

(19)



(10) **LT 5106 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

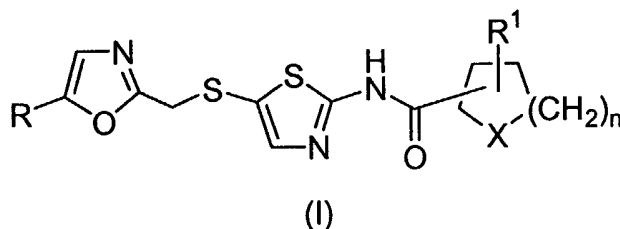
- (11) Patent numeris: **5106**
- (21) Paraiškos numeris: **2003 001**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2003 01 07**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2003 11 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2004 02 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US01/15081**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2001 05 09**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2003 01 07**
- (30) Prioritetas: **09/616627, 2000 07 26, US**
09/727957, 2000 12 01, US
09/746060, 2000 12 22, US
- (72) Išradėjas:
Raj N. MISRA, US
Hai Yun XIAO, US
- (73) Patent savininkas:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, P.O.Box 4000, Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB „Metida“, Gedimino pr. 45-6, LT-2600 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Nuo ciklinų priklausomų kinazių N-[5-[[[5-alkil-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]karboksamido inhibitoriai

- (57) Referatas:

Šiame išradime yra aprašomi junginiai, kurių formulė I, jų enantiomerai, diastereomerai ir farmaciškai priimtinos druskos. I formulės junginiai yra proteinkinazės inhibitoriai ir tinka proliferacinėms ligoms, pavyzdžiui, vėžiui, uždegimams ir artritui, gydyti. Jie taip pat gali būti tinkami Alchaimerio ligai, chemoterapijos sukeltam nuplikimui ir širdies ir kraujagyslių ligai gydyti.

Šis išradimas yra skirtas junginiams, kurių formulė I:



jų enantiomerams, diastereomerams ir farmaciškai priimtinioms druskoms, kuriuose:

R yra alkilas;

R¹ yra vandenilis arba alkilas;

X yra NR² arba CHNR²R³;

R² ir R³, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, pakaitų turintis alkilas, cikloalkilas arba pakaitų turintis cikloalkilas; ir

n yra 0, 1, 2 arba 3.

I formulės junginiai yra ypatingai tinkami kaip veiksmingi proteinkinazės inhibitoriai ir tinka proliferacinėms ligoms, pavyzdžiui, vėžiui, uždegimams ir artritui gydyti. Jie taip pat gali būti tinkami Alchaimerio ligai, chemoterapijos sukeltam nuplikimui ir širdies ir kraujagyslių ligai gydyti.

Šiame išradime yra pateikiami I formulės junginiai, farmacinės kompozicijos, kuriose naudojami šie junginiai, ir tokių junginių panaudojimo būdai.

Toliau yra surašyti įvairių terminų, naudojamų šio išradimo junginiams aprašyti, apibrėžimai. Šie apibrėžimai yra taikomi visame aprašyme naudojamiems terminams (jeigu nepažymėta kitaip konkrečiais atvejais), tiek atskiriems, tiek ir esantiems didesnės grupės dalimi.

Terminas "alkilas" arba "alk" reiškia monovalentinį alkano (angliavandenilio) darinio radikalą, turintį nuo 1 iki 12, geriau nuo 1 iki 6, o dar geriau nuo 1 iki 4 anglies atomų, jeigu nenurodyta kitaip. Alkilo grupė yra galinti turėti pakaitų tiesiojo, šakotojo arba ciklinio sotaus angliavandenilio grupė. Kai alkilo grupė turi pakaitų, jų gali būti iki 4 grupių, kaip apibūdinta aprašant R⁴, bet kurioje galimoje prijungimo vietoje. Kai sakoma, kad alkilo

grupė turi alkilo pakaitą, tai yra naudojama ta pačia prasme, kaip ir "šakotoji alkilo grupė". Tokių neturinčių pakaitų grupių pavyzdžiais yra metilas, etilas, propilas, izopropilas, n-butilas, t-butilas, izobutilas, pentilas, heksilas, izohexilas, heptilas, 4,4-dimetilpentilas, oktilas, 2,2,4-trimetilpentilas, nonilas, decilas, undecilas, dodecilas ir panašios. Pakaitų pavyzdžiais yra, bet jomis neapsiribojama, viena arba daugiau tokių grupių: halogenas (toks kaip F, Cl, Br arba I), halogenalkilas (toks kaip CCl_3 arba CF_3), alkoksigrupė, alkiltiogrupė, hidroksilas, karboksigrupė, alkilkarbonilas, alkiloksikarbonilas, alkilkarboniloksigrupė, aminogrupė, karbamoilas, karbamido, amidinilo arba tiolio grupės.

Cikloalkilas yra tokia alkilo forma, kurioje yra nuo 3 iki 15 anglies atomų be alternuojančių arba rezonuojančių dvigubųjų ryšių tarp anglies atomų. Jame gali būti nuo 1 iki 4 žiedų. Tokių neturinčių pakaitų grupių pavyzdžiais yra ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas ir t.t. Pakaitų pavyzdžiais yra viena arba daugiau tokių grupių: halogenas, alkilas, alkoksigrupė, alkilhidroksilas, aminogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, tiolinė ir/arba alkiltiogrupė.

Čia naudojami terminai "alkoksigrupė" ir "alkiltiogrupė" reiškia aukščiau aprašytą alkilo grupę, prijungtą atitinkamai per deguonies (-O-) arba sieros (-S-) tiltelį.

Čia naudojamas terminas "alkoksikarbonilas" reiškia alkoksigrupę, prijungtą per karbonilo grupę. Alkoksikarbonilo radikalas yra atvaizduojamas formule $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, kur R^5 yra tiesioji arba šakotoji C_{1-6} alkilo grupė.

Terminas "alkilkarbonilas" reiškia alkilo grupę, prijungtą per karbonilo grupę.

Čia naudojamas terminas "alkilkarboniloksigrupė" reiškia alkilkarbonilo grupę, kuri yra prijungta per deguonies tiltelį.

Čia naudojamas išsireiškimas "šio išradimo junginiai" reiškia kartu paimtus I formulės apimtus junginius ir jų farmaciškai priimtinas druskas, bei jų solvatus, įskaitant hidratatus. Druskų sudarymo, solvatacijos ir hidratų sudarymo būdai yra gerai žinomi. Šis išradimas taip pat apima šio išradimo junginių stereoizomerų mišinius. Stereoizomerais yra, bet jais neapsiribojama, enantiomerai, diastereomerai ir racematai, kai junginys turi vieną arba daugiau chiralinių centrų. Omenyje turimi visi šio išradimo junginių

stereoizomerai, tiek mišiniai, tiek ir grynios arba beveik grynios formos. Šio išradimo junginių apibrėžimas apima visus galimus stereoizomerus ir jų mišinius. Ypatingai jis apima racemines formas ir išskirtus optinius izomerus, turinčius nurodytą aktyvumą. Raceminės formos gali būti išskirstytos fiziniiais metodais, tokiais kaip, pavyzdžiui, frakcinis kristalinimas, diastereoizomerinių darinių atskyrimas arba kristalizacija, arba atskyrimas panaudojant chiralinę kolonėlių chromatografiją. Atskiri optiniai izomerai gali būti gaunami iš racematų įprastais būdais, tokiais kaip, pavyzdžiui, druskų sudarymas su optiškai aktyvia rūgštimi, po to kristalinimas. Šis išradimas apima visus konfigūracinius izomerus, tiek mišiniuose, tiek ir grynios arba beveik grynios formos. Šio išradimo junginių apibrėžimas ypatingai apima ir *cis* (Z), ir *trans* (E) alkeno izomerus, o taip pat ir cikloalkilo arba heterocikloalkilo žiedų *cis* ir *trans* izomerus.

Be to, I formulės junginių druskos, kurios nėra farmaciškai tinkamos, bet yra naudingos kitais atžvilgiais, pavyzdžiui, I formulės junginių išskyrimui arba išgryninimui, taip pat įeina į šį išradimą.

Šio išradimo junginiai čia yra apibūdinami arba cheminėmis struktūrinėmis formulėmis ir/arba cheminiais pavadinimais. Kai yra duota ir cheminė struktūrinė formulė, ir cheminis pavadinimas, ir jeigu struktūra neatitinka cheminio pavadinimo, junginio identitetą apsprendžia cheminė struktūra.

Čia naudojamas terminas "farmaciškai priimtina druska(-os)" apima, bet jomis neapsiriboja, rūgštinių arba bazinių grupių, kurios gali būti šio išradimo junginiuose, druskas. Tokių farmaciškai priimtinių druskų pavyzdžiais yra, bet jomis neapsiribojama, hidrochloridas, hidrobromidas, dihydrochloridas, sulfatas, trifluoracetatas, tartratas, fumaratas, sukcinatas, maleatas, citratas, metansulfonatas, bromatas ir jodatas, ir jų mišiniai. Taip pat įeina druskos su kitomis organinėmis ir neorganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip hidroksimetansulfonrūgštis, acto rūgštis, benzensulfonrūgštis, toluensulfonrūgštis ir įvairios kitos, pvz. nitratai, fosfatai, boratai, benzoatai, askorbatai, salicilatai ir panašios. Be to, I formulės junginių farmaciškai priimtinos druskos gali būti sudarytos su šarminiais metalais, tokiais kaip natriis, kalis ir litis; žemės šarminiais metalais, tokiais kaip kalcis ir magnis; organinėmis bazėmis, tokiomis kaip dicikloheksilaminas, tributilaminas ir

piridinais, ir panašiomis; aminorūgštimis, tokiomis kaip argininas, lizinas ir panašios.

Šio išradimo junginių druskos apima solvatus, racematus ir visas jų stereoizomerines formas, įskaitant enantiomerus ir diastereomerus (pavyzdžiui, D-tartratus ir L-tartratus).

Čia naudojamas terminas "solvatas" reiškia šio išradimo junginį arba jo druską, į kurį įeina dar ir stochiometrinis arba nestochiometrinis kiekis vieno arba daugiau tirpiklio molekulių, prijungtų nekovalentiniais tarpmolekuliniais ryšiais. Tinkamiausiais tirpikliais yra lakūs, netoksiški ir/arba žmogui priimtini tirpiklių pėdsakai. Kai tirpiklis yra vanduo, solvatas yra vadinamas "hidratu".

I formulės junginiai gali būti pagaminami pritaikant WO 99/65884 ir WO 99/24415 (abi paraiškos pridedamos kaip literatūros šaltiniai) aprašytus būdus. Kitu atveju, I formulės junginiams sintezuoti gali būti naudojamas toliau duotoje A schemoje parodytas bendras būdas, kuris apima platų XIV formulės junginių spektrą. Pradiniai junginiai yra gaunami iš prekybininkų arba gali būti pagaminami specialistams paprastai žinomais būdais. A schemoje naudojamos tokios išraiškos:

R^7 , R^8 ir R^{10} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba alkilas;

R yra alkilas, arilas arba heteroarilas;

R^1 ir R^{11} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, heteroarilas, halogenas, hidroksilas arba alkoksigrupė;

R^{12} yra vandenilis, alkilas, cikloalkilas, arilas, heteroarilas, $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, COR^{15} arba COOR^{16} ;

R^{13} , R^{14} , R^{15} ir R^{16} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba arilas;

r yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 5;

s yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 5;

L yra tinkama atskylanti grupė, tokia kaip halogenas arba sulfonatas ($\text{R}^6\text{SO}_2\text{O}-$, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}-$ ir t.t., kur R^6 yra alkilas, cikloalkilas arba arilas);

M yra vandenilis, Li, Na, K, Cs arba ketvirtinis amonio jonas, pvz. $(\text{R}^6)_4\text{N}$ arba ketvirtinis amonio jonas, į kurį įeina cikliniai alkentetraminai, tokie kaip heksametilentetraminas;

Q yra hidroksilas, halogenas arba aciloksi-grupe (R^*COO^- , R^*OCO^- ir t.t.);

Y yra O, S, NH, N-alkilas, N-arilas arba N-acilas;

Z yra vandenilis, alkilas, arilas, O-alkilas, O-arilas, S-alkilas, S-arilas, NH_2 , N-alkilas, N-arilas arba N-acilas; ir

P yra azotą blokuojanti grupė (Boc, Cbz, R_3Si ir t.t.). Kai funkcinė grupė yra vadinama "blokuota", tai reiškia, kad ši grupė yra modifikuotoje formoje, kuri leidžia išvengti nepageidaujamų šalutinių reakcijų blokuotoje vietoje. Tinkamos blokuojančios grupės čia vykstančiuose procesuose bus surandamos iš specialistams žinomų jų pritaikymo specifikacijų ir nuorodų standartiniuose vadovėliuose, tokiuose kaip Greene, T.W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition (1999), čia duodamame kaip literatūros šaltinis.

[būdus paprastai įeina α -halogenketonų II (gaunamų iš prekybininkų arba nesunkiai susintetinami gerai žinomais metodais) reakcija su azidu, gaunant α -azidoketonus III. III redukcija redukcijos agentu duoda α -aminoketonus IV.

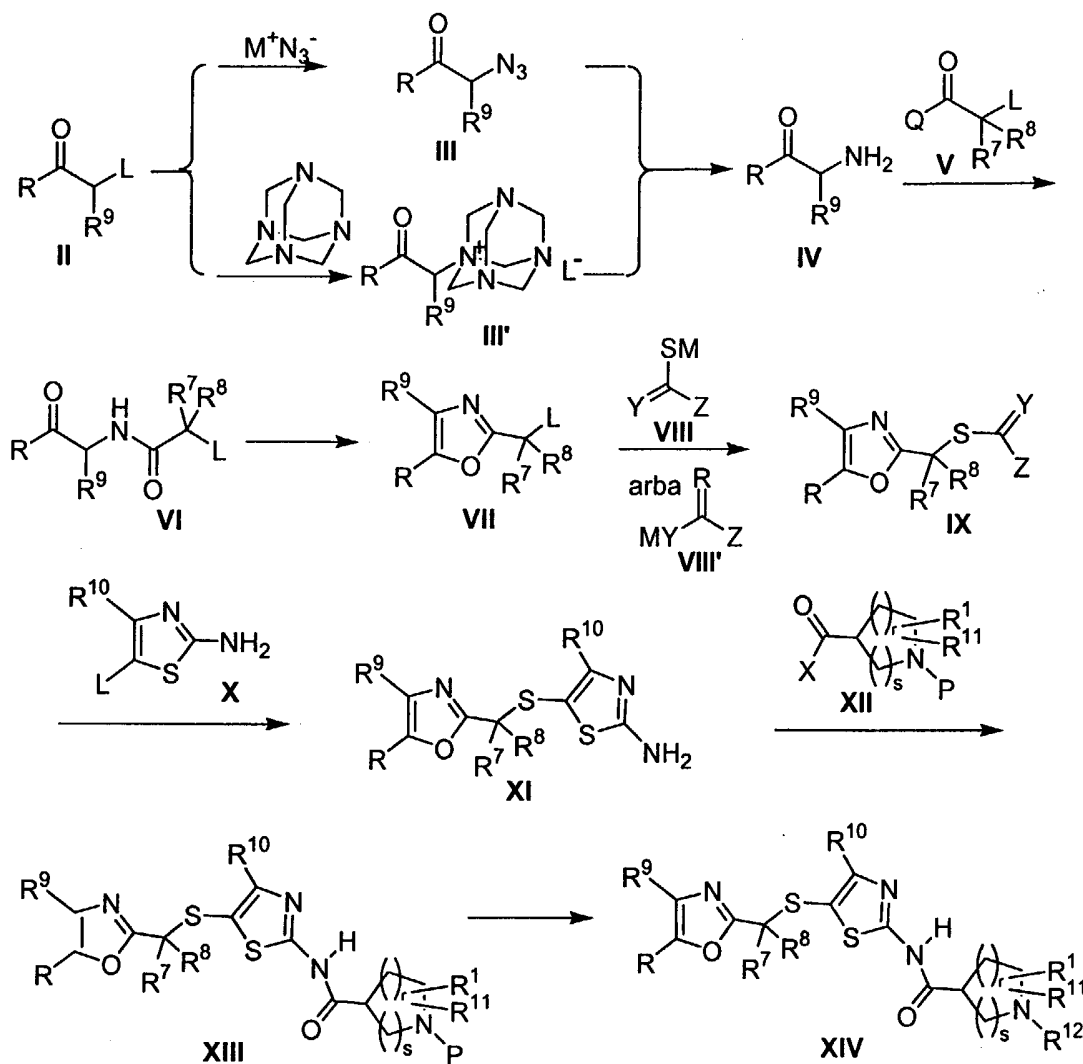
Kitu atveju ir daug geriau, α -aminoketonai IV yra pagaminami veikiant α -halogenketonus II cikliniu alkilientetraminu, tokiu kaip heksametilentetraminas ir panašūs, po to hidrolizuojant susidariusią naują ketvirtinę amonio druską III'. Ši reakcija duoda puikias norimo tarpinio junginio IV išeigas (per 90 %).

Po to, veikiant α -aminoketonus IV α -halogenacilhalogenidu V esant bazės arba, kitu atveju, kopuliuojant α -aminoketonus IV su α -halogenrūgštimi, gaunami atitinkami amidai VI. Tada VI žiedo uždarymas dehidratacijos reagentu duoda 2-oksazolilalkilhalogenidus VII. Kai yra naudojamas įprastas dehidratuojantis agentas, toks kaip trihalogenfosforo oksidas, kaip antai $POCl_3$, produkto išskyrimas yra apsunkintas dėl didelio kiekio susidariusių hidrochlorido ir fosforo rūgščių. Taigi šio išradimo būde geriau naudoti Burgess'o reagentą, kuris duoda puikias išeigas ir leidžia lengvai ir saugiai išskirti produktą iš vandens.

Tolimesnis 2-oksazolilalkilhalogenidų VII veikimas sierą turinčiu reagentu VIII arba VIII' duoda naujus svarbiausius tarpinius junginius – 2-

oksazolilalkilsulfidus IX. Kopuliuojant IX su 5-halogen-2-aminotiazolu X, gaunami 5-(2-oksazolilalkiltio)-2-aminotiazolai XI. Kopuliuojant XI su azacikloalkano rūgšties dariniu XII, gaunami tiazolilamidai XIII, kurie gali būti deblokuojami (jeigu P yra blokuojanti grupė, pvz, Boc), gaunant 5-(2-oksazolilalkiltio)-2-azacikloalkanoilaminotiazolus XIV.

A schema



Kaip parodyta A schemoje į 5-(2-oksazolilalkiltio)-2-azacikloalkanoilaminotiazolų ir jų analogų gavimo būdus įeina tokios transformacijos:

Stadija (a) apima α -pakeisto ketono II, tokio kaip, pavyzdžiui, α -halogenketonas, reakciją su azidu tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant α -azidoketoną III; arba, geriau, (a') veikiant α -pakeistą

ketoną II, pavyzdžiui, α -halogenketoną cikliniu alkilientetraminu, pavyzdžiui, heksametilentetraminu tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant naują ketvirtinę amonio druską III'.

α -Halogenketonas apima α -halogen-alifatinius ir α -halogen-aromatinius ketonus. Tinkamiausi α -halogenketonai yra α -halogenpinakolonai, ir geriausias iš jų yra α -brompinakolonas. Vietoj halogeno, pakaitu α -padėtyje gali būti sulfonatas, pavyzdžiui, $\text{RSO}_2\text{O}-$ (kur R yra alkilas, arilas arba heteroarilas), $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}-$ ir panašūs. Azidai apima ir metalų azidus, ir ketvirtinius amonio azidus. Tinkamesni yra metalų azidai, o geriausias iš jų yra natrio azidas. Tinkamais tirpikliais yra tirpikliai, tokie kaip angliavandeniliai, eteriai, amidai, pavyzdžiui, dimetilformamidas, ketonai ir t.t., arba jų mišiniai, ir abiems reakcijoms (a) ir (a') tinkamiausi yra ketonai, kaip antai acetonas.

Stadija (b) apima (a) stadijoje gauto α -azidoketono III reakciją su redukuojančiu agentu tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant α -aminoketoną IV, arba, geriau, (b') (a') stadijoje gautos ketvirtinės amonio druskos III' sąveiką su rūgštimi tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant α -aminoketoną IV.

Redukuojantis agentas (b) stadijoje apima vandenilį, esant pereinamųjų metalų katalizatoriaus, tokio kaip paladis, trialkil- arba triarilfosfinus, tokius kaip trifenilfosfinas. Tinkamesnis yra vandenilis, esant pereinamųjų metalų katalizatoriaus, o geriausias yra vandenilis ir paladis ant aktyvuotos anglies. Tinkamais tirpikliais (b) reakcijoje yra tirpikliai, tokie kaip angliavandeniliai, eteriai, alkoholiai ir panašūs, arba jų mišiniai, o tinkamiausi yra alkoholiai, kaip antai metanolis. Kitu atveju, redukcijos reakcija gali būti vykdoma rūgštinėje terpėje, pavyzdžiui, vandenilio chlorido rūgštyje etanolyje, gaunant α -aminoketono druską su rūgštimi, ir jis gali būti išskirtas druskos arba laisvos bazės forma.

Rūgštys (b') reakcijoje apima, bet neapsiriboja, protonines rūgštis, tokias kaip HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 ir t.t., tinkamiausia yra HCl. Tinkamais tirpikliais (b') reakcijoje yra tirpikliai, tokie kaip angliavandeniliai, eteriai, alkoholiai ir panašūs, arba jų mišiniai, o tinkamiausi yra alkoholiai, kaip antai etanolis. α -Aminoketonas gali būti išskirtas druskos arba laisvos bazės forma.

Stadija (c) apima (b) arba (b') stajoje gauto α -aminoketono IV arba jo druskos su rūgštimi reakciją (acilinimą) α -pakeistu acilo dariniu V, tokiu kaip, pavyzdžiui, α -halogenacilhalogenidu, esant bazės, tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant amidą VI.

Šis α -halogenacilhalogenidas V apima α -alkil- arba arilpakeistus arba nepakeistus α -halogenacilhalogenidus; tinkamesnis yra pastarasis. Tinkamiausias α -halogenacilhalogenidas yra α -chloracetilchloridas. Šioje reakcijoje naudojamos bazės apima, bet neapsiriboja, aromatinis ir alifatinius organinius aminus; tinkamesni yra pastarieji. Tinkamiausia bazė yra trietilaminas. Tinkamais tirpikliais yra aprotoniniai tirpikliai, tokie kaip angliavandeniliai, halogeninti angliavandeniliai, eteriai, esteriai ir panašūs, arba jų mišiniai, o tinkamiausi yra halogeninti angliavandeniliai, kaip antai dichlormetanas. Kitu atveju, reakcija gali būti vykdoma naudojant α -pakeistą rūgštį vietoj α -pakeisto acilo darinio, tada naudojant kopuliavimo agentą, tokį kaip vandenyje tirpus diimidas, kaip antai karbodiimidas, halogenformiatas, tionilo halogenidas ir t.t. Bet kurioje iš reakcijų α -halogenacilhalogenido arba α -halogenrūgšties, kurie čia duoti iliustacijai, α -padėties halogenas gali būti pakeistas sulfonatu, pavyzdžiui, $\text{RSO}_2\text{O}-$ (kur R yra alkilas, arilas arba heteroarilas), $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}-$ ir panašiais.

Stadija (d) yra susijusi su (c) stadijoje gauto amido VI reakcija su dehidratacijos reagentu tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant ciklizuatą 2-oksazolilalkilo darinį VII, tokį kaip, pavyzdžiui, 2-oksazolilalkilhalogenidas.

Pageidautina reakciją vykdyti dehidratacijos reagentu naudojant (metoksikarbonilsulfamoil)trietilamonio hidroksidą (Burgess'o reagentą). Tinkamais tirpikliais yra angliavandeniliai, halogeninti angliavandeniliai, eteriai ir panašūs, arba jų mišiniai. Geriausia naudoti Burgess'o reagentą tetrahidrofurane. Tinkamais dehidratacijos reagentais taip pat yra, bet jais neapsiribojama, kitos bazės, rūgštys, rūgščių anhidridai ir panašūs, tokie kaip, pvz., koncentruota sieros rūgštis, polifosforo rūgštis ir t.t. Nors ir mažiau patogiu, bet dehidrinimo reagentu gali būti, pavyzdžiui, trihalogenfosforo oksidas, toks kaip tribromfosforo oksidas arba trichlorfosforo oksidas, vienas arba su tirpikliu, tokiu kaip toluenas.

Stadija (e) yra skirta (d) stadijoje gauto 2-oksazolilalkilo darinio VII reakcijai su sierą turinčiu reagentu VIII arba VIII' tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant 2-oksazolilalkilsulfidą IX – naują pagrindinį tarpinį junginį.

Šis sierą turintis reagentas apima N-pakeistus arba nepakeistus tiokarbamidus, tiorūgštis arba druskas, tokias kaip tioacto rūgštis arba jos druskos, ksanto rūgštis arba jų druskas, tokias kaip etilksanto rūgšties kalio druska. Tinkamiausias yra neturintis pakaitų tiokarbamidas. Tinkamais tirpikliais yra angliavandeniliai, halogeninti angliavandeniliai, eteriai, esteriai, amidai, alkoholiai ir panašūs, arba jų mišiniai; tinkamiausi yra alkoholiai, kaip antai metanolis arba etanolis.

Stadija (f) yra susijusi su (e) stadijoje gauto 2-oksazolilalkilsulfido IX reakcija su 5-halogen-2-aminotiazolu X, esant bazės, tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant 5-(2-oksazolilalkiltio)-2-aminotiazolą XI.

5-Halogen-2-aminotiazolas apima 4-N-pakeistus arba nepakeistus 5-halogen-2-aminotiazolus; tinkamiausias yra 5-brom-2-aminotiazolas. Tinkamomis bazėmis yra, bet jomis neapsiribojama, metalų hidroksidai, metalų alkoksidai, metalų karbonatai ir vandeniniai aminai, tokie kaip amonio hidroksidas. Tinkamiausias yra natrio hidroksidas. Tinkamais tirpikliais yra angliavandeniliai, halogeninti angliavandeniliai, eteriai, esteriai, amidai, alkoholiai ir panašūs, arba jų mišiniai; tinkamiausi yra halogeninti angliavandeniliai, kaip antai dichlormetanas.

Stadija (g) apima (f) stadijoje gauto 5-(2-oksazolilalkiltio)-2-aminotiazolo XI reakciją su azacikloalkano rūgšties dariniu XII, esant kopuliacijos reagento, tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišinyje, gaunant tiazolilamidą XIII.

Azacikloalkano rūgšties darinys apima N-blokuotus darinius, pavyzdžiui, N-blokuotą izonipekoto rūgštį arba N-blokuotą nipekoto rūgštį. Tinkamiausios azotą blokuojančios grupės yra Boc, Cbz, silicio dariniai ir panašios; tinkamiausia yra Boc. Kopuliavimo reagentais yra, bet jais neapsiribojama, vandenyje tirpūs karbodiimidai, halogenformiatai ir panašūs; tinkamiausi yra karbodiimidai, kaip antai alkilkarbodiimidai. Tinkamais tirpikliais yra angliavandeniliai, halogeninti angliavandeniliai, eteriai, esteriai,

amidai ir t.t. arba jų mišiniai; tinkamiausi yra halogeninti angliavandeniliai, kaip antai dichlormetanas.

Stadija (h) yra skirta (g) stadijoje gauto tiazolilamido XIII reakcijai su deblokuojančiu reagentu tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant norimą 5-(2-oksazolilalkiltio)-2-azacikloalkanoilaminotiazolą XIV (kur R^{11} yra vandenilis).

Deblokavimo reagento pasirinkimas yra paremtas blokuojančios grupės (P) prigimtimi. Boc blokuojančiai grupei tinkamiausias deblokavimo reagentas yra rūgštis, tokia kaip hidrochlorido rūgštis arba trifluoracto rūgštis, o tinkamais tirpikliais tokiai deblokavimo reakcijai yra angliavandeniliai, halogeninti angliavandeniliai, eteriai, esteriai, amidai ir panašūs, arba jų mišiniai; tinkamiausi yra halogeninti angliavandeniliai, kaip antai dichlormetanas.

Labiau detalizuota I formulės junginių sintezė yra parodyta toliau duodamose 1-5 schemose. Pradinės medžiagos yra gaunamos iš prekybininkų arba gali būti pagaminamos paprastai specialistams žinomais būdais. Toliau duodamose 1-5 schemose yra naudojami tokie terminai:

L yra tinkama atskylanti grupė, tokia kaip halogenas arba sulfonatas (pvz. Br, Cl, I, R^6SO_2O- , CF_3SO_2O- , kuriose R^6 yra alkilas, cikloalkilas, heteroarilas arba arilas);

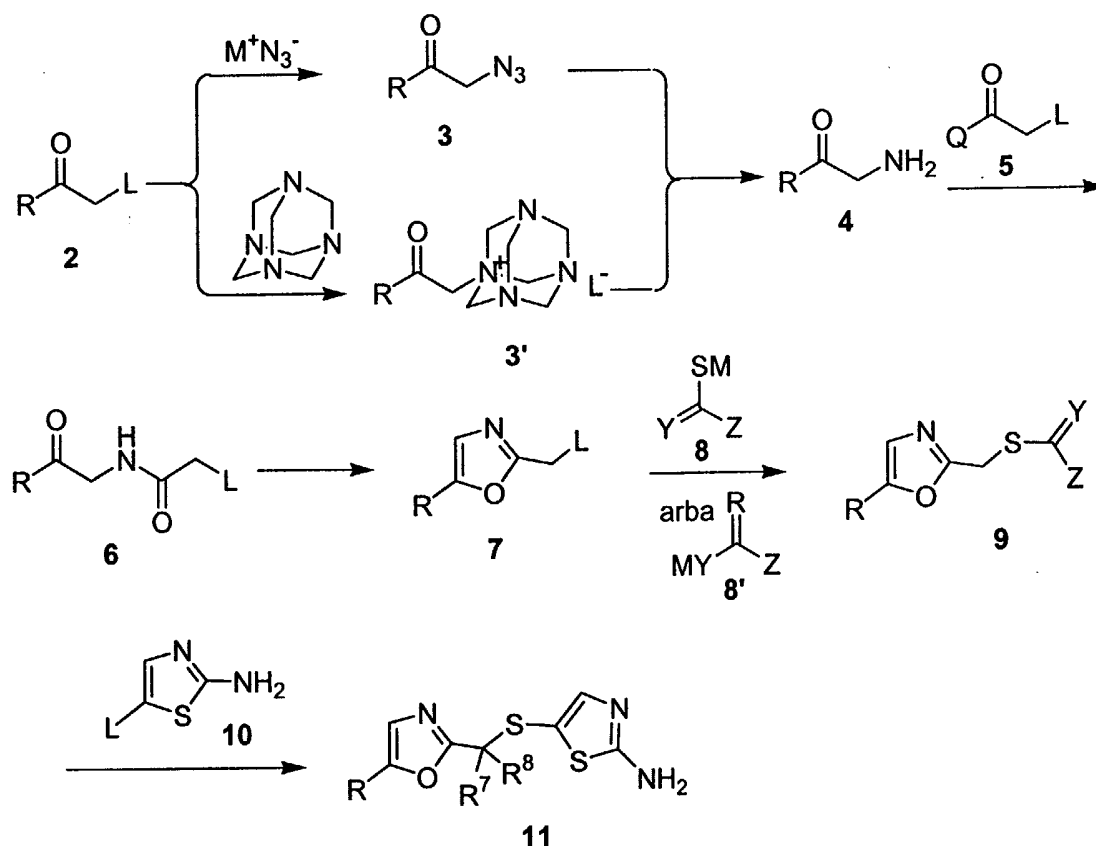
M yra vandenilis, Li, Na, K, Cs arba ketvirtinio amonio jonas, pvz., $(R^6)_4N$ arba ketvirtiniai amonio jonai, turintys ciklinius alkentetraminus, tokius kaip heksametilentetraminas;

Q yra hidroksilas, halogenas arba aciloksigrupė (R^6COO- , R^6OCOO- ir t.t.);

Y yra O, S, NH, N-alkilas, N-arilas arba N-acilas; ir

Z yra vandenilis, alkilas, arilas, O-alkilas, O-arilas, S-alkilas, S-arilas, NH_2 , N-alkilas, N-arilas arba N-acilas. 1 schema rodo 11 formulės junginių sintezę.

1 schema: 11 formulės junginių sintezė



Pirmiausia (a) stadija apima tinkamo α -pakeisto ketono **2**, tokio kaip, pavyzdžiui, α -halogenketonas, reakciją su azidu tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant α -azidoketoną **3**; arba, geriau, (a') veikiant α -pakeistą ketoną **2** cikliniu alkilientetraminu, tokiu kaip heksametilentetraminu tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant ketvirtinę amonio druską **3'**.

Tinkamas α -halogenketonas **2** apima α -halogen-alifatinčius ir α -halogen-aromatinčius ketonus. Tinkamiausi α -halogenketonai yra α -halogenpinakolonai, ir geriausias iš jų yra α -brompinakolonai. Vietoj halogeno (kaip L grupė) α -padėtyje gali būti sulfonatas, pavyzdžiui, $R^6SO_2O^-$ (kur R^6 yra alkilas, cikloalkilas, heteroarilas arba arilas), $CF_3SO_2O^-$ ir panašūs. Azidai apima ir metalų azidus, ir ketvirtinius amonio azidus. Tinkamesni yra metalų azidai, o geriausias iš jų yra natrio azidas. Tinkamais tirpikliais yra tirpikliai, tokie kaip angliavandeniliai, eteriai, amidai, pavyzdžiui, dimetilformamidas,

ketonai ir t.t., arba jų mišiniai, ir abiems reakcijoms (a) ir (a') tinkamiausi yra ketonai, kaip antai acetonas.

Stadija (b) apima (a) stadijoje gauto α -azidoketono 3 reakciją su redukuojančiu agentu tinkamame tirpiklyje arba arba tirpiklių mišiniuose, gaunant α -aminoketoną 4, arba, geriau, (b') (a') stadijoje gautos ketvirtinės amonio druskos 3' sąveiką su rūgštimi tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant α -aminoketoną 4.

Redukuojantis agentas (b) stadijoje apima vandenilį, esant pereinamųjų metalų katalizatoriaus, tokio kaip paladis, trialkil- arba triarilfosfinus, tokius kaip trifenilfosfinas. Tinkamesnis yra vandenilis, esant pereinamųjų metalų katalizatoriaus, o geriausias yra vandenilis ir paladis ant aktyvuotos anglies. Tinkamais tirpikliais (b) reakcijoje yra tirpikliai, tokie kaip angliavandeniliai, eteriai, alkoholiai ir panašūs, arba jų mišiniai, o tinkamiausi yra alkoholiai, kaip antai metanolis. Kitu atveju redukcijos reakcija gali būti vykdoma rūgštinėje terpėje, pavyzdžiui, vandenilio chlorido rūgštis etanolyje, gaunant α -aminoketono druską su rūgštimi, kuris gali būti išskirtas druskos arba laisvos bazės forma.

Tinkamos naudoti rūgštys (b') reakcijoje apima, bet neapsiriboja, protonines rūgštis, tokias kaip HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄ ir t.t., tinkamiausia yra HCl. Tinkamais tirpikliais (b') reakcijoje yra tirpikliai, tokie kaip angliavandeniliai, eteriai, alkoholiai ir panašūs, arba jų mišiniai, o tinkamiausi yra alkoholiai, kaip antai etanolis. α -Aminoketonas gali būti išskirtas druskos arba laisvos bazės forma.

Stadija (c) apima (b) arba (b') stadijoje gauto α -aminoketono 4 arba jo druskos su rūgštimi reakciją (acilinimą) α -pakeistu acilo dariniu 5, tokiu kaip, pavyzdžiui, α -halogenacilhalogenidu (t.y. Q ir L = halogenas), esant bazės, tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant amidą 6.

Šis α -halogenacilhalogenidas 5 apima α -halogenacilhalogenidus (pakeistus arba nepakeistus); tinkamesni yra pastarieji. Tinkamiausias α -halogenacilhalogenidas yra α -chloracetilchloridas. Šioje reakcijoje naudojamos bazės apima, bet neapsiriboja, aromatinius ir alifatinius organinius aminus; tinkamesni yra pastarieji. Tinkamiausia bazė yra trietilaminas. Tinkamais tirpikliais yra aprotoniniai tirpikliai, tokie kaip

angliavandeniliai, halogeninti angliavandeniliai, eteriai, esteriai ir panašūs, arba jų mišiniai, o tinkamiausi yra halogeninti angliavandeniliai, kaip antai dichlormetanas. Kitu atveju, reakcija gali būti vykdoma naudojant α -pakeistą rūgštį ($Q = OH$) vietoj α -pakeisto acilo darinio, tada naudojant kopuliavimo agentą, tokį kaip vandenyje tirpus diimidaz (pvz. karbodiimidaz), halogenformiatas, tionilo halogenidas ir t.t. Bet kurioje iš reakcijų 5 junginių α -padėties halogenas (t.y. L grupė) gali būti pakeistas sulfonatu, pavyzdžiui, R^6SO_2O- (kur R^6 yra alkilas, cikloalkilas, arilas arba heteroarilas), CF_3SO_2O- ir panašiais.

Stadija (d) yra susijusi su (c) stadijoje gauto amido 6 reakcija su dehidratacijos reagentu tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant ciklizuoatą 2-oksazolilalkilo darinį 7, tokį kaip, pavyzdžiui, 2-oksazolilalkilhalogenidas (t.y. L yra halogenas).

Pageidautina reakciją vykdyti dehidratacijos reagentu naudojant (metoksikarbonilsulfamoil)trietilamonio hidroksidą (Burgess'o reagentą). Tinkamais tirpikliais yra angliavandeniliai, halogeninti angliavandeniliai, eteriai ir panašūs, arba jų mišiniai. Geriausia naudoti Burgess'o reagentą tetrahidrofurane. Tinkamais dehidratacijos reagentais taip pat yra, bet jais neapsiribojama, kitos bazės, rūgštys, rūgščių anhidridai ir panašūs, tokie kaip, pvz., koncentruota sulfato rūgštis, polifosforo rūgštis ir t.t. Nors ir mažiau patogu, bet dehidrinimo reagentu gali būti, pavyzdžiui, trihalogenfosforo oksidas, toks kaip tribromfosforo oksidas arba trichlorfosforo oksidas, vienas arba su tirpikliu, tokiu kaip toluenas.

Stadija (e) apima (d) stadijoje gauto 2-oksazolilalkilo darinio 7 reakciją su sierą turinčiu reagentu 8 arba 8' tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant 2-oksazolilalkilsulfidą 9.

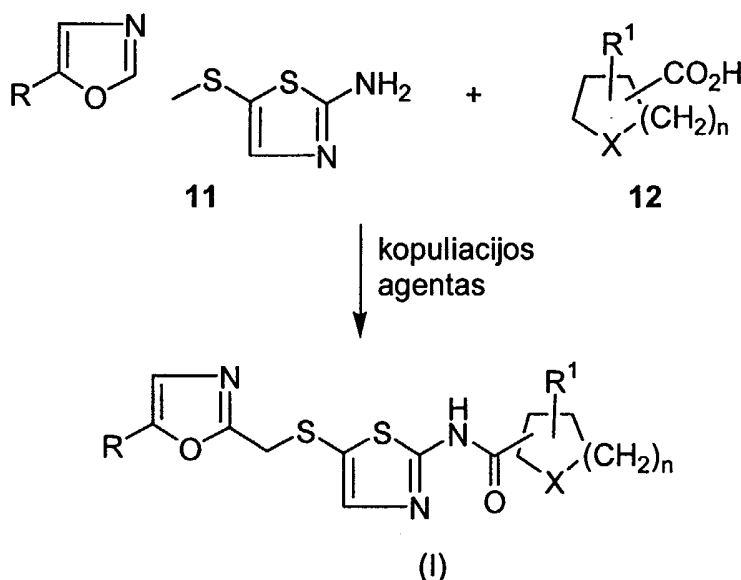
Šis sierą turintis reagentas apima N-pakeistus arba nepakeistus tiokarbamidus, tiurūgštis arba druskas, tokias kaip tioacto rūgštis arba jos druskos, ksanto rūgštis arba jų druskas, tokias kaip etilksanto rūgšties kalio druska. Tinkamiausias yra neturintis pakaitų tiokarbamidas. Tinkamais tirpikliais yra angliavandeniliai, halogeninti angliavandeniliai, eteriai, esteriai, amidai, alkoholiai ir panašūs, arba jų mišiniai; tinkamai yra alkoholiai, kaip antai metanolis arba etanolis.

Stadija (f) iliustruoja (e) stadijoje gauto 2-oksazolilalkilsulfido **9** reakciją su 5-halogen-2-aminotiazolu **10** (geriau, kai L yra halogenas), esant bazės, tinkamame tirpiklyje arba tirpiklių mišiniuose, gaunant 5-(2-oksazolilalkiltio)-2-aminotiazolą **11**.

2-Aminotiazolas **10** apima 4-N-pakeistus arba nepakeistus 5-halogen-2-aminotiazolus; tinkamiausias yra 5-brom-2-aminotiazolas. Tinkamomis bazėmis yra, bet jomis neapsiribojama, metalų hidroksidai, metalų alkoksidai, metalų karbonatai ir vandeniniai aminorai, tokie kaip amonio hidroksidas. Tinkamiausias yra natrio hidroksidas. Tinkamais tirpikliais yra angliavandeniliai, halogeninti angliavandeniliai, eteriai, esteriai, amidai, alkoholiai ir panašūs, arba jų mišiniai; tinkamiausi yra halogeninti angliavandeniliai, kaip antai dichlormetanas.

2 schema rodo bendrą I formulės junginių sintezės būdą, reaguojant aminui **11** su karboksirūgštimi, kurios formulė **12**, esant kopuliacijos agento. Tinkamais kopuliacijos agentais yra, bet jais neapsiribojama, vandenyje tirpūs karbodiimidai, halogenformiatų ir panašūs; tinkamiausi yra karbodiimidai, tokie kaip alkilkarbodiimidai, pavyzdžiui, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochloridas ir bazė.

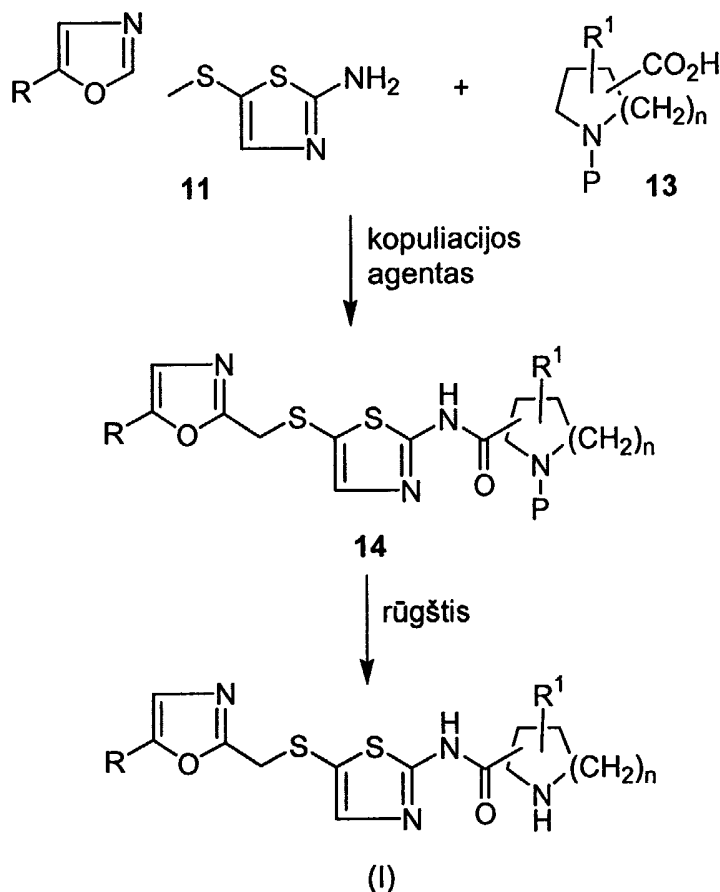
2 schema



Toliau duota 3 schema iliustruoja I formulės junginių sintezę, kuriuose X yra NR^2 , o R^2 yra vandenilis. Pirmiausia **11** formulės aminorai yra veikiami N-blokuota karbocikline rūgštimi, kurios formulė **13**, esant kopuliacijos agento,

gaunant N-blokuotą junginį, kurio formulė **14**. Tinkamais kopuliacijos agentais yra, bet jais neapsiribojama, vandenyje tirpūs karbodiimidai, halogenformiatai ir panašūs; tinkamiausi yra karbodiimidai, tokie kaip alkilkarbodiimidai, pavyzdžiui, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochloridas ir bazė.

3 schema

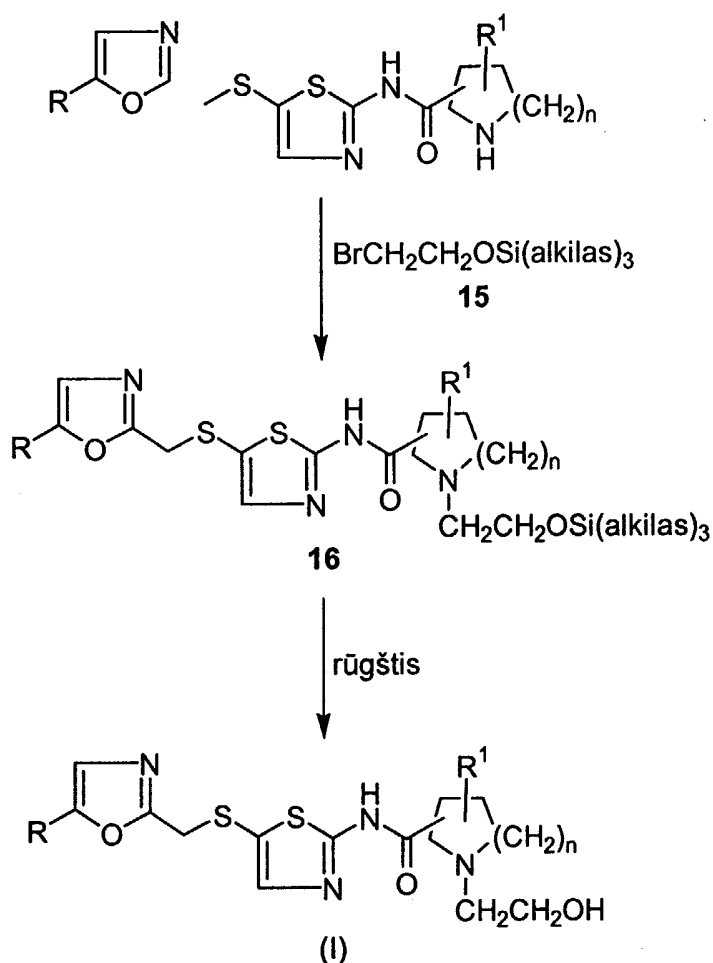


Aukščiau duotoje schemeje P yra azotą blokuojanti grupė (pavyzdžiui, Boc, Cbz, R₃Si ir t.t.). Kai funkcinė grupė yra vadinama "blokuota", tai reiškia, kad ši grupė yra modifikuotos formos, kad blokavimo vietoje būtų išvengiama nepageidaujamų reakcijų. Tinkamos blokuojančios grupės šiuose procesuose dalyvaujantiems junginiams bus randamos pagal specifikacijas, atsižvelgiant į patirties lygį ir iš standartinių vadovėlių, tokių kaip Greene, T.W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition (1999), kuris duodamas kaip literatūros šaltinis. Tinkamos azotą blokuojančios grupės yra Boc, Cbz, silicio dariniai; tinkamiausia yra Boc. Tinkamais tirpikliais yra angliavandeniliai, halogeninti angliavandeniliai, eteriai, esteriai, amidai ir t.t., arba jų mišiniai; tinkamiausi yra halogeninti angliavandeniliai, kaip antai dichlormetanas.

Toliau duodama 4 schema iliustruoja I formulės junginių sintezę, kuriose X yra NR^2 , o R^2 yra 2,3-dihidroksipropilas, veikiant I formulės junginį, kuriame X yra NR^2 , o R^2 yra vandenilis, gliceralehidu, esant redukuojančio agento, tokio kaip natrio triacetoksiborhidridas, ir alkoholio, tokio kaip metanolis.

Toliau duota 5 schema iliustruoja I formulės junginių sintezę, kuriuose X yra NR^2 , o R^2 yra 2-hidroksietilas, veikiant I formulės junginį, kuriame X yra NR^2 , o R^2 yra vandenilis, 2-(brometoksi)trialkilsilanu, kurio formulė **15**, gaunant tarpinį junginį **16** ir deblokuojant tarpinį junginį **16** rūgštimi, tokia kaip vandenilio fluoridas.

5 schema



Tinkamiausi I formulės junginiai yra tokie, kuriuose:

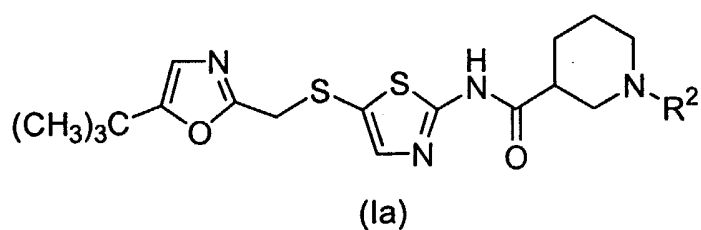
R yra alkilas;

R¹ yra vandenilis;

X yra NR² arba CHNR²R³; ir

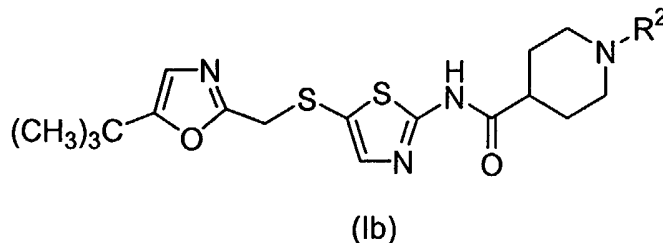
R² ir R³, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, pakaitų turintis alkilas arba cikloalkilas; o n yra 2.

Pirmoji šio išradimo tinkamesnių junginių grupė yra junginiai, kurių formulė Ia:



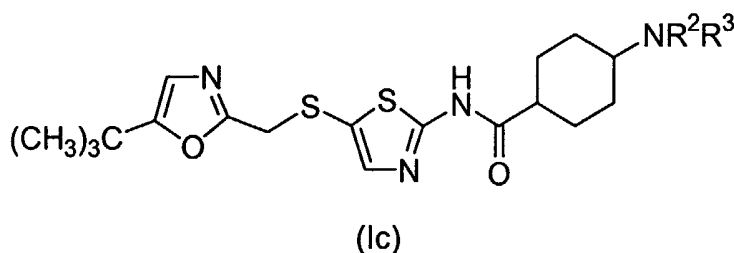
ir jų enantiomerai, diastereomerai, solvatai ir farmaciškai priimtinos druskos, kur R^2 yra vandenilis, alkilas, pakaitų turintis alkilas arba cikloalkilas.

Antroji šio išradimo tinkamesnių junginių grupė yra junginiai, kurių formulė Ib:



ir jų enantiomerai, diastereomerai, solvatai ir farmaciškai priimtinos druskos, kur R^2 yra vandenilis, alkilas, pakaitų turintis alkilas arba cikloalkilas.

Trečioji šio išradimo tinkamesnių junginių grupė yra junginiai, kurių formulė Ic:



ir jų enantiomerai, diastereomerai, solvatai ir farmaciškai priimtinos druskos, kur R^2 ir R^3 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, pakaitų turintis alkilas arba cikloalkilas.

Kitame įgyvendinimo variante I formulės junginiai apima, bet jais neapsiribojama, toliau duodamoje I lentelėje išvardintus junginius ir jų enantiomerus, diastereomerus, solvatus ir farmaciškai priimtinas druskas.

I lentelė: Šio išradimo junginiai

Pavadinimas	Struktūrinė formulė
N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamidas	
(±)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-piperidinkarboksamidas	

(±)-1-(2,3-dihidroksipropil)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamidas	
N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-1-(1-metiletil)-4-piperidinkarboksamidas	
1-ciklopropil-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamidas	
N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-1-(2-hidroksietil)-4-piperidinkarboksamidas	
(R)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-piperidinkarboksamidas	
(S)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-piperidinkarboksamidas	
cis-4-amino-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-cikloheksilkarboksamidas	
trans-4-amino-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-cikloheksilkarboksamidas	

Tinkamiausios aukščiau minėtų junginių druskos yra hidrochloridas, hidrobromidas, dihidrochloridas, sulfatas, trifluoracetatas, tartratas, fumaratas, sukcinatas, maleatas, citratas, metansulfonatas, bromatas ir jodatas arba jų mišiniai.

Šis išradimas taip pat apima būdus, paremtus šio išradimo junginių farmakologinėmis savybėmis. Šio išradimo junginiai turi farmakologinių savybių; konkrečiau, I formulės junginiai yra proteinkinazių, tokių kaip

ciklinams priklausančios kinazės (cdk), pvz. cdc2 (cdk1), cdk2, cdk3, cdk4, cdk5, cdk6, cdk7 ir cdk8, inhibitoriai. Taigi, išradimas apima šio išradimo junginių panaudojimą vėžio, uždegimo arba uždegiminės ligos, artrito, Alchaimerio ligos ir širdies ir kraujagyslių ligos gydymui, prevencijai ir/arba valdymui. Specifiniame įgyvendinimo variante išradimas taip pat apima šio išradimo junginių panaudojimą proliferacinių ligų arba jų simptomų gydymui, prevencijai ir/arba valdymui. Išradimas taip pat apima šio išradimo junginių panaudojimą vietinių ir sisteminių grybelinių infekcijų gydymui ir prevencijai.

Konkrečiau, I formulės junginiai tinka įvairioms vėžio rūšims gydyti, įskaitant (bet neapsiribojant) tokias:

- karcinomą, įskaitant šlapimo pūslės, krūties, tiesiosios žarnos, inkstų, kepenų, plaučių, kiaušidžių, kasos, skrandžio, kaklo, skydliaukės, prostatos ir odos;
- limfoidinės kilmės hematopoetinius auglius, įskaitant ūmiąją limfocitinę leukemiją, B-ląstelių limfomą ir Burkett'o limfomą;
- mieloidinės kilmės hematopoetinius auglius, įskaitant ūmiąją ir chronišką mielogenines leukemijas ir promielocitinę leukemiją;
- mezenchiminės kilmės auglius, įskaitant fibrosarkomą ir rabdomiosarkomą; ir
- kitus auglius, įskaitant melanomą, seminomą, teratokarcinomą, osteosarkomą, neuroblastomą ir gliomą.

Neapsiribojant konkrečia teorija, dėl pagrindinio cdk vaidmens ląstelių proliferacijoje aplanai inhibitoriai turėtų veikti kaip grįžtami citostatiniai agentai, kurie gali būti naudojami gydant bet kokį ligos procesą, pasižymintį nenormalia ląstelių proliferacija, pvz., neuro-fibromatozę, aterosklerozę, plaučių fibrozę, artritą, psoriazę, glomerulonefritą, restenozę po angioplazijos arba kraujagyslių chirurgijos, hipertrofinio rando susidarymą, uždegiminę žarnų ligą, transplanto atmetimą, angiogenezę ir endotoksinį šoką.

Išradimas taip pat apima šio išradimo junginių panaudojimą Alchaimerio ligai gydyti, kaip siūlo neseniai aprašyti duomenys, kad cdk5 dalyvauja tau baltymo fosforiliniame (*J. Biochem.*, 117, 741-749 (1995)).

Išradimas taip pat apima šio išradimo junginių, kaip kitų proteinkinazių, pvz., proteinkinazės C, her2, raf1, MEK1, MAP kinazės, EGF receptoriaus, PDGF receptoriaus, IGF receptoriaus, P13 kinazės, wee1 kinazės, Src, Ab1,

VEGF ir Ick, inhibitorių panaudojimą, ir tokiu būdu jie yra veiksmingi gydant ligas, susijusias su kitomis proteinkinazėmis.

Išradimas taip pat apima šio išradimo junginių panaudojimą apoptozei indukuoti arba inhibuoti – fiziologiniam ląstelių mirties procesui, labai svarbiam normaliam vystymuisi ir homeostazei. Apoptozės kelių pokyčiai duoda įnašą į įvairių žmogaus ligų patogenezę. I formulės junginiai, kaip apoptozės modulatoriai, bus tinkami gydant įvairias žmonių ligas su apoptozės nukrypimais, įskaitant vėžį (ypatingai, bet neapsiribojant, folikulinės limfomas, karcinomas su p53 mutacijomis, nuo hormonų priklausančius krūties auglius, prostatos ir kiaušidžių auglius ir priešvėžinius pažeidimus, tokius kaip paveldima adenominė polipozė), virusines infekcijas (įskaitant, bet neapsiribojant, herpeso virusą, raupų virusą, Epšteino-Baro virusą, Sindbis'o virusą ir adenovirusą), autoimunines ligas (įskaitant, bet neapsiribojant, sisteminę vilkligę, eritematozę, imuniškai tarpininkaujamą glomerulonefritą, reumatinį artritą, psoriazę, uždegimines žarnų ligas ir autoimuninį cukrinį diabetą), neurodegeneracinius sutrikimus (įskaitant, bet neapsiribojant, Alchaimerio ligą, su AIDS susijusią silpną protystę, Parkinsono ligą, amiotrofinę šoninę sklerozę, pigmentinį retinitą, nugaros raumenų atrofiją ir smegenėlių degeneraciją), AIDS, mielodisplazinius sindromus, hipoplazinę anemiją, su išeminiais pažeidimais susijusius miokardo infarktus, insulto ir reperfuzinius pažeidimus, aritmiją, aterosklerozę, toksinų arba alkoholio sukeltas kepenų ligas, hematologinius susirgimus (įskaitant, bet neapsiribojant, chronišką anemiją ir hipoplazinę anemiją), raumenų-skeleto sistemos degeneracines ligas (įskaitant, bet neapsiribojant, osteoporozę ir artritą), aspirinui jautrų rinosinusitą, cistinę fibrozę, išsėtinę sklerozę, inkstų ligas ir vėžinį skausmą.

Kitame įgyvendinimo variante šis išradimas apima cdk inhibavimo būdą ląstelėje. Konkrečiau, šis išradimas apima ligų, susijusių su cdk moduliacija, gydymą arba prevenciją, skiriant to reikalingam žinduoliui vieną arba daugiau šio išradimo junginių.

Išradimas apima žinduolių, ypač žmonių, gydymą.

Be to, šio išradimo junginiai gali būti naudojami gydant chemoterapijos sukeltą nuplikimą, chemoterapijos sukeltą trombocitopeniją, chemoterapijos sukeltą leukopeniją arba mukozitą. Gydant chemoterapijos sukeltą nuplikimą,

geriausia šio išradimo junginius naudoti vietiniu būdu vaisto formos, tokios kaip gelis, tirpalas, dispersija arba pasta, pavidalu.

Šio išradimo junginiai gali būti naudojami deriniuose (prieš gydymą, gydymo metu, po gydymo, įskaitant ciklinį skyrimą) su žinomais priešvėžiniais gydymo metodais, tokiais kaip radiacinė terapija, arba su citostatiniais ir citotoksinais agentais, įskaitant, bet neapsiribojant, mikrokanalėlius stabilizuojančiais agentais, mikrokanalėlius ardančiais agentais, alkilinančiais agentais, antimetabolitais, epidofilotoksinu, antineoplaziniu fermentu, topoizomerazės inhibitoriumi, prokarbazinu, mitoksantronu, platinos koordinaciniais kompleksais, biologinio atsako modifikatoriais, augimo inhibitoriais, hormoniniais/antihormoniniais terapiniais agentais, hematopoetiniais augimo faktoriais ir panašiais.

Priešvėžinių agentų, kurie gali būti naudojami derinyje su šio išradimo I formulės junginiais, klasėmis gali būti, bet jomis neapsiribojama, antraciklino klasės vaistai, vinca-vaistai, mitomicinai, bleomicinai, citotoksiniai nukleozidai, taksanai, epotilonai, diskodermolidai, pteridino klasės vaistai, diinenai, aromatazės inhibitoriai ir podofilotoksinais. Konkretūs tokių klasių nariai yra, pavyzdžiui, paklitakselis, docetakselis, 7-O-metiltiometilpaklitakselis (aprašytas U.S. 5,646,176), 3'-*tert*-butil-3'-*N-tert*-butiloksikarbonil-4-deacetil-3'-defenil-3'-*N*-debenzoil-4-O-metoksikarbonil-paklitakselis (aprašytas USSN 60/179,965, paduotoje 2000 m. vasario 3 d., kuri yra pridedama kaip literatūros šaltinis), paklitakselio C-4 metilkarbonatas (aprašytas WO 94/14787), epotilonas A, epotilonas B, epotilonas C, epotilonas D, dezoksiepotilonas A, dezoksiepotilonas B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8-10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas (aprašytas USSN 09/506481, paduotoje 2000 m. vasario 17 d, kuri yra pridedama kaip literatūros šaltinis), doksorubicinas, karminomicinas, daunorubicinas, aminopterinas, metotreksatas, metopterinas, dichlormetotreksatas, mitomicinas C, porfiromicinas, 5-fluoruracilas, 6-merkaptopurinas, gemcitabinas, citozino arabinozidas, podofilotoksinas arba podofilotoksino dariniai, tokie kaip etopozidas, etopozido fosfatas arba tenipozidas, melfalanas, vinblastinas, vinkristinas, leurozidinas, vindesinas, leurozinas ir panašūs. Kitais tinkamais

priešvėžiniais agentais, kurie gali būti naudojami deriniuose su šio išradimo junginiais, yra, bet jais neapsiribojama, estramustinas, cisplatina, karboplatina, ciklofosfamidai, bleomicinas, tamoksifenas, ifosamidas, melfalanas, heksametilmelaminas, tiotepa, citarabinas, idatreksatas, trimetreksatas, dakarbazinas, L-asparaginazė, kamptotecinas, CPT-11, topotekanas, ara-C, bikalutamidas, flutamidas, leuprolidas, piridobenzoindolo dariniai, interferonai, interleukinai ir panašūs. Be to, šio išradimo junginiai gali būti naudojami deriniuose su farnezilproteintransferazės inhibitoriais, tokiais kaip aprašyti U.S. 6,011,029; antiangiogeniniais agentais, tokiais kaip angiostatinas ir endostatinas; kinazės inhibitoriais, tokiais kaip her2 specifiniai antikūnai; ir p53 transaktyvacijos modulatoriais.

Jeigu sukomponuoti kaip apibrėžta dozė, tokiuose kombinuotuose produktuose šio išradimo junginių dozės yra žemiau nurodytose dozių ribose, o kito farmaciškai veiklaus agento dozės yra priimtose dozių ribose. I formulės junginiai gali būti vartojami vienas po kito bet kokia tvarka su žinomais priešvėžiniais arba citotoksinkiniais agentais, jeigu derinio vaisto forma netinka.

Šiame išradime taip pat yra pateikiamos farmacinės kompozicijos, į kurias įeina šio išradimo junginys ir farmaciškai priimtinas nešiklis. Reikia pažymėti, kad šio išradimo farmacinės kompozicijos kontekste, šio išradimo junginiai arba I formulės junginiai reiškia laisvą bazę, enantiomerus, diastereomerus, solvatus bei farmaciškai priimtinas druskas. Tokių farmaciškai priimtinių druskų pavyzdžiais yra, bet jomis neapsiribojama, hidrochloridas, dihidrochloridas, sulfatas, trifluoracetatas, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinys, tartratas, fumaratas, sukcinatas, maleatas, citratas, metansulfonatas, bromatas ir jodidas. Taip pat įeina druskos, sudarytos su kitomis organinėmis ir neorganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip hidroksimetansulfonrūgštis, acto rūgštis, benzensulfonrūgštis, toluensulfonrūgštis, ir įvairios kitos, pvz. nitratai, fosfatai, boratai, benzoatai, askorbatai, salicilatai ir panašios. Šios druskos apima racemines formas bei enantiomerus ir diastereomerus (tokios kaip pvz. D-tartratas ir L-tartratas). Be to, I formulės junginių farmaciškai priimtinos druskos gali būti sudarytos su šarminiais metalais, tokiais kaip natriis, kalis ir litis; žemės šarminiais metalais, tokiais kaip kalcis ir magnis; organinėmis bazėmis, tokiomis kaip

dicikloheksilaminas, tributilaminas, piridinais ir panašiomis; ir aminorūgštimis, tokiomis kaip argininas, lizinas ir panašios.

Į šio išradimo farmacinės kompozicijas gali įeiti dar ir vienas arba daugiau farmaciškai priimtinių nešiklių, pagalbinių medžiagų arba skiediklių, įskaitant, bet neapsiribojant, ingredientus, tokius kaip alūnas, stabilizatoriai, priešmikrobiniai agentai, buferiai, spalvą duodantys agentai, skonį suteikiantys agentai ir panašūs. Šio išradimo junginiai ir kompozicijos gali būti vartojamos peroraliniu arba parenteriniu būdu, įskaitant intraveninį, intraraumeninį, intraperitoninį, poodinį, rektalinį ir vietinį vartojimo būdus.

Peroraliniam vartojimui šio išradimo junginiai gali būti skiriami, pavyzdžiui, tablečių arba kapsulių forma arba kaip tirpalai arba suspensijos. Peroraliniam vartojimui skirtų tablečių atveju, paprastai naudojamais nešikliais yra laktozė ir kukurūzų krakmolos. Kai peroraliniam vartojimui yra naudojamos vandeninės suspensijos, paprastai yra pridedama emulsiklių ir/arba suspenduojančių agentų. Be to, į peroralines kompozicijas gali būti pridedama saldiklių ir/arba skonį suteikiančių medžiagų. Intraraumeniniam, intraperitoniniam, poodiniam ir intraveniniam vartojimui paprastai yra naudojami veikliojo ingrediento(-ų) sterilūs tirpalai, o tirpalo pH turi būti tinkamai sureguliuotas ir buferuotas. Intraveniniam naudojimui bendra ištirpintų medžiagų koncentracija turi būti kontroliuojama taip, kad gautas preparatas būtų izotoninis.

Šio išradimo junginių dienos dozės žmonėms paprastai nustato vaistą skiriantis gydytojas, pritaikydamas dozes pagal paciento amžių, masę, vartojimo būdą ir individualų paciento atsaką bei pagal paciento simptomų sunkumo laipsnį. Šio išradimo I formulės junginio tinkamiausia skirti žmonėms nuo maždaug 0,001 mg/kūno masės iki maždaug 100 mg/kg kūno masės per dieną, geriau nuo maždaug 0,01 mg/kūno masės iki maždaug 50 mg/kg kūno masės per dieną, o geriausia nuo maždaug 0,1 mg/kūno masės iki maždaug 20 mg/kg kūno masės per dieną.

cdc2/ciklino B1 kinazės testas

cdc2/ciklino B1 kinazės aktyvumas buvo nustatytas kontroliuojant ³²P įsiterpimą į histoną H1. Reakcijos mišinys susidėjo iš 50 ng bakuloviruso

ekspresuotos GST-cdc2, 75 ng bakuloviruso ekspresuoto GST-ciklino B1, 1 μ g histono H1 (Boehringer Mannheim), 0,2 μ Ci 32 P γ -ATP ir 25 μ M ATP kinazės buferyje (50 mM Tris, pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,5 mM DTT). Reakcijos mišinys buvo inkubuojamas 30 °C temperatūroje 30 minučių, po to reakcija stabdoma pridedant šaltos trichloracto rūgšties (TCA) iki galutinės 15 % koncentracijos ir laikoma ant ledo 20 minučių. Tada reakcijos mišinys supilamas ant GF/C vienfiltrų plokštelių (Packard), naudojant Packard Filtermate Universal surinktuvą, ir filtrų radioaktyvumas skaičiuojamas Packard TopCount 96-duobučių skysčių scintiliacijos skaitikliu (Marshak, D.R., Vanderberg, M.T., Bae, Y.S., Yu, I.J., *J. of Cellular Biochemistry*, 45, 391-400 (1991), čia duodamas kaip literatūros šaltinis).

cdc2/ciklino E kinazės testas

cdc2/ciklino E kinazės aktyvumas buvo nustatytas kontroliuojant 32 P įsiterpimą į retinoblastomos baltymą. Reakcijos mišinys susidėjo iš 2,5 ng bakuloviruso ekspresuoto GST-cdc2/ciklino E, 500 ng bakterijų produkuoto GST-retinoblastomos baltymo (aa 776-928), 0,2 μ Ci 32 P γ -ATP ir 25 μ M ATP kinazės buferyje (50 mM Hepes, pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 5 mM EGTA, 2 mM DTT). Reakcijos mišinys buvo inkubuojamas 30 °C temperatūroje 30 minučių, po to reakcija stabdoma pridedant šaltos trichloracto rūgšties (TCA) iki galutinės 15 % koncentracijos ir laikoma ant ledo 20 minučių. Tada reakcijos mišinys supilamas ant GF/C vienfiltrų plokštelių (Packard), naudojant Packard Filtermate Universal surinktuvą, ir filtrų radioaktyvumas skaičiuojamas Packard TopCount 96-duobučių skysčių scintiliacijos skaitikliu.

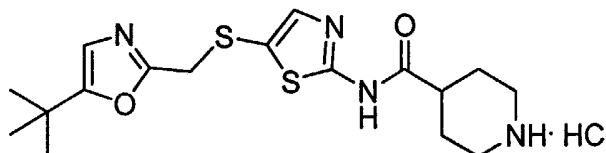
cdc4/ciklino D1 kinazės aktyvumas

cdc4/ciklino D1 kinazės aktyvumas buvo nustatytas kontroliuojant 32 P įsiterpimą į retinoblastomos baltymą. Reakcijos mišinys susidėjo iš 165 ng bakuloviruso ekspresuotos GST-cdc4, 282 ng bakterijų ekspresuoto S-tag ciklino D1, 500 ng bakterijų produkuoto GST-retinoblastomos baltymo (aa 776-928), 0,2 μ Ci 32 P γ -ATP ir 25 μ M ATP kinazės buferyje (50 mM Hepes,

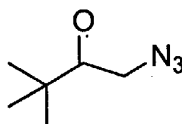
pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 5 mM EGTA, 2 mM DTT). Reakcijos mišinys buvo inkubuojamas 30 °C temperatūroje 1 valandą, po to reakcija stabdoma pridedant šaltos trichloracto rūgšties (TCA) iki galutinės 15 % koncentracijos ir laikoma ant ledo 20 minučių. Tada reakcijos mišinys supilamas ant GF/C vienfiltrų plokštelių (Packard), naudojant Packard Filtermate Universal surinktuvą, ir filtrų radioaktyvumas skaičiuojamas Packard TopCount 96-duobučių skysčių scintiliacijos skaitikliu (Coleman, K.G., Wautlet, B.S., Morissey, D., Mulheron, J.G., Sedman, S., Brinkley, P., Price, S., Webster, K.R. (1997), Identification of CDK4 Sequences involved in cyclin D, and p16 binding. *J. Biol. Chem.*, 272, 30:18869-18874, čia duodamas kaip literatūros šaltinis).

Norint palengvinti tolesnį išradimo supratimą, yra pateikiami toliau aprašomi pavyzdžiai pirmiausia konkretiems šio išradimo junginiams pailiustruoti. Neturi būti laikoma, kad šie pavyzdžiai apriboja išradimą; visą išradimo objektą nusako apibrėžtis.

1 pavyzdys: 5-[5-(t-Butil)-2-oksazolilmetiltio]-2-(azacikloalkanoil)-aminotiazolo hidrochlorido gavimas



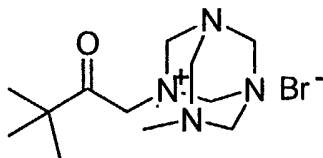
A. α-Azidopinakolono gavimas



α-Brompinakolonas (199,07 g, 1,1115 mol, 1 ekv.) sumaišomas su natrio azidu (93,9 g, 1,4444 mol, 1,3 ekv.) 1,785 l acetono. Gauta suspensija nufiltruojama ir perplaunama acetonu (3 x 150 ml). Sukoncentravus filtratą vakuumu, gaunama 154,3 g (98,4 %) norimo junginio. HPLC 83,85 % po 2,57 min. (Phenomenex Inc., Torrance, CA, 5 μm C18 kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90

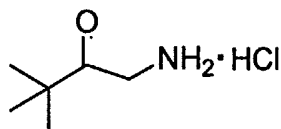
% vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui).

B. α -Heksametilentetraminpinakolino bromido gavimas



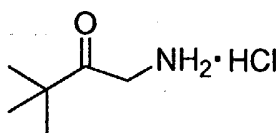
α -Brompinakolonas (179 g, 1 mol, 1 ekv.) sumaišomas su heksametilentetraminu (154,21 g, 1,1 mol, 1,1 ekv.) 2 l acetono, ir reakcijos mišinys maišomas N_2 atmosferoje kambario temperatūroje 26 valandas. Gauta suspensija nufiltruojama, ant filtro esanti medžiaga perplaunama eteriu (3 x 50 ml), ir išdžiovinus vakuumė 50 °C temperatūroje per naktį, gaunama 330 g (100 %) norimo junginio, turinčio 7 % heksametilentetramino. HPLC: sulaikymo laikas = 0,17 min (Phenomenex Inc., 5 μ m C18 kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui).

C. α -Aminopinakolono hidrochlorido gavimas



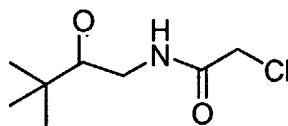
α -Azidopinakolonas (128,5 g, 0,911 mol) sumaišomas 4,2 l metanolio su 77,1 ml koncentruotos HCl ir 15,42 g 10 % Pd/C. Reakcijos mišinys maišomas vandenilio atmosferoje 1,5 valandos. Katalizatorius nufiltruojamas. Nudistiliavus trpiklį gaunama drėgna kieta medžiaga. Likęs vanduo aceotropiškai pašalinamas su izopropanoliu (2 x 500 ml). Pridedama tret.-butilmetilo esterio (300 ml) ir gauta suspensija maišoma, filtruojama, perplaunama t-butilmetilo esteriu (3 x 100 ml) ir išdžiovinus gaunama 131,0 g (95,5 %) norimo junginio.

D. α -Aminopinakolono hidrochlorido gavimas



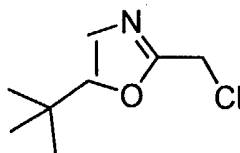
α -Heksametilentetraminpinakolino bromidas (400 g, 1,254 mol, 1 ekv.) sumaišomas 2 l etanolio su 12 N vandenine HCl (439 ml, 5,26 mol, 4,2 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 75 °C temperatūroje 1 valandą, po to paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros, gauta suspensija nufiltruojama, filtratas sukonzentruojamas vakuume ir pridedama izopropilo alkoholio. Tirpalas vėl nufiltruojamas. Pridėjus 1,2 l eterio, norima medžiaga išsodinama iš tirpalo. Medžiaga nufiltruojama, perplaunama eteriu (2 x 300 ml) ir išdžiovinus vakuume 50 °C temperatūroje per naktį, gaunama 184,1 g (97 %) norimo junginio.

E. α -N-(2-chloracetilamino)pinakolono gavimas



D dalies titulinis junginys (130,96 g, 0,8637 mol, 1 ekv.) ištirpinamas 3,025 l CH₂Cl₂ N₂ atmosferoje –5 °C temperatūroje. Pridedama trietilamino (301 ml, 2,16 mol, 2,5 ekv.), po to chloracetilo chlorido (75,7 ml, 0,450 mol, 1,1 ekv.) 175 ml CH₂Cl₂. Gauta suspensija maišoma -5 - -10 °C temperatūrų intervale 2 valandas. Įpilama vandens (1,575 l), po to 175 ml konc. HCl. Organinis sluoksnis plaunamas antrą kartą 1,75 l 10 % vandeninės HCl, po to 500 ml vandens. Organinis sluoksnis džiovinamas Na₂SO₄ ir sukonzentravus vakuume gaunama 155,26 g (93,8 %) norimo junginio. HPLC: sulaikymo laikas = 2,27 min (Phenomenex Inc., 5 μ m C18 kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui).

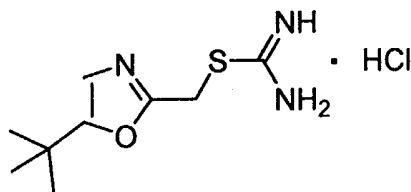
F. 5-(t-Butil)-2-oksazolimetilo chlorido gavimas



E dalies titulinis junginys (180,13 g, 0,9398 mol, 1 ekv.) sumaišomas su fosforo oksichloridu (262 ml, 2,8109 mol, 3 ekv.) N_2 atmosferoje. Reakcijos mišinys kaitinamas 105 °C temperatūroje 1 val., mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir skaldomas 1,3 kg ledo. Vandeninė fazė ekstrahuojama etilacetatu (1 l, po to 2 x 500 ml). Organiniai ekstraktai plaunami sočiu vandeniniu $NaHCO_3$ (4 x 1 l), kuris po to ekstrahuojamas keletą kartų etilacetatu. Organiniai sluoksniai sumaišomi, perplaunami sočiu vandeniniu $NaHCO_3$ (500 ml), po to sočiu vandeniniu $NaCl$ (300 ml), džiovinami $MgSO_4$, ir sukonzentravus vakuume gaunama ruda alyva. Ši negryna medžiaga distiliuojama giliame vakuume 100 °C temperatūroje ir gaunama 155,92 g (96 %) norimo junginio. HPLC: sulaikymo laikas = 3,62 min (Phenomenex Inc., 5 μ m C18 kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui).

Kitu atveju, E dalies titulinis junginys (10,0 g, 52,17 mmol, 1 ekv.) 50 ml tetrahidrofurano (THF) sumaišomas su (metoksikarbonilsulfanil)trietilamonio hidroksidu (Burgess'o reagentu, 105,70 mmol, 2,03 ekv., pagamintu *in situ* iš 9,2 ml chlorsulfonilizocianato, 4,4 ml metanolio ir 14,8 ml trietilamino 100 ml THF). Reakcijos mišinys šildomas 45 °C temperatūroje 1,5 val. Atšaldžius iki kambario temperatūros, reakcijos mišinys skaldomas vandeniu (50 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas ir plaunamas sočiu $NaHCO_3$ (2 x 50 ml) ir vandeniu (50 ml), džiovinamas $MgSO_4$ ir perleidžiamas per mažą silikagelio sluoksnėlį. Nugarinus tirpiklį, gaunama alyva, kuri ištirpinama 15 ml heptano ir 90 ml t-butilmetilo eterio mišinyje, po to plaunama 0,2 N HCl (2 x 25 ml), sočiu $NaCl$ tirpalu (25 ml) ir džiovinama ($MgSO_4$). Nufiltravus ir nugarinus tirpiklį, gaunama 10,9 g norimo junginio.

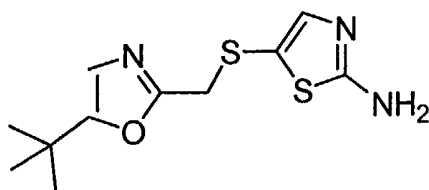
G. 5-(t-Butil)-2-oksazoliimetilo tiuronio hidrochlorido gavimas



F dalies titulinis junginys (1,77 g, 10,2 mmol, 1,02 ekv.) sumaišomas su tiokarbamidu (0,76 g, 9,98 mmol, 1 ekv.) N_2 atmosferoje 10 ml absoliutaus

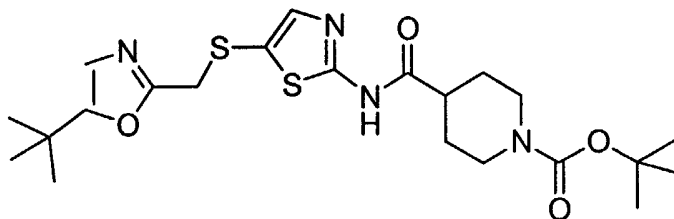
etanolio. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1,5 val. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir sukonzentruojamas vakuume. Trinant gautą negryną medžiagą su su t-butilmetilo eteriu, gaunama 2,32 g (93 %) norimo junginio. HPLC: sulaikymo laikas = 2,05 min (Phenomenex Inc., 5 μ m C18 kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui); ^1H BMR (d_6 -DMSO): δ 9,48 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 1,24 (s, 9H).

H. 5-[5-(t-Butil)-2-oksazolimetil]tio-2-aminotiazolo gavimas



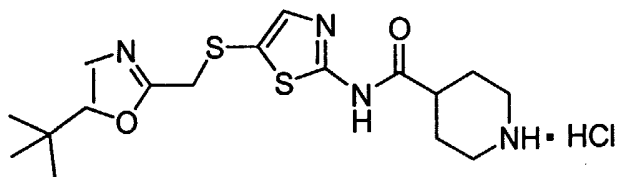
G dalies titulinis junginys (1,25 g, 5 mmol, 1 ekv.) sudedamas į NaOH (3,0 g, 75 mmol, 15 ekv.), vandens (10 ml), tolueno (10 ml) ir tetrabutilamonio sulfato (50 mg, 0,086 mmol, 0,017 ekv.) mišinį. Pridedama 5-brom-2-aminotiazolo hidrobromido (1,70 g, 5 mmol, 1 ekv.), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 14,5 val. Mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas du kartus etilacetatu, organiniai ekstraktai plaunami vandeniu (4 x 10 ml), džiovinami MgSO_4 ir sukonzentravus vakuume gaunama 1,1 g (82 %) norimo junginio. HPLC: 86,3 % esant sulaikymo laikui 2,75 min (Phenomenex Inc., 5 μ m C18 kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui); ^1H BMR (CDCl_3): δ 6,97 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,40 (pl.s, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,27 (s, 9H).

I. 5-[5-(t-Butil)-2-oksazolimetiltio]-2-[N-(t-butoksikarbonil)azacikloalkanoil]-aminotiazolo gavimas



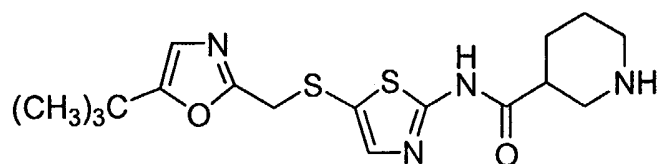
H dalies titulinis junginys (9,6 g, 35,6 mmol) ištirpinamas N,N-dimetilformamide (36 ml) ir CH_2Cl_2 (100 ml), į tirpalą pridedama 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido (13,8 g, 72 mmol, 2 ekv.), N-t-butoksikarbonil-azacikloalkano rūgšties (12,6 g, 55 mmol, 1,5 ekv.) ir 4-(dimetilamino)piridino (2 g, 16 mmol, 0,45 ekv.). Skaidrus reakcijos mišinys pradeda drumstis; jis maišomas kambario temperatūroje 3,5 val. Pridedama vandens (300 ml) ir etilacetato (200 ml), ir gautos nuosėdos nufiltruojamos. Filtratas ekstrahuojamas etilacetatu, organiniai ekstraktai džiovinami MgSO_4 ir sukonzentravus vakuume gaunama geltona kieta medžiaga, kuri sumaišoma su nufiltruotomis nuosėdomis. Ši kieta medžiaga virinama etanolio, acetono ir vandens mišinyje 20 min., nufiltruojama, perplaunama etanolio/vandens mišiniu ir išdžiovinus gaunama 16,6 g (97 %) norimo junginio.

J. 5-[5-(t-Butil)-2-oksazolimetiltio]-2-(azacikloalkanoil)aminotiazolo hidrochlorido gavimas

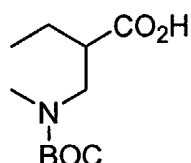


I dalies titulinis junginys (16,6 g) ištirpinamas 150 ml CH_2Cl_2 , įlašinama trifluoracto rūgšties (30 ml), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 valandas. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume, praskiedžiamas vandeniu (300 ml), atšaldomas ledu, pašarminamas natrio hidroksidu, susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama ir perkristalinus iš etanolio, vandens ir metanolio gaunama 11,2 g (83 %) norimo junginio, kuris yra geltona kieta medžiaga. Į 7 g šios medžiagos metanolyje pridėjus 18 ml 1N HCl, gali būti gaunamas baltas kietas hidrochloridas. MS: 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 100 % esant sulaikymo laikui 3,12 min (YMC S5 ODS kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui).

2 pavyzdys: (±)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metiltio]-2-tiazoliil]-3-piperidinkarboksamido gavimas

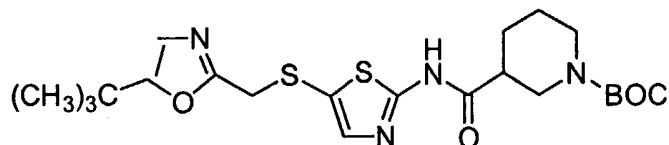


A. (±)-N-t-butoksikarbonilnipekoto rūgštis



Nipekoto rūgštis (1,3 g, 10 mmol, 1 ekv.) sumaišoma su 10 ml dioksano, 2 ml acetonitrilo, 10 ml vandens ir 10 ml 1N vandeninio NaOH (1 ekv.). Pridedama di-t-butildikarbonato (3,3 g, 15 mmol, 1,5 ekv.), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume organiniam tirpikliui pašalinti ir pridedama 10 % vandeninės citrinų rūgšties. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 100 ml). Organiniai ekstraktai džiovinami Na_2SO_4 , nufiltruojami per silikagelį ir sukonzentruojami vakuume. Negryna medžiaga perkristalinama iš etilacetato ir heksanų ir gaunama 2,2 g (96 %) (±)-N-t-butoksikarbonilnipekoto rūgšties, kuri yra balta kieta medžiaga.

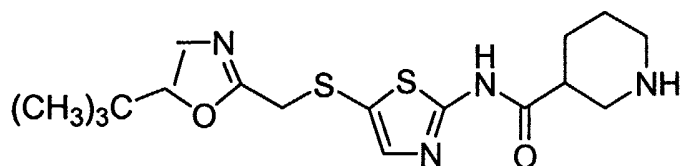
B. (±)-N-[5-[[[5-(1,1-Dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-(N-t-butoksikarbonil)-3-piperidinkarboksamidas



[2-amino-5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]tiazolo (270 mg, 1 mmol, 1 ekv.), N-t-butoksikarbonilnipekoto rūgšties (344 mg, 1,5 mmol, 1,5 ekv.), 4-(dimetilamino)piridino (61 mg, 0,5 mmol, 0,5 ekv.), N,N-dimetilformamido (1 ml) ir CH_2Cl_2 (6 ml) mišinį pridedama 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidroklorido (383 mg, 2 mmol, 2 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1,3 val. Pridedama

trietilamino (0,28 ml, 2 mmol, 2 ekv.), ir reakcijos mišinys maišomas 1 val. Dar pridedama N-t-butoksikarbonilnipekoto rūgšties (340 mg), trietilamino (0,28 ml) ir 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido (380 mg). Po 1 val. pokyčių nebestebėta. Vėl pridedama 4-(dimetilamino)piridino, N,N-dimetilformamido, trietilamino ir pradinės rūgšties, ir reakcijos mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Gautas juodas tirpalas praskiedžiamas sočiu vandeniniu NaHCO_3 ir ekstrahuojamas CH_2Cl_2 . Organiniai ekstraktai džiovinami, sukonzentruojami vakuume ir išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 50-100 % etilacetato heksanuose gradientu, gaunama 397 mg (83 %) ($\pm$)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-(N-t-butoksikarbonil)-3-piperidin-karboksamido, kuris yra geltona stiklo pavidalo medžiaga.

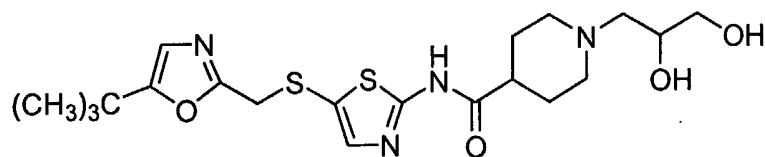
C. ($\pm$)-N-[5-[[[5-(1,1-Dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-3-piperidinkarboksamidas



($\pm$)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-(N-t-butoksikarbonil)-3-piperidinkarboksamidas (355 mg, 0,74 mmol, 1 ekv.) ištirpinamas 3 ml CH_2Cl_2 . Pridedama trifluoracto rūgšties (3 ml) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 min. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume ir neutralizuojamas sočiu vandeniniu NaHCO_3 . Gautas mišinys ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai ekstraktai džiovinami Na_2SO_4 , sukonzentruojami vakuume ir perkristalinus iš etilacetato gaunama 142 mg (50 %) ($\pm$)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-3-piperidinkarboksamido, kuris yra balta kieta medžiaga. MS: 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 100 % esant sulaikymo laikui 3,15 min (YMC S5 ODS kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui).

3 pavyzdys:

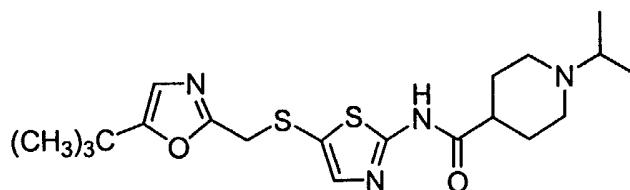
(±)-1-(2,3-Dihidroksipropil)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-4-piperidinkarboksamido gavimas



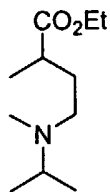
N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-4-piperidinkarboksamidas (66 mg, 0,17 mmol, 1 ekv.) sumaišomas su gliceraldehidu (69 mg, 0,77 mmol, 4,5 ekv.), natrio triacetoksiborhidridu (163 mg, 0,77 mmol, 4,5 ekv.) ir 1,2-dihloretanu (4 ml). Gauta suspensija maišoma kambario temperatūroje 4 val. [pilama metanolio (1 ml), reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį, sukonzentruojamas vakuume ir išgryninus preparatinės HPLC metodu gaunama 69 mg (59 %) (±)-1-(2,3-dihidroksipropil)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-4-piperidinkarboksamido, kuris yra balta kieta medžiaga. MS: 455 [M+H]⁺; HPLC: 100 % esant sulaikymo laikui 3,06 min (YMC S5 ODS kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui).

4 pavyzdys:

N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-1-(1-metiletil)-4-piperidinkarboksamido gavimas

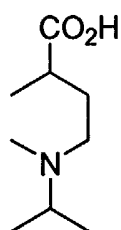


A. Etilo 1-(1-metiletil)-4-piperidinkarboksilatas



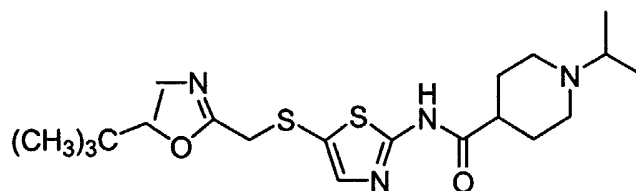
Etilo izonipekotatas (3,2 g, 20 mmol, 1 ekv.) sumaišomas su acetonu (5,8 g, 100 mmol, 5 ekv.), natrio triacetoksiborhidridu (10,5 g, 50 mmol, 2,5 ekv.) ir 1,2-dichloretanu (200 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 72 val. Pridedama sotaus vandeninio NaHCO_3 ir mišinys ekstrahuojamas CH_2Cl_2 . Organiniai ekstraktai džiovinami, nufiltruojami per silikagelio sluoksnelį ir sukonzentravus vakuume gaunama 3,72 g (93 %) etilo 1-(1-metiletil)-4-piperidinkarboksilato, kuris yra bespalvis skystis.

B. 1-(1-Metiletil)-4-piperidinkarboksirūgštis



Etilo 1-(1-metiletil)-4-piperidinkarboksilatas (3,6 g, 18 mmol, 1 ekv.) sumaišomas su bario hidroksido oktahidratu (10,4 g, 33 mmol, 1,8 ekv.) 70 ml vandens ir 44 ml etanolio mišinyje. Šis mišinys šildomas 60 °C temperatūroje 1,3 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume ir praskiedžiamas 70 ml vandens. Dalimis pridedama amonio karbonato (6,9 g, 87 mmol, 4,8 ekv.) ir reakcijos mišinys maišomas per naktį. Mišinys nufiltruojamas per diatomitą, sukonzentruojamas ir po liofilizavimo gaunama 3,1 g (100 %) 1-(1-metiletil)-4-piperidinkarboksirūgštis, kuri yra balta kieta medžiaga.

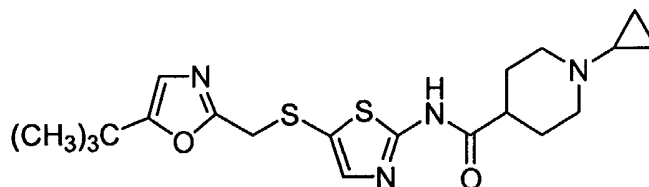
C. N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-1-(1-metiletil)-4-piperidinkarboksamidas



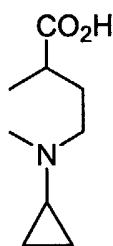
[2-amino-5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]tiazolo (0,7 g, 2,6 mmol, 1 ekv.), 1-(1-metiletil)-4-piperidinkarboksirūgštis (0,78 g, 3,9 mmol, 1,5 ekv.), 4-(dimetilamino)piridino (0,16 g, 1,3 mmol, 0,5 ekv.), N,N-dimetilformamido (2,6 ml) ir CH_2Cl_2 (7,8 ml) mišinį pridedama 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidroklorido (1,0 g, 5,2 mmol, 2 ekv.).

Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val., praskiedžiamas 30 ml vandens ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 70 ml). Organiniai ekstraktai džiovinami Na_2SO_4 , sukonzentruojami vakuume ir gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 5-10 % trietilamino etilacetate gradientu. Medžiagą perkristalinus iš etanolio ir vandens, gaunama 0,93 g (85 %) N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-1-(1-metiletil)-4-piperidinkarboksamido, kuris yra gelsva kieta medžiaga. MS: 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 100 % esant sulaikymo laikui 3,15 min (YMC S5 ODS kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui).

5 pavyzdys: 1-Ciklopropil-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-4-piperidinkarboksamido gavimas



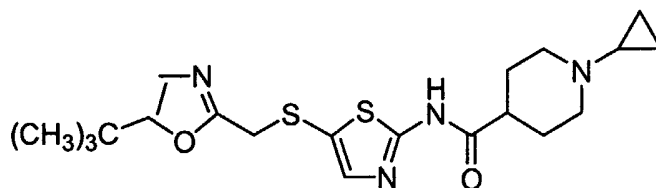
A. 1-Ciklopropil-4-piperidinkarboksirūgštis



Etilo izonipekotatas (1,57 g, 10 mmol, 1 ekv.) sumaišomas su ((1-etoksiciklopropil)oksi)trimetilsilanu (8,7 g, 50 mmol, 5 ekv.) 100 ml metanolio. Pridedama acto rūgšties (5,7 ml, 100 mmol, 10 ekv.) ir molekulinį tinklėlių. Palaikius 30 min. kambario temperatūroje, pridedama natrio triacetoksiborhidrido (2,5 g, 40 mmol, 4 ekv.), ir reakcijos mišinys šildomas 65 °C temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys atšaldomas ir pridedama Na_2CO_3 (20 g). Mišinys pamaišomas kambario temperatūroje 2 val. ir nufiltruojamas per diatomitą. Diatomitas perplaunamas metanolio. Filtratai sumaišomi, sukonzentruojami vakuume, praskiedžiama vandeniu ir

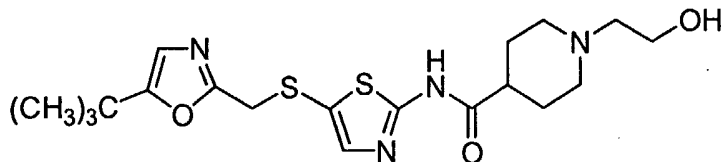
ekstrahuojama etilacetatu. Organiniai ekstraktai džiovinami, nufiltruojami per silikagelio sluoksnį, ir sukonzentravus vakuume gaunama 2,4 g bespalvio skysčio. Ši medžiaga sumaišoma su bario hidroksido oktahidratu (5,7 g, 18 mmol, 1,8 ekv.) 38 ml vandens ir 24 ml etanolio mišinyje. Šis mišinys šildomas 60 °C temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume ir praskiedžiamas 38 ml vandens. Dalimis pridedama amonio karbonato (3,8 g), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Mišinys nufiltruojamas per diatomitą, peplaunant vandeniu. Filtratas plaunamas etilacetatu. Sukonzentravus vandeninę fazę, gaunama 1,56 g (92 %) 1-ciklopropil-4-piperidinkarboksirūgšties, kuri yra higroskopinė kieta medžiaga.

B. 1-Ciklopropil-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-4-piperidinkarboksamidas

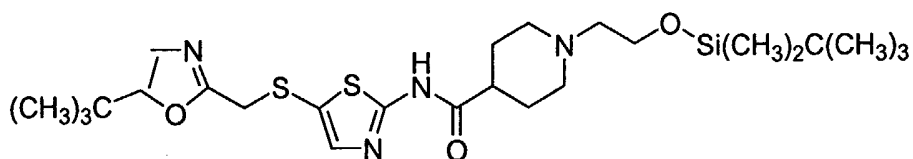


[2-amino-5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]tiazolo (0,7 g, 2,6 mmol, 1 ekv.), 1-ciklopropil-4-piperidinkarboksirūgšties (0,77 g, 3,9 mmol, 1,5 ekv.), 4-(dimetilamino)piridino (0,16 g, 1,3 mmol, 0,5 ekv.), N,N-dimetilformamido (2,6 ml) ir CH₂Cl₂ (7,8 ml) mišinį pridedama 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido (1,0 g, 5,2 mmol, 2 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val., praskiedžiamas vandeniu (30 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 70 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu natrio sulfatu, sukonzentruojami vakuume ir gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 0-10 % trietilamino etilacetate gradientu. Medžiagą perkristalinus iš etilacetato ir heksanų, gaunama 0,7 g (65 %) 1-ciklopropil-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-4-piperidinkarboksamido, kuris yra balti kristalai. MS: 421 [M+H]⁺; HPLC: 100 % esant sulaikymo laikui 3,13 min (YMC S5 ODS kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui).

6 pavyzdys: **N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-1-(2-hidroksietil)-4-piperidinkarboksamido gavimas**

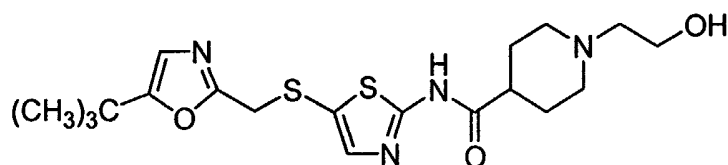


A. N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-1-(2-dimetil-t-butilsililoksietil)-4-piperidinkarboksamidas



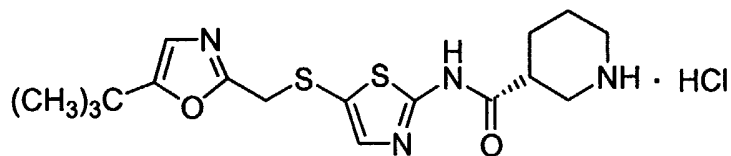
N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidin-karboksamidas (1,4 g, 3,68 mmol, 1 ekv.) ištirpinamas 30 ml N,N-dimetilformamido ir 100 ml tetrahidrofurano. Pridedama 2-(brometoksi)-t-butildimetilsilano (0,79 ml, 3,68 mmol, 1 ekv.) ir NaHCO₃, ir reakcijos mišinys maišomas 50 °C temperatūroje 23 val. Vėl pridedama 2-(brometoksi)-t-butildimetilsilano (0,9 ml), reakcijos mišinys maišomas 50 °C temperatūroje 22 val, atvėsinaamas, sukonzentruojamas vakuume ir praskiedžiamas vandeniu (25 ml). Gautas vandeninis mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (500 ml). Organinis ekstraktas džiovinamas Na₂SO₄, sukonzentruojamas vakuume ir išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 0-5 % trietilamino acetate gradientu, gaunama 1,7 g (84 %) N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-1-(2-dimetil-t-butilsililoksietil)-4-piperidin-karboksamido, kuris yra geltona kieta medžiaga. MS: 539 [M+H]⁺; HPLC: 98 % esant sulaikymo laikui 4,01 min (YMC S5 ODS kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui).

B. N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-1-(2-hidroksietil)-4-piperidinkarboksamidas

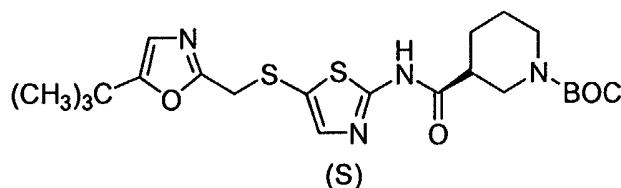
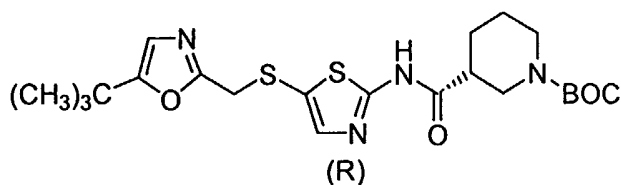


N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-1-(2-dimetil-t-butilsililoksietil)-4-piperidinkarboksamidas (1,45 g, 2,7 mmol, 1 ekv.) ištirpinamas 100 ml acetonitrilo ir sumaišomas su vandenine HF (48 % vandenyje, 2,5 ml). Reakcijos mišinys maišomas 4 val. kambario temperatūroje. Vėl pridedama 2,5 ml vandeninės HF ir reakcijos mišinys maišomas per naktį. Pridedama etilacetato (100 ml) ir sotaus vandeninio NaHCO_3 (50 ml). Dar pridedama kieto NaHCO_3 , kad mišinys pasidarytų šarminis. Šis mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 50 ml). Organiniai ekstraktai džiovinami Na_2SO_4 , nufiltruojami per silikagelio sluoksnį ir sukonzentruojami vakuume. Gauta balta kieta medžiaga perkristalinama iš etanolio ir vandens ir gaunama 1,6 g (59 %) N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-1-(2-hidroksietil)-4-piperidinkarboksamido, kuris yra balta kieta medžiaga. MS: 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 100 % esant sulaikymo laikui 3,05 min (YMC S5 ODS kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui).

7 pavyzdys: (R)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-piperidinkarboksamido hidrochlorido gavimas

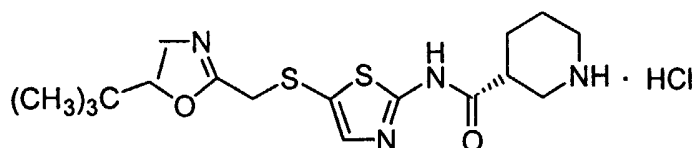


A. (R)- ir (S)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-(N-t-butoksikarbonil)-3-piperidinkarboksamidas



[2-amino-5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]tiazolo (2,7 g, 10 mmol, 1 ekv.), N-t-butoksikarbonilnipekoto rūgšties (3,4 g, 1,5 mmol, 1,5 ekv.), N,N-dimetilformamido (10 ml) ir CH_2Cl_2 (7,8 ml) mišinį pridedama 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido (3,8 g, 20 mmol, 2 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val. Gautas juodas tirpalas sukcentruojamas vakuume, praskiedžiamas vandeniu (90 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (100 ml, po to 2 x 75 ml). Organiniai ekstraktai džiovinami Na_2CO_3 , sukcentruojami vakuume ir gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuuojant 50-100 % etilacetato heksanuose gradientu; gaunama 3,8 g (79 %) geltonos kieto medžiagos. Enantiomerai atskiriami panaudojant chiralinę HPLC (Chiral Pak AD 5 x 50 cm, 20 μ : eliuentas 10 % (0,1 % etilamino izopropanolyje) heksanuose; 45 ml/min, detektuojama esant 254 nm bangos ilgiui, įkrova 300 mg 5-se ml izopropanolio) ir gaunamas kiekvienas optiškai grynas izomeras: 1,65 g R izomero ir 1,65 g S izomero.

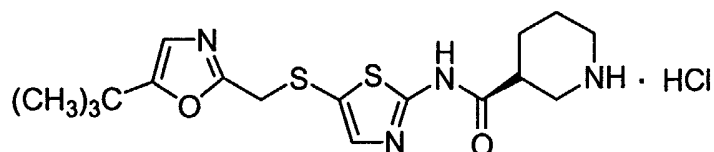
B. (R)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-piperidinkarboksamido hidrochloridas



A dalies (R) izomeras (1,65 g, 3,43 mmol, 1 ekv.) ištirpinamas 10 ml CH_2Cl_2 . Pridedama trifluoracto rūgšties (6 ml) ir mišinys maišomas kambario

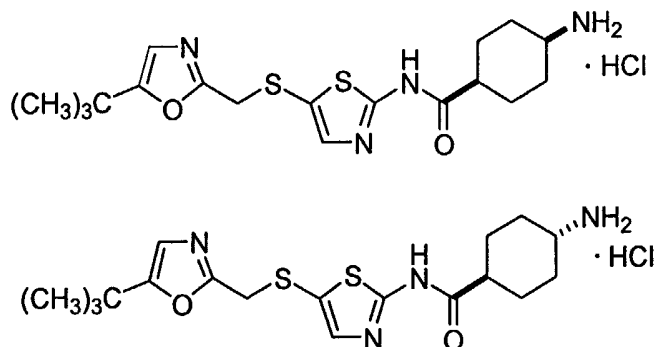
temperatūroje keletą valandų. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume ir neutralizuojamas sočiu vandeniniu NaHCO_3 . Gautas mišinys maišomas su etilacetatu 1 val. Organiniai ekstraktai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentravus vakuume gaunama gelsva kieta medžiaga. Ši kieta medžiaga ištirpinama metanolyje ir pridedamas 1 ekv. 1N vandeninės HCl . Gautas tirpalas liofilizuojamas ir gaunama 1 g (77 %) (R)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-piperidinkarboksamido hidrochlorido, kuris yra geltona kieta medžiaga. MS: 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 100 % esant sulaikymo laikui 3,14 min (YMC S5 ODS kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui).

8 pavyzdys: (S)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-piperidinkarboksamido hidrochlorido gavimas

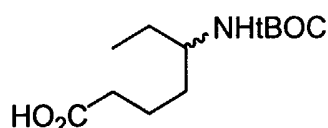


7 pavyzdžio A dalies (S) izomeras (1,65 g, 3,43 mmol, 1 ekv.) ištirpinamas 10 ml CH_2Cl_2 . Pridedama trifluoracto rūgšties (6 ml) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje keletą valandų. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume ir neutralizuojamas sočiu vandeniniu NaHCO_3 . Gautas mišinys maišomas su etilacetatu 1 val. Organiniai ekstraktai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentravus vakuume gaunama gelsva kieta medžiaga. Ši kieta medžiaga ištirpinama metanolyje ir pridedamas 1 ekv. 1N vandeninės HCl . Gautas tirpalas liofilizuojamas ir gaunama 0,918 g (70 %) (S)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-piperidinkarboksamido hidrochlorido, kuris yra geltona kieta medžiaga. MS: 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 100 % esant sulaikymo laikui 3,15 min (YMC S5 ODS kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui).

9 pavyzdys: ***cis*-4-Amino-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-cikloheksilkarboksamido hidrochlorido ir *trans*-4-amino-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-cikloheksilkarboksamido hidrochlorido gavimas**

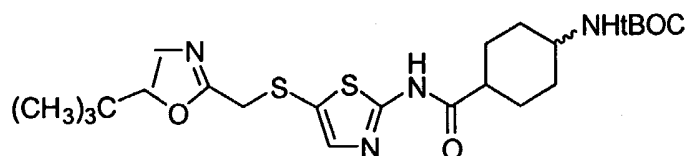


A. 4-(t-Butoksikarbonilamino)cikloheksankarboksirūgštis



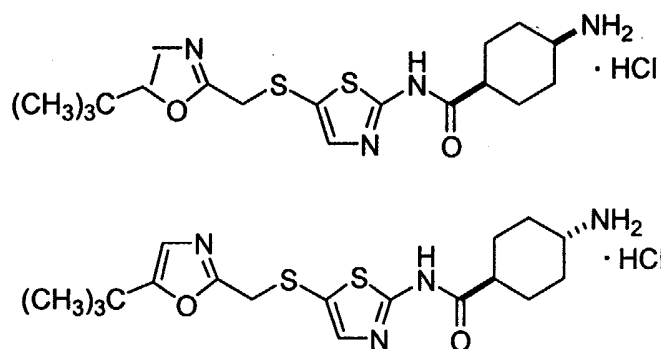
[2,86 g (20 mmol) 4-aminocikloheksankarboksirūgšties tirpalą 40 ml 0,5 M vandeninio NaOH, 20 ml dioksano ir 4 ml acetonitrilo kambario temperatūroje pridedama 6,5 g (30 mmol) tBoc anhidrido. Po 20 val. įpilama 100 ml etilacetato ir 100 ml 10 % citrinų rūgšties vandeninio tirpalo. Susidaręs vandeninis sluoksnis atskiriamas ir ekstrahuojamas trimis etilacetato 50 ml porcijomis. Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (natrio sulfatu) ir sukonzentravus vakuume gaunama 6,0 g (125 %) negrynos 4-(t-butoksikarbonilamino)cikloheksankarboksirūgšties, kuri yra bespalvė alyva, sukietėjanti stovint.

B. 4-(t-Butoksikarbonilamino)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]cikloheksilkarboksamidas



[5 g negrynintos 4-(t-butoksikarbonilamino)cikloheksankarboksirūgšties ir 3,50 g (13 mmol) 2-amino-5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]tiazolo tirpalą 13 ml N,N-dimetilformamido ir 36 ml metileno chlorido kambario temperatūroje pridedama 5,0 g (26 mmol) 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochlorido. Reakcijos mišinys maišomas per naktį ir praskiedžiamas 100 ml vandens. Vandeninis sluoksnis atskiriamas ir ekstrahuojamas dviem 150 ml etilacetato porcijomis. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (natrio sulfatu) ir nufiltruojami per silikagelio sluoksnelį. Sukoncentravus filtratą vakuume, gaunama oranžinė kieta medžiaga. Ši negryna medžiaga perkristalinama (iš 95 % etanolio) ir gaunamas 4-(t-butoksikarbonilamino)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]cikloheksilkarboksamidas, kuris yra geltona kieta medžiaga. Pokristalizaciniai tirpalai taip pat sukonzentruojami vakuume ir gaunama dar 4-(t-butoksikarbonilamino)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]cikloheksilkarboksamido, kuris yra ruda kieta medžiaga.

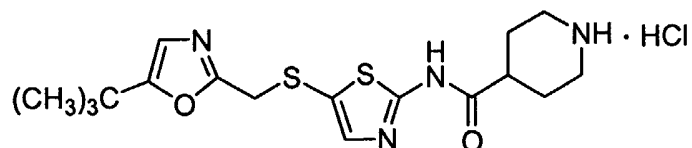
C. cis-4-Amino-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-cikloheksilkarboksamido hidrochloridas ir trans-4-amino-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-cikloheksilkarboksamido hidrochloridas



[4-(t-butoksikarbonilamino)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]cikloheksilkarboksamido (gauto iš B dalies pokristalizacinių tirpalų) suspensiją 15 ml metileno chlorido kambario temperatūroje pridedama 5 ml trifluoracto rūgšties. Reakcijos mišinys maišomas 2 val. kambario temperatūroje, po to sukonzentruojamas vakuume pašalinant lakias medžiagas. Liekana praskiedžiama vandeniu, pašarminama vandeniniu

NaOH tirpalu, po to gautas vandeninis tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (natrio sulfatu) ir gaunamas negrynas cis/trans produktas. Ši negryna medžiaga gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (Merck silikagelis, 25x3 cm, 1:9 izopropilaminas/etilacetatas, po to 1:2:7 metanolis/izopropilaminas/etilacetatas) ir gaunama 0,74 g cis izomero, kuris yra geltona kieta medžiaga, ir 0,50 g trans izomero, kuris yra ruda kieta medžiaga. Cis izomeras ištirpinamas metanolyje, po to pridedama 0,34 ml 5N vandeninės HCl. Tirpalas sukonzentruojamas vakuume, plaunamas eteriu, praskiedžiamas vandeniu ir po liofilizavimo gaunama 0,80 g *cis*-4-amino-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-3-cikloheksilkarboksamido hidrochlorido, kuris yra geltona kieta medžiaga. MS: 395 [M+H]⁺; HPLC-HI: 98 % esant sulaikymo laikui 3,17 min (YMC S5 ODS kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui). Trans izomeras ištirpinamas metanolyje, po to pridedama 0,24 ml 5N vandeninės HCl. Tirpalas sukonzentruojamas vakuume, plaunamas eteriu, praskiedžiamas vandeniu ir po liofilizavimo gaunama 0,54 g trans-4-amino-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-3-cikloheksilkarboksamido hidrochlorido, kuris yra oranžinė kieta medžiaga. MS: 395 [M+H]⁺; HPLC-HI: 96 % esant sulaikymo laikui 3,22 min (YMC S5 ODS kolonėlė 4,6 x 50 mm, 10-90 % vandeninis metanolis, turintis 0,2 % fosfato rūgšties, per 4 minutes, 4 ml/min., kontroliuojama esant 220 nm bangos ilgiui).

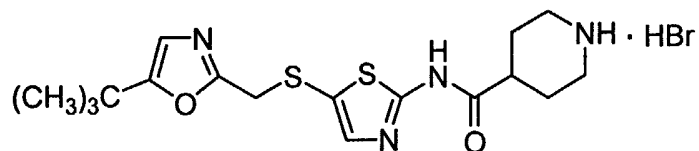
10 pavyzdys: N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-4-piperidinkarboksamido monohidrochloridas



Į 40 ml absoliutaus EtOH tirpalą, atšaldytą ledo vonioje, įlašinama acetilo chlorido (0,28 ml, 3,9 mmol). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišant per 30 minučių pridedama N-[5-[[[5-(1,1-

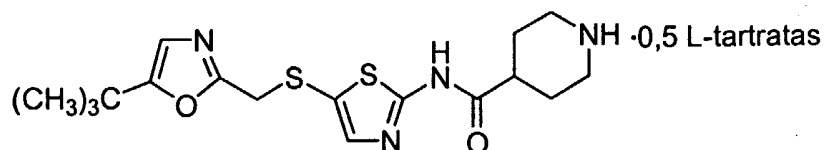
dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido (1,50 g, 3,94 mmol, 1 ekv.); susidaro tiršta suspensija. Pilama vandens tol, kol pasidaro homogeninis tirpalas (~ 4 ml), po to sukonzentravus vakuume gaunama negryna gelsva kieta medžiaga. Ši negryna medžiaga perkristalinama (iš vandeninio EtOH) ir gaunamas norimas junginys (70 %), kuris yra balta kieta medžiaga; lyd. temp. 256-258°. Analizė: apskaičiuota pagal $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2 \cdot HCl$: C 48,96; H 6,04; N 13,14; S 15,38; Cl 8,50; rasta: C 48,69; H 5,99; N 13,24; S 15,27; Cl 8,31.

11 pavyzdys: N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido monohidrobromidas



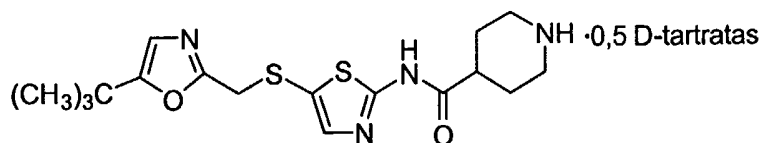
[1M HBr tirpalą EtOH (0,5 ml) pridedama N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido (190 mg, 0,5 mmol, 1 ekv.), po to šaldoma iki -40 °C per naktį. Susidariusi kieta medžiaga nusiuriama per Büchnerio piltuvą, perplaunama absoliučiu EtOH ir po to džiovinama vakuume 100 °C temperatūroje. Gaunamas norimas junginys (72 %), kuriis yra balti milteliai; lyd. temp.: 235-237 °C. Analizė: apskaičiuota pagal $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2 \cdot HBr$: C 44,24; H 5,46; N 12,14; S 13,89; Br 17,31; rasta: C 44,16; H 5,40; N 12,12; S 13,91; Br 17,70.

12 pavyzdys: N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido 0,5-L-vyno rūgšties druska



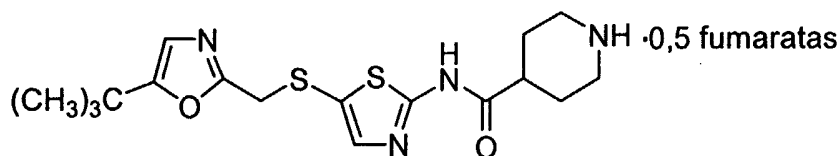
Į šiltą N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido (1,75 g, 4,6 mmol) tirpalą absoliučiam EtOH (70 ml) supilamas L-vyno rūgštis (345 mg, 2,3 mmol, 0,5 ekv.) tirpalas absoliučiam EtOH (5 ml). Po kelių minučių pradeda kristi nuosėdos. Mišinys paliekamas stovėti 4 val. kambario temperatūroje, po to kieta medžiaga nusiurbama per Biuchnerio piltuvą, perplaunama absoliučiu EtOH ir išdžiovinus vakuume 85 °C temperatūroje 24 val. gaunamas norimas junginys (94 %), kuris yra gelsvi kristalai; lyd. temp.: 234-236 °C. Analizė: apskaičiuota pagal $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2$ · 0,5 L-vyno rūgštis: C 50,09; H 5,97; N 12,29; S 14,07; rasta: C 49,85; H 5,90; N 12,12; S 13,75.

13 pavyzdys: N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido 0,5-D-vyno rūgštis druska



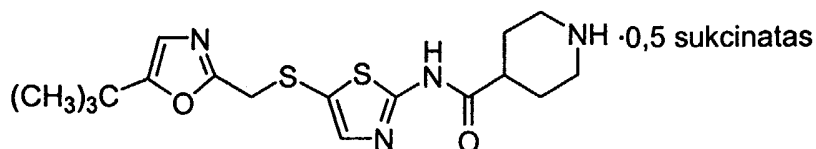
Į šiltą N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido (1,00 g, 2,63 mmol) tirpalą absoliučiam EtOH (40 ml) supilamas D-vyno rūgštis (198 mg, 1,32 mmol, 0,5 ekv.) tirpalas absoliučiam EtOH (4 ml). Po kelių minučių pradeda kristi nuosėdos. Mišinys paliekamas stovėti 18 val. kambario temperatūroje, po to kieta medžiaga nusiurbama per Biuchnerio piltuvą, perplaunama absoliučiu EtOH ir išdžiovinus vakuume 65 °C temperatūroje 6 val. gaunamas norimas junginys (73 %), kuris yra balta kristalinė medžiaga; lyd. temp.: 232-233 °C. Analizė: apskaičiuota pagal $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2$ · 0,5 D-vyno rūgštis: C 50,09; H 5,97; N 12,29; S 14,07; rasta: C 49,75; H 5,81; N 12,04; S 13,37.

14 pavyzdys: N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido 0,5-fumaro rūgšties druska



[šiltą N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido (1,75 g, 4,6 mmol) tirpalą absoliučiam EtOH (100 ml) supilamas fumaro rūgšties (276 mg, 2,3 mmol, 0,5 ekv.) tirpalas absoliučiam EtOH (5 ml). Po 10 minučių pradeda kristi nuosėdos. Mišinys paliekamas stovėti 2 val. kambario temperatūroje, po to 16 val. 5 °C temperatūroje. Susidariusios kietos nuosėdos nusiurbiamos per Büchnerio piltuvą, perplaunamos absoliučiu EtOH ir išdžiovinus vakuumu 65 °C temperatūroje 24 val. gaunamas norimas junginys (84 %), kuris yra balta kristalinė medžiaga; lyd. temp.: 206-207 °C. Analizė: apskaičiuota pagal $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2$ · 0,5 fumaro rūgštis: C 52,04; H 5,98; N 12,77; S 14,62; rasta: C 51,74; H 5,76; N 12,57; S 14,19. Perkristalinus (iš 95 % vandeninio EtOH), gaunamas norimas junginys, turintis 1 mol EtOH (83 %), kuris yra dideli bespalviai kristalai; lyd. temp.: 212-214 °C. Analizė: apskaičiuota pagal $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2$ · 0,5 fumaro rūgštis · EtOH: C 52,05; H 6,66; N 11,56; S 13,23; rasta: C 52,03; H 6,06; N 11,50; S 12,99.

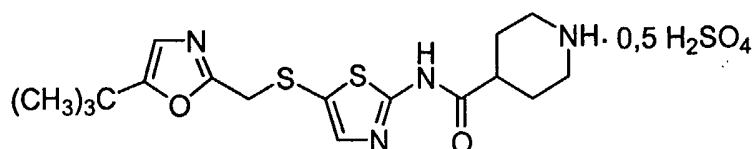
15 pavyzdys: N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido 0,5-gintaro rūgšties druska



[šiltą N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido (50 mg, 0,13 mmol) tirpalą absoliučiam EtOH (2 ml) supilamas gintaro rūgšties (7,7 mg, 0,065 mmol, 0,5 ekv.) tirpalas

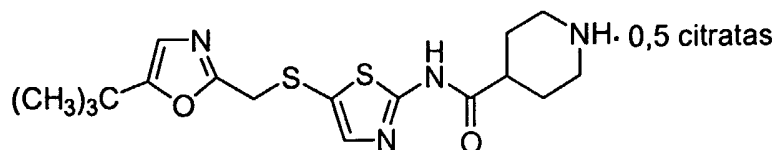
absoliučiam EtOH (0,25 ml). Po 10 minučių pradeda kristi nuosėdos. Mišinys paliekamas stovėti 1 val. kambario temperatūroje, po to nuosėdos nusiurbiamos per Biuchnerio piltuvą, perplaunamos absoliučiu EtOH ir išdžiovinus vakuume 100 °C temperatūroje 24 val. gaunamas norimas junginys (70 %), kuris yra balta kieta medžiaga; lyd. temp.: 190-192 °C. Analizė: apskaičiuota pagal $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2 \cdot 0,5$ gintaro rūgšties $\cdot 0,46 H_2O$: C 50,96; H 6,28; N 12,51; S 14,32; rasta: C 50,96; H 6,20; N 12,49; S 14,23.

16 pavyzdys: N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido 0,5-sulfato rūgšties druska



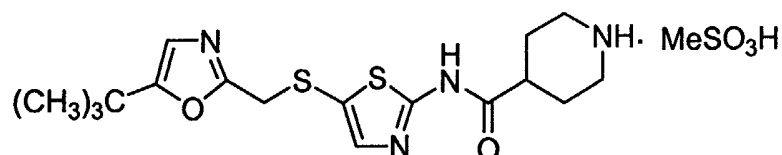
[šiltą N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido (50 mg, 0,13 mmol) tirpalą absoliučiam EtOH (2 ml) supilamas 1M vandeninis sulfato rūgšties tirpalas (0,065 ml, 0,065 mmol, 0,5 ekv.). Beveik tuoj pat pradeda kristi nuosėdos. Mišinys atšaldomas iki 5 °C ir palaikomas 2 val., po to nuosėdos nusiurbiamos per Biuchnerio piltuvą, perplaunamos absoliučiu EtOH ir išdžiovinus vakuume 100 °C temperatūroje 24 val. gaunamas norimas junginys (79 %), kuris yra balta kieta medžiaga; lyd. temp.: 256-258 °C. Analizė: apskaičiuota pagal $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2 \cdot 0,5 H_2SO_4 \cdot 0,68 H_2O$: C 46,22; H 6,01; N 12,68; S 18,14; rasta: C 46,21; H 5,95; N 12,71; S 18,23.

17 pavyzdys: N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido 0,5-citrinų rūgšties druska



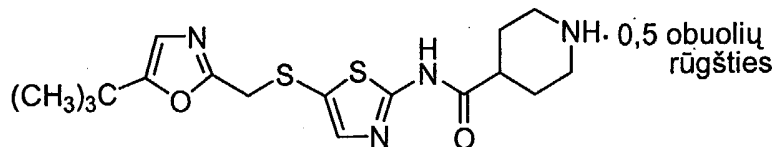
Į šiltą N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido (50 mg, 0,13 mmol) tirpalą absoliučiam EtOH (2 ml) supilamas citrinų rūgštis (8,3 mg, 0,043 mmol, 0,33 ekv.) tirpalas. Šis tirpalas atšaldomas iki 5 °C, palaikomas 18 val., susidariusios nuosėdos nusiurbiamos per Biuchnerio piltuvą, perplaunamos absoliučiu EtOH, ir išdžiovinus vakuume 100 °C temperatūroje 24 val. gaunamas norimas junginys (68 %), kuris yra balta kieta medžiaga; lyd. temp.: 214-216 °C. Analizė: apskaičiuota pagal $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2 \cdot 0,5$ citrinų rūgštis $\cdot 0,10$ H_2O : C 50,21; H 5,94; N 11,71; S 13,40; rasta: C 50,21; H 6,01; N 11,83; S 13,44.

18 pavyzdys: N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido metansulfonrūgšties druska



Į N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido (100 mg, 0,26 mmol) suspensiją izopropilo alkoholyje (0,75 ml) pridedama metansulfonrūgštis (0,017 ml, 0,26 mmol, 1 ekv.). Ši suspensija šildoma 70 °C temperatūroje ir gaunamas skaidrus tirpalas, į kurį pridedama metil-t-butilo eterio (1,5 ml). Per 15 minučių susidaro nuosėdos. Gautas mišinys maišomas 55 °C temperatūroje 2 val., po to kambario temperatūroje 14 valandų. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, ir išdžiovinus vakuume 50 °C temperatūroje 14 val. gaunamas norimas junginys (85 %), kuris yra bespalviai milteliai; lyd. temp.: 105 °C. Analizė: apskaičiuota pagal $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2 \cdot MSR \cdot H_2O$: C 43,70; H 6,11; N 11,32; S 19,44; rasta: C 43,53; H 6,14; N 11,15; S 19,15.

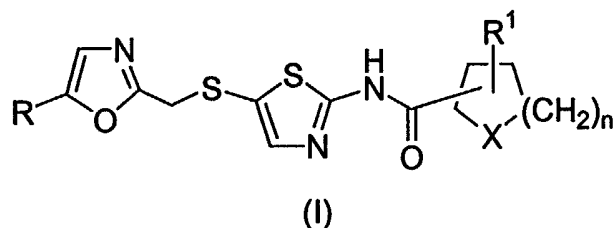
19 pavyzdys: N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamido 0,5-D,L-obuolių rūgšties druska



l N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidin-karboksamido (100 mg, 0,26 mmol) tirpalą izopropilo alkoholyje (0,80 ml) 70 °C temperatūroje lėtai supilamas D,L-obuolių rūgšties (35 mg, 0,13 mmol, 0,5 ekv.) tirpalas izopropilo alkoholyje (0,3 ml). Tuo pat susidaro nuosėdos. Gautas mišinys maišomas 50 °C temperatūroje 2 val., po to kambario temperatūroje 14 valandų. Nuosėdos nufiltruojamos, ir išdžiovinus vakuume 50 °C temperatūroje 14 val. gaunamas norimas junginys (75 %), kuris yra bespalviai milteliai; lyd. temp.: 216 °C. Analizė: apskaičiuota pagal $C_{17}H_{24}N_4O_2S_2 \cdot 0,5 C_4H_6O_5 \cdot H_2O$: C 50,98; H 6,08; N 12,51; S 14,32; rasta: C 50,55; H 6,17; N 12,29; S 14,05.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė I:



jo enantiomerai, diastereomerai ir farmaciškai priimtinos druskos, kuriuose

R yra alkilas;

R¹ yra vandenilis arba alkilas;

X yra NR² arba CHNR²R³;

R² ir R³, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, pakaitų turintis alkilas, cikloalkilas arba pakaitų turintis cikloalkilas; ir
n yra 0, 1, 2 arba 3.

2. Junginys pagal 1 punktą, kuriame:

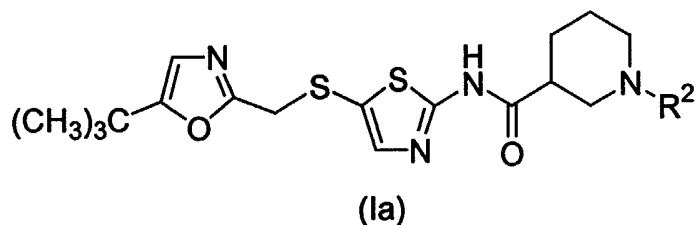
R yra alkilas;

R¹ yra vandenilis ;

X yra NR² arba CHNR²R³;

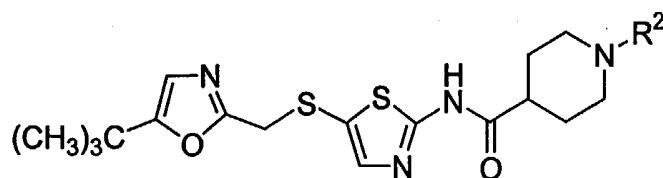
R² ir R³, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, pakaitų turintis alkilas arba cikloalkilas; ir
n yra 2.

3. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė Ia:



ir jo enantiomerai, diastereomerai, solvatai ir farmaciškai priimtinos druskos, kuriame R² yra vandenilis, alkilas, pakaitų turintis alkilas arba cikloalkilas.

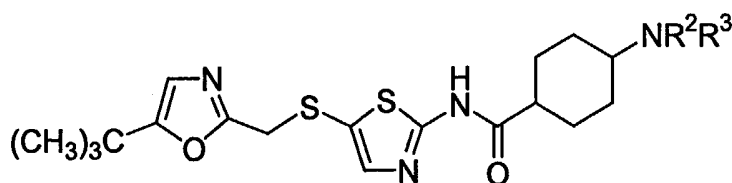
4. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė Ib:



(Ib)

ir jo enantiomerai, diastereomerai, solvatai ir farmaciškai priimtinos druskos, kuriame R^2 yra vandenilis, alkilas, pakaitų turintis alkilas arba cikloalkilas.

5. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė Ic:



(Ic)

ir jo enantiomerai, diastereomerai, solvatai ir farmaciškai priimtinos druskos, kuriame R^2 ir R^3 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, pakaitų turintis alkilas arba cikloalkilas.

6. Junginys pagal 1 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-4-piperidinkarboksamido;

(±)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-3-piperidinkarboksamido;

(±)-1-(2,3-dihidroksipropil)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-4-piperidinkarboksamido;

N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-1-(1-metiletil)-4-piperidinkarboksamido;

1-ciklopropil-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-4-piperidinkarboksamido;

N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-1-(2-hidroksietil)-4-piperidinkarboksamido;

(R)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-3-piperidinkarboksamido;

(S)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazoliil]metil]tio]-2-tiazoliil]-3-piperidinkarboksamido;

cis-4-amino-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]cikloheksilkarboksamido ir

trans-4-amino-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]cikloheksilkarboksamido;

ir jo enantiomerai, diastereomerai, solvatai ir farmaciškai priimtinos druskos.

7. N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinkarboksamidas ir jo enantiomerai, diastereomerai, solvatai ir farmaciškai priimtinos druskos.

8. ($\pm$)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-piperidinkarboksamidas ir jo enantiomerai, diastereomerai, solvatai ir farmaciškai priimtinos druskos.

9. (R)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-piperidinkarboksamidas ir jo enantiomerai, diastereomerai, solvatai ir farmaciškai priimtinos druskos.

10. (S)-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-3-piperidinkarboksamidas ir jo enantiomerai, diastereomerai, solvatai ir farmaciškai priimtinos druskos.

11. *cis*-4-amino-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]cikloheksilkarboksamidas ir jo enantiomerai, diastereomerai, solvatai ir farmaciškai priimtinos druskos.

12. *trans*-4-amino-N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oksazolil]metil]tio]-2-tiazolil]cikloheksilkarboksamidas ir jo enantiomerai, diastereomerai, solvatai ir farmaciškai priimtinos druskos.

13. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina junginys pagal 1 punktą ir farmaciškai priimtinas nešiklis.

14. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina junginys pagal 1 punktą derinyje su farmaciškai priimtinu nešikliu ir priešvėžiniu agentu, sukomponuota kaip fiksuota dozė.

15. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina junginys pagal 1 punktą derinyje su farmaciškai priimtinu nešikliu ir p53 transaktyvacijos modulatoriumi, sukomponuota kaip fiksuota dozė.

16. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti apoptozės moduliavimui, skiriant minėto junginio veiksmingą kiekį tokio moduliavimo reikalingam žinduoliui.

17. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti proteinkinazių inhibavimui, skiriant minėto junginio veiksmingą kiekį tokio inhibavimo reikalingam žinduoliui.

18. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti ciklinams priklausančių kinazių inhibavimui, skiriant minėto junginio veiksmingą kiekį tokio inhibavimo reikalingam žinduoliui.

19. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti cdc2 (cdk1) inhibavimui, skiriant minėto junginio veiksmingą kiekį tokio inhibavimo reikalingam žinduoliui.

20. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti cdk2 inhibavimui, skiriant minėto junginio veiksmingą kiekį tokio inhibavimo reikalingam žinduoliui.

21. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti cdk3 inhibavimui, skiriant minėto junginio veiksmingą kiekį tokio inhibavimo reikalingam žinduoliui.

22. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti cdk4 inhibavimui, skiriant minėto junginio veiksmingą kiekį tokio inhibavimo reikalingam žinduoliui.

23. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti cdk5 inhibavimui, skiriant minėto junginio veiksmingą kiekį tokio inhibavimo reikalingam žinduoliui.

24. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti cdk6 inhibavimui, skiriant minėto junginio veiksmingą kiekį tokio inhibavimo reikalingam žinduoliui.

25. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti cdk7 inhibavimui, skiriant minėto junginio veiksmingą kiekį tokio inhibavimo reikalingam žinduoliui.

26. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti cdk8 inhibavimui, skiriant minėto junginio veiksmingą kiekį tokio inhibavimo reikalingam žinduoliui.

27. Kompozicija pagal 13 punktą, skirta panaudoti proliferacinės ligos gydymui, skiriant minėtos kompozicijos terapiškai veiksmingą kiekį tokio gydymo reikalingam žinduoliui.

28. Kompozicija pagal 13 punktą, skirta panaudoti vėžio gydymui, skiriant minėtos kompozicijos terapiškai veiksmingą kiekį tokio gydymo reikalingam žinduoliui.

29. Kompozicija pagal 13 punktą, skirta panaudoti uždegimo, uždegiminės žarnyno ligos arba transplanto atmetimo gydymui, skiriant minėtos kompozicijos terapiškai veiksmingą kiekį tokio gydymo reikalingam žinduoliui.

30. Kompozicija pagal 13 punktą, skirta panaudoti artrito gydymui, skiriant minėtos kompozicijos terapiškai veiksmingą kiekį tokio gydymo reikalingam žinduoliui.

31. Kompozicija pagal 14 punktą, skirta panaudoti proliferacinės ligos gydymui, skiriant minėtos kompozicijos terapiškai veiksmingą kiekį tokio gydymo reikalingam žinduoliui.

32. Kompozicija pagal 14 punktą, skirta panaudoti vėžio gydymui, skiriant minėtos kompozicijos terapiškai veiksmingą kiekį tokio gydymo reikalingam žinduoliui.

33. Kompozicija pagal 15 punktą, skirta panaudoti proliferacinės ligos gydymui, skiriant minėtos kompozicijos terapiškai veiksmingą kiekį tokio gydymo reikalingam žinduoliui.

34. Kompozicija pagal 15 punktą, skirta panaudoti vėžio gydymui, skiriant minėtos kompozicijos terapiškai veiksmingą kiekį tokio gydymo reikalingam žinduoliui.

35. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti sutrikimo, susijusio su nuo ciklino priklausančia kinaze, gydymui, skiriant minėto junginio veiksmingą kiekį tokio gydymo reikalingam žinduoliui.

36. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti chemoterapijos sukkelto nuplikimo, chemoterapijos sukeltos trombocitopenijos, chemoterapijos sukeltos leukopenijos arba mukozito gydymui, skiriant minėto junginio terapiškai veiksmingą kiekį tokio gydymo reikalingam žinduoliui.

37. Junginys pagal 1 punktą, kurio farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

38. Junginys pagal 2 punktą, kurio farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

39. Junginys pagal 3 punktą, kurio farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

40. Junginys pagal 4 punktą, kurio farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

41. Junginys pagal 5 punktą, kurio farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

42. Junginys pagal 6 punktą, kurio farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

43. Junginys pagal 7 punktą, kurio farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

44. Junginys pagal 8 punktą, kurio farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

45. Junginys pagal 9 punktą, kurio farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

46. Junginys pagal 10 punktą, kurio farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato,

trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

47. Junginys pagal 11 punktą, kurio farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

48. Junginys pagal 12 punktą, kurio farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

49. Farmacinė kompozicija pagal 13 punktą, kurioje minėta farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

50. Farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, kurioje minėta farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

51. Farmacinė kompozicija pagal 15 punktą, kurioje minėta farmaciškai priimtina druska yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

52. Junginys pagal 17 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėto junginio farmaciškai priimtina druska yra parinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

53. Junginys pagal 18 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėto junginio farmaciškai priimtina druska yra parinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir

hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

54. Junginys pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėto junginio farmaciškai priimtina druska yra parinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

55. Junginys pagal 27 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėto junginio farmaciškai priimtina druska yra parinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

56. Junginys pagal 28 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėto junginio farmaciškai priimtina druska yra parinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

57. Junginys pagal 31 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėto junginio farmaciškai priimtina druska yra parinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

58. Junginys pagal 32 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėto junginio farmaciškai priimtina druska yra parinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.

59. Junginys pagal 36 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėto junginio farmaciškai priimtina druska yra parinkta iš grupės, susidedančios iš hidrochlorido, dihidrochlorido, sulfato, trifluoracetato, trifluoracetato ir hidrochlorido mišinio, tartrato, fumarato, sukcinato, maleato, citrato, metansulfonato, bromato ir jodato druskų.