

(19)



(10) **LT 4855 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4855**
- (21) Paraiškos numeris: **2000 033**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2000 04 14**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 06 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2001 11 26**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: * —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US98/22809**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1998 10 27**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2000 04 14**
- (30) Prioritetas: **063634, 1997 10 27, US**
063666, 1997 10 28, US
- (72) Išradėjas:
Wesley K.M. CHONG, US
Song Shao CHU, US
Rohit R. DUVADIE, US
Lin LI, US
Wei XIAO, US
Yi YANG, US
- (73) Patent savininkas:
AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., 10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT
- (51) Int. Cl. ⁷: **C07D277/42**
A61K 31/425
C07D417/12
A61K 31/44
C07D277/56
C07D417/06
C07D417/14
A61K 31/47
A61K 31/50

(54) Pavadinimas:

Pakeisti 4-amino-tiazol-2-il junginiai kaip nuo ciklino priklausomų kinazių inhibitoriai

(57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su aminotiazolais, kurių formulė (I), arba I formulės junginio farmaciškai priimtina druska, arba provaistu, arba farmaciškai aktyviu I formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos metabolitu, skirtais nuo ciklino priklausomų kinazių (CDKs), kaip antai CDK1, CDK2, CDK4 ir CDK6, inhibavimui. Šis išradimas taip pat yra skirtas farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina tokie junginiai.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra skirtas farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina aminotiazolai nuo ciklino priklausomų kinazių (CDKs), tokių kaip CDK1, CDK2, CDK4 ir CDK6, inhibavimui. Šis išradimas taip pat yra skirtas farmacinių kompozicijų, į kurias įeina tokie junginiai, terapiniam arba profilaktiniam panaudojimui ir ligų arba kitokių sutrikimų gydymo būdams, skiriant efektyvų kiekį tokių junginių.

Išradimo kilmė

Nekontroliuojama ląstelių proliferacija yra vėžio skiriamasis ženklas. Ląstelių proliferacijos atsakas į įvairius stimulus yra aiškiai parodomas išreguliuavimu ląstelių dalijimosi ciklo - proceso pagal kurį ląstelės dauginasi arba dalijasi. Auglio ląstelės paprastai turi pakenktus genus, kurie tiesiogiai arba netiesiogiai reguliuoja progresiją per ląstelės dalijimosi ciklą.

CDKs sudaro klasę fermentų, kurie vaidina lemiamą vaidmenį perėjimuose tarp įvairių šio ląstelės ciklo fazių, tokių kaip perėjimas iš ramybės būsenos G_1 (tarpas tarp mitozės ir DNR replikacijos pradžios naujam ląstelės dalijimosi ciklui) į S (aktyvus DNR sintezės periodas) arba perėjime iš G_2 į M fazę, kurioje vyksta aktyvi mitozė ir ląstelės dalijimasis. Žr. pvz. straipsnius kompiliuotus *Science*, vol. 274 (1996), pp. 1643-1677; ir *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* vol. 13 (1997), pp. 261-291. CDK kompleksai susidaro asocijuojantis reguliacinio ciklino subvienetui (pvz., ciklinui A, B1, B2, D1, D2, D3, ir E) ir katalitiniam kinazės subvienetui (pvz. cdc2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5 ir CDK6). Kaip rodo pavadinimas, CDKs turi visišką priklausomybę nuo ciklino subvieneto, kad fosforilintų jų tikslinius substratus, ir įvairių

kinazės/ciklino porų funkcija yra reguliuoti progresiją per specifines ląstelių ciklo dalis.

D ciklinai yra jautrūs ekstraląsteliniam augimo signalams ir aktyvuojasi atsakydami į mitogenus ląstelės ciklo G_1 fazės metu. CDK4/ciklinas D vaidina svarbų vaidmenį ląstelės ciklo progresijoje fosforilinant, o tuo pačiu ir inaktyvuojant retinoblastomos baltymą (Rb). Hipofosforilintas Rb jungiasi prie transkripcijos reguliatorių šeimos, bet hiperfosforilintas Rb CDK4/ciklinu, šie transkripcijos faktoriai išlaisvinami aktyvuoti genams, kurių produktai yra atsakingi už S fazės progresiją. Rb fosforilinimas ir inaktyvavimas CDK4/ciklinu D leidžia ląstelei pereiti už G_1 fazės restrikcijos taško; tada prarandamas jautrumas ekstraląstelinio augimo arba inhibicijos signalams ir ląstelė turi dalintis. Vėlyvosios G_1 fazės metu Rb taip pat fosforilinas ir inaktyvuojamas CDK2/ciklinu E pagalba, o neseni duomenys rodo, kad CDK2/ciklinas E taip pat gali reguliuoti progresiją į S fazę lygiagrečiu keliu, kuris yra nepriklausomas nuo Rb fosforilinimo (žr. Lukas et al., "Cyclin E-induced S Phase Without Activation of the pRb/E2F Pathway", *Genes and Dev.*, vol.11 (1997), pp. 1479-1492).

Progresija iš G_1 į S fazę, kuri vyksta veikiant CDK4/ciklinui D ir CDK2/ciklinui E, yra prielaida įvairiems augimo reguliacijos mechanizms (ir neigiamiems, ir teigiamiems). Augimo stimulai, tokie kaip mitogenai, sukelia padidintą ciklino D1 sintezę, o tuo pačiu ir funkcinio CDK4 padidėjimą. Priešingai, ląstelių augimas gali būti "sulaikytas" dėl atsako į DNR pakenkimą arba neigiamą augimo stimulą, indukuojant endogeninius inhibitorinius baltymus. Tokiais natūraliais atsirandančiais baltyminiais inhibitoriais yra $p21^{WAF1/CIP1}$, $p27^{KIP1}$ ir $p16^{INK4}$ šeima; pastaroji inhibuoja išimtinai CDK4 (žr. Harper, "Cyclin Dependent Kinase Inhibitors", *Cancer Surv.*, vol. 29 (1997), pp. 91-107). Nukrypimai nuo šios kontrolinės sistemos, ypač tokie, kurie veikia CDK4 ir CDK2 funkciją, yra susiję su progresavimu į labai proliferuojančias būsenas, kurios yra būdingos susirgimams, kaip antai šeimyninei melanomai, stemplės karcinomai ir kasos vėžiui (žr. pvz., Hall and Peters, "Genetic Alterations of Cyclins, Cyclin-Dependent Kinases, and CDK Inhibitors in Human Cancer", *Adv. Cancer Res.*, vol.68 (1996), pp. 67-108; ir

Kamb et al., "A Cell Cycle Regulator Potentially Involved in Genesis of Many Tumor Types", *Science*, vol. 264 (1994), pp. 436-440). Ciklino D1 per didelę ekspresiją yra susijusi su stemplės, krūties ir žvyninių suragėjusių ląstelių karcinomomis (žr. pvz., DelSal et al., "Cell Cycle and Cancer: Critical Events at the G₁ Restriction Point", *Critical Rev. Oncogenesis*, vol.71 (1996), pp.127-142). Genai, koduojantys CDK4-specifinius p16 šeimos inhibitorius, dažniausiai turi delecijas ir mutacijas šeimyninėse melanomose, gliomose, leukemijose, sarkomose ir kasos, plaučių nemažųjų ląstelių ir galvos ir kaklo karcinomose (žr. Nobori et al., "Deletions of the Cyclin-Dependent Kinase-4 Inhibitor Gene in Multiple Human Cancers", *Nature*, vol. 368 (1994), pp. 753-756). Ciklino E amplifikacija ir/arba per didelę ekspresiją taip pat buvo pastebėta įvairiausiuose kietuose augliuose, ir padidinti ciklino E kiekiai buvo koreliuojami su bloga prognoze. Be to, CDK inhibitoriaus p27, kuris veikia ir kaip substratas, ir kaip CDK2/ciklino E inhibitorius, kiekiai ląstelėse yra nenormaliai maži krūties, storosios žarnos ir prostatos vėžio atveju, ir stebima atvirkštinė koreliacija tarp p27 ekspresijos lygio ir ligos stadijos (žr. Loda et al., "Increased Proteasome-dependent Degradation of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p27 in Aggressive Colorectal Carcinomas", *Nature Medicine*, vol.3 (1997), pp. 231-234). Pasirodo, kad p21 baltymai taip pat perduoda p53 auglio slopinimo signalą CDKs; taigi, p53 mutacija maždaug 50 % visų žmogaus auglio formų gali netiesiogiai duoti CDK aktyvumo išreguliavimą.

Pasirodantys duomenys pateikia stiprų pagrindimą CDKs, ypač CDK4 ir CDK2, inhibuojančių junginių kaip priešproliferacinių terapinių agentų panaudojimui. Šiam tikslui buvo pasiūlytos kai kurios biomolekulės. Pavyzdžiui, U.S. Patent No. 5,621,082 Xiong ir kt. aprašo nukleorūgštį, koduojančią CDK6 inhibitorių, o European Patent Publication No. 0 666 270 A2 aprašomi peptidai ir peptidų imitatoriai, kurie veikia kaip CDK1 ir CDK2 inhibitoriai. Buvo identifikuota keletas mažų molekulių kaip CDK inhibitorių (žr. neseną apžvalgą Webster, "The Therapeutic Potential of Targeting the Cell Cycle", *Exp. Opin. Invest. Drugs*, vol.7 (1998), pp. 865-887). Flavonas flavopiridolis rodo vidutinį selektyvumą CDKs inhibavimui lyginant su kitomis kinazėmis, bet CDK4, CDK2 ir CDK1 inhibuoja vienodai, ir jų inhibavimo IC₅₀

yra 0,1-0,3 μ M ribose. Flavopiridolis dabar pereina II fazės klinikinius tyrimus kaip onkologinis chemoterapinis vaistas (Sedlacek et al., "Flavopiridol (L86-8275; NSC 649890), A New Kinase Inhibitor for Tumor Therapy", *Int. J. Oncol.*, vol.9 (1996), pp. 1143-1168). Flavopiridolio analogai yra kitų publikacijų objektas, pavyzdžiui, U.S. Patent No. 5,733,920, Mansuri et al. (International Publication No. WO 97/16447) ir International Publication Nos. WO 97/4222949 ir WO 98/17662. Rezultatai su purino bazių dariniais aprašyti Schow et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol.7 (1997), pp. 2697-2702; Grant et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, vol. 39 (1998), Abst. 1207; Legravend et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol.8 (1998), pp. 793-798; Gray et al., *Science*, vol. 281 (1998), pp. 533-538; ir Furet et al., 216th ACS Natl. Mtg. (Aug 23-27, 1998, Boston), Abst. MEDI-218. Be to, toliau duodamose publikacijose aprašomi kai kurie pirimidinai, kurie inhibuoja nuo ciklino priklausomas kinazes ir augimo faktoriaus medijuojamas kinazes: International Publication No. WO 98/33798; Ruetz et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, vol.39 (1998), Abst. 3796; ir Meyer et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, vol. 39 (1998), Abst. 3794.

Tačiau vis tik išlieka reikalingi mažamolekuliniai junginiai, kurie galėtų būti lengvai sintezuojami ir būtų vienos arba daugiau CDKs arba CDK/ciklino kompleksų veiksmingi inhibitoriai. Kadangi CDK4 gali tarnauti kaip bendras ląstelės dalijimosi aktyvatorius daugumoje ląstelių ir kadangi CDK4/ciklino D ir CDK2/ciklino E kompleksai valdo ląstelių ciklo ankstyvąją G₁ fazę, vieno arba daugiau auglių tipų gydymui yra reikalingi efektyvūs ir specifiniai CDK4 ir/arba CDK2 inhibitoriai.

Išradimo santrauka

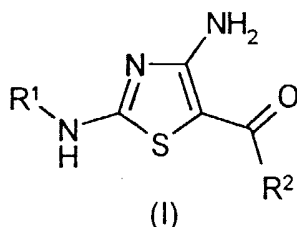
Tokiu būdu, vienas iš šio išradimo tikslų yra gauti junginius ir vaistines kompozicijas, kurios inhibuoja vienos arba daugiau CDKs, tokių kaip CDK2, CDK4 ir/arba CDK6, arba jų ciklino kompleksų, aktyvumą. Kitas tikslas yra pateikti efektyvų vėžio indikacijų gydymo būdą per CDK inhibavimą, geriausia per CDK4 arba CDK4/D-tipo ciklino kompleksų ir/arba CDK2 arba CDK2/E-

tipo kompleksų inhibavimą. Dar kitas tikslas yra gauti farmacinės kompozicijas, kuriose būtų junginių, efektyviai blokuojančių vėžinių ląstelių perėjimą į jų proliferacijos fazę. Šie ir kiti šio išradimo tikslai ir privalumai, kurie paaiškės iš toliau duodamo smulkaus aprašymo, yra pasiekti per toliau aprašytus ląstelės ciklą kontroliuojančius šio išradimo agentus.

Vienu bendru aspektu šis išradimas yra susijęs su farmacine kompozicija, į kurią įeina:

(a) ląstelės ciklą kontroliuojantis agentas, pasirinktas iš:

(i) junginio, kurio formulė I:



kurioje:

R^1 yra turinti arba neturinti pakaitų grupė, pasirinkta iš: C_{1-6} -alkilo (pvz., metilo, etilo, propilo, izopropilo, butilo, izobutilo, antr-butilo arba tret-butilo); C_{1-6} -alkenilo; C_{1-6} -alkinilo; C_{1-6} -alkoksilo; C_{1-6} -alkoholio; karbociklinio arba heterociklinio cikloalkilo, kuris gali būti monociklinis arba kondensuotas arba nekondensuotas policiklinis (pvz., ciklopropilo, ciklobutilo, ciklopentilo, cikloheksilo) arba heterocikloalkilo, kuris gali būti monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis (pvz. pirolidinilo, piperidinilo, morfolinilo); karbociklinio arba heterociklinio, monociklinio arba kondensuoto arba nekondensuoto policiklinio arilo (pvz., fenilo, naftilo, pirolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oksazolilo, izoksazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, chinolinilo, izochinolinilo, akridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo arba benzofuranilo); karbonilo (pvz., karboksilo, esterio, aldehido arba ketono); eterio; $(C_{1-6}$ -alkil)-karbonilo; $(C_{1-6}$ -alkil)-arilo; $(C_{1-6}$ -alkil)-cikloalkilo; $(C_{1-6}$ -alkil)- $(C_{1-6}$ -alkoksilo); aril- $(C_{1-6}$ -alkoksilo); tioeterio (pvz., aril-S-arilo, cikloalkil-S-arilo, cikloalkil-S-cikloalkilo arba dialkilsulfido); tiolio; ir sulfonilo; ir

R^2 yra turinti arba neturinti pakaitų: karbociklinė arba heterociklinė, monociklinė arba kondensuota arba nekondensuota policiklinė žiedinė struktūra;

kur kiekvienas galimas R^1 ir R^2 pakaitas nepriklausomai nuo kitų yra halogenas (pvz., chloras, jodas, bromas arba fluoras); deguonis ($=O$); halogenalkilas (pvz., trifluormetilas); C_{1-6} -alkilas; C_{1-6} -alkenilas; C_{1-6} -alkinilas; hidroksilas; C_{1-6} -alkoksilas; karbociklinis cikloalkilas, kuris gali būti monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis (pvz., ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas arba cikloheksilas), arba heterocikloalkilas, kuris gali būti monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis (pvz., pirolidinilas, piperidinilas, piperazinilas, morfolinilas arba tiazinilas); karbociklinis arba heterociklinis, monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis arilas (pvz., fenilas, naftilas, pirolilas, indolilas, furanilas, tiofenilas, imidazolilas, oksazolilas, izoksazolilas, tiazolilas, triazolilas, tetrazolilas, pirazolilas, piridinilas, chinolinilas, izochinolinilas, akridinilas, pirazinilas, piridazinilas, pirimidinilas, benzimidazolilas, benzotiofenilas arba benzofuranilas); aminogrupė (pirminė, antrinė arba tretinė); nitrogrupė; tiolinė grupė; tioeterio grupė; iminogrupė; cianogrupė; amidogrupė; fosfonato grupė; fosfino grupė; karboksigrupė; tiokarbonilas; sulfonilas; sulfonamidogrupė; ketogrupė; aldehido grupė arba esterio grupė;

(ii) farmaciškai priimtinių I formulės junginių druskų; ir

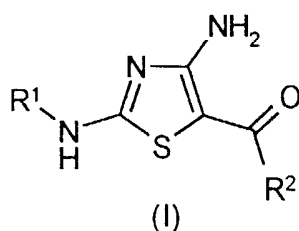
(iii) provaistų ir farmaciškai aktyvių I formulės junginių arba jų farmaciškai priimtinių druskų metabolitų; ir

(b) farmaciškai priimtinas nešiklis.

Kitu bendru aspektu šis išradimas yra susijęs su farmacine kompozicija, į kurią įeina:

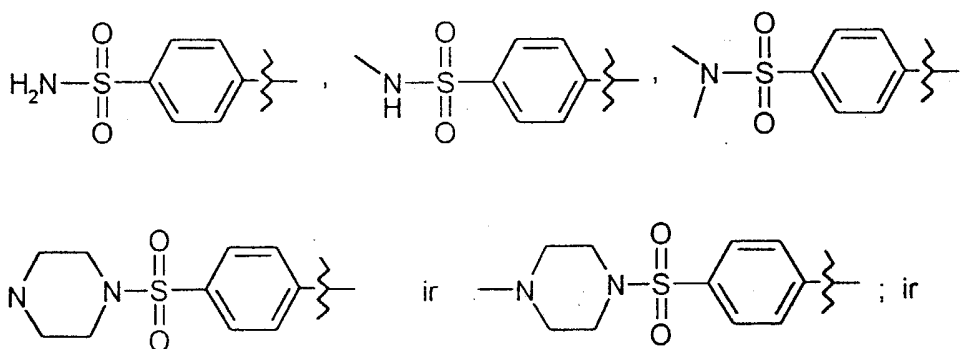
(a) ląstelės ciklą kontroliuojantis agentas, pasirinktas iš:

(i) junginio, kurio formulė I:



kurioje:

R^1 yra pasirinktas iš:



R^2 yra turinti arba neturinti pakaitų: karbociklinė arba heterociklinė, monociklinė arba kondensuota, arba nekondensuota policiklinė žiedinė struktūra; kurioje kiekvienas galimas R^2 pakaitas nepriklausomai nuo kitų yra halogenas (pvz., chloras, jodas, bromas arba fluoras); deguonis (=O); halogenalkilas (pvz., trifluormetilais); C_{1-6} -alkilas; C_{1-6} -alkenilas; C_{1-6} -alkinilas; hidroksilas; C_{1-6} -alkoksilas; karbociklinis cikloalkilas, kuris gali būti monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis (pvz., ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas arba cikloheksilas), arba heterocikloalkilas, kuris gali būti monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis (pvz., pirolidinilas, piperidinilas, piperazinilas, morfolinilas arba tiazinilas); karbociklinis arba heterociklinis, monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis arilas (pvz., fenilas, naftilas, pirolilas, indolilas, furanilas, tiofenilas, imidazolilas, oksazolilas, izoksazolilas, tiazolilas, triazolilas, tetrazolilas, pirazolilas, piridinilas, chinolinilas, izochinolinilas, akridinilas, pirazinilas, piridazinilas, pirimidinilas, benzimidazolilas, benzotiofenilas arba benzofuranilas); aminogrupė (pirminė, antrinė arba tretinė); nitrogrupė; tiolinė grupė; tioeterio grupė; iminogrupė; cianogrupė; amidogrupė;

fosfonato grupė; fosfino grupė; karboksigrupė; tiokarbonilas; sulfonilas; sulfonamidogrupė; ketogrupė; aldehido grupė; arba esterio grupė;

(ii) farmaciškai priimtinių I formulės junginių druskų; ir

(iii) provaistų ir farmaciškai aktyvių I formulės junginių arba jų farmaciškai priimtinių druskų metabolitų; ir

(b) farmaciškai priimtinas nešiklis.

Tokios kompozicijos yra tinkamos kaip žinduolių CDK/ciklino kompleksų, vabzdžių CDK arba grybų CDK kompleksų inhibitoriai. Tokios kompozicijos taip pat yra tinkamos proliferacijos, diferenciacijos ir/arba apoptozės kontroliavimui. Taigi, vienu bendru aspektu išradimas yra skirtas farmacinėms kompozicijoms, kuriose yra efektyvūs kiekiai ląstelės ciklą kontroliuojančių agentų.

Tinkamiausiame įgyvendinimo variante šis išradimas yra skirtas labai veiksmingiems ląstelės ciklą kontroliuojantiems agentams, kuriuose (I) formulėje yra orto-pakaitą turinti arilo žiedo struktūra (pvz. o-pakeistas fenilas). Tarp tokių agentų ypatingai tinkami yra tie, kuriuose R^2 yra o-dipakeistas fenilas.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su ląstelių ciklą kontroliuojančių agentų panaudojimo būdais ligų arba sutrikimų, kuriuose tarpininkauja CDK inhibicija, ypatingai tokių, kuriuose tarpininkauja CDK4 ir/arba CDK2 inhibicija, gydymui. Konkrečiau, šis išradimas yra skirtas susirgimų arba vėžinių sutrikimų gydymo būdams, skiriant farmacinę kompoziciją, kurioje yra ląstelių ciklą kontroliuojančio agento. Be to, šis išradimas yra susijęs su ląstelių ciklą kontroliuojančių agentų panaudojimu apsisaugoti nuo miotinių infekcijų arba gydyti tokias infekcijas.

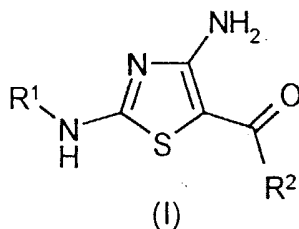
Kiti aspektai, privalumai ir tinkamiausios šio išradimo ypatybės paaiškės iš toliau duodamo smulkaus aprašymo.

Smulkus aprašymas ir tinkamiausi šio išradimo įgyvendinimo variantai

Vienu bendru aspektu šis išradimas yra susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina:

(a) ląstelės ciklą kontroliuojančio agento toks kiekis, kuris efektyviai inhibuoja CDK, o šis agentas yra:

(i) junginys, kurio formulė I:



kurioje:

R^1 yra turinti arba neturinti pakaitų grupė, pasirinkta iš: C_{1-6} -alkilo; C_{1-6} -alkenilo; C_{1-6} -alkinilo; C_{1-6} -alkoksilo; karbociklinio arba heterociklinio, monociklinio arba kondensuoto, arba nekondensuoto policiklinio cikloalkilo; karbociklinio arba heterociklinio, monociklinio arba kondensuoto, arba nekondensuoto policiklinio arilo; karbonilo; eterio; (C_{1-6} -alkil)-karbonilo; (C_{1-6} -alkil)-arilo; (C_{1-6} -alkil)-cikloalkilo; (C_{1-6} -alkil)-(C_{1-6} -alkoksilo); aril-(C_{1-6} -alkoksilo); tioeterio; tiolio; ir sulfonilo; ir

R^2 yra turinti arba neturinti pakaitų: karbociklinė arba heterociklinė, monociklinė arba kondensuota arba nekondensuota policiklinė žiedinė struktūra;

kur kiekvienas galimas R^1 ir R^2 pakaitas nepriklausomai nuo kitų yra halogenas; halogenalkilas; C_{1-6} -alkilas; C_{1-6} -alkenilas; C_{1-6} -alkinilas; hidroksilas; C_{1-6} -alkoksilas; aminogrupė; nitrogrupė; tiolinė grupė; tioeterio grupė; iminogrupė; cianogrupė; amidogrupė; fosfonato grupė; fosfino grupė; karboksigrupė; tiokarbonilas; sulfonilas; sulfonamidogrupė; ketogrupė; aldehido grupė; arba esterio grupė;

(ii) farmaciškai priimtina I formulės junginio druska; arba

(iii) provaistas arba farmaciškai aktyvus I formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos metabolitas; ir

(b) farmaciškai priimtinas nešiklis.

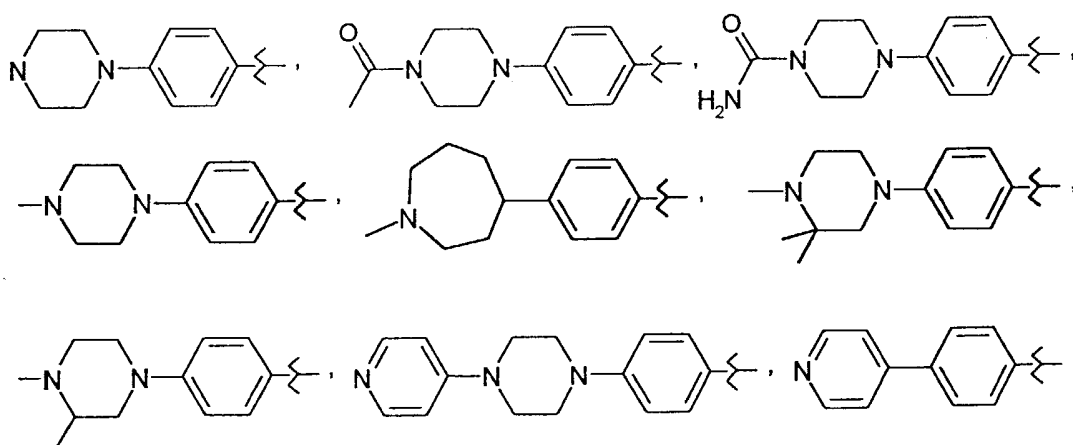
Kitame bendrame įgyvendinimo variante kiekvienas galimas R^1 ir R^2 pakaitas, apart aukščiau apibūdintų grupių, gali būti nepriklausomai

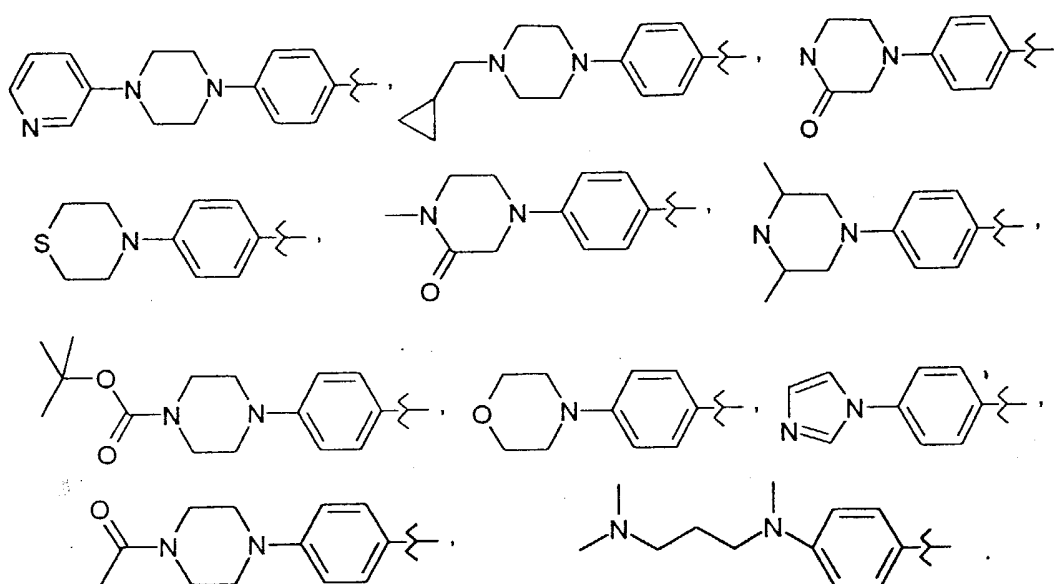
pasirinktas iš tokių grupių: deguonies; karbociklinio arba heterociklinio, monociklinio arba kondensuoto, arba nekondensuoto policiklinio cikloalkilo; ir karbociklinio arba heterociklinio, monociklinio arba kondensuoto, arba nekondensuoto policiklinio arilo. Tokiuose pakaituose vėlgi gali būti pakaitų, pasirinktų iš šių grupių.

R^1 liekanos pavyzdžiais yra pakeistas ir nepakeistas arilas ir alkilas, kaip antai fenilas, piridilas, benzimidazolas, benzilas ir C_{1-6} -alkilas. Tinkamiausiame įgyvendinimo variante šiose grupėse yra vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš: halogeno; deguonies; halogenalkilo; C_{1-6} -alkilo; cikloalkilo; heterocikloalkilo; arilo; hidroksilo; C_{1-6} -alkoksilo; aminogrupės; nitrogrupės; tioeterio grupės; cianogrupės; amidogrupės; karboksigrupės; sulfonamidogrupės; ketogrupės; aldehido grupės; ir esterio grupės.

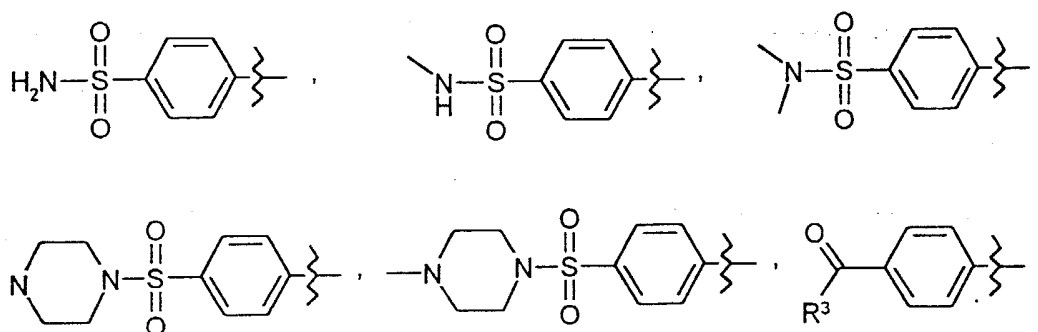
Kitomis tinkamomis R^1 liekanomis yra fenilo grupės, pakaitais turinčios alkilaminogrupę arba piridino grupę, kuriose taip pat gali būti pakaitų, pasirinktų iš grupės, aprašytos ankstesniame paragrafe apibūdinant R^1 liekaną. Alkilamino pakaitas gali būti 5-7-naris heterocikloalkilas, kuriame, apart žiedo azoto atomo, gali būti vienas arba daugiau heteroatomų, pasirinktų iš N, O ir S.

Tokių tinkamų R^1 grupių pavyzdžiais yra fenilas, turintis para-padėtyje heterocikloalkilą, pavyzdžiui, piperidinilo, piperazinilo, tiazinilo arba morfolinilo, arba piridilo grupę. Tinkamiausių R^1 grupių pavyzdžiais yra:





Kitos ypatingai tinkamos R^1 grupės yra fenilo grupės, pakaitais turinčios karbonilo arba sulfonamido liekanas, kuriose prie karbonilo anglies arba sulfonamido azoto gali būti pakaitų. Tokių tinkamiausių R^1 grupių pavyzdžiais yra:



kur R^3 yra pasirinktas iš C_{1-6} -alkilo, C_{1-6} -alkoksigrupės, arilo, ariloksigrupės ir aminogrupės.

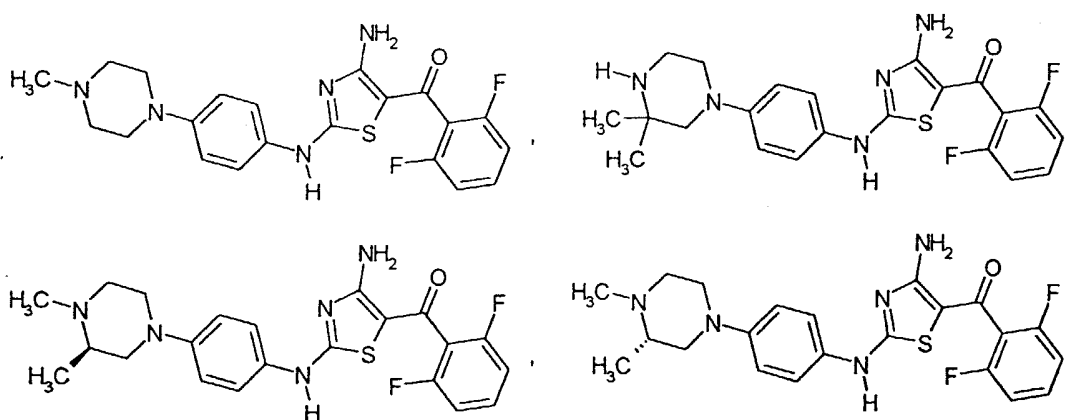
Kitais tinkamiausių R^1 liekanos pavyzdžiais yra pakeistas arba nepakeistas fenilas, alkilbenzilas, alkilas, benzilkarboksiesteris, benziloksifenilas, dimetilaminofenilas, piridinilas, fenetilas, alkilkarboksilas, alkilpiperidinilas, fenilaminogrupė, cikloheksilas, benzilkarboksilalkilas, benzilnitrogrupė, fenil-alkoksilas, etilbenzoatas, benzilkarboksigrupė, alkilbenzoimidazolas, benzoimidazolas, benzildimetilaminogrupė, piridinil-sulfanilas, cianobenzilas ir fenilsulfamilas.

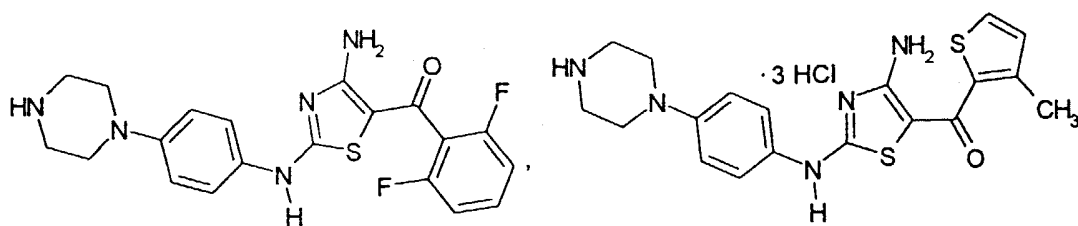
Tinkamiausiuose įgyvendinimo variantuose R^2 formulėje (I) yra didelė grupė, tokia kaip turintis arba neturintis pakaitų karbociklinis arba

heterociklinis monociklas, arba turintis arba neturintis pakaitų kondensuotas, arba nekondensuotas karbociklinis arba heterociklinis policiklas. Geriau, kai R^2 turi pakaitų (karbo arba poli)-(monociklas arba policiklas); dar geriau, kai R^2 yra tokia ciklinė žiedinė struktūra, kurioje yra pakaitas, esantis gretimoje arba vicinalinėje padėtyje prijungimo (prie karkasinės struktūros) vietos atžvilgiu.

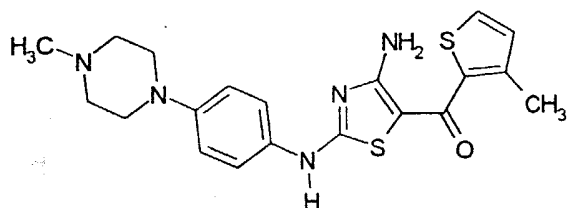
Pavyzdžiui, tinkamiausių R^2 grupių pavyzdžiais yra orto-pakeistas aromatinis žiedas, toks kaip o-pakeistas fenilas arba tienilas, arba 1,2-pakeistas cikloalkilo arba cikloalkenilo žiedas, toks kaip 2-pakeistas ciklopent-1-enilas. Ypatingai tinkamų R^2 liekanų pavyzdžiais yra pakeistas arba nepakeistas: o-halogenfenilas (pvz. o-fluorfenilas, o-chlorfenilas, o-jodfenilas arba o-bromfenilas), o-nitrofenilas, o-aminofenilas, o- C_{1-6} -alkilfenilas, o- C_{1-6} -alkoksifenilas (pvz., o-metoksifenilas arba o-etoksifenilas), o- C_{1-6} -alkoksibenzotiofenilas, o-metiltiofenilas, benzonitrilas ir karboksibenzilas. Ypatingai tinkamų R^2 liekanų pavyzdžiais taip pat yra orto-dipakeisti arilai, pavyzdžiui, 2,6-dihalogenfenilas (pvz., 2,6-difluorfenilas) ir 2-halogen-6-trifluormetilfenilas (pvz., 2-fluor-6-trifluormetilfenilas). Netikėtai buvo rasta, kad I formulės junginiai, kuriuose R^2 yra 1,2-pakeistas ciklinis žiedas, kuriame gali būti vienas arba daugiau papildomų pakaitų, toks kaip orto-pakeistas arilas, turintis kitą pakaitą para-padėtyje, yra labai stiprūs CDK inhibitoriai.

Ypatingai tinkami (I) formulės junginiai yra:

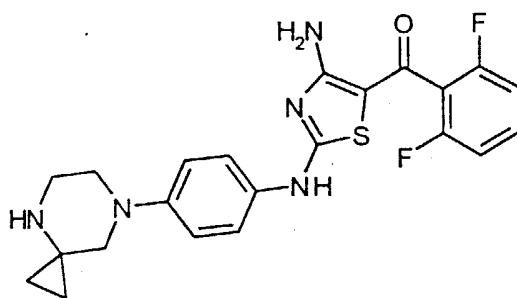




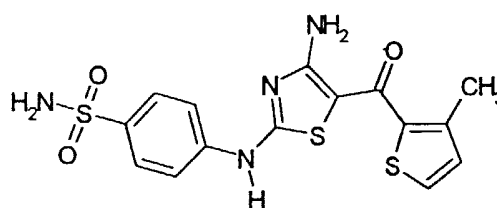
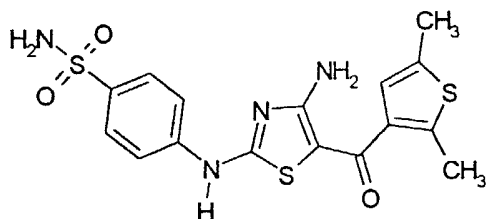
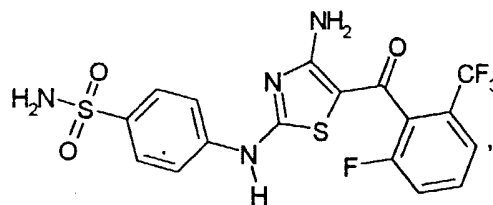
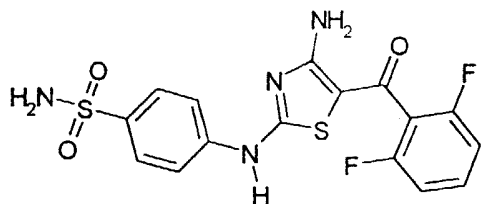
ir



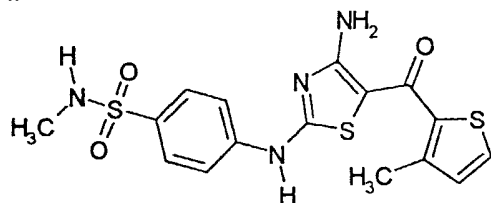
Kitas tinkamas I formulės junginys yra:



Kiti ypatingai tinkami (I) formulės junginiai yra:



ir



Šio išradimo farmacinėse kompozicijose kaip veiklusis ingredientas gali būti (atskirai arba kaip priedas prie I formulės junginio) I formulės junginio farmaciškai priimtina druska arba provaistas, arba tokio junginio,

arba druskos farmaciškai veiklus metabolitas. Tokie junginiai, druskos, provaistai ir metabolitai čia kartais bendrai vadinami "ląstelės ciklą kontroliuojančiais agentais".

Šio išradimo kompozicijos inhibuoja CDK/ciklino kompleksų, kaip antai ląstelės ciklo G_0 ir G_1 stadijose aktyvių kompleksų, pvz., CDK2, CDK4 ir/arba CDK6 kompleksų, kinazinį aktyvumą. Tinkamiausiose šio išradimo kompozicijose yra ląstelės ciklą kontroliuojančių agentų, turinčių CDK4 arba CDK4/D-tipo ciklino komplekso inhibavimo konstantą maždaug $1\ \mu\text{M}$ arba mažesnę, geriau - apie $500\ \text{nM}$ arba mažesnę, dar geriau - apie $200\ \text{nM}$ arba mažesnę ir visų geriausia - apie $100\ \text{nM}$ arba mažesnę. Ypatingai tinkami išradimo junginiai yra tie, kurie turi CDK4/ciklino D3 inhibavimo konstantą (K_i CDK4/D3) maždaug $100\ \text{nM}$ arba mažesnę. Kitose tinkamiausiose išradimo kompozicijose yra ląstelės ciklą kontroliuojančių agentų, turinčių CDK2 arba CDK2/E-tipo ciklino komplekso inhibavimo konstantą maždaug $1\ \mu\text{M}$ arba mažesnę, geriau - apie $500\ \text{nM}$ arba mažesnę, dar geriau - apie $200\ \text{nM}$ arba mažesnę ir visų geriausia - apie $100\ \text{nM}$ arba mažesnę.

Kai kurie (I) formulės junginiai gali egzistuoti įvairių stereoizomerinių arba tautomerinių formų pavidalu. Šis išradimas apima visus tokius CDK inhibuojančius junginius, įskaitant veiklius junginius iš esmės gryną enantiomerų formos, raceminius mišinius ir tautomerus.

Terminas "farmaciškai priimtinas" reiškia farmakologiškai priimtina ir iš esmės netoksišką subjektui, kuris vartoja ląstelės ciklą kontroliuojantį agentą.

Farmaciškai priimtiniomis druskomis yra įprastos adityvinės druskos su rūgštimis arba su bazėmis, gautos iš tinkamų netoksiškų organinių arba neorganinių rūgščių arba neorganinių bazių. Adityvinių druskų su rūgštimis pavyzdžiais yra druskos, gautos iš neorganinių rūgščių, kaip antai vandenilio chlorido rūgšties, vandenilio bromido rūgšties, vandenilio jodido rūgšties, sulfato rūgšties, sulfamo rūgšties, fosfato rūgšties ir nitrato rūgšties, ir druskos, gautos iš organinių rūgščių, kaip antai p-toluensulfonrūgšties, metansulfonrūgšties, etandisulfonrūgšties, izetiono rūgšties, oksalo rūgšties, p-bromfenilsulfonrūgšties, karbonato rūgšties, gintaro rūgšties, citrinos rūgšties, benzenkarboksirūgšties, 2-acetoksibenzenkarboksirūgšties, acto

rūgštis, fenilacto rūgštis, propiono rūgštis, glikolio rūgštis, stearino rūgštis, pieno rūgštis, obuolių rūgštis, vyno rūgštis, askorbo rūgštis, maleino rūgštis, hidroksimaleino rūgštis, glutamo rūgštis, salicilo rūgštis, sulfanilo rūgštis ir fumaro rūgštis. Adityvinių druskų su bazėmis pavyzdžiais yra druskos, gautos iš amonio hidroksidų (pvz. ketvirtinio amonio hidroksido, kaip antai tetrametilamonio hidroksido), druskos, gautos iš neorganinių bazių, kaip antai šarminių ir žemės šarminių metalų (pvz., natrio, kalio, ličio, kalcio arba magnio) hidroksidų, ir druskos, gautos iš organinių bazių, kaip antai karbonatų, rūgščiųjų karbonatų, aminių, benzilaminių, piperidinių ir pirolidinių.

Terminas "provaistas" reiškia I formulės junginio (arba jo druskos) metabolinį pirmtaką, kuris yra farmaciškai priimtinas. Provaistas gali būti neaktyvus kai jį priima subjektas, bet *in vivo* jis pavirsta veikliu I formulės junginiu. Terminas "aktyvus metabolitas" reiškia I formulės junginio metabolinį produktą, kuris yra farmaciškai priimtinas ir efektyvus. I formulės junginių provaistai ir aktyvūs metabolitai gali būti nustatomi naudojant specialistams žinomas metodikas.

Ląstelės ciklą kontroliuojantys šio išradimo agentai yra tinkami kaip vaistai gydyti žinduolių, ypačiai žmonių, proliferaciniams sutrikimams, pasižymintiems nepageidaujama endogeninio audinio proliferacija. (I) formulės junginiai gali būti naudojami gydyti subjektams, turintiems sutrikimą, susijusį su perdėta ląstelių proliferacija, pvz. vėžiniams susirgimams, psoriazei, imunologiniams sutrikimams, susijusiems su nepageidaujama leukocitų proliferacija, ir restenozei bei kitiems lygiųjų raumenų sutrikimams. Be to, tokie junginiai gali būti naudojami pomiozinių audinių ir/arba ląstelių diferenciacijai sulaukyti.

Šio išradimo farmacinės kompozicijos arba preparatai susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir efektyvaus kiekio bent vieno iš ląstelės ciklą kontroliuojančių agentų. Terminas "efektyvus kiekis" reiškia kiekį, kuris pastebimai inhibuoja proliferaciją ir/arba užkerta kelią eukariotinės ląstelės, pvz. žinduolio, vabzdžio, augalo arba grybo ląstelės, dediferenciacijai, ir yra

veiksmingas nurodytam tikslui pasiekti., pvz. konkrečiam terapiniam gydymui.

Konkreči ląstelės ciklą kontroliuojančio agento dozė, skiriama norint gauti terapinį arba inhibicinį efektą, žinoma, gali būti nustatyta specialistams žinomu būdu pagal konkrečias to atvejo aplinkybes, įskaitant, pvz., konkretų skiriamą agentą, vartojimo būdą, norimą gydyti būklę ir gydomąjį subjektą arba šeiminingą. Bendra ląstelės ciklą kontroliuojančio agento dienos pavyzdinė dozė, kuri gali būti skiriama kaip vienkartinė arba kaip kelios dozės, yra nuo maždaug 0,01 mg/kg kūno masės iki maždaug 50 mg/kg kūno masės.

Ląstelės ciklą kontroliuojantys šio išradimo agentai gali būti vartojami įvairiais tinkamais būdais, tokiais kaip peroralinis, rektalinis, transderminis, poodinis, intraveninis, intraraumeninis arba intranazalinis. Prieš vartojimą geriausia ląstelės ciklą kontroliuojančius agentus paruošti kaip kompozicijas, tinkamas norimam vartojimo būdai.

Šio išradimo farmacinės kompozicijos arba preparatai susideda iš efektyvaus kiekio ląstelės ciklą kontroliuojančio agento ir farmaciškai tinkamo nešiklio, kaip antai šio agento skiediklio arba pagalbinės medžiagos. Jeigu nešiklis tarnauja kaip skiediklis, jis gali būti kietas, pusiau kietas arba skystas medžiaga, veikianti kaip tirpiklis, pagalbinė medžiaga arba terpė veikliajam ingredientui(ams). Šio išradimo kompozicijos gali būti pagaminamos sumaišant veiklųjį ingredientą(us) su nešikliu arba praskiedžiant jį nešikliu, arba įdedant arba įkapsuliuojant jį nešiklyje, kuris gali būti kapsulės, krakmolinės kapsulės, popierinio konteinerio ir pan. formos. Ingredientų pavyzdžiais, apart vieno arba daugiau ląstelės ciklą kontroliuojančių agentų ir bet kokio kito veikliojo ingrediento, yra Avicel (mikrokristalinė celiuliozė), krakmolas, laktozė, kalcio sulfato dihidratas, terra alba, cukrus, talkas, želatina, agaras, pektinas, gumiarabikas, magnio stearatas, stearino rūgštis, žemės riešutų aliejus, alyvų aliejus, glicerilmonostearatas, Tween 80 (polisorbatas 80), 1,3-butandiolis, kakao sviestas, bičių vaškas, polietilenglikolis, propilenglikolis, sorbitano monostearatas, polisorbatas 60,

2-oktildodekanolis, benzilo alkoholis, glicinas, sorbo rūgštis, kalio sorbatas, dinatrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas ir vanduo.

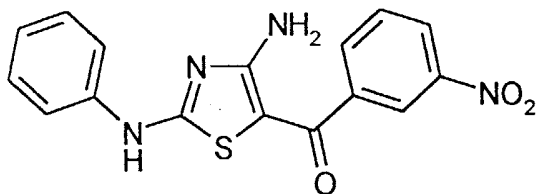
Kompozicijos gali būti pagaminamos įvairiausių formų, tinkančių norimam vartojimo būdui. Pavyzdžiui, farmacinės kompozicijos gali būti pagaminamos įvairiausių tipų tablečių, piliulių, miltelių, elektros, suspensijų, emulsijų, tirpalų, sirupų, aerozolių (tiek kietų, tiek ir skystoje terpėje), tepalų (pvz. turinčių iki 10 masės % ląstelės ciklą kontroliuojančio agento), minkšto gelio arba kieto gelio kapsulių, žvakučių, sterilių tirpalų injekcijoms, sterilių įpakuotų miltelių ir pan. formos.

Į šio išradimo farmacinės kompozicijas įeina ląstelės ciklą kontroliuojantis agentas ir, esant reikalui, vienas arba daugiau kitų veikliųjų ingredientų, tokių kaip žinomas priešproliferacinis agentas, kuris yra suderinamas su ląstelės ciklą kontroliuojančiu agentu ir yra tinkamas norimai gydyti indikacijai. Tinkamiausiame įgyvendinimo variante į šio išradimo kompoziciją kaip veiklusis ingredientas įeina I formulės ląstelės ciklą kontroliuojančio agento efektyvus kiekis.

Šio išradimo junginiai gali būti pagaminami būdais, analogiškais aprašytiems toliau; pavyzdžių pažymėjimui panaudojami raidžių priešdėlius (t.y. A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M ir N), žymintys bendras sintezės schemas.

PAVYZDŽIAI

A(1) pavyzdys: (4-Amino-2-fenilaminotiazol-5-il)-(3-nitrofenil)metanonas



Pagal Gewald et al., *J. Prakt. Chem.*, vol. 35 (1967), pp. 97-104 metodiką natriis (188 mg, 8,20 mmol) atsargiai ištirpinamas metanolyje (9 ml) 0 °C temperatūroje ir leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Gautas tirpalas dalimis supilamas į cianamido (345 mg, 8,20 mmol) ir

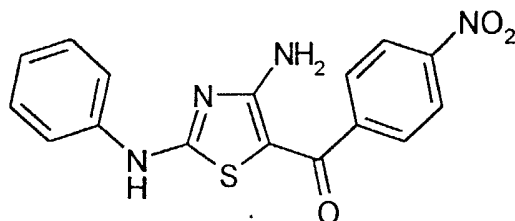
fenilizotiocianato (0,98 ml, 8,2 mmol) mišinį; pilant išsiskiria šiluma. Pridedama 2-brom-3'-nitroacetofenono (2,00 g, 8,2 mmol), ir gautas mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Šis mišinys praskiedžiamas vandeniu (150 ml). Geltonai ruda kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama vandeniu ir nedideliu kiekiu eterio, džiovinama vakuume ir perkristalinus iš etanolio gaunama 2,17 g (52 % išeiga) norimo junginio tamsiai rudų kristalų pavidalu; lyd. temp. 186-187 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,95 (1H, s), 8,44 (1H, t, $J=1,9$ Hz); 8,54-8,22 (2H, pl.s), 8,34 (1H, ddd, $J = 8,2, 1,9, 0,9$ Hz), 8,12 (1H, ddd, $J = 8,2, 1,9, 0,9$ Hz), 7,78 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,36 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,09 (1H, t, $J = 7,8$ Hz).

ESIMS (MH^+): 341.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{EtOH}$: C 55,94; H 4,70; N 14,50; S 8,30. Rasta: C 55,96; H 4,73; N 14,40; S 8,29.

A(2) pavyzdys: (4-Amino-2-fenilaminotiazol-5-il)-(4-nitrofenil)metanonas



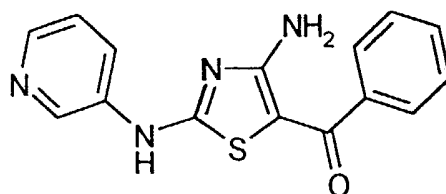
Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, analogišką aprašytai A(1) pavyzdyje. Po perkristalinimo iš etanolio fenilizotiocianatas ir 2-brom-4'-nitroacetofenonas davė 3,06 g (55 % išeiga) raudonai rudų kristalų; lyd. temp. 162-164 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,91 (1H, s), 8,38 (2H, pl.s); 8,30 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,90 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,59 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,36 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 7,5$ Hz).

FABMS (MH^+): 341.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C 56,46; H 3,55; N 16,46; S 9,42. Rasta: C 56,54; H 3,54; N 16,52; S 9,42.

A(3) pavyzdys: [4-Amino-2-(piridin-3-ilamino)tiazol-5-il]fenilmetanonas



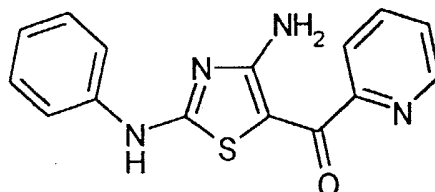
Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, analogišką aprašytai A(1) pavyzdyje. Po perkristalinimo iš etanolio piridin-3-ilizotiocianatas ir fenacilchloridas davė 4,1 g (75 % išeiga) geltonų kristalų; lyd. temp. 227-229 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 10,95 (1H, s), 8,82 (1H, d, J = 2,5 Hz); 8,28 (1H, dd, J = 4,7, 1,2 Hz), 8,23 (2H, pl.s), 8,12 (1H, ddd, J = 8,4, 2,8, 1,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,54-7,44 (3H, m), 7,39 (1H, dd, J = 7,4, 4,7 Hz).

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal C₁₅H₁₃N₄OS (MH⁺): 297,0810. Rasta: 297,0815.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₅H₁₂N₄OS · EtOH: C 59,63; H 5,30; N 16,36; S 9,36. Rasta: C 59,62; H 5,32; N 16,43; S 9,41.

A(4) pavyzdys: (4-Amino-2-fenilamino)thiazol-5-il]piridin-2-ilmetanonas



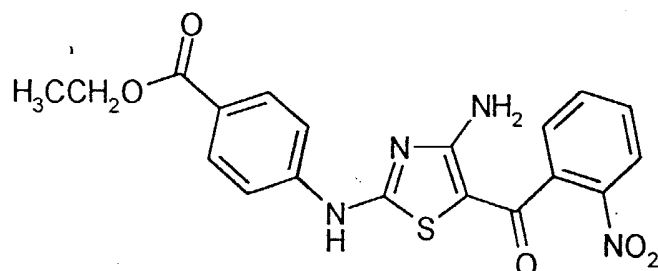
Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, analogišką aprašytai A(1) pavyzdyje. Fenilizotiocianatas ir 2-(2-bromacetil)piridinas (žr. Menasse et al., *Helv. Chim. Acta*, vol.38 (1955), pp. 1289-1291; Imuta et al., *J. Org. Chem.*, vol.45 (1980), pp. 3352-3355), perkristalinus iš 95 % etanolio, davė 510 mg (71 % išeiga) rudų adatų pavidalo kristalų; lyd. temp. 181,5-183 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 10,75 (1H, s), 8,92 (1H, pl.s), 8,66 (1H, ddd, J = 5,1, 1,8, 1,2 Hz), 8,22 (1H, pl.s), 8,13 (1H, dt, J = 7,5, 1,2 Hz), 8,01 (1H, dt, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,69 (2H, dd, J = 7,5, 1,2 Hz), 7,54 (1H, ddd, J = 7,5, 5,1, 1,2 Hz), 7,07 (1H, dt, J = 7,5, 1,2 Hz).

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal C₁₅H₁₃N₄OS (MH⁺): 297,0810. Rasta: 297,0818.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{15}H_{12}N_4OS \cdot H_2O$: C 57,31; H 4,49; N 17,82; S 10,20. Rasta: C 57,31; H 4,46; N 17,80; S 10,14.

A(5) pavyzdys: Etilo 4-[4-amino-5-(2-nitrobenzoi)ltiazol-2-ilamino]-benzoatas



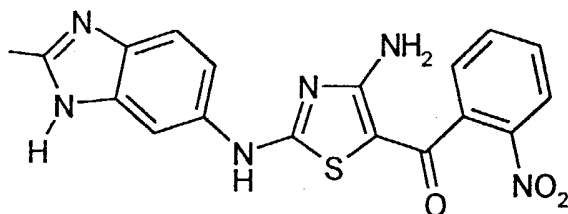
Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, analogišką aprašytai A(1) pavyzdyje. 4-Karboetoksifenilizotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas po perkristalinimo iš etanolio davė 1,2 g (59 % išeiga) geltonų kristalinių miltelių; lyd. temp. 262-265 °C.

1H BMR (DMSO- d_6): δ 11,08 (1H, s), 8,12 (2H, pl.s); 8,08 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,93 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,82 (1H, dt, $J = 7,2, 1,2$ Hz), 7,77-7,66 (3H, m), 7,73 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 4,28 (2H, kv, $J = 7,2$ Hz), 1,30 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

ESIMS (MH^+): 413.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{19}H_{18}N_4O_3S$: C 55,33; H 3,91; N 13,58; S 7,77. Rasta: C 55,22; H 3,86; N 13,48; S 7,67.

A(6) pavyzdys: [4-Amino-2-(2-metil-1H-benzimidazol-6-ilamino)ltiazol-5-il]-(2-nitrofenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, analogišką aprašytai A(1) pavyzdyje. Po perkristalinimo iš etanolio 6-izotiocianato-2-metil-1H-benzimidazolas (žr. Galley et al., German Patent Publication DE 2259220

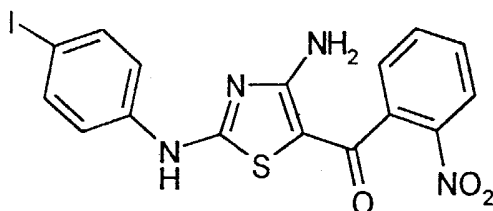
(1973); C.A. No. 478781 (1973)) ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas davė 1,2 g (62 % išeiga) rudų kristalų; lyd. temp. 190,0-192,5 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 12,20 (1H, pl.s), 10,76 (1H, s), 8,10-8,76 (3H, m); 7,76 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,70-7,58 (3H, m), 7,40 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,13 (2H, dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 2,44 (3H, s).

FABMS (MH^+): 395.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 52,42; H 3,91; N 20,38; S 7,77. Rasta: C 52,29; H 3,89; N 20,31; S 7,86.

A(7) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-jodfenilamino)thiazol-5-il]-(2-nitrofenil)-metanonas



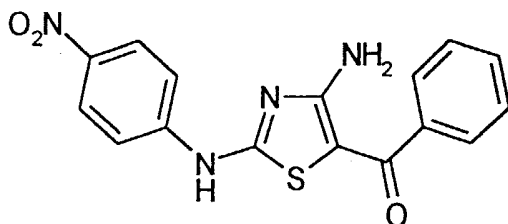
Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, analogišką aprašytai A(1) pavyzdyje. 4-Jodfenilizotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas davė 7,9 g (88 % išeiga) raudonai oranžinių miltelių; lyd. temp. 182-184 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,89 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 7,80 (1H, dd, $J = 8,7, 6,2$ Hz), 7,72-7,62 (4H, m), 7,41 (2H, d, $J = 8,7$ Hz).

FABMS (MH^+): 467.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_3\text{SI}$: C 41,21; H 2,39; N 12,02; S 6,88, I 27,22. Rasta: C 41,34; H 2,46; N 12,07; S 7,02; I 27,35.

A(8) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-nitrofenilamino)thiazol-5-il]fenilmetanonas



Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, analogišką aprašytai A(1) pavyzdyje. 4-Nitrofenilizotiocianatas ir fenacilchloridas davė 2,5 g (60 % išeiga) kietos medžiagos; lyd. temp. 280,0-281,5 °C.

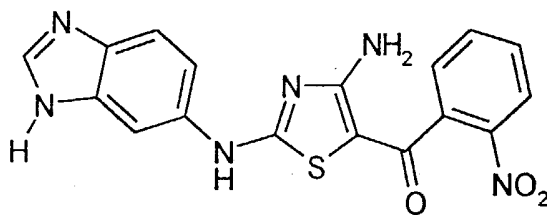
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 11,38 (1H, s), 8,30-8,18 (2H, pl.s), 8,23 (2H, d, J = 9,3 Hz); 7,87 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,69 (2H, dd, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,56-7,44 (3H, m).

FABMS (MH⁺): 341.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₆H₁₂N₄O₃S: C 56,46; H 3,55; N 16,46; S 9,42.

Rasta: C 56,40; H 3,49; N 16,40; S 9,41.

A(9) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(2-nitrofenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, analogišką aprašytai A(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol.24 (1990), pp. 818-822) ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas, po perkristalinimo iš etanolio/metanolio, davė 1,5 g (83 % išeiga) raudonai rudų amorfinių miltelių; lyd. temp. 249-255 °C.

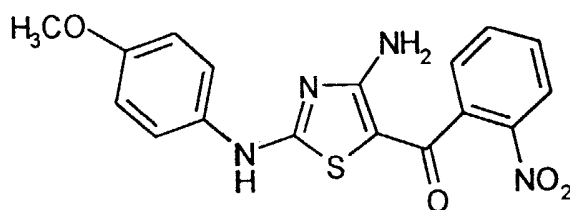
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 12,50 (1H, pl.s), 10,84 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,60 (2H, pl.s), 8,03 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,88-7,78 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,66 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,7 Hz).

FABMS (MH⁺): 381.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₇H₁₂N₆O₃S: C 53,68; H 3,18; N 22,09; S 8,43.

Rasta: C 53,69; H 3,14; N 21,99; S 8,39.

A(10) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-metoksifenilamino)thiazol-5-il]-(2-nitrofenil)-metanonas



Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, analogišką aprašytai A(1) pavyzdyje. 4-Metoksifenilizotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas, po perkristalinimo iš vandeninio etanolio, davė 562 mg (43 % išeiga) raudonai rudų kristalų; lyd. temp. 185-188 °C.

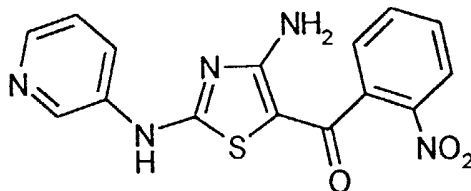
^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,65 (1H, s), 8,25 (2H, pl.s), 8,20 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,77 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,92 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,72 (3H, s).

FABMS ($M + \text{Na}^+$): 393.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C 55,13; H 3,81; N 15,13; S 8,66.

Rasta: C 55,08; H 3,83; N 15,11; S 8,56.

A(11) pavyzdys: [4-Amino-2-(piridin-3-ilamino)thiazol-5-il]-(2-nitrofenil)-metanonas



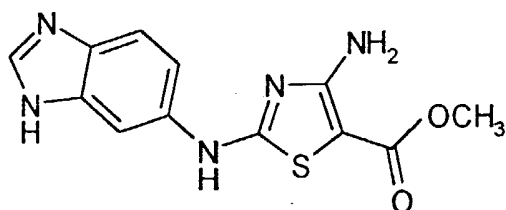
Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, analogišką aprašytai A(1) pavyzdyje. Piridin-3-izotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas, po chromatografijos per kolonėlę, eliuuojant 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 , davė 750 mg (42 % išeiga) geltonos kietos medžiagos; lyd. temp. 143,5-146,0 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,95 (1H, pl.s), 8,62 (1H, s), 8,19 (1H, dd, $J = 4,7, 1,3$ Hz), 8,08-7,86 (4H, m), 7,76 (1H, td, $J = 8,3, 0,9$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 8,4, 1,3$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 8,4, 4,7$ Hz).

FABMS (MH^+): 342.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,4 \text{ EtOH}$: C 51,46; H 3,94; N 18,99; S 8,69. Rasta: C 51,86; H 3,88; N 19,24; S 8,88.

A(12) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-karboksirūgšties metilo esteris



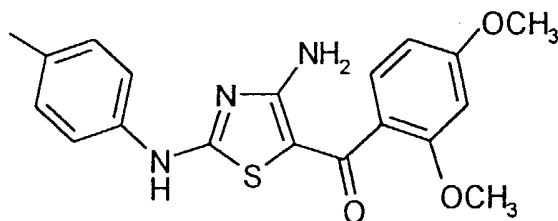
Šis junginys buvo pagamintas pagrindinai pagal metodiką, aprašytą A(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol.24 (1990), pp. 818-822) ir metilbromacetatas 63 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 266-267 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 12,37 (1H, pl.s), 10,52 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,23 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 6,89 (2H, pl.s), 3,62 (3H, s).

FABMS (MH⁺): 250.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₁H₁₁N₃O₂S · 0,15 EtOH: C 49,87; H 4,05; N 23,64; S 10,82. Rasta: C 49,94; H 3,94; N 23,41; S 10,79.

A(13) pavyzdys: [4-Amino-2-(p-toluilamino)thiazol-5-il]-(2,4-dimetoksifenil)-metanonas



Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, panašią į aprašytą A(1) pavyzdyje. p-Toluilizotiocianatas ir 2-brom-2',4'-dimetoksiacetofenonas, po perkristalinimo iš MeOH/CHCl₃, davė 78 mg (24 % išeiga) geltonos kietos medžiagos; lyd. temp. 215-216 °C.

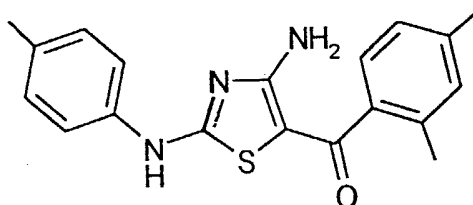
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 10,51 (1H, s), 7,88 (2H, pl.s), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz); 7,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 3,74 (3H, s), 2,24 (3H, s).

IR (KBr): 3279, 2959, 1606, 1515, 1432, 1306, 1284, 1209, 1157, 1124, 1032 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 61,77; H 5,18; N 11,37; S 8,68.

Rasta: C 61,69; H 5,16; N 11,33; S 8,79.

A(14) pavyzdys: [4-Amino-2-(p-toluilamino)thiazol-5-il]-(2,4-dimetilfenil)-metanonas



Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, panašią į aprašytą A(1) pavyzdyje. p-Toluilizotiocianatas ir 2-brom-2',4'-dimetilacetofenonas, po perkristalinimo iš MeOH/ CHCl_3 , davė 65 mg (33 % išeiga) geltonų kristalų; lyd. temp. 220-221 $^{\circ}\text{C}$.

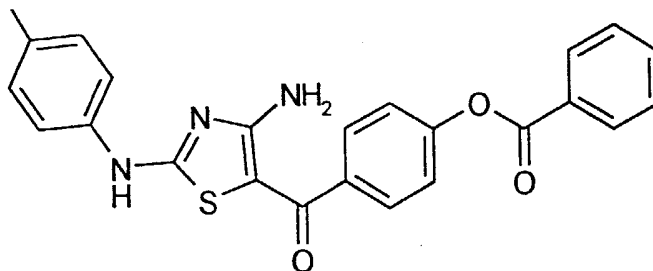
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,58 (1H, s), 7,99 (2H, pl.s), 7,39 (2H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,17 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,04 (1H, s), 7,00 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 2,73 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,22 (3H, s).

IR (KBr): 3266, 2921, 1612, 1598, 1546, 1518, 1431 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$: C 67,63; H 5,68; N 12,45; S 9,50.

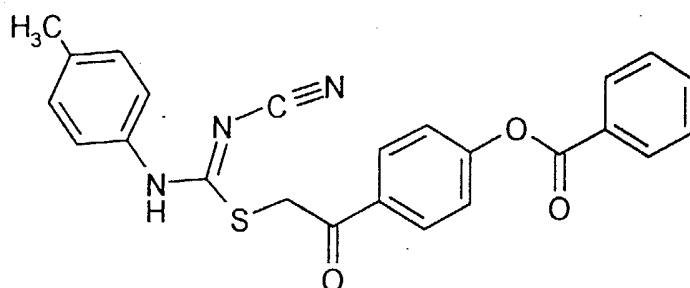
Rasta: C 67,70; H 5,73; N 12,47; S 8,62.

B pavyzdys: [4-Amino-2-(p-toluilamino)thiazol-5-karbonil]fenilbenzoatas



Pirmiausia pagal Gewald et al., *J. Prakt. Chem.*, vol.35 (1967), pp.97-104 aprašytą metodiką buvo pagamintas tarpinis junginys - S-(4-benzoiloksifenilacetil)-N'-ciano-N''-p-toluilizotioikarbamidas. Natris (6,7 mg,

0,29 mmol) atsargiai ištirpinamas metanolyje (0,5 ml) ir leidžiama atšalti iki kambario temperatūros. Į gautą tirpalą pridedama p-toluilizocianato (43 mg, 0,29 mmol) ir cianamido (12 mg, 0,29 mmol). Po 1 valandos pridedama 4-bromacetilfenilbenzoato (92 mg, 0,29 mmol), ir gautas mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Šis mišinys praskiedžiamas vandeniu (10 ml). Geltonai ruda kieta medžiaga nufiltruojama, perplaunama vandeniu ir nedideliu kiekiu eterio, džiovinama vakuume ir perkristalinus iš etanolio/ CHCl_3 gaunama 63 mg (51 % išeiga) pradinio S-(4-benzoiloksifenilacetil)-N'-ciano-N''-p-toluilizotiokarbamido (baltos adatos):



^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,10-8,04 (2H, m), 7,72 (1H, ddd, $J = 7,5, 1,8, 1,8$ Hz), 7,67-7,54 (4H, m), 7,20 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,03 (4H, dd, $J = 11,2, 8,7$ Hz), 4,10 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 3,77 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 2,19 (3H, s).

Iš šio tarpinio junginio norimas junginys buvo pagamintas taip. Negrynintas S-(4-benzoiloksifenilacetil)-N'-ciano-N''-p-toluilizotiokarbamidas (0,29 mmol) ir trietilaminas (101 μl , 0,73 mmol) etilacetate (1 ml) virinami su grįžtamu šaldytuvu 2 val., po to leidžiama atvėsti iki kambario temperatūros ir sukonzentruojama vakuume iki negrynos kietos medžiagos, kurią perkristalinus iš $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ kelis kartus, gaunama 67 mg (54 % išeiga) geltonų adatų; lyd. temp. 245-247 $^{\circ}\text{C}$.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,71 (1H, s), 8,34-8,11 (4H, m), 7,80-7,72 (3H, m), 7,66-7,57 (2H, m), 7,46 (2H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,38 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 2,26 (3H, s).

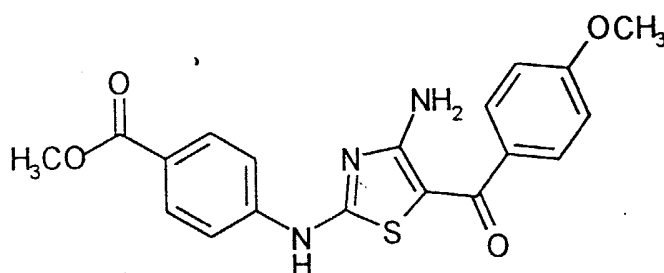
IR (KBr): 3451, 3332, 3026, 1732, 1597, 1522, 1444, 1264, 1206, 1164, 1062, 708 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCs}$ ($\text{M}+\text{Cs}^+$): 562,0201. Rasta: 562,0184.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{24}H_{19}N_3O_3S$: C 67,12; H 4,46; N 9,78; S 7,47.

Rasta: C 66,90; H 4,43; N 9,70; S 7,50.

**C(1) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(4-metoksibenzoil)thiazol-2-ilamino]-
benzenkarboksirūgšties metilo esteris**



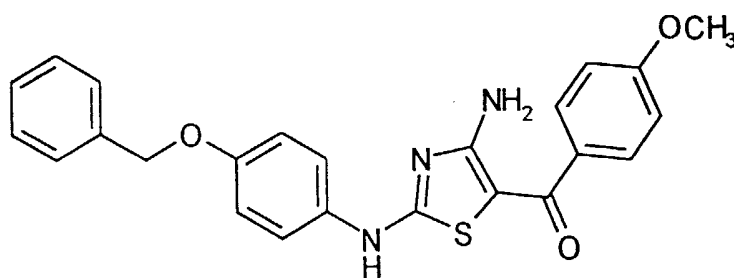
Į 4-metoksikarbonilfenilizotiocianato (82 mg, 0,5 mmol) ir cianamido (23 mg, 0,55 mmol) mišinį acetonitrile (5 ml) supilamas kalio tret-butoksido (61 mg, 0,55 mmol) tirpalas tret-butanolyje (5 ml). Palaikius 30 min. kambario temperatūroje, pridedama 2-brom-4'-metoksiacetofenono (115 mg, 0,5 mmol). Palaikius 2 val. kambario temperatūroje, reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu (50 ml). Produktas nufiltruojamas, perplaunamas vandeniu ir etilacetatu, ir išdžiovinus vakuume gaunama geltona kieta medžiaga; 172 mg (90 % išeiga).

1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,00 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,84 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,72 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 3,90 (6H, s).

FABMS: (MH^+): 384.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{29}H_{17}N_3O_4S \cdot 0,5 H_2O$: C 57,36; H 4,71; N 10,56; S 8,06. Rasta: C 59,97; H 4,74; N 10,51; S 8,07.

C(2) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-benziloksifenilamino)thiazol-5-il]-(4-metoksifenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, panašią į aprašytą C(1) pavyzdyje. 4-Benziloksifenilizotiocianatas ir 2-brom-4'-metoksiacetofenonas 85 % išeiga davė geltonai rudą kietą medžiagą; lyd. temp. 222-224 °C.

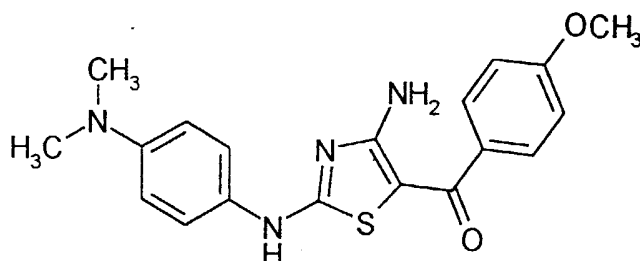
^1H BMR (DMSO- d_6): δ 7,70 (2H, d, $J = 8,2$ Hz); 7,58-7,34 (7H, m), 7,06 (4H, dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz), 5,18 (2H, s), 3,94 (3H, s).

FABMS (MH^+): 432.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 66,80; H 4,91; N 9,74; S 7,43.

Rasta: C 66,86; H 4,91; N 9,76; S 7,53.

C(3) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-dimetilaminofenilamino)thiazol-5-il]-(4-metoksifenil)metanonas



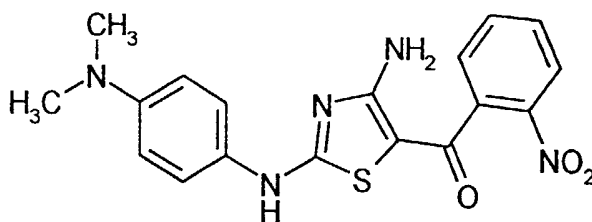
Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, panašią į aprašytą C(1) pavyzdyje iš 4-dimetilaminofenilizotiocianato ir 2-brom-4'-metoksiacetofenono; 85 % išeiga gautas geltonos kietos medžiagos pavidalo produktas; lyd. temp. 178-180 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 7,70 (2H, d, $J = 8,2$ Hz); 7,34 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,00 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,80 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,94 (3H, s), 2,94 (6H, s).

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C 61,94; H 5,47; N 15,21; S 8,70.

Rasta: C 62,22; H 5,48; N 15,03; S 8,58.

C(4) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-dimetilaminofenilamino)thiazol-5-il]-(2-nitrofenil)metanonas



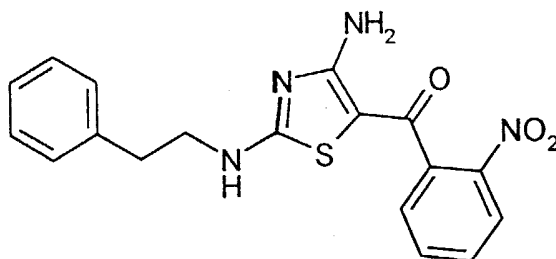
Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, panašią į aprašytą C(1) pavyzdyje. 4-Dimetilaminofenilizotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas 90 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. $>195^{\circ}\text{C}$ (skyla).

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,06 (2H, pl.s), 7,76 (2H, m), 7,27 (2H, pl.s), 6,74 (2H, d, $J = 9,0$ Hz); 3,38 (6H, s).

FABMS (MH^+): 384.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0,5 \text{ CH}_3\text{CN}$: C 56,49; H 4,62; N 19,07; S 7,94. Rasta: C 56,71; H 4,64; N 19,09; S 7,88.

C(5) pavyzdys: (4-Amino-2-fenetilaminotiazol-5-il)-(2-nitrofenil)metanonas



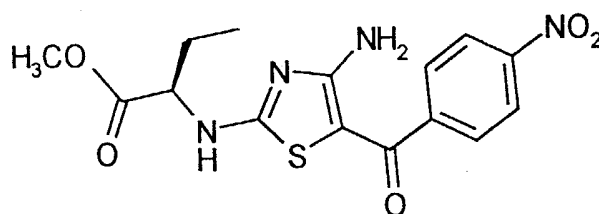
Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, panašią į aprašytą C(1) pavyzdyje. Fenetilizotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas 90 % išeiga davė amorfinę geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. $75,0-81,5^{\circ}\text{C}$ (skyla).

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,67 (1H, pl.s), 8,00 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,80 (2H, pl.s), 7,75 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,65 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 6,5$ Hz), 7,04-7,32 (5H, m), 3,50 (2H, pl.s), 2,82 (2H, t, $J = 7,2$ Hz).

FABMS (MH^+): 369.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{ C}_6\text{H}_{14}$: C 58,97; H 4,68; N 14,79; S 8,46. Rasta: C 58,97; H 4,78; N 14,54; S 8,37.

C(6) pavyzdys: Metilo 2(S)-[4-amino-5-(4-nitrobenzoil)thiazol-2-ilamino]-butiratas

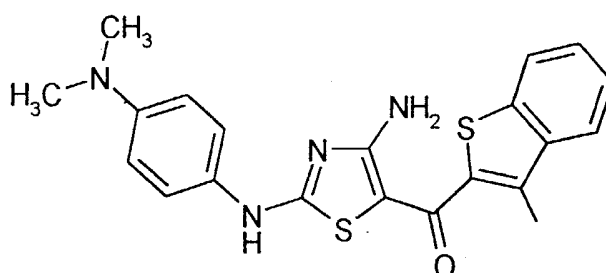


Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, panašią į aprašytą C(1) pavyzdyje. Metilo 2(S)-izotiocianatobutiratas ir 2-brom-4'-nitroacetofenonas 89 % išeiga davė raudonai rudą kietą medžiagą.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,28 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,86 (2H, $J = 8,2$ Hz), 3,94 (3H, s), 4,32 (1H, pl.s), 2,12 (1H, m), 1,88 (1H, m), 0,96 (3H, t, $J = 6,4$ Hz).

FABMS (MH^+): 365.

C(7) pavyzdys: [4-Amino-2-((4-dimetilaminofenil)amino)thiazol-5-il]-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)metanonas



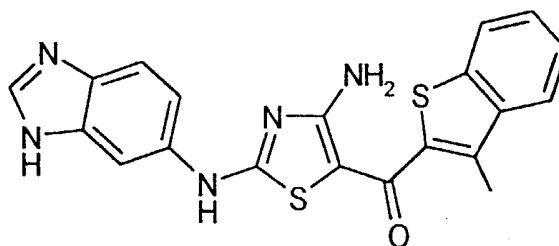
Šis junginys buvo pagamintas pagrindinai pagal C(1) pavyzdyje aprašytą metodiką. Dimetilaminofenilizotiocianatas ir 2-(2-bromacetil)-3-metilbenzo[b]tiofenas, po perkristalinimo iš etanolio davė 210 mg (92 % išeiga) geltonų miltelių; lyd. temp. 123-126 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,50 (1H, s), 8,20 (2H, pl.s), 7,96 (1H, ddd, $J = 5,0, 5,0, 1,9$ Hz), 7,82 (1H, ddd, $J = 4,1, 4,1, 1,7$ Hz), 7,44 (2H, ddd, $J = 9,0, 4,5, 4,5$ Hz), 7,26 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,69 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 2,84 (6H, s).

FABMS (MH^+): 409.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,5 \text{ MeOH}$: C 59,56; H 5,35; N 12,92; S 14,79. Rasta: C 59,87; H 5,39; N 12,86; S 14,69.

C(8) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)metanonas



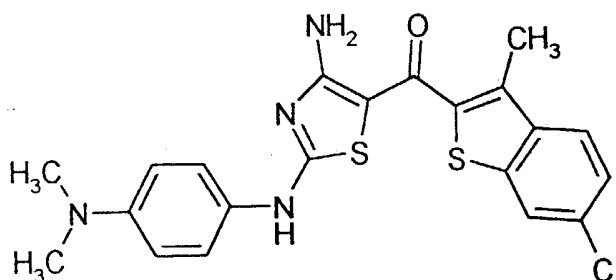
Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, panašią į aprašytą C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24, (1990), pp. 818-822) ir 2-brom-(2-bromacetil)-3-metilbenzo[b]tiofenas davė 160 mg (53 % išeiga) geltonus miltelius; lyd. temp. 235-240 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 12,50 (1H, s), 10,9 (1H, s), 8,28 (2H, pl.s), 8,19 (1H, s), 8,20-7,93 (1H, m), 7,93-8,00 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,50-7,40 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,7 Hz), 2,49 (3H, s).

FABMS (MH⁺): 406.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₂₀H₁₅N₅OS₂ · 0,5 H₂O: C 57,95; H 3,89; N 16,90; S 15,47. Rasta: C 57,98; H 3,88; N 17,06; S 15,55.

C(9) pavyzdys: [4-Amino-2-(5-chlor-3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilamino)thiazol-5-il]-(4-dimetilaminofenil)metanonas



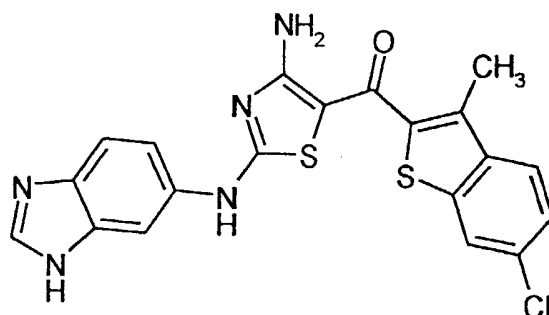
Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, panašią į aprašytą C(1) pavyzdyje. 4-Dimetilaminofenilizotiocianatas ir 2-brom-(2-bromacetil)-5-chlor-3-metilbenzo[b]tiofenas 54 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 265-268 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 10,60 (1H, s), 8,04 (2H, pl.s), 8,00 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,88 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,34-7,20 (2H, m), 6,68 (2H, d, J = 9,0 Hz), 2,85 (6H, s), 2,43 (3H, s).

FABMS (MH⁺): 443/445.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₂₁H₁₉N₄OS₂Cl: C 56,94; H 4,32; N 12,65; S 14,48; Cl 8,00. Rasta: C 56,82; H 4,39; N 12,42; S 14,42; Cl 8,17.

C(10) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-il)amino)thiazol-5-il]-(5-chlor-3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)metanonas



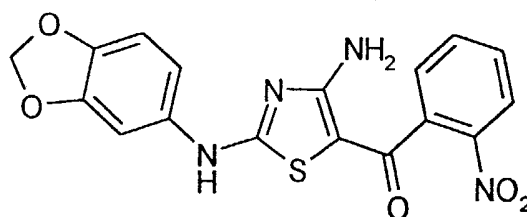
Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, panašią į aprašytą C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24, (1990), pp. 818-822) ir 2-(2-bromacetil)-5-chlor-3-metilbenzo[b]tiofenas 59 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 275-280 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 12,44 (1H, s), 10,86 (1H, s), 8,30 (2H, pl.s), 8,18 (1H, s), 8,02 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,86 (1H, pl.s), 7,55 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 2,46 (3H, s).

ESIMS (MH^+): 440/442.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{OS}_2\text{Cl} \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$: C 52,45; H 3,52; N 15,29; S 14,00; Cl 7,74. Rasta: C 52,61; H 3,60; N 15,15; S 14,12; Cl 7,81.

C(11) pavyzdys: [4-Amino-2-(benzo[1,3]dioksol-5-ilamino)thiazol-5-il]-(2-nitrofenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, analogišką aprašytai C(1) pavyzdyje. 3,4-Metilendioksifenilizotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas 73 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 200,0-202,5 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,69 (1H, s), 8,04 (2H, pl.s), 8,03 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,78 (1H, dd, $J = 7,8, 6,5$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 7,2, 6,5$ Hz), 7,63 (1H, d, $J =$

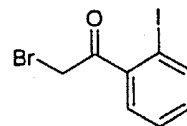
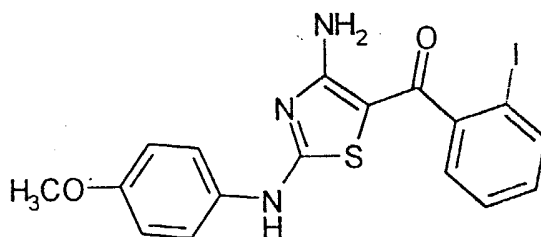
7,2 Hz), 7,28 (1H, s), 6,89 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,00 (2H, s).

FABMS (MH^+): 385.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{17}H_{12}N_4O_5S$: C 53,12; H 3,15; N 14,58; S 8,34.

Rasta: C 53,02; H 3,20; N 14,39; S 8,27.

C(12) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-metoksifenilamino)thiazol-5-il]-(2-jodfenil)-metanonas



2-Brom-2'-jodacetofenonas, kurio struktūrinė formulė pirmiausia buvo susintetintas tokiu būdu. Pagal King et al., *J. Org. Chem.*, vol. 29 (1964), pp. 3459-3461 metodiką, į 2'-jodacetofenono (3,54 g, 14,4 mmol) tirpalą EtOAc pridedama vario(II) bromido (6,34 g, 28,8 mmol), ir gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 90 minučių. Mišiniui leidžiama atvėsti, kieta medžiaga nufiltruojama ir perplaunama EtOAc. Filtratas sukonzentruojamas, ir gaunama 4,60 g (98 % išeiga) 2-brom-2'-jodacetofenono, kuris yra geltona alyva, atitinkanti anksčiau aprašytą medžiagą (Lutz et al., *J. Org. Chem.*, vol. 12 (1947), p. 617).

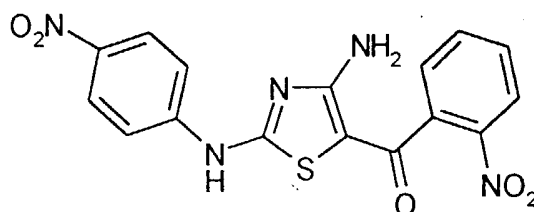
Po to galutinis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, analogišką aprašytai C(1) pavyzdyje. 4-Metoksifenilizotiocianatas ir 2-brom-2'-jodacetofenonas 71 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 187-190 °C.

1H BMR ($DMSO-d_6$): δ 10,56 (1H, s), 8,03 (2H, pl.s), 7,85 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,32-7,48 (3H, m), 7,29 (1H, dd, $J = 7,5, 1,6$ Hz), 7,12 (1H, td, $J = 7,5, 1,6$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,51 (3H, s).

FABMS (MH^+): 452.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{17}H_{14}N_3O_2S \cdot 0,05 C_6H_6 \cdot 0,2 EtOH$: C 45,78; H 3,36; N 9,05; S 6,90; I 27,33. Rasta: C 46,06; H 3,54; N 9,09; S 7,04; I 27,62.

C(13) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-nitrofenilamino)thiazol-5-il]-(2-nitrofenil)-metanonas



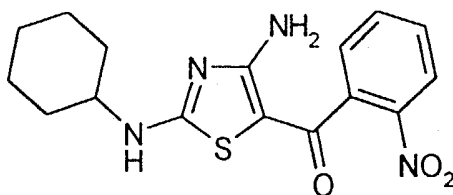
Šis junginys buvo pagamintas panašiu būdu, kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Nitrofenilizotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas 45 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 266,0- 268,2 °C.

1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,80 (1H, s), 8,23 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 8,15 (2H, pl.s), 8,08 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,84 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 7,83 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,75-7,66 (2H, m).

FABMS (MH^+): 386.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{16}H_{11}N_5O_5S$: C 49,87; H 2,88; N 18,17; S 8,32. Rasta: C 49,83; H 2,90; N 18,10; S 8,27.

C(14) pavyzdys: (4-Amino-2-cikloheksilamino)thiazol-5-il)-(2-nitrofenil)-metanonas



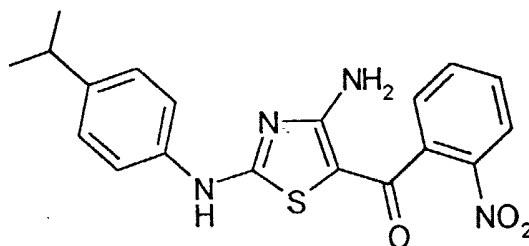
Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, analogišką aprašytai C(1) pavyzdyje. Cikloheksilizotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas 45 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 116-118 °C.

1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,62 (1H, pl.s), 8,00 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,97 (2H, pl.s), 7,75 (1H, dd, $J = 8,1, 7,5$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 8,1, 7,5$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 3,62 (1H, pl.s), 1,94-1,78 (2H, m), 1,73-1,60 (2H, m), 1,58-1,46 (1H, m), 1,32-1,02 (5H, m).

FABMS (MH^+): 347.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{16}H_{18}N_4O_3S \cdot 0,7 H_2O$: C 53,53; H 5,45; N 15,61; S 8,93. Rasta: C 53,79; H 5,24; N 15,44; S 8,93.

C(15) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-izopropilfenilamino)thiazol-5-il]-(2-nitrofenil)metanonas



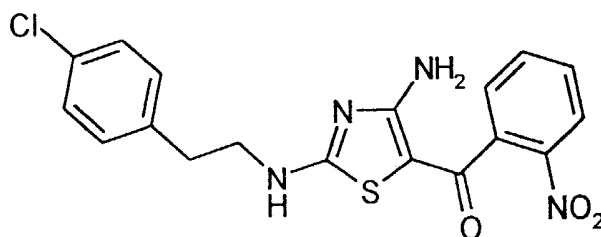
Šis junginys buvo pagamintas pagal metodiką, iš esmės analogišką aprašytai C(1) pavyzdyje. Izopropilizotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas 58 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 202,5-205,0 °C.

1H BMR ($DMSO-d_6$): δ 10,74 (1H, s), 8,05 (2H, pl.s), 8,03 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,78 (1H, dt, $J = 7,5, 1,3$ Hz), 7,71-7,60 (2H, m), 7,41 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 2,83 (1H, heptet., $J = 6,9$ Hz), 1,16 (6H, d, $J = 6,9$ Hz).

FABMS (MH^+): 383.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{19}H_{18}N_4O_3S$: C 59,67; H 4,74; N 14,65; S 8,38. Rasta: C 59,62; H 4,77; N 14,56; S 8,43.

C(16) pavyzdys: {4-Amino-2-[2-(4-chlorfenil)etilamino]thiazol-5-il]-(2-nitrofenil)metanonas



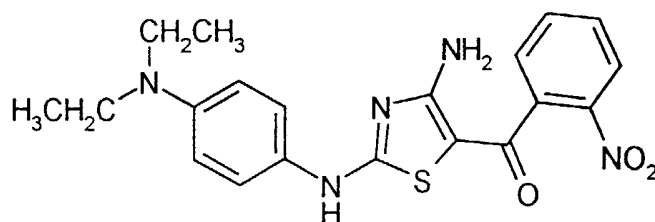
Šis junginys buvo pagamintas panašiu būdu, kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Chlorfenetilizotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas 61 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 117-120 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,74 (1H, pl.s), 8,00 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,95 (2H, pl.s), 7,75 (1H, td, $J = 7,5, 1,2$ Hz), 7,64 (2H, td, $J = 8,1, 1,6$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,60-3,35 (2H, m), 2,81 (2H, t, $J = 6,8$ Hz).

FABMS (MH^+): 403.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3\text{SCl} \cdot 0,5 \text{ EtOH}$: C 53,58; H 4,26; N 13,16; S 7,53; Cl 8,32. Rasta: C 53,63; H 4,33; N 13,22; S 7,47; Cl 8,45.

C(17) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-dietilaminofenilamino)thiazol-5-il]-(2-nitrofenil)metanonas



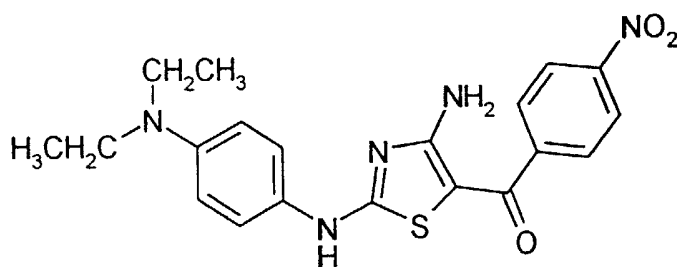
Šis junginys buvo pagamintas panašiu būdu, kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Dietilaminofenilizotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas 63 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 202,5-205,0 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,45 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,97 (2H, pl.s), 7,75 (1H, dd, $J = 8,1, 7,8$ Hz), 7,64 (2H, dd, $J = 8,1, 7,8$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,61 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,28 (4H, kv, $J = 7,2$ Hz), 1,05 (6H, t, $J = 7,2$ Hz).

FABMS (MH^+): 412.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: C 58,38; H 5,14; N 17,02; S 7,79. Rasta: C 58,28; H 5,20; N 16,77; S 7,94.

C(18) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-dietilaminofenilamino)thiazol-5-il]-(4-nitrofenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas analogišku būdu, kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Dietilaminofenilizotiocianatas ir 2-brom-4'-nitroacetofenonas 63 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 220-221 °C.

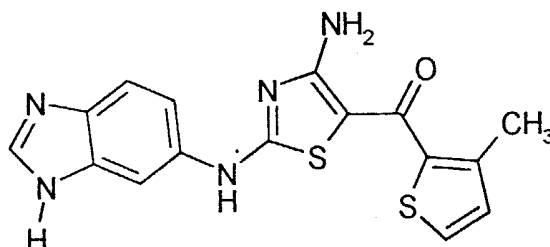
^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,51 (1H, s), 8,42 (2H, pl.s), 8,26 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 7,84 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,63 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,26 (4H, kv, $J = 6,8$ Hz), 1,05 (6H, t, $J = 6,8$ Hz).

FABMS (MH^+): 412.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: C 58,38; H 5,14; N 17,02; S 7,79.

Rasta: C 58,23; H 5,16; N 16,94; S 7,86.

C(19) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(3-metiltiofen-2-il)metanonas



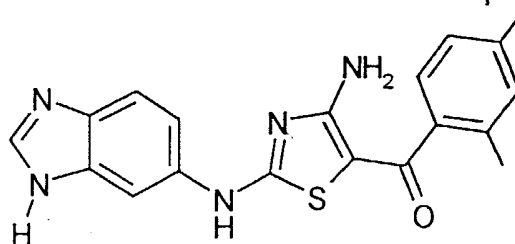
Šis junginys buvo pagamintas pagal iš esmės tokią pačią metodiką, kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24, (1990), pp. 818-822) ir 2-(2-bromacetil)-3-metiltiofenas (U.S. Patent No. 5,189,049; acetilbromintas vario(II) bromidu pagal King, et al., *J. Org. Chem.*, vol. 29 (1964), pp. 3459-3461; metodikos pavyzdys duotas C(19)) 67 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 285-287 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 12,60 (1H, pl.s), 10,78 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,17 (2H, pl.s), 7,93 (1H, s), 7,56 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz), 6,60 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 2,36 (3H, s).

FABMS (MH^+): 356.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{16}H_{13}N_5OS_2 \cdot 0,6 H_2O$: C 52,47; H 3,91; N 19,12; S 17,51. Rasta: C 52,50; H 3,90; N 19,10; S 17,71.

C(20) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(2,4-dimetilfenil)metanonas



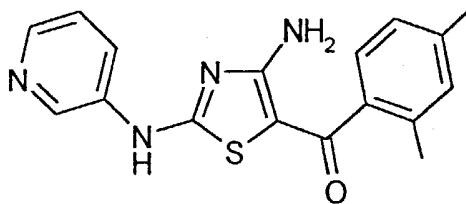
Šis junginys buvo pagamintas panašiu būdu, kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990), pp. 818-822) ir 2-brom-2',4'-dimetilacetofenonas 77 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 290-292 °C.

1H BMR ($DMSO-d_6$): δ 12,43 (1H, pl.s), 10,65 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,00 (2H, pl.s), 7,80 (1H, s), 7,54 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,03 (1H, s), 6,99 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 2,26 (3H, s), 2,22 (3H, s).

FABMS (MH^+): 364.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{19}H_{17}N_5OS$: C 62,79; H 4,71; N 19,27; S 8,82. Rasta: C 62,50; H 4,78; N 19,22; S 8,72.

C(21) pavyzdys: [4-Amino-2-(piridin-3-ilamino)thiazol-5-il]-(2,4-dimetilfenil)-metanonas

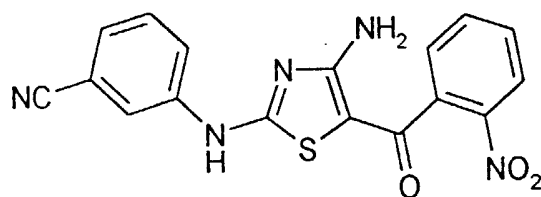


Šis junginys buvo pagamintas panašiu būdu, kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 3-Piridilizotiocianatas ir 2-brom-2',4'-dimetilacetofenonas 63 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 200-202 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,82 (1H, s), 8,76 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 8,4, 4,1$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,06 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 2,28 (3H, s), 2,23 (3H, s).
FABMS (MH^+): 325.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$: C 62,94; H 4,97; N 17,27; S 9,88.
Rasta: C 62,86; H 5,03; N 17,17; S 9,95.

C(22) pavyzdys: 3-[4-Amino-5-(2-cianobenzoil)thiazol-2-ilamino]-benzonitrilas



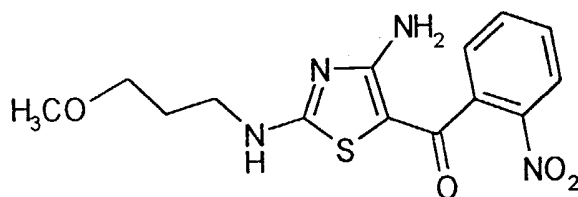
Šis junginys buvo pagamintas panašiu būdu, kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 3-Cianofenilizotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas 94 % išeiga davė oranžinę kietą medžiagą; lyd. temp. 235-236 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,26 (1H, pl.s), 8,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,8 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,74-7,64 (3H, m), 7,58-7,48 (2H, m).

IR (KBr): 3460, 3307, 3271, 3083, 2214, 1625, 1601, 1525 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: C 55,80; H 3,03; N 19,17; S 8,78.
Rasta: C 55,70; H 3,05; N 19,01; S 8,73.

C(22) pavyzdys: [4-Amino-2-(3-metoksipropilamino)thiazol-5-il]-(2-nitrofenil)metanonas

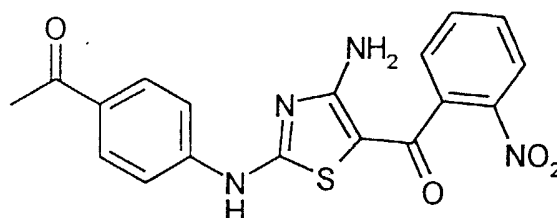


Šis junginys buvo pagamintas analogiškai C(1) pavyzdžiui. 3-Metoksipropilizotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas 90 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 170-172 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,02-7,92 (2H, m), 7,4 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,68-7,56 (2H, m), 3,38-3,22 (7H, m), 1,78-1,66 (2H, m).

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C 49,99; H 4,79; N 16,66; S 9,53. Rasta: C 50,04; H 4,81; N 16,69; S 9,61.

C(24) pavyzdys: 1-{4-[4-Amino-5-(2-nitrobenzoyl)thiazol-2-ilamino]fenil}-etanonas



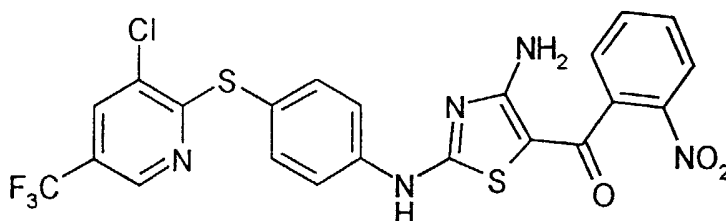
Šis junginys buvo pagamintas panašiu būdu, kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Acetilfenilizotiocianatas ir 2-brom-2'-nitroacetofenonas 87 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 264-265 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,92 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,84-7,78 (1H, m), 7,73-7,64 (4H, m), 2,42 (3H, s).

IR (KBr): 3389, 3248, 1690, 1655, 1537, 1472, 1420, 1273 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C 56,54; H 3,69; N 14,64; S 8,39. Rasta: C 59,39; H 3,73; N 14,44; S 8,31.

C(25) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(2-chlor-5-trifluormetilpiridin-2-ilsulfanil)-fenilamino]thiazol-5-il}-(2-nitrofenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas panašiu būdu, kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 2-[4-(2-Chlor-5-trifluormetilpiridin-2-ilsulfanil)fenil]izotiocianatas ir 2-

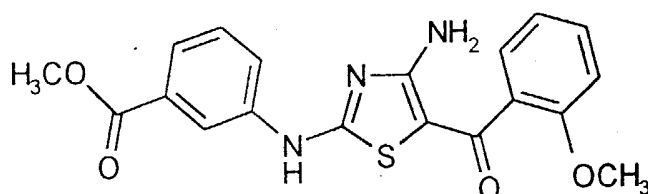
brom-2'-nitroacetofenonas 52 % išeiga davė oranžinę kietą medžiagą; lyd. temp. 150-152 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,65 (1H, pl.s), 8,38 (1H, pl.s), 8,06 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,80 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,74-7,64 (4H, m), 7,54 (2H, d, $J = 8,0$ Hz).

IR (KBr): 3272, 3048, 1596, 1531, 1431, 1320 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$: C 47,87; H 2,37; N 12,69; S 11,62; Cl 6,42. Rasta: C 47,79; H 2,44; N 12,54; S 11,70; Cl 6,52.

C(26) pavyzdys: Metilo 3-[4-Amino-5-(2-metoksibenzoil)thiazol-2-ilamino]-benzoatas



Šis junginys buvo pagamintas iš esmės pagal C(1) pavyzdyje aprašytą metodiką. 3-Metoksikarbonilfenilizotiocianatas ir 2-brom-2'-metoksiacetofenonas 59 % išeiga davė dramblio kaulo spalvos kietą medžiagą; lyd. temp. 214-215 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,81 (1H, s), 8,12-7,90 (4H, m), 7,62 (1H, ddd, $J = 7,8, 1,2, 1,2$ Hz), 7,49 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (1H, ddd, $J = 8,7, 8,7, 1,7$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 7,5, 1,9$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,98 (1H, ddd, $J = 7,5, 7,5, 0,6$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s).

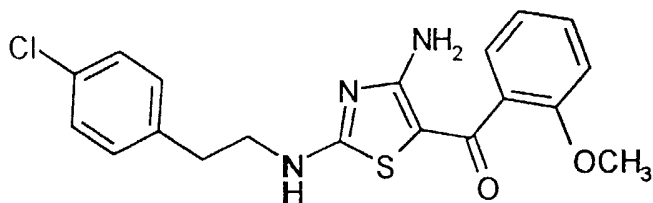
FABMS (MH^+): 327

IR (KBr): 3473, 3333, 3261, 3092, 1718, 1602, 1527, 1417, 1294 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 59,52; H 4,47; N 10,96; S 8,36.

Rasta: C 59,41; H 4,46; N 10,93; S 8,38.

C(27) pavyzdys: {4-Amino-2-[2-(4-chlorfenil)etilamino]thiazol-5-il}-(2-metoksifenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas panašiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. Produktas, gautas iš 4-chlorfenetilizotiocianato ir 2-brom-2'-metoksi-acetofenono, buvo išekstrahuotas 10 % i-PrOH/CHCl₃. Susidariusi kieta medžiaga buvo plauta Et₂O, ir 49 % išeiga gauta dramblio kaulo spalvos kieta medžiaga; lyd. temp. 150-151 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 8,53 (2H, pl.s), 7,87 (1H, pl.s), 7,39-7,28 (3H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7,5, 1,6 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,93 (1H, t, J = 7,5 Hz), 3,88 (3H, s), 3,40 (2H, pl.s), 2,81 (2H, t, J = 7,0 Hz).

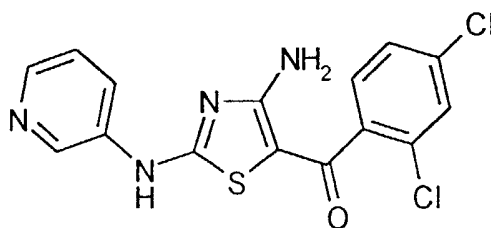
FABMS (MH⁺): 388.

IR (KBr): 3354, 3214, 3166, 3103, 1600, 1578, 1544, 1525, 1462, 1363 cm⁻¹.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₉H₁₈ClN₃O₂S: C 58,83; H 4,64; N 10,83; S 8,27.

Rasta: C 58,70; H 4,62; N 10,75; S 8,25.

C(28) pavyzdys: [4-Amino-2-(piridin-3-ilamino)thiazol-5-il]-(2,4-dichlorfenil)-metanonas



Šis junginys buvo pagamintas panašiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 3-Piridilizotiocianatas ir 2,2',4'-trichloracetofenonas 39 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 209-210 °C.

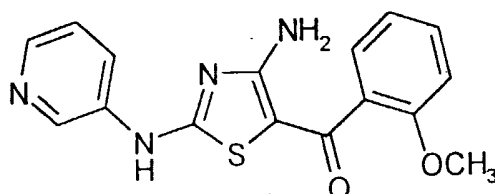
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 10,95 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 4,7, 1,6 Hz), 8,16 (2H, pl.s), 8,06 (1H, pl.d, J = 9,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,48 (2H, dd, J = 11,5, 8,1 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,4, 4,7 Hz).

FABMS (MH⁺): 365.

IR (KBr): 3378, 3272, 3175, 3072, 1608, 1586, 1561, 1525, 1424 cm⁻¹.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{15}H_{10}Cl_2N_4OS \cdot 0.9 H_2O$: C 47,23; H 3,12; N 14,69; S 8,41. Rasta: C 47,03; H 3,09; N 14,52; S 8,42.

C(29) pavyzdys: [4-Amino-2-(piridin-3-ilamino)thiazol-5-il]-(2-metoksifenil)-metanonas



Šis junginys buvo pagamintas analogišku būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 3-Piridilizotiocianatas ir 2-brom-2'-metoksiacetofenonas 67 % išeiga davė nevisai baltos/dramblio kaulo spalvos kietą medžiagą; lyd. temp. 245-246 °C.

1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,80 (1H, s), 8,77 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,25 (1H, dd, $J = 4,7, 1,2$ Hz), 8,07 (1H, ddd, $J = 8,4, 2,8, 1,6$ Hz), 8,00 (2H, pl.s), 7,44-7,33 (2H, m), 7,24 (1H, dd, $J = 7,5, 1,6$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,98 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,76 (3H, s).

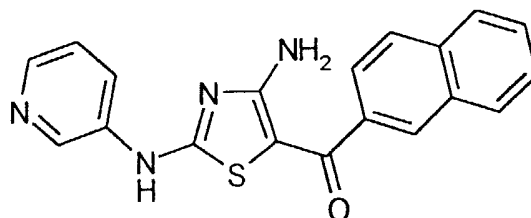
FABMS (MH^+): 327.

IR (KBr): 3424, 3310, 2971, 1632, 1603, 1526, 1459, 1405 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{16}H_{14}N_4O_2S$: C 58,88; H 4,32; N 17,17; S 9,82.

Rasta: C 58,84; H 4,33; N 17,07; S 9,90.

C(30) pavyzdys: [4-Amino-2-(piridin-3-ilamino)thiazol-5-il]naftalen-2-il-metanonas



Šis junginys buvo pagamintas iš esmės panašiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 3-Piridilizotiocianatas ir 2-brom-2'-acetonaftonas, po perkristalinimo iš EtOH, 12 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 242-243 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,97 (1H, s), 8,82 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,36-8,18 (3H, m), 8,13 (1H, ddd, $J = 8,4, 4,0, 1,6$ Hz), 8,08-7,93 (2H, m), 7,77 (1H, dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 7,60 (2H, dddd, $J = 14,3, 10,6, 7,9, 2,2$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J = 8,4, 5,0$ Hz).

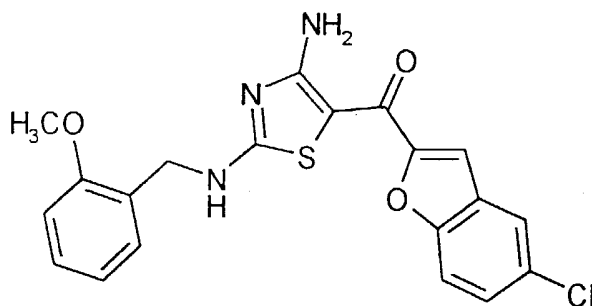
FABMS (MH^+): 347.

IR (KBr): 3462, 3316, 3261, 3071, 1623, 1584, 1531, 1421 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$: C 65,88; H 4,07; N 16,17; S 9,26.

Rasta: C 65,80; H 4,09; N 16,09; S 9,34.

C(31) pavyzdys: [4-Amino-2-(2-metoksibenzilamino)thiazol-5-il]-(5-chlorbenzofuran-2-il)metanonas



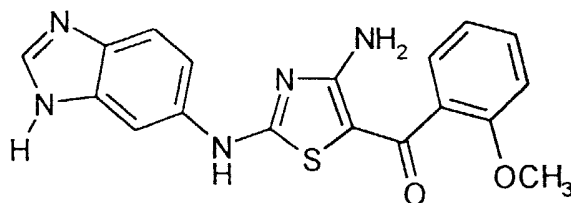
Šis junginys buvo pagamintas panašiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 2-Metoksibenzilizotiocianatas ir 2-bromacetil-5-chlorbenzofuranas 62 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 241-242 $^{\circ}\text{C}$.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 9,17 (1H, pl.s), 8,78 (1H, pl.s), 7,83 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz), 7,39 (1H, s), 7,28 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 7,5, 7,2$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,92 (1H, dd, $J = 7,5, 7,2$ Hz), 4,51 (2H, pl.s), 3,82 (3H, s).

FABMS (MH^+): 414/416.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClS}$: C 58,04; H 3,90; N 10,15; S 7,75; Cl 8,57. Rasta: C 57,97; H 3,85; N 10,11; S 7,85; Cl 8,63.

C(32) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(2-metoksifenil)metanonas



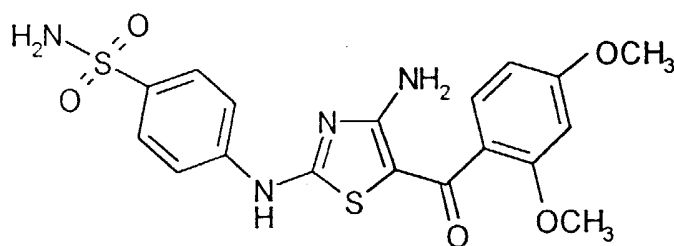
Šis junginys buvo pagamintas analogišku būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990), pp. 818-822) ir 2-brom-2'-metoksiacetofenonas 72 % išeiga davė amorfinius geltonus miltelius; lyd. temp. 180-185 °C skyla).

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 12,40 (1H, pl.s), 10,61 (1H, pl.s), 8,16 (1H, s), 7,94 (2H, pl.s), 7,83 (1H, pl.s), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (1H, ddd, J = 8,4, 7,6, 1,6 Hz), 7,24-7,16 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 7,6, 7,2 Hz), 3,74 (3H, s).

FABMS (MH⁺): 366.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₈H₁₅N₅O₂S · 0,5 H₂O: C 57,74; H 4,31; N 18,71; S 8,56. Rasta: C 57,78; H 4,29; N 18,64; S 8,53.

C(33) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2,4-dimetoksibenzoil)thiazol-2-ilamino]-benzensulfonamidas



Šis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzensulfonamidas ir 2-brom-2',4'-dimetoksiacetofenonas 75 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 249-250 °C.

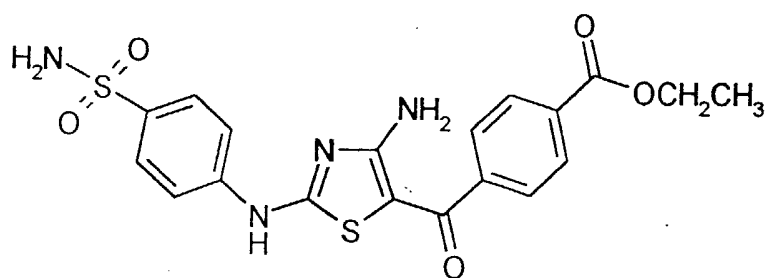
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 10,93 (1H, pl.s), 7,93 (2H, pl.s), 7,75 (4H, pl.s), 7,25 (2H, pl.s), 7,21 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,61 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 3,79 (3H, s), 3,76 (3H, s).

FABMS (MH⁺): 435.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{18}H_{18}N_4O_5S_2$: C 49,76; H 4,18; N 12,89; S 14,76.

Rasta: C 49,66; H 4,15; N 12,77; S 14,86.

C(34) pavyzdys: Etilo 4-[4-Amino-2-(4-sulfamoilfenilamino)thiazol-5-karbonil]benzoatas



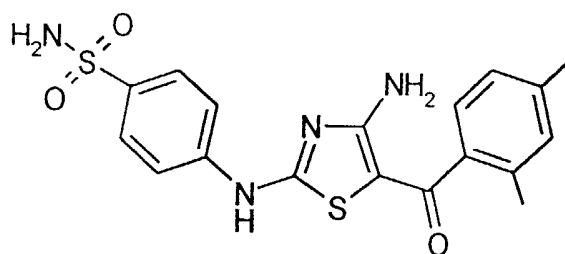
Šis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzensulfonamidas ir etilo 4-bromacetilbenzoatas 95 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 225-227 °C.

1H BMR (DMSO- d_6): δ 11,16 (1H, s), 8,32 (2H, pl.s), 8,04 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,80 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,78 (4H, pl.s), 7,26 (2H, pl.s), 4,33 (2H, kv, $J = 7,2$ Hz), 1,33 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

FABMS (MH^+): 447.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{19}H_{18}N_4O_5S_2 \cdot 0,4 H_2O$: C 50,30; H 4,18; N 12,38; S 14,13. Rasta: C 50,11; H 3,97; N 12,26; S 14,14.

C(35) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2,4-dimetilbenzoi)lthiazol-2-ilamino]-benzensulfonamidas



Šis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzensulfonamidas ir 2-brom-2',4'-dimetilacetofenonas 75 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 242-244 °C.

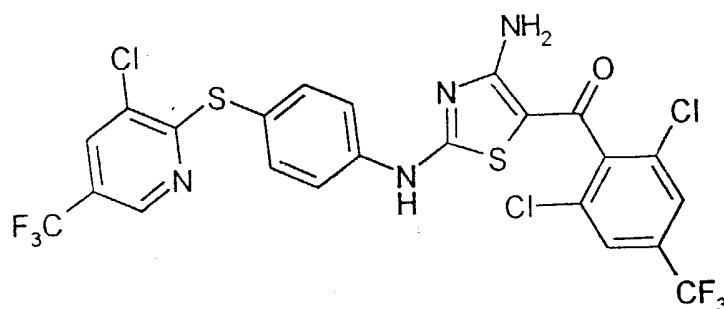
^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,97 (1H, pl.s), 8,00 (2H, pl.s), 7,76 (2H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,72 (2H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,24 (2H, pl.s), 7,22 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,07 (1H, s), 7,03 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 2,29 (3H, s), 2,23 (3H, s).

FABMS (MH^+): 403.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$: C 53,71; H 4,51; N 13,92 S 15,93.

Rasta: C 53,47; H 4,54; N 13,69; S 15,83.

C(36) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(2-chlor-5-trifluormetilpiridin-2-ilsulfanil)-fenilamino]tiazol-5-il}-(2,6-dichlor-4-trifluormetilfenil)metanonas



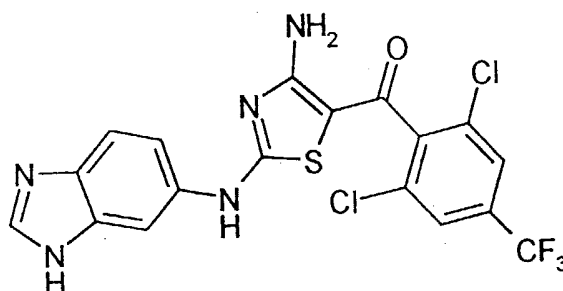
Šis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 2-[4-(2-Chlor-5-trifluormetilpiridin-2-ilsulfanil)fenil]izotiocianatas ir 2-brom-2',6'-dichlor-4'-trifluormetilacetofenonas 52 % išeiga davė oranžinę kietą medžiagą; lyd. temp. 130-132 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,65 (1H, pl.s), 8,38 (1H, pl.s), 8,06 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,80 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,74-7,64 (4H, m), 7,54 (2H, d, $J = 8,0$ Hz).

IR (KBr): 3272, 3048, 1596, 1531, 1431, 1320 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$: C 47,87; H 2,37; N 12,69; S 11,62; Cl 6,42. Rasta: C 47,79; H 2,44; N 12,54; S 11,70; Cl 6,52.

C(37) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)tiazol-5-il]-(2,6-dichlor-4-trifluormetilfenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 2-brom-2',6'-dichlor-4'-trifluormetilacetofenonas 56 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą, kuri skyla aukštesnėje už 180 °C temperatūroje.

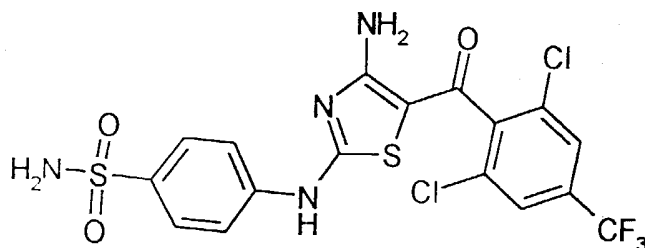
^1H BMR (DMSO- d_6): δ 12,45 (1H, pl.d, $J = 16,0$ Hz), 11,10-10,80 (1H, m), 8,20 (1H, s), 8,00 (2H, s), 7,70-7,45 (2H, m), 7,20 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

IR (KBr): 3191, 2974, 1619, 1559, 1467, 1309 cm^{-1} .

FABMS (MH^+): 472.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{OS} \cdot 0,6 \text{ HOAc} \cdot 0,1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 45,58; H 2,95; N 12,18; S 5,69; Cl 13,92. Rasta: C 45,70; H 3,05; N 12,45; Cl 13,87.

C(38) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2,6-dichlor-4-trifluormetilbenzoi)ltiazol-2-ilamino]benzensulfonamidas



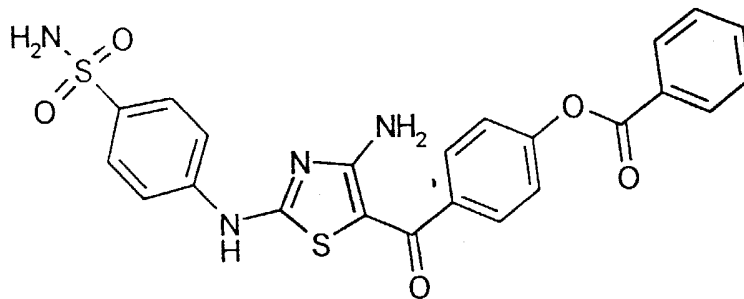
Šis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzensulfonamidas ir 2-brom-2',6'-dichlor-4'-(trifluormetil)acetofenonas, po perkristalinimo iš EtOH/ H_2O ir išdžiovinus panaudojant benzeno acetropą, 46 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 294-296 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,10 (1H, s), 8,05 (2H, s), 7,77 (4H, dd, $J = 9,0, 14,0$ Hz).

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ (MH^+): 510,9680. Rasta: 510,96697.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$: C 40,28; H 2,51; N 10,30; S 11,97; Cl 13,51. Rasta: C 40,58; H 2,28; N 10,75; S 12,31; Cl 13,61.

C(39) pavyzdys: Fenilo 4-[4-Amino-2-(4-sulfamoilfenilamino)thiazol-5-karbonil]benzoatas



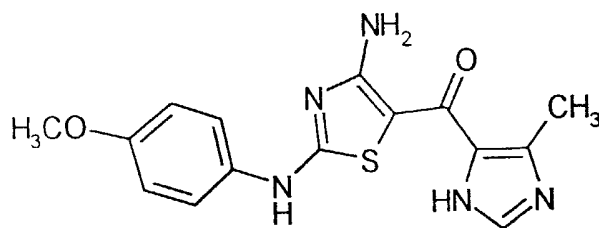
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzensulfonamidas ir 4-(bromacetil)fenilbenzoatas 77 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. >300 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 11,13 (1H, s), 8,26 (2H, pl.s), 8,15 (2H, dd, J = 7,2, 1,6 Hz), 7,83-7,73 (7H, m), 7,66-7,59 (2H, m), 7,41 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,27 (2H, s).

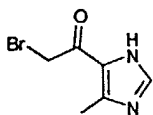
DSG FABMS(MH⁺): Apskaičiuota: 495,0797. Rasta: 495,0812.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₂₃H₁₈N₄O₅S₂ · 0,2 H₂O: C 55,45; H 3,72; N 11,25; S 12,87. Rasta: C 55,34; H 3,592; N 11,01; S 12,88.

C(40) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-metoksifenilamino)thiazol-5-il]-(4-metil-1H-imidazol-5-il)metanonas



5-Bromacetil-4-metil-1H-imidazolas, kurio struktūrinė formulė



, pirmiausia buvo pagamintas tokiu būdu. Į 5-acetil-4-metil-1H-imidazolo (964 mg, 7,77 mmol; LaMattina et al. *J. Org. Chem.*, vol.48 (1983), pp. 897-898) tirpalą HOAc (20 ml) sulašinamas bromas (0,40 ml, 7,77 mmol). Po dviejų dienų HOAc nugarinama vakuumu, o liekana paskirstoma tarp

CH_2Cl_2 ir sotaus vandeninio NaHCO_3 . Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas Na_2SO_4 , ir nugarinus gaunama rusva kieta medžiaga, 625 mg (40 % išeiga), kuri naudojama daugiau nebegryninta.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,65 (1H, pl.s), 7,67 (1H, s), 4,62 (2H, s), 2,44 (3H, s).

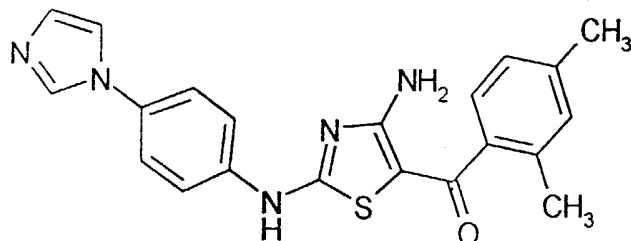
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Metoksifenilizotiocianatas ir 5-bromacetil-4-metil-1H-imidazolas 57 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 248-50 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,28 (1H, pl.s), 10,21 (1H, s), 8,00 (2H, pl.s), 7,56 (1H, s), 7,49 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,75 (3H, s), 2,50 (3H, s).

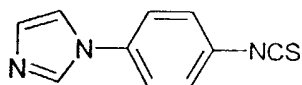
DSG FABMS($\text{M} + \text{Na}^+$): Apskaičiuota: 352,0844. Rasta: 352,0840.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C 53,24; H 4,77; N 20,70; S 9,48. Rasta: C 53,43; H 4,78; N 20,54; S 9,38.

C(41) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-imidazol-1-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(2,4-dimetilfenil)metanonas



1-(4-Izotiocianatofenil)-1H-imidazolas, kurio struktūrinė formulė



, pirmiausia buvo pagaminamas tokiu būdu. Į 1-(4-aminofenil)-1H-imidazolo (1,00 g, 6,30 mmol; Venuti et al., *J. Med. Chem.*, vol. 31 (1988), pp. 2136-2145) tirpalą acetone (10 ml) 0 °C temperatūroje vienu metu buvo pilamas tiofosgeno (580 μl , 7,6 mmol) tirpalas acetone (15 ml) ir 25 % vandeninis Na_2CO_3 tirpalas (15 ml). Mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 0,5 val. ir leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per 1,5 val. Acetonas nugarinamas sumažintame slėgyje, o liekana praskiedžiama H_2O . Kreminės spalvos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos vandeniu, ir išdžiovinus giliame vakuume gaunama 1,20 g (95 % pagal negrynintą

produktą) šviesiai gelsvai rusvos spalvos kietos medžiagos, kuri naudojama negryninta.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,33 (1H,), 7,81 (1H, s), 7,76 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,12 (1H, s).

Galutinis junginys buvo pagamintas panašiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-Izotiocianatofenil)-1H-imidazolas ir 2-brom-2',4'-dimetilacetofenonas 14 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 180,0-180,5 °C.

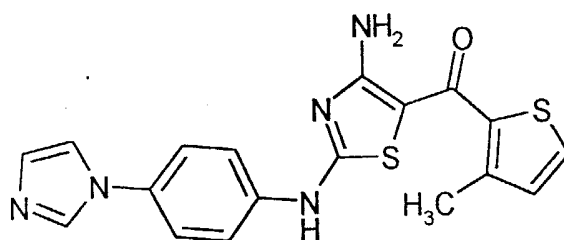
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,80 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,02 (1H, pl.s), 7,68 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,10-7,00 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,24 (3H, s).

IR (KBr): 3393, 3119, 2925, 1612, 1566, 1524, 1425 cm^{-1} .

FABMS(MH⁺): 390.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C 64,17; H 4,97; N 17,82; S 8,16. Rasta: C 64,14; H 4,98; N 17,68; S 8,21.

C(42) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-imidazol-1-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(3-metiltiofen-2-il)metanonas



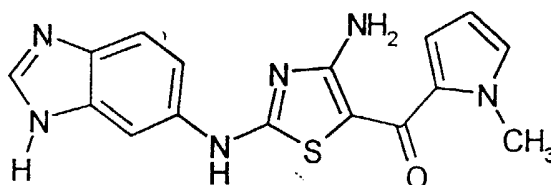
Šis junginys buvo pagamintas panašiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-Izotiocianatofenil)-1H-imidazolas (iš C(41) pavyzdžio) ir 2-bromacetil-3-metiltiofenas (iš C(19) pavyzdžio) 83 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. >300 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,98 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,72 (2H, d, $J = 6,5$ Hz), 7,65 (1H, s), 7,62 (2H, d, $J = 4,7$ Hz), 7,10 (1H, s), 6,98 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 2,28 (3H, s).

IR (KBr): 3402, 3278, 3103, 2982, 1609, 1523, 1422, 1306 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{17}H_{16}N_5OS_2$: C 56,67; H 3,96; N 18,32; S 16,81.
Rasta: C 56,38; H 4,06; N 18,13; S 16,67.

C(43) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-5-ilamino)thiazol-5-il]-(1-metil-1H-pirol-2-il)metanonas

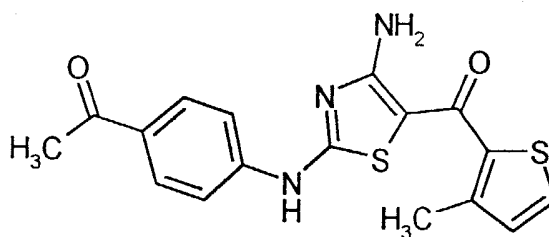


Šis junginys buvo pagamintas analogišku būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990), pp. 818-822) ir 2-chloracetil-N-metilpirolas (Croce et al., *Synthesis* (1990), pp. 212-213) 42 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 284-285 °C.

1H BMR (DMSO- d_6): δ 12,43 (1H, pl.s), 10,65 (1H, pl.s), 8,18 (1H, s), 7,94 (3H, pl.s), 7,55 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz), 6,92 (1H, m), 6,62 (1H, dd, $J = 3,7, 2,1$ Hz), 6,04 (1H, dd, $J = 4,1, 2,1$ Hz), 3,80 (3H, s). DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 339,1028. Rasta: 339,1024.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{16}H_{14}N_6OS \cdot 0,3 H_2O$: C 55,90; H 4,28; N 24,45; S 9,33. Rasta: C 56,08; H 4,28; N 24,46; S 9,33.

C(44) pavyzdys: 1-{4-[4-Amino-5-(3-metiltiofen-2-karbonil)thiazol-2-ilamino]fenil}etanonas



Šis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Acetilfenilizotiocianatas ir 2-bromacetil-3-metiltiofenas (iš C(19) pavyzdžio) 89 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 171-172 °C.

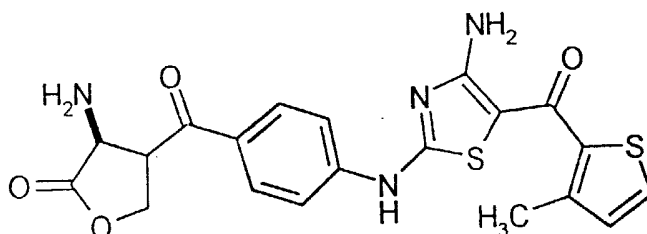
^1H BMR (DMSO- d_6): δ 11,14 (1H, s), 8,22 (2H, pl.s), 7,95 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,76 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 2,53 (3H, s), 2,39 (3H, s).

IR (KBr): 3618, 3354, 3254, 3178, 3072, 1651, 1599, 1524, 1403, 1355, 1318, 1275, 1170 cm^{-1} .

FABMS (MH^+): 357.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C 55,72; H 4,40; N 11,47; S 17,50. Rasta: C 55,92; H 4,44; N 11,51; S 17,44.

C(45) pavyzdys: trans-3RS-Amino-4RS-{4-[4-amino-5-(3-metiltiofen-2-karbonil)thiazol-2-ilamino]benzoil}dihidrofuran-2-onas



Šis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. Produktas, gautas iš 4-izotiocianatobenzoil-DL-homoserino laktono ir 2-bromacetil-3-metiltiofeno (iš C(19) pavyzdžio), buvo išekstrahuotas į 10 % i-PrOH/ CHCl_3 . Po sparčiosios chromatografijos, eliuuojant 2-3-4-5-6 % MeOH/ CH_2Cl_2 laipsnišku gradientu, 43 % išeiga gauta geltona kieta medžiaga; lyd. temp. 162-3 $^{\circ}\text{C}$.

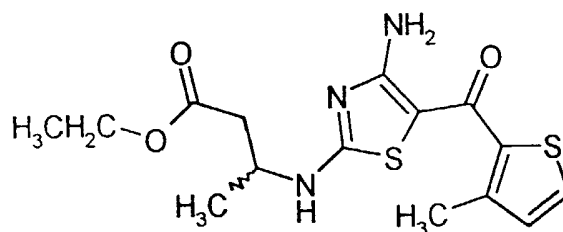
^1H BMR (DMSO- d_6): δ 11,05 (1H, s), 8,88 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,32 (2H, pl.s), 7,85 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,74 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,73 (1H, kv, $J = 9,3$ Hz), 4,40 (1H, ddd, $J = 10,8, 8,7, 2,0$ Hz), 4,26 (1H, ddd, $J = 10,2, 8,7, 6,7$ Hz).

IR (KBr): 3413, 3284, 3084, 1773, 1637, 1608, 1524, 1413, 1313, 1254, 1181 cm^{-1} .

FABMS (MH^+): 443.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$: C 53,41; H 4,21; N 12,46; S 14,26. Rasta: C 53,56; H 4,28; N 12,30; S 14,43.

C(46) pavyzdys: Etilo 3RS-[4-amino-5-(3-metiltiofen-2-karbonil)thiazol-2-ilamino]butiratas



Šis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. Produktas, gautas iš etilo dl-3-izotiocianatobutirato ir 2-bromacetil-3-metiltiofeno (iš C(19) pavyzdžio), buvo išekstrahuotas 10 % i-PrOH/CHCl₃. Po sparčiosios chromatografijos, eliuuojant 3 % MeOH/CH₂Cl₂, 45 % išeiga gauta geltona kieta medžiaga; lyd. temp. 129-30 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 8,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,08 (2H, pl.s), 7,53 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,05 (2H, kv, J = 7,2 Hz), 2,33 (3H, s), 1,22-1,12 (6H, m).

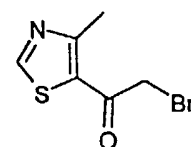
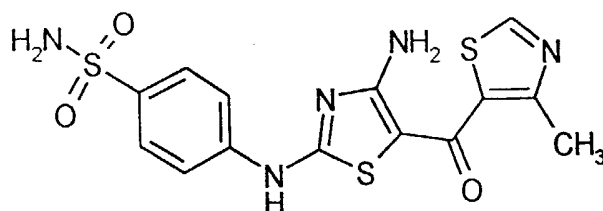
IR (KBr): 3307, 3213, 3160, 2976, 1737, 1618, 1586, 1526, 1423, 1349, 1215, 1183, 1091 cm⁻¹.

FABMS (MH⁺): 353.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₅H₁₉N₃O₃S₂: C 50,97; H 5,42; N 11,89; S 18,14.

Rasta: C 50,81; H 5,39; N 11,72; S 17,97.

C(47) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(4-metiltiazol-5-karbonil)thiazol-2-ilamino]-benzensulfonamidas



5-Bromacetil-4-metiltiazolas, kurio struktūrinė formulė buvo pagamintas taip, kaip aprašyta Sych et al., *J. Gen. Chem. USSR*, vol.32

(1962), pp. 970-975. Į 1-(4-metiltiazol-5-il)etanono (2,05 mg, 14,5 mmol; Ganapathi et al., *Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A*, vol. 22 (1945), pp. 362-378) tirpalą HOAc (3 ml) sulašinamas bromas (0,75 ml, 7,77 mmol). Mišinys maišomas 85 °C temperatūroje 1,5 valandos ir jis pavirsta geltonomis sulipusiomis nuosėdomis. Pridedama HOAc (3 ml) ir po 1,5 val. leidžiama atvėsti. HOAc nugarinama vakuume, o liekana paskirstoma tarp CH₂Cl₂ ir sotaus vandeninio NaHCO₃. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas Na₂SO₄, ir nugarinus gaunama juoda kieta medžiaga, 1,3 g (41 % išeiga), kuri naudojama negryninta.

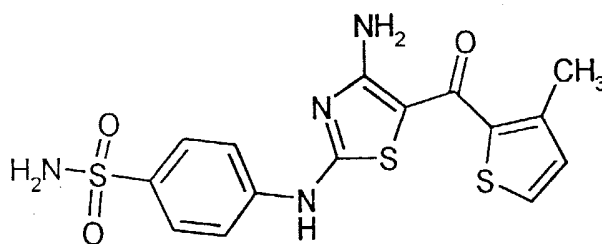
¹H BMR (CDCl₃): δ 8,85 (1H, s), 4,28 (2H, s), 2,81 (3H, s).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzensulfonamidas ir 5-bromacetil-4-metiltiazolas 31 % išeiga davė rudą kietą medžiagą; lyd. temp. 265-266 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 11,18 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,30 (2H, pl.s), 7,78 (4H, pl.s), 7,72 (2H, pl.s), 2,55 (3H, s).

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₆H₁₃N₅O₃S₃: C 42,52; H 3,31; N 17,11; S 24,32. Rasta: C 42,28; H 3,33; N 17,15; S 24,52.

C(48) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(3-metiltiofen-2-karbonil)thiazol-2-ilamino]-benzensulfonamidas

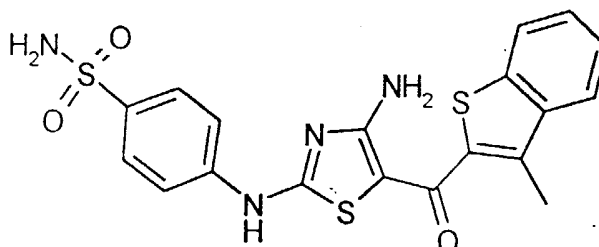


Šis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzensulfonamidas ir 2-bromacetil-3-metiltiofenas (iš C(19) pavyzdžio) 69 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 284,5-286,0 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 11,11 (1H, s), 8,20 (2H, pl.s), 7,80 (2H, d, J = 10,7 Hz), 7,76 (2H, d, J = 10,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,26 (2H, s), 6,90 (1H, d, J = 5,0 Hz), 2,38 (3H, s).

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{15}H_{14}N_4O_3S_3$: C 45,67; H 3,58; N 14,20; S 24,39.
Rasta: C 45,52; H 3,58; N 14,04; S 24,36.

C(49) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-karbonil)thiazol-2-ilamino]benzensulfonamidas

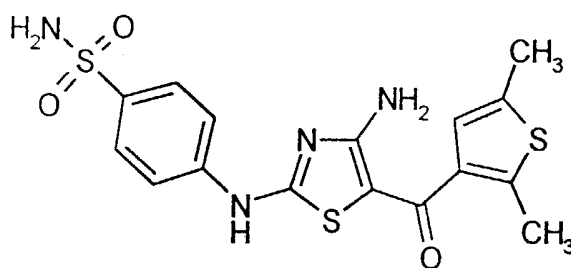


Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzenesulfonamidas ir 2-(2-bromacetil)-3-metilbenzo[b]tiofenas 73 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 274,0-275,5 °C.

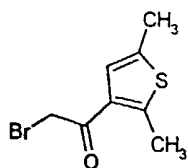
1H BMR (DMSO- d_6): δ 11,17 (1H, pl.s), 8,33 (2H, pl.s), 8,04-7,97 (1H, m), 7,90-7,84 (1H, m), 7,78 (4H, pl.s), 7,51-7,44 (2H, m), 7,27 (2H, s), 2,52 (3H, s).

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{19}H_{16}N_4O_3S_3$: C 51,33; H 3,63; N 12,60; S 21,64.
Rasta: C 51,19; H 3,67; N 12,31; S 21,37.

C(50) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2,5-dimetiltiofen-3-karbonil)thiazol-2-ilamino]benzensulfonamidas



3-Bromacetil-2,5-dimetiltiofenas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas taip pat kaip ir 2-brom-2'-jodacetofenonas

C(12) pavyzdžiui. Iš 3-acetil-2,5-dimetiltiofeno (6,83 g, 44,3 mmol) buvo gauta 10,1 g (98 % išeiga) geltonos alyvos, kuri buvo naudota negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,22 (1H, s), 4,64 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,36 (3H, s).

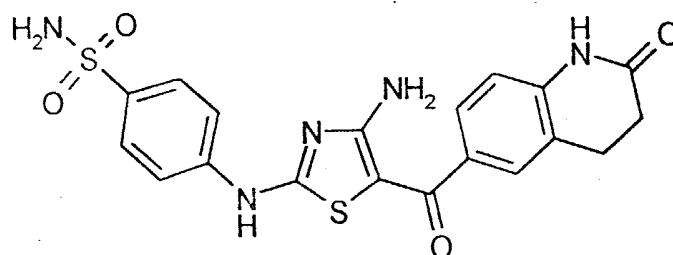
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzensulfonamidas ir 3-bromacetil-2,5-dimetiltiofenas 69 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 263-5 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11,02 (1H, s), 8,05 (2H, pl.s), 7,76 (4H, s), 7,25 (2H, s), 6,87 (1H, s), 2,43 (3H, s), 2,38 (3H, s)..

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3$: C 47,04; H 3,95; N 13,71; S 23,55.

Rasta: C 47,01; H 3,92; N 13,62; S 23,47.

C(51) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2-okso-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-karbonil)thiazol-2-ilamino]benzensulfonamidas



Šis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzensulfonamidas ir 6-(bromacetil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas 48 % išeiga davė pilkai geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 300-305 °C.

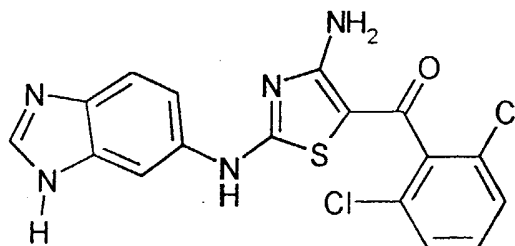
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11,08 (1H, s), 10,32 (1H, s), 8,17 (2H, pl.s), 7,82-7,70 (4H, m), 7,58-7,45 (3H, m), 7,27 (1H, s), 6,90 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 2,93 (4H, t, $J = 7,7$ Hz).

IR (KBr): 3266, 3193, 3069, 1679, 1597, 1525, 1434, 1365, 1317, 1153 cm^{-1} .

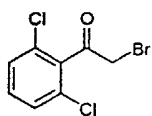
DSG FABMS. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$ (MH^+): 444,0800. Rasta: 444,0816.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0,6 \text{ MeOH}$: C 50,88; H 4,23; N 15,13; S 13,86. Rasta: C 51,02; H 4,00; N 15,00; S 13,60.

**C(52) pavyzdys: 4-[4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-
(2,6-dichlorfenil)metanonas**



2-Brom-2',6'-dichloracetofenonas, kurio struktūrinė formulė



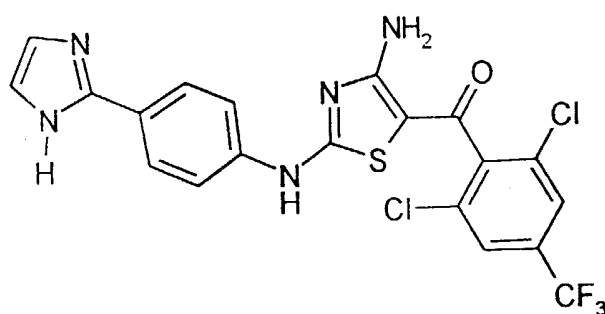
, buvo pagamintas tokiu būdu. Į 2',6'-dichloracetofenoną (1,0 g, 5,30 mmol) HOAc (5 ml) įlašinama bromo (272 μ l, 5,30 mmol). Mišinys kaitinamas 90°C temperatūroje 1 val., po to praskiedžiamas lediniu vandeniu ir paskirstomas tarp eterio ir sotaus vandeninio NaHCO₃. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO₄, sukonzentruojamas ir, pridėjus heksano, du kartus acetotropiškai džiovinamas; gaunama 1,41 g (100 % išeiga) gelsvos alyvos, kurios ¹H BMR ir IR spektrai sutampa su anksčiau aprašytos medžiagos spektrais (žr. Mlotkowska et al., *Pol. J. Chem.*, vol. 55 (1981), pp. 631-642); ji naudojama negryninta.

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24, (1990) pp. 818-822) ir 2-brom-2',6'-dichloracetofenonas (iš C(52) pavyzdžio) 47 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 203-208 °C.

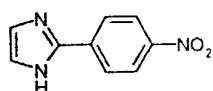
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 12,47 (1H, d, J = 17,7 Hz), 10,83 (1H, d, J = 16,5 Hz), 8,22-7,80 (3H, m), 8,18 (1H, s), 7,76-7,36 (5H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₇H₁₂N₅OSCl₂: C 50,51; H 2,74; N 17,32; S 7,93; Cl 17,54. Rasta: C 50,32; H 2,78; N 17,11; S 7,91; Cl 17,75.

**C(53) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(1H-imidazol-2-il)fenilamino]thiazol-5-il}-
(2,6-dichlor-4-trifluormetilfenil)metanonas**



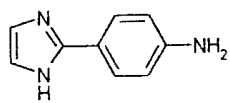
2-(4-Nitrofenil)-1H-imidazolas, kurio struktūrinė formulė



, pirmiausia buvo pagamintas tokiu būdu. Į 2-fenilimidazolo (5,00 g, 34,7 mmol) tirpalą konc. H_2SO_4 (20 ml) 0°C temperatūroje pridedama konc. HNO_3 tirpalo (2,2 ml, 35 mmol) koncentruotoje H_2SO_4 (5 ml). Susidaręs rudas mišinys maišomas 0°C temperatūroje 2 val., ir skaldomas susmulkintu ledu. Susidaro blyškios baltos nuosėdos, kurios nufiltruojamos. Filtratas pašarminamas 2N NaOH iki pH 9. Susidaro geltonos nuosėdos, kurios nufiltruojamos, plaunamos H_2O , ir perkristalinus iš verdančio MeOH gaunama 3,0 g (46 % išeiga) geltonos kietos medžiagos. Šis negrynas produktas naudojamas daugiau nebegrynintas.

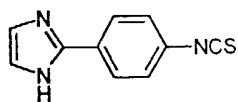
^1H BMR ($\text{MeOH}-d_4$): δ 8,34 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,08 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,26 (2H, s).

Po to buvo pagamintas 4-(1H-imidazol-2-il)anilinas, kurio struktūrinė



formulė, tokiu būdu. Į 2-(4-nitrofenil)-1H-imidazolo (1,5 g, 7,93 mmol) suspensiją absoliučiaje etanolyje (30 ml) pridedama 10 % Pd-C (250 mg). Gautas mišinys maišomas H_2 atmosferoje 5 valandas. Šis mišinys nufiltruojamas per Celito sluoksnėlį. Sukoncentravus filtratą sumažintame slėgyje, gaunama 1,20 g (negryninto produkto išeiga 95 %) raudonos dervos pavidalo medžiagos, kuri toliau naudojama negryninta.

2-(4-Izotiocianatofenil)-1H-imidazolas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas taip pat kaip ir C(4) pavyzdžio 1-(4-izotiocianatofenil)-1H-imidazolas. Iš 4-(1H-imidazol-2-il)anilino 85 % išeiga

gauta šiek tiek rusva kieta medžiaga, kuri buvo perkristalinta iš CHCl_3 ir toliau naudota daugiau nebegryninta.

^1H BMR (MeOH-d_4): δ 7,88 (4H, pl.d, $J = 7,8$ Hz), 7,58 (2H, s).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 2-(4-izotiocianatofenil)-1H-imidazolas ir 2-brom-2',6'-dichlor-4'-trifluormetilacetofenonas, išgryninus preparatinės, plonasluoksnės chromatografijos metodu eliuentu naudojant $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (8:92), 21 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 195-197 °C.

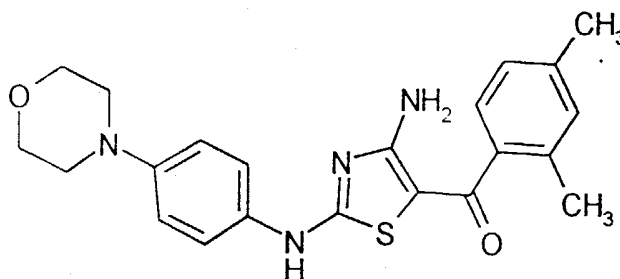
^1H BMR (DMSO-d_6): δ 11,0 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,02 (2H, s), 7,88 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,12 (2H, pl.s).

IR (KBr): 3400, 2929, 1610, 1527, 1426, 1310 cm^{-1} .

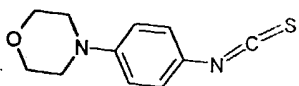
DSG FABMS. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ (MH^+): 498,0170. Rasta: 498,0183.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{OS} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 46,52; H 2,73; N 13,56; Cl 13,73; S 6,21. Rasta: C 46,45; H 2,78; N 13,40; Cl 13,73; S 6,11.

C(54) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-morfolin-4-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(2,4-dimetilfenil)metanonas



4-(4-izotiocianatofenil)morfolinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu būdu. Į 4-morfolinoaniliną (2,0 g, 11,2 mmol) ir trietilaminą (5,01 ml, 35,9 mmol) THF (200 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas tiofosgenas (1,03 ml, 13,5 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to paskirstomas tarp eterio ir vandens. Eterinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu,

džiovinamas MgSO_4 ir sukonzentravus gaunama 2,46 g (99 %) tamsiai rudos kietos medžiagos.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,15 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 3,80 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,19 (4H, t, $J = 5,0$ Hz).

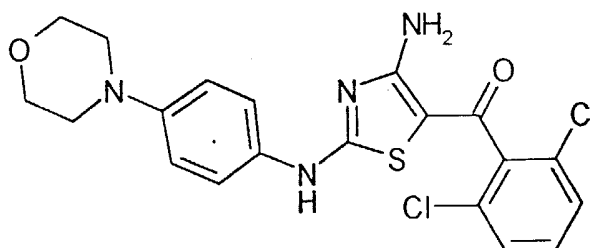
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-(4-Izotiocianatofenil)morfolinas ir 2-brom-2',4'-dimetilacetofenonas 28 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 253-254,5 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,44 (1H, s), 7,98 (2H, pl.s), 7,31 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,02 (1H, s), 6,99 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,70 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 3,04 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,26 (3H, s), 2,20 (3H, s).

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C 64,68; H 5,92; N 13,71; S 7,85.

Rasta: C 64,49; H 5,97; N 13,64; S 7,93.

C(55) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-morfolin-4-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(2,6-dichlorfenil)metanonas



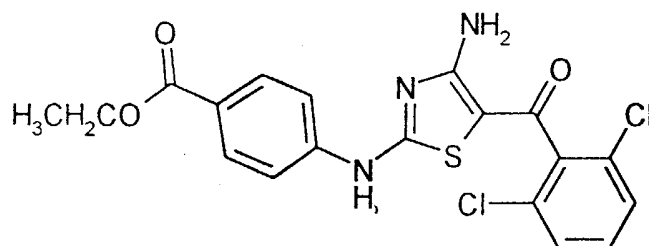
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-(4-Izotiocianatofenil)morfolinas (iš C(54) pavyzdžio) ir 2-brom-2',6'-dichloracetofenonas (iš C(52) pavyzdžio) 9 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 245-247 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,58 (1H, s), 8,02 (2H, pl.s), 7,52 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,41 (1H, m), 7,30 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,92 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,72 (4H, dd, $J = 5,0, 4,2$ Hz), 3,06 (4H, dd, $J = 5,0, 4,2$ Hz).

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}\text{Cl}_2$: C 53,46; H 4,04; N 12,47; S 7,14; Cl 15,78.

Rasta: C 53,39; H 4,04; N 12,47; S 7,21; Cl 15,71.

C(56) pavyzdys: Etilo 4-[4-Amino-5-(2,6-dichlorbenzoil)thiazol-2-ilamino]-benzoatas

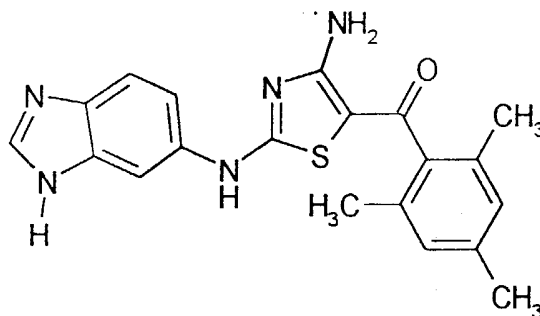


Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Etoksikarbonilfenilizotiocianatas ir 2-brom-2',6'-dichloracetofenonas (iš C(52) pavyzdžio) 48 % išeiga davė geltoną kietą amorfinę medžiagą.

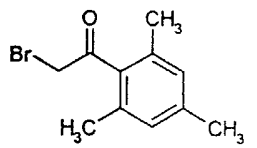
^1H BMR (DMSO- d_6): δ 11,13 (1H, s), 8,15 (2H, pl.s), 7,92 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,70 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,58-7,40 (3H, m), 4,27 (2H, kv, $J = 7,0$ Hz), 1,29 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl}_2$: C 52,30; H 3,47; N 9,63; S 7,35; Cl 16,25. Rasta: C 52,20; H 3,42; N 9,63; S 7,44 Cl 16,26.

C(57) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(2,4,6-trimetilfenil)metanonas



2-Brom-2',4',6'-trimetilacetofenonas, kurio struktūrinė formulė



buvo pagamintas taip pat kaip ir 2-brom-2'-jodacetofenonas (žr. C(12) pavyzdį). Iš 2,4,6-trimetilacetofenono (1,50 g, 9,25 mmol) gauta 2,26 g (100 %) skaidrios alyvos, kuri buvo naudota negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 6,87 (2H, s), 4,27 (2H, s), 2,22 (9H, s).

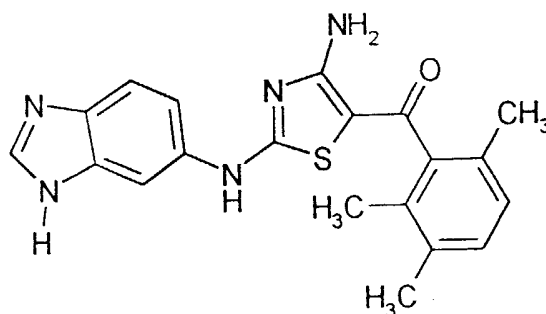
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 2-brom-2',4',6'-trimetilacetofenonas 26 % išeiga davė geltonus miltelius, kurie skyla virš 185 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 12,42 (1H, pl.s), 10,66 (1H, pl.s), 8,17 (1H, s), 7,96 (2H, pl.s), 7,75 (1H, pl.s), 7,44 (1H, pl.s), 7,16 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,82 (2H, s), 2,21 (3H, s), 2,11 (6H, s).

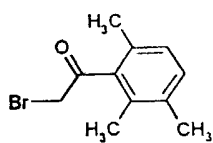
DSG FABMS (MH⁺): Apskaičiuota: 378,1389. Rasta: 378,1381.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₂₀H₁₉N₅OS · 0,3 H₂O: C 62,74; H 5,16; N 18,29; S 8,37. Rasta: C 62,96; H 5,14; N 18,24; S 8,35.

C(58) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(2,3,6-trimetilfenil)metanonas



2-Brom-2',3',6'-trimetilacetofenonas, kurio struktūrinė formulė



buvo pagamintas taip pat kaip ir 2-brom-2'-jodacetofenonas (žr. C(12) pavyzdį). Iš 2',3',6'-trimetilacetofenono (1,50 g, 9,25 mmol) gauta 2,10 g (93 %) skaidrios alyvos, kuri buvo naudota negryninta.

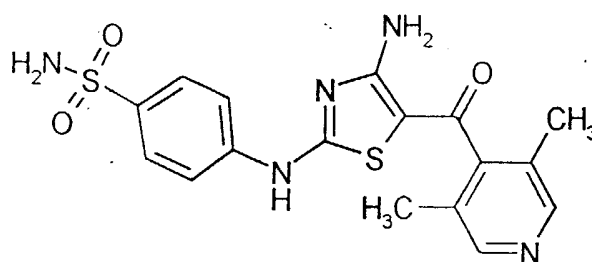
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 2-brom-2',3',6'-trimetilacetofenonas 70 % išeiga davė geltonus miltelius, kurie skyla virš 196 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 12,41 (1H, pl.s), 10,65 (1H, pl.s), 8,17 (1H, s), 7,96 (2H, pl.s), 7,70 (1H, pl.s), 7,52 (1H, pl.s), 7,17 (1H, dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz), 6,82 (2H, s), 2,11 (9H, s).

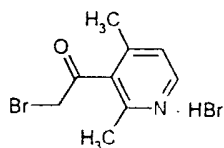
Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$: C 63,64; H 5,07; N 18,55; S 8,50.

Rasta: C 63,40; H 5,17; N 18,37; S 8,36.

C(59) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-sulfamoilfenilamino)thiazol-5-il]-(3,5-dimetilpiridin-4-il)metanonas



4-(Bromacetil)-3,5-dimetilpiridino hidrobromidas, kurio struktūrinė



formulė , pirmiausia buvo pagaminamas tokiu būdu. 4-Acetil-3,5-dimetilpiridinas (500 mg, 3,36 mmol; Kutney et al., *Can. J. Chem.*, vol. 41 (1963), pp. 695-702) buvo ištirpintas 30 % HBr acto rūgštyje (1 ml), papildoma iki 70 °C ir veikiama bromo (0,17 ml, 3,36 mmol) 30 % HBr acto rūgštyje mišiniu (0,5 ml). Po 2 valandų mišiniui leidžiama atvėsti iki kambario temperatūros ir pridedama eterio (8 ml). Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos eteriu (2x) ir išdžiovinus gaunama 1,03 g (100 %) ryškiai raudonos spalvos kietos medžiagos, lyd. temp. 222-225 °C, kuri buvo naudota negryninta.

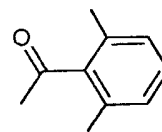
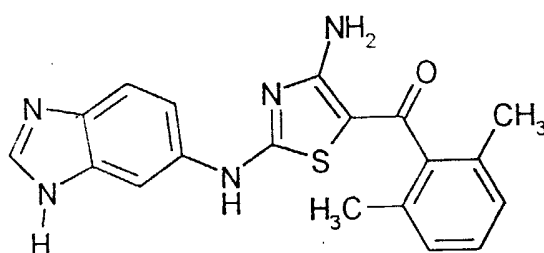
Galutinis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzensulfamidas ir 4-(bromacetil)-3,5-dimetilpiridino hidrobromidas davė geltonai rudą kietą medžiagą, kuri buvo gryninama kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant 10 % MeOH/ CHCl_3 , ir po perkristalinimo iš MeOH gauta 35 mg (51 %) amorfinės geltonos kietos medžiagos.

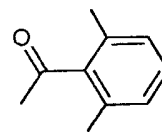
^1H BMR (DMSO- d_6): δ 11.09 (1H, s), 8.32 (2H, s), 8.18 (2H, pl.s), 7.74 (4H, dd, $J = 11.5, 9.3$ Hz), 7.27 (2H, s), 2.15 (6H, s).

IR (KBr): 3378, 3342, 3260, 3160, 1625, 1594, 1560, 1518, 1443, 1342, 1160 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.4 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0.3 \text{ MeOH}$: C 49.44; H 4.56; N 16.66; S 15.26. Rasta: C 49.13; H 4.31; N 16.16; S 15.10.

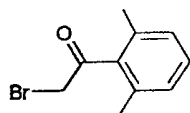
C(60) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(2,6-dimetilfenilmetanonas



2',6'-Dimetilacetofenonas, kurio struktūrinė formulė , buvo pagamintas pagal metodiką o-nitroacetofenonui gauti (Reynolds et al., *Org. Syn. Coll.*, vol. IV (1963), pp. 708-710). Iš 2,6-dimetilbenzenkarboksirūgšties (3,00 g, 20,0 mmol) gauta 2,56 g (86 % išeiga) geltonos alyvos, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7.16 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.48 (3H, s), 2.25 (6H, s).

2-Brom-2',6'-dimetilacetofenonas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas taip kaip 2-brom-2'-jodacetofenonas (žr. C(12) pavyzdį). Iš 2',6'-dimetilacetofenono (1,50 g, 10,1 mmol) gauta 2,04 g (89 %) skaidrios alyvos, kuri buvo naudota negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7.21 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.29 (2H, s), 2.26 (6H, s).

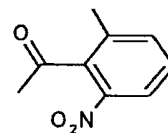
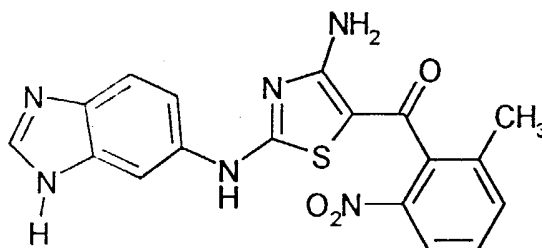
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 2-brom-2',6'-dimetilacetofenonas 71 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą, kuri skyla virš 185 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,41 (1H, pl.s), 10,67 (1H, pl.s), 8,17 (1H, s), 7,99 (2H, s), 7,60 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,17 (1H, dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 2,15 (6H, s).

DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 364,1232. Rasta: 364,1227.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS} \cdot 0,3 \text{ CH}_3\text{OH}$: C 62,14; H 4,92; N 18,77; S 8,60. Rasta: C 62,43; H 5,15; N 18,91; S 8,60.

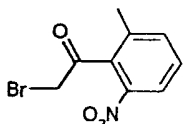
C(61) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(2-metil-6-nitrofenil)metanonas



2'-Metil-6'-nitroacetofenonas, kurio struktūrinė formulė buvo pagamintas pagal metodiką o-nitroacetofenonui gauti (žr. Reynolds et al., *Org. Syn. Coll.*, vol. IV (1963), pp. 708-710). Iš 2-metil-6-nitrobenzenkarboksirūgšties (15,0 g, 82,8 mmol) gauta 14,7 g (99 % išeiga) geltonos alyvos, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,04 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,4, 7,5$ Hz), 2,56 (3H, s), 2,35 (3H, s).

2-Brom-2'-metil-6'-nitroacetofenonas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas taip kaip 5-bromacetil-4-metil-1H-imidazolas

(žr. C(40) pavyzdį). Iš negryninto 2'-metil-6'-nitroacetofenono (1,56 g, 8,72 mmol) gauta 2,17 g (97 % išeiga) baltos kietos medžiagos, kuri buvo naudota negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,11 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 4,33 (2H, s), 2,40 (3H, s).

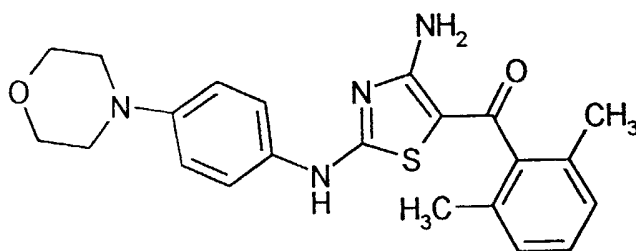
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 2-brom-2'-metil-6'-nitroacetofenonas 32 % išeiga davė rudą kietą medžiagą, lyd. temp. 198-201 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,40 (1H, pl.s), 10,78 (1H, pl.s), 8,17 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 8,00 (2H, pl.s), 7,92 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,62-7,44 (2H, m), 7,19 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 2,30 (3H, s).

DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 395,0926. Rasta: 395,0920.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C 53,59; H 3,75; N 20,83; S 7,95. Rasta: C 53,43; H 3,67; N 20,68; S 7,81.

C(62) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-morfolin-4-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(2,6-dimetilfenil)metanonas



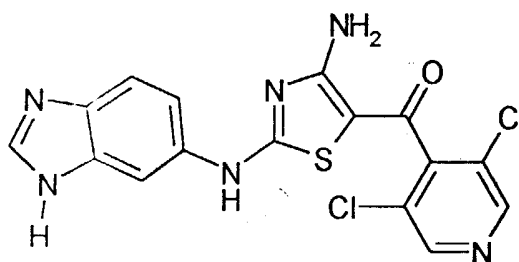
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-(4-Izotiocianatofenil)morfolinas (iš C(54) pavyzdžio) ir 2-brom-2',6'-dimetilacetofenonas (iš C(60) pavyzdžio) 23 % išeiga davė rudą kietą medžiagą, lyd. temp. 221-223 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,42 (1H, s), 7,95 (2H, pl.s), 7,30 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,18-7,10 (1H, m), 7,02 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,91 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,72 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,05 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,16 (6H, s).

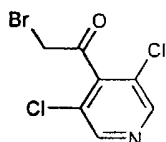
DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 408,1620. Rasta: 408,1607.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{22}H_{24}N_4O_2S \cdot 0,75 H_2O$: C 62,61; H 6,09; N 13,28; S 7,60. Rasta: C 62,64; H 6,10; N 13,05; S 7,55.

C(63) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-5-ilamino)thiazol-5-il]-(3,5-dichlorpiridin-4-il)metanonas



4-Bromacetil-3,5-dichlorpiridinas, kurio struktūrinė formulė



buvo pirmiausia pagamintas tokiu būdu. 3,5-Dichlorpiridin-4-karboksirūgšties (4,00 g, 20,9 mmol; Cale et al., *J. Med. Chem.*, vol. 32 (1989), pp. 2178-2199), benzeno (20 ml), DMF (0,4 ml) ir tionilo chlorido (3,80 ml, 52,0 mmol) mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 60 min., paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros, sukonzentruojamas vakuume, liekana suspenduojama eteriye (20 ml) ir atsargiai veikiama trimetilsilildiazometano tirpalu (25 ml 2,0 M heksanuose). Po 72 valandų per 20 min. atsargiai sulašinama 48 % HBr (18 ml); iš pradžių intensyviai skiriasi dujos. Po 30 min. mišinys atsargiai pašarminamas $NaHCO_3$ ir ekstrahuojamas eteriu. Eteriniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir nugarinus gaunama oranžinė alyva, kuri gryninama chromatografuojant per kolonėlę, eliuuojant ją 50 % CH_2Cl_2 /heksane; išskiriama 2,50 g (51 %) 3,5-dichlor-4-karbonilchlorido, kuris yra geltona alyva; iš jos gaunama 2,00 g (36 %) norimo produkto, kuris yra gelsvi kristalai, tamsėjantys kambario temperatūroje. Ši medžiaga toliau naudojama negryninta.

BMR ($CDCl_3$): δ 8,58 (2H, s), 4,37 (2H, s).

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_7H_4BrCl_2NO \cdot 0,02 C_6H_{14}$: C 31,60; H 1,59; N 5,18. Rasta: C 31,92; H 1,59; N 5,24.

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 4-(bromacetil)-3,5-dichlorpiridinas davė produktą, kuris buvo išekstrahuotas į 10 % MeOH/CHCl₃ ir po chromatografijos per kolonėlę, eliuuojamą tuo pačiu tirpikliu, gauta amorfinė kieta medžiaga, 198 mg (55 %). Analitinis mėginys nusodintas iš EtOH, lyd. temp. 235-240 °C (skyla).

¹H BMR (CD₃OD): δ 8,60 (2H, s), 8,18 (1H, s), 7,98 (1H, pl.s), 7,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 1,2, 8,7 Hz).

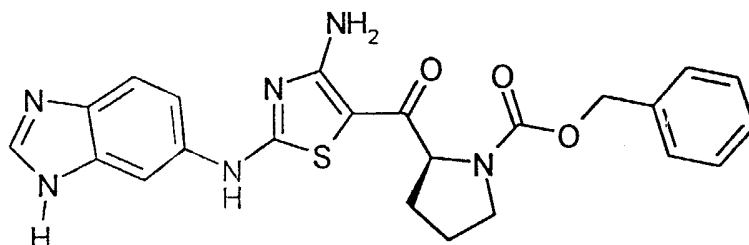
IR (KBr): 3183, 1608, 1544, 1461, 1427, 1355 cm⁻¹.

DSG FABMS (MH⁺): Apskaičiuota pagal C₁₆H₁₁Cl₂N₆OS (MH⁺): 405,0092.

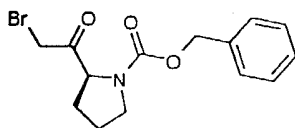
Rasta: 405,0079.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₆H₁₀Cl₂N₆OS · 1,1 H₂O: C 45,21; H 2,89; N 19,77; Cl 16,68; S 7,54. Rasta: C 45,49; H 2,59; N 19,64; Cl 16,62; S 7,43.

C(64) pavyzdys: 2S-[4-Amino-2-(1H-benzimidazol-5-ilamino)thiazol-5-karbonil]-N-karbobenziloksiprolidinas



2S-Bromacetil-N-karbobenziloksiprolidinas, kurio struktūrinė formulė



, pirmiausia buvo pagamintas tokiu būdu. N-karbobenziloksi-L-prolino chloranhidridas (1,20 g, 4,80 mmol) buvo pagamintas pagal Aoyama et al. *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 29 (1981), pp. 3249-3255, panaudojant oksalilchloridą ir katalitinį kiekį DMF. Į šį negryninto chloranhidrido tirpalą THF (5 ml) ir MeCN (5 ml) 0 °C temperatūroje atsargiai sulašinamas trimetilsilildiazometano tirpalas (5,0 ml 2,0 M heksane); iš pradžių intensyviai skiriasi dujos. Susidariusi raudona suspensija paliekama

sušilti ir maišoma kambario temperatūroje per naktį. Po to rudas mišinys atšaldomas iki 0 °C, atsargiai veikiamas 47 % HBr (4,1 ml) ir eterio (10 ml) mišiniu; iš pradžių intensyviai skiriasi dujos. Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per 1 val., po to pašarminama sočiu vandeniniu NaHCO₃ (20 ml) ir ekstrahuojama EtOAc (2 x 20 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄ ir nugarinus gaunama ruda alyva, 1,57 g (100 %), kuri toliau naudojama negryninta.

BMR (CDCl₃): δ 7,44-7,24 (5H, m), 4,34 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,27 (1H, d, J = 15,6 Hz).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 2S-bromacetil-N-karbobenziloksipirolidinas davė kietą medžiagą, kuri buvo nusodinta iš iPrOH/heksano du kartus ir gauta geltona amorfinė kietą medžiaga, 154 mg (54 %); lyd. temp. 150-165 °C (skyla).

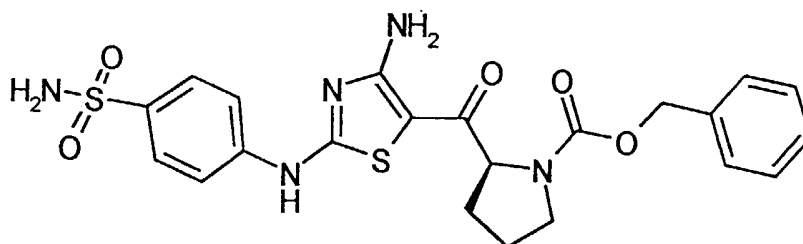
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 12,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,68 (1H, d, J = 19,3 Hz), 8,20 (1H, d, J = 10,6 Hz), 8,10-7,70 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J = 8,7, 34,8 Hz), 7,45-7,05 (5H, m), 5,17-4,80 (2H, m), 4,32 (1H, d, J = 4,9 Hz), 4,30-4,18 (1H, pl.m), 2,33-1,70 (2H, pl.m).

IR (KBr): 3278, 1686, 1599, 1560, 1421, 1356, 1121 cm⁻¹.

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal C₂₃H₂₃N₆O₃S (MH⁺): 463,1552. Rasta: 463,1538.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₂₃H₂₂N₆O₃S · 0,1 H₂O · 0,7 iPrOH: C 59,53; H 5,53; N 16,60; S 6,33. Rasta: C 59,53; H 5,53; N 16,60; S 6,22.

C(65) pavyzdys: 2S-[4-Amino-2-(4-sulfamoilfenilamino)thiazol-5-karbonil]-N-karbobenziloksipirolidinas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianatobenzensulfonamidas iš 2S-bromacetil-N-karbobenzilokspiroolidinas (žr. C(64) pavyzdį) davė kietą medžiagą, kuri buvo gryninama chromatografuojant per kolonėlę, eliuuojamą 5 % MeOH/CHCl₃, ir gauta geltona amorfinė kietą medžiaga, 140 mg (46 %); lyd. temp. 150-160 °C (skyla).

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 11,05 (1H, d, J' = 10,0 Hz), 7,98 (2H, pl.d, J = 17,1 Hz), 7,79 (4H, dd, J = 12,1, 9,7 Hz), 7,41-7,11 (5H, m), 5,15-4,89 (2H, m), 4,32-4,21 (1H, pl.m), 3,51-3,40 (2H, pl.m), 2,35-2,13 (1H, pl.m), 1,93-1,75 (3H, pl.m).

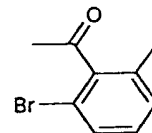
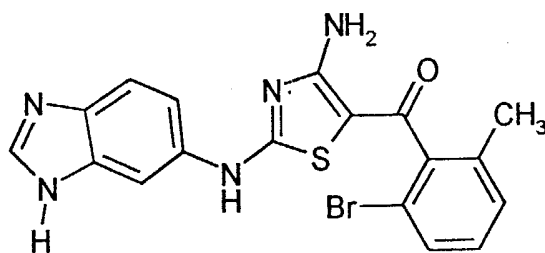
IR (KBr): 3288, 1686, 1598, 1550, 1527, 1420, 1157 cm⁻¹.

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal C₂₂H₂₃N₅O₅S₂Cs (M+Cs⁺): 634,0195.

Rasta: 634,0215.

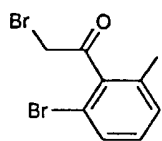
Analizė. Apskaičiuota pagal C₂₂H₂₃N₅O₅S₂ · 0,3 H₂O · 0,1 CHCl₃: C 51,15; H 4,60; N 13,50; S 12,36. Rasta: C 51,36; H 4,63; N 13,31; S 12,47.

C(66) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(2-brom-6-metilfenil)metanonas



2'-Brom-6'-metilacetofenonas, kurio struktūrinė formulė buvo pagamintas analogišku būdu kaip ir o-nitroacetofenonas (žr. Reynolds et al., *Org. Syn. Coll.*, vol IV (1963), pp. 708-710). Iš 2-metil-6-brombenzenkarboksirūgšties (3,10 g, 14,4 mmol) buvo gauta 2,45 g (80 %) geltonos alyvos, kurios ¹H BMR spektras atitiko anksčiau aprašytos medžiagos spektrą (Swenton et al., *J. Org. Chem.*, vol. 58 (1993), pp. 3308-3316). Toliau naudota negryninta medžiaga.

2,2'-Dibrom-6'-metilacetofenonas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas analogišku būdu kaip ir 2-brom-2'-jodacetofenonas (žr. C(12) pavyzdį). Iš negryno 2'-brom-6'-metilacetofenono (1,00 g, 4,69 mmol) gauta 1,48 g geltonos alyvos, kuri toliau buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,44-7,37 (1H, m), 7,21-7,17 (2H, m), 4,42 (2H, s), 2,31 (3H, s).

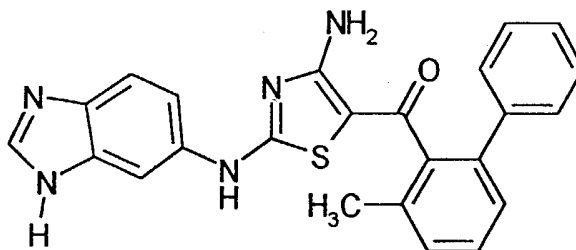
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 2,2'-dibrom-6'-metilacetofenonas 32 % išeiga davė rudą kietą medžiagą; lyd. temp. 208-210 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,43 (1H, pl.s), 10,74 (1H, pl.s), 8,18 (1H, s), 8,02 (2H, s), 7,75 (1H, pl.s), 7,44 (1H, pl.s), 7,44 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,28-7,14 (3H, m), 2,22 (3H, s).

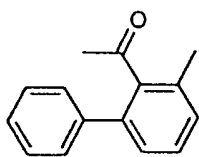
ESIMS (MH^+): 428/430.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{OSBr} \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$: C 48,44; H 3,61; N 15,69; S 7,18; Br 17,90. Rasta: C 48,54; H 3,69; N 15,57; S 7,11; Br 17,88.

C(67) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(3-metilbifenil-2-il)metanonas



1-(3-Metilbifenil-2-il)etanonas, kurio struktūrinė formulė

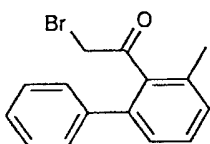


, buvo pagamintas tokiu būdu. Į 2'-brom-6'-metilacetofenoną

(iš C(66) pavyzdžio; 760 mg, 3,58 mmol) ir $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (114 mg) DMF (38 ml) 0 °C temperatūroje Ar atmosferoje pridedama fenilboro rūgštis (495 mg), o po to 2M vandeninio Na_2CO_3 (1,6 ml). Mišinys kaitinamas 90 °C temperatūroje 3 val., po to praskiedžiamas vandeniu (50 ml) ir ekstrahuojamas eteriu (2 x 100 ml). Eteriniai ekstraktai sukonzentruojami iki negryno produkto, kuris buvo gryninamas chromatografuojant per kolonėlę, eliuavimui naudojant 2-5 % eterio/heksano laipsnišką gradientą, ir gaunama 670 mg (89 % išeiga) geltonos alyvos, kuri naudojama daugiau nebegryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,44-7,31 (5H, m), 7,25-7,19 (2H, m), 7,16-7,09 (1H, m), 2,33 (3H, s), 1,93 (3H, s).

2-Bromacetil-3-metilbifenilas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas analogišku būdu kaip ir 2-brom-2'-jodacetofenonas (žr. C(12) pavyzdį). Iš negryno 1-(3-metilbifenil-2-il)etanono (295 mg, 1,40 mmol) gauta 413 g geltonos alyvos, kuri toliau buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,48-7,18 (8H, m), 4,42 (2H, s), 2,38 (3H, s).

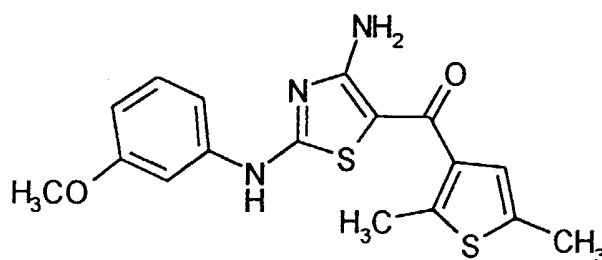
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 2-bromacetil-3-metilbifenilas 49 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 184-190 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,13 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,53 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,46-7,39 (2H, m), 7,38-7,15 (7H, m), 2,35 (3H, s).

DSG FABMS (M^+): Apskaičiuota: 426,1389. Rasta: 426,1374.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS} \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,3 \text{ CH}_3\text{CN}$: C 64,84; H 4,84; N 16,29; S 7,03. Rasta: C 64,88; H 4,69; N 16,40; S 7,28.

C(68) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-metoksibenzilamino)thiazol-5-il]-(2,5-dimetiltiofen-3-il)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 3-Bromacetil-2,5-dimetiltiofenas (iš C(52) pavyzdžio) ir 1-(2-izotiocianatoetil)-4-metoksibenzenas 72 % išeiga davė baltą kietą medžiagą; lyd. temp. 175 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 6,88 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,74 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,41 (1H, s), 6,24 (1H, s), 4,88 (2H, s), 3,78 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,98 (3H, s).

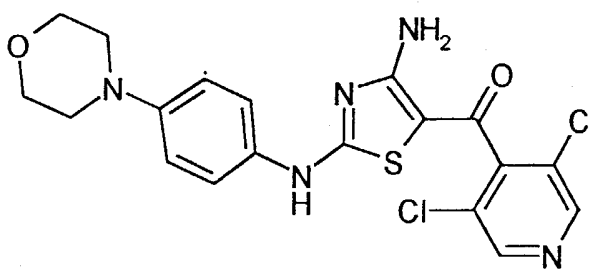
IR (KBr): 3311, 2920, 1663, 1552, 1514, 1244 cm^{-1} .

FABMS (MH^+): 380.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C 57,88; H 5,13; N 11,25; S 17,17.

Rasta: C 57,97; H 5,11; N 11,33; S 17,28.

C(69) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-morfolin-4-il]fenilamino}tiazol-5-il}-(3,5-dichlorpiridin-4-il)metanonas



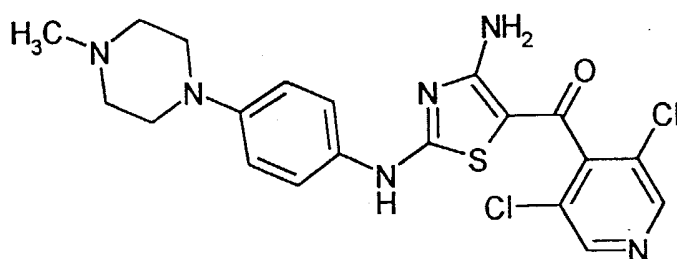
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-(4-izotiocianatofenil)morfolinas (iš C(54) pavyzdžio) ir 4-bromacetil-3,5-dichlorpiridinas (iš C(63) pavyzdžio) 58 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 291,5-292,5 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,75 (1H, s), 8,71 (2H, s), 8,32 (1H, pl.s), 8,01 (1H, pl.s), 7,30 (2H, pl.s), 6,92 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,70 (4H, t, $J = 4,5$ Hz), 3,05 (4H, t, $J = 4,5$ Hz).

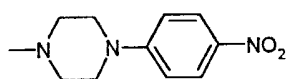
FABMS (MH^+): 450/452.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{19}H_{17}N_5O_2SCl_2$: C 50,67; H 3,80; N 15,55; S 7,12, Cl 15,74. Rasta: C 50,55; H 3,83; N 15,29; S 6,95; Cl 15,47.

C(70) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]tiazol-5-il}-(3,5-dichlorpiridin-4-il)metanonas

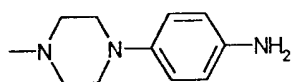


1-Metil-4-(4-nitrofenil)piperazinas, kurio struktūrinė formulė



, pirmiausia buvo pagaminamas tokiu būdu. 1-Metilpiperazino (4,00 g, 39,9 mmol) ir 1-chlor-4-nitrobenzeno (3,14 g, 20,0 mmol) mišinys kaitinamas 80 °C temperatūroje 24 valandas, leidžiama atvėsti ir praskiedžiama vandeniu. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas MeOH:CH₂Cl₂ (20:80, 4 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO₄, nufiltruojama, sukonzentruojama sumažintame slėgyje ir perkristalinus iš etanolio gaunama 3,2 g (75 % išeiga) geltonos kietos medžiagos, kuri atitinka anksčiau aprašytą medžiagą pagal ¹H BMR (de Silva et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, vol. 9 (1993), pp. 1611-1616); ji naudojama negryninta.

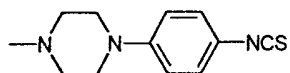
4-(4-Metilpiperazin-1-il)anilinas, kurio struktūrinė formulė



, toliau buvo pagaminamas tokiu būdu. Į 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazino (2 g, 9,02 mmol) suspensiją absoliučia etanolyje (30 ml) pridedama 10 % Pd-C (250 mg). Gautas mišinys maišomas H₂ atmosferoje 5 val., po to nufiltruojamas per celito sluoksnėlį. Sukonzentravus filtratą sumažintame slėgyje, gaunama 1,7 g (99 % išeiga) rudos kietos medžiagos, kuri toliau naudojama negryninta.

¹H BMR (CDCl₃): δ 6,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,62 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,42 (2H, pl.s), 3,15 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,68 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,40 (3H, s).

1-(4-izotiocianatofenil)-4-metilpiperazinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 1-(4-izotiocianatofenil)-1H-imidazolas C(41) pavyzdžiui. Iš 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino gauta 1,7 g (83 % išeiga) kreminės spalvos kietos medžiagos; lyd. temp. 118-120 °C (lit. 120-122 °C, Galstuchova et al., *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, vol. 5 (1969), pp. 1121-1124), kuri buvo naudojama negryninta. IR spektras sutapo su Martvon et al., *Chem. Zvesti*, vol. 27 (1973), pp. 808-810 aprašytu spektru.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,20 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,20 (4H, dd, $J = 5,0, 4,7$ Hz), 2,52 (4H, dd, $J = 5,0, 4,7$ Hz), 2,24 (3H, s).

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$: C 61,77; H 6,48; N 18,01; S 13,69. Rasta: C 61,51; H 6,56; N 17,86; S 13,69.

Norimas junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-izotiocianatofenil)4-metilpiperazinas ir 4-bromacetil-3,5-dichlorpiridinas (iš C(63) pavyzdžio) davė negryną kietą medžiagą, kurią perkristalinus iš $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ gauta 40 mg (23 % išeiga) rusvos kietos medžiagos; lyd. temp. 150-151 °C.

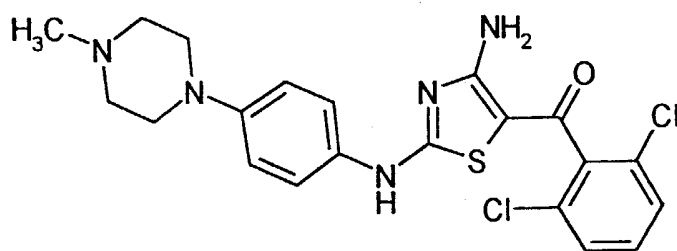
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,78 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,00-8,41 (2H, m), 7,24 (2H, pl.s), 6,88 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,08 (4H, dd, $J = 5,0, 4,7$ Hz), 2,40 (4H, dd, $J = 5,0, 4,7$ Hz), 2,20 (3H, s).

IR (KBr): 3395, 2925, 1618, 1546, 1541, 1426, 1240 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS}$ (MH^+): 463,0875. Rasta: 563,0861.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS} \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{ EtOH} \cdot 0,05 \text{ CHCl}_3$: C 50,20; H 5,06; N 16,22; S 6,19, Cl 14,71. Rasta: C 50,34; H 5,11; N 16,53; S 6,43; Cl 14,74.

C(71) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]tiazol-5-il}-(2,5-dichlorfenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-Izotiocianatofenil)-4-metilpiperazinas (iš C(70) pavyzdžio) ir 2-brom-2',6'-dichloracetofenonas (iš C(52) pavyzdžio) po perkristalinimo iš EtOH/H₂O davė 2,2 g (64 % išeiga) geltonos kietos medžiagos; lyd. temp. 160-162 °C.

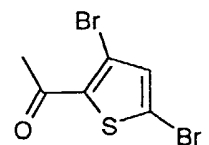
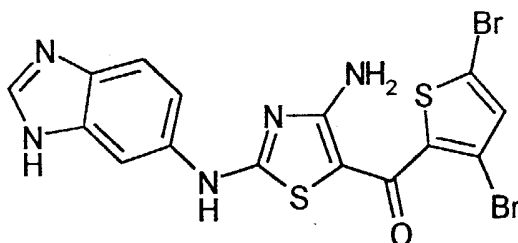
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 10,60 (1H, s), 8,00 (2H, pl.s), 7,20-7,41 (4H, m), 6,88 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,08 (4H, dd, J = 5,0, 4,7 Hz), 2,40 (4H, dd, J = 5,0, 4,7 Hz), 2,18 (3H, s).

IR (KBr): 3394, 3164, 2942, 2810, 1610, 1546, 1427, 1242 cm⁻¹.

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal C₂₁H₂₂Cl₂N₅OS (MH⁺): 462,0922. Rasta: 462,0906.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₂₁H₂₁Cl₂N₅OS · 0,5 H₂O · 1 EtOH · 0,1 CH₂Cl₂: C 52,75; H 5,40; N 13,32; S 6,10, Cl 14,83. Rasta: C 53,06; H 5,37; N 13,51; S 6,26; Cl 14,63.

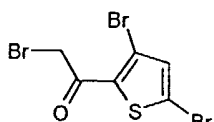
C(72) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(3,5-dibromtiofen-2-il)metanonas



2-Acetil-3,5-dibromtiofenas, kurio struktūrinė formulė buvo pirmiausia pagamintas tokiu būdu. Į 2,4-dibromtiofeno (2,0 g, 8,27 mmol) ir acetilchlorido (0,82 ml, 11,6 mmol) tirpalą eteryje (3 ml) dalimis

pridedama AlCl_3 (1,5 g, 11,2 mmol). Po 4 valandų pridedama kita acetilo chlorido ir AlCl_3 porcija, mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. ir paliekamas atvėsti. Reakcijos mišinys atsargiai skaldomas ledu ir ekstrahuojamas eteriu. Eterinių sluoksnių spalva panaikinama aktyvuota anglimi, džiovinama MgSO_4 , perleidžiama per silikagelio sluoksnį ir sukonzentravus gaunama 1,8 g (77 % išeiga) tamsiai rudos alyvos, kurios ^1H BMR spektras sutampa su anksčiau aprašytos medžiagos spektru (žr. del Agua et al., *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 18 (1981), pp. 1345-1347; medžiaga naudojama daugiau necharakterizuota.

2-Bromacetil-3,5-dibromtiofenas, kurio struktūrinė formulė



, toliau buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 2-brom-2'-jodacetofenonas (žr. C(12) pavyzdį). Iš 2-acetil-3,5-dibromtiofeno (220 g, 0,77 mmol) gauta 295 mg tamsiai rudos kietos medžiagos, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,13 (1H, s), 4,54 (2H, s).

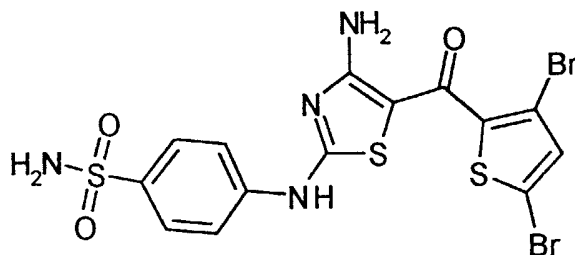
Pagaliau galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 2-bromacetil-3,5-dibromtiofenas 50 % išeiga davė tamsiai rudą kietą medžiagą; lyd. temp. 261-264 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,50 (1H, pl.s), 10,94 (1H, s), 8,27 (2H, pl.s), 8,21 (1H, s), 7,87 (1H, pl.s), 7,57 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,36 (1H, s), 7,24 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).

DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 499,8673. Rasta: 499,8686.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_5\text{OS}_2\text{Br}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C 35,45; H 1,98; N 13,78; S 12,62; Br 31,45. Rasta: C 35,37; H 1,73; N 13,52; S 12,75; Br 31,25.

C(73) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(3,5-dibromtiofen-2-karbonil)thiazol-2-ilamino]benzensulfonamidas



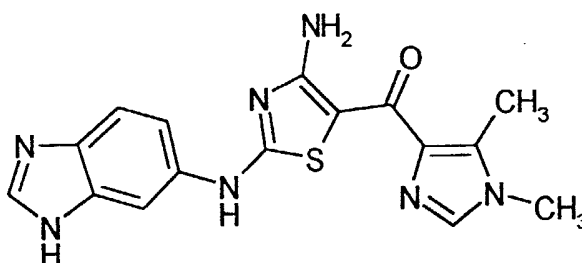
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzensulfonamidas ir 2-bromacetil-3,5-dibromtiofenas (iš C(72) pavyzdžio) 41 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 254-255 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 11,24 (1H, s), 8,31 (2H, pl.s), 7,77 (4H, s), 7,40 (1H, s), 7,28 (2H, s).

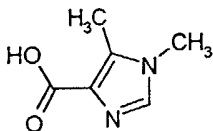
FABMS (MH^+): 536/538/540.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3\text{Br}_2$: C 31,24; H 1,87; N 10,41; S 17,87; Br 29,69. Rasta: C 31,08; H 1,90; N 10,16; S 17,69; Br 29,96.

C(74) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)metanonas



1,5-Dimetil-1H-imidazol-4-karboksirūgštis, kurios struktūrinė formulė



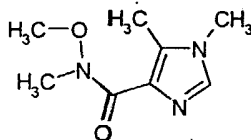
, pirmiausia buvo pagaminta tokiu būdu. Į etilo 1,5-dimetil-1H-imidazol-4-karboksilato (5,39 g, 32,0 mmol; Ohno et al., *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 42 (1994), pp. 1463-1473) tirpalą EtOH (20 ml) pridedama šviežio NaOH (3,86 g, 96,5 mmol) tirpalo vandenyje (20 ml). Po 5 val. mišinys atšaldomas iki 0 °C ir parūgštinamas 38 % HCl iki pH 3-4. Susidariusi balta kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama nedideliu kiekiu šalto EtOH:H₂O (1:1) ir

išdžiovinus giliame vakuume gaunama 3,51 g (78 %) baltos kietos medžiagos, kuri naudojama negryninta.

^1H BMR (D_2O): δ 8,49 (1H, s), 3,73 (3H, s), 2,46 (3H, s).

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: C 51,42; H 5,75; N 19,99. Rasta: C 51,52; H 5,78; N 19,98.

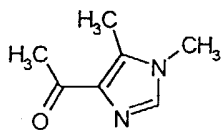
1,5-Dimetil-1H-imidazol-4-karboksirūgšties N-metoksi-N-metilamidas,



kurio struktūrinė formulė , toliau buvo pagamintas tokiu būdu. Į 1,5-dimetil-1H-imidazol-4-karboksirūgšties (2,01 g, 14,4 mmol) ir DMF (20 ml) mišinį pridedama O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'.N'-tetrametiluronio heksafluorofosfato (HATU; 6,00 g, 15,8 mmol) ir diizopropiletilamino (7,5 ml, 43 mmol). Po 5 min. į susidariusį skaidrų tirpalą pridedama N,O-dimetilhidroksilamino hidroklorido (1,54 g, 15,79 mmol). Po 1 val. gautas geltonas tirpalas buvo paskirstytas tarp CHCl_3 ir vandens. Atskirti organiniai sluoksniai buvo plaunami vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami K_2CO_3 , koncentruojami ir išdžiovinus giliame vakuume gaunama 1,88 g (72 %) rusvos spalvos kietos medžiagos, kuri buvo naudota negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,36 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,47 (3H, s), 2,45 (3H, s).

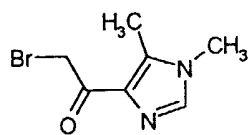
1-(1,5-Dimetil-1H-imidazol-4-il)etanonas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu būdu. Į negryno 1,5-dimetil-1H-imidazol-4-karboksirūgšties N-metoksi-N-metilamido (1,69 g, 9,21 mmol) tirpalą THF (55 ml) -78°C temperatūroje sulašinamas 1,4 M CH_3MgBr eteryje (8,55 ml, 12,0 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per vieną valandą, po to skaldoma 1N HCl, pašarminama iki pH 9 1N NaOH, sukonzentruojama sumažintame slėgyje THF pašalinti ir ekstrahuojama EtOAc (200 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas K_2CO_3 ir nugarinus gaunama 1,2 g (94 %) geltonos kietos medžiagos, kuri toliau naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,35 (1H, s), 3,57 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,53 (3H, s).

2-Brom-1-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)etanonas, kurio struktūrinė



formulė, toliau buvo pagaminamas tokiu būdu. Į 1-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)etanoną (464 mg, 3,36 mmol) HOAc (8,5 ml) 0 °C temperatūroje buvo įlašinta bromo (173 μl , 3,36 mmol). Po 36 valandų kambario temperatūroje nufiltruojamas negrynas 2-brom-1-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)etanono hidrochloridas (ruda kieta medžiaga), kuris plaunamas minimaliu kiekiu vandens, o po to eteriu, ištirpinamas CHCl_3 , atšaldomas iki 0 °C temperatūros, veikiamas NaHCO_3 , ir sukonzentravus sumažintame slėgyje žemiau 40 °C, gaunama 719 mg (99 % išeiga) geltonos alyvos, kuri naudojama negryninta.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,40 (1H, s), 4,68 (2H, s), 3,66 (3H, s), 2,67 (3H, s).

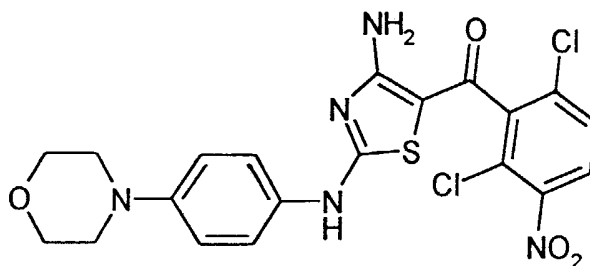
Pagaliau galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 2-brom-1-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)etanonas 15 % išeiga davė tamsiai rudą kietą medžiagą; lyd. temp. 275-277 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,42 (1H, s), 10,42 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,94 (1H, pl.s), 7,61-7,30 (2H, m), 7,26 (1H, dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz), 3,54 (3H, s), 2,51 (3H, s).

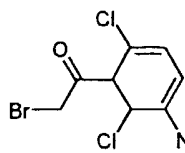
DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 354,1137. Rasta: 354,1132.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{OS} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,8 \text{ CH}_3\text{OH}$: C 52,00; H 4,99; N 25,27; S 8,26. Rasta: C 52,27; H 4,81; N 25,06; S 8,12.

C(75) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-morfolin-4-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(2,6-dichlor-3-nitrofenil)metanonas



2-Brom-2',6'-dichlor-3'-nitroacetofenonas, kurio struktūrinė formulė



, pirmiausia buvo pagaminamas tokiu būdu. Į 2',6'-dichlor-3'-nitroacetofenono (1,3 g, 5,6 mmol; Breslin, et al., *J. Med. Chem.*, vol. 38 (1995), pp. 771-793) tirpalą ledinėje acto rūgštyje (5 ml) kambario temperatūroje pridedama bromo (352 μ l, 6,83 mmol). Gautas mišinys kaitinamas 80 °C temperatūroje 1 val., paliekamas atvėsti ir praskiedžiamas eteriu. Organinis sluoksnis plaunamas lediniu H₂O (25 ml), sočiu vandeniniu NaHCO₃ (3 x 25 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (25 ml), ir sukonzentravus sumažintame slėgyje gaunama 1,7 g (negrynos medžiagos išeiga 97 %) geltonos alyvos, kuri naudojama negryninta.

¹H BMR (CDCl₃): δ 7,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,40 (2H, s).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 2-Brom-2',6'-dichlor-3'-nitroacetofenonas ir 4-(4-izotiocianatofenil)-morfolinas (iš C(54) pavyzdžio) davė negryną kietą medžiagą, kurią išgryninus sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant heksanu/EtOAc (70:30), 52 % išeiga gauta tamsiai ruda putų pavidalo medžiaga; lyd. temp. 170-172 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 10,70 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 6,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,70 (4H, dd, J = 5,0, 4,7 Hz), 3,06 (4H, dd, J = 5,0, 4,7 Hz).

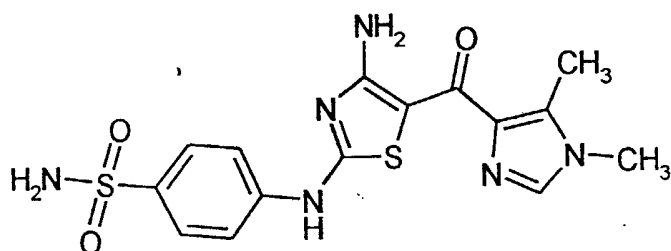
IR (KBr): 3289, 2966, 2848, 1634, 1542, 1425, 1343, 1225, 1108 cm⁻¹.

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal C₂₀H₁₇Cl₂N₅O₄SNa (M+Na⁺): 516,0276.

Rasta: 516,0258.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{20}H_{17}Cl_2N_5O_4S \cdot 0,35 CHCl_3$: C 45,99; H 3,26; N 13,06; S 5,98; Cl 20,07. Rasta: C 45,33; H 3,37; N 12,96; S 5,93; Cl 20,27.

C(76) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-karbonil)thiazol-2-ilamino]benzensulfonamidas



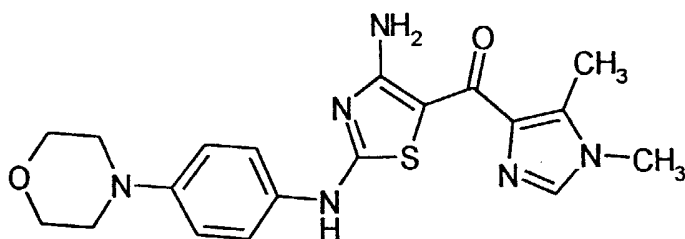
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izocianatobenzensulfonamidas ir 5-bromacetil-1,5-dimetil-1H-imidazolas (iš C(74) pavyzdžio) 8 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 293-294 °C.

1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,80 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,75 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,62 (1H, s), 7,24 (2H, s), 3,56 (3H, s), 2,52 (3H, s).

DSG FABMS ($M + Na^+$): Apskaičiuota: 415,0623. Rasta: 415,0609.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{15}H_{16}N_6O_3S_2 \cdot 1,0 CH_3OH \cdot 1,0 CHCl_3$: C 42,53; H 4,45; N 18,26; S 13,93. Rasta: C 42,57; H 4,41; N 18,18; S 14,07.

C(77) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-morfolin-4-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)metanonas



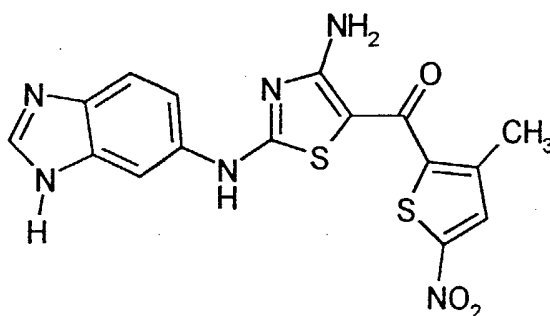
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-(4-Izocianatofenil)morfolinas (iš C(54) pavyzdžio) ir 5-bromacetil-1,5-dimetil-1H-imidazolas (iš C(74) pavyzdžio) 12 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. >300 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,21 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,42 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,72 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 3,54 (3H, s), 3,06 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,50 (3H, s).

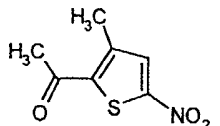
DSG FABMS (M^+) : Apskaičiuota: 398,1525. Rasta: 398,1516.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{19}H_{22}N_6O_2S \cdot 0,2 \text{ CH}_3\text{OH} \cdot 0,2 \text{ CHCl}_3$: C 54,34; H 5,41; N 19,60; S 7,48. Rasta: C 54,63; H 5,27; N 19,56; S 7,47.

C(78) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(3-metil-5-nitrotiofen-2-il)metanonas



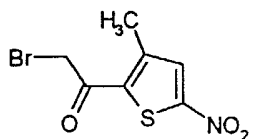
2-Acetil-3-metil-5-nitrotiofenas, kurio struktūrinė formulė



pirmiausia buvo pagamintas tokiu būdu. 2-Brom-3-metil-5-nitrotiofenas (5,17 g, 23,3 mmol; Spinelli et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, (1975), pp. 620-622), tributil(1-etoksivinil)alavas(IV) (8,65 ml, 25,6 mmol) ir dichlorbis(trifenilfosfin)paladis(II) (163 mg, 0,23 mmol) toluene (10,5 ml) buvo kaitinami Ar atmosferoje 100 °C temperatūroje 2,5 valandos. Įpilama 5 % vandeninės HCl (78 ml), ir mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 15 min., po to paskirstomas tarp eterio ir vandens. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojama iki liekanos, kuri ištirpinama eteryje (130 ml). Lašinamas 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-eno (DBU; 2,2 ekv.) ir 0,1 M jodo tirpalas eteryje tol, kol keletą sekundžių laikosi spalva. Gautas tirpalas perleidžiamas per trumpą silikagelio kolonėlę, ir sukonzentravus vakuume gaunama 3,74 g (87 % išeiga) geltonos kietos medžiagos, kuri naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,72 (1H, s), 2,58 (3H, s), 2,57 (3H, s).

2-Bromacetil-3-metil-5-nitrotiofenas, kurio struktūrinė formulė



buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 2-brom-2'-jodacetofenonas (žr. C(12) pavyzdį). Iš 2-acetil-3-metil-5-nitrotiofeno (230 mg, 1,24 mmol) gauta 330 mg truputį neskaidrios geltonos alyvos, kuri pagal BMR turi pėdsakus dibrominto šalutinio produkto; medžiaga toliau naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,75 (1H, s), 4,28 (2H, s), 2,60 (2H, s).

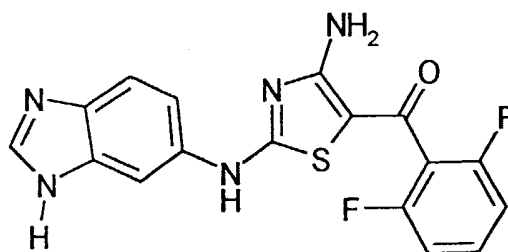
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 2-bromacetil-3-metil-5-nitrotiofenas 23 % išeiga davė tamsiai geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. $>300^\circ\text{C}$.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,50 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 11,01 (1H, pl.s), 8,40 (2H, pl.s), 8,21 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,63 (1H, pl.s), 7,52 (1H, pl.s), 7,36 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 2,33 (3H, s).

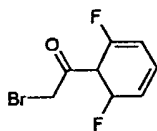
DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 401,0491. Rasta: 401,0474.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,8 \text{ CH}_3\text{OH}$: C 46,00; H 3,81; N 19,16; S 14,62. Rasta: C 45,92; H 3,50; N 19,096; S 14,59.

C(79) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(2,6-difluorfenil)metanonas



2-Brom-2',6'-difluoracetofenonas, kurio struktūrinė formulė



, pirmiausia buvo pagaminamas tokiu pačiu būdu kaip ir 2-brom-

2'-jodacetofenonas (žr. C(12) pavyzdį). Iš 2',6'-difluoracetofenono (703 mg, 4,5 mmol) gauta 1,01 g (96 % išeiga) gelsvos alyvos, kuri naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,56-7,42 (1H, m), 7,07-6,98 (2H, m), 4,38 (2H, s).

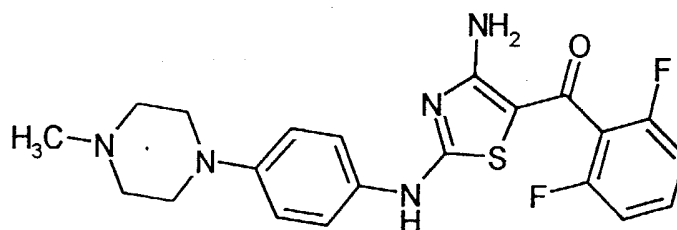
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas 78 % išeiga davė geltonus kristalus; lyd. temp. 194-200 °C.

^1H BMR (DMSO-d_6): δ 12,45 (1H, s), 10,86 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,16 (2H, pl.s), 7,80 (1H, pl.s), 7,59-7,44 (2H, m), 7,22-7,11 (3H, m).

DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 372,0731. Rasta: 372,0725.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OSF}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C 53,68; H 3,18; N 18,41; S 8,43. Rasta: C 56,73; H 3,14; N 18,32; S 8,53.

C(80) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]tiazol-5-il}-(2,6-difluorfenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-Izotiocianatofenil)-4-metilpiperazinas (iš C(70) pavyzdžio) ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) 71 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 168-170 °C.

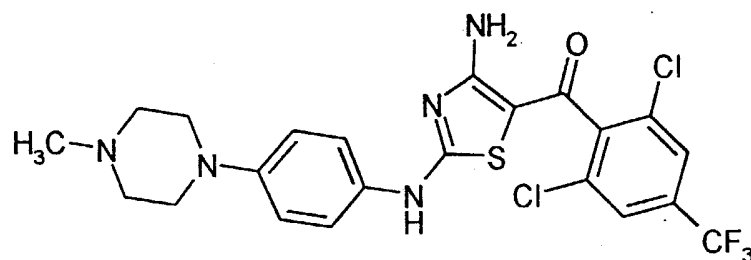
^1H BMR (DMSO-d_6): δ 10,62 (1H, s), 8,11 (2H, pl.s), 7,54-7,43 (1H, m), 7,28 (2H, d, $J = 7,5 \text{ Hz}$), 7,20-7,10 (2H, m), 6,90 (3H, d, $J = 9,0 \text{ Hz}$), 3,08 (4H, t, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 2,41 (4H, t, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 2,19 (3H, s).

IR (KBr): 2942, 2809, 1620, 1590, 1546, 1516, 1464, 1429, 1238, 1002 cm^{-1} .

DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 430,1513. Rasta: 430,1502.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{21}H_{21}N_5OSF_2 \cdot 0,3 H_2O$: C 58,00; H 5,01; N 16,10; S 7,37. Rasta: C 57,98; H 4,92; N 16,08; S 7,42.

C(81) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]tiazol-5-il}-(2,6-dichlor-4-trifluometilfenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-Izotiocianatofenil)-4-metilpiperazinas (iš C(70) pavyzdžio) ir 2-brom-2',6'-dichlor-4'-trifluormetilacetofenonas, po perkristalinimo iš EtOAc/heksano, 68 % išeiga davė geltoną adatų pavidalo kietą medžiagą; lyd. temp. 239-240 °C.

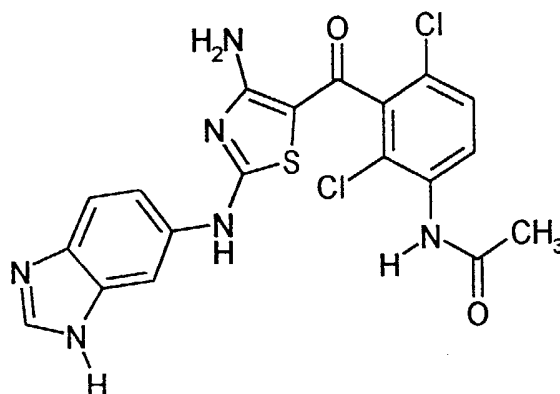
1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,00 (2H, s), 7,28 (2H, pl.s), 6,92 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,10 (4H, dd, $J = 5,1, 4,7$ Hz), 2,42 (4H, dd, $J = 5,1, 4,8$ Hz), 2,20 (3H, s).

IR (KBr): 3377, 3283, 2942, 2813, 1598, 1542, 1513, 1425 cm^{-1} .

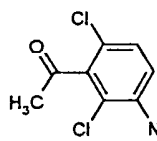
FABMS ($M+Na^+$): 552.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{22}H_{20}Cl_2F_3N_5OS \cdot 0,8 H_2O \cdot 0,7 C_6H_{14}$: C 52,00; H 5,23; N 11,57; S 5,30; Cl 11,72. Rasta: C 51,94; H 4,98; N 11,18; S 5,20; Cl 11,48.

C(82) pavyzdys: N-{3-[4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)tiazol-5-karbonil]-2,4-dichlorfenil}acetamidas



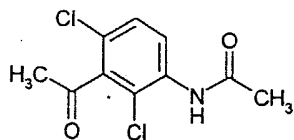
3'-Amino-2',6'-dichloracetofenonas, kurio struktūrinė formulė



, pirmiausia buvo pagamintas tokiu būdu. Į $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (7,70 g, 34,2 mmol) tirpalą 6N vandeninėje HCl (20 ml) pridedama 2',6'-dichlor-3'-nitroacetofenono (4,00 g, 17,1 mmol; Breslin et al., *J. Med. Chem.*, vol. 38 (1995), pp. 771-793). Gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 val., leidžiama atvėsti ir atsargiai veikiamas bevandeniu Na_2CO_3 . Susidariusios baltos nuosėdos nufiltruojamos ir perplaunamos CHCl_3 . Organinis sluoksnis atidedamas į šalį, o vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl_3 (3 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 , nufiltruojama ir sukonzentravus vakuume gaunama juoda alyva, kuri gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant EtOAc:heksanu (20:80). Tokiu būdu buvo gauta 2,6 g (75 % išeiga) rusvos alyvos, ir ji naudojama daugiau nebegryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,08 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 4,12 (2H, pl.s), 2,56 (3H, s).

N-(3-Acetil-2,4-dichlorfenil)acetamidas, kurio struktūrinė formulė



, toliau buvo pagaminamas tokiu būdu. Į 3'-amino-2',6'-dichloracetofenono (2,40 g, 11,8 mmol) tirpalą ledinėje acto rūgštyje (25 ml) pridedama acto rūgšties anhidrido (5,56 ml, 58,8 mmol). Gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 valandas, leidžiama atvėsti ir praskiedžiama eteriu (100 ml). Organinis sluoksnis plaunamas H_2O (2 x 50 ml), džiovinamas MgSO_4 , sukonzentruojamas vakuume ir aceotropiškai pašalinus vandenį su n-heptanu gaunama 2,3 g blyškiai baltos kietos medžiagos, kuri naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,38 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,62 (1H, pl.s), 7,34 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 2,60 (3H, s), 2,22 (3H, s).

N-(3-Bromacetil-2,4-dichlorfenil)acetamidas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 2-brom-2',6'-dichlor-3'-nitroacetofenonas C(75) pavyzdžiui. Iš N-(3-acetil-2,4-dichlorfenil)acetamido 100 % išeiga gauta rusva alyva, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,48 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,60 (1H, pl.s), 7,38 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,40 (2H, s), 2,2 (3H, s).

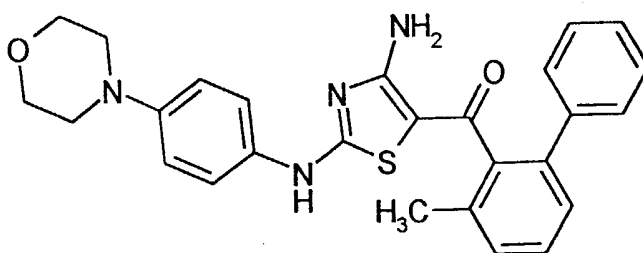
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir N-(3-bromacetil-2,4-dichlorfenil)acetamidas davė produktą, kuris buvo gryninamas sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuavimui naudojant nuo $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10:90) iki $\text{HOAc}:\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:10:90) laipsnišką gradientą, ir 56 % išeiga gaunama geltona putų pavidalo medžiaga, kuri skyla virš 200°C .

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,90 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,84-7,96 (1H, m), 7,68 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 2,20 (3H, s). IR (KBr): 3295, 1625, 1525, 1425 cm^{-1} .

DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 461,0354. Rasta: 461,0344.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 3\text{HOAc}$: C 45,53; H 4,28; N 12,74; S 4,86; Cl 10,75. Rasta: C 49,93; H 4,08; N 12,49; S 4,83; Cl 10,45.

C(83) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-morfolin-4-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(3-metilbifenil-2-il)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-(4-Izotiocianatofenil)morfolinas (iš C(54) pavyzdžio) ir 2-

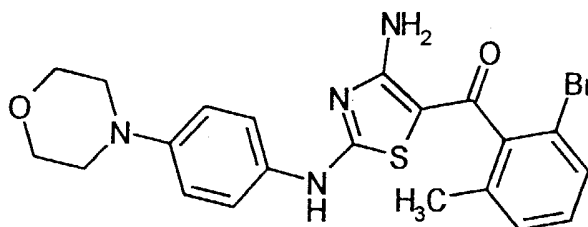
bromacetil-3-metilbifenilas (iš C(67) pavyzdžio) 29 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp 125-135 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,40 (1H, s), 7,86 (2H, s), 7,42-7,24 (9H, m), 7,19 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,93 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,73 (4H, t, $J = 4,4$ Hz), 3,07 (4H, t, $J = 4,4$ Hz), 2,26 (3H, s).

DSG FABMS (M^+): Apskaičiuota: 471,1855. Rasta: 471,1839.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 1,0 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C 59,58; H 4,66; N 9,58; S 5,48. Rasta: C 59,41; H 5,01; N 9,26; S 5,18.

C(84) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-morfolin-4-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(2-brom-6-metilfenil)metanonas



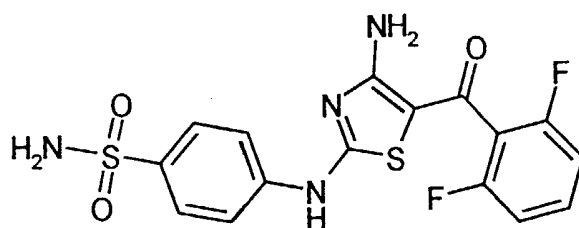
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-(4-Izotiocianatofenil)morfolinas (iš C(54) pavyzdžio) ir 2,2'-dibrom-6'-metilacetofenonas (iš C(66) pavyzdžio) davė negryną kietą medžiagą, kuri buvo trinama su MeOH/ CHCl_3 ir 22 % išeiga gauta geltona kietą medžiagą; lyd. temp 105-125 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,57 (1H, s), 8,01 (2H, pl.s), 7,46 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,39-7,18 (4H, m), 6,96 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,47 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 3,09 (4H, t, $J = 4,4$ Hz), 2,20 (3H, s).

DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 473,0647/475. Rasta: 473,0657/475.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{SBr} \cdot 0,7 \text{ MeOH} \cdot 0,6 \text{ CHCl}_3$: C 47,6; H 4,37; N 9,98; S 5,71. Rasta: C 47,95; H 4,05; N 9,77; S 5,51.

C(85) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2,6-difluorbenzoi)lthiazol-2-ilamino]-benzensulfonamidas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzensulfonamidas, ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) 69 % išeiga davė gelsvus kristalus; lyd. temp 258-260 °C.

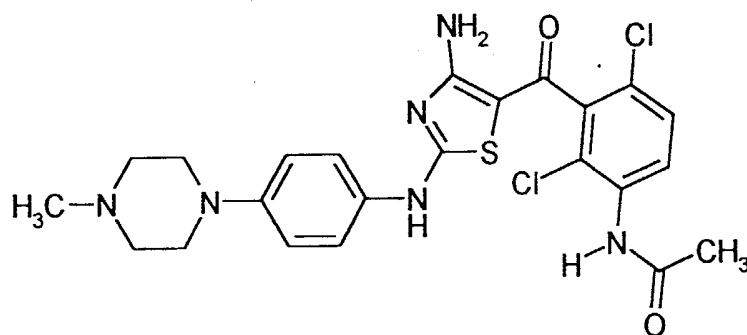
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 11,20 (1H, s), 8,20 (2H, pl.s), 7,79 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,61-7,49 (1H, m), 7,26 (2H, s), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,0 Hz).

IR (KBr): 3310, 1622, 1599, 1547, 1525, 1467, 1425, 1410, 1318, 1156 cm⁻¹.

DSG FABMS (MH⁺): Apskaičiuota: 411,0397. Rasta: 411,0410.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₆H₁₂N₄O₃S₂F₂ · 0,7 CH₃OH: C 46,34; H 3,45; N 12,94; S 14,82. Rasta: C 46,19; H 3,12; N 12,83; S 14,94.

C(86) pavyzdys: N-(3-{4-Amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-tiazol-5-karbonil}-2,4-dichlorfenil)acetamidas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-Izotiocianatofenil)-4-metilpiperazinas (iš C(70) pavyzdžio) ir N-(2-bromacetil-3-chlorfenil)acetamidas (iš C(82) pavyzdžio) po perkristalinimo iš EtOH/CHCl₃ davė 60 mg (13 % išeiga) geltonos kietos medžiagos; lyd. temp 195-197 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 10,62 (1H, s), 9,62 (1H, s), 7,90 (1H, pl.s), 7,78 (1H, dd, J = 8,9, 4,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (2H, pl.s), 6,92 (2H, d, J =

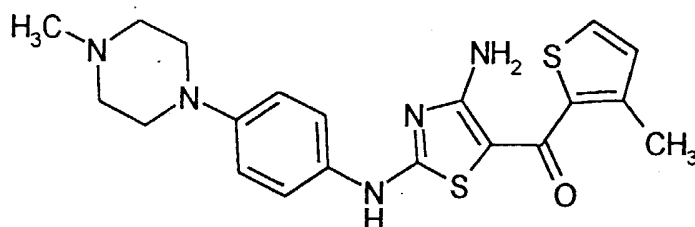
9,1 Hz), 3,08 (4H, dd, $J = 5,1, 4,6$ Hz), 2,42 (4H, dd, $J = 5,1, 4,6$ Hz), 2,18 (3H, s).

IR (KBr): 3260, 3025, 2801, 1666, 1613, 1525, 1437, 1382, 1299 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota ($M + \text{Na}^+$): 541,0956. Rasta: 541,0970.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,4 \text{ EtOH}$: C 52,27; H 5,05; N 15,37; S 4,86; Cl 12,97. Rasta: C 52,13; H 5,09; N 15,13; S 5,78; Cl 12,96.

C(87) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]tiazol-5-il}-3-metiltiofen-2-ilmetanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-Izotiocianatofenil)-4-metilpiperazinas (iš C(70) pavyzdžio) ir 2-bromacetil-3-metiltiofenas (iš C(19) pavyzdžio) po perkristalinimo iš EtOH/ CHCl_3 75 % išeiga davė tamsiai geltoną kietą medžiagą; lyd. temp 237,0-237,5 $^{\circ}\text{C}$.

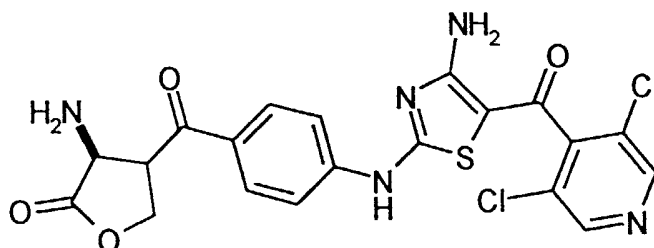
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,50 (1H, s), 8,10 (1H, pl.s), 7,56 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,38 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,96 (3H, m), 3,10 (4H, dd, $J = 5,1, 4,7$ Hz), 2,45 (4H, dd, $J = 4,9, 4,7$ Hz), 2,38 (3H, s), 2,24 (3H, s).

IR (KBr): 3484, 3319, 2943, 2809, 1593, 1546, 1414 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota (MH^+): 414,1422. Rasta: 414,1408.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}_2 \cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$: C 57,34; H 5,68; N 16,72; S 15,31. Rasta: C 57,01; H 5,72; N 16,41; S 15,34.

C(88) pavyzdys: trans-3RS-Amino-4RS-{4-[4-amino-5-(3,5-dichlorpiridin-4-karbonil)tiazol-2-ilamino]benzoil}dihidrofuran-2-onas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzoil-DL-homoserino laktonas ir 4-bromacetil-3,5-dichlorpiridinas (iš C(63) pavyzdžio) davė produktą, kurį išgryninus kolonėlių chromatografijos metodu eliuuojant 10 % MeOH/CHCl₃, gauta 203 mg (79 %) amorfinės geltonos kietos medžiagos, kuri skyla virš 150 °C.

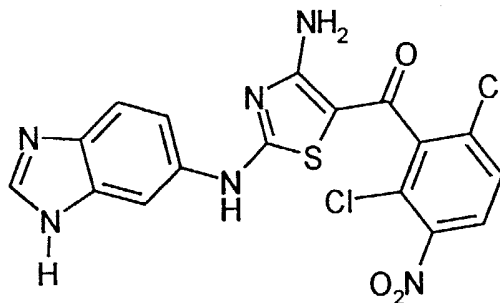
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 11,17 (1H, s), 8,89 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,76 (2H, s), 7,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,7 Hz), 4,73 (1H, kv, J = 9,3 Hz), 4,42 (1H, ddd, J = 8,9, 8,7, 1,8 Hz), 4,27 (1H, ddd, J = 10,0, 8,7, 6,7 Hz).

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal C₂₀H₁₅Cl₂N₅O₄SNa (M+Na⁺): 514,0120. Rasta: 514,0133.

IR (KBr): 3284, 1774, 1610, 1524, 1459, 1423, 1348, 1306, 1180 cm⁻¹.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₂₀H₁₅Cl₂N₅O₄S · 0,25 H₂O · 0,6 CHCl₃: C 43,52; H 2,85; N 12,32; Cl 23,70; S 5,64. Rasta: C 43,31; H 2,78; N 12,46; Cl 24,07; S 5,63.

C(89) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)tiazol-5-il]-(2,6-dichlor-3-nitrofenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 2-Brom-2',6'-dichlor-3'-nitroacetofenonas (iš C(75) pavyzdžio) ir 6-izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) po kolonėlių chromatografijos, eliuavimui

naudojant 1% HOAc/10 %MeOH/CH₂Cl₂, 26 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 250-252 °C.

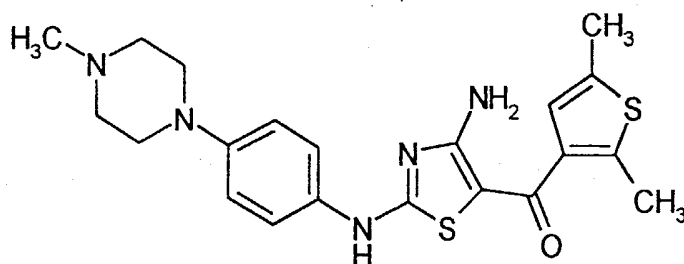
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 8,18 (1H, s), 8,00 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (1H, pl.d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,10 (2H, m).

IR (KBr): 3385, 1607, 1500 cm⁻¹.

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal C₁₇H₉Cl₂N₆O₃S (M₁-H⁺): 447,9930. Rasta: 447,9930.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₇H₁₀Cl₂N₆O₃S · 0,1H₂O · 1 MeOH · 0,7 HOAc · 0,1 CH₂Cl₂: C 43,30; H 3,35; N 15,54; S 5,93; Cl 14,42. Rasta: C 43,26; H 3,01; N 14,74; S 7,14; Cl 14,74.

C(90) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]tiazol-5-il}-(2,5-dimetiltiofen-3-il)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 3-Bromacetil-2,5-dimetiltiofenas (iš C(50) pavyzdžio) ir 1-(4-izotiocianatofenil)-4-metilpiperazinas (iš C(70) pavyzdžio), išgryninus sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuavimui naudojant 5-10 % MeOH:CH₂Cl₂ laipsnišką gradientą, 70 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 205-206 °C.

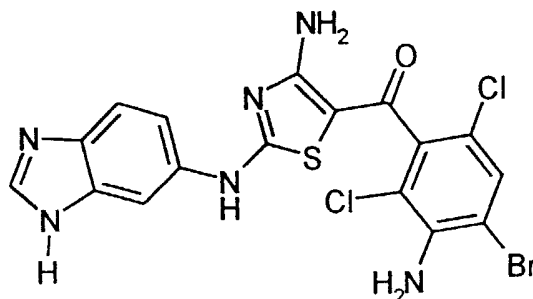
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 10,50 (1H, s), 8,00 (2H, pl.s), 7,48 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,80 (1H, s), 3,10 (4H, dd, J = 5,0, 4,4 Hz), 2,46 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,42 (3H, s), 3,38 (3H, s), 2,24 (3H, s).

IR (KBr): 3154, 2944, 2804, 1609, 1543, 1516, 1420, 1296 cm⁻¹.

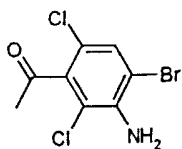
DSG FABMS: Apskaičiuota pagal C₂₁H₂₆N₅OS₂ (MH⁺): 428,1579. Rasta: 428,1566.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₂₁H₂₆N₅OS₂ · 0,7 H₂O: C 57,30; H 6,04; N 15,91; S 14,57. Rasta: C 57,19; H 6,06; N 15,77; S 14,55.

C(91) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(3-amino-4-brom-2,6-dichlorfenil)metanonas

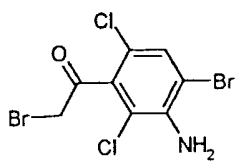


3'-Amino-4'-brom-2',6'-dichloracetofenonas, kurio struktūrinė formulė,



, pirmiausia buvo pagamintas tokiu būdu. 3'-Amino-2',6'-dichloracetofenonas (iš C(82) pavyzdžio; 2,15 g, 11,3 mmol) HOAc (8,7 ml) buvo kruopščiai degazuotas argonu, atšaldytas iki 0 °C, pridėdama bromo, ir reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Po 0,5 val. mišinys praskiedžiamas ledu/vandeniu ir ekstrahuojamas eteriu. Sumaišyti eteriniai sluoksniai plaunami sočiu vandeniniu NaHCO₃ ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami K₂CO₃ ir nugarinus gaunama 2,87 g (90 %) rudos kietos medžiagos, kuri naudojama negryninta.

3'-Amino-2,4'-dibrom-2',6'-dichloracetofenonas, kurio struktūrinė



formulė, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 5-bromacetil-4-metil-1H-imidazolas C(40) pavyzdžiui. Iš 3'-amino-4'-brom-2',6'-dichloracetofenono, po kolonėlių chromatografijos, eliuavimui naudojant 2,5-5 % CH₂Cl₂/heksane laipsnišką gradientą, gauta 725 mg (22 % išeiga) baltos kietos medžiagos, kuri naudojama daugiau nebegryninta.

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 3'-amino-2,4'-dibrom-

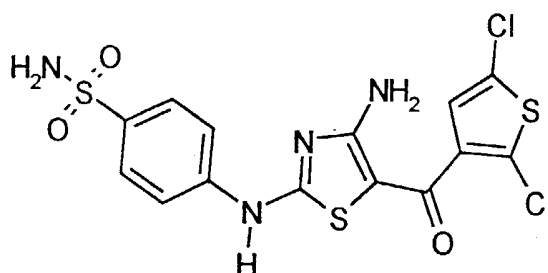
2',6'-dichloracetofenonas 34 % išeiga davė gelsvą kristalinę medžiagą; lyd. temp. 227-230 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 12,48 (1H, pl.s), 10,85 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,06 (2H, pl.s), 7,80 (1H, pl.s), 7,34 (1H, s), 7,58 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,75 (2H, s).

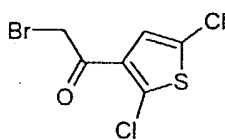
FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 498,9333. Rasta: 498,9312.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{OSCl}_2\text{Br} \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$: C 39,83; H 2,48; N 16,39; S 6,26. Rasta: C 39,92; H 2,43; N 16,26; S 6,14.

C(92) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2,5-dichlortiofen-3-karbonil)thiazol-2-ilamino]benzensulfonamidas



3-Bromacetil-2,5-dichlortiofenas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 2-brom-2'-jodacetofenonas (žr. C(12) pavyzdį). Iš 3-acetil-2,5-dichlortiofeno (2,0 g, 10,2 mmol) gauta 2,9 g (100 % išeiga) geltonos alyvos, kuri buvo naudota negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,25 (1H, s), 4,40 (2H, s).

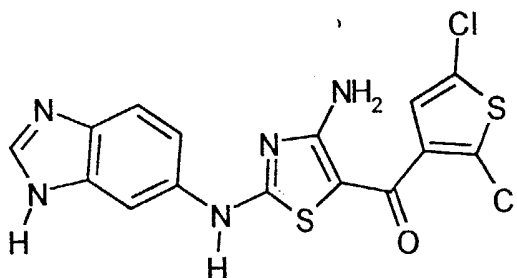
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-izotiocianatobenzensulfonamidas ir 3-bromacetil-2,5-dichlortiofenas 65 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 274-276 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 11,20 (1H, s), 8,24 (2H, pl.s), 7,80 (4H, s), 7,33 (1H, s), 7,31 (2H, s).

FABMS (MH^+): 449/451.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{14}H_{10}N_4O_3S_3Cl_2$: C 37,42; H 2,24; N 12,47; S 21,41; Cl 15,78. Rasta: C 37,56; H 2,19; N 12,39; S 21,29; Cl 15,71.

C(93) pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(2,5-dichlortiofen-3-il)metanonas



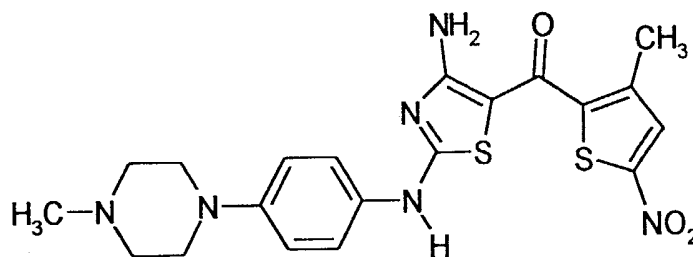
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 6-Izotiocianato-1H-benzimidazolas (žr. Boev et al., *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, vol. 24 (1990) pp. 818-822) ir 3-bromacetil-2,5-dichlortiofenas (iš C(92) pavyzdžio), po nusodinimo THF, 52 % išeiga davė amorfinę geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. $>300^{\circ}C$.

1H BMR (DMSO- d_6): δ 12,52 (1H, pl.s), 10,89 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,21 (2H, pl.s), 7,90 (1H, pl.s), 7,60 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,27 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

ESIMS (MH^+): 410/412.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{15}H_9N_5OS_2Cl_2 \cdot 0,1 HCl \cdot 0,6 THF$: C 45,71; H 3,06; N 15,32; S 14,03; Cl 16,28. Rasta: C 45,84; H 2,83; N 15,01; S 14,27; Cl 16,00.

C(94) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]thiazol-5-il}-(3-metil-5-nitrotiofen-2-il)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-Izotiocianatofenil)-4-metilpiperazinas (iš C(70) pavyzdžio) ir 2-

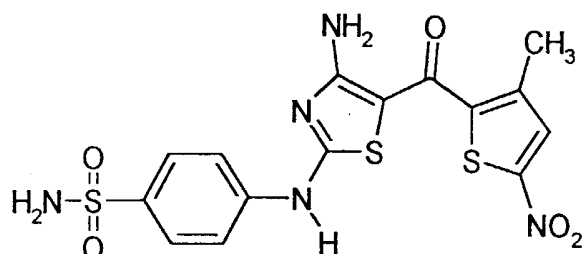
bromacetil-3-metil-5-nitrotiofenas (iš C(78) pavyzdžio), po nusodinimo vandeniniu EtOH, 64 % išeiga davė amorfinę tamsiai rudą kietą medžiagą.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,88 (1H, s), 8,38 (2H, pl.s), 8,04 (1H, s), 7,38 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,35 (4H, pl.s), 3,15 (4H, pl.s), 2,34 (3H, s), 2,28 (3H, s).

DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 459,1273. Rasta: 459,1259.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,2 \text{ EtOH}$: C 50,81; H 5,18; N 17,43; S 13,30. Rasta: C 50,94; H 4,98; N 17,13; S 13,55.

C(95) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(3-metil-5-nitrotiofen-2-karbonil)thiazol-2-ilamino]benzensulfonamidas

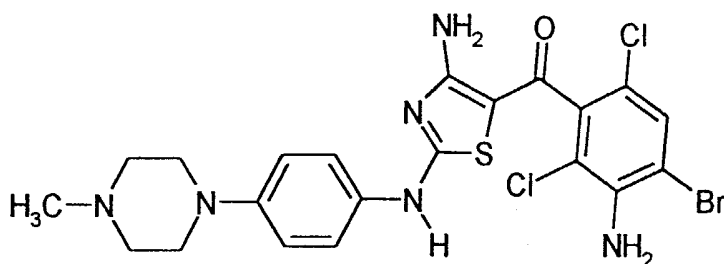


Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiacianatobenzensulfonamidas ir 2-bromacetil-3-metil-5-nitrotiofenas (iš C(78) pavyzdžio) 38 % išeiga davė tamsiai rudą kietą medžiagą; lyd. temp. 268-269 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 11,31 (1H, s), 8,46 (2H, pl.s), 8,08 (1H, s), 7,81 (4H, s), 7,32 (2H, s), 2,38 (3H, s).

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_3$: C 40,99; H 2,98; N 15,94; S 21,89. Rasta: C 41,11; H 2,95; N 15,66; S 21,70.

C(96) pavyzdys: (3-Amino-4-brom-2,6-dichlorfenil)-{4-amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]thiazol-5-il}metanonas



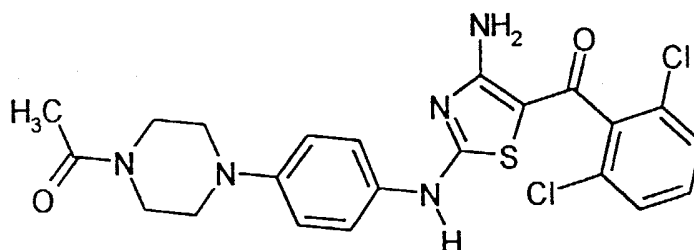
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-Izotiocianatofenil)-4-metilpiperazinas (iš C(70) pavyzdžio) ir 3'-amino-2,4'-dibrom-2',6'-dichloracetofenonas (iš C(91) pavyzdžio), po perkristalinimo iš EtOH, 43 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 180-182 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,61 (1H, s), 8,01 (2H, pl.s), 7,59 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 5,74 (2H, s), 3,11 (4H, pl.s), 2,45 (4H, pl.s), 2,23 (3H, s).

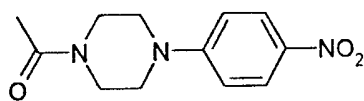
DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 555,0136/557/559. Rasta: 555,0122/557/559.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{OSCl}_2\text{Br} \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,6 \text{ EtOH}$: C 44,70; H 4,39; N 14,09; S 5,38. Rasta: C 44,84; H 4,18; N 13,95; S 5,27.

C(97) pavyzdys: 2-[4-(1-Acetilpiperazin-4-il)fenilamino]-4-aminotiazol-5-il-(2,6-dichlorfenil)metanonas

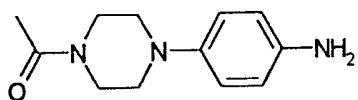


1-Acetil-4-(4-nitrofenil)piperazinas, kurio struktūrinė formulė



, pirmiausia buvo pagaminamas taip pat kaip ir N-(3-acetil-2,4-dichlorfenil)acetamidas C(82) pavyzdžiui. Iš 1-(4-nitrofenil)piperazino 83 % išeiga gauta geltona kieta medžiaga, kuri pagal ^1H BMR atitinka anksčiau aprašytą medžiagą (Katz et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, vol. 111 (1989), pp. 7554-7557).

1-Acetil-4-(4-aminofenil)piperazinas, kurio struktūrinė formulė

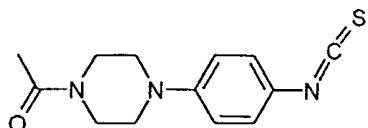


, buvo pagamintas taip pat kaip ir 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilinas C(82) pavyzdžiui. Iš 1-acetil-4-(4-

nitrofenil)piperazino 100 % išeiga (negrynintas produktas) gauti neryškiai balti milteliai, kurie buvo naudojami negryninti.

^1H BMR (CDCl_3): δ 6,85 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,78 (2H, dd, $J = 5,3, 5,0$ Hz), 3,62 (2H, t, $J = 5,3, 5,0$ Hz), 3,62 (2H, dd, $J = 5,3, 5,0$ Hz), 2,98-3,10 (4H, m), 2,18 (3H, s).

1-Acetil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 1-(4-izotiocianatofenil)-1H-imidazolas C(41) pavyzdžiui. Iš 1-acetil-4-(4-aminofenil)piperazino 88 % išeiga gauti kreminės spalvos milteliai.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,18 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,78 (2H, dd, $J = 5,1, 5,3$ Hz), 3,64 (2H, dd, $J = 4,9, 5,3$ Hz), 3,16-3,27 (4H, m), 2,10 (3H, s).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 2-Brom-2',6'-dichloracetofenonas (iš C(52) pavyzdžio) ir 1-acetil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas davė negryną produktą, kurį nusodinus iš heksanų 37 % išeiga gauta kreminės spalvos kieta medžiaga; lyd. temp. 265-267 °C.

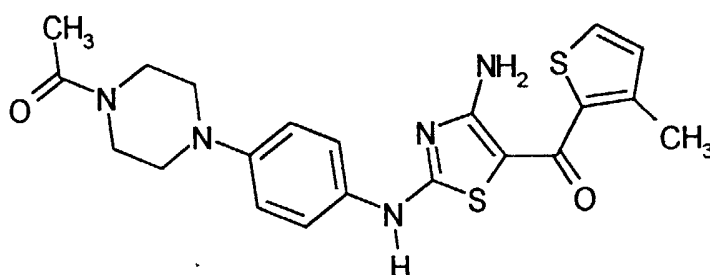
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,60 (1H, pl.s), 8,02 (2H, pl.s), 7,50 (2H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,42 (1H, m), 7,38 (2H, pl.s), 6,98 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,60 (4H, s), 3,20-3,10 (4H, m), 2,00 (3H, s).

IR (KBr): 3377, 3166, 1601, 1542, 1425 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (MH^+): 490,0871. Rasta: 490,0858.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0,16 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{ C}_6\text{H}_{14}$: C 54,08; H 4,58; Cl 14,13; N 13,95; S 6,39. Rasta: C 53,88; H 4,32; Cl 14,46; N 14,28; S 6,54.

C(98) pavyzdys: 2-[4-(1-Acetilpiperazin-4-il)fenilamino]-4-aminotiazol-5-il-(3-metiltiofen-2-il)metanonas



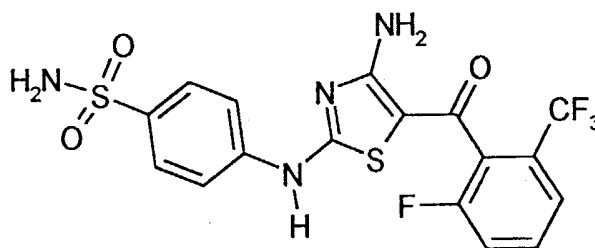
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-Acetil-4-(4-izotiocianatofenil)-4-metilpiperazinas (iš C(97) pavyzdžio) ir 2-bromacetil-3-metiltiofenas (iš C(19) pavyzdžio) 37 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 290-292 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,60 (1H, pl.s), 8,10 (2H, pl.s), 7,48 (2H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,40 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,96-7,04 (2H, m), 3,60 (4H, s), 3,18 (2H, pl.s), 3,12 (2H, pl.s), 2,40 (3H, s), 2,02 (3H, s).

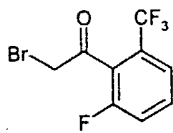
IR (KBr): 3377, 3166, 1633, 1601, 1542, 1425, 1225 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 1 \text{ H}_2\text{O}$: C 56,89; H 5,27; N 15,80; S 14,46. Rasta: C 56,98; H 5,27; N 15,72; S 14,35.

C(99) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2-fluor-6-trifluormetilbenzoil)thiazol-2-ilamino]benzensulfonamidas



2-Brom-2'-fluor-6'-trifluormetilacetofenonas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 2-brom-2'-jodacetofenonas (žr. C(12) pavyzdį). Iš 2'-fluor-6'-(trifluormetil)acetofenono (745 mg, 3,61 mmol) gauta 1,05 g geltonos alyvos, kuri buvo naudota negryninta.

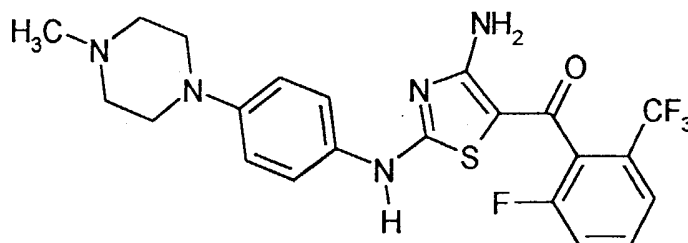
^1H BMR (CDCl_3): δ 7,69-7,52 (2H, m), 7,44-7,35 (1H, m), 4,42 (3H, s).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzensulfonamidas ir negrynintas 2-brom-2'-fluor-6'-trifluormetilacetofenonas 21 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 290-292 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 11,15 (1H, s), 8,20 (2H, pl.s), 7,83-7,68 (7H, m), 7,31 (2H, s).

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₇H₁₂N₄O₃S₂F₄: C 44,35; H 2,63; N 12,17; S 13,93. Rasta: C 44,42; H 2,64; N 12,13; S 13,94.

C(100) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]tiazol-5-il}-(2-fluor-6-trifluormetilfenil)metanonas



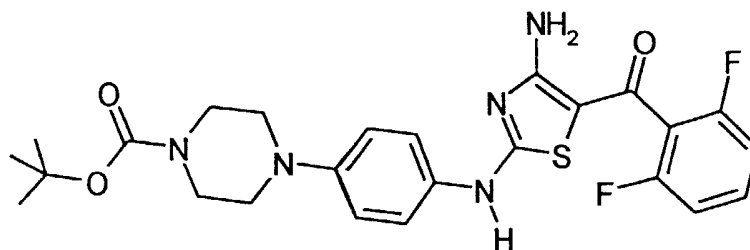
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-Izotiocianatofenil)-4-metilpiperazinas (iš C(70) pavyzdžio) ir 2-brom-2'-fluor-6'-trifluormetilacetofenonas (iš C(99) pavyzdžio) davė negryną produktą, kurį perkristalinus iš EtOH 74 % išeiga gauti geltoni milteliai; lyd. temp. 155-158 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 10,62 (1H, s), 8,06 (2H, pl.s), 7,72-7,62 (3H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,11 (4H, pl.s), 2,45 (4H, pl.s), 2,22 (3H, s).

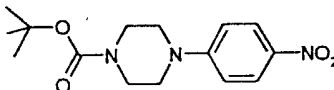
DSG FABMS (MH⁺): Apskaičiuota: 480,1481. Rasta: 480,1468.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₂₂H₂₁N₅OSF₄ · 1,0 EtOH: C 54,84; H 5,18; N 13,33; S 6,10. Rasta: C 55,11; H 5,11; N 13,31; S 6,00.

C(101) pavyzdys: 4-Amino-2-[4-(1-tret-butoksikarbonilpiperazin-4-il)fenilamino]tiazol-5-il-(2,6-difluorfenil)metanonas



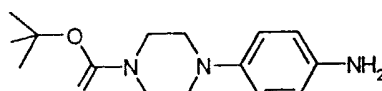
1-tret-Butoksikarbonil-4-(4-nitrofenil)piperazinas, kurio struktūrinė

formulė , buvo pirmiausia pagamintas tokiu būdu. Į

1-(4-nitrofenil)piperazino (2,00 g, 9,65 mmol) suspensiją dioksane (30 ml) pridedama diizopropiletilamino (1,48 ml, 10,6 mmol) ir di-t-butildikarbonato (2,10 g, 9,65 mmol). Po 12 valandų mišinys supilamas į H₂O (100 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO₄, nufiltruojama ir sukonzentravus vakuume gaunama geltona alyva, kurią perkristalinus iš EtOAc/heksano gaunama 2,2 g geltonų adatų pavidalo medžiagos. Ši medžiaga naudojama daugiau nebegryninta.

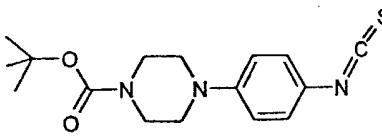
¹H BMR (CDCl₃): δ 8,20 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,82 (2H, d, J = 9,3 Hz), 3,58-3,64 (4H, m), 3,28-3,44 (4H, m), 1,54 (9H, s).

1-(4-Aminofenil)-4-tret-butoksikarbonilpiperazinas, kurio struktūrinė

formulė , buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilinas C(70) pavyzdžiui. Iš 1-tret-butoksikarbonil-4-(4-nitrofenil)piperazino 100 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauta rusva gelio pavidalo medžiaga, kuri buvo naudojama negryninta.

¹H BMR (CDCl₃): δ 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,67 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,58 (4H, dd, J = 5,1, 5,0 Hz), 2,97 (4H, dd, J = 5,5, 4,8 Hz), 1,52 (9H, s).

1-tret-Butoksikarbonil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas, kurio

struktūrinė formulė , buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 1-(4-izotiocianatofenil)-1H-imidazolas C(41) pavyzdžiui. Iš 1-(4-aminofenil)-4-tret-butoksikarbonil-4-piperazino 57 % išeiga gauta kreminės spalvos adatų pavidalo medžiaga, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,18 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,64 (4H, t, $J = 5,3$ Hz), 3,24 (4H, t, $J = 5,3$ Hz), 1,54 (9H, s).

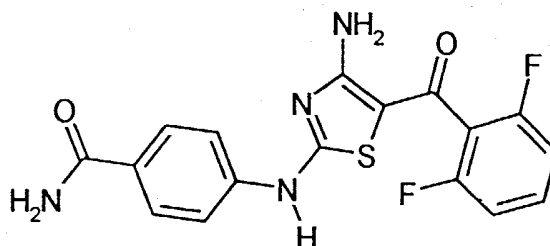
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-tret-Butoksikarbonil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) davė negryną produktą, kurį perkristalinus iš EtOH 67 % išeiga gauta geltona kieta medžiaga; lyd. temp. 140-143 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,67 (1H, s), 8,13 (2H, pl.s), 7,59-7,45 (1H, m), 7,35 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,23-7,13 (2H, m), 6,96 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,46 (4H, pl.s), 3,07 (4H, pl.s), 1,43 (9H, s).

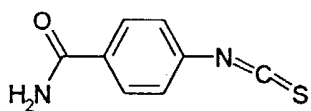
DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 516,1881. Rasta: 516,1900.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{SF}_2 \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,8 \text{ EtOH}$: C 56,56; H 5,57; N 12,99; S 5,95. Rasta: C 56,34; H 5,54; N 12,89; S 5,83.

C(102) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2,6-difluorbenzoi)ltiazol-2-ilamino]-benzamid



4-Izotiocianatobenzamid, kurio struktūrinė formulė



buvo pirmiausia pagamintas pagal McKee et al., *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 48 (1946), pp. 2506-2507 metodą. Į 4-aminobenzamido (5,00 g, 36,7 mmol) tirpalą vandenyje (60 ml) ir 38 % vand. HCl (15 ml) pridedama tiofosgeno (3,08 ml, 40,4 mmol). Praėjus maždaug 30 min., susidariusios baltos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos vandeniu, ir išdžiovinus giliame vakuume gaunama 4,66 g (78 % išeiga) baltų miltelių, kurie naudojami negryninti.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,08 (1H, pl.s), 7,94 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,51 (1H, pl.s).

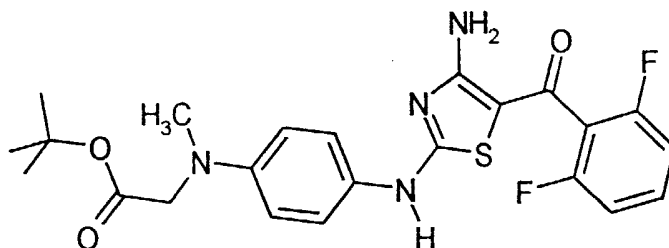
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzamidas ir 2-brom-2',6'-difluorcetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) 26 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 297-298 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 11,07 (1H, s), 8,22 (2H, pl.s), 7,91 (1H, s), 7,88 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,62-7,50 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,27-7,18 (2H, m).

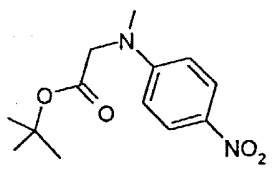
Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{SF}_2$: C 54,54; H 3,23; N 14,97; S 8,57.

Rasta: C 54,27; H 3,27; N 14,68; S 8,35.

C(103) pavyzdys: tret-Butilo ({4-[4-amino-5-(2,6-difluorbenzoil)thiazol-2-ilamino]fenil}metilamino)acetatas



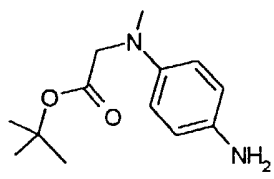
tret-Butilo [metil-(4-nitrofenilamino)acetatas, kurio struktūrinė formulė



buvo pirmiausia pagaminamas tokiu būdu. Į sarkozino t-butilo esterio hidrochlorido (2,0 g, 11 mmol) tirpalą DMSO (6 ml) pridedama 4-fluornitrobenzeno (1,6 g, 11 mmol) ir trietilamino (3,4 ml, 24 mmol). Gautas mišinys kaitinamas 100 °C temperatūroje 12 valandų. Susidariusiai geltonai suspensijai leidžiama atvėsti, praskiedžiama H_2O (100 ml) ir ekstrahuojama eteriu (2 x 100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 , nufiltruojama ir sukonzentravus vakuume gaunami geltoni adatų pavidalo kristalai, kuriuos perkristalinus iš eterio/heksano, gaunama 2,0 g geltonų adatų pavidalo kristalų; jie naudojami daugiau nebegryninti.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,18 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 6,62 (2H, d, $J = 9,7$ Hz), 4,08 (2H, s), 3,20 (3H, s), 1,42 (9H, s).

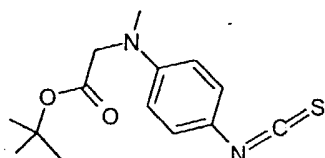
tret-Butilo [(4-aminofenil)metilamino]acetatas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilinas C(70) pavyzdžiui. Iš tret-butilo [metil-(4-nitrofenil)amino]acetato 95 % išeiga (pagal negryną produktą) gauta raudona alyva, kuri naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 6,60-6,80 (4H, m), 4,08 (2H, s), 3,20 (2H, pl.s), 3,80 (2H, s), 2,82 (3H, s), 1,42 (9H, s).

tret-Butilo [(4-izotiocianatofenil)metilamino]acetatas, kurio struktūrinė



formulė , buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 1-(4-izotiocianatofenil)-1H-imidazolas C(41) pavyzdžiui. Iš tret-butilo [(4-aminofenil)metilamino]acetato 98 % išeiga gauta rusva kieta medžiaga, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,10 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,52 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,90 (2H, s), 2,92 (3H, s), 1,30 (9H, s).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. tret-Butilo [(4-izotiocianatofenil)metilamino]acetatas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) 34 % išeiga davė kreminės spalvos miltelius; lyd. temp. 200,0-200,5 °C.

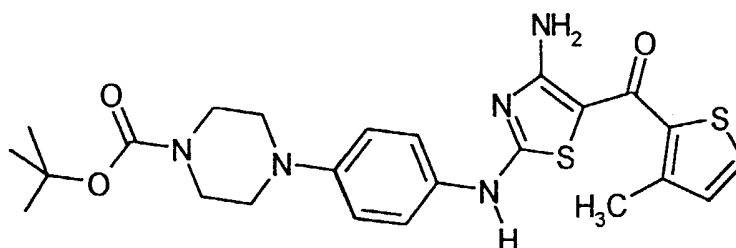
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,44-7,56 (1H, m), 7,10-7,30 (4H, m), 6,62 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,08 (2H, s), 2,95 (3H, s), 1,32 (9H, s).

IR (KBr): 3248, 3142, 2978, 1725, 1619, 1537, 1466, 1231 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C 58,22; H 5,10; N 11,81; S 6,76.

Rasta: C 58,27; H 5,11; N 11,53; S 6,63.

C(104) pavyzdys: 4-Amino-2-[4-(1-tret-butoksikarbonilpiperazin-4-il)fenilamino]tiazol-5-il-(3-metiltiofen-2-il)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-tret-Butoksikarbonil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas (iš C(101) pavyzdžio) ir 2-bromacetil-3-metiltiofenas (iš C(19) pavyzdžio) po perkristalinimo iš EtOAc/heksano davė 387 mg (52 % išeiga) geltonos kietos medžiagos; lyd. temp. 175-176 °C.

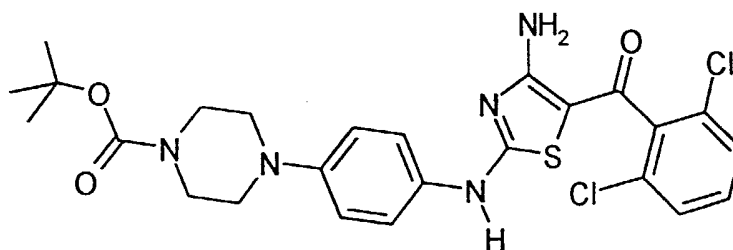
^1H BMR (CDCl_3): δ 7,00-6,85 (4H, m), 3,62 (4H, dd, $J = 5,3, 5,0$ Hz), 3,18 (4H, dd, $J = 5,3, 5,0$ Hz), 2,48 (3H, s), 1,42 (9H, s).

IR (KBr): 3260, 2978, 1725, 1684, 1601, 1531, 1419, 1231 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$: C 57,68; H 5,85; N 14,02; S 12,83.

Rasta: C 57,74; H 5,82; N 13,95; S 12,95.

C(105) pavyzdys: 4-Amino-2-[4-(1-tret-butoksikarbonilpiperazin-4-il)fenilamino]tiazol-5-il-(2,6-dichlorfenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-tret-Butoksikarbonil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas (iš C(101) pavyzdžio) ir 2-brom-2',6'-dichloracetofenonas (iš C(52) pavyzdžio) davė negryną produktą, kurį išgryninus sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu eliuuojant $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2,5:97,5) ir po acetropinės distiliacijos su heksanais 90 % išeiga gauta geltona kietą medžiaga; lyd. temp. 165-167 °C.

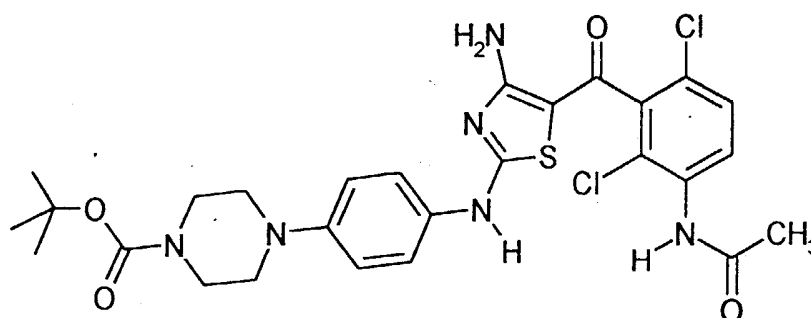
^1H BMR (CDCl_3): δ 7,22 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,92 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,60 (4H, m), 3,18 (4H, m), 1,42 (9H, s).

IR (KBr): 3401, 3271, 2966, 1689, 1607, 1542, 1460, 1225 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $C_{25}H_{26}N_5O_3ClS$ (MH^+): 548,1290. Rasta: 548,1270.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{25}H_{27}N_5O_3Cl_2S \cdot 0,1 C_6H_{14}$: C 55,23; H 5,07; N 12,58; Cl 12,74; S 5,76. Rasta: C 55,34; H 5,28; N 12,29; Cl 12,48; S 5,58.

C(106) pavyzdys: (3-Acetamido-2,6-dichlorfenil)-[4-amino-2-(4-tret-butoksikarbonilpiperazin-1-il)aminotiazol-5-il]metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-tret-Butoksikarbonil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas (iš C(101) pavyzdžio) ir N-(3-bromacetil-2,4-dichlorfenil)acetamidas (iš C(82) pavyzdžio) 57 % išeiga davė gelsvą kietą medžiagą; lyd. temp. 248-250 °C.

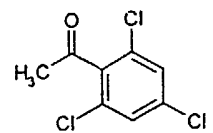
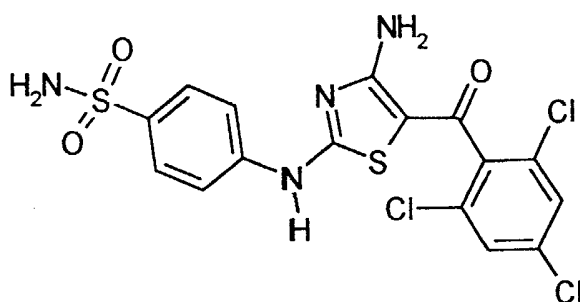
1H BMR ($CDCl_3$): δ 7,20 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,92 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,54-3,66 (4H, m), 3,12-3,22 (4H, m), 2,28 (3H, s), 1,42 (9H, s).

IR (KBr): 3377, 3271, 3177, 2978, 1672, 1548, 1437, 1290, 1231 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $C_{27}H_{31}Cl_2N_6O_4S$ (MH^+): 605,1505. Rasta: 605,1528.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{27}H_{30}Cl_2N_6O_4S \cdot 1,3 H_2O$: C 51,56; H 5,22; N 13,36; Cl 11,27; S 5,10. Rasta: C 51,50; H 5,18; N 13,19; Cl 11,15; S 4,99.

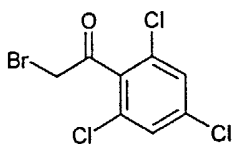
C(107) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2,4,6-trichlorbenzoil)thiazol-2-ilamino]benzensulfonamidas



2,4,6-Trichloracetofenonas, kurio struktūrinė formulė

buvo pirmiausia pagaminamas tokiu būdu. Buvo pritaikytas Reynolds et al., *Org. Syn. Coll.*, vol. IV (1963) pp. 708-710 aprašytas metodas. Į Mg drožles (283 mg, 11,3 mmol) ir EtOH (0,25 ml) pridedama CCl₄ (11 μl). Kai vykstanti reakcija sulėtėja, į tirpalą pilamas dietilmalonato (1,71 ml, 11,33 mmol) tirpalas EtOH (0,91 ml) tokiu greičiu, kad vyktų reakcija. Po 30 min. mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu vieną valandą, kad susinaudotų Mg, po to paliekamas atvėsti. Kieta masė suspenduojama eteryje (25 ml) ir atsargiai pridedama 2,4,6-trichlorbenzoilchlorido (2,50 g, 10,3 ml) eteryje (5 ml). Po 3 dienų atsargiai pilamas H₂SO₄ (0,6 ml) tirpalas vandenyje (10 ml), kad ištirptų visos kietos medžiagos, ir ekstrahuojama eteriu (2 x 10 ml). Ekstraktai džiovinami MgSO₄ ir nugarinami iki drumstos alyvos, kuri sudedama į HOAc (3 ml), H₂O (2 ml) ir H₂SO₄ (0,33 ml), ir virinama su grįžtamu šaldytuvu. Po 7,5 val. mišinys paliekamas atvėsti per naktį. Šis mišinys pašarminamas 1N NaOH (35 ml) ir ekstrahuojamas eteriu (3 x 10 ml). Sumaišyti eteriniai sluoksniai džiovinami MgSO₄ ir nugarinus gaunama 1,80 g (78 %) baltos kietos medžiagos, kuri naudojama negryninta (anksčiau aprašyta Baker et al., *J. Chem. Soc.* (1941), pp. 796-802).

2-Brom-2',4',6'-trichloracetofenonas, kurio struktūrinė formulė



buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 2-brom-2'-jodacetofenonas C(12) pavyzdžiui. Iš negryninto 2',4',6'-trichloracetofenono gauta 1,27 g (94 %) aukso spalvos kristalų, kurie buvo naudoti negryninti (anksčiau aprašyta Baker et al., *J. Chem. Soc.* (1941), pp. 796-802).

^1H BMR: δ 7,42 (2H, s), 4,42 (2H, s).

Galutinis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje, išskyrus tai, kad buvo naudojamas kalio t-butoksido perteklius (2,2 ekvivalentai). 4-Izotiocianatobenzensulfonamidas ir 2-brom-2',4',6'-trichloracetofenonas davė tamsiai rudą dervos pavidalo medžiagą, kuri buvo gryninama chromatografuojant per kolonėlę, eliuuojamą 10 % MeOH/CHCl₃, ir nusodinus iš MeOH/CHCl₃ gauta 96 mg (21 %) amorfinės gelsvos kietos medžiagos.

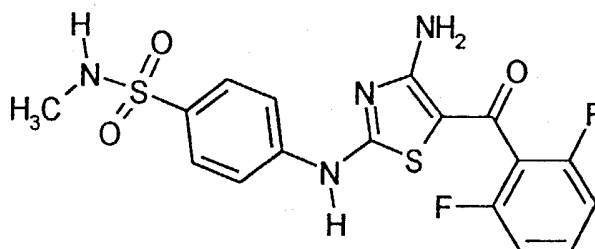
^1H BMR (CD₃OD): δ 7,87 (4H, dd, $J = 14,6, 9,0$ Hz), 7,60 (2H, s).

IR (KBr): 3312, 1593, 1545, 1459, 1421, 1161 cm⁻¹.

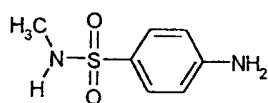
ESIMS (MH⁺); 477/479/481 (M⁻): 475/477/479.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₆H₁₁Cl₃N₄O₃S₂: C 40,22; H 2,32; N 11,73; Cl 22,26; S 13,42. Rasta: C 40,12; H 2,34; N 11,56; Cl 22,41; S 13,43.

C(108) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2,6-difluorbenzoi)ltiazol-2-ilamino]-N-metilbenzensulfonamidas

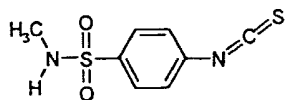


4-Amino-N-metilbenzensulfonamidas, kurio struktūrinė formulė



, pirmiausia buvo pagamintas tokiu būdu. N-Metil-4-nitrobenzensulfonamidas (2,58 g, 11,9 mmol; Khanna et al., *J. Med. Chem.*, vol. 40 (1997), pp. 1619-1633) ir 10 % Pd/C (250 mg) MeOH (60 ml) maišomas vandenilio atmosferoje 2 val. ir nufiltruojama. Sukoncentravus filtratą vakuume, gaunama 2,17 g (98 % išeiga) bespalvių kristalinių dribsnių pavidalo medžiagos, kuri pagal ^1H BMR atitinka literatūroje (Khanna et al., *J. Med. Chem.*, vol. 40 (1997), pp. 1619-1633) aprašytą medžiagą ir naudojama negryninta.

4-Izotiocianato-N-metilbenzensulfonamidas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir C(102) pavyzdžio 4-izotiocianatobenzamidas. Iš 4-amino-N-metilbenzensulfonamido (2,17 g, 11,7 mmol) gauta 2,10 g (79 % išeiga) baltų pūkų pavidalo miltelių, kurie buvo naudoti negryninti.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 7,83 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,61 (1H, kv, $J = 4,9$ Hz), 2,43 (3H, d, $J = 4,9$ Hz).

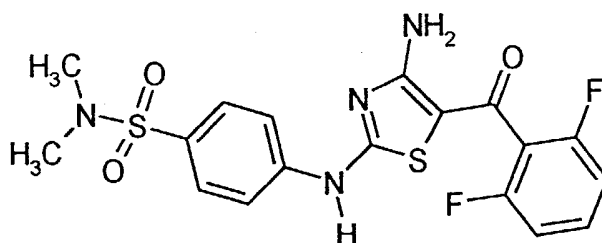
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianato-N-metilbenzensulfonamidas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) davė negryną produktą, kuris buvo išekstrahuotas 10 % i-PrOH/ CHCl_3 , ir išgrynintas chromatografuojant per kolonėlę, eliuuojamą 5 % MeOH/ CHCl_3 ; 41 % išeiga gauti amorfiniai geltoni milteliai, kurie skyla virš 200 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 11,23 (1H, s), 8,33 (2H, pl.s), 7,81 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,63-7,41 (1H, m), 7,39 (1H, kv, $J = 5,0$ Hz), 7,23 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,41 (3H, d, $J = 5,0$ Hz).

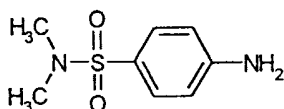
DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 425,0554. Rasta: 425,0566.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2\text{F}_2 \cdot 0,5 \text{ CH}_3\text{OH}$: C 47,72; H 3,66; N 12,72; S 14,56. Rasta: C 47,56; H 3,52; N 12,72; S 14,77.

C(109) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2,6-difluorbenzoi)ltiazol-2-ilamino]-N,N-dimetilbenzensulfonamidas



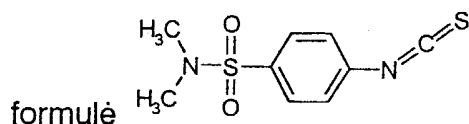
4-Amino-N,N-dimetilbenzensulfonamidas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu būdu. Negrynas N,N-dimetil-4-nitrobenzensulfonamidas (3,89 g, 16,9 mmol; Khanna et al., *J. Med. Chem.*,

vol. 40 (1997), pp. 1619-1633), 10 % Pd/C (800 mg), MeOH (80 ml) ir THF (200 ml) maišomas vandenilio atmosferoje 6 val. ir nufiltruojama. Sukoncentravus filtratą vakuumu, gaunama 3,68 g geltonos kietos medžiagos, kuri pagal ^1H BMR spektrą atitinka anksčiau Khanna et al., *J. Med. Chem.*, vol. 40 (1997), pp. 1619-1633 aprašytą medžiagą ir naudojama negryninta.

4-Izotiocianato-N,N-dimetilbenzensulfonamidas, kurio struktūrinė



, buvo pagamintas tokiu būdu. Į 4-amino-N,N-dimetilbenzensulfonamido (2,0 g, 10 mmol) tirpalą acetone (50 ml) 5-10 °C temperatūroje vienu metu pilamas tiofosgeno (0,91 ml, 12 mmol) tirpalas acetone (20 ml) ir 25 % vand. Na_2CO_3 (10 ml). Palaikius 5 min, 5-8 °C temperatūroje, mišiniui leidžiama sušilti ir maišoma kambario temperatūroje pusę valandos. Nugarinamas tirpiklis ir pridedama vandens (70 ml). Susidariusios gelsvos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos vandeniu ir išdžiovinus vakuumu gaunama 2,35 g (97 % išeiga) baltų miltelių, kurie naudojami negryninti.

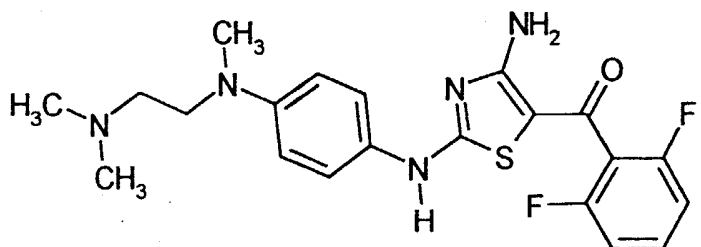
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,82 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,69 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 2,63 (6H, s).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianato-N,N-dimetilbenzensulfonamidas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) davė negryną rudą kietą medžiagą, kuri buvo perkristalinta iš EtOH ir 52 % išeiga gauti rusvi kristalai; lyd. temp. 240-242 °C.

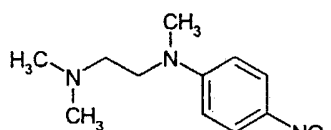
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11,24 (1H, s), 8,14 (2H, pl.s), 7,84 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,72 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,62-7,49 (1H, m), 7,23 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 2,59 (6H, s).

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2\text{F}_2$: C 49,31; H 3,68; N 12,78; S 14,63. Rasta: C 49,29; H 3,71; N 12,68; S 14,50.

C(110) pavyzdys: (4-Amino-2-{4-[(2-dimetilaminoetil)metilamino]-fenilamino}tiazol-5-il)-(2,6-difluorfenil)metanonas



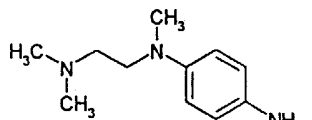
N-(4-Nitrofenil)-N,N',N'-trimetiletan-1,2-diaminas, kurio struktūrinė



formulė, pirmiausia buvo pagaminamas taip pat kaip tret-butilo [metil-(4-nitrofenil)amino]acetatas C(103) pavyzdžiui. 4-Fluornitrobenzenas ir N,N,N'-trimetiletildiaminas 87 % išeiga (pagal negrynintą produktą) davė rudą alyvą, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,14 (2H, d, $J = 9,6$ Hz), 6,64 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 3,58 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,12 (3H, s), 2,52 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,32 (6H, s).

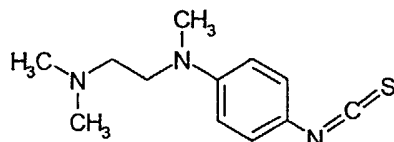
N-(4-Aminofenil)-N,N',N'-trimetiletan-1,2-diaminas, kurio struktūrinė



formulė, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(4-metil)piperazin-1-il)anilinas C(70) pavyzdžiui. Iš N-(4-nitrofenil)-N,N,N'-trimetiletan-1,2-diamino 92 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauta rausvai ruda alyva, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 6,62 (4H, s), 3,30 (2H, dd, $J = 7,6, 7,4$ Hz), 2,85 (3H, s), 2,47 (2H, dd, $J = 7,7, 7,2$ Hz), 2,32 (6H, s).

N-(4-Izotiocianatofenil)-N,N',N'-trimetiletan-1,2-diaminas, kurio



struktūrinė formulė, buvo pagaminamas tokiu pačiu būdu kaip ir 1-(4-izotiocianatofenil)-1H-imidazolas C(41) pavyzdžiui. Iš N-(4-aminofenil)-N,N',N'-trimetiletan-1,2-diamino 75 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauta ruda alyva, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,13 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 3,99 (2H, dd, $J = 7,6, 7,1$ Hz), 3,15 (1H, pl.s), 3,02 (3H, s), 2,80 (6H, s).

Galutinis junginys buvo pagamintas panašiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. N-(4-izotiocianatofenil)-N,N',N'-trimetiletan-1,2-diaminas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) davė negryną produktą, kuris buvo gryninamas sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuavimui naudojant $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2,5:97,5-10:90) laipsnišką gradientą, ir 55 % išeiga gauta geltona kieta medžiaga; lyd. temp. 96-98 °C.

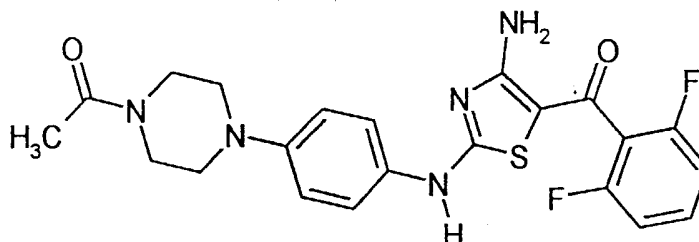
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,42-7,55 (1H, m), 7,10-7,24 (4H, m), 6,64 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 2,90 (3H, s), 2,38 (2H, dd, $J = 7,2, 6,5$ Hz), 2,18 (6H, s).

IR (KBr): 3394, 3180, 2948, 2828, 1620, 1546, 1523, 1466 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{OSF}_2$ (MH^+): 432,1670. Rasta: 432,1658.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OSF}_2 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$: C 57,49; H 5,47; N 15,96; S 7,31. Rasta: C 57,36; H 5,45; N 15,77; S 7,27.

C(111) pavyzdys: 2-[4-(1-Acetilpiperazin-4-il)fenilamino]-4-aminotiazol-5-il-(2,6-difluorfenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-Acetil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas (iš C(97) pavyzdžio) ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) davė 320 mg (66 % išeiga) kreminės spalvos kietos medžiagos; lyd. temp. 298 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,44-7,58 (1H, m), 7,36 (2H, pl.d, $J = 7,2$ Hz), 7,18 (2H, dd, $J = 8,1, 7,5$ Hz), 6,95 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,58 (4H, pl.s), 3,00-3,20 (4H, m), 2,05 (3H, s).

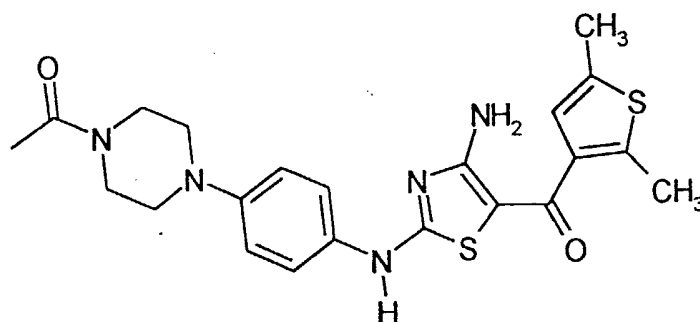
IR (KBr): 3389, 3154, 1607, 1601, 1542, 1419, 1231 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $C_{22}H_{21}F_2N_5OSNa$ ($M+Na^+$): 480,1282.

Rasta: 480,1266.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{22}H_{21}N_5O_2F_2S \cdot 0,3 H_2O$: C 57,08; H 4,70; N 15,13; S 6,93. Rasta: C 56,95; H 4,74; N 15,16; S 6,82.

C(112) pavyzdys: 2-[4-(1-Acetilpiperazin-4-il)fenilamino]-4-aminotiazol-5-il-(2,5-dimetiltiofen-3-il)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-Acetil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas (iš C(97) pavyzdžio) ir 3-bromacetil-2,5-dimetiltiofenas (iš C(50) pavyzdžio) davė 200 mg (53 % išeiga) švelniai kreminės spalvos kietos medžiagos; lyd. temp. 282-283 °C.

1H BMR ($DMSO-d_6$): δ 7,42 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,82 (1H, s), 3,60 (4H, pl.s), 3,02-3,20 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,05 (3H, s).

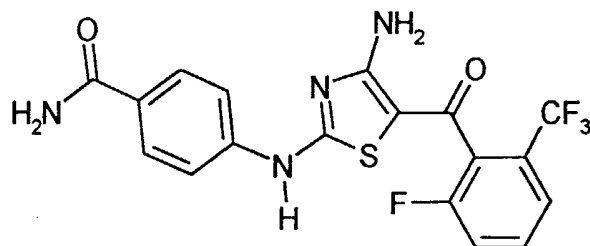
IR (KBr): 3401, 3166, 1637, 1601, 1542, 1425, 1231 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $C_{22}H_{26}N_5O_2S_2$ (MH^+): 456,1528. Rasta: 456,1510.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{22}H_{25}N_5O_2S_2$: C 57,87; H 5,74; N 15,34; S 14,05.

Rasta: C 57,85; H 5,53; N 15,23; S 14,20.

C(113) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2-fluor-6-trifluormetilbenzoi)l-tiazol-2-ilamino]benzamidaz



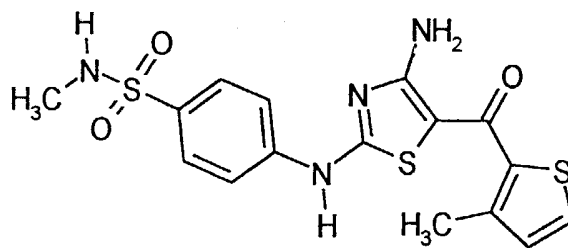
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianatobenzamidas (iš C(102) pavyzdžio) ir 2-brom-2'-fluor-6'-trifluormetilacetofenonas (iš C(99) pavyzdžio) davė negryną produktą, kurį išgryninus kolonėlių chromatografijos metodu, eliuavimui naudojant 8-10 % EtOH/CHCl₃ laipsnišką gradientą, 14 % išeiga gauta amorfinė geltona kietą medžiaga, kuri skyla virš 145 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 8,30 (1H, pl.s), 8,10 (1H, pl.s), 7,94-7,82 (3H, m), 7,74-7,62 (5H, m), 7,30 (1H, s).

DSG FABMS (MH⁺): Apskaičiuota: 425,0695. Rasta: 425,0709.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₈H₁₂N₄O₂SF₄ · 0,9 EtOH: C 51,05; H 3,76; N 12,03; S 6,88. Rasta: C 51,14; H 3,78; N 12,36; S 6,79.

C(114) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(3-metiltiofen-2-karbonil)thiazol-2-ilamino]-N-metilbenzensulfonamidas



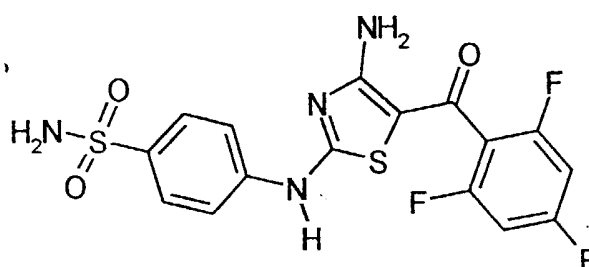
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-Izotiocianato-N-metilbenzensulfonamidas (iš C(108) pavyzdžio) ir 2-bromacetil-3-metiltiofenas (iš C(19) pavyzdžio) 57 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 197,0-199,5 °C.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 11,19 (1H, s), 8,24 (2H, pl.s), 7,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,65 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,36 (1H, kv, J = 6,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 5,0 Hz), 2,42 (3H, s), 2,41 (3H, d, J = 6,1 Hz).

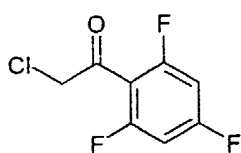
DSG FABMS (MH⁺): Apskaičiuota: 409,0463. Rasta: 409,0474.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{16}H_{16}N_4O_3S_3 \cdot 0,4 H_2O$: C 46,23; H 4,07; N 13,48; S 23,14. Rasta: C 46,28; H 3,98; N 13,38; S 23,08.

C(115) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2,4,6-trifluorbenzoi)thiazol-2-ilamino]-benzensulfonamidas



2-Chlor-2',4',6'-trifluoracetofenonas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pirmiausia pagaminamas tokiu būdu. Į mechaniškai maišomą 1,3,5-trifluorbenzeno (5,17 ml, 50,0 mmol) tirpalą dichloretane (12,5 ml) dalimis per 15 min. atsargiai pridedama $AlCl_3$ (13,4 g, 115 mmol). Stebimas energingas sproginėjimas ir HCl dujų skyrimasis. Mišinys atsargiai virinamas su grįžtamu šaldytuvu ir per 45 min. sulašinamas chloracetilchloridas (6,20 g, 4,37 ml, 55,0 mmol). Po 6 valandų virinimo su grįžtamu šaldytuvu mišiniui leidžiama atvėsti per 12 val., po to jis atsargiai supilamas į ledo/vandens mišinį (~200 ml) ir ekstrahuojamas eteriu (3 x 50 ml). Sumaišyti eteriniai sluoksniai plaunami 10 % vandenine HCl (2 x 30 ml), 1N vand. NaOH (3 x 30 ml) ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami $MgSO_4$ ir nugarinus gaunama 5,28 g (51 %) geltonos kietos medžiagos, kuri buvo naudojama negryninta. (Analitinis mėginys, perkristalintas iš eterio/heksano, buvo geltoni mikrokristaliukai; lyd. temp. 43-45 °C).

1H BMR ($CDCl_3$): δ 6,81 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 4,54 (2H, s).

IR (KBr): 1721, 1637, 1616, 1447, 1201, 1128, 1045 cm^{-1} .

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_8H_4ClF_3O$: C 46,07; H 1,93; Cl 17,00. Rasta: C 45,92; H 1,95; Cl 16,97.

Galutinis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje, išskyrus tai, kad buvo naudojamas kalio t-butoksido

perteklius (2,2 ekvivalentai). 4-Izotiocianatobenzensulfamidas ir 2-chlor-2',4',6'-trifluoracetofenonas davė raudonai rudą alyvą, kuri buvo gryninama kolonėlių chromatografijos metodu, eliuavimui naudojant 5 % EtOH/CH₂Cl₂. Nusodinus su nedideliu kiekiu heksano MeOH/CH₂Cl₂ gaunama 70 mg (33 %) amorfinių geltonų miltelių, kurie skyla virš 148 °C.

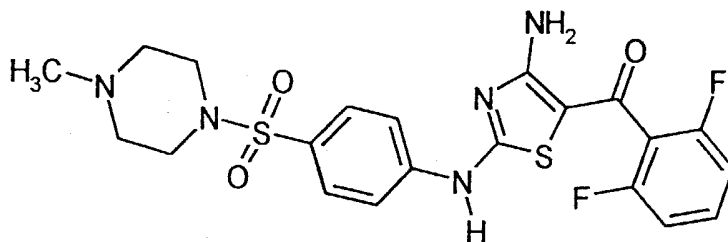
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 7,91 (1H, pl.s), 7,86 (4H, dd, J = 14,9, 6,9 Hz), 6,99 (2H, dd, J = 9,0, 7,5 Hz).

IR (KBr): 3278, 1602, 1549, 1425, 1155 cm⁻¹.

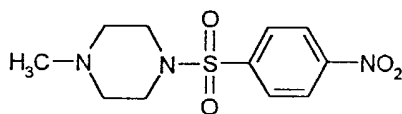
DSG FABMS: Apskaičiuota pagal C₁₆H₁₂F₃N₄O₃S₂ (MH⁺): 429,0303. Rasta: 429,0315.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₁₆H₁₁F₃N₄O₃S₂ · 1,1 H₂O: C 42,87; H 2,97; N 12,50; S 14,31. Rasta: C 42,98; H 2,73; N 12,12; S 14,48.

C(116) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)fenilamino]-tiazol-5-il}-(2,6-difluorfenil)metanonas

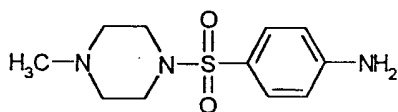


1-Metil-4-(4-nitrobenzensulfonil)piperazinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir N-metil-4-nitrobenzensulfonamidas C(108) pavyzdžiui (Khanna et al., *J. Med. Chem.*, vol. 40 (1997), pp. 1619-1633). Iš 4-nitrobenzensulfonilchlorido ir 1-metilpiperazino gauta 5,1 g (88 %) išeiga geltonos kietos medžiagos, kuri buvo naudojama negryninta.

4-(4-Metilpiperazin-1-sulfonil)anilinas, kurio struktūrinė formulė

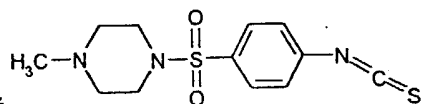


, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir N-metil-4-aminobenzensulfonamidas C(108) pavyzdžiui. Iš 1-metil-4-(4-

nitrobenzensulfonil)piperazino 99 % išeiga gauta pilka kieta medžiaga, kuri tolimesnėje stadijoje buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (DMSO-d_6): δ 7,37 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,67 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,16 (2H, pl.s), 3,30 (4H, pl.s), 3,03 (4H, pl.s), 2,58 (3H, s).

1-(4-Izotiocianatobenzensulfonil)-4-metilpiperazinas, kurio struktūrinė



formulė, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-izotiocianatobenzamidas C(102) pavyzdžiui. Iš 4-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)anilino gauta 1,1 g (94 % išeiga) baltų kristalų, kurie buvo naudojami negryninti.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,74 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,27 (4H, pl.s), 2,77 (4H, pl.s), 2,47 (3H, s).

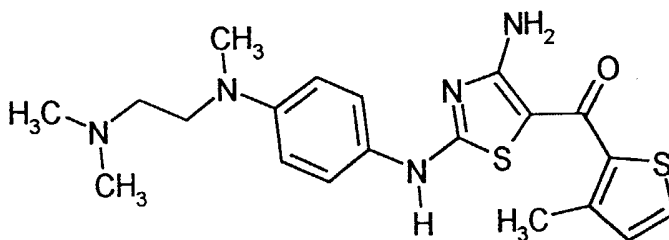
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-Izotiocianatobenzensulfonil)-4-metilpiperazinas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) 69 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 172-174 °C.

^1H BMR (DMSO-d_6): δ 11,23 (1H, pl.s), 8,21 (2H, pl.s), 7,84 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,69 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,62-7,49 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 2,87 (4H, t, $J = 4,5$ Hz), 2,35 (4H, t, $J = 4,5$ Hz), 2,13 (3H, s).

DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 494,1132. Rasta: 494,1120.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2\text{F}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,5 \text{ CH}_3\text{OH}$: C 50,50; H 4,57; N 13,70; S 12,54. Rasta: C 50,34; H 4,39; N 13,51; S 12,63.

C(117) pavyzdys: (4-Amino-2-{4-[(2-dimetilaminoetil)metilamino]-fenilamino}tiazol-5-il)-(3-metiltiofen-2-il)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. N-(4-izotiocianatofenil)-N,N',N'-trimetiletan-1,2-diaminas (iš C(110) pavyzdžio) ir 2-bromacetil-3-metiltiofenas (iš C(19) pavyzdžio), išgryninus sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuentu naudojant MeOH:CH₂Cl₂, 70 % išeiga davė geltoną putų pavidalo medžiagą.

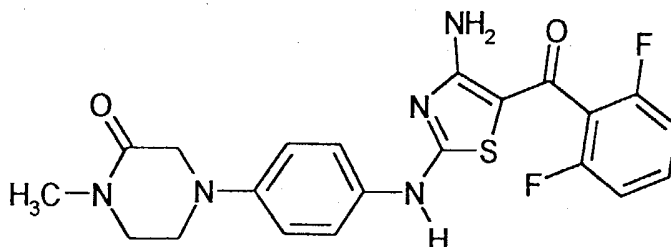
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 7,22 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,72 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,58 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,44 (2H, dd, J = 7,7, 7,4 Hz), 3,00 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,3 (6H, s).

IR (KBr): 3377, 3269, 2937, 2821, 1609, 1543, 1518, 1423 cm⁻¹.

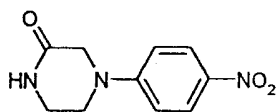
DSG FABMS: Apskaičiuota pagal C₂₀H₂₆Cl₂N₅OS₂ (MH⁺): 416,1579. Rasta: 416,1594.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₂₀H₂₅Cl₂N₅OS₂ · 1 H₂O: C 55,40; H 6,28; N 16,15; S 14,71. Rasta: C 55,43; H 5,94; N 16,37; S 14,57.

C(118) pavyzdys: 4-{4-[4-Amino-5-(2,6-difluorbenzoi)-tiazol-2-ilamino]-fenil}-1-metilpiperazin-2-onas



4-(4-Nitrofenil)piperazin-2-onas, kurio struktūrinė formulė



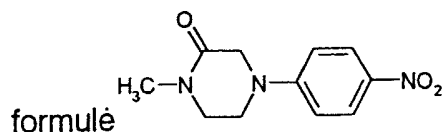
, pirmiausia buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir tret-butilo [metil-(4-nitrofenil)aminoacetatas C(103) pavyzdžiui. Iš piperazin-2-ono (Aspinall et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, vol. 62 (1940), pp. 1202-1204) ir 4-fluornitrobenzeno 63 % išeiga gauta geltona kieta medžiaga, kuri buvo naudota negryninta.

¹H BMR (CDCl₃): δ 8,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,80 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,38 (1H, pl.s), 4,10 (2H, s), 3,74-2,52 (4H, m).

1-Metil-4-(4-nitrofenil)piperazin-2-onas,

kurio

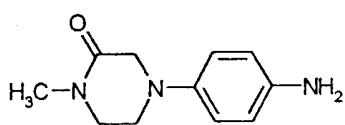
struktūrinė



, po to buvo pagamintas tokiu būdu. Į 4-(4-nitrofenil)piperazin-2-ono (500 mg, 2,26 mmol) suspensiją THF (5 ml) pridedama NaH (60 mg, 2,5 mmol). Mišinys atšaldomas iki 0 °C, pridedama jodmetano (162 µl, 2,59 mmol) ir po to mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Po 12 valandų tirpiklis nugarinamas vakuume ir gaunama geltona dervos pavidalo medžiaga, kuri veikiama H₂O. Susidariusios geltonos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos H₂O, ir keletą valandų padžiovinus giliame vakuume gaunama 420 mg (79 % išeiga).

¹H BMR (CDCl₃): δ 8,18 (2H, d, J = 9,4 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9,4 Hz), 4,08 (2H, s), 3,68 (2H, dd, J = 4,7, 3,6 Hz), 3,54 (2H, dd, J = 4,9, 3,7 Hz), 3,02 (3H, s).

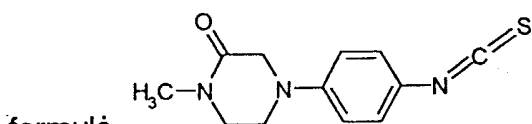
4-(4-Aminofenil)-1-metilpiperazin-2-onas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilinas C(70) pavyzdžiui. Iš 1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazin-2-ono gauta ruda dervos pavidalo medžiaga, kuri buvo naudota negryninta.

¹H BMR (CDCl₃): δ 6,78 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,60 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,76 (2H, s), 3,44 (2H, dd, J = 5,8, 4,9 Hz), 3,20 (2H, dd, J = 4,9, 4,0 Hz), 3,02 (3H, s).

4-(4-Izotiocianatofenil)-1-metilpiperazin-2-onas, kurio struktūrinė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 1-(4-izotiocianatofenil)-1H-imidazolas C(41) pavyzdžiui. Iš 4-(4-aminofenil)-1-metilpiperazin-2-ono 85 % išeiga gauta kreminės spalvos miltelių, kurie naudojami negryninti.

¹H BMR (CDCl₃): δ 7,18 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,80 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,90 (2H, s), 3,50 (4H, pl.s), 3,70 (3H, s).

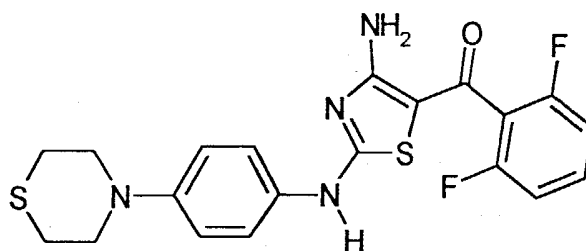
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 2-Brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) ir 4-(4-izotiocianatofenil)-1-metilpiperazin-2-onas 77 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. >300 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 7,60-7,70 (1H, m), 7,48 (2H, pl.d, $J = 8,3$ Hz), 7,31 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,09 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,88 (2H, s), 3,58 (4H, pl.d, $J = 4,4$ Hz), 3,02 (3H, s).

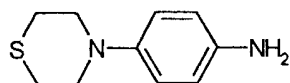
Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C 56,88; H 4,32; N 15,79; S 7,23.

Rasta: C 56,81; H 4,42; N 15,83; S 7,31.

**C(119) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-tiomorfolin-4-ilfenilamino)-tiazol-5-il]-
(2,6-difluorfenil)metanonas**

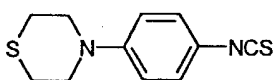


4-Tiomorfolin-4-ilanilinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pirmiausia pagamintas tokiu būdu. 4-(4-Nitrofenil)tiomorfolinas (1,50 g, 6,70 mmol; Beach et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1984), pp. 217-221) ir 10 % Pd/C (200 mg drėgno DeGussa tipo, 50 % pagal masę) buvo maišomi etilacetate (20 ml) ir MeOH (20 ml) vandenilio atmosferoje per naktį ir nufiltruojama. Vakuume sukcentravus filtratą, gaunama 1,28 g (98 % išeiga) baltų kristalinių dribsnių, kurie buvo naudojami negryninti.

4-(4-Izotiocianatofenil)tiomorfolinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-izotiocianato-N,N-dimetilbenzensulfonamidas C(109) pavyzdžiui. Iš 4-tiomorfolin-4-ilanilino 83 % išeiga gauti geltoni milteliai.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,13 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,79 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,59 (4H, ddd, $J = 5,2, 5,0, 2,6$ Hz), 2,72 (4H, ddd, $J = 5,2, 5,0, 2,6$ Hz).

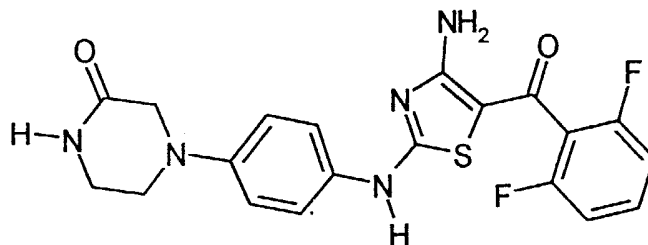
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-(4-Izotiocianatofenil)tiomorfolinas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) 51 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 128-130 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,64 (1H, s), 8,12 (2H, pl.s), 7,56-7,44 (1H, m), 7,30 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,91 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,47 (2H, dd, $J = 5,1, 5,0$ Hz), 2,65 (2H, dd, $J = 5,1, 5,0$ Hz).

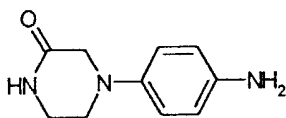
DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 433,0968. Rasta: 433,0980.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}_2\text{F}_2 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C 55,08; H 4,25; N 12,85; S 14,71. Rasta: C 55,02; H 4,14; N 12,72; S 14,53.

C(120) pavyzdys: 4-{4-[4-Amino-5-(2,6-difluorbenzoi)ltiazol-2-ilamino]-fenil}piperazin-2-onas



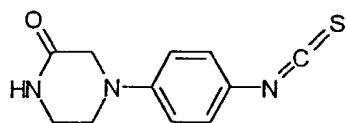
4-(4-Aminofenil)piperazin-2-onas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilinas C(70) pavyzdžiui. Iš 4-(4-nitrofenil)piperazin-2-ono (iš C(115) pavyzdžio) 100 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauta rusva alyva, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CD_3OD): δ 7,02 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,91 (2H, $J = 8,8$ Hz), 3,81 (2H, s), 3,59 (2H, dd, $J = 5,9, 4,8$ Hz), 3,46 (2H, dd, $J = 5,9, 4,8$ Hz).

4-(4-izotiocianatofenil)piperazin-2-onas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 1-(4-izotiocianatofenil)-1H-imidazolas C(41) pavyzdžiui. Iš 4-(4-aminofenil)piperazin-2-ono gauta kreminės spalvos kieta medžiaga, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 9,00 (1H, pl.s), 8,20 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,80 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,50 (2H, s), 4,00-4,30 (4H, m).

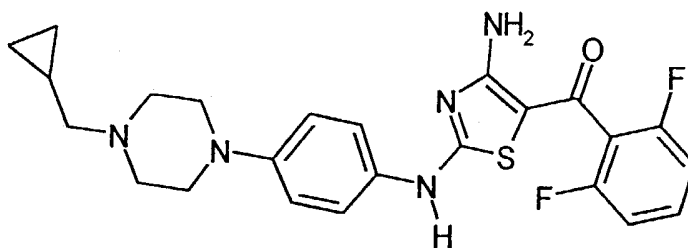
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 2-Brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) ir 4-(4-izotiocianatofenil)piperazin-2-onas 56 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 280-282 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,12 (3H, pl.s), 8,32-8,44 (1H, m), 8,18 (2H, pl.d, $J = 6,9$ Hz), 8,05 (2H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,78 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,52 (2H, s).

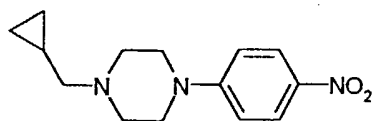
DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (MH^+): 430,1149. Rasta: 430,1138.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$: C 55,24; H 4,08; N 16,11; S 7,37. Rasta: C 55,24; H 4,10; N 15,87; S 7,34.

C(121) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(4-ciklopropilmetilpiperazin-1-il)-fenilamino]tiazol-5-il}-(2,6-difluorfenil)metanonas



1-Ciklopropilmetil-4-(4-nitrofenil)piperazinas, kurio struktūrinė formulė

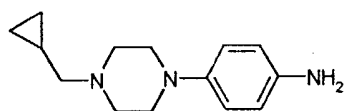


, pirmiausia buvo pagamintas tokiu būdu. Į 1-(4-nitrofenil)piperazino (2,50 g, 12,1 mmol) suspensiją DMF (10 ml) pridedama bevandenio Na_2CO_3 (639 mg, 6,03 mmol) ir brommetilciklopropano (585 μl ,

6,03 mmol). Mišinys kaitinamas 100 °C temperatūroje per naktį, po to leidžiama atvėsti ir praskiedžiama H₂O (30 ml). Atskirtas vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CHCl₃ (3 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄, nufiltruojama ir sukonzentravus sumažintame slėgyje gaunama rudai oranžinė kieta medžiaga, kuri buvo gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos būdu, eliuentu naudojant 2,5 % MeOH/CH₂Cl₂, ir gauta 2,65 g (84 % išeiga) geltonos kietos medžiagos. Ši medžiaga buvo naudojama daugiau nebegryninta.

¹H BMR (CDCl₃): δ 8,10 (2H, d, J = 10,7 Hz), 7,11 (2H, d, J = 9,5 Hz), 3,45 (4H, dd, J = 5,3, 5,1 Hz), 2,65 (4H, dd, J = 5,3, 5,1 Hz), 2,29 (2H, d, J = 6,6 Hz), 0,84-0,98 (1H, m), 0,50-0,58 (2H, m), 0,10-0,15 (2H, m).

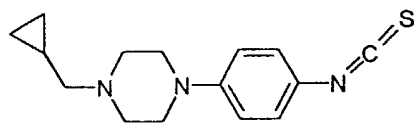
4-(4-Ciklopropilmetilpiperazin-1-il)anilinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilinas C(70) pavyzdžiui. Iš 1-ciklopropilmetil-4-(4-nitrofenil)piperazino 99 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauta raudona kieta medžiaga, kuri naudojama negryninta.

¹H BMR (CDCl₃): δ 6,85 (2H, d, J = 9,9 Hz), 6,62 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,42 (2H, pl.s), 3,10 (4H, dd, J = 5,1, 4,8 Hz), 2,69 (4H, dd, J = 5,1, 4,9 Hz), 2,30 (2H, d, J = 6,5 Hz), 0,90-0,98 (1H, m), 0,50-0,56 (2H, m), 0,10-0,15 (2H, m).

1-Ciklopropilmetil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas, kurio struktūrinė



formulė

, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 1-(4-izotiocianatofenil)-1H-imidazolas C(41) pavyzdžiui. Iš 4-(4-ciklopropilmetilpiperazin-1-il)anilino 95 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauta tamsiai ruda alyva, kuri buvo naudojama negryninta.

¹H BMR (CDCl₃): δ 6,80 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,68 (2H, d, J = 9,1 Hz), 3,08 (4H, pl.s), 2,55 (4H, pl.s), 2,10 (2H, d, J = 6,2 Hz), 0,65-0,80 (1H, m), 0,42 (2H, d, J = 8,0 Hz), 0,00 (2H, d, J = 4,6 Hz).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-Ciklopropilmetil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas ir 2-

brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) po perkristalinimo iš EtOH 17 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą; lyd. temp. 215-218 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,60 (1H, s), 8,04 (2H, pl.s), 7,46-7,56 (1H, m), 7,18-7,20 (2H, m), 7,08 (2H, dd, $J = 8,0, 7,7$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 2,98-3,03 (4H, m), 2,47 (4H, pl.s), 2,12 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,72-0,78 (1H, m), 0,34-0,42 (2H, m), 0,00-0,12 (2H, m).

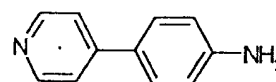
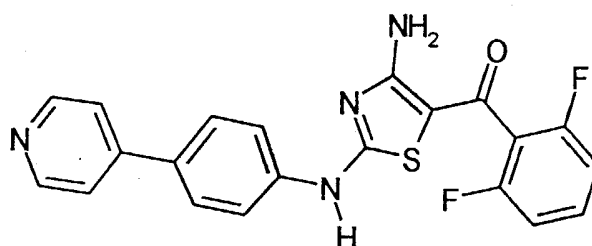
IR (KBr): 2917, 1620, 1513, 1428 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}\text{SCs}$ ($\text{M} + \text{Cs}^+$): 602,0802.

Rasta: 602,0818.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{EtOH}$: C 60,16; H 5,55; N 14,49; S 6,64. Rasta: C 59,94; H 5,24; N 14,19; S 6,92.

C(122) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-piridin-4-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(2,6-difluorfenil)metanonas

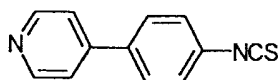


4-Piridin-4-ilanilinas, kurio struktūrinė formulė

buvo pirmiausia pagaminamas tokiu būdu. 4-(4-Nitrofenil)piridino (600 mg, 3,0 mmol; Wang et al., *J. Phys. Chem.*, vol. 99 (1995), pp. 6876-6888) ir 10 % Pd/C (100 mg) mišinys EtOH (20 ml) maišomas vandenilio atmosferoje per naktį. Katalizatorius nufiltruojamas, ir vakuume sukonzentravus filtratą gaunama 510 mg (100 % išeiga) baltos kietos medžiagos.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,59 (2H, dd, $J = 6,2, 1,6$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,46 (2H, dd, $J = 6,2, 1,6$ Hz), 6,79 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

4-(4-Izotiocianatofenil)piridinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu būdu. Į 4-piridin-4-ilaniliną (200 mg, 1,18 mmol) THF (35 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas Et_3N (0,33 ml,

2,4 mmol), o po to tiofosgenas (99 μ l, 1,29 mmol). Palaikius 0 °C temperatūroje 20 min., po to kambario temperatūroje 10 min., nugarinamas tirpiklis. Liekana suspenduojama vandenyje, nufiltruojama, plaunama minimaliu kiekiu vandens ir išdžiovinus vakuume gaunama ruda kieta medžiaga, 240 mg (96 %), kuri naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,62 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 7,27 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

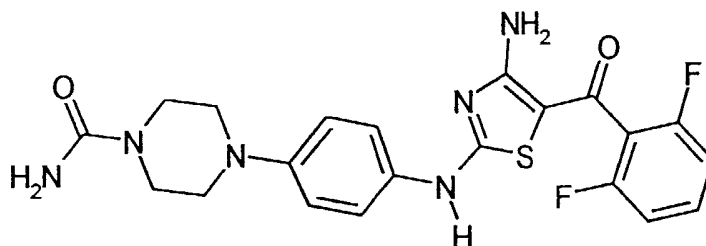
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-(4-Izotiocianatofenil)piridinas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) po perkristalinimo iš EtOH 64 % išeiga davė rudus miltelius; lyd. temp. >300 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11,08 (1H, s), 8,61 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,25 (2H, pl.s), 7,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,73 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,71 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,61-7,49 (1H, m), 7,23 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

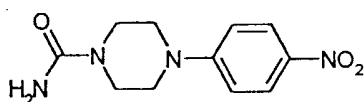
DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 409,0935. Rasta: 409,0921.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OSF}_2 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,3 \text{ EtOH}$: C 60,41; H 3,90; N 13,05; S 7,47. Rasta: C 60,51; H 3,65; N 12,69; S 7,86.

C(123) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(4-karbamoilpiperazin-1-il)fenilamino]-tiazol-5-il}-(2,6-difluorfenil)metanonas



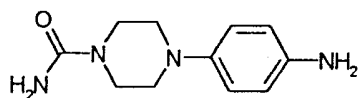
1-Karbamoil-4-(4-nitrofenil)piperazinas, kurio struktūrinė formulė



, pirmiausia buvo pagamintas pagal Cain et al., *J. Med. Chem.*, vol. 20 (1977), pp. 987-996 metodiką, kurioje 1-(4-nitrofenil)piperazinas veikiamas kalio cianatu ir gaunama balta kieta medžiaga, 705 mg (99 %), kuri naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 6,71 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,50 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,97 (2H, pl.s), 4,58 (2H, pl.s), 3,39 (4H, dd, $J = 5,1, 4,9$ Hz), 2,82 (4H, dd, $J = 5,1, 4,9$ Hz).

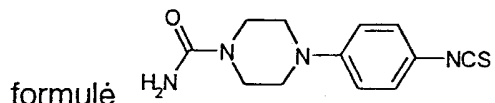
1-(4-Aminofenil)-4-karbamoilpiperazinas, kurio struktūrinė formulė



, po to buvo pagamintas tokiu būdu. 4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-karboksirūgšties amido (760 mg, 3,22 mmol) ir 10 % Pd/C (120 mg), MeOH (20 ml) ir THF (20 ml) mišinys maišomas vandenilio atmosferoje 2 valandas. Katalizatorius nufiltruojamas, ir vakuume sukcentravus filtratą gaunama 705 mg (99 % išeiga) baltos kietos medžiagos, kuri naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 6,71 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,50 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,97 (2H, pl.s), 4,58 (2H, pl.s), 3,39 (4H, dd, $J = 5,1, 4,9$ Hz), 2,82 (4H, dd, $J = 5,1, 4,9$ Hz).

1-Karbamoil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas, kurio struktūrinė



formulė, buvo pagamintas tokiu būdu. Į 1-(4-aminofenil)-4-karbamoilpiperazino (300 mg, 1,36 mmol) suspensiją THF (30 ml) -35°C temperatūroje sulašinamas trietilaminas (0,38 ml, 2,73 mmol), o po to tiofosgenas (104 μl , 1,36 mmol). Tirpiklis nugarinamas, o likusi liekana praskiedžiama vandeniu. Gauta šviesiai ruda kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama nedideliu kiekiu vandens ir išdžiovinus vakuume gaunami rudi milteliai, 337 mg (94 %), kurie naudojami negryninti.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,08 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,76 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,45 (2H, pl.s), 3,50 (4H, dd, $J = 5,4, 5,0$ Hz), 3,15 (4H, dd, $J = 5,4, 5,0$ Hz).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-Karbamoil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) 49 % išeiga davė šviesiai pilkos spalvos miltelius; lyd. temp. $278,5\text{--}279^\circ\text{C}$.

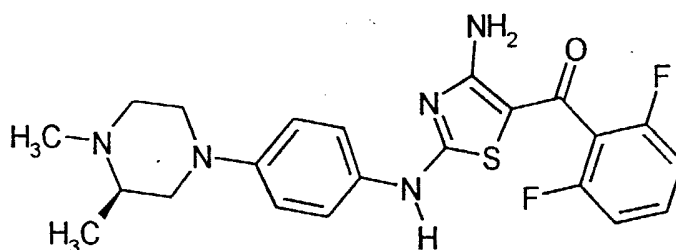
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,69 (1H, s), 8,16 (2H, pl.s), 7,63-7,51 (1H, m), 7,38 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,02

(2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,09 (2H, pl.s), 3,48 (2H, t, $J = 4,7$ Hz), 3,11 (2H, t, $J = 4,7$ Hz).

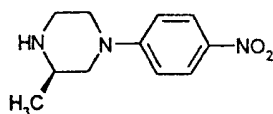
DSG FABMS ($M+Na^+$): Apskaičiuota: 481,1234. Rasta: 481,1246.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{21}H_{20}N_6O_2SF_2 \cdot 0,5 H_2O$: C 53,95; H 4,53; N 17,98; S 6,86. Rasta: C 53,92; H 4,35; N 17,64; S 6,64.

**C(124) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(3R,4-dimetilpiperazin-1-il)fenilamino]-
tiazol-5-il}-(2,6-difluorfenil)metanonas**



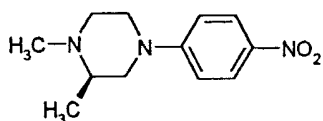
3R-Metil-1-(4-nitrofenil)piperazinas, kurio struktūrinė formulė



, pirmiausia buvo pagamintas tokiu būdu. (R)-(-)-2-Metilpiperazinas (186 mg, 1,86 mmol), 1-fluor-4-nitrobenzenas (131 mg, 0,93 mmol), Et_3N (0,26 ml, 1,86 mmol) ir acetonitrilas (2 ml) virinami su grįžtamu šaldytuvu per naktį, po to sukonzentruojama vakuume. Liekana suspenduojama vandenyje, susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama minimaliu kiekiu vandens ir išdžiovinus vakuume gaunama 128 mg (62 % išeiga) ryškiai geltonos kietos medžiagos, kuri naudojama negryninta.

1H BMR ($CDCl_3$): δ 8,12 (2H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 9,5$ Hz), 3,80-3,71 (2H, m), 3,18-3,08 (1H, m), 3,04-2,88 (3H, m), 2,58 (1H, dd, $J = 12,3, 12,3$ Hz), 1,16 (3H, d, $J = 6,3$ Hz).

1,2R-Dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazinas, kurio struktūrinė formulė

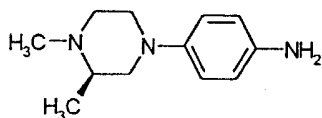


, buvo pagamintas tokiu būdu. 3R-Metil-1-(4-nitrofenil)piperazino (124 mg, 0,56 mmol), natrio formiato (93 mg, 1,37 mmol), skruzdžių rūgšties (1,5 ml) ir formalino (1,5 ml) mišinys maišomas 80 °C temperatūroje per naktį, atvėsindamas, supilamas į ledo ir vandens mišinį ir

ekstrahuojama CHCl_3 . Organinis sluoksniš plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas Na_2SO_4 ir sukonzentravus gaunama 116 mg (71 % išeiga) geltonų kristalų, kurie naudojami negryninti.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,12 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 3,76 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 3,67 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 3,14 (1H, ddd, $J = 12,4, 11,7, 1,5$ Hz), 2,90 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 11,7, 10,9$ Hz), 2,40 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,22 (1H, m), 1,16 (3H, d, $J = 6,3$ Hz).

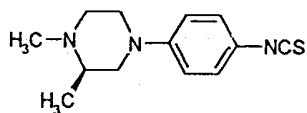
4-(3R,4-Dimetilpiperazin-1-il)anilinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu būdu. 1,2R-Dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazino (168 mg, 0,71 mmol), 10 % Pd/C (30 mg) ir MeOH (10 ml) mišinys maišomas vandenilio atmosferoje 1,5 valandos. Katalizatorius nufiltruojamas, ir vakuume sukonzentravus filtratą gaunama neskaidri geltona alyva, kuri naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 6,91 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,75 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,66-3,32 (4H, m), 3,05-2,89 (2H, m), 2,63-2,48 (2H, m), 2,44-2,36 (1H, m), 2,44 (3H, s), 1,22 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

4-(4-Izotiocianatofenil)-1,2R-dimetilpiperazinas, kurio struktūrinė



formulė , buvo pagaminamas tokiu būdu. Į 4-(3R,4-dimetilpiperazin-1-il)anilino (0,71 mmol) tirpalą THF (15 ml) -35 °C temperatūroje sulašinamas Et_3N (0,20 ml, 1,43 mmol), o po to tiofosgenas (58 μl , 0,75 mmol). Tirpiklis nugarinamas, o likusi liekana paskirstoma tarp CHCl_3 ir vandens. Organinis sluoksniš džiovinamas Na_2SO_4 ir sukonzentravus gaunami rudi milteliai, 184 mg, kuriuose pagal BMR yra Et_3N pėdsakų, bet jų grynumas yra pakankamas tolimesniam naudojimui.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,12 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,58-3,46 (2H, m), 3,13-3,03 (2H, m), 2,89-2,75 (1H, m), 2,65-2,41 (2H, m), 2,49 (3H, s), 1,27 (3H, d, $J = 6,3$ Hz).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-(4-Izotiocianatofenil)-1,2R-dimetilpiperazinas ir 2-brom-

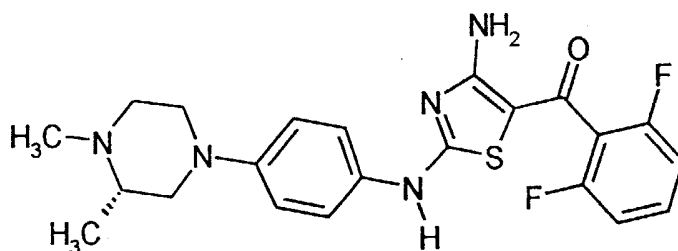
2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) 57 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 115-118 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,65 (1H, pl.s), 8,15 (2H, pl.s), 7,62-7,50 (1H, m), 7,35 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,97 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,59-3,49 (2H, m), 3,34 (3H, s), 2,90-2,72 (2H, m), 2,40 (1H, t, $J = 10,9$ Hz), 2,28-2,05 (2H, m), 1,09 (3H, d, $J = 6,2$ Hz).

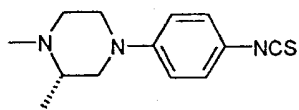
DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 444,1670. Rasta: 444,1656.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OSF}_2 \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,6 \text{ t-BuOH}$: C 58,33; H 6,14; N 13,94; S 6,38. Rasta: C 58,38; H 5,92; N 13,89; S 6,33.

**C(125) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(3S,4-dimetilpiperazin-1-il)fenilamino]-
tiazol-5-il}-(2,6-difluorfenil)metanonas**



4-(4-izotiocianatofenil)-1,2S-dimetilpiperazinas, kurio struktūrinė



formulė, buvo pagaminamas tokiu pačiu būdu kaip ir jo enantiomeras - 4-(4-izotiocianatofenil)-1,2R-dimetilpiperazinas C(124) pavyzdžiui. Gauti geltoni milteliai turėjo tokį patį BMR spektrą ir buvo naudojami negryninti.

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 4-(4-izotiocianatofenil)-1,2S-dimetilpiperazinas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) 77 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 110-116 °C.

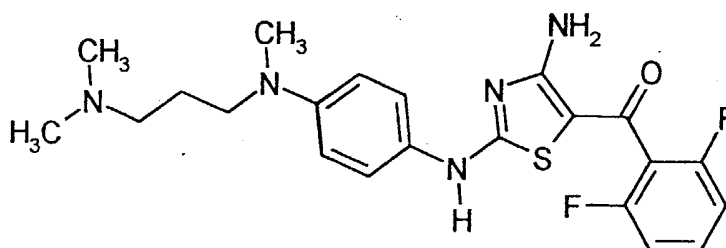
^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,65 (1H, pl.s), 8,15 (2H, pl.s), 7,62-7,50 (1H, m), 7,35 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,97 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,59-3,49 (2H, m), 3,34 (3H, s), 2,90-2,72 (2H, m), 2,40 (1H, t, $J = 10,9$ Hz), 2,28-2,05 (2H, m), 1,09 (3H, d, $J = 6,2$ Hz).

IR (KBr): 3386, 3274, 3168, 2970, 2807, 1620, 1589, 1547, 1517, 1464, 1429, 1238, 1001 cm^{-1} .

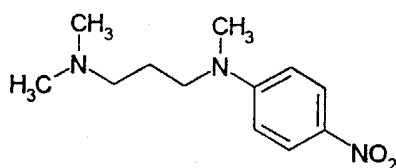
DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 444,1670. Rasta: 444,1659.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OSF}_2 \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,2 \text{ t-BuOH}$: C 58,15; H 5,65; N 14,87; S 6,81. Rasta: C 58,06; H 5,61; N 14,58; S 6,90.

C(126) pavyzdys: (4-Amino-2-{4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]-fenilamino}tiazol-5-il)-(2,6-difluorfenil)metanonas



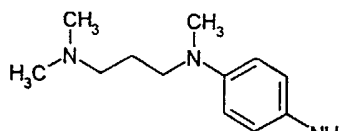
N-(4-Nitrofenil)-N,N',N'-trimetilpropan-1,3-diaminas, kurio struktūrinė



formulė buvo pirmiausia pagaminamas tokiu pačiu būdu kaip ir tret-butilo [metil-(4-nitrofenil)amino]acetatas C(103) pavyzdžiui. Iš 4-fluornitrobenzeno ir N,N',N'-trimetilpropandiamino gauta geltona alyva, kuri buvo kaitinama iki 280 °C 1 toro (133,3 Pa) slėgyje, kad būtų pašalintos pradinės medžiagos, ir gauta oranžinė alyva, 4,26 g (85 % išeiga pagal negrynintą produktą), kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,10 (2H, ddd, $J = 9,5, 8,2, 5,3$ Hz), 6,64 (2H, ddd, $J = 9,5, 8,2, 5,3$ Hz), 3,50 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,08 (3H, s), 2,07 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,23 (6H, s), 1,72-1,82 (2H, m).

N-(4-Aminofenil)-N,N',N'-propan-1,3-diaminas, kurio struktūrinė

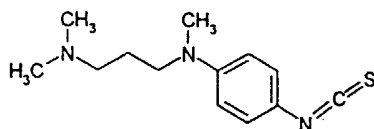


formulė buvo pagamintas tokiu būdu. N-(4-nitrofenil)-N,N',N'-trimetilpropan-1,3-diamino (1,72 g, 7,25 mmol), alavo(II) chlorido dihidrato (8,05 g, 36,2 mmol), dioksano (25 ml) ir etanolio (5 ml) mišinys buvo virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3,5 val., po to paliekamas

atvėsti. Į gautą mišinį pilamas sotus vandeninis Na_2CO_3 kol nustoja skirtis dujos. Kad būtų lengviau nufiltruoti, pridedama celito. Kietos medžiagos perplaunamos MeOH, filtratas sukonzentruojamas sumažintame slėgyje ir ekstrahuojamas 10 % MeOH/ CHCl_3 (4x). Sumaišyti ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami Na_2SO_4 ir nugarinus gaunama juoda alyva, kuri gryninama chromatografuojant per aliuminio oksido (neutralus, I aktyvumo) kolonėlę, eliuentu naudojant 1 % MeOH/ CHCl_3 ; gaunama 0,39 g (26 %) tamsėjančios rudos alyvos, kuri naudojama daugiau nebegryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 6,67 (4H, dd, $J = 9,0, 8,6$ Hz), 3,22 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,82 (3H, s), 2,31 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,23 (6H, s), 1,70 (2H, p, $J = 7,4$ Hz).

N-(4-izotiocianatofenil)-N,N',N'-trimetilpropan-1,3-diaminas, kurio



struktūrinė formulė, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(4-izotiocianatofenil)-1,2R-dimetilpiperazinas C(124) pavyzdžiui. Iš N-(4-aminofenil)-N,N',N'-propan-1,3-diamino 86 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauta juoda alyva, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,09 (4H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,59 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,38 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,94 (3H, s), 2,36 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,29 (6H, s), 1,78 (2H, p, $J = 7,2$ Hz).

IR (KBr): 2127, 1605, 1514, 1379 cm^{-1} .

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. N-(4-izotiocianatofenil)-N,N',N'-trimetilpropan-1,3-diaminas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) davė rudą alyvą, kuri buvo gryninama sparčiosios kolonelių chromatografijos metodu, eliuuojant 4-14 % MeOH/ CHCl_3 laipsnišku gradientu, ir nusodinus iš CH_2Cl_2 /heksano, 51 % išeiga gauta amorfinė geltona kieta medžiaga; lyd. temp. 115-120 $^{\circ}\text{C}$ (skyla).

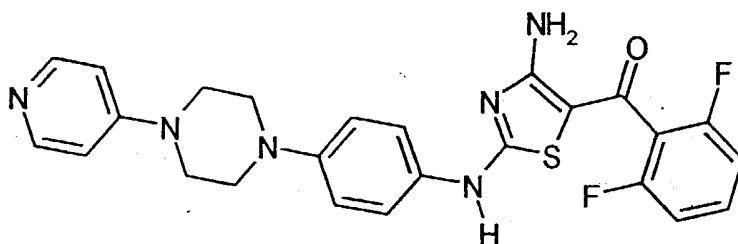
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,50 (1H, pl.s), 8,05 (2H, pl.s), 7,50 (1H, ddd, $J = 15,3, 8,4, 6,7$ Hz), 7,10-7,35 (4H, m), 6,68 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 2,84 (3H, s), 2,27 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,16 (6H, s), 1,61 (2H, p, $J = 7,3$ Hz).

IR (KBr): 3393, 3279, 3165, 2951, 1619, 1545, 1524, 1462, 1436 cm^{-1} .

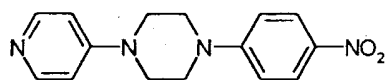
DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $C_{22}H_{26}F_2N_5OS$ (MH^+): 446,1826. Rasta: 446,1810.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{21}H_{23}F_2N_5OS \cdot 0,8 H_2O \cdot 0,4 C_6H_{14}$: C 59,28; H 6,56; N 14,16; S 6,49. Rasta: C 59,37; H 6,31; N 13,76; S 6,26.

C(127) pavyzdys: (2,6-Difluorfenil)-{2-[4-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)-fenilamino]tiazol-5-il}metanonas



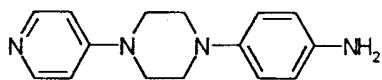
1-(4-Nitrofenil)-4-piridin-4-ilpiperazinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir tret-butilo [metil-(4-nitrofenil)amino]acetatas C(103) pavyzdžiui. 4-Fluornitrobenzenas ir 1-(4-piridil)piperazinas (Ratous et al., *J. Med. Chem.*, vol. 8 (1965), pp. 104-107) 27 % išeiga davė rudus miltelius, kurie buvo naudojami negryninti.

1H BMR (CD_3OD): δ 8,20 (2H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,08 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 7,04 (2H, d, $J = 9,5$ Hz), 3,62-3,68 (4H, m), 3,50-3,56 (4H, m).

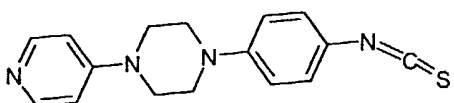
4-(4-Piridin-4-ilpiperazin-1-il)anilinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilinas C(70) pavyzdžiui. Iš 1-(4-nitrofenil)-4-piridin-4-ilpiperazino 100 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauti rudi milteliai, kurie buvo naudojami negryninti.

1H BMR (CD_3OD): δ 8,16 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 6,90 (4H, pl.d, $J = 8,9$ Hz), 6,74 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,56 (4H, dd, $J = 5,3, 5,0$ Hz), 3,14 (4H, dd, $J = 5,0, 4,2$ Hz).

1-(4-Izotiocianatofenil)-4-piridin-4-il)piperazinas, kurio struktūrinė

formulė , buvo pagamintas tokiu būdu. Į 4-

(4-piridin-4-il)piperazin-1-il)anilino (2,00 g, 7,86 mmol) tirpalą 10 % vand. HCl (10 ml) pridedama tiofosgeno (720 μ l, 9,43 mmol). Po 0,5 val. susidariusios geltonos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos šočiu vand. NaHCO_3 ir H_2O , ir išdžiovinus giliame vakuume gaunama 1,9 g (82 %) geltonų miltelių, kurie naudojami negryninti.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6,73 (4H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,51 (4H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,32 (4H, pl.s), 3,29 (4H, pl.s).

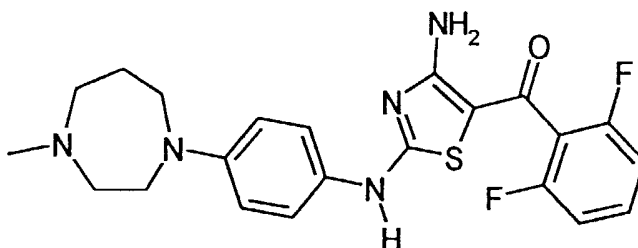
Norimas junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-Izotiocianatofenil)-4-piridin-4-il)piperazinas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) po perkristalinimo iš $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ su DMSO pėdsakais 30 % išeiga davė gelsvai rudus miltelius; lyd. temp. 155-157 $^\circ\text{C}$.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,16 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,04 (1H, pl.s), 7,40-7,52 (1H, m), 7,32 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,15 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 6,96 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 3,60 (4H, pl.s).

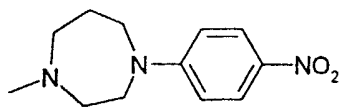
DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_6\text{OS}$ (MH^+): 493,1622. Rasta: 493,1606.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_6\text{OS} \cdot 0,7 \text{ MeOH} \cdot 0,1 \text{ CHCl}_3 \cdot 0,1 \text{ DMSO}$: C 58,40; H 4,81; N 15,72; S 6,60. Rasta: C 58,38; H 4,50; N 15,37; S 7,00.

C(128) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(1-metil-[1,4]-diazepan-4-il)fenilamino]-tiazol-5-il}-(2,6-difluorfenil)metanonas



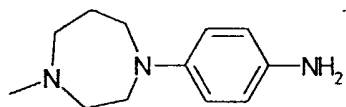
1-Metil-4-(4-nitrofenil)-[1,4]diazepanas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir tret-butilo [metil-(4-nitrofenil)amino]acetatas C(103) pavyzdžiui. Iš 1-metilhomopiperazino 93 % išeiga gauti geltoni milteliai, kurie buvo naudojami negryninti.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,12 (2H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,64 (2H, d, $J = 9,5$ Hz), 3,56-3,70 (4H, m), 2,74 (2H, dd, $J = 4,9, 3,3$ Hz), 2,58 (2H, dd, $J = 5,6, 5,4$ Hz), 2,40 (3H, s), 2,00-2,08 (2H, m).

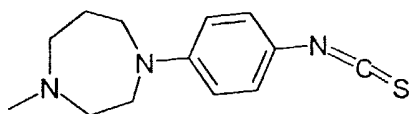
4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)anilinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilinas C(70) pavyzdžiui. Iš 1-metil-4-(4-nitrofenil)-[1,4]diazepano 100 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauta purpurinės spalvos alyva, kuri tuo pat buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 6,68 (2H, d, $J = 12,2$ Hz), 6,60 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,52 (2H, dd, $J = 4,8, 4,7$ Hz), 3,43 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 2,71 (2H, dd, $J = 4,9, 4,7$ Hz), 2,58 (2H, dd, $J = 5,5, 5,4$ Hz), 2,38 (3H, s), 1,95-2,04 (1H, m).

1-(4-Izotiocianatofenil)-4-metil-[1,4]diazepanas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 1-(4-izotiocianatofenil)-1H-imidazolas C(41) pavyzdžiui. Iš 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)anilino gautas negrynas produktas, kurį išekstrahavus CHCl_3 85 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauta juoda alyva, kuri tuo pat buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,02 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,56 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,54 (2H, dd, $J = 4,8, 4,8$ Hz), 3,45 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 2,67 (2H, dd, $J = 4,9, 4,8$ Hz), 2,53 (2H, dd, $J = 5,6, 5,4$ Hz), 2,36 (3H, s), 1,97 (2H, p, $J = 5,7$ Hz).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-Izotiocianatofenil)-4-metil-[1,4]diazepanas ir 2-brom-

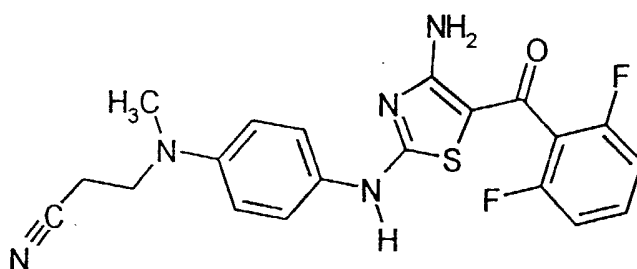
2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) po perkristalinimo iš verdančio EtOH 26 % išeiga davė gelsvai rudus miltelius; lyd. temp. 138-140 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,05 (1H, s), 7,42-7,52 (1H, m), 7,10-7,22 (4H, m), 6,64 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,36-3,52 (4H, m), 2,58 (2H, dd, $J = 4,8, 4,7$ Hz), 2,42 (2H, dd, $J = 5,6, 5,4$ Hz), 2,25 (3H, s), 1,82-1,92 (2H, m).

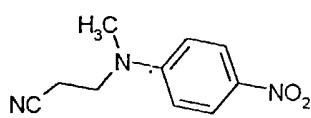
DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS}$ (MH^+): 444,1670. Rasta: 444,1656.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,8 \text{ EtOH}$: C 57,92; H 5,93; N 14,31; S 6,55. Rasta: C 58,05; H 5,69; N 14,15; S 6,55.

C(129) pavyzdys: 3-({4-[4-Amino-5-(2,6-difluorbenzoi)ltiazol-2-ilamino]-fenil}metilamino)propionitrilas



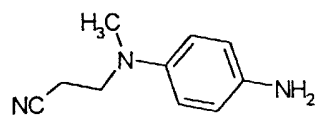
3-[Metil-(4-nitrofenil)amino]propionitrilas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu būdu. Į N-metil-4-nitroanilino (5,00 g, 32,9 mmol) ir akrilonitrilo (7,23 ml) suspensiją dioksane (80 ml) pridedama benziltrimetilamonio hidroksido (7,23 ml 40 % tirpalo MeOH). Gautas tirpalas šildomas 55 °C temperatūroje 3,5 valandos, po to supilamas į vandenį ir ekstrahuojama 20 % izopropanoliu chloroforme. Atskirtas organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, džiovinamas K_2CO_3 ir sukonzentruojamas iki geltonos kietos medžiagos suspensijos, kuri praskiedžiama eteriu. Kieta medžiaga nufiltruojama ir išdžiovinus vakuume gaunama 6,15 g (91 % išeiga) geltonos kietos medžiagos, kuri naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,17 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 6,66 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 3,82 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,19 (3H, s), 2,66 (2H, t, $J = 6,7$ Hz).

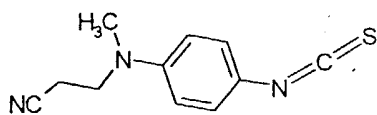
3-[(4-Aminofenil)metilamino]propionitrilas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagaminamas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(3R,4-dimetilpiperazin-1-il)fenilaminas C(134) pavyzdžiui. Iš 3-[metil-(4-nitrofenil)amino]propionitrilo 100 % išeiga gauta ruda alyva, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 6,68 (4H, s), 3,57 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,90 (3H, s), 2,51 (2H, t, $J = 7,0$ Hz).

3-[(4-Izocianatofenil)metilamino]propionitrilas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(4-izotiocianatofenil)-1,2S-dimetilpiperazinas C(134) pavyzdžiui. Iš 3-[(4-aminofenil)metilamino]propionitrilo 95 % išeiga gauta ruda kieta medžiaga, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,15 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,62 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,72 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,05 (3H, s), 2,58 (2H, t, $J = 6,8$ Hz).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 3-[4-(4-Izotiocianatofenil)metilamino]propionitrilas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) 66 % išeiga davė amorfinius geltonus miltelius; lyd. temp. 120-130 °C (skyla).

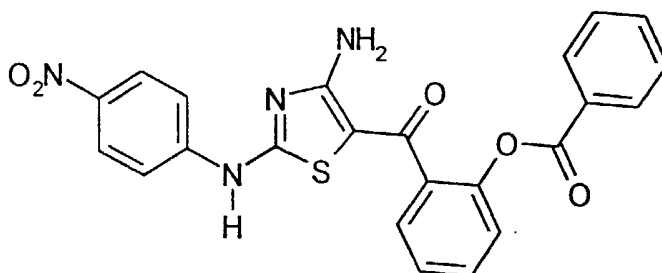
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,52 (1H, pl.s), 8,10 (2H, pl.s), 7,49 (1H, ddd, $J = 15,3, 8,2, 6,7$ Hz), 7,26 (2H, pl.d, $J = 8,2$ Hz), 7,15 (2H, dd, $J = 8,1, 7,7$ Hz), 6,76 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,63 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,91 (3H, s), 2,69 (2H, t, $J = 6,7$ Hz).

IR (KBr): 3417, 3309, 1618, 1548, 1523, 1463, 1436, 1376, 1356, 1234, 1001 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OSF}_2\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 436,1020. Rasta: 436,1030.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OSF}_2 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,45 \text{t-BuOH}$: C 58,13; H 4,90; N 15,55; S 7,12. Rasta: C 57,88; H 4,79; N 15,16; S 6,95.

**C(130) pavyzdys: 2-[4-Amino-2-(4-nitrofenilamino)thiazol-5-karbonil]-
fenilbenzoatas**



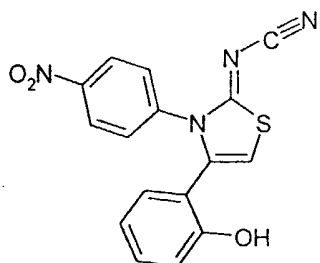
Šis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. Be to, po sparčiosios kolonėlių chromatografijos buvo išskirti ir identifikuoti dar du reakcijos produktai: (Z) ir (E)-4-(2-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-3H-tiazol-2-ilidencianamido charakteristikos duotos toliau. 4-Nitrofenilizotiocianatas ir 2'-benzoiiloksi-2-bromacetofenonas davė norimą junginį, kuris yra geltona kieta medžiaga; lyd. temp. 258-260 °C. ^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11,35 (1H, s), 8,23 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,98-8,04 (4H, m), 7,85 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,35-7,67 (1H, m), 7,52-7,63 (4H, m), 7,39-7,45 (2H, m).

^{13}C BMR ($\text{MeOH}-d_4$): δ 181,5, 166,4, 164,4, 147,2, 145,8, 142,0, 135,2, 134,3, 131,2, 130,0, 129,3, 129,2, 128,3, 126,5, 125,6, 123,9, 118,3.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: C 59,99; H 3,50; N 12,17; S 6,96.

Rasta: C 58,25; H 3,54; N 11,77; S 6,94.

Pradinio eliuavimo komponentas - (Z)-4-(2-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-3H-tiazol-2-ilidencianamidas, kurio struktūrinė formulė



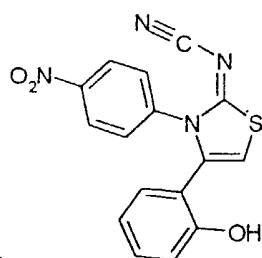
, buvo išskirtas geltonos amorfinės kietos medžiagos pavidalu.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 9,79 (1H, s), 8,18 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,55 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,26 (1H, dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz), 7,17 (1H, ddd, $J = 7,5, 7,4, 1,5$ Hz), 7,05 (1H, s), 6,79 (1H, dd, $J = 7,6, 7,4$ Hz), 6,65 (1H, d, $J = 8,2$ Hz).

^{13}C BMR (MeOH- d_4): δ 176,8, 157,9, 150,3, 143,6, 141,7, 134,4, 134,2, 132,0, 126,0, 122,1, 119,5, 119,3, 117,9, 107,3.

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (MH^+): 339,0552. Rasta: 339,0550.

Tolimesnio eliuavimo komponentas - (E)-4-(2-hidroksifenil)-3-(4-nitrofenil)-3H-tiazol-2-ilidencianamidas, kurio struktūrinė



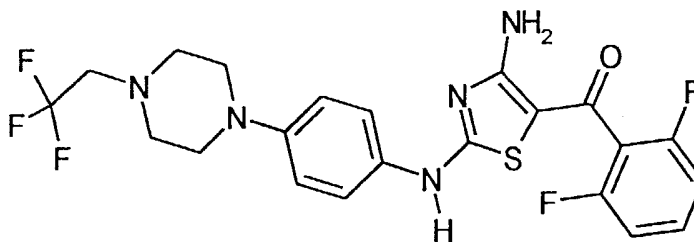
formulė, buvo išskirtas geltonos amorfinės kietos medžiagos pavidalu.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 13,2 (1H, s), 8,25 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz), 7,55 (1H, ddd, $J = 8,6, 7,5, 1,1$ Hz), 7,41 (1H, ddd, $J = 8,6, 7,5, 1,1$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 8,1, 1,0$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,01 (1H, s).

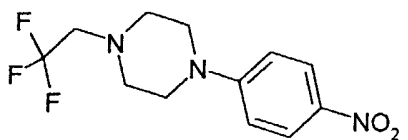
^{13}C BMR (MeOH- d_4): δ 174,8, 162,1, 152,2, 143,6, 134,0, 131,4, 129,9, 126,4, 126,2, 122,0, 121,5, 117,8, 105,6.

ESIMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (MH^+): 339. Rasta: 339.

C(131) pavyzdys: (4-Amino-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-il]-fenilamino}tiazol-5-il)-(2,6-difluorfenil)metanonas



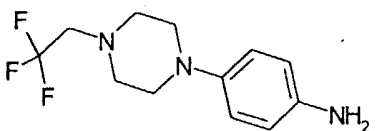
1-(4-Nitrofenil)-4-(2,2,2-trifluoretil)piperazinas, kurio struktūrinė formulė



, pirmiausia buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir tret-butilo [metil-(4-nitrofenil)amino]acetatas C(103) pavyzdžiui. Iš 1-(4-nitrofenil)piperazino ir 1,1,1-trifluor-2-jodetano 33 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauta geltonai oranžinė kieta medžiaga.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,13 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 3,51-3,38 (4H, m), 3,10-2,99 (2H, m), 2,87-2,77 (4H, m).

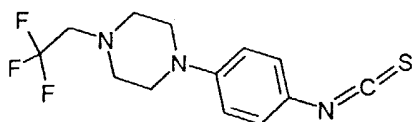
4-[4-(2,2,2-Trifluoretil)piperazin-1-il]anilinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilinas C(70) pavyzdžiui. Iš 1-(4-nitrofenil)-4-(2,2,2-trifluoretil)piperazino 100 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauta rusva kieta medžiaga.

^1H BMR (CDCl_3): δ 6,83 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,68 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,40 (2H, pl.s), 3,11-3,06 (6H, m), 2,86 (4H, dd, $J = 5,1, 4,7$ Hz).

1-(4-Izotiocianatofenil)-4-(2,2,2-trifluoretil)piperazinas, kurio struktūrinė



formulė, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 1-(4-izotiocianatofenil)-4-metilpiperazinas C(70) pavyzdžiui iš 4-[4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-il]anilino; 89 % išeiga gauti rudi milteliai.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,15 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,25 (4H, dd, $J = 4,9, 5,2$ Hz), 3,05 (2H, kv, $J = 9,5$ Hz), 2,86 (4H, dd, $J = 5,1, 4,8$ Hz).

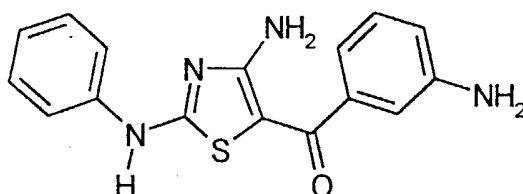
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-(4-Izotiocianatofenil)-4-(2,2,2-trifluoretil)piperazinas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio), išgrynčius chromatografuojant per kolonėlę, eliuentu naudojant 5 % MeOH/ CHCl_3 , 63 % išeiga davė geltonus miltelius; lyd. temp. 99-102 °C.

^1H BMR (DMSO-d_6): δ 8,12 (1H, pl.s), 7,58-7,46 (1H, m), 7,30 (2H, pl.d, $J = 7,4$ Hz), 7,18 (2H, dd, $J = 7,8, 7,7$ Hz), 6,92 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 3,24 (2H, kv, $J = 10,3$ Hz), 3,12 (4H, dd, $J = 4,1, 5,0$ Hz), 2,76 (4H, pl.d, $J = 4,6$ Hz).

IR (KBr): 3394, 3276, 3178, 3058, 2954, 2829, 1617, 1588, 1547, 1462, 1426, 1231 cm^{-1} .

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS} \cdot 0,15 \text{ CHCl}_3$: C 51,62; H 3,94; N 13,59; S 6,22. Rasta: C 51,68; H 3,93; N 13,39; S 6,03.

D(1) pavyzdys: (3-Aminofenil)-(4-amino-2-fenilaminotiazol-5-il)metanonas



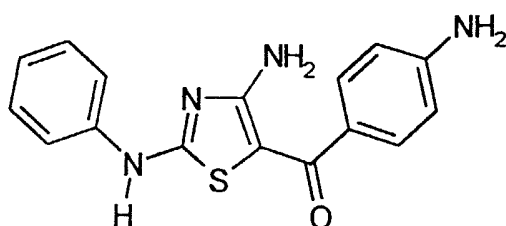
A(1) pavyzdžio junginio ((4-amino-2-fenilaminotiazol-5-il)-(3-nitrofenil)metanonas, 520 mg, 1,53 mmol) ir 10 % paladžio ant anglies (80 mg) mišinys THF (10 ml) maišomas vandenilio atmosferoje per naktį. Katalizatorius nufiltruojamas, ir vakuume sukonzentravus filtratą gaunama 470 g negrynos kietos medžiagos, kurią perkristalinus iš etilacetato/benzeno gaunama 100 mg (19 % išeiga) gelsvų miltelių; lyd. temp. 162-164 $^{\circ}\text{C}$.

^1H BMR (DMSO-d_6): δ 10,75 (1H, s), 8,42 (2H, pl.s), 8,15 (2H, pl.s), 7,60 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,23 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,14 (1H, s), 7,07 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,05 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).

FABMS (MH^+): 311.

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$: C 59,30; H 4,98; N 16,66; S 9,54. Rasta: C 59,02; H 4,61; N 16,34; S 9,25.

D(2) pavyzdys: (4-Aminofenil)-(4-amino-2-fenilaminotiazol-5-il)metanonas

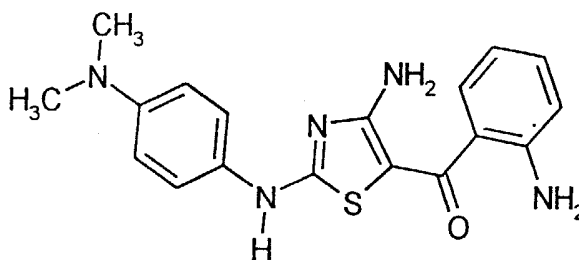


Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta D(1) pavyzdyje. A(2) pavyzdžio junginio ((4-nitrofenil))-(4-amino-2-fenilaminotiazol-5-il)metanonas) katalitinė redukcija, po perkristalinimo iš etanolio, davė 410 mg (90 % išeiga) raudonų amorfinių miltelių; lyd. temp. $>300^{\circ}\text{C}$.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,85 (1H, s), 8,44-8,20 (2H, pl.s), 8,36 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,37 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,09 (1H, t, $J = 7,8$ Hz). FABMS (MH^+): 311.

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C 60,17; H 4,73; N 17,54; S 10,04. Rasta: C 60,09; H 4,73; N 17,58; S 9,93.

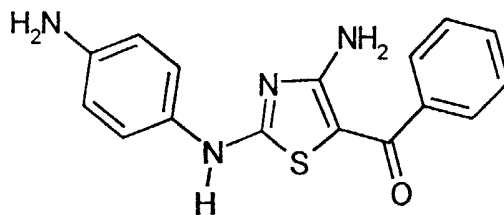
D(3) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-dimetilaminofenilamino)tiazol-5-il]-(2-aminofenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta D(1) pavyzdyje. C(4) pavyzdžio junginio katalitinė redukcija davė 26 mg (30 % išeiga) amorfinės kietos medžiagos.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,38 (1H, s), 8,06 (2H, pl.s), 7,31 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,08 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 6,72 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,68 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,51 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 5,75 (2H, s), 2,88 (6H, s). FABMS (MH^+): 354.

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,3 \text{ MeOH}$: C 59,07; H 5,74; N 18,82; S 8,62. Rasta: C 59,24; H 5,56; N 18,51; S 8,36.

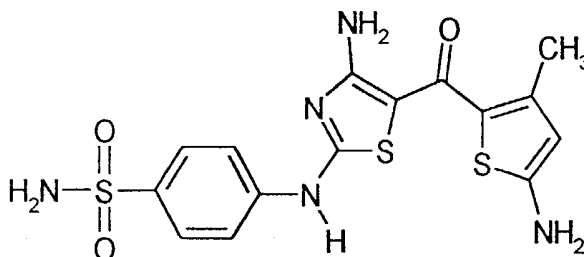
D(4) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-aminofenilamino)thiazol-5-il]fenilmetanonas

Šis junginys buvo pagamintas panašiu būdu kaip aprašyta D(1) pavyzdyje. A(8) pavyzdžio junginio (t.y. [4-amino-2-(4-nitrofenilamino)thiazol-5-il]fenilmetanono, 450 mg, 1,32 mmol) katalitinė redukcija, po perkristalinimo iš etanolio, davė 120 mg (29 % išeiga) oranžinių miltelių; lyd. temp. 167-169 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,38 (1H, s), 8,15 (2H, pl.s), 7,64-7,55 (2H, m), 7,47-7,38 (3H, m), 7,10 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,55 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,20 (2H, pl.s).

FABMS (MH^+): 311.

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 56,96; H 5,08; N 16,61; S 9,50. Rasta: C 56,94; H 5,07; N 16,60; S 9,64.

D(5) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(3-amino-5-aminotiofen-2-karbonil)thiazol-2-ilamino]benzensulfonamidas

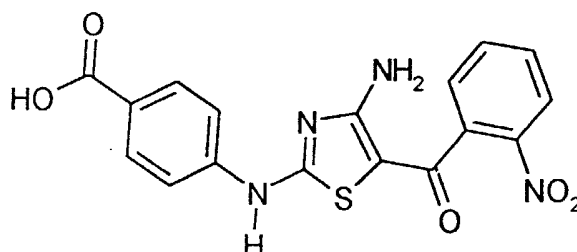
Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta D(1) pavyzdyje. C(95) pavyzdžio junginys buvo hidrinamas ir po perkristalinimo iš EtOH 96 % išeiga davė rudus miltelius; lyd. temp. 268-271 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,97 (1H, s), 7,91 (2H, pl.s), 7,82 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,78 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,28 (2H, s), 6,43 (2H, s), 5,81 (1H, s), 2,34 (3H, s).

FABMS (MH^+): 410.

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_3 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,3 \text{ EtOH}$: C 44,07; H 4,03; N 16,47; S 22,63. Rasta: C 44,23; H 3,93; N 16,07; S 23,01.

**E(1) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2-nitrobenzoi)thiazol-2-ilamino]-
benzenkarboksirūgštis**



[A(5) pavyzdžio junginio (t.y. etilo 4-[4-amino-5-(2-nitrobenzoi)thiazol-2-ilamino]benzoato, 950 mg, 2,3 mmol) suspensiją metanolyje (15 ml) pridedama 3N NaOH (10 ml). Po 30 min. mišinys parūgštinamas iki pH 4 1N HCl; susidaro geltonos nuosėdos. Šis mišinys praskiedžiamas vandeniu (100 ml). Kieta medžiaga nufiltruojama ir perplaunama vandeniu. Perkristalinus iš etanolio, gaunama 672 mg (76 % išeiga) geltonų kristalų; lyd. temp. 289-292 °C.

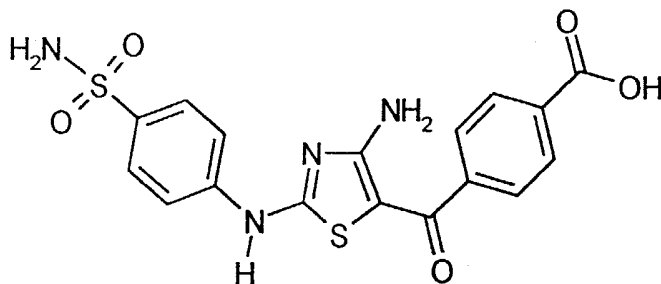
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 12,75 (1H, s), 11,13 (1H, s), 8,12 (2H, pl.s), 8,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,82 (1H, td, J = 8,4, 0,9 Hz), 7,78-7,68 (4H, m).

FABMS (MH⁺): 385.

Analizė: Apskaičiuota pagal C₁₉H₁₈N₄O₃S: C 53,12; H 3,15; N 14,58; S 8,34.

Rasta: C 53,29; H 3,25; N 14,31; S 8,11.

**E(2) pavyzdys: 4-[4-Amino-2-(4-sulfamoilfenilamino)thiazol-5-karbonil]-
benzenkarboksirūgštis**



[etilo 4-[4-amino-2-(4-sulfamoilfenilamino)thiazol-5-karbonil]benzoato (500 mg, 1,12 mmol; C(34) pavyzdys) suspensiją MeOH (10 ml) pridedama 1N vand. NaOH (3,4 ml, 3,4 mmol). Po 4 valandų gautas mišinys

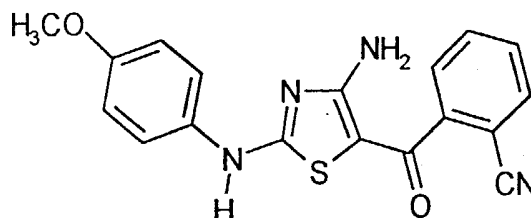
parūgštinamas 1N vand. HCl iki pH 3 ir nufiltruojama. Išskirta ruda kieta medžiaga perkristalinama iš EtOH ir gaunama 330 mg (70 % išeiga) rusvų kristalų; lyd. temp. 298,5-300 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 13,15 (1H, s), 11,14 (1H, s), 8,31 (2H, pl.s), 8,02 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,78 (4H, s), 7,77 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,26 (2H, s).

DSG FABMS ($M + \text{Na}^+$): Apskaičiuota: 441,0303. Rasta: 441,0320.

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$: C 49,97; H 3,50; N 13,16; S 15,07. Rasta: C 48,04; H 3,48; N 12,98; S 15,18.

F pavyzdys: 2-[4-Amino-2-(4-metoksifenilamino)thiazol-5-karbonil]-benzonitrilas



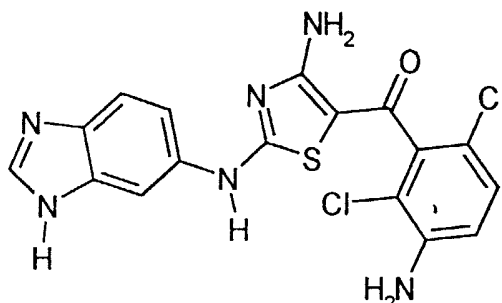
I C(12) pavyzdžio junginio (2,00 g, 4,43 mmol) tirpalą piridine (5 ml) pridedama vario(I) cianido (709 mg, 8,86 mmol), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Po 2 valandų gautam mišiniui leidžiama atvėsti, parūgštinama 1N vandeniniu HCl ir ekstrahuojama 20 % MeOH/ CHCl_3 . CHCl_3 ekstraktai sumaišomi, plaunami H_2O ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami Na_2SO_4 ir nugarus gaunama tamsiai ruda klampi alyva, kuri gryninama preparatinės plonasluoksnės chromatografijos metodu, eliuuojant 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 ; nusodinus iš EtOH gaunama 255 mg (61 % išeiga) geltonos amorfinės kietos medžiagos, kuri skyla 110-116 °C temperatūroje.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,70 (1H, s), 8,24 (2H, pl.s), 7,91 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,80-7,66 (2H, m), 7,61 (1H, td, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,92 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,72 (3H, s).

FABMS (MH^+): 351.

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,2 \text{ EtOH}$: C 60,69; H 4,35; N 15,39; S 8,81. Rasta: C 60,84; H 4,24; N 15,07; S 9,02.

G pavyzdys: [4-Amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-il]-(3-amino-2,6-dichlorfenil)metanonas



C(82) pavyzdžio junginys - N-{3-[4-amino-2-(1H-benzimidazol-6-ilamino)thiazol-5-karbonil]-2,4-dichlorfenil}acetamidas (100 mg, 0,220 mmol) sudedamas į 6N vand. HCl (4 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 24 val. Mišinys neutralizuojamas 2N vand. NaOH iki pH 7, susidariusios gelsvos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos H₂O, perkristalinamos iš MeOH/H₂O ir išdžiovinamos giliame vakuume. Gaunama geltona kieta medžiaga 36 % išeiga; lyd. temp. 235-237 °C.

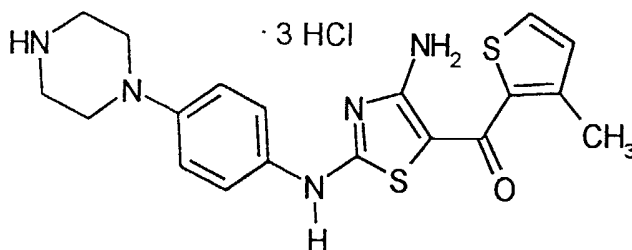
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 8,16 (1H, pl.s), 7,86 (2H, pl.s), 7,38-7,62 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,50 (1H, pl.s).

IR (KBr): 3177, 1614, 1543, 1443, 1308 cm⁻¹.

FABMS (MH⁺): 419.

Analizė: Apskaičiuota pagal C₁₇H₁₂Cl₂N₆OS · 0,8 H₂O · 1 MeOH: C 46,42; H 3,81; N 18,04; S 6,88. Rasta: C 46,37; H 3,45; Cl 15,29; N 17,84; S 6,77.

H(1) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-piperazin-1-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(3-metiltiofen-2-il)metanono trihidrochloridas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu būdu. Į C(104) pavyzdžio junginio (100 mg, 0,20 mmol) tirpalą THF (1 ml) ir MeOH (0,5 ml) mišinyje supilamas

4N HCl tirpalas dioksane (200 μ l, 0,80 mmol). Susidariusi suspensija virinama su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Suspensijai leidžiama atvėsti ir ji nufiltruojama. Išskirta kieta medžiaga plaunama bevandeniu eteriu ir išdžiovinus 97 % išeiga gaunama geltona kieta medžiaga; lyd. temp. 198-200 °C.

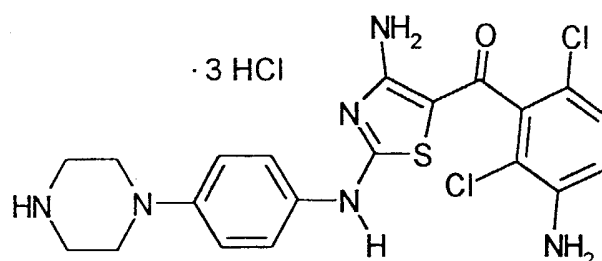
^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,80 (1H, m), 9,22 (1H, pl.s), 7,60 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,98-7,08 (3H, m), 3,38 (4H, d, $J = 4,4$ Hz), 3,22 (4H, s), 2,18 (3H, s).

IR (KBr): 3177, 1614, 1543, 1443, 1308 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{OS}_2$ (MH^+): 400,1266. Rasta: 400,1254.

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}_2 \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O} \cdot 3 \text{ HCl}$: C 43,91; H 4,89; N 13,47; S 12,34. Rasta: C 43,61; H 4,97; N 13,12; S 12,16.

H(2) pavyzdys: (3-Amino-2,6-dichlorfenil)-[4-amino-2-(4-piperazin-1-ilfenilamino)thiazol-5-il]metanono trihidrochloridas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta H(1) pavyzdyje. Iš C(106) pavyzdžio junginio 48 % išeiga gauta geltona kieta medžiaga; lyd. temp. >280 °C.

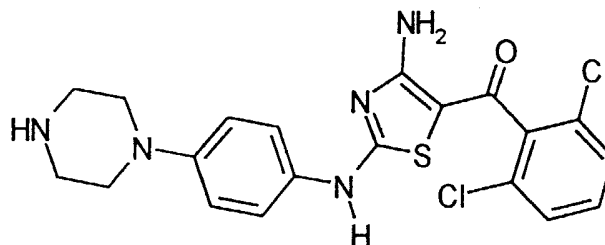
^1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,88 (1H, pl.s), 8,00 (1H, pl.s), 7,40 (2H, pl.s), 7,18 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,80 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,38 (4H, s), 3,12 (4H, s).

IR (KBr): 3406, 1618, 1560, 1458, 1308 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS}$ (MH^+): 463,0875. Rasta: 463,0862.

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS} \cdot 3 \text{ HCl} \cdot 0,5 \text{ dioksano}$: C 42,84; H 4,41; Cl 28,74; N 13,62; S 5,20. Rasta: C 42,96; H 4,47; Cl 28,58; N 13,53; S 5,15.

H(3) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-piperazin-1-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(2,6-dichlorfenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta H(1) pavyzdyje. Iš C(105) pavyzdžio junginio 44 % išeiga gauta geltona kieta medžiaga; lyd. temp. 298-300 °C.

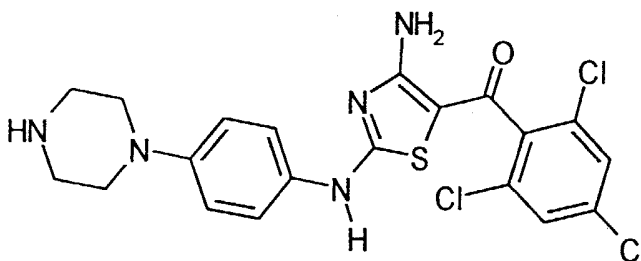
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 7,60-7,50 (5H, m), 7,08 (2H, d, J = 7,8 Hz), 3,44 (4H, pl.s).

IR (KBr): 3395, 2959, 1618, 1513, 1425 cm⁻¹.

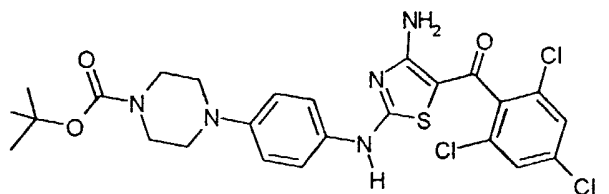
DSG FABMS: Apskaičiuota pagal C₂₀H₂₀Cl₂N₅OS (MH⁺): 448,0766. Rasta: 448,0749.

Analizė: Apskaičiuota pagal C₂₀H₁₉Cl₂N₅OS · 1,2 H₂O · 0,9 HCl: C 47,78; H 4,47; Cl 20,45; N 13,93; S 6,38. Rasta: C 47,99; H 4,38; Cl 20,57; N 13,56; S 6,24.

J(1) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-piperazin-1-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(2,4,6-trichlorfenil)metanonas



{4-Amino-2-[4-(4-t-butoksikarbonilpiperazin-1-il)fenilamino]thiazol-5-il}-(2,4,6-trichlorfenil)metanonas, kurio struktūrinė formulė



buvo pagamintas pagrindinai taip pat kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-t-Butoksikarbonil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas (iš C(101) pavyzdžio) ir 2-brom-2',4',6'-trichloracetofenonas (iš C(107) pavyzdžio) davė juodą dervos pavidalo medžiagą, kurią nusodinus iš EtOH gauta 144 mg (50 %) geltonų amorfinių miltelių; lyd. temp. 192-193 °C (skyla).

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 7,78 (2H, s), 7,33 (2H, pl.m), 6,98 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,15-3,05 (4H, m), 1,45 (s, 9H).

IR (KBr): 3389, 3276, 3166, 1676, 1608, 1577, 1544, 1461, 1421, 1366, 1235, 1202, 1164 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{SCs}$ ($\text{M} + \text{Cs}^+$): 715,9847. Rasta: 715,9822.

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,4 \text{ EtOH}$: C 50,40; H 4,90; N 11,39; Cl 17,30; S 5,22. Rasta: C 50,69; H 5,16; N 10,98; Cl 17,70; S 4,90.

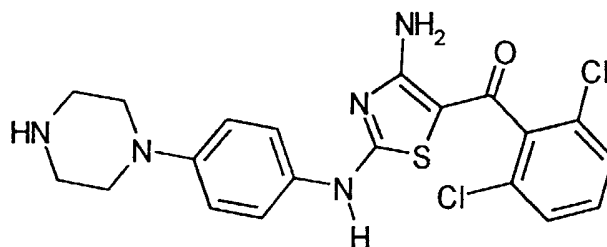
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu būdu. {4-Amino-2-[4-(4-tret-butoksikarbonilpiperazin-1-il)fenilamino]tiazol-5-il}-(2,4,6-trichlorfenil)metanonas (50 mg, 0,086 mmol) buvo maišomas trifluoracto rūgštyje (TFA; 0,5 ml) 0 °C temperatūroje. Po 20 min. 0 °C temperatūroje pridedamas minimalus kiekis vandens ir neutralizavimui naudojamas sotus vandeninis NaHCO_3 . Susidariusi suspensija nufiltruojama ir gaunama geltona pasta, kuri davė suspensiją $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ir galima buvo išskirti 22 mg (42 %) geltonų amorfinių miltelių.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 7,80 (2H, s), 7,38 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 9,0$ Hz).

IR (KBr): 3396, 3284, 3178, 1676, 1614, 1543, 1461, 1423, 1202, 1137 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ (MH^+): 484,0346. Rasta: 484,0333.

H(3) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-piperazin-1-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(2,6-dichlorfenil)metanonas



Šis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip aprašyta H(1) pavyzdyje. Iš C(105) pavyzdžio junginio 44 % išeiga gauta geltona kieta medžiaga; lyd. temp. 298-300 °C.

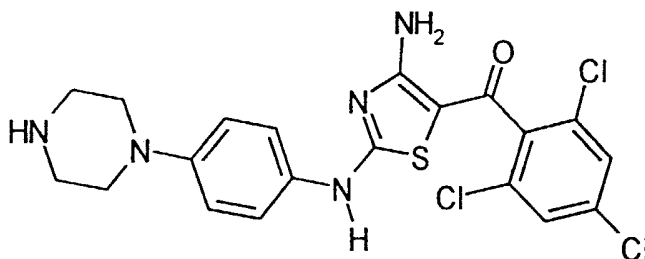
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 7,60-7,50 (5H, m), 7,08 (2H, d, J = 7,8 Hz), 3,44 (4H, pl.s).

IR (KBr): 3395, 2959, 1618, 1513, 1425 cm⁻¹.

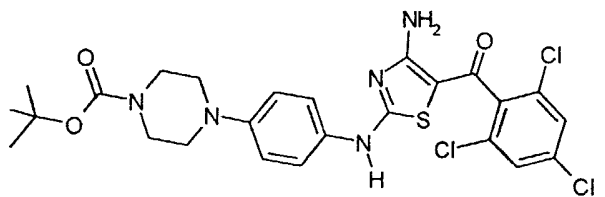
DSG FABMS: Apskaičiuota pagal C₂₀H₂₀Cl₂N₅OS (MH⁺): 448,0766. Rasta: 448,0749.

Analizė: Apskaičiuota pagal C₂₀H₁₉Cl₂N₅OS · 1,2 H₂O · 0,9 HCl: C 47,78; H 4,47; Cl 20,45; N 13,93; S 6,38. Rasta: C 47,99; H 4,38; Cl 20,57; N 13,56; S 6,24.

J(1) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-piperazin-1-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(2,4,6-trichlorfenil)metanonas



{4-Amino-2-[4-(4-t-butoksikarbonilpiperazin-1-il)fenilamino]thiazol-5-il}-(2,4,6-trichlorfenil)metanonas, kurio struktūrinė formulė



buvo pagamintas pagrindinai taip pat kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-t-Butoksikarbonil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas (iš C(101) pavyzdžio) ir 2-brom-2',4',6'-trichloracetofenonas (iš C(107) pavyzdžio) davė juodą dervos pavidalo medžiagą, kurią nusodinus iš EtOH gauta 144 mg (50 %) geltonų amorfinių miltelių; lyd. temp. 192-193 °C (skyla).

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 7,78 (2H, s), 7,33 (2H, pl.m), 6,98 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,15-3,05 (4H, m), 1,45 (s, 9H).

IR (KBr): 3389, 3276, 3166, 1676, 1608, 1577, 1544, 1461, 1421, 1366, 1235, 1202, 1164 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{SCs}$ ($\text{M} + \text{Cs}^+$): 715,9847. Rasta: 715,9822.

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,4 \text{ EtOH}$: C 50,40; H 4,90; N 11,39; Cl 17,30; S 5,22. Rasta: C 50,69; H 5,16; N 10,98; Cl 17,70; S 4,90.

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu būdu. {4-Amino-2-[4-(4-tret-butoksikarbonilpiperazin-1-il)fenilamino]tiazol-5-il}-(2,4,6-trichlorfenil)metanonas (50 mg, 0,086 mmol) buvo maišomas trifluoracto rūgštyje (TFA; 0,5 ml) 0 °C temperatūroje. Po 20 min. 0 °C temperatūroje pridedamas minimalus kiekis vandens ir neutralizavimui naudojamas sotas vandeninis NaHCO_3 . Susidariusi suspensija nufiltruojama ir gaunama geltona pasta, kuri davė suspensiją $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ir galima buvo išskirti 22 mg (42 %) geltonų amorfinių miltelių.

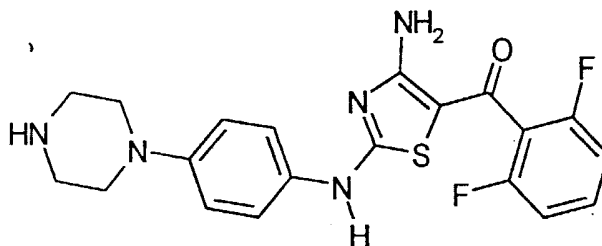
^1H BMR (DMSO- d_6): δ 7,80 (2H, s), 7,38 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 9,0$ Hz).

IR (KBr): 3396, 3284, 3178, 1676, 1614, 1543, 1461, 1423, 1202, 1137 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ (MH^+): 484,0346. Rasta: 484,0333.

Analizė: Apskaičiuota pagal $C_{20}H_{18}Cl_3N_5O_3S \cdot 0,8 \text{ MeOH} \cdot 0,8 \text{ CHCl}_3$: C 42,96; H 3,67; N 11,60. Rasta: C 42,87; H 3,45; N 11,27.

J(2) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-piperazin-1-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(2,6-difluorfenil)metanonas



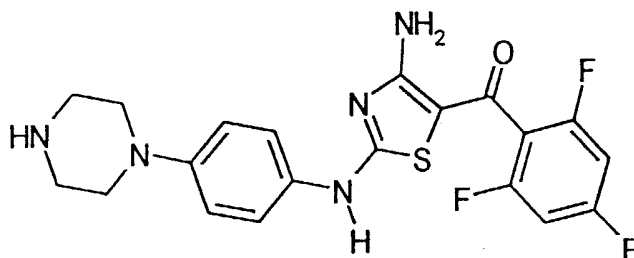
Šis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip aprašyta J(1) pavyzdyje. Į C(101) pavyzdžio junginio (250 mg, 0,48 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 0 °C temperatūroje pridedama TFA (5 ml). Po 20 min. 0 °C temperatūroje gautas skaidrus tirpalas sukonzentruojamas vakuumu iki liekanos, kuri suspenduojama minimaliame kiekyje vandens, atšaldoma iki 0 °C ir pašarminama sočiu vandeniniu Na_2CO_3 iki pH 9. Kieta medžiaga surenkama ir perkristalinus iš EtOH gaunama 116 mg (58 % išeiga) geltonos kietos medžiagos; lyd temp. 190-193 °C.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,13 (2H, pl.s), 7,52 (1H, p, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 7,36 (2H, d, $J = 8,7 \text{ Hz}$), 7,19 (2H, t, $J = 8,7 \text{ Hz}$), 6,99 (2H, t, $J = 8,7 \text{ Hz}$), 3,24 (4H, pl.s), 3,13 (4H, pl.s).

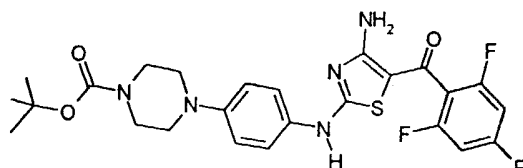
DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 416,1357. Rasta: 416,1370.

Analizė: Apskaičiuota pagal $C_{20}H_{19}N_5\text{OSF}_2 \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,7 \text{ CF}_3\text{COOH}$: C 49,96; H 4,11; N 13,49; S 6,17. Rasta: C 50,16; H 4,33; N 13,14; S 6,06.

J(3) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-piperazin-1-ilfenilamino)thiazol-5-il]-(2,4,6-trifluorfenil)metanonas



{4-Amino-2-[4-(4-t-butoksikarbonilpiperazin-1-il)fenilamino]tiazol-5-il}-(2,4,6-trifluorfenil)metanonas, kurio struktūrinė formulė



buvo pagamintas pagrindinai taip pat kaip aprašyta C(1) pavyzdyje. 1-t-Butoksikarbonil-4-(4-izotiocianatofenil)-piperazinas (iš C(101) pavyzdžio) ir 2-brom-2',4',6'-trifluoracetofenonas (iš C(115) pavyzdžio) davė geltoną kietą medžiagą, kurią perkristalinus iš EtOH gauta 200 mg (80 %) geltonų amorfinių miltelių, tamsėjančių 125-130 °C temperatūroje; lyd. temp. 132-135 °C (skyla).

^1H BMR (CD_3CN): δ 8,69 (1H, pl.s), 7,46 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,20-7,10 (4H, m), 3,74-3,62 (4H, m), 3,28-3,20 (4H, m), 1,60 (s, 9H).

IR (KBr): 3389, 3282, 3178, 1686, 1637, 1604, 1546, 1427, 1366, 1343, 1233, 1168, 1121, 1035, 999 cm^{-1} .

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ (MH^+): 534,1787. Rasta: 534,1772.

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 1 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,5 \text{ EtOH}$: C 54,35; H 5,44; N 12,19; S 5,58. Rasta: C 54,26; H 5,07; N 11,92; S 5,50.

Galutinis junginys buvo pagamintas iš esmės tokiu pačiu būdu kaip J(1) pavyzdyje; gauta ruda kietą medžiagą, kuri buvo gryninama kolonėlių chromatografijos metodu, eluentu naudojant 10 % MeOH/ CHCl_3 , ir gauta 57 mg (60 %) geltonai oranžinės amorfinės kietos medžiagos, kuri skyla virš 205 °C.

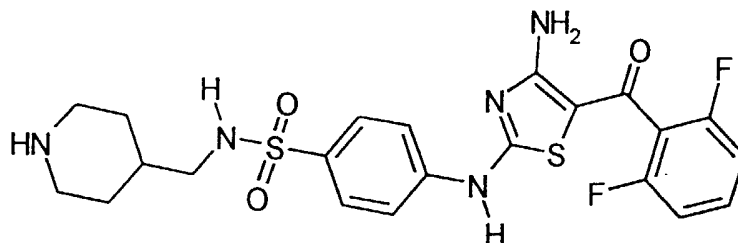
^1H BMR (CD_3CN): δ 7,78 (2H, s), 7,42 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,30-3,18 (4H, m), 3,14-3,02 (4H, m).

IR (KBr): 3406, 1603, 1544, 1430, 1237, 1120, 1034 cm^{-1} .

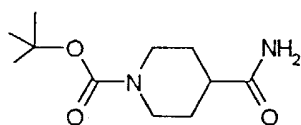
DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ (MH^+): 434,1262. Rasta: 434,1274.

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS} \cdot 0,7 \text{ MeOH} \cdot 0,7 \text{ CHCl}_3$: C 47,65; H 4,02; N 12,98; S 5,94. Rasta: C 47,84; H 3,64; N 12,59; S 5,69.

J(4) pavyzdys: 4-[4-Amino-5-(2,6-difluorbenzoi)thiazol-2-ilamino]-N-piperidin-4-ilmetilbenzensulfonamidas



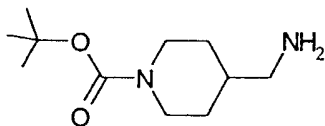
N-tret-Butoksikarbonil-4-karbamoilpiperidinas, kurio struktūrinė



formulė , buvo pagamintas tokiu būdu. Į izonipekotamidą (5,00 g, 39,0 mmol) dioksane (100 ml) pridedama di-tretbutildikarbonato (8,51 g, 39,0 mmol) ir N,N-diizopropiletilamino (6,0 ml, 42,9 mmol). Mišinys maišomas per naktį, po to sumažintame slėgyje nugarinamas iki sausos kiekianos. Ši liekana paskirstoma tarp CHCl_3 ir 1N HCl. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas Na_2SO_4 ir sukonzentravus gaunama 8,3 g (93 % išeiga) baltos kietos medžiagos, kuri naudojama negryninta.

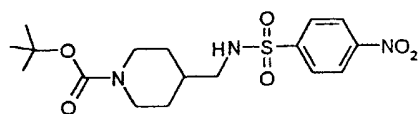
^1H BMR (CDCl_3): δ 5,53 (2H, pl.s), 4,03 (2H, d, $J = 13,7$ Hz), 2,33 (2H, tt, $J = 11,8, 3,7$ Hz), 2,08 (2H, pl.s), 1,89 (2H, dd, $J = 13,7, 3,7$ Hz), 1,69 (1H, dd, $J = 11,8, 4,4$ Hz), 1,65-1,57 (1H, m), 1,44 (9H, s).

4-Aminometil-N-tret-butoksikarbonilpiperidinas, kurio struktūrinė



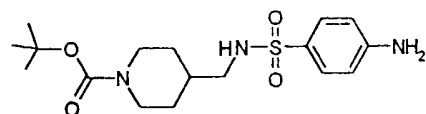
formulė , buvo pagamintas tokiu būdu. Į N-tret-butoksikarbonil-4-karbamoilpiperidiną (15,6 mmol) THF (40 ml) -78°C temperatūroje Ar atmosferoje pridedama LiAlH_4 (592 mg, 15,6 mmol). Mišiniui leidžiama lėtai sušilti iki kambario temperatūros ir po pusės valandos jis vėl atšaldomas iki -78°C , veikiamas etilacetatu ir paskirstomas tarp EtOAc ir 2N NaOH. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas K_2CO_3 ir sukonzentravus gaunama 1,98 g (59 % išeiga) geltonos suspensijos, kuri naudojama negryninta.

N-tret-Butoksikarbonil-4-[(4-nitrobenzensulfonilamino)metil]piperidinas, kurio struktūrinė formulė



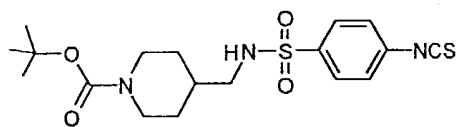
, buvo pagamintas tokiu būdu. Į 4-aminometil-N-tret-butoksikarbonilpiperidino (1,98 g, 9,24 mmol) tirpalą THF (20 ml) kambario temperatūroje pridedama 4-nitrobenzensulfonilchlorido (2,05 g, 9,24 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val., sukonzentruojamas vakuumu ir paskirstomas tarp CH_2Cl_2 ir 1N HCl. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas Na_2SO_4 , perleidžiamas per sluoksnėlį silikagelio ir sukonzentravus gaunama 1,71 g (46 % išeiga) geltonos kietos medžiagos, kuri naudojama negryninta.

4-[(4-Aminobenzensulfonilamino)metil]-N-tret-butoksikarbonilpiperidinas, kurio struktūrinė formulė



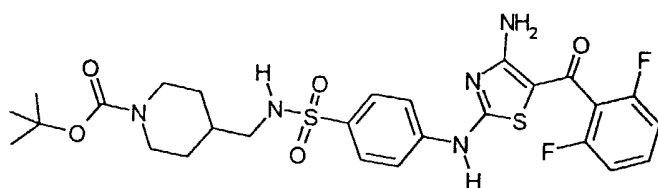
, buvo pagamintas tokiu būdu. N-tret-Butoksikarbonil-4-[(4-nitrobenzensulfonilamino)metil]-piperidinas (1,70 g, 4,26 mmol), 10 % Pd/C (250 mg), MeOH (10 ml) ir THF (10 ml) maišomi vandenilio atmosferoje 2 val. ir nufiltruojama. Filtratas sukonzentruojamas iki liekanos, kuri gryninama kolonėlių chromatografijos metodu, eluentu naudojant 5 % MeOH/ CHCl_3 , ir gaunama 1,39 g (88 % išeiga) baltos kietos medžiagos, kuri naudojama negryninta.

N-tret-Butoksikarbonil-4-[(4-izotiocianatobenzensulfonilamino)metil]-



piperidinas, kurio struktūrinė formulė, buvo pagaminamas tokiu pačiu būdu kaip ir 1-(4-izotiocianatofenil)morfolinas C(54) pavyzdžiui. Iš 4-[(4-aminobenzensulfonilamino)metil]-N-tret-butoksikarbonil-piperidino 39% išeiga gauta geltona kieta medžiaga, kuri buvo naudojama negryninta.

4-{[4-(5-Acetil-4-aminotiazol-2-ilamino)benzensulfonilamino]metil}-N-tret-butoksikarbonilpiperidinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir C(1) pavyzdyje. N-tret-Butoksikarbonil-4-[(4-izotiocianatobenzensulfonilamino)metil]piperidinas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) 50 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 11,22 (1H, s), 8,20 (2H, pl.s), 7,84-7,73 (3H, m), 7,62-7,54 (2H, m), 7,24 (2H, dd, $J = 7,8, 7,7$ Hz), 3,89 (2H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,35 (2H, s), 2,52 (2H, d, $J = 1,2$ Hz), 1,60 (2H, d, $J = 10,1$ Hz), 1,56-1,42 (1H, m), 1,39 (9H, s), 0,91 (2H, d, $J = 12,8$ Hz).

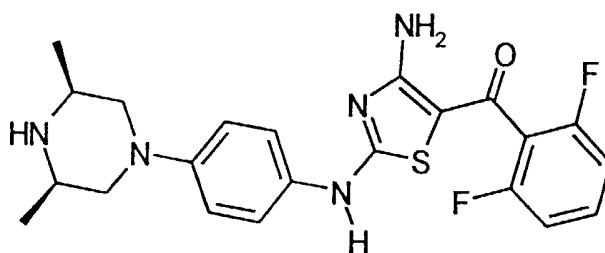
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir J(1) pavyzdyje. Iš 4-{[4-(5-acetil-4-aminotiazol-2-ilamino)benzensulfonilamino]metil}-N-tret-butoksikarbonilpiperidino 28 % išeiga gauta ruda kietą medžiagą.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,11 (2H, pl.s), 7,70 (4H, pl.s), 7,58-7,42 (1H, m), 7,20 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 3,80 (2H, pl.s), 3,05 (2H, d, $J = 10,0$ Hz), 2,60 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,65 (2H, d, $J = 12,2$ Hz), 1,52 (1H, pl.s), 1,07 (2H, d, $J = 10,0$ Hz).

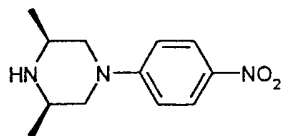
DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 507,1210. Rasta: 507,1206.

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2\text{F}_2 \cdot 0,1 \text{ CH}_3\text{OH} \cdot 0,2 \text{ CF}_3\text{COOH}$: C 50,65; H 4,73; N 13,12; S 12,02. Rasta: C 50,92; H 4,46; N 12,87; S 12,18.

J(5) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenilamino]-tiazol-5-il}-(2,6-difluorfenil)metanonas



2,6-cis-Dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazinas, kurio struktūrinė formulė



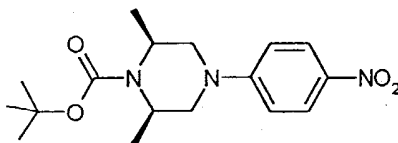
, pirmiausia buvo pagamintas iš esmės taip pat kaip ir 3R-metil-1-(4-nitrofenil)piperazinas C(124) pavyzdžiui. Iš cis-2,6-dimetilpiperazino gauta 2,19 g (100 % išeiga) geltonų miltelių; lyd. temp. 130-131,5 °C, kurie buvo naudoti negryninti.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,03 (2H, d, $J = 9,5$ Hz), 7,02 (2H, d, $J = 9,5$ Hz), 3,88 (2H, dd, $J = 12,4, 2,0$ Hz), 2,82-2,68 (2H, m), 2,44-2,33 (3H, m), 1,03 (6H, d, $J = 6,3$ Hz).

IR (KBr): 1596, 1509, 1482, 1316, 1525, 1193, 1193, 1101 cm^{-1} .

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$: C 61,26; H 7,28; N 17,86. Rasta: C 61,26; H 7,42; N 17,84.

1-tret-Butoksikarbonil-2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazinas, kurio

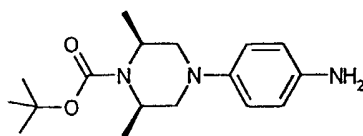


struktūrinė formulė, buvo pagamintas tokiu būdu. Į 2,6-cis-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperaziną (1,00 g, 4,25 mmol) dioksane (20 ml) pridedama di-tret-butildikarbonato (1,12 g, 5,12 mmol) ir N,N-diizopropiletilamino (1,37 ml, 9,76 mmol). Palaikius 3 valandas 80 °C temperatūroje, mišiniui leidžiama atvėsti ir nugarinama iki sausos liekanos. Kieta medžiaga suspenduojama vandenyje, nufiltruojama, perplaunama vandeniu ir išdžiovinus vakuume gaunama 1,40 g (98 % išeiga) geltonų miltelių, kurie naudojami negryninti.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,12 (2H, ddd, $J = 7,3, 2,1, 2,1$ Hz), 6,80 (2H, ddd, $J = 7,3, 2,1, 2,1$ Hz), 4,30 (2H, ddd, $J = 13,2, 6,8, 4,5$ Hz), 3,71 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz), 3,22 (2H, dd, $J = 12,8, 4,5$ Hz), 1,49 (9H, s), 1,29 (6H, d, $J = 6,8$ Hz).

IR (KBr): 1689, 1594, 1489, 1400, 1322, 1257, 1057 cm^{-1} .

1-(4-Aminofenil)-4-tret-butoksikarbonil-3,5-dimetilpiperazinas, kurio

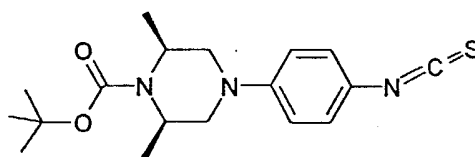


struktūrinė formulė, buvo pagamintas tokiu būdu.

Negryninto 1-tret-butoksikarbonil-2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazino (1,48 g, 4,41 mmol) THF (20 ml) ir MeOH (20 ml) hidrinimas, esant 10 % Pd/C kaip katalizatoriui, davė 1,12 g (83 % išeiga) skaidrios lipnios alyvos, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,13 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 6,81 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 4,30 (2H, ddd, $J = 13,2, 6,8, 4,5$ Hz), 3,71 (2H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,21 (2H, dd, $J = 13,2, 4,5$ Hz), 1,49 (9H, s), 1,29 (6H, d, $J = 6,8$ Hz).

1-(tret-Butoksikarbonil)-2,6-cis-dimetil-4-(4-izotiocianatofenil)-



piperazinas, kurio struktūrinė formulė

buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(4-izotiocianatofenil)morfolinas C(54) pavyzdžiui. Iš 1-(4-aminofenil)-4-tret-butoksikarbonil-3,5-dimetilpiperazino gauta skaidri klampi putų pavidalo medžiaga, kurią perkristalinus iš šalto eterio/heksanų, 68 % išeiga gauti gelsvai rusvi kristalai; lyd. temp. 97-98 %.

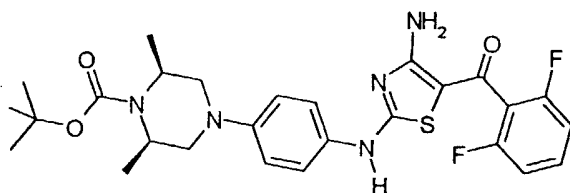
^1H BMR (CDCl_3): δ 6,74 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,67 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 4,20-4,08 (2H, m), 3,08 (2H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,71 (2H, dd, $J = 11,6, 3,9$ Hz), 1,41 (9H, s), 1,28 (6H, d, $J = 6,8$ Hz).

IR (KBr): 2175, 2135, 1691, 1507, 1395, 1341, 1246, 1177, 1098 cm^{-1} .

Analizė: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 62,21; H 7,25; N 12,09; S 9,23.

Rasta: C 62,31; H 7,32; N 11,96; S 9,39.

4-Amino-2-[4-(1-tret-butoksikarbonil-2,6-cis-dimetilpiperazin-4-il)-fenilamino]tiazol-5-il-(2,6-difluorfenil)metanonas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir C(1) pavyzdyje. 1-(tret-Butoksikarbonil)-2,6-cis-dimetil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) 51 % išeiga davė geltoną kietą medžiagą, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 10,66 (1H, s), 8,12 (2H, pl.s), 7,56-7,44 (1H, m), 7,38 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,95 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,14-4,03 (2H, m), 3,49-3,41 (2H, m), 2,75 (2H, dd, $J = 12,2, 4,4$ Hz), 1,42 (9H, s), 1,24 (6H, d, $J = 6,7$ Hz).

FABMS ($M + \text{Na}^+$): 566.

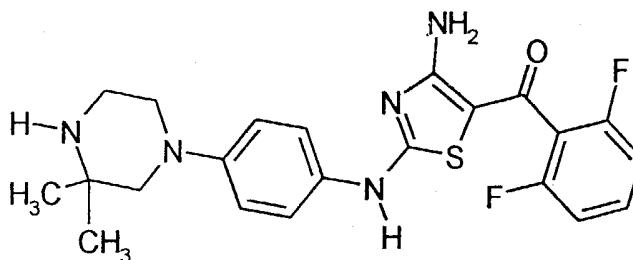
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir J(1) pavyzdyje. Iš 4-amino-2-[4-(1-tret-butoksikarbonil-2,6-dimetilpiperazin-4-il)-fenilamino]tiazol-5-il-(2,6-difluorfenil)metanono 52 % išeiga gauti rudi milteliai; lyd. temp. 293-294,5 °C.

^1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,11 (2H, pl.s), 7,56-7,44 (1H, m), 7,26 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,48 (2H, dd, $J = 10,9, 2,2$ Hz), 2,88-2,76 (2H, m), 2,07 (4H, t, $J = 10,9$ Hz), 1,00 (6H, d, $J = 6,3$ Hz).

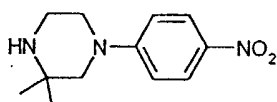
DSG FABMS ($M\text{H}^+$): Apskaičiuota: 444,1670. Rasta: 444,1658.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OSF}_2 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$: C 58,63 H 5,32; N 15,54; S 7,11. Rasta: C 58,64; H 5,40; N 15,23; S 6,96.

J(5) pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)fenilamino]tiazol-5-il}-(2,6-difluorfenil)metanonas



2,2-Dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazinas, kurio struktūrinė formulė

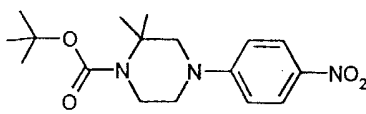


, pirmiausia buvo pagamintas tokiu būdu. Negrynintas 2,2-dimetilpiperazinas (10,0 mmol; Chu et al., *Can. J. Chem.*, vol. 70 (1992), pp.1328-1337), 4-fluornitrobenzenas (5,0 mmol, 706 mg), ir K_2CO_3 (8,3 g, 60,0 mmol) DMSO (10 ml) kaitinamas 100 °C temperatūroje 4 valandas, atvėsinaamas, praskiedžiamas vandeniu (100 ml) ir ekstrahuojamas

eteriu:etilacetatu (200:50 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (3 x) ir sočiu NaCl tirpalu ir sukonzentruvs gaunama 1,17 g (100 % išeiga) geltonos kietos medžiagos, kuri buvo naudojama negryninta.

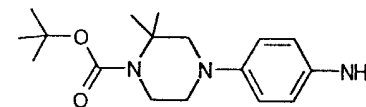
^1H BMR (CDCl_3): δ 8,13 (2H, d, $J = 9,5$ Hz), 6,80 (2H, d, $J = 9,5$ Hz), 3,38 (2H, dd, $J = 5,5, 5,0$ Hz), 3,20 (2H, s), 3,07 (2H, dd, $J = 5,5, 5,0$ Hz), 1,21 (6H, s).

1-tret-Butoksikarbonil-2,2-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazinas, kurio

struktūrinė formulė , buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 1-(4-aminofenil)-4-(tret-butoksikarbonil)-2,6-dimetilpiperazinas J(5) pavyzdžiui. Iš 2,2-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazino 99 % išeiga gauta ryškiai geltona kieta medžiaga, kuri buvo naudota negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,15 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 6,64 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 3,90 (2H, dd, $J = 6,0, 5,5$ Hz), 3,54 (2H, dd, $J = 6,0, 5,5$ Hz), 3,53 (2H, s), 1,51 (9H, s), 1,44 (6H, s).

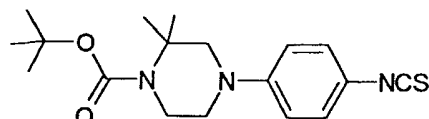
1-(4-Aminofenil)-4-(tret-butoksikarbonil)-3,3-dimetilpiperazinas, kurio

struktūrinė formulė , buvo pagamintas tokiu būdu.

1-tret-Butoksikarbonil-2,2-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazinas (700 mg, 2,09 mmol) ir 10 % Pd/C (100 mg) THF (15 ml) ir MeOH (15 ml) maišomi vandenilio atmosferoje 2 val. ir nufiltruojama. Vakuume sukonzentruvus filtratą, gaunama rusva suspensija, kuri buvo naudojama negryninta.

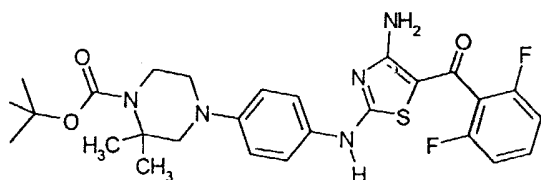
^1H BMR (CDCl_3): δ 6,69-5,65 (4H, m), 3,67 (2H, dd, $J = 5,8, 5,4$ Hz), 3,21-3,14 (2H, m), 3,01 (2H, s), 1,49 (9H, s), 1,43 (6H, s).

1-(tret-Butoksikarbonil)-2,2-dimetil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas,

kurio struktūrinė formulė , buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-izotiocianatobenzamidas C(102) pavyzdžiui. Iš 1-(4-aminofenil)-4-(tret-butoksikarbonil)-3,3-dimetilpiperazino 80 % išeiga gauta balta kieta medžiaga, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,15 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,63 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,85 (2H, dd, $J = 5,9, 5,5$ Hz), 3,42 (2H, dd, $J = 5,9, 5,5$ Hz), 3,37 (2H, s), 1,57 (9H, s), 1,44 (6H, s).

4-Amino-2-[4-(1-tret-butoksikarbonil-2,2-dimetilpiperazin-4-il)-fenilamino]tiazol-5-il-(2,6-difluorfenil)metanonas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir C(1) pavyzdyje. 1-(tert-Butoksikarbonil)-2,2-dimetil-4-(4-izotiocianatofenil)piperazinas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) 60 % išeiga davė geltonus miltelius, kurie buvo naudojami negryninti.

^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,58 (1H, s), 8,13 (2H, pl.s), 7,61-7,48 (1H, m), 7,40-7,15 (5H, m), 6,79 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,74 (2H, dd, $J = 5,8, 5,3$ Hz), 3,41-3,30 (4H, m), 1,48 (9H, s), 1,39 (6H, s).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir J(1) pavyzdyje. Iš 4-amino-2-[4-(1-tret-butoksikarbonil-2,2-dimetilpiperazin-4-il)-fenilamino]tiazol-5-il-(2,6-difluorfenil)metanono 51 % išeiga gauta geltona kieta medžiaga; lyd. temp. 205-210 °C.

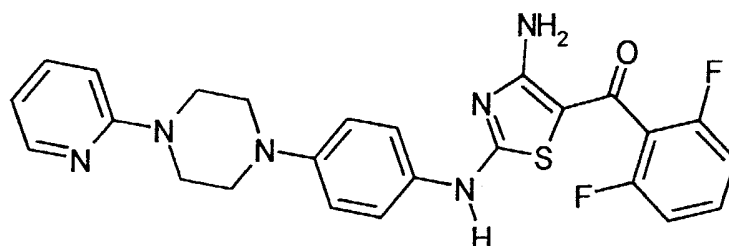
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,15 (2H, pl.s), 7,63-7,54 (1H, m), 7,35 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,10-3,04 (2H, m), 3,02-2,95 (2H, m), 2,92 (2H, s), 1,21 (6H, s).

IR (KBr): 3276, 2961, 1620, 1590, 1546, 1516, 1464, 1429, 1364, 1257, 1232, 1002 cm^{-1} .

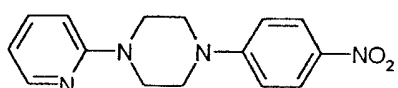
DSG FABMS (MH^+): Apskaičiuota: 444,1670. Rasta: 444,1657.

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OSF}_2 \cdot 0,7 \text{ CH}_3\text{OH}$: C 58,51 H 5,58; N 15,03; S 6,88. Rasta: C 58,601; H 5,68; N 14,87; S 6,76.

K pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)fenilamino]-tiazol-5-il}-(2,6-difluorfenil)metanonas



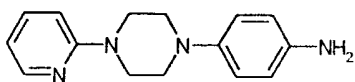
1-(4-Nitrofenil)-4-piridin-2-ilpiperazinas, kuri struktūrinė formulė



, buvo pirmiausia pagaminamas tokiu pačiu būdu kaip ir tret-butilo [metil-(4-nitrofenil)amino]acetatas C(103) pavyzdžiui. Iš 1-piridin-2-ilpiperazino ir 4-fluornitrobenzeno 85 % išeiga gauta geltona kieta medžiaga.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,13-8,28 (3H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 7,52 (1H, ddd, $J = 15,7, 7,3, 2,0$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 6,70 (2H, dd, $J = 7,4, 5,1$ Hz), 3,78 (4H, dd, $J = 7,4, 5,0$ Hz), 3,62 (4H, dd, $J = 5,7, 3,3$ Hz).

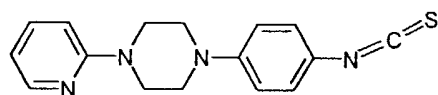
4-(1-Piridin-2-ilpiperazin-4-il)anilinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilinas C(70) pavyzdžiui. Iš 1-(4-nitrofenil)-4-piridin-2-ilpiperazino 94 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauta pilka kieta medžiaga, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,22 (1H, pl.d, $J = 3,5$ Hz), 7,52 (1H, ddd, $J = 17,6, 7,2, 1,9$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,62-6,78 (4H, m), 3,72 (4H, dd, $J = 5,2, 5,0$ Hz), 3,48 (2H, pl.s), 3,18 (4H, t, $J = 5,2, 5,0$ Hz).

1-(4-Izotiocianatofenil)-4-piridin-2-ilpiperazinas, kurio struktūrinė



formulė, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 1-(4-izotiocianatofenil)-4-piridin-4-ilpiperazinas C(127) pavyzdžiui. Iš 4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)anilino gauta 2,2 g (95 % išeiga) geltonos kietos medžiagos, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,26 (1H, pl.d, $J = 6,3$ Hz), 7,91 (1H, ddd, $J = 18,1, 7,1, 1,8$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,82-7,00 (4H, m), 4,10 (4H, dd, $J = 5,3, 5,1$ Hz), 3,48 (4H, dd, $J = 5,3, 5,2$ Hz).

Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu būdu. Į 1-(4-izotiocianatofenil)-4-piridin-2-ilpiperazino (250 mg, 0,84 mmol) tirpalą sausame MeOH (4 ml) pridedama cianamido (35 mg, 0,84 mmol) ir šviežio NaOH (67 mg, 1,67 mmol) tirpalo sausame MeOH (4 ml). Po 1 valandos, pridedama 2-brom-2',6'-difluoracetofenono (iš C(79) pavyzdžio; 178 mg, 0,76 mmol). Kitą dieną susidariusi geltona suspensija nufiltruojama. Kietą medžiagą plaunama H₂O ir išdžiovinus giliame vakuume 86 % išeiga gaunama geltona kietą medžiagą; lyd. temp. 138-140 °C.

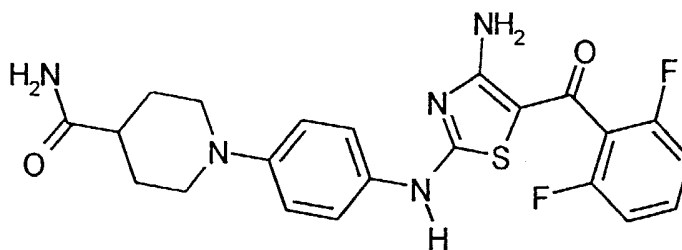
¹H BMR (DMSO-d₆): δ 8,12 (2H, dd, J = 6,5, 1,7 Hz), 7,42-7,60 (2H, m), 7,32 (2H, pl.d, J = 8,5 Hz), 7,08 (2H, t, J = 9,0 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 7,0, 5,0 Hz), 3,62 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,20 (4H, t, J = 4,7 Hz).

IR (KBr): 3369, 3180, 2835, 1620, 1597, 1546, 1466, 1433, 1232 cm⁻¹.

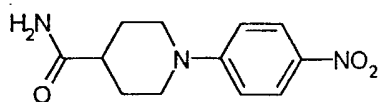
DSG FABMS: Apskaičiuota pagal C₂₅H₂₃F₂N₆OS (MH⁺): 493,1622. Rasta: 493,1608.

Analizė. Apskaičiuota pagal C₂₅H₂₂F₂N₆OS · 0,9 H₂O: C 58,90; H 4,90; N 16,49; S 6,29. Rasta: C 58,91; H 4,64; N 16,55; S 6,24.

L pavyzdys: {4-Amino-2-[4-(4-karboksamidopiperidin-1-il)fenilamino]-tiazol-5-il}-(2,6-difluorfenil)metanonas



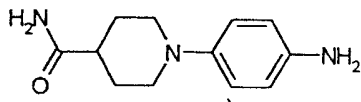
4-Karboksamido-1-(4-nitrofenil)piperidinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir tret-butilo [metil-(4-nitrofenil)amino]acetatas C(103) pavyzdžiui. Iš 4-fluornitrobenzeno ir izonipekotamido 98 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauti geltoni milteliai, kurie naudojami negryninti.

^1H BMR (CD_3OD): δ 8,22 (2H, d, $J = 9,5$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 9,5$ Hz), 4,20 (2H, d, $J = 12,5$ Hz), 3,16 (2H, ddd, $J = 25,6, 13,3, 2,7$ Hz), 2,62-2,70 (1H, m), 2,02 (pl.d, $J = 10,3$ Hz), 1,85-1,95 (2H, m).

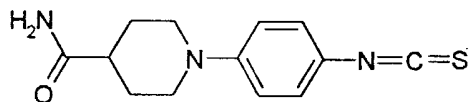
1-(4-Aminofenil)-4-karboksamidopiperidinas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagaminamas tokiu pačiu būdu kaip ir 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilinas C(70) pavyzdžiui. Iš 4-karboksamido-1-(4-nitrofenil)piperidino 100 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauti geltoni milteliai, kurie buvo naudojami negryninti.

^1H BMR (CD_3OD): δ 6,60 (2H, pl.s), 6,42 (2H, pl.s), 3,22 (2H, pl.s), 2,38 (2H, pl.s), 2,02 (1H, pl.s), 1,72-1,92 (4H, m).

4-Karboksamido-1-(4-izotiocianatofenil)piperidinas, kurio struktūrinė



formulė , buvo pagamintas tokiu pačiu būdu kaip ir 1-(4-izotiocianatofenil)-4-piridin-2-ilpiperazinas K(1) pavyzdžiui. Iš 1-(4-aminofenil)-4-karboksamidopiperidino 93 % išeiga gauti kreminės spalvos milteliai, kurie buvo naudojami negryninti.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,14 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,50 (1H, pl.s), 5,30 (1H, pl.s), 3,74 (2H, d, $J = 12,8$ Hz), 2,82 (2H, ddd, $J = 24,3, 12,5, 2,8$ Hz), 2,30-2,40 (1H, m), 1,80-2,08 (4H, m).

Galutinis junginys buvo pagaminamas tokiu būdu. Į 4-karboksamido-1-(4-izotiocianatofenil)piperidino (198 mg, 0,76 mmol) tirpalą MeOH (3 ml) pridedama cianamido (32 mg, 0,76 mmol) ir natrio metoksido tirpalo MeOH (1,65 ml 0,5 N, 0,83 mmol). Po 2 valandų pridedama H_2O . Geltonos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos vandeniu ir perkristalinus iš verdančio MeOH gaunama 200 mg (63 % išeiga) amorfinių geltonų miltelių; lyd. temp. $>300^\circ\text{C}$.

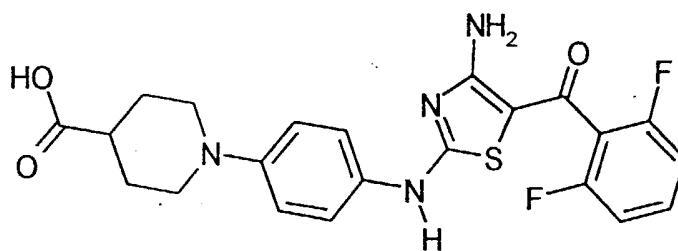
^1H BMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,46-7,58 (1H, m), 7,28 (2H, dd, $J = 8,8, 7,5$ Hz), 7,16 (3H, dd, $J = 8,0, 7,7$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,68 (2H, pl.d, $J = 12,6$ Hz), 3,64 (2H, ddd, $J = 23,7, 12,1, 2,8$ Hz), 2,04-2,18 (1H, m), 1,52-1,82 (4H, m).

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $C_{22}H_{21}F_2N_5O_2SNa$ ($M+Na^+$): 480,1282.

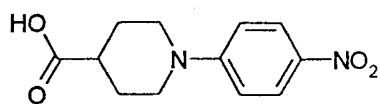
Rasta: 480,1266.

Analizė. Apskaičiuota pagal $C_{22}H_{21}F_2N_5O_2S \cdot 0,2 H_2O$: C 57,31; H 4,68; N 15,19; S 6,95. Rasta: C 57,25; H 4,63; N 15,31; S 7,01.

M pavyzdys: 1-{4-[4-Amino-5-(2,6-difluorbenzoi)thiazol-2-ilamino]fenil}-piperidin-4-karboksirūgštis



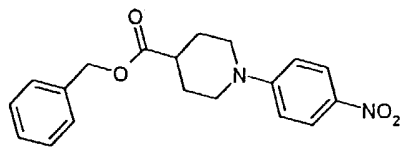
1-(4-Nitrofenil)piperidin-4-karboksirūgštis, kurios struktūrinė formulė



, buvo pagaminta tokiu pačiu būdu kaip ir tret-butilo [metil-(4-nitrofenil)amino]acetatas C(103) pavyzdžiui. Iš 4-fluornitrobenzeno ir izonipekoto rūgšties 89 % išeiga (pagal negrynintą produktą) gauti geltoni milteliai, kurie buvo naudojami negryninti.

1H BMR ($CDCl_3$): δ 8,00 (2H, d, $J = 10,8$ Hz), 6,71 (2H, d, $J = 10,7$ Hz), 3,80 (1H, t, $J = 3,9$ Hz), 3,72 (1H, t, $J = 3,8$ Hz), 2,98 (2H, ddd, $J = 24,3, 11,1, 3,0$ Hz), 2,48-2,60 (1H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 1,68-1,82 (2H, m).

Benzilo 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-karboksilatas, kurio struktūrinė

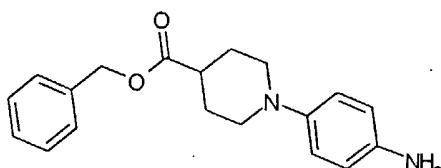


formulė, buvo pagamintas tokiu būdu. Į 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-karboksirūgšties (500 mg, 2,01 mmol) suspensiją acetonitrile (10 ml) pridedama K_2CO_3 (612 mg, 4,44 mmol) ir benzilo bromido (265 μ l, 2,22 mmol). Gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., paliekamas atvėsti ir praskiedžiamas H_2O . Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas eteriu (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami $MgSO_4$, nufiltruojama ir sukonzentravus vakuume gaunama 470 mg (64 %

išeiga pagal negrynintą produktą) geltonos kietos medžiagos, kuri buvo naudojama negryninta.

^1H BMR (CDCl_3): δ 8,13 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 7,30-7,42 (5H, m), 6,83 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 5,18 (2H, s), 3,92 (2H, dd, $J = 3,9, 3,5$ Hz), 3,10 (2H, ddd, $J = 24,5, 13,7, 2,9$ Hz), 2,62-2,70 (1H, m), 2,08 (2H, dd, $J = 13,5, 3,5$ Hz), 1,84-1,94 (2H, m).

Benzilo 1-(4-aminofenil)piperidin-4-karboksilatas, kurio struktūrinė

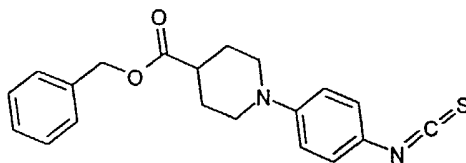


formulė, buvo pagamintas tokiu būdu. Į

benzilo 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-karboksilato (400 mg, 1,18 mmol) tirpalą dioksane (5 ml) ir etanolyje (1 ml) pridedama alavo(II) chlorido dihidrato (1,06 g, 4,70 mmol). Gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4 valandas, paliekamas atvėsti ir kietoms medžiagoms nusodinti pridedamas nedidelis kiekis celito. Mišinys pašarminamas iki pH 8 sočiu vandeniniu NaHCO_3 ir nufiltruojamas. Filtratas praskiedžiamas vandeniu (50 ml) ir ekstrahuojamas 5 % MeOH CHCl_3 (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 , nufiltruojama ir sukonzentravus vakuume gaunama 400 mg (100 % išeiga pagal negrynintą produktą) kreminės spalvos miltelių, kurie naudojami negryninti.

^1H BMR (CDCl_3): δ 7,30 (5H, pl.s), 6,58 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,42 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,94 (2H, s), 3,28 (1H, dd, $J = 3,6, 3,1$ Hz), 3,18 (1H, dd, $J = 3,6, 3,0$ Hz), 2,46 (2H, ddd, $J = 23,2, 11,8, 2,8$ Hz), 2,14-2,28 (1H, m), 1,60-1,88 (4H, m).

Benzilo 1-(4-izotiocianatofenil)piperidin-4-karboksilatas, kurio



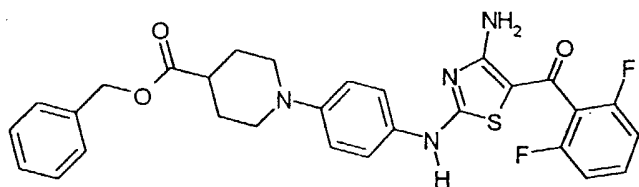
struktūrinė formulė, buvo pagamintas

tokiu būdu. Į benzilo 1-(4-aminofenil)piperidin-4-karboksilato (400 mg, 1,29 mmol) tirpalą THF (5 ml) -35 °C temperatūroje pridedama Et_3N (435 μl , 3,12 mmol), o po to tiofosgeno (108 μl , 1,42 mmol). Gatam mišiniui leidžiama

sušilti iki kambario temperatūros, maišoma 0,5 val., praskiedžiama H₂O (50 ml) ir ekstrahuojama CHCl₃ (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO₄, nufiltruojama ir sukonzentravus sumažintame slėgyje gaunama 400 mg (92 % išeiga) geltonų miltelių, kurie buvo naudojami negryninti.

¹H BMR (CD₃OD): δ 8,10 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,38 (5H, d, J = 4,5 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,5 Hz), 5,18 (2H, s), 4,00 (1H, t, J = 3,4 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 3,5, 3,2 Hz), 3,13 (2H, ddd, J = 24,9, 13,8, 2,9 Hz), 2,71-2,77 (1H, m), 2,05 (2H, dd, J = 14,1, 3,4 Hz), 1,74-1,83 (2H, m).

Benzilo 1-{4-[4-amino-5-(2,6-difluorbenzoil)thiazol-2-ilamino]fenil}piperidin-4-karboksilatas, kurio struktūrinė formulė



, buvo pagamintas panašiu būdu kaip aprašytas C(1) pavyzdžio junginiui gauti. Benzilo 1-(4-izotiocianatofenil)piperidin-4-karboksilatas ir 2-brom-2',6'-difluoracetofenonas (iš C(79) pavyzdžio) 82 % išeiga davė rudus miltelius, kurie buvo naudojami negryninti.

¹H BMR (DMSO-d₆): δ 7,30 (1H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,96 (2H, s), 3,62 (2H, pl.d, J = 9,2 Hz), 2,80 (2H, ddd, J = 26,4, 14,1, 2,6 Hz), 2,36-2,58 (1H, m), 2,04 (2H, pl.d, J = 3,1 Hz), 1,80-1,92 (2H, m).

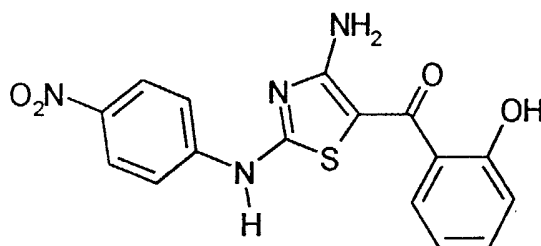
Galutinis junginys buvo pagamintas tokiu būdu. Į benzilo 1-{4-[4-amino-5-(2,6-difluorbenzoil)thiazol-2-ilamino]fenil}piperidin-4-karboksilato (150 mg, 0,27 mmol) ir etanolio (10 ml) mišinį pridedama 20 % paladžio(II) hidroksido ant anglies (60 mg). Gautas mišinys maišomas vandenilio atmosferoje 48 valandas. Katalizatorius nufiltruojamas per celito sluoksnį ir perplaunamas etanolium. Filtratas sukonzentruojamas sumažintame slėgyje ir nuosėdų susidarymui sukelti pridedama nedidelis kiekis etilacetato ir CHCl₃. Kieta medžiaga nufiltruojama, plaunama etilacetatu ir išdžiovinus gaunama 40

mg (30 %) melsvų amorfinių miltelių, lyd. temp. 275-277 °C, kurie buvo naudojami negryninti.

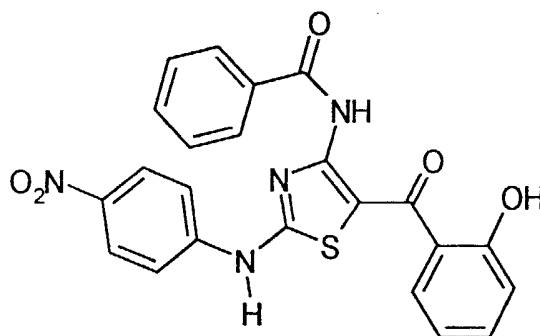
^1H BMR (DMSO- d_6): δ 8,10 (1H, pl.s), 7,46-7,58 (1H, m), 7,30 (2H, pl.d, $J = 7,5$ Hz), 7,16 (2H, dd, $J = 8,0, 7,9$ Hz), 6,92 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,58 (2H, pl.d, $J = 12,6$ Hz), 2,52 (2H, dd, $J = 11,2, 10,4$ Hz), 2,32-2,40 (1H, m), 1,88 (2H, pl.d, $J = 16,1$ Hz), 1,58-1,70 (2H, m).

Analizė. Apskaičiuota pagal $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0,9 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{ CHCl}_3$: C 54,55; H 4,54; N 11,51; S 6,59. Rasta: C 54,55; H 4,30; N 11,13; S 6,40.

N(1) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-nitrofenilamino)thiazol-5-il]-(2-hidroksifenil)-metanonas



ir N(2) pavyzdys: N-[5-(2-hidroksibenzoil)-2-(4-nitrofenilamino)thiazol-4-il]-benzamidaz



Abu šie junginiai buvo gauti tame pačiame eksperimente. C(130) pavyzdžio galutinis junginys maišomas 2,5 % vand. KOH (5 ekv.) ir tetrahidrofurano mišinyje vieną valandą. Negrynų produktų mišinys skirstomas sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuentu naudojant 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 , ir gaunami abu N(1) ir N(2) pavyzdžių junginiai atitinkamai 30 ir 50 % išeigomis, kurie yra geltonos amorfinės kietos medžiagos.

N(1) pavyzdys: [4-Amino-2-(4-nitrofenilamino)thiazol-5-il]-(2-hidroksifenil)-metanonas:

^1H BMR (DMSO-d_6): δ 11,40 (1H, s), 11,00 (1H, s), 8,24 (4H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,89 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 7,9, 7,7$ Hz), 6,92 (2H, d, $J = 7,8$ Hz).

DSG FABMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (MH^+): 357,0658. Rasta: 357,0660.

N(2) pavyzdys: N-[5-(2Hidroksibenzoil)2-(4-nitrofenilamino)thiazol-4-il]-benzamidazas:

^1H BMR (DMSO-d_6): δ 11,80 (1H, s), 11,60 (1H, s), 10,30 (1H, s), 8,27 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,00 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,92 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,56-7,68 (3H, m), 7,43 (1H, dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz), 7,34 (1H, ddd, $J = 8,5, 7,0, 1,6$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,89 (1H, dd, $J = 7,6, 7,5$ Hz).

ESIMS: Apskaičiuota pagal $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (MH^+): 461. Rasta: 461.

Kiti šio išradimo junginiai gali būti pagaminami panašiais į čia aprašytus būdais. Papildomi šio išradimo junginių pavyzdžiai pateikti toliau duodamose I, II ir III lentelėse, kuriose parodyti biocheminių ir biologinių bandymų rezultatai.

BIOCHEMINIS IR BIOLOGINIS JUNGINIŲ ĮVERTINIMAS

Priklausančios nuo ciklino kinazės aktyvumas buvo matuojamas kiekybiškai nustatant fermento katalizuojamo, priklausančio nuo laiko radioaktyvaus fosfato, susidariusio iš $[\text{}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ arba $[\text{}^{33}\text{P}]\text{ATP}$, įsiterpimą į baltymą-substratą. Jeigu nenurodyta kitaip, bandymai buvo vykdomi 96 duobučių plokštelėse, naudojant 50 μl bendrą turį 10 mM HEPES (N-[2-hidroksietil]piperazin-N'-[2-etansulfonrūgštis]), 10 mM MgCl_2 , 25 μM adenosino trifosfato (ATP), 1 mg/ml ovalbumino, 5 $\mu\text{g/ml}$ leupeptino, 1 mM ditiotreitolio, 10 mM 1-glicerofosfato, 0,1 mM natrio vanadato, 1 mM natrio fluorida, 2,5 mM etilenglikol-bis(β -aminoetileteris)-N,N,N',N'-tetraacetato rūgšties (EGTA), 2 % (t/t) dimetilsulfoksido ir 0,03-0,4 μCi $[\text{}^{32/33}\text{P}]\text{ATP}$ reakcijai.

Reakcijos buvo inicijuojamos fermentu, inkubuojamos 30 °C temperatūroje ir nutraukiamos po 20 min. pridedant etilendiamintetraacto rūgšties (EDTA) iki 250 mM. Po to fosforilintas substratas buvo sulaikomas ant nitroceliuliozinės arba fosfoceliuliozinės membranos naudojant 96 duobučių filtravimo įtaisą, o neįsiterpęs radioaktyvumas buvo pašalinamas kelis kartus plaunant 0,85 % fosfato rūgštimi. Radioaktyvumo kiekis nustatomas eksponuojant išdžiovintas membranas fosforo kiekio matuoklyje.

Eksperimentinės K_i reikšmės buvo matuojamos nustatant fermento aktyvumą esant įvairioms junginio-inhibitoriaus koncentracijoms ir atimant foninį radioaktyvumą, išmatuotą nesant fermento. Kinetiniai parametrai (k_{cat} , ATF K_m) buvo išmatuoti kiekvienam fermentui įprastomis bandymo sąlygomis, nustatant pradinių greičių priklausomybę nuo ATP koncentracijos. Inhibicijos duomenys buvo apdorojami taikant konkurencinės inhibicijos lygtį panaudojant Kaleidagraph (Synergy Software) arba konkurencinės stipraus ryšio inhibicijos lygtį panaudojant KineTic (BioKin, Ltd.) programą.

CDK4/ciklino D retinoblastomos kinazės aktyvumo inhibavimas

Žmogaus CDK4 ir ciklino D3 kompleksas arba ciklino D1 ir žmogaus CDK4 sulieto baltymo ir glutathion-S-transferazės (GST-CDK4) kompleksas, arba žmogaus CDK4 ir genetiškai sutrumpinto (1-264) ciklino D3 kompleksas buvo išskirti naudojant tradicines biochemines chromatografines metodikas iš vabzdžių ląstelių, kurios buvo koinfekuotos atitinkamais bakulovirusų ekspresijos vektoriais (žr. pvz., Meijer and Kim, "Chemical Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases", *Methods in Enzymol.*, vol. 283 (1997), pp. 113-128.). Šis fermentinis kompleksas (5 arba 50 nM) buvo tiriamas naudojant 0,3-0,5 µg išgryninto rekombinantinio retinoblastomos baltymo fragmento (Rb) kaip substrato. Šis inžinerinis Rb fragmentas (natyvaus retinoblastomos baltymo 386-928 liekanos; 62,3 kDa) turi daugumą fosforilinimo vietų, randamų natyviame 106 kDa baltyme, o taip pat šešių histidino liekanų laisvą galą grynimui palengvinti. Fosforilintas Rb substratas buvo surinktas mikrofiltravimo būdu ant nitroceliuliozinės membranos ir jo kiekis nustatytas

panaudojant fosforo kiekio matuoklį kaip aprašyta aukščiau. Stipriai susirišančių inhibitorių matavimams fermentinio komplekso koncentracijos buvo sumažintos iki 5 nM, o bandymo trukmė pailginta iki 60 minučių, kurios metu produkto susidarymo priklausomybė nuo laiko buvo tiesinė.

CDK2/ciklino A retinoblastomos kinazės aktyvumo inhibavimas

CDK2 buvo išskirtas naudojant publikuotą metodiką (Rosenblatt et al., "Purification and Crystallization of Human Cyclin-dependent Kinase 2", *J. Mol. Biol.*, vol. 230, 1993, pp. 1317-1319) iš vabzdžių ląstelių, kurios buvo infekuotos bakuloviruso ekspresijos vektoriumi. Ciklinas A buvo išskirtas iš *E. coli* ląstelių, ekspresuojančių pilno ilgio rekombinantinį cikliną A, o sutrumpintas ciklino A konstruktas buvo pagamintas panaudojant ribotą proteolizę ir išgrynintas pagal ankstesnį aprašymą (Jeffrey et al., "Mechanism of CDK activation revealed by the structure of a cyclin A-CDK2 complex", *Nature*, vol. 376 (27 July 1995), pp. 313-320). Išgrynintas proteolizuotas ciklinas A buvo naudojamas bandyme, imant 3-5 kartų jo perteklių CDK2 atžvilgiu. Kitu atveju, CDK2 ir proteolizuoto ciklino A kompleksas buvo pagamintas ir išgrynintas panaudojant gelfiltraciją. Substratas šiam bandymui buvo tas pats Rb substrato fragmentas, naudotas CDK4 bandymams, o CDK2/ciklino A ir CDK4/ciklino D3 testų metodikos buvo iš esmės tokios pačios, išskyrus tai, kad CDK2 buvo 150 nm arba 5 mn. K_i reikšmės buvo išmatuotos taip kaip aprašyta aukščiau.

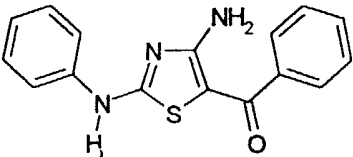
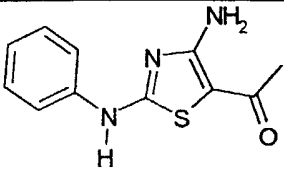
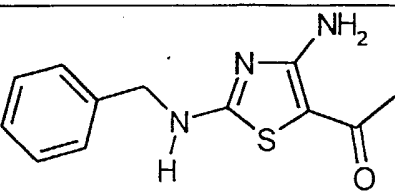
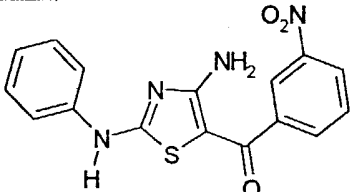
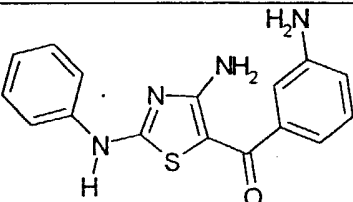
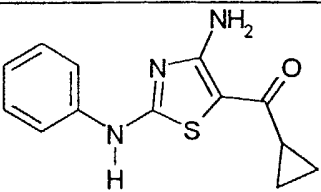
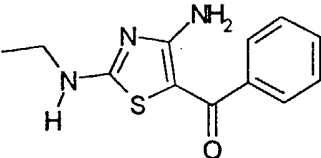
CDK1(cdc2)/ciklino B histono H1 kinazės aktyvumo inhibavimas

Žmogaus CDK1 (cdc2) ir ciklino B kompleksas buvo gautas iš New England Biolabs (Beverly MA). Kitu atveju, CDK/glutation-S-transferazės-ciklino B1 kompleksas buvo išskirtas naudojant giminingumo glutationui chromatografiją iš vabzdžių ląstelių, kurios buvo koinfekuotos atitinkamais bakuloviruso ekspresijos vektoriais. Bandymas buvo vykdomas taip kaip aprašyta aukščiau, 30 °C temperatūroje, naudojant 2,5 vienetų dcd2/ciklino

B, 10 μg histono H1 baltymo ir 0,1-0,3 μCi [$^{32/33}\text{P}$]ATP vienam bandymui. Fosforilintas histono substratas buvo surenkamas mikrofiltruojant per fosfoceliuliozinę P81 membraną ir kiekis nustatomas naudojant fosforo kiekio matuoklį taip kaip aprašyta aukščiau. K_i reikšmės buvo išmatuotos naudojant aukščiau aprašytas kreivės pritaikymo programas.

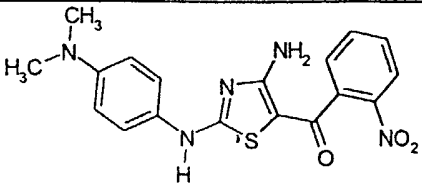
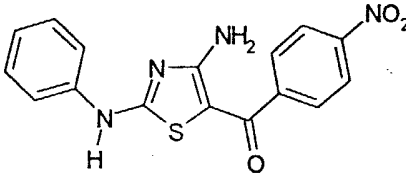
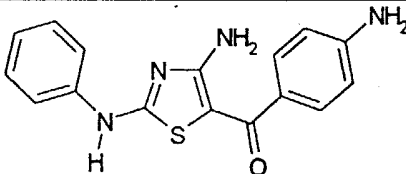
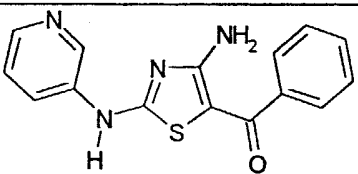
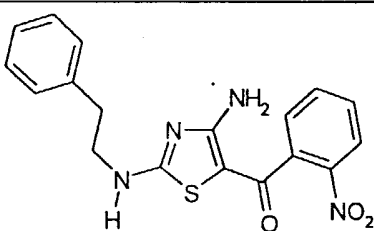
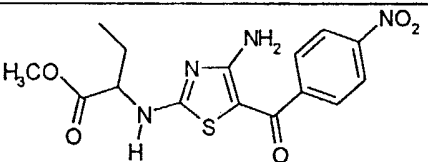
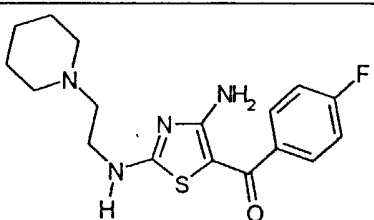
Bandymų su junginiais, į kuriuos įeina aukščiau aprašyti būdingi pavyzdžiai bei papildomi pavyzdžiai, pažymėti priešdėliu "I" (pvz. I(1), I(2) ir t.t. pavyzdžiai), kuriuose "*" žymi, kad junginys turi žinomą struktūrą (t.y. pats junginys yra žinomas), rezultatai yra pateikti toliau duodamose I, II ir III lentelėse. Jeigu nenurodyta kitaip konkrečioje skiltyje, vienetai ir naudoti testai yra tokie, kaip nurodyta lentelės kolonėlės viršuje. Sutrumpinimas "N.I." reiškia, kad esant nurodytai koncentracijai inhibicijos nebuvo pastabėta.

I lentelė. K_i su CDKs

Pavyzdys	Struktūra	K _i CDK4/D (nM)	K _i CDK2/A (nM)	K _i CDK1/B (μM)
I(1)*		640 ^a ; 102 ^b	460	0,5
I(2)*		8000 ^a ; ~30 μM ^b	8700	
I(3)*		>5 μM ^a ; >100 μM ^b		
A(1)		660 ^a ; 770 ^b	1200	
D(1)		490 ^b	900	
I(4)*		3,1 μM ^b	4,3 μM	3,9
I(5)*		1100 ^a ; 870 ^b	4600	4,5

a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tęsinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
C(4)		95 ^a	810	0,09
A(2)		~300 ^a		
D(2)		>5000 ^a		
A(3)		2000 ^a	6100	3,5
C(5)		140 ^a	780	0,293
C(6)		>10 μ M ^a		
I(6)		nėra@ 10 μ M ^a		

a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
D(3)		380 ^a		
I(7)		~1500 ^a		
I(8)		4300 ^a		
I(9)		2500 ^a		
A(4)		2000 ^a	3100	2,7
I(10)		>20 μ M ^a		
I(11)		520 ^a		

a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tęsinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
I(12)		380 ^a	4170	
I(13)		2400 ^a		
I(14)		>50 μ M ^a		
I(15)		440 ^a		
I(16)		1880 ^a		
I(17)		<1000 ^a		
I(18)		>25 μ M ^a		

a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tęsinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
I(19)		1600 ^a	4800	nėra@ 100 μ M
A(5)		97 ^a	690	0,163
E(1)		420 ^a	320	0,03
A(6)		150 ^a	292	0,052
A(7)		310 ^a		
A(8)		>25 μ M ^a		
D(4)		800 ^a		

a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
A(9)		100 ^a	230	0,053
A(10)		36 ^a	318	0,057
I(20)		nėra@ 25 μ M ^a		
I(21)		nėra@ 25 μ M ^a		
I(22)		nėra@ 25 μ M ^a	nėra@ 100 μ M ^a	
I(23)		1500 ^a		
A(11)		130 ^a		

a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
I(24)		N.I. kai 25 μ M ^a		
C(7)		510 ^a		
C(9)		740 ^a		
C(10)		680 ^a		
C(8)		27 ^a	389	0,097
C(11)		130 ^a		
C(12)		27 ^a	670	

a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
A(12)		9400 ^a	4100	
C(13)		51 ^a		
C(14)		57 ^a		
C(15)		57 ^a		
C(16)		170 ^a		
C(25)		1300 ^a		
C(24)		8 ^a	248	0,046

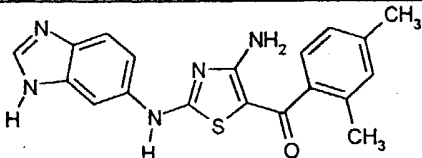
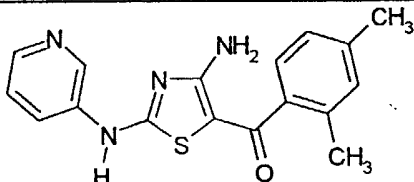
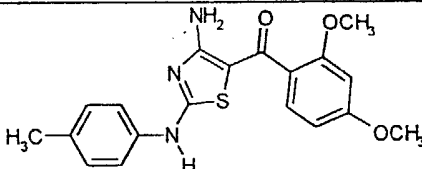
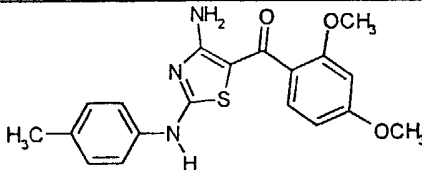
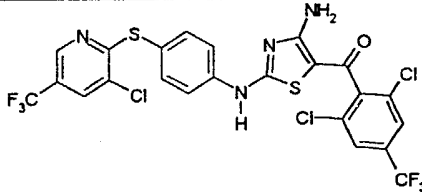
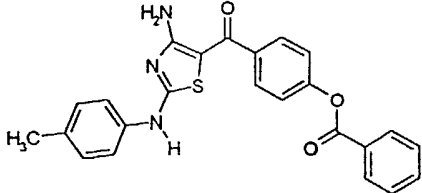
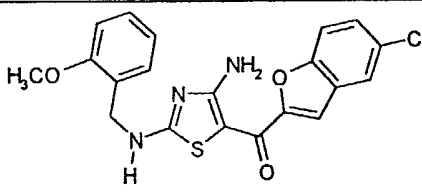
a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
C(22)		67 ^a		
C(17)		72 ^a		
C(18)		12900 ^a	nėra@ 10 μ M	
C(37)		7 ^a	310	0,233
C(23)		330 ^a		
C(19)		15,8 ^a	277	
F		40,7 ^a	350	0,2

a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
C(20)		22 ^a	145	
C(21)		117 ^a	480	
A(13)		250 ^a		
A(14)		180 ^a		
C(36)		13900 ^a		
B		N.I. kai yra 100 μ M ^a		
C(31)		N.I. kai yra 100 μ M ^a		

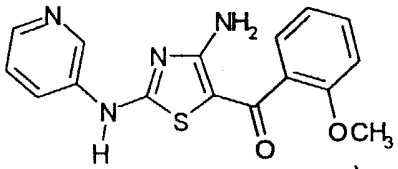
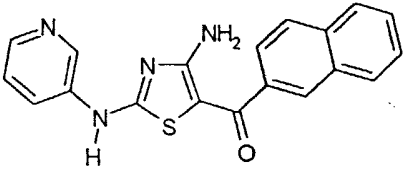
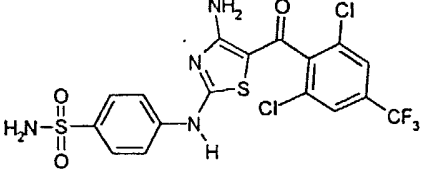
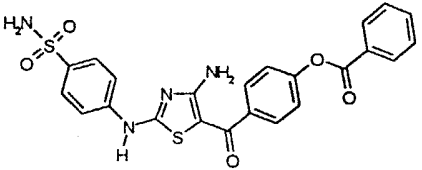
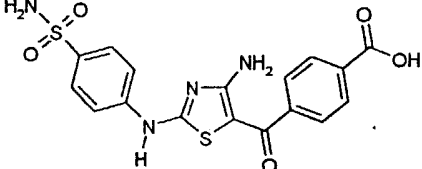
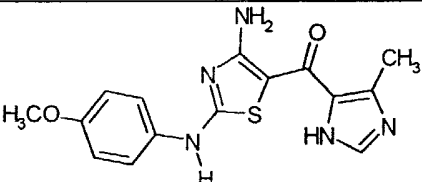
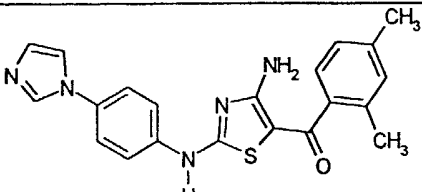
a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
C(32)		94 ^a		
C(33)		57 ^a	20	
C(35)		11 ^a	23	
C(34)		140 ^a	131	
C(26)		330 ^a		
C(27)		1020 ^a		
C(28)		240 ^a		

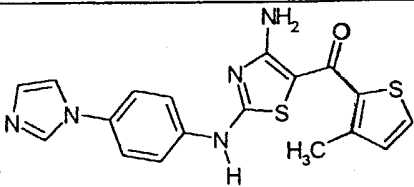
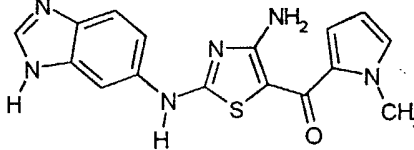
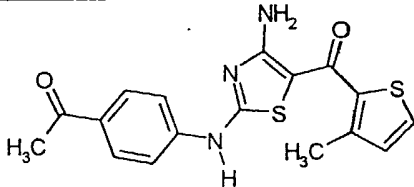
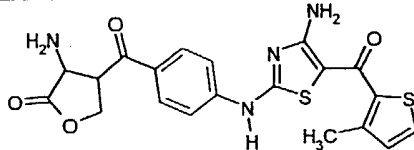
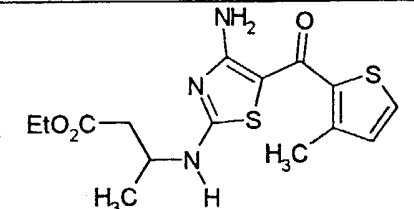
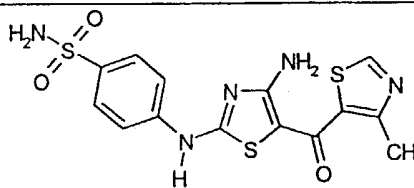
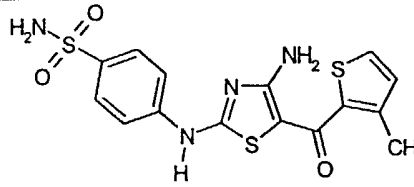
a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tęsinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
C(29)		357 ^a		
C(30)		1400 ^a		
C(38)		25 ^a	39	
C(39)		> 100 μ M		
E(2)		1170 ^a		
C(40)		3840 ^a		
C(41)		350 ^a	336	

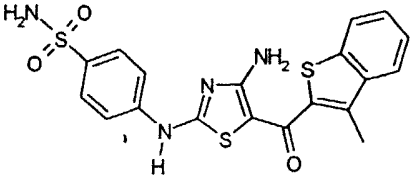
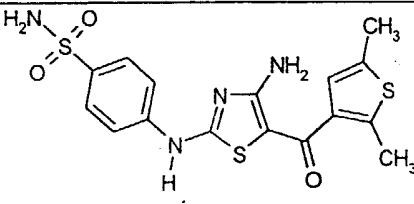
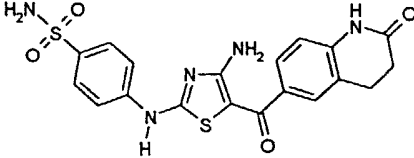
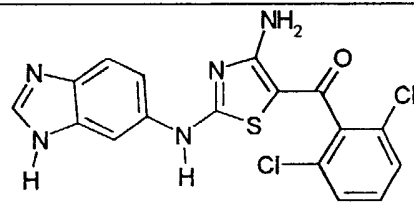
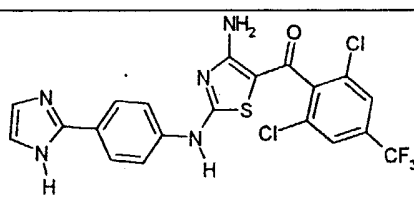
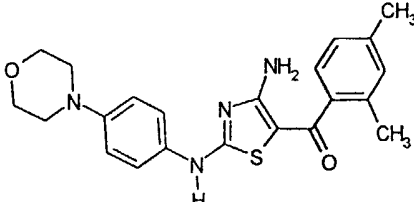
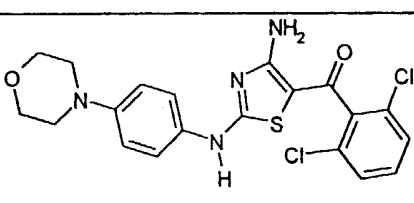
a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
C(42)		750 ^a	207	
C(43)		315 ^a		
C(44)		~128 ^a		
C(45)		51 ^a	103	0,249
C(46)		244 ^a	1790	
C(47)		30 ^a	26	
C(48)		14 ^a	11,1	0,015

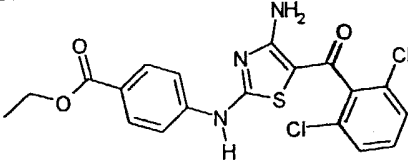
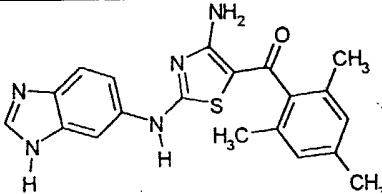
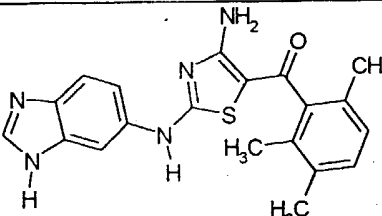
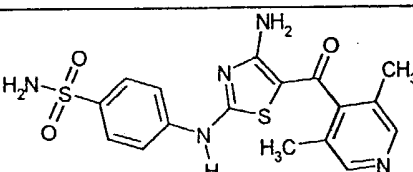
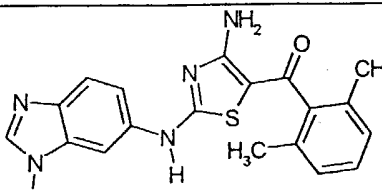
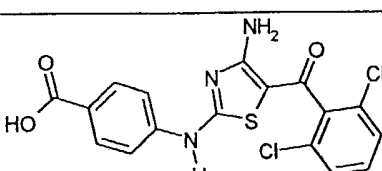
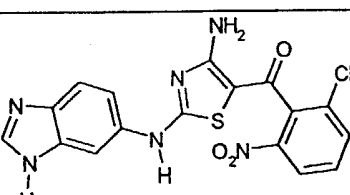
a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tęsinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
C(49)		23-a	10	0,034
C(50)		25,5 ^a	5,6	0,029
C(51)		85 ^a	33,3	
C(52)		11 ^a	105	
C(53)				
C(54)		34 ^a	453	
C(55)		8,5 ^a	493	0,504

a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tęsinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
C(56)		195 ^a	1020	
C(57)		30 ^a	259	
C(58)		34 ^a	306	
C(59)		100 ^a	135	
C(60)		56 ^a	574	
I(25)		639 ^a	280	
C(61)		120 ^a	1200	

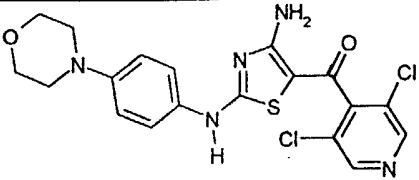
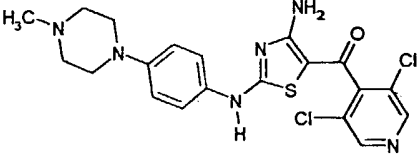
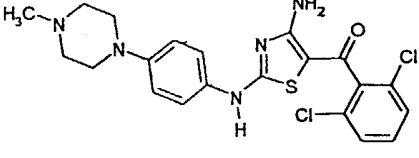
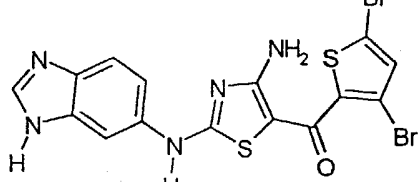
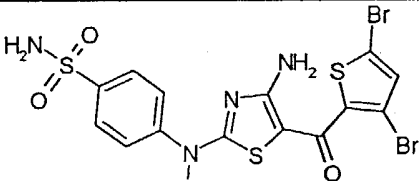
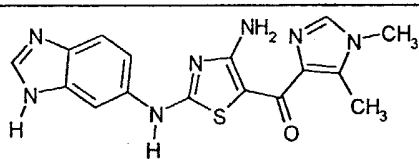
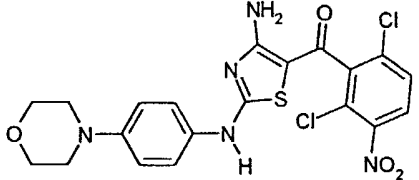
a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
C(62)		72 ^a	1710	
C(63)		17 ^a	200	0,133
C(64)		44000 ^a	42 μ M	
C(65)		38000 ^a	14,3 μ M	
C(66)		53 ^a	574	
C(67)		3170 ^a	13,2 μ M	
C(68)		>30 μ M ^a		

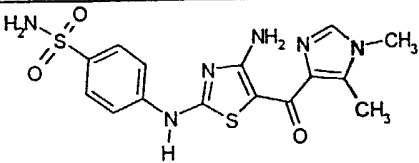
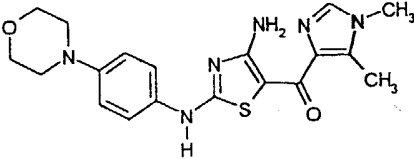
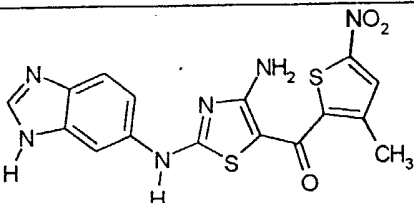
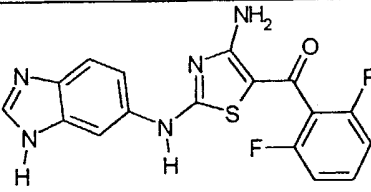
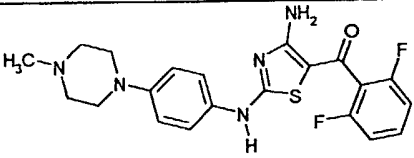
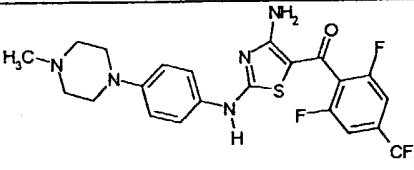
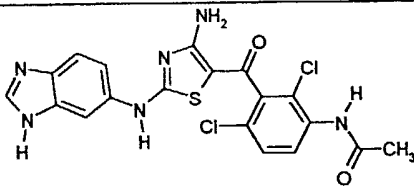
a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
C(69)		20 ^a	638	
C(70)		2,8 ^a	1120	1,37
C(71)		2 ^a	482	0,827
C(72)		13,5 ^a	169	
C(73)		6,3 ^a	6,8	0,02
C(74)		4800 ^a	10,6 μ M	
C(75)		23 ^a	1080	

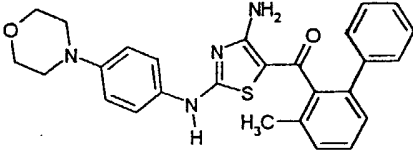
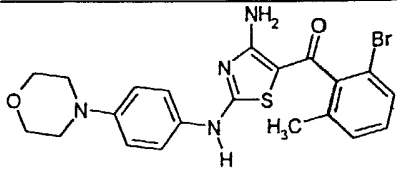
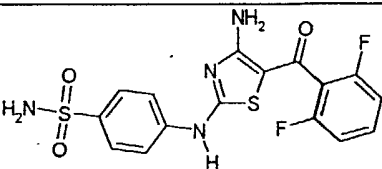
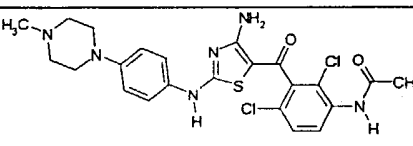
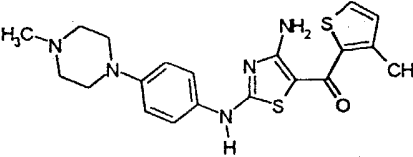
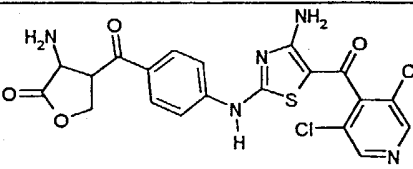
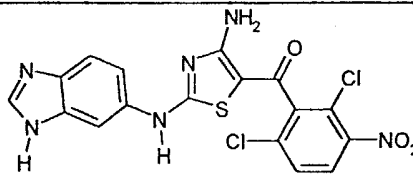
a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tęsinys)

Pavyzdys	Struktūra	K _i CDK4/D (nM)	K _i CDK2/A (nM)	K _i CDK1/B (μM)
C(76)		2000 ^a	507	
C(77)		3000 ^a	nėra@ 5 μM	
C(78)		32 ^a	83	
C(79)		54 ^a	162	
C(80)		3,3 ^a	220	0,325
C(81)		12,3 ^a	872	1,24
C(82)		44,2 ^a	467	

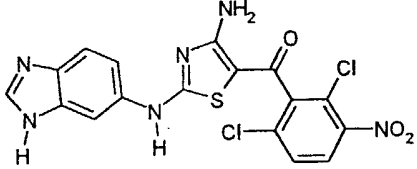
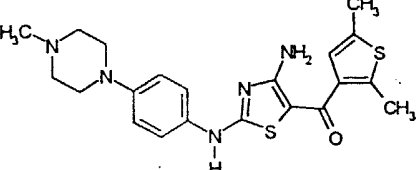
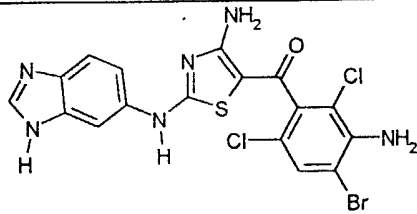
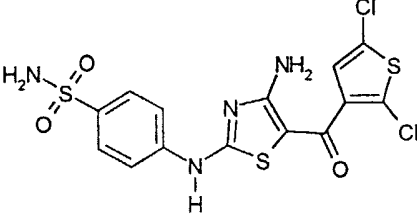
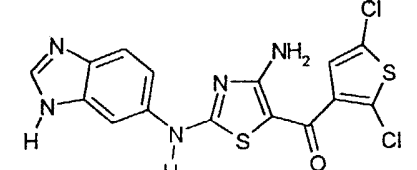
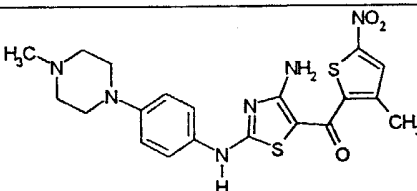
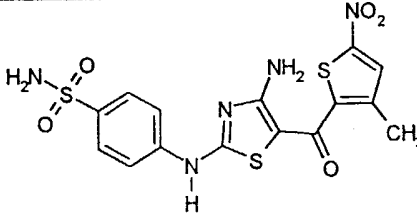
a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
C(83)		1800 ^a	32 μ M	
C(84)		53 ^a	1040	
C(85)		13 ^a	5,7	0,0022
C(86)		15 ^a	1100	1,31
C(87)		9 ^a	607	0,826
C(88)		65 ^a	305	
C(89)		55 ^a	326	

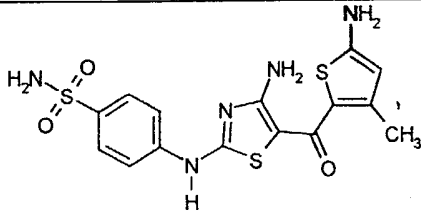
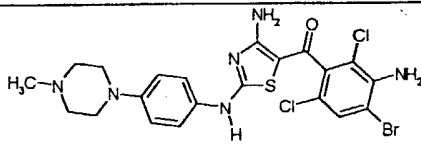
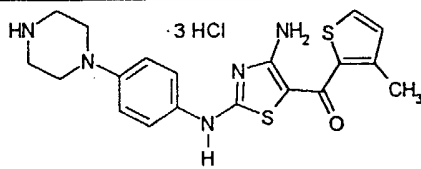
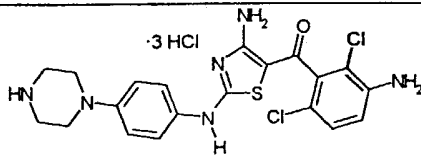
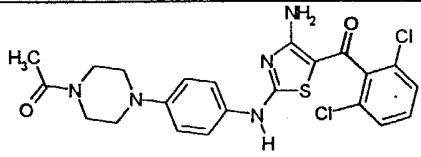
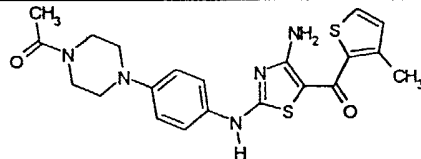
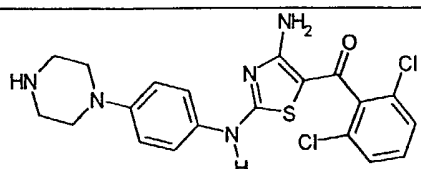
a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
G		23 ^a	178	
C(90)		27 ^a	771	
C(91)		6,8 ^a	81	
C(92)		63 ^a	9,4	
C(93)		285 ^a	1040	
C(94)		41 ^a	1040	1,41
C(95)		25 ^a	<50	0,075

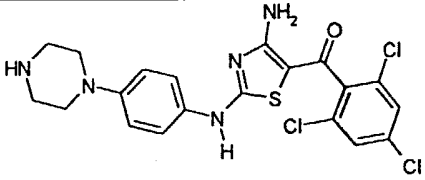
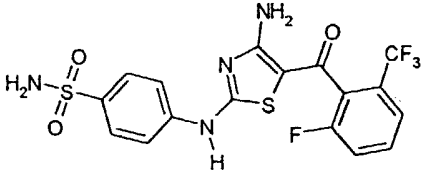
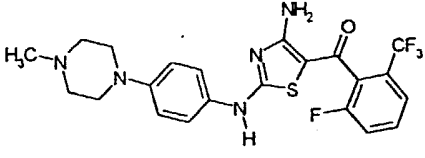
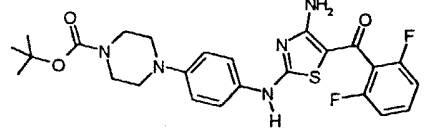
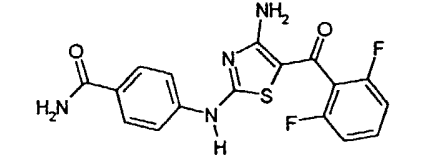
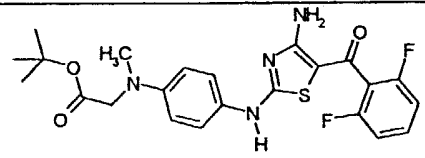
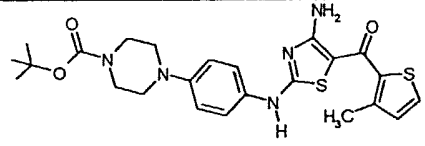
a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K _i CDK4/D (nM)	K _i CDK2/A (nM)	K _i CDK1/B (μM)
D(5)		159 ^a	233	
C(96)		1,5 ^a	324	0,231
H(1)		8,2 ^a	370	0,681
H(2)		3,6 ^a	474	0,361
C(97)		8,5 ^a	392	
C(98)		27 ^a	565	0,72
H(3)		2,4 ^a	405	0,472

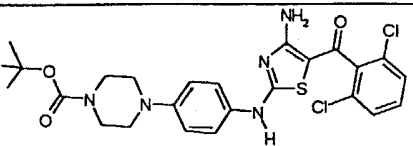
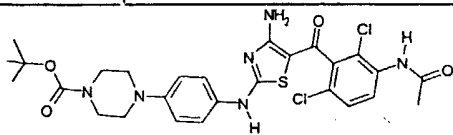
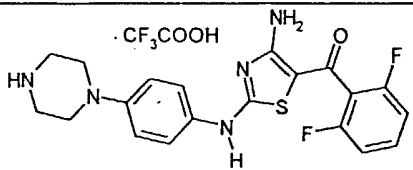
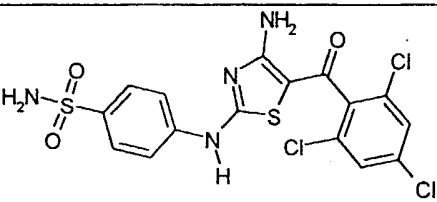
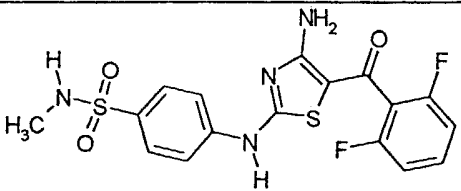
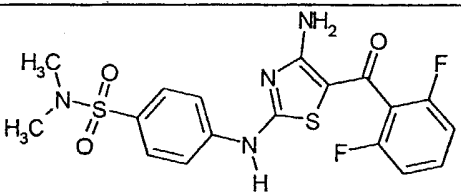
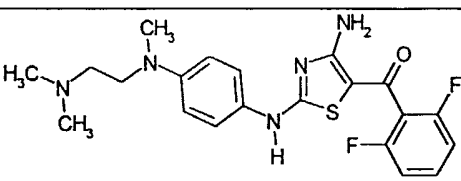
a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
J(1)		2,3 ^a	452	0,732
C(99)		16,4 ^a	39,5	0,04
C(100)		6,5 ^a	620	0,911
C(101)		103 ^a	300	0,32
C(102)		21 ^a	49	0,017
C(103)		110 ^a	595	
C(104)		190 ^a	730	

a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K _i CDK4/D (nM)	K _i CDK2/A (nM)	K _i CDK1/B (μM)
C(105)		60 ^a	1060	
C(106)		134 ^a	1460	
J(2)		6,4 ^a	135	0,405
C(107)		13,8 ^a	12,5	
C(108)		23 ^a	6,8	0,009
C(109)		83 ^a	28	0,035
C(110)		14 ^a	260	0,104

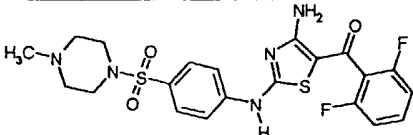
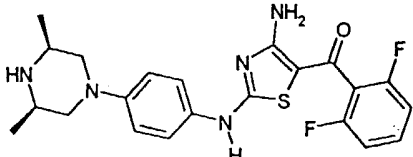
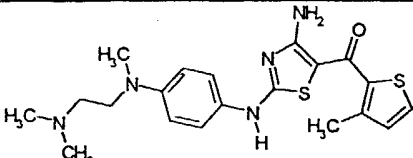
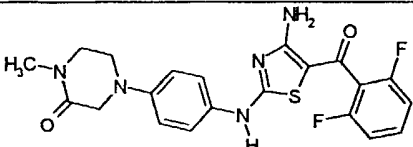
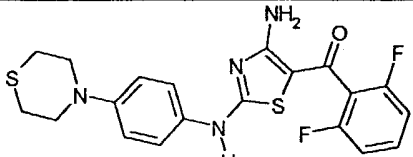
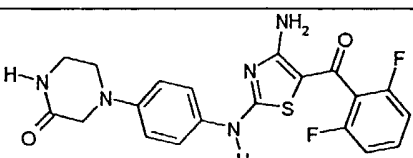
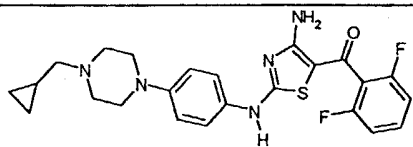
a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/C (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
C(111)		21 ^a	216	
C(112)		23 ^a	408	
C(113)		17,3 ^a	238	
C(114)		21 ^a	8,5	0,028
C(115)		57 ^a 55 ^c	18	0,08
J(3)		15 ^a 19 ^c	572	2,0
J(4)		10,2 ^a	13,5	0,022

a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
C(116)		121 ^a	120	0,077
J(5)		6,3 ^a	331	0,76
C(117)		10 ^c	423	0,417
C(118)		10,3 ^a	191	0,097
C(119)		24 ^a	86	0,247
C(120)		10,9 ^a	80	0,062
C(121)		10,6 ^c	953	

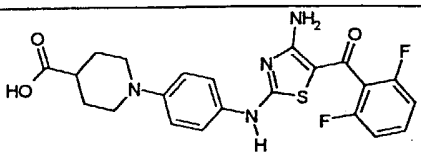
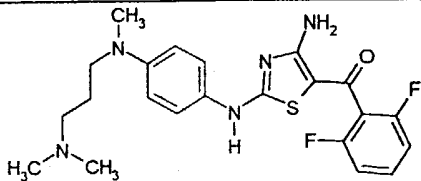
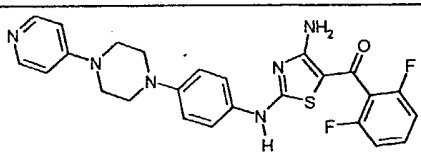
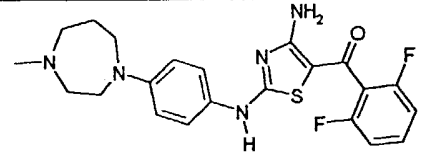
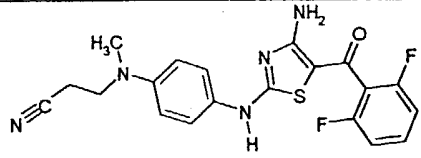
a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
K		43 ^c	364	
C(122)		35 ^c	165	
J(6)		8,1 ^c	548	0,511
C(123)		15,4 ^a	164	
C(124)		17 ^c	611	0,68
C(125)		5,4 ^c	602	0,65
L		22 ^c		0,193

a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

I lentelė. K_i su CDKs (tesinys)

Pavyzdys	Struktūra	K_i CDK4/D (nM)	K_i CDK2/A (nM)	K_i CDK1/B (μ M)
M		46 ^c	290	
C(126)		24 ^c	390	
C(127)		26 ^c	215	
C(128)		30 ^c	440	
C(129)		64 ^c	270	

a = D-tipo ciklinas yra D3; b = D-tipo ciklinas yra D1; C = D-tipo ciklinas yra sutrumpintas D3.

Ląstelių augimo inhibavimas: citotoksiškumo įvertinimas

Ląstelių augimo inhibavimas buvo matuojamas naudojant tetrazolio druskos testą, kuris yra paremtas gyvybingų ląstelių sugebėjimu redukuoti 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-[2H]-difeniltetrazolio bromidą (MTT) į formazaną (Mossman, *Journal of Immunological Methods*, vol. 65 (1983), pp. 55-58). Vandenyje netirpus ryškiai raudonas formazanas buvo detektuojamas spektrofotometriškai. Įvairių linijų ląstelės (HCT-116, Saos-2, U2-OS, SW480, COLO-205, RXF-393, M14, MDA-MB-468 ir MCF7) buvo auginamos 96 duobučių plokštelėse. Ląstelėmis padengiama atitinkamoje terpėje, imant 135 μ l/duobutei arba McCoy 5A Medium (Saos-2, U2-OS, SW480 ir HCT-116

ląstelėms), RPMI (COLO-205, RFX-393, M14 ląstelėms) arba Minimum Essential Medium Eagle (MDA-MB-468 ir MCF7 ląstelėms). Plokštelės buvo inkubuojamos keturias valandas, po to pridedama junginio-inhibitoriaus. Buvo pridedamos įvairios junginio-inhibitoriaus koncentracijos 0,5 % (t/t) dimetilsulfoksido (15 μ l/duobutei), ir ląstelės inkubuojamos 37 °C temperatūroje (5 % CO₂) 4-6 dienas (priklausomai nuo ląstelių tipo). Inkubacijos pabaigoje pridedama MTT, kad galutinė jo koncentracija būtų 0,2 mg/ml, ir ląstelės inkubuojamos 37 °C temperatūroje dar 4 valandas. Nucentrifugavus plokšteles ir pašalinus terpę, buvo matuojama formazano (ištirpinto dimetilsulfoksido) sugertis esant 540 nm bangos ilgiui. Iš pusiau logaritminės inhibitoriaus koncentracijos priklausomybės nuo procentinės inhibicijos nustatoma junginio-inhibitoriaus koncentracija, sukelianti 50 % augimo inhibavimą. Visi rezultatai buvo lyginami su kontrolinėmis ląstelėmis, paveiktomis vien tik 0,5 % (t/t) dimetilsulfoksidu.

II lentelė. IC₅₀ su įvairiomis vėžinių ląstelių linijomis MTT teste

Pavyzdžio junginys	HCT116	II lentelė: IC ₅₀ , IC ₉₀ (μM)					MCF-7	MDA- MB-468	SW-480
		U2-OS	Saos-2	COLO- 205	M14 melanom a	RXF-393			
A(1)	2,5, 10								4,9
C(4)	0,7, 30								0,4, 3
A(3)	41 % @ 30								15 % @ 30
C(5)	6,25								3,9
A(4)	29 % @ 30								0 @ 10, 66 % @ 30
I(19)	16 % @ 30								22, (58 % @ 30)
A(5)	26, (85 % @ 30)								1,7, 3
E(1)	17 % @ 10 ir 30								23 %, @ 30
A(6)	20, 30								5, 15
A(9)	20, 30								4, 10
A(10)	0,95, 1,8	0,9, 1,6	1,3, 4,6				0,65, 5,5	0,72, 1,7	0,7, 7,5
C(8)	18, >25 (88 %)	10, >25 (84 %)	6,2, 18,0				15, >25 (82%)	6,8, 15	8,3 20,0
C(12)	2,0, 5,0	1,9, 6,0	2,1, 4,8						
C(24)	0,7, 1,5	1,9, 3,0	1,4, 2,8						
C(37)	10,0, 25,0	16,0, >25 (80 %)	14,0, >25 (70 %)						

Pavyzdžio junginys	II lentelė: IC ₅₀ , IC ₉₀ (μM)								
	HCT116	U2-OS	Saos-2	COLO- 205	M14 melanom a	RXF- 393	MCF-7	MDA-MB- 468	SW-480
C(19)	9,0, 23,0	15,0, >25(77%)	7,0, 18,0						
F	1,0, 2,6	1,0, 20,0	1,0, 1,6						
C(20)	6,1, 25	6,5, >25(74%)	4,9, 13,0						
C(21)	9,0, 22,0	22,0, >25(57%)	13,0, 23,0						
C(35)	9,0, 19,0	12,0, 22,0	8,0, 20,0						
C(38)	4,3, 19,0	11,0, >25(87%)	3,0, >25(80%)						
C(45)	2,0, 8,0	5,5, 12,0	2,0, 10,0						
C(47)	4,2, 7,8	10,0, 20,0	2,5, 5,1						
C(48)	0,34, 0,70	1,0, 1,5	0,42, 0,75	0,29, 0,60	0,6, 1,8	0,8, 1,6	2,6, >25(82%)	0,26, 0,60	
C(49)	5,6, 12,0	14,0, 22,0	4,0, 20,0						
C(50)	0,61, 1,6	2,0, 3,0	1,3, 2,8				3,0, >25(88%)	0,48, 1,5	
C(52)	8,5, 17,0	15,0, 23,0	9,0, 22,0						
C(55)	4,3, 17,0	18, >25(74%)	17, >25(69%)						

202

C(63)	12,0, 22,0	16,0, >25(84%)	9,0, 20,0							
C(69)	5,0, 15,0	14,0, 26,0	12,0, 26,0							

Pavzdžio junginys	II lentelė: IC ₅₀ , IC ₉₀ (μM)							MDA-MB- 468	MCF-7	SW-480
	HCT116	U2-OS	Saos-2	COLO- 205	M14 melanom a	RXF-393				
C(70)	2,2, 5,9	5,0, 11,0	5,8, 12,0							
C(71)	1,7, 4,4	3,3, 6,0	4,0, 7,0	1,2, >5,0	2,0, 1,8	>5,0				
C(73)	1,4, 3,4	4,1, 9,5	1,3, 5,0							
C(80)	0,4, 1,1	1,0, 2,3	0,9, 1,5	0,28, 1,0	0,92, 2,5	0,84, 1,3	0,4, 1,7	0,49, 1,3		
C(81)	10,0, 20,0	7,9, 12,0	13,0, 22,0	>5,0	3,8, >5	>5	3,9, 16,0	4,7, 9,3		
C(82)	>25 (1%)	>25 (1%)	>25 (15%)							
C(85)	0,25, 0,56	1,7, 2,8	0,28, 0,67	0,24, 0,58	0,71, 2,2	1,2, 3,0	3,9, 13,0	0,22, 0,59		
C(86)	6,5, 17,0	14, 22	12, 22							
C(87)	0,95, 2,9	1,8, 4,0	2,0, 4,0	0,39, 1,7	1,5, 4,2	1,5, 2,3				
C(88)	19, >25(70%)	>25(26%)	22, >25(56%)							
C(91)	4,7, 18,0	19,0, >25	5,9, 23,0							
C(94)	1,3, 3,1	3,4, 6,0	2,2, 5,0							
C(95)	1,5, 3,0	3,9, 5,8	1,8, 4,5							
D(5)	1,9, 5,0	>25	17,0, 25,0							
C(96)	18,0 >25(82%)	8,0, 12,0	4,2, 10,0							
H(1)	0,58, 1,4	0,85, 1,5	0,73, 1,4	0,2, 0,6	2,4, 9,0	0,46, 0,88				
H(2)	15,0, 25,0	16,0, 21,0	13,0, 22,0							
C(97)	3,9, 11,0	10,0, 21,0	9,0, 20,0							
C(98)	1,3, 2,9	2,4, 5,2	2,7, 5,3							

204

H(3)	0,88, 2,4	3,5, 5,8	1,8, 3,0							
J(1)	1,3, 3,0	3,5, 5,9	1,0, 5,9							

205

Pavzdžio junginys	II lentelė: IC ₅₀ , IC ₉₀ (μM)								
	HCT116	U2-OS	Saos-2	COLO- 205	M14 melanom a	RXF-393	MCF-7	MDA-MB- 468	SW-480
C(99)	0,88, 2,7	4,0, 8,0	1,1, 2,9						
C(100)	2,3, 6,1	12,0, 22,0	4,5, 10,0						
C(102)	1,1, 2,4	3,1, 5,4	0,88, 2,2						
J(2)	0,3, 0,73	1,7, 2,8	0,58, 1,3	0,9, 2,7	0,65, 2,0	0,55, 1,1	0,48, 1,7	0,34, 0,7	
C(107)	2,5, 7,0	7,9, 12,0	5,7, 12,0						
C(108)	0,4, 1,4	1,4, 4,8	0,31, 3,2						
C(109)	1,6, 3,0	4,7, 19,0	1,5, 14,0						
C(110)	0,64, 1,7	0,7, 1,6	0,89, 1,8				0,4, 1,7	0,44, 0,75	
C(111)	1,7, 3,8	3,0, 5,5	3,8, 5,9						
C(113)	3,8, 8,0	8,0, 19,0	2,8, 9,0						
C(114)	1,1, 2,8	3,0, 5,2	1,3, 4,8						
C(115)	0,98, 2,1	2,7, 5,0	0,8, 2,2						
J(3)	0,9, 2,8	2,9, 5,2	2,2, 4,9						
J(5)	0,7, 1,6	1,0, 1,8	0,9, 1,5						
C(117)	1,8, 2,9	0,9, 1,7	0,89, 1,5						
C(118)	0,64, 1,4	2,4, 5,0	0,94, 1,5						
C(119)	4,0, 7,0	7,8, 12,0	7,0, 13,0						
C(120)	3,5, 6,0	5,7, 11,0	2,6, 5,2						
C(121)	2,5, 5,3	6,0, 11,0	5,1, 12,0						
K	3,5, 6,2	3,5, 6,0	6,0, 13,0						
C(122)	1,7, 4,8	1,5, 4,7	3,7, 10,0						

Pavyzdžio junginys	HCT116	U2-OS	Saos-2	II lentelė: IC ₅₀ , IC ₉₀ (μM)				MDA-MB-468	SW-480
				COLO-205	M14 melanom a	RXF-393	MCF-7		
J(6)	0,26, 0,6	0,51, 1,3	0,47, 0,77						
C(123)	2,7, 12,0	7,1, 12,0	2,9, 5,7						
C(124)	0,54, 1,6	1,3, 2,5	0,98, 1,6						
C(125)	0,62, 1,8	1,2, 2,3	0,9, 1,5						
L	>12,5								
M	>25								
C(126)	0,6, 1,4								

pRb imunoblotingas

Junginių sugebėjimas inhibuoti retinoblastomos baltymo (pRb) fosforilinimą buvo įvertinta Western'o blotų analizės metodu. Hiperfosforilinto pRb konversijai į hipofosforilintą pRb matuoti buvo naudojamas anti-Rb antikūnas. Specifiniam defosforilinimui prie serino 780 (anksčiau buvo parodyta, kad šioje vietoje fosforilina CDK4/ciklinas D) buvo naudotas anti-fosfo-Rb (ser 780). Toliau duodamoje III lentelėje "+" pažymėtas fosforilinimo inhibavimas, o "-" pažymėta, kad inhibavimo nebuvo.

Žmogaus storosios žarnos auglio ląstelės (HCT-116 ląstelės; 5×10^6) buvo paskleistos ant 100 mm lėkštelių ir paliktos augti per naktį. Pridedama kiekvieno junginio $5 \mu\text{M}$ 12 valandų. Po to ląstelės surenkamos ir centrifuguojamos. Suspaustos ląstelės lizuojamos pridendant $100 \mu\text{l}$ lizavimo buferio (50 mM HEPES (pH 7,0), 250 mM NaCl, 5 mM etilendiamintetraacto rūgšties, 0,1 % Nonidet P-40, 1 mM ditiotreitolio, 2 mM natrio pirofosfato, 1 mM natrio ortovanadato, $1 \mu\text{g/ml}$ aprotonino, $1 \mu\text{g/ml}$ leupeptino, $50 \mu\text{g/ml}$ fenilmetilsulfonilfluorido). Natrio dodecilsulfato-poliakrilamido gelio elektroforezės (SDS-PAGE) ant 6 % gelio būdu išskirta 40 miligramų baltymo. Baltymai buvo perkelti ant nitroceliuliozės ir blokuoti 5 % blokavimo buferiu Tris-buferuotame fiziologiniame tirpale per naktį. Anti-Rb antikūnas (Pharmingen), anti-fosfo-Rb (ser 780) antikūnas (MBL) ir antrinis antikūnas buvo inkubuojami 1 val. kambario temperatūroje, po to tris kartus plaunami 0,01 % Tween-20 Tris-buferuotu fiziologiniu tirpalu. Rb baltymas detektuojamas naudojant chemiliuminescenciją pagal gamintojo nurodymus (Amersham).

III lentelė: pRb fosforilinimo inhibavimas

Pavyzdžio junginys	Inhibuoja pRb fosforilinimą	Inhibuoja pRb (ser 780) fosforilinimą
C(85)	+	+
J(2)	+	+
C(80)	+	+
C(48)	+	+

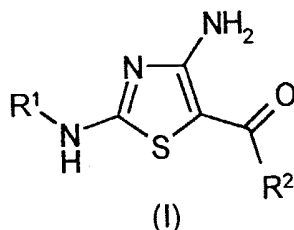
H(1)	+	+
C(50)	+	+
C(87)	+	+
C(73)	+	+
C(81)	+	+
C(94)	+	+
F	-	-
C(71)	+	+

Aukščiau duoti pavyzdžiai iliustruoja I formulės junginius ir bandymus, kuriuos nesunkiai galima atlikti, norint nustatyti jų aktyvumą įvairių CDK/ciklino kompleksų atžvilgiu. Turėtų būti suprantama, kad tokie bandymai arba kitokie specialistams žinomi bandymai gali būti panaudoti inhibitoriui, turinčiam pageidaujamą aktyvumą prieš pasirinktą taikinį, išrinkti.

Kadangi išradimas buvo pailiustruotas remiantis konkrečiais ir tinkamiausiais jo įgyvendinimo variantais, specialistai supras, kad gali būti padarytos įvairios jo variacijos ir modifikacijos pagal įprastus būdus ir išradimo praktiką. Pavyzdžiui, specialistai turėtų pripažinti, kad gali būti padarytos I formulės junginių variacijos ir pakeitimai, nepaveikiant žymiu mastu jų efektyvumo farmacinėse kompozicijose. Taigi, išradimas neturi būti apribotas šio aprašymo, bet apibūdinamas toliau duodama apibrėžtimi ir jos ekvivalentais.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė I:



kurioje:

R¹ yra turinti arba neturinti pakaitų grupė, pasirinkta iš: C₁₋₆-alkilo; C₁₋₆-alkenilo; C₁₋₆-alkinilo; C₁₋₆-alkoksilo; C₁₋₆-alkolio, karbociklinio arba heterociklinio, monociklinio arba kondensuoto arba nekondensuoto policiklinio cikloalkilo; karbociklinio arba heterociklinio, monociklinio arba kondensuoto arba nekondensuoto policiklinio arilo; karbonilo; eterio; (C₁₋₆-alkil)-karbonilo; (C₁₋₆-alkil)-arilo; (C₁₋₆-alkil)-cikloalkilo; (C₁₋₆-alkil)-(C₁₋₆-alkoksilo); aril-(C₁₋₆-alkoksilo); tioeterio; tiolio; ir sulfonilo; ir kai R¹ yra pakaitų, kiekvienas pakaitas nepriklausomai nuo kitų yra halogenas; halogenalkilas; C₁₋₆-alkilas; C₁₋₆-alkenilas; C₁₋₆-alkinilas; hidroksilas; C₁₋₆-alkoksilas; aminogrupė; nitrogrupė; tiolinė grupė; tioeterio grupė; iminogrupė; cianogrupė; amidogrupė; fosfonato grupė; fosfino grupė; karboksigrupė; tiokarbonilas; sulfonilas; sulfonamido grupė; ketogrupė; aldehido grupė; esterio grupė; deguonis; karbociklinis arba heterociklinis, monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis cikloalkilas; arba karbociklinis arba heterociklinis, monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis arilas; ir

R² yra karbociklinė arba heterociklinė, monociklinė arba kondensuota, arba nekondensuota policiklinė žiedinė struktūra, turinti pakaitą greta prijungimo vietos esančioje padėtyje, ir šioje žiedinėje struktūroje taip pat gali būti pakaitų,

kur kiekvienas R² pakaitas nepriklausomai nuo kitų yra halogenas; halogenalkilas; C₁₋₆-alkilas; C₁₋₆-alkenilas; C₁₋₆-alkinilas; hidroksilas; C₁₋₆-alkoksilas; aminogrupė; nitrogrupė; tiolinė grupė; tioeterio grupė; iminogrupė; cianogrupė; amidogrupė; fosfonato grupė; fosfino grupė;

karboksigrupė; tiokarbonilas; sulfonilas; sulfonamidogrupė; ketogrupė; aldehido grupė; esterio grupė; deguonis; karbociklinis arba heterociklinis, monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis cikloalkilas; arba karbociklinis arba heterociklinis, monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis arilas;

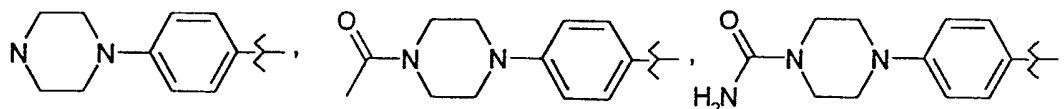
arba I formulės junginio farmaciškai priimtina druska, arba provaistas, arba farmaciškai aktyvus I formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos metabolitas.

2. Junginys, jo farmaciškai priimtina druska, provaistas arba farmaciškai aktyvus jo metabolitas pagal 1 punktą, kuriame: kai R^1 turi pakaitų, kiekvienas pakaitas nepriklausomai nuo kitų yra halogenas; halogenalkilas; C_{1-6} -alkilas; C_{1-6} -alkenilas; C_{1-6} -alkinilas; hidroksilas, deguonis, C_{1-6} -alkoksilas, aminogrupė, nitrogrupė, tiolinė grupė, tioeterio grupė, iminogrupė, cianogrupė, amidogrupė, fosfonato grupė; fosfino grupė; karboksigrupė; tiokarbonilas; sulfonilas; sulfonamidogrupė; ketogrupė; aldehido grupė arba esterio grupė; ir kiekvienas R^2 pakaitas nepriklausomai nuo kitų yra halogenas; halogenalkilas; C_{1-6} -alkilas; C_{1-6} -alkenilas; C_{1-6} -alkinilas; hidroksilas, C_{1-6} -alkoksilas, aminogrupė, nitrogrupė, tiolinė grupė, tioeterio grupė, iminogrupė, cianogrupė, amidogrupė, fosfonato grupė; fosfino grupė; karboksigrupė; tiokarbonilas; sulfonilas; sulfonamidogrupė; ketogrupė; aldehido grupė arba esterio grupė.

3. Junginys, jo farmaciškai priimtina druska, provaistas arba farmaciškai aktyvus jo metabolitas pagal 1 punktą, kuriame R^1 yra pakaitų turinti fenilo grupė.

4. Junginys, jo farmaciškai priimtina druska, provaistas arba farmaciškai aktyvus jo metabolitas pagal 1 punktą, kuriame R^1 yra fenilas, kuriame kaip pakaitai yra alkilamino- arba piridino grupė.

5. Junginys, jo farmaciškai priimtina druska, provaistas arba farmaciškai aktyvus jo metabolitas pagal 1 punktą, kuriame R^1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:





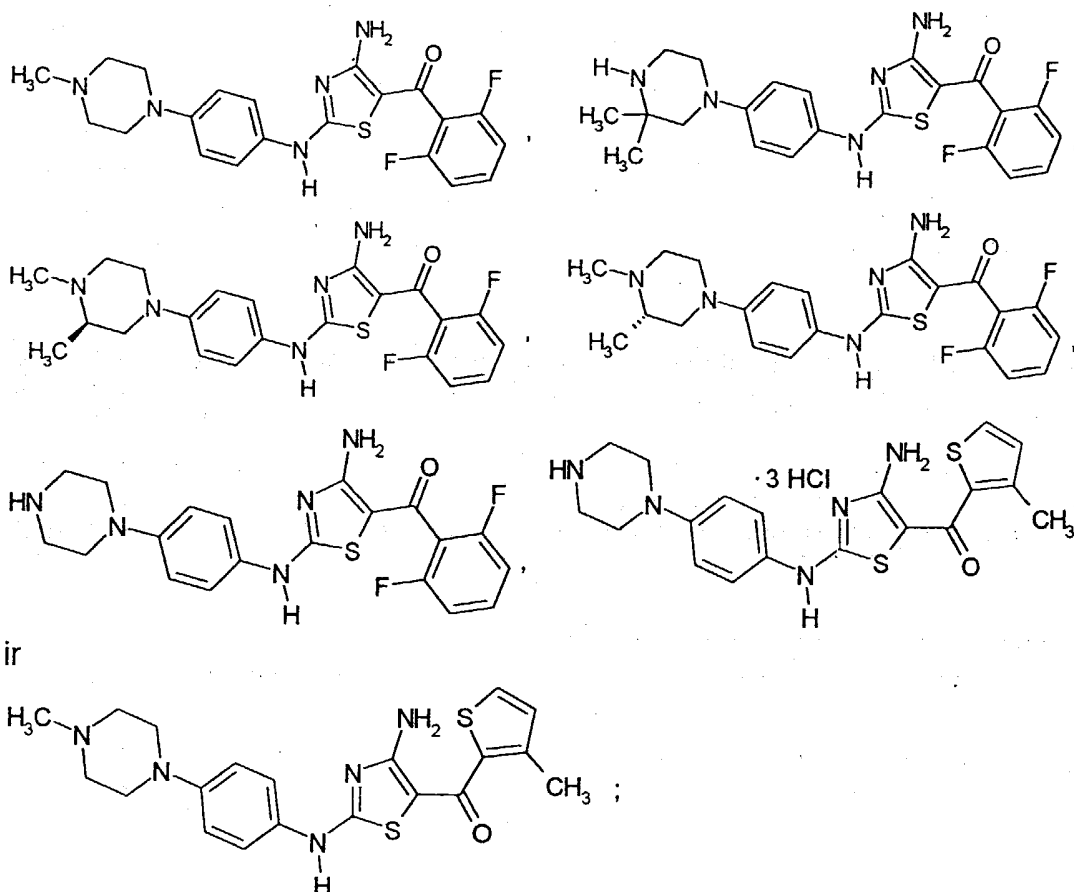
✱

8. Junginys, jo farmaciškai priimtina druska, provaistas arba farmaciškai aktyvus jo metabolitas pagal 1 punktą, kuriame R^2 yra orto-pakeistas fenilas arba tienilas.

9. Junginys, jo farmaciškai priimtina druska, provaistas arba farmaciškai aktyvus jo metabolitas pagal 1 punktą, kuriame R^2 yra o-halogenfenilas arba o-dihalogenfenilas.

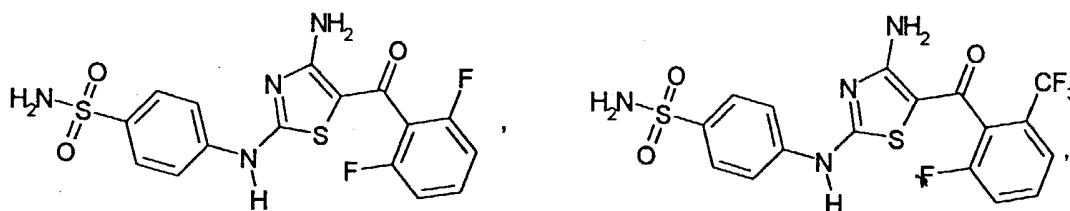
10. Junginys, jo farmaciškai priimtina druska, provaistas arba farmaciškai aktyvus jo metabolitas pagal 9 punktą, kuriame R^2 yra o-difluorfenilas.

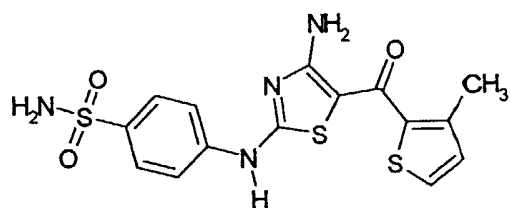
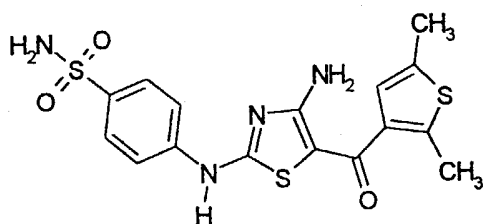
11. Junginys pagal 1 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



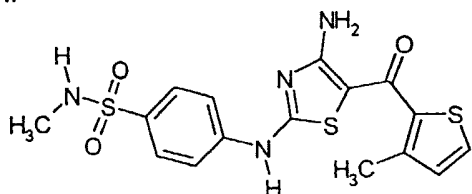
bei jo farmaciškai tinkamos druskos, provaistai ir jo aktyvūs metabolitai.

12. Junginys pagal 1 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



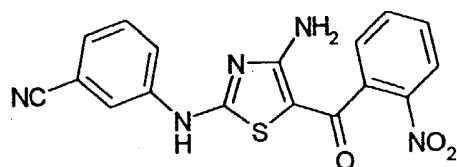
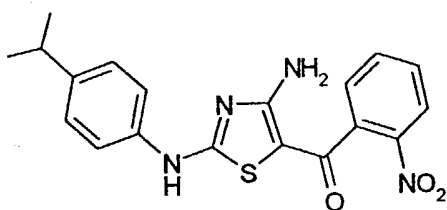
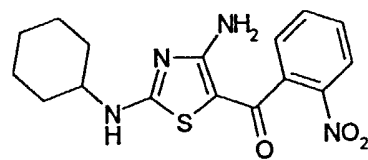
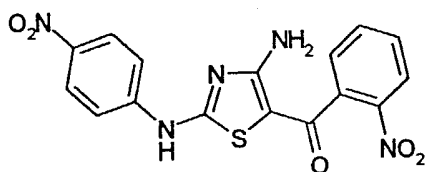
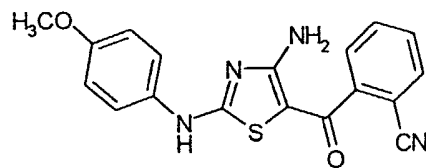
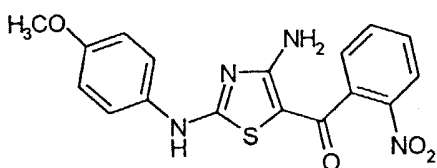
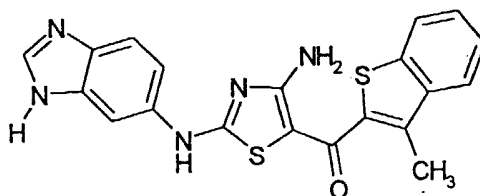
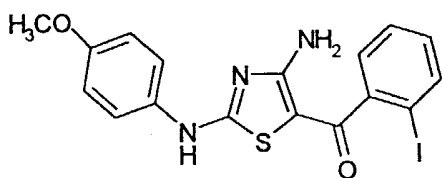
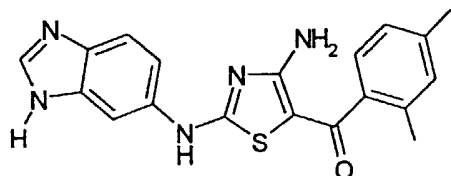
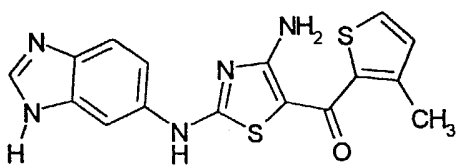
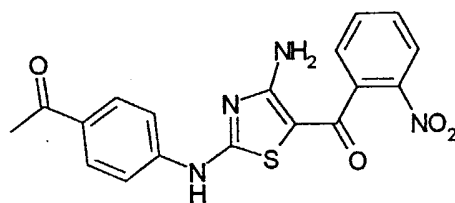
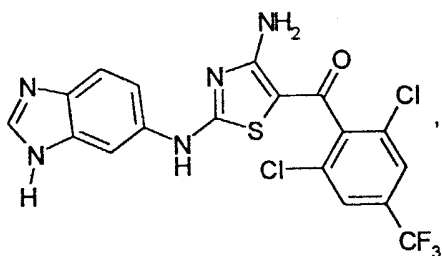


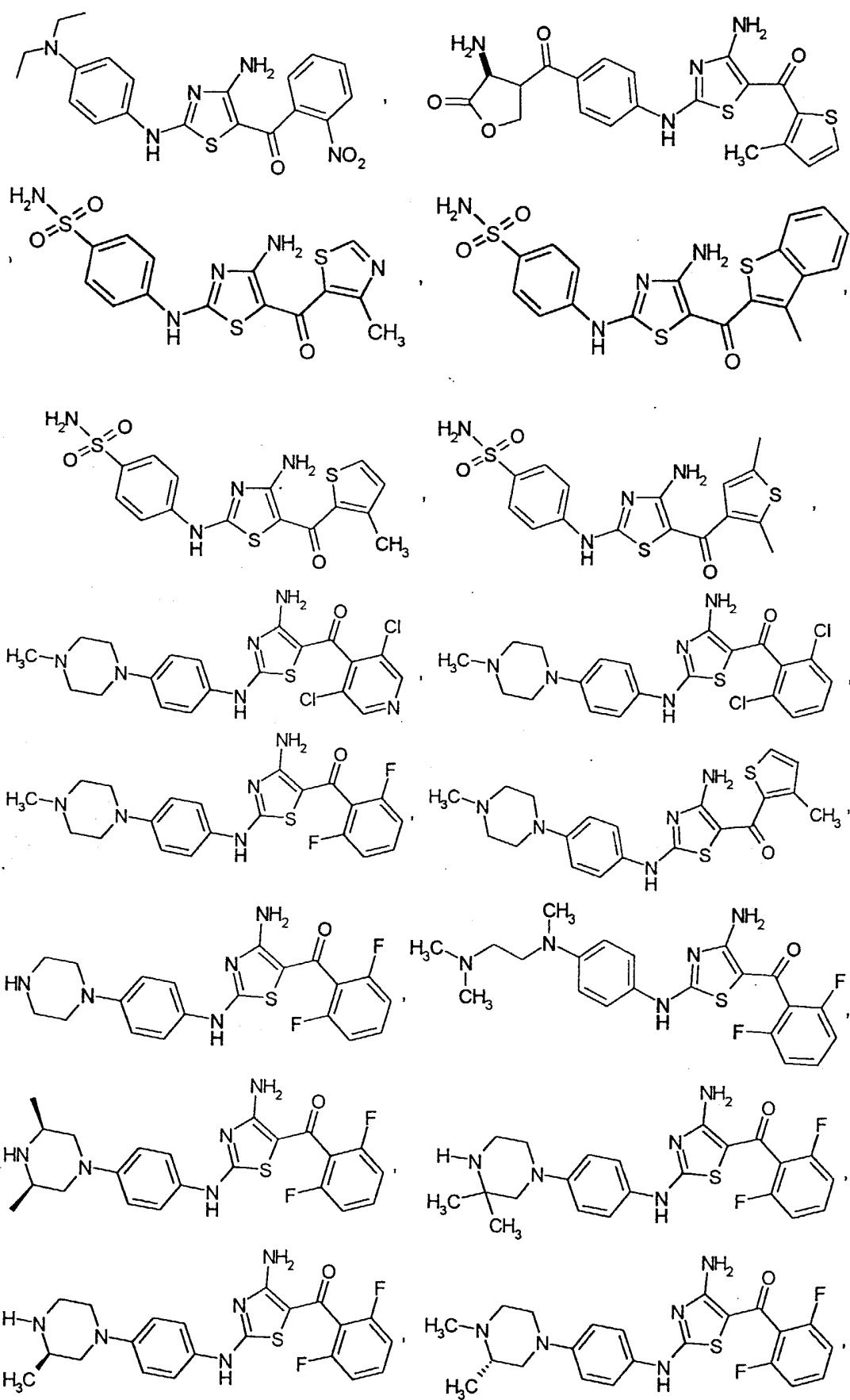
ir

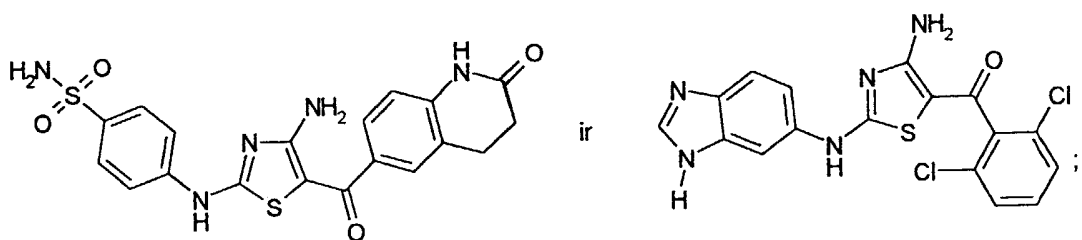


bei jo farmaciškai tinkamos druskos, provaistai ir jo aktyvūs metabolitai.

13. Junginys, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:





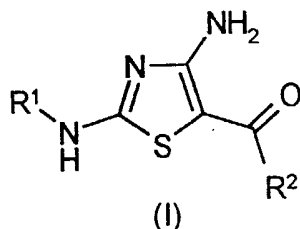


arba šio junginio farmaciškai priimtina druska, provaistas arba aktyvus jo metabolitas.

14. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina:

(a) tam tikras kiekis ląstelės ciklą kontroliuojančio agento, efektyviai inhibuojančio CDK4 arba CDK4/ciklino kompleksą, ir šis ląstelės ciklą kontroliuojantis agentas yra pasirinktas iš:

(i) junginio, kurio formulė I:



kurioje:

R^1 yra turinti arba neturinti pakaitų grupė, pasirinkta iš: C_{1-6} -alkilo; C_{1-6} -alkenilo; C_{1-6} -alkinilo; C_{1-6} -alkoksilo, C_{1-6} -alkoholio grupės; karbociklinio arba heterociklinio, monociklinio arba kondensuoto, arba nekondensuoto policiklinio cikloalkilo; karbociklinio arba heterociklinio, monociklinio arba kondensuoto, arba nekondensuoto policiklinio arilo; karbonilo; eterio; (C_{1-6} -alkil)-karbonilo; (C_{1-6} -alkil)-arilo; (C_{1-6} -alkil)-cikloalkilo; (C_{1-6} -alkil)-(C_{1-6} -alkoksilo); aril-(C_{1-6} -alkoksilo); tioeterio; tiolio; ir sulfonilo; ir kai R^1 turi pakaitų, kiekvienas pakaitas nepriklausomai nuo kitų yra halogenas; halogenalkilas; C_{1-6} -alkilas; C_{1-6} -alkenilas; C_{1-6} -alkinilas; hidroksilas; C_{1-6} -alkoksilas; aminogrupė; nitrogrupė; tiolinė grupė; tioeterio grupė; iminogrupė; cianogrupė; amidogrupė; fosfonato grupė; fosfino grupė; karboksigrupė; tiokarbonilas; sulfonilas; sulfonamido grupė; ketogrupė; aldehido grupė; esterio grupė; deguonis; karbociklinis arba heterociklinis, monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis cikloalkilas; arba karbociklinis arba heterociklinis, monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis arilas; ir

R^2 yra karbociklinė arba heterociklinė, monociklinė arba kondensuota, arba nekondensuota policiklinė žiedinė struktūra, turinti pakaitą šalia prijungimo vietos esančioje padėtyje, ir šioje žiedinėje struktūroje taip pat gali būti pakaitų,

kur kiekvienas R^2 pakaitas nepriklausomai nuo kitų yra halogenas; halogenalkilas; C_{1-6} -alkilas; C_{1-6} -alkenilas; C_{1-6} -alkinilas; hidroksilas; C_{1-6} -alkoksilas; aminogrupė; nitrogrupė; tiolinė grupė; tioeterio grupė; iminogrupė; cianogrupė; amidogrupė; fosfonato grupė; fosfino grupė; karboksigrupė; tiokarbonilas; sulfonilas; sulfonamidogrupė; ketogrupė; aldehido grupė; eterio grupė; deguonis; karbociklinis arba heterociklinis, monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis cikloalkilas; arba karbociklinis arba heterociklinis, monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis arilas;

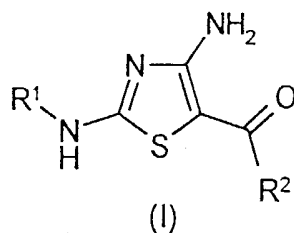
(ii) farmaciškai priimtinos I formulės junginio druskos; ir

(iii) provaisto arba farmaciškai aktyvaus I formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos metabolito; ir

(b) farmaciškai priimtinas nešiklis.

15. Ląstelės ciklą kontroliuojančio agento, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš:

junginių, kurių formulė I:



kurioje:

R^1 yra turinti arba neturinti pakaitų grupė, pasirinkta iš: C_{1-6} -alkilo; C_{1-6} -alkenilo; C_{1-6} -alkinilo; C_{1-6} -alkoksilo; C_{1-6} -alkoholio; karbociklinio arba heterociklinio, monociklinio arba kondensuoto arba nekondensuoto policiklinio cikloalkilo; karbociklinio arba heterociklinio, monociklinio arba kondensuoto arba nekondensuoto policiklinio arilo; karbonilo; eterio; (C_{1-6} -alkil)-karbonilo; (C_{1-6} -alkil)-arilo; (C_{1-6} -alkil)-cikloalkilo; (C_{1-6} -alkil)-(C_{1-6} -alkoksilo); aril-(C_{1-6} -alkoksilo); tioeterio; tiolio; ir sulfonilo; ir kai R^1 turi pakaitų,

kiekvienas pakaitas nepriklausomai nuo kitų yra halogenas; halogenalkilas; C₁₋₆-alkilas; C₁₋₆-alkenilas; C₁₋₆-alkinilas; hidroksilas; deguonis; C₁₋₆-alkoksilas; aminogrupė; nitrogrupė; tiolinė grupė; tioeterio grupė; iminogrupė; cianogrupė; amidogrupė; fosfonato grupė; fosfino grupė; karboksigrupė; tiokarbonilas; sulfonilas; sulfonamido grupė; ketogrupė; aldehido grupė; arba esterio grupė; ir

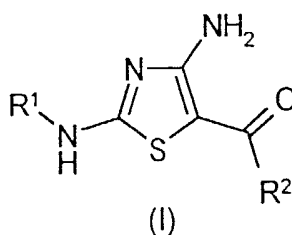
R² yra karbociklinė arba heřterociklinė, monociklinė arba kondensuota, arba nekondensuota policiklinė žiedinė struktūra, turinti pakaitą greta prijungimo vietos esančioje padėtyje, ir šioje žiedinėje struktūroje taip pat gali būti pakaitų,

kur kiekvienas R² pakaitas nepriklausomai nuo kitų yra halogenas; halogenalkilas; C₁₋₆-alkilas; C₁₋₆-alkenilas; C₁₋₆-alkinilas; hidroksilas; C₁₋₆-alkoksilas; aminogrupė; nitrogrupė; tiolinė grupė; tioeterio grupė; iminogrupė; cianogrupė; amidogrupė; fosfonato grupė; fosfino grupė; karboksigrupė; tiokarbonilas; sulfonilas; sulfonamidogrupė; ketogrupė; aldehido grupė; arba esterio grupė;

I formulės junginių farmaciškai priimtinių druskų ir

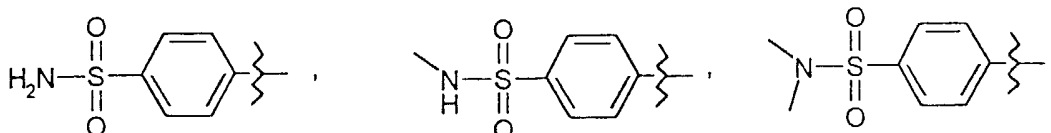
provaistų ir farmaciškai aktyvių I formulės junginių ir jų farmaciškai priimtinių druskų metabolitų panaudojimas gamyboje medikamentų, skirtų ligos arba sutrikimo gydymui, kuriame tarpininkauja CDK4 arba CDK4/ciklino komplekso inhibicija, subjektams, kuriems reikia tokio gydymo.

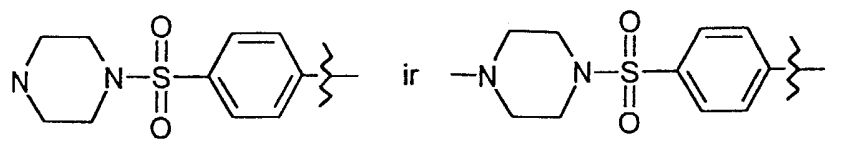
16. Junginys, kurio formulė I:



kurioje:

R¹ yra pasirinktas iš



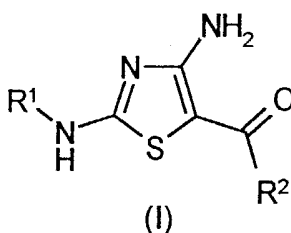


R^2 yra turinti arba neturinti pakaitų: karbociklinė arba heterociklinė, monociklinė arba kondensuota, arba nekondensuota policiklinė žiedinė struktūra; kurioje kiekvienas galimas R^2 pakaitas nepriklausomai nuo kitų yra halogenas; deguonis; halogenalkilas; C_{1-6} -alkilas; C_{1-6} -alkenilas; C_{1-6} -alkinilas; hidroksilas; C_{1-6} -alkoksilas; karbociklinis arba heterociklinis, monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis cikloalkilas; arba karbociklinis arba heterociklinis, monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis arilas; aminogrupė; nitrogrupė; tiolinė grupė; tioeterio grupė; iminogrupė; cianogrupė; amidogrupė; fosfonato grupė; fosfino grupė; karboksigrupė; tiokarbonilas; sulfonilas; sulfonamidogrupė; ketogrupė; aldehido grupė; arba esterio grupė; arba I formulės junginio farmaciškai priimtina druska, arba provaistas, arba farmaciškai aktyvus I formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos metabolitas.

17. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina:

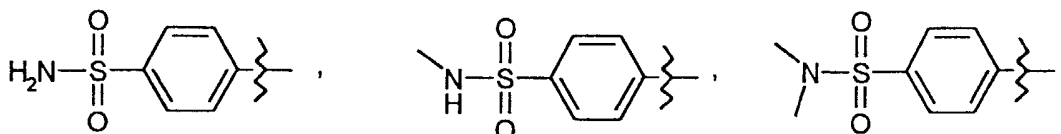
(a) efektyvus kiekis CDK4 arba CDK4/ciklino komplekso inhibavimui ląstelės ciklą kontroliuojančio agento, pasirinkto iš:

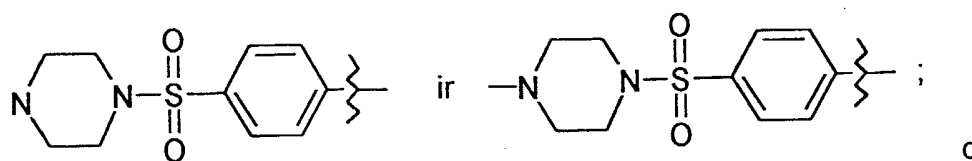
(i) junginio, kurio formulė I:



kurioje:

R^1 yra pasirinktas iš





R² yra turinti arba neturinti pakaitų: karbociklinė arba heterociklinė, monociklinė arba kondensuota, arba nekondensuota policiklinė žiedinė struktūra; kurioje kiekvienas galimas R² pakaitas nepriklausomai nuo kitų yra halogenas; deguonis; halogenalkilas; C₁₋₆-alkilas; C₁₋₆-alkenilas; C₁₋₆-alkinilas; hidroksilas; C₁₋₆-alkoksilas; karbociklinis arba heterociklinis, monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis cikloalkilas; arba karbociklinis arba heterociklinis, monociklinis arba kondensuotas, arba nekondensuotas policiklinis arilas; aminogrupė; nitrogrupė; tiolinė grupė; tioeterio grupė; iminogrupė; cianogrupė; amidogrupė; fosfonato grupė; fosfino grupė; karboksigrupė; tiokarbonilas; sulfonilas; sulfonamidogrupė; ketogrupė; aldehido grupė; arba esterio grupė;

(ii) farmaciškai priimtinos I formulės junginio druskos; ir

(iii) provaisto arba farmaciškai aktyvaus I formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos metabolito; ir

(b) farmaciškai priimtinas nešiklis.