

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392957** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.12.11

(22) Дата подачи заявки
2022.04.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/4178* (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) 21382343.8

(32) 2021.04.21

(33) EP

(86) PCT/EP2022/060579

(87) WO 2022/223704 2022.10.27

(71) Заявитель:

**ФУНДАСИО ПРИВАДА ИНСТИТУТ
Д'ИНВЕСТИГАСИО ОНКОЛОХИКА
ДЕ ВАЛЬ ЭБРОН; УНИВЕРСИТАТ
ДЕ БАРСЕЛОНА; ИНСТИТУСИО
КАТАЛАНА ДЕ РЕСЕРКА И
ЭСТУДИС АВАНКАТС (ES)**

(72) Изобретатель:

**Гарсия Пальмер Эктор, Пуиг
Боррейль Исабель, Табернеро
Катурла Джозеп, Гальдеано Кантадор
Карлос, Муньос-Торреро Лопес-
Ибарра Диего, Барриль Алонсо
Ксавьер, Руис Кармона Серхио (ES)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к производным 2-аминотиазола или 2-аминооксазола или их фармацевтически приемлемым солям для применения при лечении гиперпролиферативных заболеваний, к способу лечения и/или профилактики гиперпролиферативных заболеваний с использованием указанных соединений и к подгруппе указанных производных, которые являются новыми.

A1

202392957

202392957

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579660EA/23

СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПРОЛИФРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям для применения в лечении и/или профилактике гиперпролиферативных заболеваний.

Уровень техники изобретения

Нежелательная и неконтролируемая пролиферация клеток лежит в основе так называемых гиперпролиферативных заболеваний, и фармакологическое лечение указанной неконтролируемой пролиферации клеток желательно для предотвращения или лечения этих гиперпролиферативных заболеваний.

Фермент TET2 окисляет 5-метилцитозин до 5-гидроксиметилцитозина и других окисленных метилцитозинов в ДНК. Паттерн метилирования ДНК по основаниям цитозина в геноме тесно связан с экспрессией генов, а нарушения метилирования ДНК часто наблюдаются при гиперпролиферативных заболеваниях. Нарушение регуляции белка TET2 способствует различным гиперпролиферативным заболеваниям и фенотипу рака (см., например, Rasmussen and Helin, "Role of the TET enzymes in DNA methylation, development and cancer" *Genes & Dev.* 2016, 30, 733, a review with 149 references).

Прямая или косвенная модуляция TET2 связана с различными полезными биологическими эффектами, полезными при лечении и/или профилактике гиперпролиферативных заболеваний (см., например, Bates, "Epigenetic Therapies for Cancer", *N. Eng. J. Med.* 2020, 383, 651) (с.ф. е.г. Yue and Rao, "TET family dioxygenases and the TET activator vitamin C in immune response and cancer" *Blood* 2020, 136, 1394).

Более конкретно, в цитируемых ниже документах описано участие мутаций TET2 в различных видах рака: лейкозе (*Leukaemia* 2012, 26, 934), лимфоме (*Genome Med.* 2015, 7:9), гематологических злокачественных новообразованиях (*Int. J. Hematol.* 2017, 105, 17), миелодиспластическом синдроме (*Front. Oncol.* 2019, 9, 210), раке эндометрия (*Carcinogenesis* 2014, 35, 2068), бластическом новообразовании из плазмочитоидных дендритных клеток (*Br. J. Haematol.* 2011, 153, 402), эссенциальной тромбоцитемии (*Leukaemia* 2009, 23, 905), миелофиброзе (*Leukaemia* 2009, 23, 905), синдроме Сезари (*Nat. Genet.* 2015, 47, 1465), раке вилочковой железы (*Sci. Rep.* 2014, 4:7336), плоскоклеточном раке поджелудочной железы (*Oncotarget* 2017, 8, 14620).

Сниженная активность TET2 была также описана при некоторых других видах рака: саркоме (*Nat. Commun.* 2013, 4, 2166), карциноме парашитовидной железы (*Endocr. Relat. Cancer* 2017, 24, 319), плоскоклеточном раке полости рта (*Anticancer Res.* 2013, 33, 4325), плоскоклеточном раке пищевода (*Oncotarget* 2015, 6, 23372), нейроэндокринных опухолях тонкого кишечника (*BMC Cancer* 2018, 18:764), рефрактерной цитопении детского возраста (*Leukemia Res.* 2015, 39, 1103), гепатоцеллюлярном раке (*Clin. Epigenetics* 2015, 7:98), глиобластоме (*Oncotarget* 2018, 9, 25922), раке головы и шеи

(Oncotarget 2018, 9, 24480), плоскоклеточном раке шейки матки (Jpn. J. Clin. Oncol. 2016, 46, 427), уротелиальном раке (Epigenetics 2014, 9, 760), солидной папиллярной карциноме молочной железы (Histopathology 2018, 73, 339), раке с мутантным IDH1 и IDH2 (Genes & Dev. 2016, 30, 733) и меланоме (Cell 2012, 150, 1135).

Роль TET2 также описана при других гематологических гиперпролиферативных заболеваниях: системном мастоцитозе (Leukemia 2009, 23, 900), эритропозе (Mol. Cell. Biol. 2014, 34, 989), дифференцировке гранулоцитов (Blood 2011, 118, 2551), клональном гематопозе (Blood 2017, 130, 753), истинной полицитемии (Leukemia 2009, 23, 905), тромбоцитопении (Leukemia 2009, 23, 905), миелофиброзе (Leukemia 2009, 23, 905), апластической анемии (Haematologica 2015, 100:e172), рефрактерной анемии (Haematologica 2010, 95, 518), бета-талассемии (Chin. J. Intern. Med. 2018, 57, 206) и идиопатической гиперэозинофилии (PLoS ONE 2017, 12:e0185602).

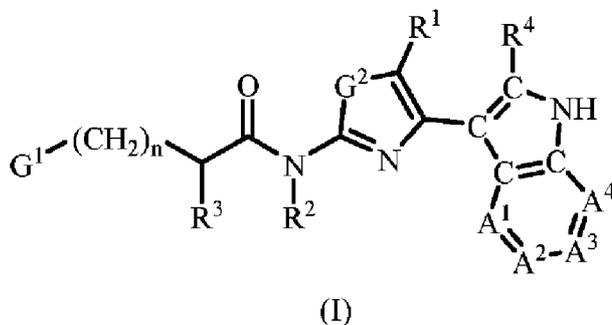
TET2 также играет плеiotропную роль в кроветворении, и его мутация была описана при нескольких сопутствующих патологических процессах: атеросклерозе (Science 2017, 35, 842), рестенозе (Circulation 2013, 128, 2047), аневризмах (PLoS ONE 2015, 10, e0121104), сердечной недостаточности (J. Am. Coll. Cardiol. 2018, 71, 875), ишемической болезни сердца (Nat. Commun. 2019,10, 1251) и легочной артериальной гипертензии (Circulation 2020, 141, 1986).

Несмотря на важность TET2 при гиперпролиферативных заболеваниях, до сих пор на рынке не появилось ни одного сильнодействующего соединения, непосредственно нацеленного на TET2.

Сущность изобретения

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что некоторые производные 2-аминотиазола или 2-аминооксазола уменьшают нежелательную пролиферацию клеток, что делает эти соединения пригодными для профилактики и/или лечения гиперпролиферативных заболеваний.

Таким образом, в первом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



где

- n имеет значение 0 или 1;
- G¹ представляет собой гетероароматическую кольцевую систему, содержащую пятичленное кольцо, присоединенное к группе (CH₂)_n, в которой пятичленное кольцо

необязательно конденсировано с другими кольцами, где указанная гетероароматическая кольцевая система может содержать от 1 до 3 атомов, выбранных из O, S и N, в кольцевой системе, и указанная кольцевая система является:

- а) незамещенной,
- б) С-замещенной 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкил-NH-, C₁₋₄-алкил-S-, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₂₋₄-алкинила, C₃₋₄-алкинил-O-, C₃₋₄-алкинил-NH-, C₃₋₄-алкинил-S-, -OH, HO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₁₋₄-алкил-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₁₋₄-алкил-, -SH, HS-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₁₋₄-алкил-, -CN, NC-C₁₋₄-алкила, -COOH, HOOC-C₁₋₄-алкила, -COO-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, -CONH-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил-, азидо, азидо-C₁₋₄-алкила и -NO₂, или

- в) когда кольцевая система содержит атомы азота, указанная кольцевая система является необязательно N-замещенной 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₃₋₄-алкинила, HO-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₂₋₄-алкил-, H₂N-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₂₋₄-алкил-, HS-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₂₋₄-алкил-, NC-C₁₋₄-алкила, HOOC-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил- и азидо-C₂₋₄-алкила;

при этом, когда заместители -OH, -NH₂ или -SH присутствуют в кольцевой системе, они не являются вицинальными по отношению к одинарной или двойной связи углерод-гетероатом;

- G² выбран из группы, состоящей из O и S;
- R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C₁₋₄-алкильных групп,
- R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄-алкильных групп,
- R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила
- каждый из A¹, A², A³ и A⁴ независимо представляет собой любой из N и CR, где кольцо, содержащее A¹, A², A³ и A⁴, является ароматическим,

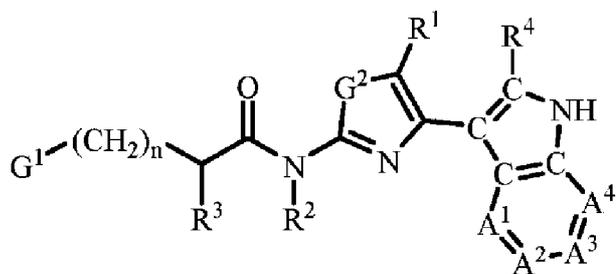
- R выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкил-NH-, C₁₋₄-алкил-S-, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₂₋₄-алкинила, C₃₋₄-алкинил-O-, C₃₋₄-алкинил-NH-, C₃₋₄-алкинил-S-, -OH, HO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₁₋₄-алкил-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₁₋₄-алкил-, -SH, HS-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₁₋₄-алкил-, -CN, NC-C₁₋₄-алкила, -COOH, HOOC-C₁₋₄-алкила, -COO-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, -CONH-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил-, азидо, азидо-C₁₋₄-алкила и -NO₂,

и их фармацевтически приемлемым солям для применения в лечении и/или профилактике гиперпролиферативных заболеваний.

Во втором аспекте изобретение относится к применению соединения, определенного в первом аспекте, в получении лекарственного средства для лечения и/или профилактики гиперпролиферативных заболеваний.

В третьем аспекте изобретение также относится к способу лечения и/или профилактики гиперпролиферативных заболеваний у субъекта, включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, как определено в первом аспекте изобретения.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к подгруппе новых соединений, выбранных из группы соединений, определенных в первом аспекте изобретения. Указанная подгруппа определяется формулой I'



(I')

где

- n имеет значение 0 или 1;
- G¹ представляет собой гетероароматическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из бензо[d]оксазолила, имидазо[1,2-а]пиридинила, бензо[b]тиофенила, бензо[d]имидазо[2,1-в]тиазолила, 1H-имидазол-4-ила, индол-2-ила и бензофуран-2-ила, и указанная кольцевая система является:

- а) незамещенной,
- б) C-замещенной 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкил-NH-, C₁₋₄-алкил-S-, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₂₋₄-алкинила, C₃₋₄-алкинил-O-, C₃₋₄-алкинил-NH-, C₃₋₄-алкинил-S-, -OH, HO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₁₋₄-алкил-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₁₋₄-алкил-, -SH, HS-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₁₋₄-алкил-, -CN, NC-C₁₋₄-алкила, -COOH, HOOC-C₁₋₄-алкила, -COO-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, -CONH-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил-, азидо, азидо-C₁₋₄-алкила и -NO₂;

- когда кольцевая система содержит атомы азота, указанная кольцевая система необязательно N-замещена 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₃₋₄-алкинила, HO-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₂₋₄-алкил-, H₂N-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₂₋₄-алкил-, HS-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₂₋₄-алкил-, NC-C₁₋₄-алкила, HOOC-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил- и азидо-C₂₋₄-алкила;

при этом, когда заместители -OH, -NH₂ или -SH присутствуют в кольцевой системе, они не являются вицинальными по отношению к одинарной или двойной связи углерод-гетероатом;

- G² выбран из группы, состоящей из O и S;

- R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C_{1-4} -алкильных групп,
- R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкильных групп,

- R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила
- каждый из A^1 , A^2 , A^3 и A^4 независимо представляет собой любой из N и CR, где кольцо, содержащее A^1 , A^2 , A^3 и A^4 , является ароматическим,

- R выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -алкил-NH-, C_{1-4} -алкил-S-, C_{1-4} -алкил-SO-, C_{1-4} -алкил-SO₂-, C_{2-4} -алкинила, C_{3-4} -алкинил-O-, C_{3-4} -алкинил-NH-, C_{3-4} -алкинил-S-, -ОН, HO- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-O- C_{1-4} -алкил-, -NH₂, H₂N- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-NH- C_{1-4} -алкил-, -SH, HS- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-S- C_{1-4} -алкил-, -CN, NC- C_{1-4} -алкила, -COOH, HOOC- C_{1-4} -алкила, -COO- C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -алкил-OCO- C_{1-4} -алкил-, -CONH₂, H₂NCO- C_{1-4} -алкила, -CONH- C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -алкил-NHCO- C_{1-4} -алкил-, азида, азида- C_{1-4} -алкила и -NO₂,

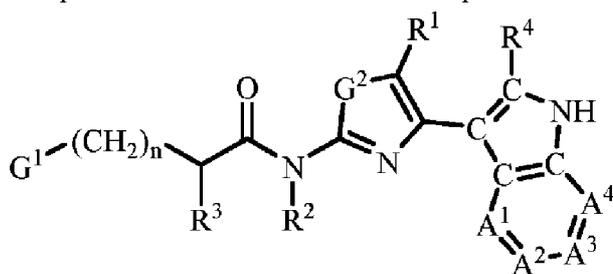
и их фармацевтически приемлемые соли.

В пятом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации, включающей одно или несколько соединений, как определено в первом аспекте изобретения, и одно или несколько дополнительных соединений, полезных для лечения и/или профилактики гиперпролиферативных заболеваний.

В шестом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент для применения в лечении и/или профилактики гиперпролиферативных заболеваний.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

где

- n имеет значение 0 или 1;
- G^1 представляет собой гетероароматическую кольцевую систему, содержащую пятичленное кольцо, присоединенное к группе $(CH_2)_n$, в которой пятичленное кольцо необязательно конденсировано с другими кольцами, где указанная гетероароматическая кольцевая система может содержать от 1 до 3 атомов, выбранных из O, S и N, в кольцевой системе, и указанная кольцевая система является:

- а) незамещенной,

- b) C-замещенной 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкил-NH-, C₁₋₄-алкил-S-, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₂₋₄-алкинила, C₃₋₄-алкинил-O-, C₃₋₄-алкинил-NH-, C₃₋₄-алкинил-S-, -ОН, HO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₁₋₄-алкил-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₁₋₄-алкил-, -SH, HS-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₁₋₄-алкил-, -CN, NC-C₁₋₄-алкила, -COOH, HOOC-C₁₋₄-алкила, -COO-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, -CONH-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил-, азидо, азидо-C₁₋₄-алкила и -NO₂, или

- c) когда кольцевая система содержит атомы азота, указанная кольцевая система является необязательно N-замещенной 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₃₋₄-алкинила, HO-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₂₋₄-алкил-, H₂N-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₂₋₄-алкил-, HS-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₂₋₄-алкил-, NC-C₁₋₄-алкила, HOOC-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил- и азидо-C₂₋₄-алкила;

при этом, когда заместители -ОН, -NH₂ или -SH присутствуют в кольцевой системе, они не являются вицинальными по отношению к одинарной или двойной связи углерод-гетероатом;

- G² выбран из группы, состоящей из O и S;
- R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C₁₋₄-алкильных групп,
- R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄-алкильных групп,

- R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила
- каждый из A¹, A², A³ и A⁴ независимо представляет собой любой из N и CR, где кольцо, содержащее A¹, A², A³ и A⁴, является ароматическим,

- R выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкил-NH-, C₁₋₄-алкил-S-, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₂₋₄-алкинила, C₃₋₄-алкинил-O-, C₃₋₄-алкинил-NH-, C₃₋₄-алкинил-S-, -ОН, HO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₁₋₄-алкил-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₁₋₄-алкил-, -SH, HS-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₁₋₄-алкил-, -CN, NC-C₁₋₄-алкила, -COOH, HOOC-C₁₋₄-алкила, -COO-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, -CONH-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил-, азидо, азидо-C₁₋₄-алкила и -NO₂,

и их фармацевтически приемлемым солям для применения в лечении и/или профилактике гиперпролиферативных заболеваний.

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) в получении лекарственного средства для лечения и/или профилактики гиперпролиферативных заболеваний.

Изобретение также относится к способу лечения и/или профилактики гиперпролиферативных заболеваний у субъекта, включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

В конкретном варианте осуществления первого, второго, третьего, четвертого,

пятого и шестого аспектов изобретения в соединении для применения формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C_{1-4} -алкильных групп, предпочтительно выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкильных групп.

В конкретном варианте осуществления первого, второго и третьего аспектов изобретения в соединении для применения формулы (I) G^1 выбран как необязательно замещенная моноциклическая, бициклическая или трициклическая гетероароматическая кольцевая система, предпочтительно моноциклическая или бициклическая кольцевая система.

В конкретном варианте осуществления первого, второго и третьего аспектов изобретения в соединении для применения формулы (I) G^1 представляет собой необязательно замещенную гетероароматическую кольцевую систему, содержащую пятичленное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, S и O, необязательно конденсированное с другим кольцом. Гетероароматическая кольцевая система может быть моноциклической, бициклической или трициклической.

В конкретном варианте осуществления первого, второго и третьего аспектов изобретения в соединении для применения формулы (I) пятичленное кольцо G^1 , которое присоединено к группе $(CH_2)_n$, содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, S и O.

В другом варианте осуществления первого, второго и третьего аспектов изобретения в соединении для применения формулы (I) G^1 выбран из группы, состоящей из 1H-индол-3-ила, имидазо[2,1-b]тиазол-6-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-2-ила, 1H-индол-2-ила, бензо[d]оксазол-2-ила, имидазо[2,1-b]тиазол-3-ила, бензо[b]тиофен-2-ила, тиофен-2-ила, бензо[b]фуран-2-ила, 1H-имидазол-4-ила, все из которых могут быть необязательно замещены, как определено в первом аспекте.

В еще одном варианте осуществления первого, второго и третьего аспектов изобретения в соединении для применения формулы (I) G^2 представляет собой S.

В еще одном варианте осуществления первого, второго и третьего аспектов изобретения в соединении для применения формулы (I) R^1 выбран из атома водорода и метила.

В еще одном варианте осуществления первого, второго и третьего аспектов изобретения в соединении для применения формулы (I) R^2 и R^3 независимо выбраны из атома водорода и метила.

В еще одном варианте осуществления первого, второго и третьего аспектов изобретения в соединении для применения формулы (I) A^2 , A^3 и A^4 представляют собой CR.

В еще одном варианте осуществления первого, второго и третьего аспектов изобретения соединение для применения формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

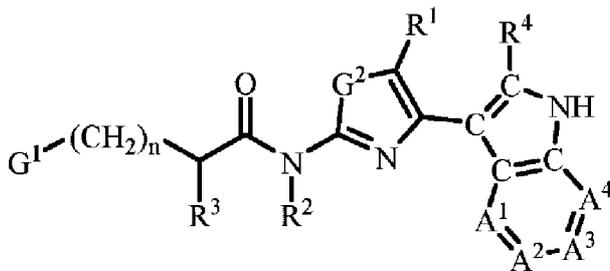
- 2-имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида

ил)ацетамида

- N-[5-фтор-4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида

и его фармацевтически приемлемой соли.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к подгруппе новых соединений, выбранных из группы соединений, определенных в первом аспекте изобретения. Указанная подгруппа определяется формулой (I')



(I')

где

- n имеет значение 0 или 1;
- G¹ представляет собой гетероароматическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из бензо[d]оксазолила, имидазо[1,2-a]пиридинила, бензо[b]тиофенила, бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазолила, 1H-имидазол-4-ила, индол-2-ила и бензофуран-2-ила, и указанная кольцевая система является:

- а) незамещенной,
- б) C-замещенной 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкил-NH-, C₁₋₄-алкил-S-, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₂₋₄-алкинила, C₃₋₄-алкинил-O-, C₃₋₄-алкинил-NH-, C₃₋₄-алкинил-S-, -OH, HO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₁₋₄-алкил-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₁₋₄-алкил-, -SH, HS-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₁₋₄-алкил-, -CN, NC-C₁₋₄-алкила, -COOH, HOOC-C₁₋₄-алкила, -COO-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, -CONH-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил-, азидо, азидо-C₁₋₄-алкила и -NO₂;
- в) когда кольцевая система содержит атомы азота, указанная кольцевая система является необязательно N-замещенной 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₃₋₄-алкинила, HO-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₂₋₄-алкил-, H₂N-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₂₋₄-алкил-, HS-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₂₋₄-алкил-, NC-C₁₋₄-алкила, HOOC-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил- и азидо-C₂₋₄-алкила;

при этом, когда заместители -OH, -NH₂ или -SH присутствуют в кольцевой системе, они не являются вицинальными по отношению к одинарной или двойной связи углерод-гетероатом;

- G² выбран из группы, состоящей из O и S;

- R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C₁₋₄ алкильных групп,
 - R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкильных групп,
 - R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила
 - каждый из A¹, A², A³ и A⁴ независимо представляет собой любой из N и CR, где кольцо, содержащее A¹, A², A³ и A⁴, является ароматическим,
 - R выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкил-NH-, C₁₋₄-алкил-S-, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₂₋₄-алкинила, C₃₋₄-алкинил-O-, C₃₋₄-алкинил-NH-, C₃₋₄-алкинил-S-, -ОН, HO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₁₋₄-алкил-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₁₋₄-алкил-, -SH, HS-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₁₋₄-алкил-, -CN, NC-C₁₋₄-алкила, -COOH, HOOC-C₁₋₄-алкила, -COO-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, -CONH-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил-, азидо, азидо-C₁₋₄-алкила и -NO₂,
- и их фармацевтически приемлемые соли.

В настоящем документе термин гетероароматическая кольцевая система используется для обозначения кольцевой системы, содержащей одно или несколько конденсированных колец, причем кольцевая система является ароматической и содержит по меньшей мере один гетероатом как часть по меньшей мере одного из колец. Кольцевая система может содержать одно кольцо (моноклическая кольцевая система), два кольца (бициклическая кольцевая система), три кольца (трициклическая кольцевая система) или более трех колец (полициклическая кольцевая система). Атомы углерода колец могут быть незамещенными или замещены. Гетероароматическая кольцевая система G¹ содержит по меньшей мере одно пятичленное кольцо, которое присоединено к группе (CH₂)_n соединений формул (I) и (I'). Гетероароматическая кольцевая система содержит атомы C, O, S и/или N в составе колец.

Используемый в настоящем описании термин алкил используется для обозначения линейных или разветвленных углеводородных радикалов (C_nH_{2n+1}). Примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-пентил, 2-метилбутил, изопентил, 3-пентил, 1-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, н-гексил, 3-гексил, 2-этилбутил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 2-метил-1-пентил и 3-метил-1-пентил. В предпочтительном варианте осуществления указанные алкильные группы имеют от 1 до 4 атомов углерода, наиболее предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода, наиболее предпочтительно алкильная группа представляет собой метил.

Используемый в настоящем документе термин C₁₋₄-алкокси используется для обозначения радикалов, которые содержат линейную или разветвленную C₁₋₄ алкильную группу, связанную с атомом кислорода (C_nH_{2n+1}-O-), где n находится в диапазоне от 1 до 4. Предпочтительные алкокси-радикалы включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

Используемый в настоящем документе термин алкинил используется для

обозначения линейных или разветвленных углеводородных радикалов, содержащих тройную связь (C_nH_{2n-3}).

Используемый в настоящем документе термин азидо используется для обозначения группы $-N_3$

Используемый в настоящем документе термин атом галогена используется для обозначения атома, выбранного из группы, состоящей из атома хлора, фтора, брома или йода, предпочтительно атома брома, фтора или хлора.

Термин «фармацевтически приемлемый» относится к химическим соединениям и композициям, которые являются физиологически переносимыми и обычно не вызывают аллергических или аналогичных нежелательных реакций, таких как расстройство желудка, головокружение и тому подобное, при введении человеку. Предпочтительно, как используется в настоящем документе, термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или внесенный в список в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, и более конкретно у человека.

Кроме того, термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к любой соли, которая при введении реципиенту способна обеспечить (прямо или косвенно) соединение, как описано в настоящем документе. Например, фармацевтически приемлемые соли соединений, представленных в настоящем документе, могут быть солями присоединения кислоты, солями присоединения основания или солями металла и могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего основной или кислотный фрагмент, обычными химическими методами. Обычно такие соли получают, например, путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или смеси двух растворителей. Как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Примеры солей присоединения кислоты включают соли присоединения минеральных кислот, такие как, например, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, нитрат, фосфат, и соли присоединения органических кислот, такие как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, метансульфонат и п-толуолсульфонат. Примеры солей присоединения щелочей включают неорганические соли, такие как, например, аммония, и органические соли щелочей, такие как, например, соли этилендиамина, этаноламина, N, N-диалкиленэтанолламина, триэтанолламина, глюкамина и соли основных аминокислот. Примеры солей металлов включают, например, соли натрия, калия, кальция, магния, алюминия и лития.

Термин «гиперпролиферативное заболевание» относится к заболеванию, связанному с нежелательной и неконтролируемой пролиферацией клеток. Гиперпролиферативное заболевание может быть доброкачественным или злокачественным (рак). Таким образом, термин «рак» относится к любому злокачественному росту или опухоли, вызванному аномальным и неконтролируемым

клеточным делением; он может распространяться в другие части организма через лимфатическую систему или кровоток и включает как солидные опухоли, так и опухоли, передающиеся через кровь.

Примеры раковых заболеваний включают а) карциномы (такие как карцинома парашитовидной железы, рак вилочковой железы, плоскоклеточный рак, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, инвазивный протоковый рак, протоковая карцинома *in situ*, карцинома предстательной железы, аденокарцинома, рак поджелудочной железы, рак толстой и прямой кишки, уротелиальный рак, рак эндометрия, плоскоклеточный рак (т.е. рак головы и шеи, плоскоклеточный рак полости рта (т.е. головы и шеи, щитовидная железа, пищевод, легкие, половой член, простата, влагалище и шейка матки или мочевого пузыря), гепатоцеллюлярный рак, солидная папиллярная карцинома, почечно-клеточный рак и рак яичника); б) саркомы, такие как саркома костей (т.е. остеосаркома, хондросаркома, низкодифференцированные круглоклеточные/веретенноклеточные опухоли, такие как саркома Юинга, гемангиоэндотелиома, ангиосаркома, фибросаркома, миофибросаркома, хордома, адамантинома, липосаркома, лейомиосаркома, злокачественная опухоль периферических нервных стволов, рабдомиосаркома, синовиальная саркома и злокачественная солитарная фиброзная опухоль) и саркома мягких тканей (т.е. липосаркома, атипичная липоматозная опухоль, взбухающая дерматофибросаркома, злокачественная солитарная фиброзная опухоль, воспалительная миофибробластическая опухоль, миофибробластическая саркома низкой степени злокачественности, фибросаркома, миксофибросаркома, фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности, гигантоклеточная опухоль мягких тканей, лейомиосаркома, злокачественная гломусная опухоль, рабдомиосаркома, гемангиоэндотелиома, ангиосаркома мягких тканей, внескелетная остеосаркома, гастроинтестинальная стромальная опухоль, злокачественная (GIST), злокачественная опухоль периферических нервных стволов, злокачественная опухоль тритона, злокачественная зернистоклеточная опухоль, злокачественная оссифицирующая фибромиксоидная опухоль, стромальная саркома, без дополнительных уточнений, злокачественная фосфатурическая мезенхимальная опухоль, синовиальная саркома, эпителиоидная саркома, альвеолярная саркома мягких тканей, светлоклеточная саркома мягких тканей, внескелетная миксоидная хондросаркома, внескелетная саркома Юинга, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, внепочечная рабдоидная опухоль, околосоудистая опухоль из эпителиоидных клеток, без дополнительных уточнений, интимальная саркома, недифференцированная веретенноклеточная саркома, недифференцированная плеоморфная саркома, недифференцированная круглоклеточная саркома, недифференцированная эпителиоидная саркома и недифференцированная саркома, без дополнительных уточнений); с) опухоли кроветворной и лимфоидной тканей, такие как лимфома (т.е. лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы (т.е. диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, мантийно-клеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, такая как болезнь Сезари, лимфома Беркитта и лимфобластная

лимфома), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ)), лейкоз (острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), первичная полицитемия (например, истинная полицитемия (ИП)), первичный миелофиброз (ПМФ), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), хронический эозинофильный лейкоз, бластное новообразование из плазмацитоидных дендритных клеток (BPDCN) и острый моноцитарный лейкоз (АМоL)) и миелому; d) герминогенные опухоли, такие как герминома (включая дисгерминому и семиному), эмбриональная карцинома, опухоль энтодермального синуса, также известная как опухоль желточного мешка (ОЭС, ОЖМ), хориокарцинома, тератома (включая зрелую тератому, дермоидную кисту, незрелую тератому и тератому со злокачественной трансформацией), полиэмбриома и гонадобластома), миелодиспластический синдром (т.е. рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией, рефрактерная анемия с избытком бластов, рефрактерная цитопения детского возраста и апластическая анемия) и e) бластомы, такие как гепатобластома, медуллобластома, нефробластома, нейробластома, панкреатобластома, плевроролечная бластома, ретинобластома и мультиформная глиобластома; f) меланому и g) другие различные виды рака, такие как рак с мутацией IDH1 и рак с мутацией IDH2, рак матки, такой как гестационная трофобластическая болезнь, рак эндометрия, рак шейки матки и саркома матки; нейроэндокринные опухоли, такие как нейроэндокринная опухоль тонкой кишки, типичная карциноидная опухоль легких и карциноидная опухоль из бокаловидных клеток;

Термин «доброкачественное гиперпролиферативное заболевание» относится к таким расстройствам, как доброкачественные опухоли, например гемангиомы, гепатоцеллюлярная аденома, кавернозная гемангиома, фокальная нодулярная гиперплазия, акустические невромы, нейрофиброма, аденома желчных путей, цистанома желчных протоков, фиброма, липомы, лейомиомы, мезотелиомы, тератомы, миксомы, узловатая регенеративная гиперплазия, трахомы и пиогенные гранулемы. Другими типами незлокачественных гиперпролиферативных заболеваний являются аномальная пролиферация клеток вследствие повреждения тканей организма во время операции, пролиферативные реакции, связанные с трансплантацией органов, аномальный ангиогенез, например аномальный ангиогенез, сопровождающий ревматоидный артрит, ишемически-реперфузионный отек и повреждение головного мозга, ишемия коры головного мозга, гиперплазия и гиперваскуляризация яичников, синдром поликистоза яичников, эндометриоз, псориаз, диабетическую ретинопатию и другие ангиогенные заболевания глаз, такие как ретинопатия недоношенных (ретролентальная фиброплазия), макулярная дегенерация, отторжение трансплантата роговицы, неоваскулярная глаукома и синдром Остера-Уэббера и т. д.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения

гиперпролиферативное заболевание выбрано из группы, состоящей из карциномы, саркомы, лимфомы, лейкоза, герминогенной опухоли, бластомы и меланомы.

Термины «лечение» и «терапия», используемые в настоящем документе, означают обращение, облегчение, ингибирование прогрессирования заболевания или состояния, к которому применяется данный термин, или одного или нескольких симптомов такого заболевания или состояния, например, уменьшение скорости опухолевого роста.

Термины «предотвращение» и «профилактика», используемые в настоящем документе, означают предотвращение или ингибирование возникновения гиперпролиферации.

В частности, соединения для применения по изобретению вводят в виде фармацевтической композиции, которая включает соответствующее (активное) соединение и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к наполнителю, разбавителю или адьюванту, который вводят вместе с активным ингредиентом. Такие фармацевтические эксципиенты могут представлять собой стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. В качестве носителей предпочтительно используют воду или солевые водные растворы, и водные растворы декстрозы и глицерина, особенно для растворов для инъекций. Подходящие фармацевтические носители известны специалисту.

Фармацевтически приемлемый эксципиент, необходимый для получения желаемой фармацевтической композиции по изобретению, будет зависеть, среди прочих факторов, от выбранного пути введения. Указанные фармацевтические композиции могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области.

Соединения для применения согласно изобретению можно вводить в «терапевтически эффективном количестве», т.е. в нетоксичном, но достаточном количестве соответствующего соединения для обеспечения желаемого эффекта. Количество, которое является «эффективным», будет изменяться от субъекта к субъекту, в зависимости от возраста и общего состояния индивидуума, конкретного вводимого соединения и тому подобное. Таким образом, не всегда возможно установить точное «терапевтически эффективное количество». Однако соответствующее количество в любом индивидуальном случае может быть определено специалистом в данной области с использованием рутинных экспериментов.

Соединения для применения согласно изобретению обычно вводят один или несколько раз в день, например, 1, 2, 3 или 4 раза в день, с типичными общими дневными дозами, зависящими от конкретного соединения и тяжести заболевания, и могут быть легко определены опытным практикующим врачом.

Например, типичные общие суточные дозы соединения по изобретению находятся в диапазоне от 0,1 до 2000 мг/день, предпочтительно от 1 до 600 мг/день, еще более

предпочтительно от 1 до 100 мг/день.

Фармацевтические композиции могут быть получены с использованием стандартных способов, таких как способы, описанные или на которые ссылаются в фармакопеех Испании и США и аналогичных справочных текстах.

Термин «субъект» относится к млекопитающему, например человеку.

Соединения для применения согласно изобретению можно вводить в виде единственного активного ингредиента или в сочетании с другими активными ингредиентами. В конкретном варианте осуществления соединения применяют в качестве единственного активного ингредиента. В другом конкретном варианте осуществления соединения применяют в сочетании с другими активными ингредиентами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации, включающей одно или несколько соединений формулы (I) и другие соединения, полезные для лечения или профилактики гиперпролиферативных заболеваний.

Изобретение также относится к применению комбинации, включающей одно или несколько соединений, полезных для лечения или профилактики гиперпролиферативных заболеваний.

Изобретение также относится к способу лечения и/или профилактики гиперпролиферативных заболеваний у субъекта, включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества комбинации, включающей одно или несколько соединений формулы (I) и одно или несколько дополнительных соединений, полезных для лечения или профилактики гиперпролиферативных заболеваний.

Термин «комбинация» относится к продукту, включающему одно или несколько определенных соединений либо в одной композиции, либо в нескольких композициях (или единицах), и в этом случае соответствующие соединения распределены между несколькими композициями. Предпочтительно комбинация относится к нескольким композициям, в частности, включающим одну композицию (или единицу) на соединение (соединение, как определено выше) комбинации. Выражение «одно или несколько» при характеристике комбинации относится по меньшей мере к одному, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5 соединениям, более предпочтительно 1, 2 или 3 соединениям, еще более предпочтительно 1 или 2 соединениям.

Когда комбинация находится в форме одной композиции, соединения, присутствующие в комбинации, всегда вводятся одновременно.

Когда комбинация находится в форме нескольких композиций (или единиц), каждая из которых содержит по меньшей мере одно из соединений комбинации, композиции или (единицы) можно вводить одновременно, последовательно или по отдельности.

Одновременное введение означает, что соединения или композиции (или единицы) вводятся одновременно.

Последовательное введение означает, что соединения или композиции (или единицы) вводятся в разные моменты времени в хронологически последовательном

порядке.

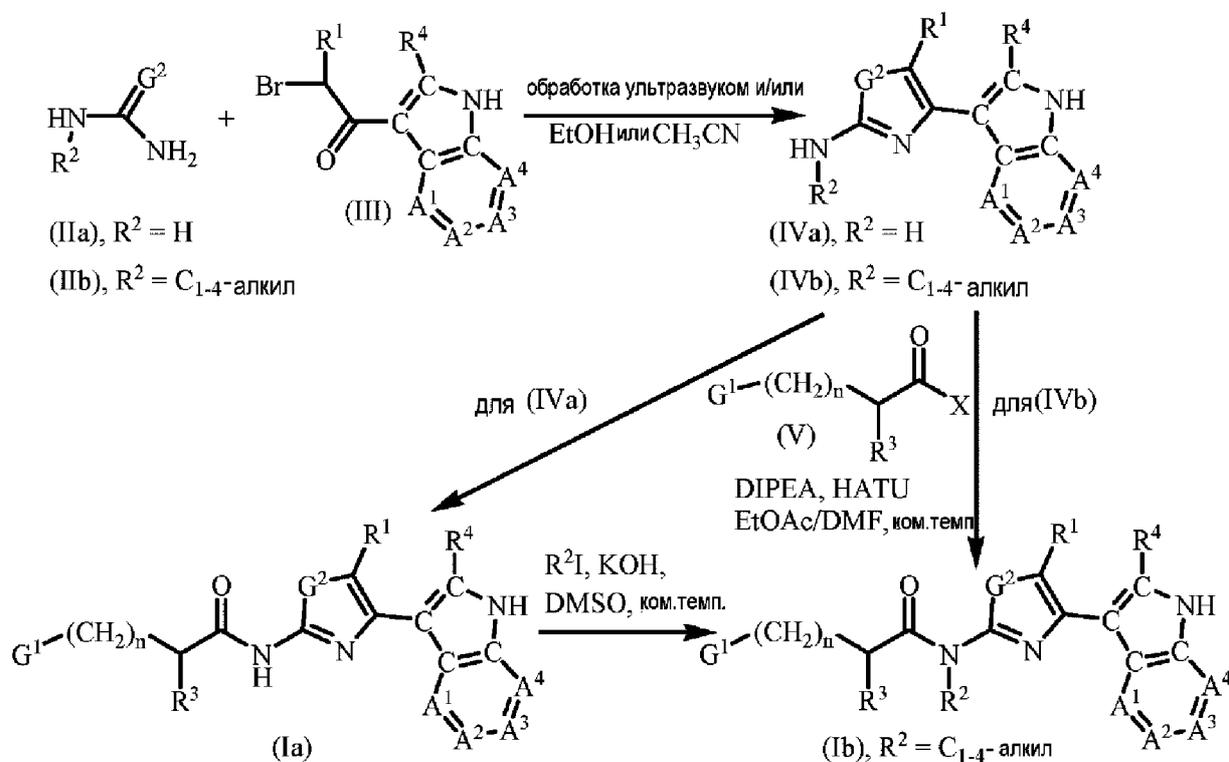
Раздельное введение означает, что соединения или композиции (или единицы) вводятся в разные моменты времени независимо друг от друга.

В частности, комбинации для применения согласно изобретению вводят в виде фармацевтических композиций, которые включают соответствующие (активные) соединения и фармацевтически приемлемый эксципиент, как определено ранее.

Комбинации для применения согласно изобретению обычно вводят один или несколько раз в день, например, 1, 2, 3 или 4 раза в день, с типичными общими суточными дозами, зависящими от конкретного соединения и тяжести заболевания, и могут быть легко определены опытным практикующим врачом.

Синтез соединений.

Соединения общей формулы (I) по настоящему изобретению можно синтезировать, как подробно описано ниже:

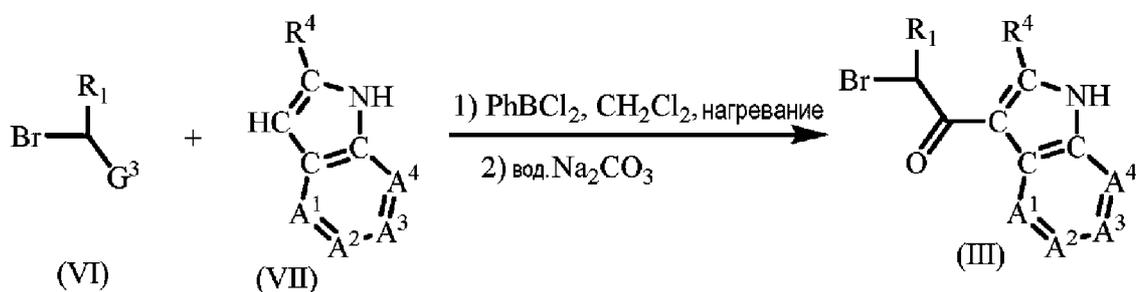


Соединения общей формулы (I) можно получить в две или три стадии, начиная с реакции взаимодействия соединений формулы (III) с соединениями формулы (II), которую можно проводить в органическом растворителе, таком как EtOH или ацетонитрил, под воздействием ультразвука и/или при нагревании. Соединения формулы (I) получают амидным сочетанием амина формулы (IV) с карбоновой кислотой формулы (V), где X представляет собой OH, в присутствии основания, такого как DIPEA, и реагента для реакции сочетания, такого как HATU, для преобразования карбоновой кислоты в более реакционноспособное промежуточное соединение. Альтернативно, могут быть использованы другие основания и реагенты для реакции сочетания или производные карбоновых кислот, такие как ацилгалогениды (формула V, где X представляет собой

атом галогена), сложные эфиры (формула V, где X представляет собой алкилокси- или арилоксигруппу) или ангидриды кислот (формула V, где X представляет собой ОСО-алкил, ОСО-арил, ОСОО-алкил или ОСОО-арил).

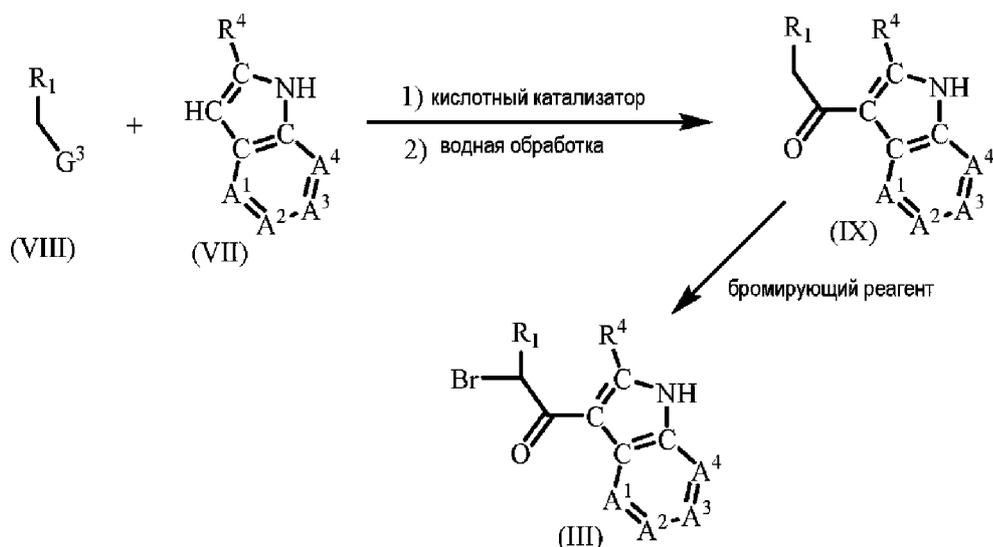
Соединения формулы (Ib) также можно получить путем взаимодействия соединений формулы (Ia) с основанием, таким как КОН, и подходящим алкилирующим реагентом, например алкилийодидом. Эту реакцию можно также использовать для получения соединений формулы (Ib), где R² и R³ представляют собой одинаковый C₁₋₄-алкил, из соединений формулы (Ia), где R³=H.

Соединения формулы (III) могут быть получены взаимодействием соединения формулы (VI), где G³ представляет собой CN, с соединением формулы (VII) в присутствии кислоты Льюиса, такой как PhBCl₂, с последующей обработкой щелочным водным раствором, как описано на схеме ниже:



Соединения формулы (III) также могут быть получены в стандартных условиях ацилирования по Фриделю-Крафтсу, т.е. путем взаимодействия соединений формулы (VII) с подходящими активированными производными α -бромзамещенной карбоновой кислоты формулы (VI), где G³ выбран из группы, состоящей из -COX, где X представляет собой атом галогена, предпочтительно атом хлора или брома, -COOCOR и -COOR, где R представляет собой алкильную или арильную группу, в присутствии катализатора протонсодержащей кислоты или кислоты Льюиса.

Альтернативно, соединения формулы (III) могут быть получены в стандартных условиях ацилирования по Фриделю-Крафтсу, т.е. путем взаимодействия соединений формулы (VII) с подходящими активированными производными карбоновых кислот формулы (VIII), где G³ выбран из группы, состоящей из -COX, где X представляет собой атом галогена, предпочтительно атом хлора или брома, -COOCOR и -COOR, где R представляет собой алкильную или арильную группу, в присутствии катализатора протонсодержащей кислоты или кислоты Льюиса, с последующим бромированием по α -карбонильному положению с бромом или подходящим бромлирующим реагентом, таким как бромид меди (II) или N-бромсукцинимид.



Соединения формул (II), (V), (VI), (VII) и (VIII) являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, известными специалисту в данной области.

Иногда возможно получить соединения формулы (I), где один или несколько из A^1 , A^2 , A^3 и A^4 представляют собой CR, как определено выше, из другого соединения формулы (I), где R представляет собой другую группу, с использованием стандартных протоколов, известных специалистам в данной области. Например, можно преобразовать соединение, в котором один или несколько из A^1 , A^2 , A^3 и A^4 представляет собой C-NO₂, в соединение, в котором группа C-NO₂ преобразована в группу C-NH₂. Другими примерами могут быть превращение группы C-COOH в группу C-COO-C₁₋₄-алкил путем этерификации, превращение C-COO-C₁₋₄-алкильной группы в группу C-COOH путем гидролиза, превращение C-COO-C₁₋₄-алкила в другой C-COO-C₁₋₄-алкил путем переэтерификации, превращение C₁₋₄-алкоксигруппы в группу OH путем расщепления эфира, превращение -COOH, -COO-C₁₋₂-алкильной, -CONH₂, -CONH-C₁₋₂-алкильной, азидо или азидо-C₁₋₄-алкильной групп в -CH₂OH, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NH-C₁₋₂-алкильную, -NH₂ или H₂N-C₁₋₄-алкильную группы, соответственно восстановлением.

СОКРАЩЕНИЯ:

В настоящей заявке использовались следующие сокращения:

ATR: нарушенное полное внутреннее отражение

уш.: уширенный

рассч.: рассчитанный

д: дублет

дд: двойной дублет

ддд: двойной дублет дублетов

DIPEA: N, N-диизопропилэтиламин

DMF: N, N-диметилформамид

DMSO: диметилсульфоксид

EDTA: этилендиаминтетрауксусная кислота

ESI: электрораспылительная ионизация
 Et₂O: диэтиловый эфир
 EtOAc: этилацетат
 EtOH: этанол
 FBS: эмбриональная бычья сыворотка
 GS-линкер: глицин-сериновый линкер
 HATU: 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид
 гексафторфосфат
 HEPES: 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота
 HRMS: масс-спектрометрии высокого разрешения
 HRP: пероксидаза хрена
 IDH: изоцитратдегидрогеназа
 IR: инфракрасное излучение
 LB: лизогенный бульон
 LC/MSD TOF: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия с времяпролетным
 масс-анализатором
 м: мультиплет
 MeOH: метанол
 mp: точка плавления
 ЯМР: ядерный магнитный резонанс ЯМР
 PBS: фосфатно-буферный раствор
 PhBCl₂: дихлорид фенилбора
 Комн. темп.: комнатная температура
 с: синглет
 SDS: натрий додецилсульфат
 т: триплет
 TET2: метилцитозиндиоксигеназа 2
 TLC: тонкослойная хроматография
 УФ: ультрафиолет

Следующие примеры представляют конкретные варианты осуществления настоящего изобретения. Они не предназначены каким-либо образом ограничивать объем изобретения, определенный в настоящем описании.

ПРИМЕРЫ

Очистка соединений и аналитические методы

Для кристаллизации использовали растворители аналитической чистоты, а в реакциях, экстракциях и колоночной хроматографии использовали чистые растворители для синтеза. Препаративную нормально-фазовую хроматографию осуществляли на силикагеле 60 AC.C (35–70 меш, SDS, ref 2000027) или на CombiFlash Rf 150 (Teledyne Isco) с предварительно упакованными картриджами с силикагелем RediSep Rf (автоматическая колоночная хроматография). Тонкослойную хроматографию

осуществляли на листах с алюминиевой подложкой с силикагелем 60 F₂₅₄ (Merck, ref 1.05554 или Sigma-Aldrich, ref 60805), и пятна визуализировали УФ-светом (при 254 или 365 нм) и проявляли следующими агентами визуализации: раствор KMnO₄/Δ, анисальдегид/Δ или ванилин/Δ. Температуры плавления определяли в открытых капиллярных трубках с помощью прибора для определения температуры плавления MFB595010M Gallenkamp. Инфракрасные (IR) спектры получали на спектрофотометре Perkin-Elmer Spectrum RX I с использованием метода нарушенного полного внутреннего отражения (ATR). Значения поглощения выражают в виде волновых чисел (см⁻¹); приведены только значимые полосы поглощения. Эксперименты ¹H ЯМР записывали на спектрометре Varian Mercury 400. Химические сдвиги (δ) указаны в ppm относительно сигналов растворителя (DMSO-d₆: δH=2,50 ppm; CDCl₃: δH=7,26 ppm; MeOH-d₄: δH=3,31 ppm) и постоянных спин-спинового взаимодействия (J) указаны в Гц. Данные ¹H ЯМР спектроскопии представлены следующим образом: химический сдвиг (мультиплетность, постоянная спин-спинового взаимодействия, число протонов). Масс-спектрометрический анализ высокого разрешения (HRMS) проводили с помощью спектрометра LC/MSD TOF Agilent Technologies.

Ссылочный пример 1: 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромид

Это соединение используется для синтеза примеров 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20 и 21, и было получено с помощью процесса, описанного ниже.

В герметичную стеклянную пробирку загружали раствор 2-бром-1-(2-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-она (2,70 г, 10,7 ммоль) и тиомочевины (815 мг, 10,7 ммоль) в EtOH (21 мл). Смесь обрабатывали ультразвуком при температуре 60-65°C в течение 1 ч в ультразвуковой ванне. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (3,67 г, количественный выход) в виде ярко-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки; mp 155-157°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,49 (с, 3H), 3,51 (уш.с, 2H), 6,73 (с, 1H), 7,08 (ддд, J=J'=7,6 Гц, J''=0,8 Гц, 1H), 7,13 (ддд, J=J'=7,6 Гц, J''=0,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,94 (уш.с, 1H), 11,56 (с, 1H); IR (ATR) ν: 3018, 1450, 1306, 1254, 1223, 1172, 1099, 1008, 742, 700 см⁻¹.

Ссылочный пример 2: 5-метил-4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромид

Это соединение используют для синтеза примера 4.

Исходя из 2-бром-1-(2-метил-1H-индол-3-ил)пропан-1-она (200 мг, 0,79 ммоль) и тиомочевины (57 мг, 0,75 ммоль), и следуя процедуре, описанной в ссылочном примере 1, путем обработки ультразвуком в ультразвуковой ванне при 50-70°C в течение 30 мин, получали 5-метил-4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромид (250 мг, количественный выход) в виде желтоватого твердого вещества; mp 169-172°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,10 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 7,05 (ддд, J=J'=7,6 Гц, J''=0,8 Гц, 1H), 7,12 (ддд, J=J'=7,6 Гц, J''=0,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,94 (уш.с, 2H), 11,54 (с, 1H); IR (ATR) ν: 3240, 3072, 1614, 1458, 1418, 1330, 1260, 1016, 983,

743, 582 cm^{-1} .

Ссылочный пример 3: 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)оксазол-2-амин

Это соединение используют для синтеза примера 5.

Раствор 2-бром-1-(2-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-она (200 мг, 0,79 ммоль) и мочевины (1,43 г, 23,8 ммоль) в безводном CH_3CN (10 мл) нагревали при 100°C в течение 3 дней. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 1 н. NaOH (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)оксазол-2-амин (208 мг, количественный выход) в виде коричневатого твердого вещества. После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде желтоватого твердого вещества; mp $122\text{--}124^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,56 (с, 3H), 6,56 (с, 1H), 6,97 (уш.дд, $J=J'=7,6$ Гц, 1H), 7,02 (уш.дд, $J=J'=7,6$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,76 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 11,04 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3341, 3223, 1713, 1614, 1594, 1457, 1433, 1324, 1250, 1148, 1012, 742, 572 cm^{-1} .

Ссылочный пример 4: 4-(4-бром-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин

Это соединение используют для синтеза примера 22.

К раствору 2-бромацетонитрила (0,10 мл, 172 мг, 1,44 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (4 мл) добавляли в атмосфере аргона PhBCl_2 (0,19 мл, 233 мг, 1,46 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем по каплям в течение 30 мин добавляли раствор 4-бром-1H-индола (0,15 мл, 234 мг, 1,20 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 ч и гасили медленным добавлением по каплям 0,5 М Na_2CO_3 (20 мл). Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением неочищенного 2-бром-1-(4-бром-1H-индол-3-ил)этан-1-она (621 мг), который использовали без дополнительной очистки.

Из неочищенного 2-бром-1-(4-бром-1H-индол-3-ил)этан-1-она (621 мг) и тиомочевины (145 мг, 1,90 ммоль), следуя процедуре, описанной в ссылочном примере 1, путем обработки ультразвуком в ультразвуковой ванне при $60\text{--}65^\circ\text{C}$ в течение 45 мин получали неочищенный остаток и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [Гексан: EtOAc (7:3-3:7)], с получением 4-(4-бром-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин в виде коричневого масла (159 мг, 45% всего); mp $124\text{--}127^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 6,44 (с, 1H), 6,78 (уш.с, 2H), 7,01 (дд, $J=J'=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=8,0$ Гц, $J'=1,0$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J=8,0$ Гц, $J'=1,0$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,50 (уш.с, 1H); IR (ATR) ν : 3436, 3361, 3110, 2920, 1600, 1512, 1414, 1331, 1308, 1186, 1005, 916, 811, 778, 743, 718 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z расщ. для $[\text{C}_{11}\text{H}_8^{79}\text{BrN}_3\text{S}+\text{H}^+]$: 293,9695, найдено: 293,9700.

Ссылочный пример 5: 4-(5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин

Это соединение используют для синтеза примера 23.

Из 2-бромацетонитрила (83,6 мкл, 144 мг, 1,20 ммоль), PhBCl_2 (0,19 мл, 233 мг,

1,46 ммоль) и 5-нитроиндола (162 мг, 1,00 ммоль), следуя процедуре, описанной в ссылочном примере 4, при времени реакции 17 ч, получали 2-бром-1-(5-нитро-1H-индол-3-ил)этан-1-он (51,0 мг, 18%) и использовали без дополнительной очистки.

Из 2-бром-1-(5-нитро-1H-индол-3-ил)этан-1-она (51,0 мг, 0,18 ммоль) и тиомочевины (13,7 мг, 0,18 ммоль), следуя процедуре, описанной в ссылочном примере 1, путем обработки ультразвуком в ультразвуковой ванне при 60-65°C в течение 1,5 ч получали неочищенный остаток и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [CH₂Cl₂:EtOAc (1:1-1:4)], с получением 4-(5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амина в виде светло-оранжевого порошка (32,7 мг, 70%); mp 137-140°C; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,99 (уш.с, 2H), 6,76 (с, 1H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=9,0 Гц, J'=2,0 Гц, 1H), 8,52 (уш.с, 1H), 9,01 (д, J=2,0 Гц, 1H); IR (ATR) ν: 3356, 3137, 2919, 2850, 1621, 1511, 1466, 1315, 1258, 1225, 1072, 840, 808, 737 см⁻¹; MS (ESI+): 261,04 [M+H]⁺.

Ссылочный пример 6: 4-(5-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин

Это соединение используют для синтеза примера 24.

Из 2-бромацетонитрила (0,17 мл, 293 мг, 2,44 ммоль), PhBCl₂ (0,31 мл, 379 мг, 2,39 ммоль) и 5-метил-1H-индола (262 мг, 2,00 ммоль), следуя процедуре, описанной в ссылочном примере 4, при времени реакции 23 ч, получали 2-бром-1-(5-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-он (197 мг, 39%) и использовали без дополнительной очистки.

Из 2-бром-1-(5-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-она (197 мг, 0,78 ммоль) и тиомочевины (61,1 мг, 0,80 ммоль), следуя процедуре, описанной в ссылочном примере 1, путем обработки ультразвуком в ультразвуковой ванне при 60-65°C в течение 45 мин получали неочищенный остаток и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [Гексан:EtOAc (1:4-1:9)], с получением 4-(5-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амина (47,0 мг, 26%) в виде коричневого масла; mp 119-121°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,41 (с, 3H), 6,65 (с, 1H), 6,89 (уш.с, 2H), 6,94 (дд, J=8,0 Гц, J'=2,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 11,02 (уш.с, 1H); IR (ATR) ν: 3366, 3271, 3161, 2920, 1606, 1471, 1410, 1083, 796, 718, 621 см⁻¹; HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ рассч. для [C₁₂H₁₁N₃S+H⁺]: 230,0746, найдено: 230,0750.

Ссылочный пример 7: 4-(5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин

Это соединение используют для синтеза примера 25.

Из 2-бромацетонитрила (0,13 мл, 224 мг, 1,87 ммоль), PhBCl₂ (0,23 мл, 282 мг, 1,77 ммоль) и 5-метокси-2-метил-1H-индола (241 мг, 1,50 ммоль), следуя процедуре, описанной в ссылочном примере 4, при времени реакции 15 ч, получали 2-бром-1-(5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-он (173 мг, 41%) и использовали без дополнительной очистки.

Из 2-бром-1-(5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-она (173 мг, 0,61 ммоль) и тиомочевины (47 мг, 0,62 ммоль), следуя процедуре, описанной в ссылочном примере 1, путем обработки ультразвуком в ультразвуковой ванне при 60-65°C в течение 1 ч, получали неочищенный остаток и очищали с помощью автоматической колоночной

хроматографии (смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$), с получением 4-(5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амина (60 мг, 38%) в виде коричневатого твердого вещества; mp 152-153°C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,52 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 6,37 (с, 1H), 6,70 (дд, $J=8,8$ Гц, $J'=2,4$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=8,8$ Гц, $J'=2,5$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=2,4$ Гц, 1H); IR (ATR) ν : 3400, 3288, 3100, 2922, 2536, 2287, 1676, 1640, 1620, 1584, 1534, 1478, 1447, 1320, 1269, 1224, 1206, 1165, 1102, 1035, 1018, 967, 898, 845, 812, 774, 733, 700, 669, 619, 591 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}+\text{H}^+]$: 260,0852, найдено: 260,0851.

Ссылочный пример 8: 4-(6-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромид

Это соединение используют для синтеза примера 26.

Из 2-бромацетонитрила (83,6 мкл, 144 мг, 1,20 ммоль), PhBCl_2 (156 мкл, 191 мг, 1,20 ммоль) и 6-фтор-2-метил-1H-индола (150 мг, 1,01 ммоль), следуя процедуре, описанной в ссылочном примере 4, при перемешивании при 50°C в течение ночи, получали неочищенный остаток и очищали с помощью автоматической колоночной хроматографии (смеси гексан:EtOAc), с получением 2-бром-1-(6-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-она (95 мг, 35%) в виде желтоватого твердого вещества; mp 195-196°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,79 (с, 3H), 4,41 (с, 2H), 7,03-7,06 (м, 2H), 7,93 (дд, $J=9,6$ Гц, $J'=4,8$ Гц, 1H), 8,44 (уш.с, 1H); IR (ATR) ν : 3238, 2917, 2846, 1623, 1600, 1531, 1455, 1424, 1389, 1302, 1274, 1244, 1224, 1163, 1130, 1104, 1041, 985, 957, 896, 842, 814, 786, 748, 715, 692, 647, 596 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $[\text{C}_{11}\text{H}_9^{79}\text{BrFNO}+\text{H}^+]$: 269,9924, найдено: 269,9921.

Из 2-бром-1-(6-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-она (95 мг, 0,35 ммоль) и тиомочевины (27 мг, 0,35 ммоль), следуя процедуре, описанной в ссылочном примере 1, путем обработки ультразвуком в ультразвуковой ванне при 60-65°C в течение 1 ч, получали 4-(6-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромид (105 мг, 91%) в виде желтоватого твердого вещества; mp 80-81°C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,47 (с, 3H), 6,71 (с, 1H), 6,93 (ддд, $J=9,2$ Гц, $J'=8,7$ Гц, $J''=2,4$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=9,2$ Гц, $J'=2,4$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,40-8,90 (уш. сигнал, 2H), 11,55 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3177, 2917, 2856, 1607, 1544, 1457, 1312, 1216, 1137, 1107, 1008, 840, 802, 728, 667, 642, 606, 581 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{S}+\text{H}^+]$: 248,0652, найдено: 248,0650.

Ссылочный пример 9: 4-(2-метил-5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромид

Это соединение используют для синтеза примера 27.

Из 2-бромацетонитрила (142 мкл, 245 мг, 2,04 ммоль), PhBCl_2 (332 мкл, 406 мг, 2,56 ммоль) и 2-метил-5-нитро-1H-индола (300 мг, 1,70 ммоль), следуя процедуре, описанной в ссылочном примере 4, при перемешивании при 50°C в течение 4,5 ч, получали неочищенный остаток и очищали с помощью автоматической колоночной хроматографии (смеси гексан:EtOAc), с получением 2-бром-1-(2-метил-5-нитро-1H-индол-3-ил)этан-1-она (280 мг, 55% выход) в виде бежевого твердого вещества; mp 255-256°C;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 2,79 (с, 3H), 4,79 (с, 2H), 7,59 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,09 (дд, $J=8,8$ Гц, $J'=2,4$ Гц, 1H), 8,96 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 12,64 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3273, 3095, 2948, 1645, 1620, 1536, 1465, 1422, 1338, 1305, 1272, 1155, 1084, 969, 875, 842, 830, 738, 667, 563 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $[\text{C}_{11}\text{H}_9^{79}\text{BrN}_2\text{O}_3+\text{H}^+]$: 296,9869, найдено: 296,9869.

Из 2-бром-1-(2-метил-5-нитро-1H-индол-3-ил)этан-1-она (50 мг, 0,17 ммоль) и тиомочевины (13 мг, 0,17 ммоль), следуя процедуре, описанной в ссылочном примере 1, при обработки ультразвуком в ультразвуковой ванне при 60-65°C в течение 2,5 ч, получали 4-(2-метил-5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромид (66 мг, количественный выход) в виде коричневатого твердого вещества; m_p 198-199°C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 2,54 (с, 3H), 3,45 (уш.с, 2H), 6,85 (с, 1H), 7,55 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,03 (дд, $J=8,8$ Гц, $J'=2,4$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 12,25 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3258, 3136, 3100, 1628, 1610, 1562, 1536, 1508, 1468, 1414, 1330, 1310, 1257, 1211, 1211, 1155, 1074, 903, 840, 807, 738, 695, 667 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}+\text{H}^+]$: 275,0597, найдено: 275,0595.

Пример 1: 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

К раствору имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-илуксусной кислоты гидрохлорид гидрата (1,08 г, 4,56 ммоль) и 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (1,42 г, 4,57 ммоль) в смеси EtOAc (27 мл) и DMF (2,7 мл) добавляли DIPEA (3,60 мл, 20,7 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем, NATU (2,61 г, 6,86 ммоль) добавляли порциями в течение 10 минут и полученную суспензию перемешивали в течение 3 мин перед добавлением второй порции DMF (2,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 ч, концентрировали при пониженном давлении, растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали H_2O (5 x 100 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [гексан:EtOAc (2:8-1:9)], получая 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (1,60 г, 89%) в виде бежевого твердого вещества. После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде белого твердого вещества; m_p 210-212°C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 2,63 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 7,02 (уш.дд, $J=J'=7,6$ Гц, 1H), 7,060 (уш.с, 1H), 7,061 (уш.дд, $J=J'=7,6$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,31 (дм, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,88 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,97 (уш.д, $J=7,6$ Гц, 1H), 11,17 (с, 1H), 12,26 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3219, 3178, 3103, 3067, 2983, 1656, 1548, 1521, 1459, 1330, 1264, 1252, 1240, 1056, 964, 832, 741, 644 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2+\text{H}^+]$: 394,0791, найдено: 394,0785.

Пример 2: 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-3-ил)уксусной кислоты (50 мг, 0,27 ммоль), 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (94 мг, 0,30 ммоль), DIPEA (0,17 мл, 0,98

ммоль) и НАТУ (157 мг, 0,41 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)-*N*-[4-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (39 мг, 37%) в виде липкого твердого вещества бежевого цвета. Перекристаллизация из EtOH с последующей промывкой пентаном давала аналитический образец этого соединения в виде белого твердого вещества; *mp* 160-163°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 2,63 (с, 3H), 4,38 (с, 2H), 7,02 (уш.дд, $J=J'=7,2$ Гц, 1H), 7,06 (уш.дд, $J=J'=7,2$ Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,32 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,91 (уш.с, 1H), 7,96 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 11,29 (с, 1H), 12,59 (уш.с, 1H); IR (ATR) ν : 3131, 2956, 1671, 1549, 1524, 1476, 1458, 1430, 1350, 1334, 1292, 1269, 1234, 1197, 1165, 1130, 1050, 821, 752, 717, 689 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ расщ. для [C₁₉H₁₅N₅OS₂+H⁺]: 394,0791, найдено: 394,0788.

Пример 3: 2-(бензо[*d*]оксазол-2-ил)-*N*-[4-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из натрий 2-(бензо[*d*]оксазол-2-ил)ацетата (57 мг, 0,29 ммоль), 4-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (80 мг, 0,26 ммоль), DIPEA (0,11 мл, 0,63 ммоль) и НАТУ (147 мг, 0,39 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(бензо[*d*]оксазол-2-ил)-*N*-[4-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (31 мг, 31%). После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде бежевого твердого вещества; *mp* 239-242°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 2,63 (с, 3H), 4,34 (с, 2H), 7,02 (уш.дд., $J=J'=7,6$ Гц, 1H), частично наложено 7,07 (уш.дд, $J=J'=7,6$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,32 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,38 (уш.дд, $J=J'=7,2$ Гц, 1H), частично наложено 7,41 (уш.дд, $J=J'=7,2$ Гц, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,97 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 11,20 (с, 1H), 12,58 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3244, 3228, 3186, 3116, 3081, 2919, 1654, 1579, 1551, 1510, 1482, 1457, 1370, 1296, 1235, 1148, 1055, 928, 843, 738, 690 cm^{-1} . HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ расщ. для [C₂₁H₁₆N₄O₂S+H⁺]: 389,1067, найдено: 389,1064.

Пример 4: 2-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-ил)-*N*-[5-метил-4-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из 2-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-ил)уксусной кислоты гидрохлорида (150 мг, 0,69 ммоль), 5-метил-4-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (222 мг, 0,68 ммоль), DIPEA (0,48 мл, 2,76 ммоль) и НАТУ (391 мг, 1,03 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-ил)-*N*-[5-метил-4-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (238 мг, 86%). После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде желтоватого твердого вещества; *mp* 169-172°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 2,21 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 6,95 (ддд, $J=J'=7,2$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,03 (ддд, $J=J'=7,2$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,87 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 11,14 (с, 1H), 12,13 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3130, 3098, 3043, 2917, 1661, 1549, 1459, 1424, 1275, 1219, 1151, 839, 739, 715, 658, 641 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ расщ. для [C₂₀H₁₇N₅OS₂+H⁺]: 408,0947, найдено: 408,0937.

Пример 5: 2-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-ил)-*N*-[4-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)оксазол-2-ил]ацетамид

Из 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)уксусной кислоты гидрохлорида (103 мг, 0,47 ммоль), 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)оксазол-2-амин (120 мг, 0,56 ммоль), DIPEA (0,25 мл, 1,44 ммоль) и HATU (267 мг, 0,70 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)оксазол-2-ил]ацетамид (53 мг, 30%). После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде бежевого твердого вещества; mp 122-124°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,59 (с, 3H), 3,78 (уш.с, 2H), 7,01 (ддд, J=J'=7,2 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 7,06 (ддд, J=J'=7,2 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,30 (дм, J=7,2 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,81 (уш.д, J=7,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 11,20 (с, 1H), 11,34 (с, 1H); IR (ATR) ν: 3144, 3111, 2924, 1699, 1596, 1557, 1459, 1427, 1386, 1307, 1250, 1192, 1149, 1052, 839, 743, 659 см⁻¹; HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ расщ. для [C₁₉H₁₅N₅O₂S+H⁺]: 378,1019, найдено: 378,1020.

Пример 6: 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (104 мг, 0,51 ммоль), 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин (106 мг, 0,46 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,03 ммоль) и HATU (264 мг, 0,69 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (68 мг, 35%) в виде бежевого твердого вещества. После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде серого твердого вещества; mp 127-129 °C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,62 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 6,74 (дд, J=8,8 Гц, J'=2,4 Гц, 1H), частично наложено 7,01 (ддд, J=J'=7,2 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,06 (ддд, J=J'=7,2 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,24-7,27 (м, 2H), 7,31 (дм, J=7,2 Гц, 1H), 7,96 (уш.д, J=7,2 Гц, 1H), 10,80 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 12,26 (с, 1H); IR (ATR) ν: 3640, 3571, 3391, 2924, 1668, 1627, 1538, 1486, 1457, 1282, 1215, 1057, 835, 743 см⁻¹; HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ расщ. для [C₂₃H₂₀N₄O₂S+H⁺]: 417,1380, найдено: 417,1377.

Пример 7: 2-(1H-индол-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из 2-(1H-индол-2-ил)уксусной кислоты (75 мг, 0,43 ммоль), 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (133 мг, 0,43 ммоль), DIPEA (0,26 мл, 1,49 ммоль) и HATU (244 мг, 0,64 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(1H-индол-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (23 мг, 14%). После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде коричневатого твердого вещества; mp 166-168°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,63 (с, 3H), 4,00 (с, 2H), 6,31 (уш.с, 1H), 6,95 (ддд, J=J'=7,2 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 6,99-7,07 (м, 3H), 7,08 (с, 1H), 7,31 (уш.д, J=7,2 Гц, 1H), 7,34 (дм, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,97 (уш.д, J=7,2 Гц, 1H), 11,06 (с, 1H), 11,18 (с, 1H), 12,35 (с, 1H); IR (ATR) ν: 3370, 3055, 2922, 1674, 1619, 1538, 1455, 1418, 1288, 1061, 742, 639 см⁻¹; HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ расщ. для [C₂₂H₁₈N₄OS+H⁺]: 387,1274, найдено: 387,1276.

Пример 8: 2-(6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из 2-(6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)уксусной кислоты гидрохлорида (125 мг, 0,54 ммоль), 4-(2-метил-1Н-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (168 мг, 0,54 ммоль), DIPEA (0,42 мл, 2,41 ммоль) и HATU (309 мг, 0,81 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-N-[4-(2-метил-1Н-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (138 мг, 63%) в виде коричневатого твердого вещества. После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде бежевого твердого вещества; mp 114-119°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,63 (с, 3H), 3,98 (с, 2H), 7,02 (ддд, J=J'=7,2 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), частично наложено 7,06 (ддд, J=J'=7,2 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,27-7,33 (м, 2H), 7,56 (дд, J=10,0 Гц, J'=5,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,97 (уш.д, J=7,2 Гц, 1H), 8,77 (дд, J=5,2 Гц, J'=2,4 Гц, 1H), 11,18 (с, 1H), 12,35 (с, 1H); IR (ATR) ν: 3130, 3054, 2923, 1673, 1538, 1509, 1457, 1280, 1232, 1163, 1054, 816, 742 см⁻¹; HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ расщ. для [C₂₁H₁₆FN₅OS+H⁺]: 406,1132, найдено: 406,1131.

Пример 9: N-[4-(2-метил-1Н-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(2-метилимидазо[2,1-б]тиазол-6-ил)ацетамид

Из 2-(2-метилимидазо[2,1-б]тиазол-6-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,51 ммоль), 4-(2-метил-1Н-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (158 мг, 0,51 ммоль), DIPEA (0,31 мл, 1,78 ммоль) и HATU (291 мг, 0,77 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали N-[4-(2-метил-1Н-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(2-метилимидазо[2,1-б]тиазол-6-ил)ацетамид (164 мг, 79%) в виде бежевого твердого вещества. После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде белого твердого вещества; mp 140-142°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,38 (д, J=1,6 Гц, 3H), 2,63 (с, 3H), 3,81 (с, 2H), 7,02 (ддд, J=J'=7,2 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 7,059 (с, 1H), частично наложено 7,060 (ддд, J=J'=7,2 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 7,31 (уш.д, J=7,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,63 (кв, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (уш.д, J=7,2 Гц, 1H), 11,18 (с, 1H), 12,24 (с, 1H); IR (ATR) ν: 3380, 3141, 2918, 1674, 1538, 1460, 1417, 1282, 1231, 1055, 843, 741, 688, 643 см⁻¹; HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ расщ. для [C₂₀H₁₇N₅OS₂+H⁺]: 408,0947, найдено: 408,0944.

Пример 10: N-[4-(2-метил-1Н-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(3-метилимидазо[2,1-б]тиазол-6-ил)ацетамид

Из 2-(3-метилимидазо[2,1-б]тиазол-6-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,51 ммоль), 4-(2-метил-1Н-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (158 мг, 0,51 ммоль), DIPEA (0,31 мл, 1,78 ммоль) и HATU (291 мг, 0,77 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали N-[4-(2-метил-1Н-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(3-метилимидазо[2,1-б]тиазол-6-ил)ацетамид (142 мг, 68%) в виде бежевого твердого вещества. После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде белого твердого вещества; mp 145-148°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,39 (д, J=1,2 Гц, 3H), 2,63 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 6,85 (кв, J=1,2 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=J'=7,2 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), частично наложено 7,061 (ддд, J=J'=7,2 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 7,063 (с, 1H), 7,31 (уш.д, J=7,2 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,97 (уш.д, J=7,2 Гц, 1H), 11,18 (с, 1H), 12,27 (с, 1H); IR (ATR) ν: 3370, 3109, 3043, 2914, 1674, 1538, 1461, 1282, 1231, 1054, 841, 741, 686, 645 см⁻¹; HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ расщ. для [C₂₀H₁₇N₅OS₂+H⁺]: 408,0947, найдено: 408,0944.

Пример 11: 2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из 2-(1-метил-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (101 мг, 0,53 ммоль), 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (150 мг, 0,48 ммоль), DIPEA (0,30 мл, 1,72 ммоль) и NATU (276 мг, 0,73 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (148 мг, 77%). После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде серого твердого вещества; mp 139-142°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,63 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,90 (с, 2H), 7,00-7,09 (м, 4H), 7,15 (ддд, J=J'=7,6 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,32 (уш.д, J=7,2 Гц, 1H), 7,40 (уш.д, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (уш.д, J=8,0 Гц, 1H), 7,97 (уш.д, J=7,6 Гц, 1H), 11,17 (с, 1H), 12,29 (с, 1H); IR (ATR) ν: 3377, 3052, 2915, 1671, 1532, 1457, 1330, 1281, 1233, 1231, 1151, 1136, 1056, 1009, 737, 692, 644 см⁻¹; HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₂₃H₂₀N₄OS+H⁺]: 401,1431, найдено: 401,1434.

Пример 12: 2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из 2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (103 мг, 0,53 ммоль), 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (150 мг, 0,48 ммоль), DIPEA (0,30 мл, 1,72 ммоль) и NATU (276 мг, 0,73 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (189 мг, 97%). После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде коричневатого твердого вещества; mp 230-232°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,62 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 6,93 (ддд, J=J'=9,2 Гц, J''=2,8 Гц, 1H), частично наложено 7,02 (ддд, J=J'=7,2 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,06 (ддд, J=J'=7,2 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 7,31 (уш.д, J=7,2 Гц, 1H), 7,34-7,41 (м, 3H), 7,96 (уш.д, J=7,2 Гц, 1H), 11,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 11,17 (с, 1H), 12,28 (с, 1H); IR (ATR) ν: 3393, 3356, 3153, 3047, 2920, 2883, 1673, 1668, 1581, 1550, 1488, 1456, 1336, 1280, 1233, 1225, 1203, 1056, 936, 840, 742, 650, 559 см⁻¹; HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ расч. для [C₂₂H₁₇FN₄OS+H⁺]: 405,1180, найдено: 405,1187.

Пример 13: 2-(1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из 2-(1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (49,7 мг, 0,28 ммоль), 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (80,0 мг, 0,26 ммоль), DIPEA (0,16 мл, 0,92 ммоль) и NATU (147 мг, 0,39 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (62,0 мг, 62%). После промывки Et₂O и рекристаллизации из EtOH получали аналитический образец этого соединения в виде белого твердого вещества; mp 246-248°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,63 (с, 3H), 3,91 (с, 2H), 7,01 (ддд, J=J'=7,6 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=J'=7,6 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,07 (ддд, J=J'=7,6 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 8,00 (ддд, J=J'=7,6 Гц, J''=1,2 Гц, 1H), 7,29-7,33 (м, 2H), 7,38 (уш.д, J=7,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,6 Гц, 1H), 10,97 (уш.с, 1H), 11,18 (с, 1H), 12,28 (с, 1H); IR (ATR) ν: 3386, 3151, 3048, 2878, 1678, 1669, 1551, 1458, 1322, 1314, 1282, 1233, 1183, 1054, 837, 737,

644 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}+\text{H}^+]$: 387,1274, найдено: 387,1274.

Пример 14: 3-(1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]пропанамид

Из 3-(1H-индол-3-ил)пропановой кислоты (53,7 мг, 0,28 ммоль), 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (80,0 мг, 0,26 ммоль), DIPEA (0,16 мл, 0,92 ммоль) и HATU (147 мг, 0,39 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 3-(1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]пропанамид (51,0 мг, 49%) в виде светло-коричневого твердого вещества; mp 133-135°C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 2,62 (с, 3H), 2,85 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,07 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,99 (ддд, $J=J'=7,6$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,01 (ддд, $J=J'=7,6$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,06 (ддд, $J=J'=7,6$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,08 (ддд, $J=J'=7,6$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,15 (уш.д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,30 (дм, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,34 (дм, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 10,79 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 12,11 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3392, 3047, 2918, 2852, 1662, 1607, 1537, 1456, 1416, 1284, 1229, 1151, 1058, 739, 644, 580 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}+\text{H}^+]$: 401,1431, найдено: 401,1432.

Пример 15: 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-метил-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]пропанамид

К раствору 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида (72,0 мг, 0,18 ммоль) в DMSO (0,7 мл), последовательно добавляли тонкоизмельченный KOH (чистота реагента 85%, 24,2 мг, 0,37 ммоль) и иодметан (26 мкл, 0,42 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли вторую порцию иодметана (13 мкл, 0,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли H_2O (2 мл) и образовавшийся осадок собирали фильтрованием и промывали H_2O и Et_2O . После сушки получали 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-метил-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]пропанамид (54 мг, 71%); mp 85-88°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,67 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,68 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 4,48 (кв, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,12-7,17 (м, 2H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,35 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,95-8,01 (м, 2H); IR (ATR) ν : 3109, 2921, 2851, 1658, 1456, 1418, 1288, 1231, 1119, 1055, 741, 651 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}_2+\text{H}^+]$: 422,1104, найдено: 422,1102.

Пример 16: 2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из 2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (67,5 мг, 0,32 ммоль), 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (100 мг, 0,32 ммоль), DIPEA (0,25 мл, 1,44 ммоль) и HATU (183 мг, 0,48 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (39,2 мг, 29%) в виде бежевого твердого вещества; mp 175-177°C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 2,62 (с, 3H), 3,90 (с, 2H), частично наложено 7,01 (ддд, $J=J'=7,2$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=8,4$ Гц, $J'=2,0$ Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), частично наложено 7,06 (ддд,

$J=J'=7,2$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,31 (дм, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,35 (уш.д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,41 (дд, $J=2,0$ Гц, $J'=0,4$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,96 (уш.д, $J=7,2$ Гц, 1H), 11,10 (уш.с, 1H), 11,17 (уш.с, 1H), 12,28 (уш.с, 1H); IR (ATR) ν : 3371, 3062, 2966, 2884, 1681, 1544, 1459, 1335, 1301, 1279, 1233, 1057, 806, 737 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$ расщ. для $[C_{22}H_{17}ClN_4OS+H^+]$: 421,0884, найдено: 421,0889.

Пример 17: 2-(1H-имидазол-4-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из 2-(1H-имидазол-4-ил)уксусной кислоты гидрохлорида (78 мг, 0,48 ммоль), 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (150 мг, 0,48 ммоль), DIPEA (0,38 мл, 2,18 ммоль) и NATU (276 мг, 0,73 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(1H-имидазол-4-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (34 мг, 21%) в виде коричневатого твердого вещества. После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде серого твердого вещества; m_p 107-112°C; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 2,62 (с, 3H), 3,75 (с, 2H), 6,99 (уш.с, 1H), 7,01 (ддд, $J=J'=7,2$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,056 (с, 1H), 7,058 (ддд, $J=J'=7,2$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,31 (уш.д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,96 (уш.д, $J=7,2$ Гц, 1H), 11,17 (с, 1H), 12,20 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3183, 2920, 1673, 1548, 1457, 1288, 1232, 1083, 1056, 827, 742, 694 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$ расщ. для $[C_{17}H_{15}N_5OS+H^+]$: 338,1070, найдено: 338,1067.

Пример 18: 2-(бензофуран-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из 2-(бензофуран-2-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,57 ммоль), 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (176 мг, 0,57 ммоль), DIPEA (0,35 мл, 2,01 ммоль) и NATU (324 мг, 0,85 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(бензофуран-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (158 мг, 72%) в виде фиолетового твердого вещества. После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде розового твердого вещества; m_p 198-200°C; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 2,64 (с, 3H), 4,12 (с, 2H), 6,83 (с, 1H), 7,03 (ддд, $J=J'=7,2$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,07 (ддд, $J=J'=7,2$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,23 (ддд, $J=J'=7,6$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,27 (ддд, $J=J'=7,6$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,32 (уш.д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,98 (уш.д, $J=7,2$ Гц, 1H), 11,20 (с, 1H), 12,47 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3409, 3110, 2941, 2896, 1693, 1543, 1506, 1454, 1306, 1288, 1266, 1254, 1232, 1178, 1158, 1058, 843, 758, 751, 738, 645 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$ расщ. для $[C_{22}H_{17}N_3O_2S+H^+]$: 388,1114, найдено: 388,1109.

Пример 19: 2-(4-бромтиофен-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из 2-(4-бромтиофен-2-ил)уксусной кислоты (120 мг, 0,54 ммоль), 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (168 мг, 0,54 ммоль), DIPEA (0,33 мл, 1,89 ммоль) и NATU (310 мг, 0,82 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(4-бромтиофен-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (165 мг, 71%). После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в

виде бежевого твердого вещества; m_p 212-214°C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,62 (с, 3H), 4,07 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), частично наложено 7,02 (ддд, $J=8,0$ Гц, $J'=7,2$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,06 (ддд, $J=8,0$ Гц, $J'=7,2$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,31 (уш.д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,96 (уш.д, $J=8,0$ Гц, 1H), 11,19 (с, 1H), 12,39 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3401, 3367, 3053, 2894, 2735, 1687, 1680, 1556, 1506, 1460, 1413, 1315, 1283, 1231, 1198, 1057, 870, 837, 823, 748, 690, 646, 591 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_3\text{OS}_2+\text{H}^+]$: 431,9834, найдено: 431,9828.

Пример 20: N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)ацетамид

Из 2-(3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,48 ммоль), 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (150 мг, 0,48 ммоль), DIPEA (0,30 мл, 1,72 ммоль) и NATU (276 мг, 0,73 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)ацетамид (121 мг, 60%). После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде красноватого твердого вещества; m_p 233-235°C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,39 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 4,16 (с, 2H), 7,03 (уш.дд, $J=J'=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (уш.дд, $J=J'=7,6$ Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,32 (уш.д, $J=7,6$ Гц, 1H), частично наложено 7,34 (уш.дд, $J=J'=7,6$ Гц, 1H), 7,40 (уш.дд, $J=J'=7,6$ Гц, 1H), 7,73 (уш.д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 11,19 (с, 1H), 12,45 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3372, 3050, 2912, 2854, 1674, 1538, 1458, 1431, 1411, 1281, 1224, 1184, 1157, 1055, 742, 727, 645 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $[\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}_2+\text{H}^+]$: 418,1042, найдено: 418,1043.

Пример 21: 2-(5-гидрокси-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из 2-(5-гидрокси-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,52 ммоль), 4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (162 мг, 0,52 ммоль), DIPEA (0,09 мл, 0,52 ммоль) и NATU (298 мг, 0,78 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(5-гидрокси-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (129 мг, 62%). После промывки пентаном аналитический образец этого соединения получали в виде коричневатого твердого вещества; m_p 145-149°C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,62 (с, 3H), 3,80 (с, 2H), 6,60 (дд, $J=8,4$ Гц, $J'=2,0$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), частично наложено 7,01 (ддд, $J=J'=7,2$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,06 (ддд, $J=J'=7,2$ Гц, $J''=1,2$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,31 (уш.д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,96 (уш.д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 10,63 (уш.с, 1H), 11,16 (с, 1H), 12,22 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3390, 2923, 1668, 1628, 1532, 1457, 1283, 1231, 1055, 939, 839, 743, 694, 644 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}+\text{H}^+]$: 403,1223, найдено: 403,1221.

Пример 22: N-[4-(4-бром-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамид

Из имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-илуксусной кислоты гидрохлорид гидрата (95,8 мг, 0,40 ммоль), 4-(4-бром-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин (119 мг, 0,40 ммоль), DIPEA (0,24

мл, 1,38 ммоль) и НАТУ (228 мг, 0,60 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали N-[4-(4-бром-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамид (137 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества, mp 233-235°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 3,81 (с, 2H), 7,04 (дд, J=J'=8,0 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,21 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,0 Гц, J'=0,8 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,0 Гц, J'=0,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,88 (д, J=4,4 Гц, 1H), 11,61 (уш.д, J=2,4 Гц, 1H), 12,25 (с, 1H); IR (ATR) ν: 3114, 2920, 1676, 1544, 1463, 1355, 1338, 1264, 1187, 1152, 1028, 816, 774, 736, 658 см⁻¹; HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ расщ. для [C₁₈H₁₂⁷⁹BrN₅OS₂+H⁺]: 457,9739, найдено: 457,9735.

Пример 23: 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-илуксусной кислоты гидрохлорид гидрата (24,5 мг, 0,10 ммоль), 4-(5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амина (26,9 мг, 0,10 ммоль), DIPEA (62,8 мкл, 0,36 ммоль) и НАТУ (58,7 мг, 0,15 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (7,7 мг, 18%) в виде оранжевого твердого вещества; mp 232-234°C; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,93 (д, J=0,8 Гц, 2H), 7,12 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,52 (дд, J=9,0 Гц, J'=0,8 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,73 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,09 (дд, J=9,0 Гц, J'=2,4 Гц, 1H), 9,16 (дд, J=2,4 Гц, J'=0,8 Гц, 1H); IR (ATR) ν: 3317, 3139, 2921, 1702, 1663, 1627, 1574, 1517, 1454, 1324, 1226, 1082, 828, 737, 720, 662, 644 см⁻¹; HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ расщ. для [C₁₈H₁₂N₆O₃S₂+H⁺]: 425,0485, найдено 425,0490.

Пример 24: 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-илуксусной кислоты гидрохлорид гидрата (48,5 мг, 0,20 ммоль), 4-(5-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амина (47,0 мг, 0,20 ммоль), DIPEA (0,12 мл, 0,69 ммоль), НАТУ (114 мг, 0,30 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (19,1 мг, 24%) в виде коричневого твердого вещества; mp 160-162°C; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 2,46 (с, 3H), 3,91 (д, J=0,8 Гц, 2H), 7,00 (дд, J=8,0 Гц, J'=2,0 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,12 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,29 (уш.д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,69 (уш.с, 1H), 7,73 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,82 (м, 1H); IR (ATR) ν: 3144, 2919, 1676, 1544, 1461, 1272, 1239, 1166, 796, 653, 591 см⁻¹; HRMS-ESI+ m/z [M+H]⁺ расщ. для [C₁₉H₁₅N₅OS₂+H⁺] 394,0791, найдено 394,0787.

Пример 25: 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-илуксусной кислоты гидрохлорид гидрата (55 мг, 0,23 ммоль), 4-(5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амина (60 мг, 0,23 ммоль), DIPEA (0,14 мл, 0,80 ммоль) и НАТУ (131 мг, 0,34 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (21 мг, 22%) в виде бежевого твердого вещества, mp 143-144°C; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,59 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 6,71 (дд,

$J=8,4$ Гц, $J'=2,4$ Гц, 1H), 7,05 (с, 2H), 7,20 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,88 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 11,03 (с, 1H), 12,23 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3638, 3428, 3148, 2918, 1670, 1627, 1545, 1484, 1461, 1275, 1214, 1142, 1112, 1063, 1030, 831, 726, 662, 555 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$ расщ. для $[C_{20}H_{17}N_5O_2S_2+H^+]$: 424,0896, найдено: 424,0902.

Пример 26: N-[4-(6-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамид

Из имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-илуксусной кислоты гидрохлорид гидрата (62 мг, 0,26 ммоль), 4-(6-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (100 мг, 0,30 ммоль), DIPEA (0,21 мл, 1,21 ммоль) и NATU (150 мг, 0,39 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали N-[4-(6-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамид (37 мг, 35%) в виде бежевого твердого вещества, m_p 157-158°C; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 2,60 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 6,87 (ддд, $J=10,0$ Гц, $J'=8,8$ Гц, $J''=2,4$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), частично наложено 7,09 (дд, $J=10,0$ Гц, $J'=2,4$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,88 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J=8,8$ Гц, $J'=6,0$ Гц, 1H), 11,27 (с, 1H), 12,28 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3426, 3147, 2918, 1670, 1548, 1487, 1462, 1408, 1342, 1274, 1223, 1137, 1109, 1058, 837, 723, 662, 646, 613, 580, 558 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$ расщ. для $[C_{19}H_{14}FN_5OS_2+H^+]$: 412,0697, найдено: 412,0694.

Пример 27: 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид

Из имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-илуксусной кислоты гидрохлорид гидрата (60 мг, 0,25 ммоль), 4-(2-метил-5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-амин гидробромида (70 мг, 0,20 ммоль), DIPEA (0,16 мл, 0,92 ммоль) и NATU (145 мг, 0,38 ммоль), и следуя процедуре, описанной в примере 1, получали 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамид (36 мг, 41%) в виде желтого твердого вещества; m_p 150-151°C; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 2,64 (с, 3H), 3,87 (с, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,22 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,88 (дд, $J=4,8$ Гц, $J'=0,9$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J=8,8$ Гц, $J'=2,4$ Гц, 1H), 8,94 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 11,99 (с, 1H), 12,41 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3253, 3146, 3116, 2928, 1673, 1539, 1468, 1452, 1325, 1292, 1254, 1224, 1163, 1063, 898, 847, 741, 669, 642, 555 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[M+H]^+$ расщ. для $[C_{19}H_{14}N_6O_3S_2+H^+]$: 439,0642, найдено: 439,0649.

Пример 28: N-[4-(5-амино-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамид

Раствор 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида (50 мг, 0,11 ммоль), Fe (19 мг, 0,34 ммоль) и NH_4Cl (30 мг, 0,56 ммоль) в смеси MeOH (1 мл) и H_2O (0,5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали MeOH. Фильтрат упаривали и остаток очищали с помощью автоматической колоночной хроматографии (смеси CH_2Cl_2 :MeOH), получая N-[4-(5-амино-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамид

(16 мг, 36%) в виде коричневого твердого вещества; mp 125-126°C; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 2,57 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 6,62 (уш.д, J=8,4 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,12 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,89 (д, J=4,8 Гц, 1H), 10,94 (с, 1H), 12,27 (с, 1H); IR (ATR) ν : 3426, 2922, 2851, 1678, 1625, 1544, 1462, 1274, 1132, 1061, 1020, 835, 733, 667, 611, 555 cm^{-1} ; HRMS-ESI+ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассч. для $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{OS}_2+\text{H}^+]$: 409,0900, найдено: 409,0896.

Биологический анализ. Материалы и методы

TET2. Экспрессия и очистка белка

Используемую конструкцию человеческой метилцитозиндиоксигеназы TET2 (1129-2002 с остатками 1471-1843 замененными GS-линкером из 15 остатков) экспрессировали в векторе pET-28a(+)*psumo*, устойчивом к канамицину, и N-концевой меткой His₆, и клонировали в компетентных клетках Rosetta D3 *Escherichia coli*. Трансформированные клетки культивировали в течение ночи в 10 мл среды LB, дополненной канамицином (50 мкг/мл), затем масштабировали до 1 л среды LB, дополненной канамицином (50 мкг/мл), и выращивали при 37°C. Как только оптическая плотность (OD₆₀₀) достигала 0,8, экспрессию белка индуцировали с помощью 0,4 mM изопропил- β -тиогалактопиранозида (IPTG) в течение ночи при 18°C. Клетки собирали центрифугированием (8000 об/мин, 4°C, 30 мин) и полученный осадок ресуспендировали в 15 мл буфера А (50 mM Hepes, 150 mM NaCl, 30 mM имидазола, 2 mM β -меркаптоэтанола (pH 8,0), дополненный смесью ингибиторов протеаз Pierce (ThermoFisher Scientific)) и лизировали ультразвуком (1 мин 40 с: 10 циклов x 10 с ВКЛ, 30 с ВЫКЛ, А=35%, Т=19°C) с последующими двумя последовательными центрифугированиями (8000 об/мин, 4°C, 30 мин) для осветления лизата.

Белок TET2 очищали с использованием системы ÄKTA Start (GE Healthcare, Uppsala, Sweden) с помощью двухстадийной процедуры очистки: одна His-аффинная хроматография с последующей эксклюзионной хроматографией. Сначала полученную в ходе лизиса белковую фракцию (супернатант) наносили на колонку 5 мл HisTrap HP (GE Healthcare), промывали буфером А (50 mM Hepes, 150 mM NaCl, 30 mM имидазола, 2 mM β -меркаптоэтанола (pH 8,0)) и элюировали связанный белок буфером В (50 mM Hepes, 150 mM NaCl, 250 mM имидазола, 2 mM β -меркаптоэтанола (pH 8,0)). Элюированные белоксодержащие фракции объединяли и концентрировали до 4 мл для последней стадии очистки: эксклюзионная хроматография (HiPrep 16/60 Sephacryl S-100 HR) в 50 mM Hepes, 150 mM NaCl, 2 mM β -меркаптоэтанола (pH 8,0). Наконец, массу и чистоту белка проверяли с помощью SDS-электрофореза и масс-спектрометрии.

Определение связывания TET2 методом поверхностного плазмонного резонанса

Связывание соединений примеров определяли методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR) с использованием биосенсорного прибора Biacore T200 SPR (GE Healthcare, Uppsala, Sweden) при 25°C. Конструкцию TET2 человека иммобилизовали на сенсорном чипе CM5 с использованием стандартной ковалентной иммобилизации посредством аминного связывания после активации карбоксиметилдекстрановой матрицы

сенсорного чипа (инъекция раствора, содержащего 0,1 М N-гидроксисукцинимид и 0,4 М 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимид гидрохлорида при скорости потока 15 мкл/мин в течение 7 мин). Иммуобилизация белка достигалась после инъекции 5 мкг/мл ТЕТ2 в 10 мМ ацетата натрия (рН 4,0) со скоростью потока 5 мкл/мин. Непрореагировавшие активированные группы декстрановой матрицы дезактивировали введением 1 М гидрохлорида этаноламина в течение 7 минут со скоростью потока 15 мкл/мин. Соответствующую матричную активацию и иммобилизацию белка проводили, используя в качестве рабочего буфера фосфатно-солевой буферный раствор (1,05x PBS: 10 мМ фосфат, рН 7,4, 150 мМ NaCl). Отобранные путем скрининга соединения получали в 20 мМ исходном растворе в DMSO и разбавляли 1,05x PBS для достижения конечной концентрации DMSO 5% (об/об). Подвижный буфер для анализа взаимодействия состоял из 1xPBS, 5% (об/об) DMSO. Скорость потока, используемая для скрининга, составляла 60 мкл/мин, а время ассоциации и диссоциации лиганда составляло 60 с и 120 с, соответственно.

Для анализа данных использовали программное обеспечение Biacore T200 Evaluation. Были внесены различные поправки. Сначала корректировали неспецифическое связывание с поверхностью чипа и дрейф основной линии путем вычитания сигналов эталонной поверхности (где процедура иммобилизации проводилась без белков) из сигналов, полученных на поверхности ТЕТ2. Во-вторых, был введен ряд стандартов растворителей (коррекция растворителя) для устранения различий, возникающих из-за DMSO. Наконец, фон корректировали путем вычитания холостых инъекций (вычитание значения холостой пробы) из сигналов введенных соединений.

Аффинность связывания рассчитывали путем подгонки полученных данных к модели взаимодействия с одним сайтом путем привязки R_{max} к ожидаемому R_{max} в зависимости от количества белка, иммобилизованного на поверхности чипа. Значения устойчивого состояния извлекали из записанных сенсограмм и строили график зависимости от анализируемых концентраций. Для определения константы диссоциации (K_D) соединений анализировали серию исходных 2-кратных разведений, начиная с 75 мкМ, в двух экземплярах. На основе этого первого результата, чтобы лучше рассчитать ожидаемые K_D , была проведена корректировка серии титрования и проведен анализ. Рассчитанные значения K_D показаны в Таблице 1 ниже:

Таблица 1

Пример	K_D (мкМ)
1	16
2	15
3	16
4	12
5	21
6	5

7	5
8	10
9	9
10	11
11	2
12	6
13	14
14	14
15	11
16	7
17	11
18	5
19	1
20	5
21	7
22	2
23	15
24	1
25	13
26	16
27	2
28	67

Результаты, суммированные в Таблице 1, показывают, что соединения по настоящему изобретению обладают сильной аффинностью связывания с TET2.

Определение активности TET2 в клетке

1.- Трансфекция НЕК293Т

Линию клеток НЕК293Т выращивали в среде Игла, модифицированной по Дульбекко (DMEM), содержащей 10% (об./об.) фетальной бычьей сыворотки (FBS) и 1% (об./об.) пенициллин-стрептомицина (P/S).

За двадцать четыре часа до трансфекции 3×10^6 клеток НЕК293Т высевали в чашки p100, предварительно покрытые 0,001% поли(L-лизином). За час до трансфекции получали 10 мкМ раствор каждого соединения в полной среде и добавляли 9 мл путем замены среды в одну чашку p100 (в двух экземплярах). В качестве контрольного носителя использовали раствор полной среды с DMSO. Затем получали смесь для трансфекции, разбавляя 8 мкг вектора экспрессии pCMV6-TET2 (ID: RC226438, Origene) с 32 мкг полиэтиленимина (PEI 25000, Polysciences, Inc.) в 150 мМ растворе NaCl на чашку p100.

После 15 минут инкубации при комнатной температуре в каждую чашку p100 добавляли по 1 мл смеси для трансфекции. На следующий день среду заменяли свежим разбавленным раствором соединения (10 мл/100 чашку). Через сорок восемь часов после трансфекции клетки трипсинизировали и осаждали. Каждый осадок суспендировали в 500 мкл буфера для лизиса ДНК (50 mM Tris-HCl, pH 8, 10 mM EDTA, pH 8, 0,1% Triton X-100, 0,5% Tween-20, 400 мкг/мл протеиназы К, 50 мкг/мл РНКазы) и инкубировали в течение ночи при 56°C в термомиксере. На следующий день из каждого образца экстрагировали геномную ДНК (гДНК) стандартным способом фенол-хлороформной экстракции.

2.- 5-Гидроксиметилцитозин (5-hmC) Дот-блот

Для каждого образца 2 мкг гДНК разводили в 50 мкл H₂O. Затем к каждому образцу добавляли 50 мкл раствора 2X Denature (0,8 M NaOH, 20 mM EDTA) и инкубировали при 95°C в течение 10 мин. Образцы немедленно помещали на лед для охлаждения и смешивали со 100 мкл холодного 2X нейтрализующего буфера (2 M ацетата аммония, pH 7). Затем образцы инкубировали на льду в течение 10 мин. Двукратные серийные разведения ДНК получали путем смешивания 100 мкл каждого образца со 100 мкл H₂O в следующей лунке и так далее. Всего получали 7 серийных разведений. Сто микролитров каждого образца и их соответствующие разведения наносили на положительно заряженную нейлоновую мембрану (Amersham Hybond-N+, GE healthcare) в собранном аппарате Bio-Dot (Bio-Rad). Образцы промывали, добавляя в каждую лунку по 400 мкл 0,4 M NaOH. Затем блоттинг-мембрану извлекали из аппарата Bio-Dot и промывали 2X буфером SSC (0,3 M NaCl, 30 mM цитрат натрия) в течение 5 минут, сушили на воздухе в течение 15 минут и сшивали с использованием УФ (энергия 120000 мкДж/см²) в течение 1 мин. После этого блоттинг-мембрану блокировали блокирующим раствором (5% обезжиренное молоко, 0,1% Tween-20 в PBS1X) в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем мембрану инкубировали с 5-hmC (5-гидроксиметилцитозин) первичным антителом (#39769, Active Motif), разведенным 1/10000 в блокирующем растворе, в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем мембрану промывали три раза по 5 минут в PBS1X и инкубировали с анти-кроличьим-HRP вторичным антителом, разведенным 1/5000 в блокирующем растворе, в течение 1 ч при комнатной температуре. Наконец, мембрану промывали три раза в течение 5 минут в PBS1X, обработанном с помощью хемилюминесцентного субстрата SuperSignal West Pico (ThermoFisher Scientific), и подвергали воздействию пленок для автордиографии (Fujifilm).

3.- Расчет активности TET2

Каждая дот-блот-мембрана позволяет одновременно оценивать до 6 различных состояний (в двух экземплярах). Среди этих 6 различных условий всегда есть состояние носителя и соединения авторов изобретения из примера 1, поэтому в итоге авторы изобретения оценили 4 новых соединения на каждую мембрану. Интенсивность плотности каждой точки определяли количественно с помощью программного обеспечения Image J. Для расчетов выбирали условие разбавления, при котором разница между

интенсивностями плотностей разных соединений была наибольшей. Кратность изменения рассчитывали относительно состояния носителя и корректировали с учетом условия примера 1 для каждой дот-блот-мембраны.

Рассчитанные кратные изменения показаны в Таблице 2 ниже:

Таблица 2

Пример	Кратность изменения
4	9,2
12	16,0
13	11,6
19	8,4
21	15,3

Результаты, обобщенные в Таблице 2, показывают кратное изменение количества 5-hmC, иллюстрирующее увеличение активности TET2, который катализирует превращение 5-метилцитозина в 5-hmC.

Антипролиферативная активность на клеточной линии HL60

Лейкозные клетки линии HL60 человека выращивали в суспензии в среде RPMI 1640, содержащей 10% (об/об) FBS и 1% (об/об) P/S (Life Technologies). Значения EC₅₀ для всех соединений определяли относительно роста HL60 в течение 72 часов в двух лунках в 96-луночном планшете. Лейкозные клетки суспендировали при плотности 2×10⁵ клеток/мл в полной среде RPMI 1640 и 25 мкл высевали в каждую лунку (5×10³ конечного общего количества клеток/лунку). 10 мкМ раствор соединений примеров 1, 12 и 21 и 25 мкМ раствор всех других соединений получали в полной среде, а затем серийно разбавляли (1:2) (как указано в таблице 3 ниже). В качестве контрольного носителя использовали раствор полной среды с DMSO.

Таблица 3

Таблица 3: Концентрации двукратного серийного разведения в зависимости от соединения

Compound	Concentrations range (μM)
Пр. 1, Пр. 12, Пр. 21	10, 5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,31, 0,156, 0,078, 0,039, 0,019, 0,0097 и 0
Все остальные соединения	25, 12,5, 6,25, 3,125, 1,56, 0,78, 0,39, и 0.

Двадцать пять микролитров каждого серийно разведенного раствора соединения добавляли в соответствующие лунки планшета (50 мкл конечного объема на лунку). После 48 часов обработки в соответствующие лунки добавляли 50 мкл свежего серийно разведенного 2X раствора соединения (100 мкл конечного объема на лунку). Через двадцать четыре дополнительных часа в каждую лунку добавляли равный объем (100 мкл) реагента CellTiter-Glo (Promega), планшеты встряхивали в течение 2 мин и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин. Люминесценцию регистрировали с

использованием многорежимного микропланшет-ридера Spark и времени интегрирования 1 с на лунку.

Антипролиферативная активность в отношении других линий опухолевых клеток

Другие прикрепленные линии раковых клеток человека культивировали в соответствующей клеточной среде (в соответствии с таблицей 4), дополненной 10% FBS (об/об) и 1% P/S (об/об). За двадцать четыре часа до обработки тестируемыми соединениями (примеры 1, 12 и 21) клетки высевали в 96-луночные планшеты с различной плотностью в зависимости от клеточной линии (в соответствии с таблицей 4).

Таблица 4

Таблица 4: Линии раковых клеток, среды и количество клеток, использованных для расчета EC₅₀.

Клеточная линия	Среда	№ засеянных клеток/лунка
A375 (меланома)	DMEM	12000
T98G (глиобластома)	DMEM	12000
LN229 (глиобластома)	DMEM	2000
Нор62 (lung)	RPMI 1640	3000
MCF7 (breast)	DMEM	8000
MDA-MD-468 (breast)	RPMI 1640	9000
HCT116 (colon)	RPMI 1640	12000

В зависимости от клеточной линии получали 50, 125 или 250 мкМ раствор соединений примеров 1, 12 и 21 в полной среде, а затем серийно разводили (1:2) (таблица 5). В качестве контрольного носителя использовали раствор полной среды с DMSO.

Таблица 5

Таблица 5: Концентрации двукратных серийных разведений в зависимости от клеточных линий.

Cell line	Concentrations range (µM)
A375	50, 25, 12,5, 6,25, 3,125, 1,56, 0,78, 0,39, 0,195, 0,0975, 0,048, 0,024, 0,012, 0,006 и 0
HCT116	125, 62,5, 31,25, 15,625, 7,8, 3,9, 1,95, 0,97, 0,49, 0,24, 0,12, 0,06, 0,03, 0,015, 0,007, 0,003 и 0
T98G, LN229, Нор62, MCF7 и MDA-MB-468	250, 125, 62,5, 31,25, 15,625, 7,8, 3,9, 1,95, 0,97, 0,49, 0,24 и 0

По пятьдесят микролитров каждого серийно разведенного раствора соединения добавляли путем замены среды в две лунки (в двух повторностях). После 48 часов обработки в соответствующие лунки планшета добавляли 50 мкл свежего 2X серийно разведенного раствора соединения (100 мкл конечного объема на лунку). Через двадцать

четыре дополнительных часа (всего 72 часа обработки) в каждую лунку добавляли равный объем (100 мкл) реагента CellTiter-Glo (Promega), планшеты встряхивали в течение 2 минут и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин. Люминесценцию регистрировали с использованием многорежимного микропланшет-ридера Spark и времени интегрирования 1 с на лунку.

EC₅₀ (в мкМ) тестируемых примеров в клеточной линии HL60 лейкоза человека суммированы в таблице 6 ниже:

Таблица 6

Пример	EC ₅₀ (мкМ)
1	0,113
2	4,3
3	1,3
4	2,3
5	12,1
6	3,4
7	9,3
8	0,072
10	3,3
11	2,2
Пример	EC ₅₀ (мкМ)
12	0,497
13	1,4
14	13,4
15	20,2
17	4,9
18	7,5
19	0,809
21	0,063
22	0,266
24	0,912

EC₅₀ (в мкМ) некоторых соединений также тестировали на различных линиях раковых клеток, чтобы показать, что активность не ограничивается конкретным гиперпролиферативным заболеванием. Результаты суммированы в таблице 7 ниже.

Таблица 7

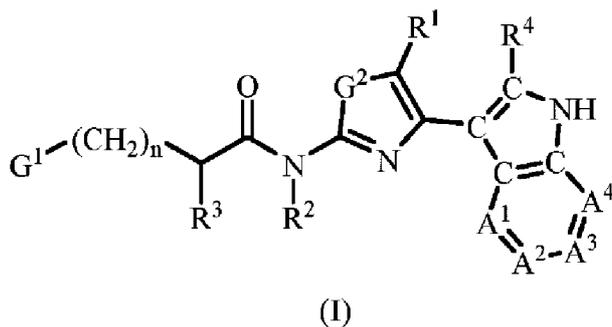
EC ₅₀ (мкМ)

Пример	HL60	A375	LN229	T98G	Нор62	MCF7	MD-MB-468	НСТ 116
1	0,113	1,4	3,3	73,7	40,1	14,6	16,0	12,1
12	0,497	2,7	5,9	23,1	12,1	10,3	10,1	6,8
21	0,063	1,1	3,3	11,4	81,6	12,9	9,2	16,4

Результаты, суммированные в таблицах 6 и 7, показывают, что соединения по настоящему изобретению способны замедлять рост многих различных линий опухолевых клеток.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где

- n имеет значение 0 или 1;
- G^1 представляет собой гетероароматическую кольцевую систему, содержащую пятичленное кольцо, присоединенное к группе $(CH_2)_n$, в которой пятичленное кольцо необязательно конденсировано с другими кольцами, где указанная гетероароматическая кольцевая система может содержать от 1 до 3 атомов, выбранных из O, S и N, в кольцевой системе, и указанная кольцевая система является:

- а) незамещенной,
- б) C-замещенной 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -алкил-NH-, C_{1-4} -алкил-S-, C_{1-4} -алкил-SO-, C_{1-4} -алкил-SO₂-, C_{2-4} -алкинила, C_{3-4} -алкинил-O-, C_{3-4} -алкинил-NH-, C_{3-4} -алкинил-S-, -OH, HO- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-O- C_{1-4} -алкил-, -NH₂, H₂N- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-NH- C_{1-4} -алкил-, -SH, HS- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-S- C_{1-4} -алкил-, -CN, NC- C_{1-4} -алкила, -COOH, HOOC- C_{1-4} -алкила, -COO- C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -алкил-OCO- C_{1-4} -алкил-, -CONH₂, H₂NCO- C_{1-4} -алкила, -CONH- C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -алкил-NHCO- C_{1-4} -алкил-, азидо, азидо- C_{1-4} -алкила и -NO₂, или

- в) когда кольцевая система содержит атомы азота, указанная кольцевая система является необязательно N-замещенной 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкил-SO-, C_{1-4} -алкил-SO₂-, C_{3-4} -алкинила, HO- C_{2-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-O- C_{2-4} -алкил-, H₂N- C_{2-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-NH- C_{2-4} -алкил-, HS- C_{2-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-S- C_{2-4} -алкил-, NC- C_{1-4} -алкила, HOOC- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-OCO- C_{1-4} -алкил-, H₂NCO- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-NHCO- C_{1-4} -алкил- и азидо- C_{2-4} -алкила;

при этом, когда заместители -OH, -NH₂ или -SH присутствуют в кольцевой системе, они не являются вицинальными по отношению к одинарной или двойной связи углерод-гетероатом;

- G^2 выбран из группы, состоящей из O и S;
- R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C_{1-4} -алкильных групп
- R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкильных групп,
- R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила

• каждый из A^1 , A^2 , A^3 и A^4 независимо представляет собой любой из N и CR, где кольцо, содержащее A^1 , A^2 , A^3 и A^4 , является ароматическим,

• R выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -алкил-NH-, C_{1-4} -алкил-S-, C_{1-4} -алкил-SO-, C_{1-4} -алкил-SO₂-, C_{2-4} -алкинила, C_{3-4} -алкинил-O-, C_{3-4} -алкинил-NH-, C_{3-4} -алкинил-S-, -ОН, HO- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-O- C_{1-4} -алкил-, -NH₂, H₂N- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-NH- C_{1-4} -алкил-, -SH, HS- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-S- C_{1-4} -алкил-, -CN, NC- C_{1-4} -алкила, -COOH, HOOC- C_{1-4} -алкила, -COO- C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -алкил-OCO- C_{1-4} -алкил-, -CONH₂, H₂NCO- C_{1-4} -алкила, -CONH- C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -алкил-NHCO- C_{1-4} -алкил-, азидо, азидо- C_{1-4} -алкила и -NO₂,

и его фармацевтически приемлемые соли для применения в лечении и/или профилактике гиперпролиферативных заболеваний.

2. Соединение для применения по п. 1, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкильных групп.

3. Соединение для применения по любому из п.п. 1-2, где G^1 представляет собой необязательно замещенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую гетероароматическую кольцевую систему.

4. Соединение для применения по любому из п.п. 1-3, где пятичленное кольцо G^1 , которое присоединено к группе $(CH_2)_n$, содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, S и O.

5. Соединение для применения по любому из п.п. 1-3, где G^1 выбран из группы, состоящей из 1H-индол-3-ила, имидазо[2,1-b]тиазол-6-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-2-ила, 1H-индол-2-ила, бензо[d]оксазол-2-ила, имидазо[2,1-b]тиазол-3-ила, бензо[b]тиофен-2-ила, тиофен-2-ила, бензо[b]фуран-2-ила, 1H-имидазол-4-ила, все из которых могут быть необязательно замещены, как определено в п. 1.

6. Соединение для применения по любому из п.п. 1-5, где G^2 представляет собой S.

7. Соединение для применения по любому из п.п. 1-6, где R^1 выбран из атома водорода и метила и R^2 и R^3 независимо выбраны из атома водорода и метила.

8. Соединение для применения по любому из п.п. 1-7, где A^2 , A^3 и A^4 представляют собой CR.

9. Соединение для применения по п. 1, где соединение представляет собой одно из:

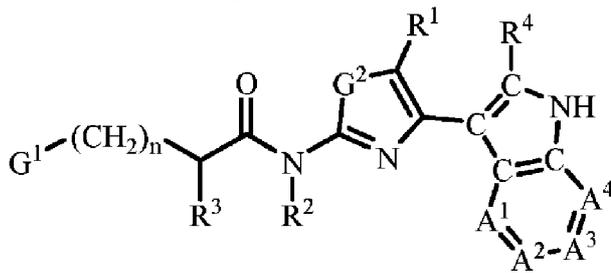
- 2-имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[5-метил-4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)оксазол-2-ил]ацетамида
- 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида

- 2-(1H-индол-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(2-метилимидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(3-метилимидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- 2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 3-(1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]пропанамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-метил-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]пропанамида
- 2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(1H-имидазол-4-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(бензофуран-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(4-бромтиофен-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)ацетамида
- 2-(5-гидрокси-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(4-бром-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(6-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(5-амино-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- N-[5-фтор-4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида

и его фармацевтически приемлемые соли.

10. Соединение для применения по любому из п.п. 1-9, где заболевание представляет собой рак.

11. Соединение формулы (I')



(I')

где

- n имеет значение 0 или 1;
- G^1 представляет собой гетероароматическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из бензо[d]оксазолила, имидазо[1,2-а]пиридинила, бензо[b]тиофенила, бензо[d]имидазо[2,1-б]тиазолила, 1H-имидазол-4-ила, индол-2-ила и бензофуран-2-ила, и указанная кольцевая система является:

- а) незамещенной,
- б) С-замещенной 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -алкил-NH-, C_{1-4} -алкил-S-, C_{1-4} -алкил-SO-, C_{1-4} -алкил-SO₂-, C_{2-4} -алкинила, C_{3-4} -алкинил-O-, C_{3-4} -алкинил-NH-, C_{3-4} -алкинил-S-, -OH, HO- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-O- C_{1-4} -алкил-, -NH₂, H₂N- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-NH- C_{1-4} -алкил-, -SH, HS- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-S- C_{1-4} -алкил-, -CN, NC- C_{1-4} -алкила, -COOH, HOOC- C_{1-4} -алкила, -COO- C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -алкил-OCO- C_{1-4} -алкил-, -CONH₂, H₂NCO- C_{1-4} -алкила, -CONH- C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -алкил-NHCO- C_{1-4} -алкил-, азидо, азидо- C_{1-4} -алкила и -NO₂;

- с) когда кольцевая система содержит атомы азота, указанная кольцевая система является необязательно N-замещенной 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкил-SO-, C_{1-4} -алкил-SO₂-, C_{3-4} -алкинила, HO- C_{2-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-O- C_{2-4} -алкил-, H₂N- C_{2-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-NH- C_{2-4} -алкил-, HS- C_{2-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-S- C_{2-4} -алкил-, NC- C_{1-4} -алкила, HOOC- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-OCO- C_{1-4} -алкил-, H₂NCO- C_{1-4} -алкила, C_{1-2} -алкил-NHCO- C_{1-4} -алкил- и азидо- C_{2-4} -алкила;

при этом, когда заместители -OH, -NH₂ или -SH присутствуют в кольцевой системе, они не являются вицинальными по отношению к одинарной или двойной связи углерод-гетероатом;

- G^2 выбран из группы, состоящей из O и S;
- R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C_{1-4} алкильных групп
- R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкильных групп,
- R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила
- каждый из A^1 , A^2 , A^3 и A^4 независимо представляет собой любой из N и CR, где кольцо, содержащее A^1 , A^2 , A^3 и A^4 , является ароматическим,
- R выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -

алкокси, C₁₋₄-алкил-NH-, C₁₋₄-алкил-S-, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₂₋₄-алкинила, C₃₋₄-алкинил-О-, C₃₋₄-алкинил-NH-, C₃₋₄-алкинил-S-, -ОН, НО-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-О-C₁₋₄-алкил-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₁₋₄-алкил-, -SH, HS-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₁₋₄-алкил-, -CN, NC-C₁₋₄-алкила, -COOH, HOOC-C₁₋₄-алкила, -COO-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, -CONH-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил-, азидо, азидо-C₁₋₄-алкила и -NO₂,

и его фармацевтически приемлемые соли.

12. Соединение по п. 1, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкильных групп.

13. Соединение по любому из п.п. 11-12, где G² представляет собой S.

14. Соединение по любому из п.п. 11-13, где R¹ выбран из атома водорода и метила и R² и R³ независимо выбраны из атома водорода и метила.

15. Соединение по любому из п.п. 11-14, где A², A³ и A⁴ представляют собой CR.

16. Соединение по п. 11, которое представляет собой одно из:

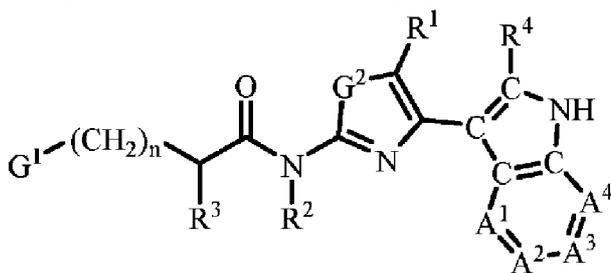
- 2-имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[5-метил-4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)оксазол-2-ил]ацетамида
- 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(1H-индол-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(2-метилимидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(3-метилимидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- 2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 3-(1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]пропанамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-метил-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]пропанамида
- 2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(1H-имидазол-4-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(бензофуран-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида

- 2-(4-бромтиофен-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)ацетамида
- 2-(5-гидрокси-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(4-бром-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(6-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(5-амино-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- N-[5-фтор-4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида

и его фармацевтически приемлемые соли.

17. Фармацевтическая композиция, включающая соединение, как определено в любом из п.п. 11-16, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

18. Применение соединения формулы (I)



(I)

где

- n имеет значение 0 или 1;
- G¹ представляет собой гетероароматическую кольцевую систему, содержащую пятичленное кольцо, присоединенное к группе (CH₂)_n, в которой пятичленное кольцо необязательно конденсировано с другими кольцами, где указанная гетероароматическая кольцевая система может содержать от 1 до 3 атомов, выбранных из O, S и N, в кольцевой системе, и указанная кольцевая система является:

- а) незамещенной,
- б) С-замещенной 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкил-NH-, C₁₋₄-алкил-S-, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₂₋₄-алкинила, C₃₋₄-алкинил-O-, C₃₋₄-алкинил-NH-, C₃₋₄-алкинил-S-, -ОН, HO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₁₋₄-алкил-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₁₋₄-алкил-, -SH, HS-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₁₋₄-алкил-, -CN, NC-C₁₋₄-алкила, -COOH, HOOC-C₁₋₄-алкила, -COO-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, -CONH-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил-, азидо, азидо-C₁₋₄-алкила и -NO₂, или

- в) когда кольцевая система содержит атомы азота, указанная кольцевая система является необязательно N-замещенной 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₃₋₄-алкинила, HO-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₂₋₄-алкил-, H₂N-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₂₋₄-алкил-, HS-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₂₋₄-алкил-, NC-C₁₋₄-алкила, HOOC-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил- и азидо-C₂₋₄-алкила;

при этом, когда заместители -ОН, -NH₂ или -SH присутствуют в кольцевой системе, они не являются вицинальными по отношению к одинарной или двойной связи углерод-гетероатом;

- G² выбран из группы, состоящей из O и S;
- R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C₁₋₄-алкильных групп
- R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄-алкильных групп,

- R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила
- каждый из A¹, A², A³ и A⁴ независимо представляет собой любой из N и CR, где кольцо, содержащее A¹, A², A³ и A⁴, является ароматическим,

- R выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкил-NH-, C₁₋₄-алкил-S-, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₂₋₄-алкинила, C₃₋₄-алкинил-O-, C₃₋₄-алкинил-NH-, C₃₋₄-алкинил-S-, -ОН, HO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₁₋₄-алкил-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₁₋₄-алкил-, -SH, HS-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₁₋₄-алкил-, -CN, NC-C₁₋₄-алкила, -COOH, HOOC-C₁₋₄-алкила, -COO-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, -CONH-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил-, азидо, азидо-C₁₋₄-алкила и -NO₂,

и его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики гиперпролиферативных заболеваний.

19. Применение по п.18, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄-алкильных групп.

20. Применение по любому из п.п. 18-19, где G¹ представляет собой необязательно замещенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую гетероароматическую кольцевую систему.

21. Применение по любому из п.п. 18-20, где пятичленное кольцо G¹, которое

присоединено к группе $(\text{CH}_2)_n$, содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, S и O.

22. Применение по любому из п.п. 18-20, где G^1 выбран из группы, состоящей из 1H-индол-3-ила, имидазо[2,1-b]тиазол-6-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-2-ила, 1H-индол-2-ила, бензо[d]оксазол-2-ила, имидазо[2,1-b]тиазол-3-ила, бензо[b]тиофен-2-ила, тиофен-2-ила, бензо[b]фуран-2-ила, 1H-имидазол-4-ила, все из которых могут быть необязательно замещены, как определено в п. 1.

23. Применение по любому из п.п. 18-22, где G^2 представляет собой S.

24. Применение по любому из п.п. 18-23, где R^1 выбран из атома водорода и метила и R^2 и R^3 независимо выбраны из атома водорода и метила.

25. Применение по любому из п.п. 18-24, где A^2 , A^3 и A^4 представляют собой CR.

26. Применение по п. 18, где соединение представляет собой одно из:

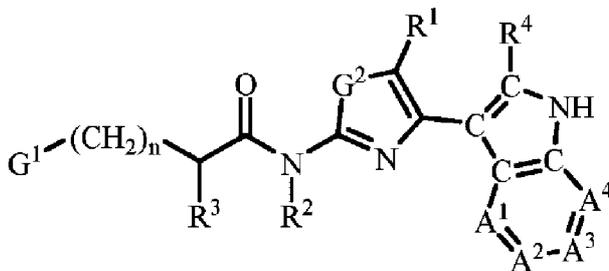
- 2-имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[5-метил-4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)оксазол-2-ил]ацетамида
- 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(1H-индол-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(2-метилимидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(3-метилимидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- 2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 3-(1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]пропанамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-метил-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]пропанамида
- 2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(1H-имидазол-4-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(бензофуран-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(4-бромтиофен-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)ацетамида

- 2-(5-гидрокси-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(4-бром-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(6-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(5-амино-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- N-[5-фтор-4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида

и его фармацевтически приемлемые соли.

27. Применение по любому из п.п. 18-26, где заболевание представляет собой рак.

28. Способ лечения и/или профилактики гиперпролиферативных заболеваний, отличающийся тем, что он включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I)



(I)

где

- n имеет значение 0 или 1;
- G¹ представляет собой гетероароматическую кольцевую систему, содержащую пятичленное кольцо, присоединенное к группе (CH₂)_n, в которой пятичленное кольцо необязательно конденсировано с другими кольцами, где указанная гетероароматическая кольцевая система может содержать от 1 до 3 атомов, выбранных из O, S и N, в кольцевой системе, и указанная кольцевая система является:

- а) незамещенной,
- б) C-замещенной 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из

атомов галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкил-NH-, C₁₋₄-алкил-S-, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₂₋₄-алкинила, C₃₋₄-алкинил-O-, C₃₋₄-алкинил-NH-, C₃₋₄-алкинил-S-, -ОН, НО-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₁₋₄-алкил-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₁₋₄-алкил-, -SH, HS-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₁₋₄-алкил-, -CN, NC-C₁₋₄-алкила, -COOH, HOOC-C₁₋₄-алкила, -COO-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, -CONH-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил-, азидо, азидо-C₁₋₄-алкила и -NO₂, или

- с) когда кольцевая система содержит атомы азота, указанная кольцевая система является необязательно N-замещенной 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₃₋₄-алкинила, НО-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₂₋₄-алкил-, H₂N-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₂₋₄-алкил-, HS-C₂₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₂₋₄-алкил-, NC-C₁₋₄-алкила, HOOC-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил- и азидо-C₂₋₄-алкила;

при этом, когда заместители -ОН, -NH₂ или -SH присутствуют в кольцевой системе, они не являются вицинальными по отношению к одинарной или двойной связи углерод-гетероатом;

- G² выбран из группы, состоящей из O и S;
- R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C₁₋₄-алкильных групп
- R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄-алкильных групп,
- R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и метила
- каждый из A¹, A², A³ и A⁴ независимо представляет собой любой из N и CR, где кольцо, содержащее A¹, A², A³ и A⁴, является ароматическим,
- R выбран из группы, состоящей из водорода, атомов галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкил-NH-, C₁₋₄-алкил-S-, C₁₋₄-алкил-SO-, C₁₋₄-алкил-SO₂-, C₂₋₄-алкинила, C₃₋₄-алкинил-O-, C₃₋₄-алкинил-NH-, C₃₋₄-алкинил-S-, -ОН, НО-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-O-C₁₋₄-алкил-, -NH₂, H₂N-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-NH-C₁₋₄-алкил-, -SH, HS-C₁₋₄-алкила, C₁₋₂-алкил-S-C₁₋₄-алкил-, -CN, NC-C₁₋₄-алкила, -COOH, HOOC-C₁₋₄-алкила, -COO-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-OCO-C₁₋₄-алкил-, -CONH₂, H₂NCO-C₁₋₄-алкила, -CONH-C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-алкил-NHCO-C₁₋₄-алкил-, азидо, азидо-C₁₋₄-алкила и -NO₂, и его фармацевтически приемлемых солей.

29. Способ по п. 28, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄-алкильных групп.

30. Способ по любому из п.п. 28-29, где G¹ представляет собой необязательно замещенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую гетероароматическую кольцевую систему.

31. Способ по любому из п.п. 28-30, где пятичленное кольцо G¹, которое присоединено к группе (CH₂)_n, содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, S и O.

32. Способ по любому из п.п. 28-30, где G¹ выбран из группы, состоящей из 1H-индол-3-ила, имидазо[2,1-b]тиазол-6-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-2-ила, 1H-индол-2-ила,

бензо[d]оксазол-2-ила, имидазо[2,1-b]тиазол-3-ила, бензо[b]тиофен-2-ила, тиофен-2-ила, бензо[b]фуран-2-ила, 1H-имидазол-4-ила, все из которых могут быть необязательно замещены, как определено в п. 1.

33. Способ по любому из п.п. 28-32, где G^2 представляет собой S.

34. Способ по любому из п.п. 28-33, где R^1 выбран из атома водорода и метила и R^2 и R^3 независимо выбраны из атома водорода и метила.

35. Способ по любому из п.п. 28-34, где A^2 , A^3 и A^4 представляют собой CR.

36. Способ по п. 28, где соединение представляет собой одно из:

- 2-имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[5-метил-4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)оксазол-2-ил]ацетамида
- 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(1H-индол-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(2-метилимидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(3-метилимидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)ацетамида
- 2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 3-(1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]пропанамида
- 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-N-метил-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]пропанамида
- 2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(1H-имидазол-4-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(бензофуран-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- 2-(4-бромтиофен-2-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)ацетамида
- 2-(5-гидрокси-1H-индол-3-ил)-N-[4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]ацетамида
- N-[4-(4-бром-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-

ил)ацетамида

- 2-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-

ил]ацетамида

- 2-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-

ил]ацетамида

- 2-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-ил)-N-[4-(5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-

ил]ацетамида

- N-[4-(6-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-

ил)ацетамида

- 2-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-ил)-N-[4-(2-метил-5-нитро-1H-индол-3-ил)тиазол-2-

ил]ацетамида

- N-[4-(5-амино-2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-

ил)ацетамида

- N-[5-фтор-4-(2-метил-1H-индол-3-ил)тиазол-2-ил]-2-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-

ил)ацетамида

и его фармацевтически приемлемые соли.

37. Способ по любому из п.п. 28-36, где заболевание представляет собой рак.