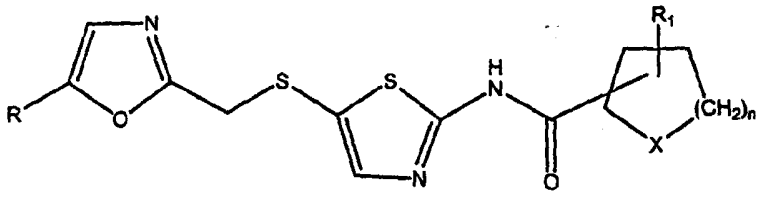
JUDr. Petr Kalenský
advokát
120 00 Praha 2, Hálkova 2

25.03.03

PV 2003-234

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R představuje alkylovou skupinu,

R^1 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

X představuje NR^2 nebo $CHNR^2R^3$,

R_2 a~~nd~~ R_3 každý nezávisle představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo substituovanou cykloalkylovou skupinu a

n je 0, 1, 2 nebo 3,

a její enantiomery, diastereoizomery, solváty a farmaceuticky přijatelné soli.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které

R představuje alkylovou skupinu,

25.03.03

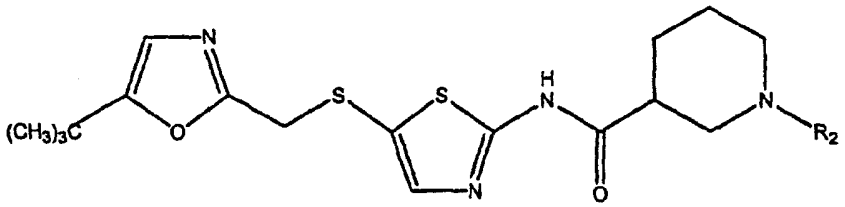
R^1 představuje atom vodíku,

X představuje NR^2 nebo $CHNR^2R^3$,

R^2 a R^3 každý nezávisle představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu a

n je 2.

3. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce Ia

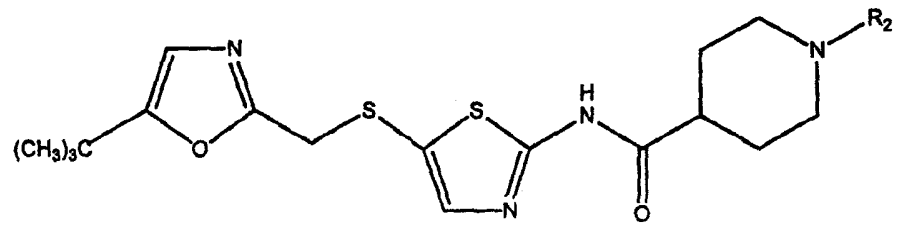


(Ia)

ve kterém

R^2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu a její enantiomery, diastereoizomery, solváty a farmaceuticky přijatelné soli.

4. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce Ib



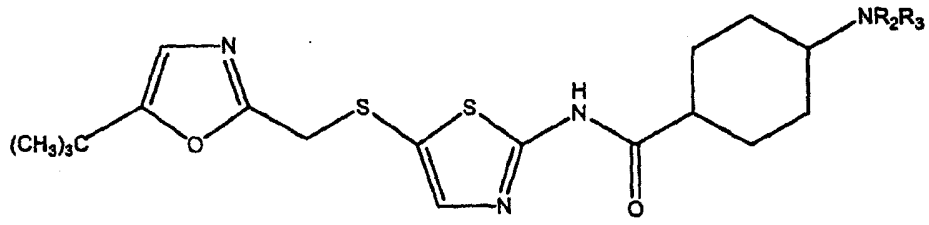
Ib

25.03.03

ve kterém

R^2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu a její enantiomery, diastereoizomery, solváty a farmaceuticky přijatelné soli.

5. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce Ic



(Ic)

ve kterém

R^2 a R^3 každý nezávisle představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu
a její enantiomery, diastereoizomery, solváty a farmaceuticky přijatelné soli.

6. Sloučenina podle nároku 1 zvolená ze skupiny zahrnující

N-[5-({ [5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}-thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid,

(±)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}-thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamid,

(±)-1-(2,3-dihydroxypropyl)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid,

25.03.03

N-[5-({ [5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}-thio)-2-thiazolyl]-1-(1-methylethyl)-4-piperidinkarboxamid,

1-cyklopropyl-N-[5-({ [5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid,

N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidinkarboxamid,

(*R*)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}-thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamid,

(*S*)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}-thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamid,

cis-4-amino-N-[5-({ [5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]cyklohexylkarboxamid a

trans-4-amino-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]cyklohexylkarboxamid

a její enantiomery, diastereoizomery, solváty a farmaceuticky přijatelné soli.

7. N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-4-piperidinkarboxamid a jeho enantiomery, diastereoizomery, solváty a farmaceuticky přijatelné soli.

8. (±)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamid a jeho enantiomery, diastereoizomery, solváty a farmaceuticky přijatelné soli.

9. (*R*)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamid a jeho farmaceuticky přijatelné soli.

10. (*S*)-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-

oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]-3-piperidinkarboxamid a jeho farmaceuticky přijatelné soli.

11. *cis*-4-amino-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl}methyl)thio]-2-thiazolyl]cyklohexylkarboxamid a a jeho enantiomery, diastereoizomery, solváty a farmaceuticky přijatelné soli.

12. *trans*-4-amino-N-[5-({[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl}thio)-2-thiazolyl]cyklohexylkarboxamid a jeho enantiomery, diastereoizomery, solváty a farmaceuticky přijatelné soli.

13. Farmaceutický prostředek, ***vyznačující se tím***, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelnou nosnou látku.

14. Farmaceutický prostředek, ***vyznačující se tím***, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 v kombinaci s farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou a protirakovinným léčivem jako fixní dávku.

15. Farmaceutický prostředek, ***vyznačující se tím***, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 v kombinaci s farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou a modulátorem transaktivace p53 jako fixní dávku.

16. Způsob modulace apoptózy, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 modulujícího apoptózu savci, který to potřebuje.

17. Způsob inhibice proteinkináz, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle

25.03.03

nároku 1 inhibujícího proteinkinázu savci, který to potřebuje.

18. Způsob inhibice cyklin-dependentních kináz, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 inhibujícího cyklin-dependentní kinázu savci, který to potřebuje.

19. Způsob inhibice cdc 2 (cdk 1), ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 inhibujícího cdc 2 savci, který to potřebuje.

20. Způsob inhibice cdk 2, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 inhibujícího cdk 2 savci, který to potřebuje.

21. Způsob inhibice cdk 3, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 inhibujícího cdk 3 savci, který to potřebuje.

22. Způsob inhibice cdk 4, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 inhibujícího cdk 4 savci, který to potřebuje.

23. Způsob inhibice cdk 5, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 inhibujícího cdk 5 savci, který to potřebuje.

24. Způsob inhibice cdk 6, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 inhibujícího cdk 6 savci, který to potřebuje.

25. Způsob inhibice cdk 7, ***vyznačující se tím***,

že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 inhibujícího cdk 7 savci, který to potřebuje.

26. Způsob inhibice cdk 8, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 inhibujícího cdk 8 savci, který to potřebuje.

27. Způsob léčby proliferativních onemocnění, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 13 savci, který to potřebuje.

28. Způsob léčby rakoviny, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 13 savci, který to potřebuje.

29. Způsob léčby zánětu, zánětlivého onemocnění střev nebo rejekce transplantátu, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 13 savci, který to potřebuje.

30. Způsob léčby artritidy, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 13 savci, který to potřebuje.

31. Způsob léčby proliferativních onemocnění, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 14 savci, který to potřebuje.

32. Způsob léčby rakoviny, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 14 savci, který to potřebuje.

25.03.03

33. Způsob léčby proliferativních onemocnění, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 15 savci, který to potřebuje.

34. Způsob léčby rakoviny, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 15 savci, který to potřebuje.

35. Způsob léčby poruchy spojené s cyklin-dependentní kinázou, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství nejméně jedné sloučeniny podle nároku 1 savci, který to potřebuje.

36. Způsob léčby alopécie způsobené chemoterapií, trombocytopénie způsobené chemoterapií, leukopénie způsobené chemoterapií nebo mukocitidy, ***vyznačující se tím***, že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savci, který to potřebuje.

37. Sloučenina podle nároku 1, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

38. Sloučenina podle nároku 2, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a

25.03.03

hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

39. Sloučenina podle nároku 3, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

40. Sloučenina podle nároku 4, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

41. Sloučenina podle nároku 5, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

42. Sloučenina podle nároku 6, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové,

maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

43. Sloučenina podle nároku 7, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

44. Sloučenina podle nároku 8, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

45. Sloučenina podle nároku 9, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

46. Sloučenina podle nároku 10, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a

25.03.03

jodičnanové soli.

47. Sloučenina podle nároku 11, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

48. Sloučenina podle nároku 12, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

49. Farmaceutický prostředek podle nároku 13, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

50. Farmaceutický prostředek podle nároku 14, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

25.03.03

51. Farmaceutický prostředek podle nároku 15, kde farmaceuticky přijatelná sůl se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

52. Způsob podle nároku 17, kde farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

53. Způsob podle nároku 18, kde farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

54. Způsob podle nároku 20, kde farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

55. Způsob podle nároku 27, kde farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

56. Způsob podle nároku 28, kde farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

57. Způsob podle nároku 31, kde farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

58. Způsob podle nároku 32, kde farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

59. Způsob podle nároku 36, kde farmaceuticky

25.03.03

přijatelná sůl sloučeniny se vybere ze skupiny zahrnující hydrochloridové, dihydrochloridové, sulfátové, trifluoracetátové, směs trifluoracetátových a hydrochloridových, tartrátové, fumarátové, sukcinátové, maleátové, citrátové, methansulfonátové, bromičnanové a jodičnanové soli.

Zastupuje:
Dr. Petr Kalenský v.r.