



Εθνικό και Καποδιστριακό

Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας

**ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ 4-ΦΘΟΡΟ-3(ΘΕΙΑΖΟΛ-2 & 4-
ΥΛ)ΑΝΙΛΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ
ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

ΚΟΥΡΜΠΕΛΗ ΒΙΟΛΕΤΑΣ

ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΥ

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2021

ΑΘΗΝΑ

Επιβλέπων

Ιωάννης Παπαναστασίου, Επικ. Καθηγητής, ΕΚΠΑ

Τριμελής επιτροπή Μ.Δ.Ε.

Ανδρέας Τσοτίνης, Καθηγητής, ΕΚΠΑ

Παναγιώτης Μαράκος, Καθηγητής, ΕΚΠΑ

Ιωάννης Παπαναστασίου, Επικ. Καθηγητής, ΕΚΠΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο Φαρμακευτικής Χημείας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, υπό την επίβλεψη του Επίκουρου Καθηγητή κ. Ιωάννη Παπαναστασίου.

Προς τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Ιωάννη Παπαναστασίου, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου για την ανάθεση του θέματος, τη συνεχή καθοδήγηση και την ουσιαστική συμπαράστασή του στην εκπόνηση και συγγραφή της παρούσας εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της παρούσας εργασίας, τον Καθηγητή κ. Ανδρέα Τσοτίνη και τον Καθηγητή κ. Παναγιώτη Μαράκο, για τις συμβουλές και διορθώσεις τους κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Thierry Soldati (Department of Biochemistry, University of Geneva) και την ομάδα του για την εκτέλεση των φαρμακολογικών ελέγχων των ενώσεων που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

Τέλος, δεν μπορώ να μην ευχαριστήσω την Δρ. Δήμητρα Μπενάκη για την πολύτιμη βοήθειά της στη λήψη και επεξεργασία ορισμένων φασμάτων NMR, καθώς και τις συμβουλές της για την εκτέλεση των φασματοσκοπικών πειραμάτων.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	6
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	7
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
1.1 Η φυματίωση	8
1.2 Φυματίωση και COVID-19.....	9
1.3 Μετάδοση και συμπτώματα	10
1.4 Διάγνωση.....	11
1.5 Εμβόλιο BCG	12
1.6 Θεραπεία.....	13
2. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	17
3. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	21
3.1 Συνθετικές πορείες	21
3.2 Μηχανισμοί αντιδράσεων	32
3.3 Χαρακτηριστικά φάσματα.....	38
4. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	46
5. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	50
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	91
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ NMR.....	94

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται ο σχεδιασμός και η σύνθεση νέων 4-φθορο-3(θειαζολ-2 ή 4-υλ)ανιλινικών παραγώγων I-IV καθώς και η φαρμακολογική αξιολόγηση της αντιμυκοβακτηριδιακής τους δράσης.

Στον γενικό τύπο των προαναφερθέντων ενώσεων, διατηρείται σταθερός ο 2,4-δισυποκατεστημένος 1,3-θειαζολικός πυρήνας ως κεντρικός πυρήνας στον σκελετό των ενώσεων και αλλάζει η σχετική θέση των δύο υποκαταστάσεων εκατέρωθεν του ετερόκυκλου. Η μία υποκατάσταση στη θέση C-2 ή C-4, αντίστοιχα, του θειαζολικού πυρήνα αποτελείται από ένα φαινολικό ή 2-πυριδινικό δακτύλιο και συνιστά το αρωματικό άκρο. Ομοίως, η υποκατάσταση στη θέση C-4 ή C-2 του θειαζολίου αποτελείται από τον ανιλινικό δακτύλιο, ο οποίος συνδέεται με αμιδικό δεσμό με πλάγια αλυσίδα.

Ακολούθως, σχεδιάστηκαν οι ενώσεις με ποικιλία υποκατάστασης στην πλάγια αλυσίδα με σκοπό την εξαγωγή των σχέσεων δομής δράσης των υποκαταστάσεων αυτών. Αρχικά, συντέθηκαν τα βενζαμίδια **5,27,48** και **61**, οι αροϋλο-υποκατατεστημένες ενώσεις που φέρουν σε *παρα*-θέση άτομο φθορίου, **6,28,49** και **62** ή σε *μετα*-θέση, **7,29** και **63**, αντίστοιχα. Στην ίδια θέση υποκατάστασης χρησιμοποιήθηκε και κυανομάδα στα αντίστοιχα παράγωγα **8,30,50** και **64**. Η κυανομάδα αντικαταστάθηκε από πρωτοταγή αμινομάδα, στις ενώσεις **21** και **40**. Επιπλέον, για την μελέτη της αρωματικής υποκατάστασης, συντέθηκαν, τα ακετυλοφαινυλο-παράγωγα **9,31,51** και **61**, στα οποία ο βενζολικός πυρήνας έχει μεγαλύτερο βαθμό ελευθερίας, λόγω της ακετοξυ-ομάδας που παρεμβάλλεται ανάμεσα στους δύο δακτυλίους, τον θειαζολικό και βενζολικό. Στη συνέχεια, συντέθηκαν παράγωγα με υποκαταστάτες ετερόκυκλους, όπως την 3-θειοφαινυλο-, την 5-νιτροφουραν-2-υλο-, την 3-μεθυλοφουραν-2-υλο-, την 2-πυριδινυλο- και την 1*H*-ινδολ-2-υλο-ομάδα και παράγωγα με αλειφατικούς δακτυλίους με 3 έως 10 άτομα ανθράκων. Τέλος, έγινε αντικατάσταση του αμιδικού δεσμού της πλάγιας αλυσίδας με ουρεϊδικό δεσμό και σύνθεση των αντίστοιχων παραγώγων **15,16,35** και **66**, με πενταμελή ή εξαμελής ετερόκυκλος και *παρα*-χλωροανιλίνη, στα πλαίσια των εξεταζόμενων σχέσεων δομών-δράσεων.

Η φαρμακολογική αξιολόγηση των ενώσεων της παρούσας εργασίας βρίσκεται σε εξέλιξη. Ο προκαταρκτικός έλεγχος ανέδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς την αντιμυκοβακτηριδιακή δράση ορισμένων παραγώγων, που απαιτούν περαιτέρω ανάλυση και αξιολόγηση.

ABSTRACT

The present dissertation refers to the design and synthesis of novel 4-fluoro-3(thiazol-2 or 4-yl)aniline derivatives **I-IV**, as well as the pharmacological evaluation of their antimycobacterial activity.

The scaffold of the aforementioned compounds includes a 2,4-disubstituted 1,3-thiazole ring as the main core, while the 2,4-substituents of the thiazole have their positions switched in these derivatives. Subsequently, a phenol or 2-pyridine ring consists the aromatic pole, at C-2 or C-4 position and the aniline ring, at C-4 or C-2 position, respectively, is the aniline pole. The latter is attached by an amide bond with a side chain.

Structure-activity relationships have been developed concerning the functionalization of the side chain. Initially, benzamides **5,27,48** and **61**, the aroyl-substituted compounds **6,28,49** and **62** with a *para*-fluorine atom, or adducts **7,29** and **63**, with a *meta*-fluorine atom, were synthesized, respectively. At the same substituted position, a cyano group was used in the corresponding derivatives **8, 30, 50** and **64**. The cyano group was replaced by a primary amino group, in compounds **21** and **40**. Moreover, we have synthesized acetylphenyl derivatives **9,31,51** and **61** with less steric hindrance due to the acetoxy group interposed between the two rings, the thiazole and benzene. We have synthesized, next, derivatives with heterocycle substituents, such as 3-thiophenyl-, 5-nitrofuran-2-yl-, 3-methylfuran-2-yl-, 2-pyridinyl- and 1*H*-indol-2-yl -group and adducts with aliphatic rings from 3 to 10 carbon atoms. Finally, the amide bond of the side was replaced chain with an urea bond and we have proceeded on the synthesis of the respective derivatives **15, 16, 35** and **66**, which bear a five-membered / six-membered heterocycle ring and *para*-chloro-aniline.

The pharmacological evaluation of the compounds of the present work is in progress. Preliminary screening has shown encouraging results in terms of the antimycobacterial activity of the current derivatives, which require further analysis and evaluation.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome
BCG: Bacillus Calmette-Guérin
COVID-19: Corona Virus Disease 2019
DIPEA: *N,N*-diisopropylethylamine
DSTB: Drug sensitive tuberculosis
EMB: Ethambutol
ETH: Ethionamide
HBTU: *N,N,N',N'*-Tetramethyl-O-(1H-benzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HTS: High Throughput Screening
IGRAs: Interferon gamma release assays
INF- γ : Interferon γ
INH: Isoniazid
LTB: Latent tuberculosis
MDR-TB: Multi drug resistant tuberculosis
Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*
NTDs: Neglected Tropical Diseases
PAS: *Para*-amino salicylic acid
PZA: Pyrazinamide
RIF: Rifampicin
RLU: Relative Light Unit
RR-TB: Rifampicin resistant tuberculosis
SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SDGs: Sustainable Development Goals
TB: Tuberculosis
TLC: Thin Layer chromatography
TST: Tuberculin Skin Test
WHO: World Health Organisation
XDR-TB: Extensively drug resistant tuberculosis

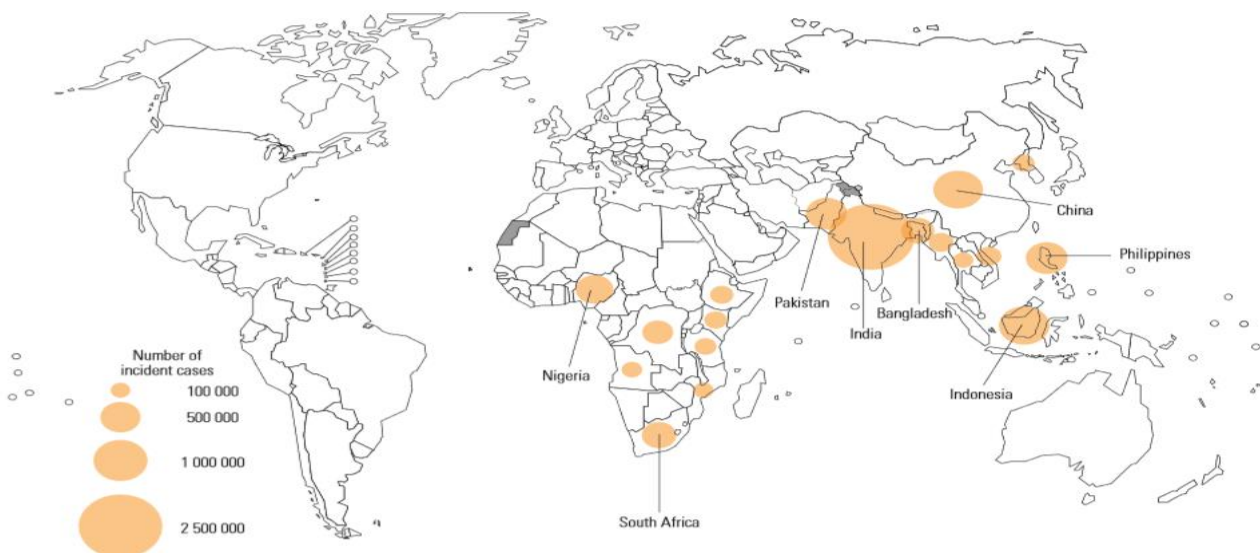
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Η φυματίωση

Η φυματίωση («φθίσις», κατά τον Ιπποκράτη) είναι μια χρόνια λοιμώδης νόσος, γνωστή από αρχαιοτάτων χρόνων, που προκαλείται από βακτήρια του γένους των μυκοβακτηριδίων (*mycobacteria*) με κυριότερο αυτών το *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).

Πρόκειται για μια ασθένεια με μεγάλη εξάπλωση κατά τον 18^ο και 19^ο αιώνα σε Ευρώπη και Βόρεια Αμερική, η οποία προκάλεσε μεγάλες επιδημίες. Έκτοτε, έχει μειωθεί η εξάπλωση, χωρίς όμως να έχει ακόμα εξαλειφθεί. Η κατανόηση της νόσου ξεκίνησε στις αρχές του 19^{ου} αιώνα με τη συμβολή του Γάλλου γιατρού Theophile Laënnec, και το 1865, όταν ο Jean-Antoine Villemin απέδειξε πως πρόκειται για μια μεταδοτική μολυσματική νόσο, ενώ σημείο σταθμός ήταν απομόνωση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης, ως υπεύθυνου για την ασθένεια βάκλου, το 1882 από τον Robert Coch, προς τιμήν του οποίου συχνά αναφέρεται και ως «βάκλος του Coch». Σε σπάνιες περιπτώσεις, η φυματίωση προκαλείται από άλλα μυκοβακτηρίδια, όπως το *Mycobacterium bovis* και *Mycobacterium africanum*.¹

Η φυματίωση είναι μια ασθένεια που αποτελεί μια από τις 10 κυριότερες αιτίες θανάτου και ασθένειας διαχρονικά, ενώ μεταξύ των μολυσματικών ασθενειών κατέχει την πρώτη θέση παγκοσμίως, πιο πάνω ακόμα και από το AIDS. Σήμερα, είναι μια ασθένεια που σχετίζεται με τη φτώχεια και την οικονομική ανισότητα, επειδή επηρεάζει κυρίως αναπτυσσόμενες χώρες και άτομα χαμηλού βιοτικού επιπέδου που δεν έχουν πρόσβαση σε κατάλληλα μέτρα πρόληψης και θεραπείας. Η καθυστερημένη διάγνωση και η συχνή αποτυχία της θεραπείας συχνά παρατείνει τη διάρκεια της ασθένειας και την εξάπλωσή της, ενώ ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV επιδεινώνει περαιτέρω την εξέλιξη της νόσου. Το 2019, υπολογίζεται ότι 10 εκατομμύρια άτομα νόσησαν από φυματίωση, αριθμός που μειώνεται με πολύ αργό ρυθμό τα τελευταία χρόνια, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Το ίδιο έτος, σημειώθηκαν 1.2 εκατομμύρια θάνατοι σε άτομα που δεν είχαν μολυνθεί από HIV και ακόμα 208.000 σε HIV θετικούς ασθενείς.^{2,3}

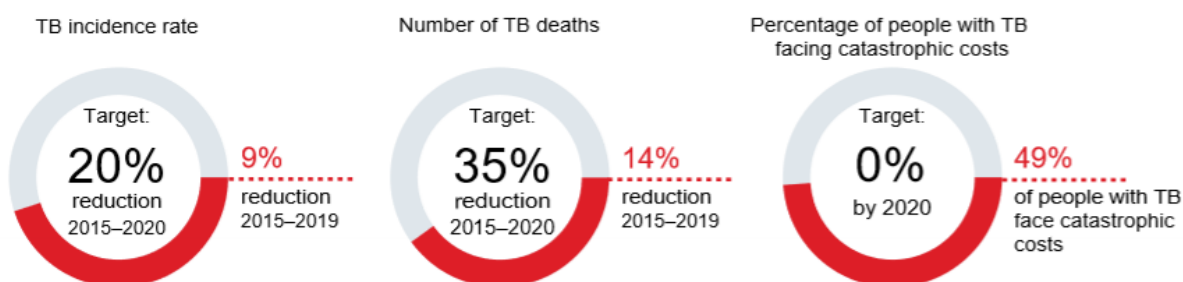


Εικόνα 1 Χώρες με >100.000 περιστατικά φυματίωσης το 2019

Η μεγαλύτερη εξάπλωση της φυματίωσης συναντάται σε χώρες της νοτιοανατολικής Ασίας, της Αφρικής και της δυτικής πλευράς του Ειρηνικού. Συγκεκριμένα, υπάρχουν οκτώ χώρες που κατέχουν τα 2/3 των παγκόσμιων κρουσμάτων, η Ινδία, η Ινδονησία, η Κίνα, οι Φιλιππίνες, το Πακιστάν, η Νιγηρία, το Μπαγκλαντές και η Νότιος Αφρική, γεγονός που καταδεικνύει το πως επηρεάζεται η εξάπλωση από τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες της εκάστοτε χώρας. **(εικόνα 1)**

Επειδή η φυματίωση αποτελεί ακόμα παγκόσμια απειλή, ο Π.Ο.Υ., μαζί με τα Ηνωμένα Έθνη, όρισαν μια ενιαία στρατηγική πρωτοβουλία για τον τερματισμό της φυματίωσης στο πλαίσιο των στόχων αειφόρου ανάπτυξης του Ο.Η.Ε, το 2015. (WHO's End TB Strategy and the UN Sustainable Development Goals, SDGs). Στόχος ήταν η μείωση των θανάτων και των επιπτώσεων της φυματίωσης στους ασθενείς και τους οικείους τους. Το Νοέμβριο του 2017, οργανώθηκε από τον Π.Ο.Υ. συνέδριο, σχετικά με τη φυματίωση που οδήγησε στη διακήρυξη της Μόσχας για τον τερματισμό της φυματίωσης, η οποία έλαβε παγκόσμια αποδοχή. Ο στόχος που τέθηκε ήταν να μειωθεί, ως το 2030, το ποσοστό των επιπτώσεων της φυματίωσης κατά 80% και κατά 90% των θανάτων, σε σύγκριση με το 2015. Εκτός της φυματίωσης, το πρόγραμμα των SDGs, στόχευσε στον τερματισμό των επιδημιών του AIDS, της ελονοσίας και των λοιπών Neglected Tropical Diseases (NTDs), την καταπολέμηση της ηπατίτιδας και των ασθενειών που μεταδίδονται από ακατάλληλο πόσιμο νερό.²

Παρόλο που υπάρχει σημαντική μείωση των θανάτων και των επιπτώσεων της φυματίωσης, οι στόχοι που είχαν τεθεί για το 2020 δεν έχουν επιτευχθεί, όπως φαίνεται στην **εικόνα 2**. Αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ η Ευρώπη και η Αφρική είναι πιο κοντά στους στόχους, η Ασία δεν έχει σημειώσει την ίδια πρόοδο. Υπάρχουν, όμως, και χώρες που έχουν επιτύχει τους στόχους, ή αναμένεται να τους φτάσουν τη χρονιά που διανύουμε, μεταξύ αυτών και κάποιες με υψηλά ποσοστά νόσου, όπως η Καμπότζη, η Ναμίμπια, η Αιθιοπία και η Κένυα.



Εικόνα 2 SDGs and End TB Strategy: Στόχοι για τη μείωση των ποσοστών της φυματίωσης και ποσοστά που έχουν επιτευχθεί. ²

1.2 Φυματίωση και COVID-19

Ένας παράγοντας που επηρέασε και, όπως φαίνεται, θα επηρεάσει εκτός των άλλων και την πορεία της φυματίωσης είναι η πανδημία της COVID-19, που πλήττει ήδη την ανθρωπότητα, από το τέλος του 2019. Η πορεία της πανδημίας φαίνεται πως τείνει να αντιστρέψει σε ένα ποσοστό την πρόοδο που έχει επιτευχθεί. Υπάρχει μια τεράστια ανακατανομή των ανθρώπινων και οικονομικών

πόρων στο χώρο της υγείας, που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της πανδημίας και απομακρύνονται από προϋπάρχοντα προβλήματα, όπως αυτό της φυματίωσης.^{2,4}

Παρά την προσπάθεια παροχής απομακρυσμένων υπηρεσιών υγείας στα άτομα με φυματίωση, η αδυναμία παρακολούθησης των θεραπειών και η δυσκολία πρόσβασης στα φάρμακα οδηγεί σε δυσμενείς προβλέψεις για τις επερχόμενες εξελίξεις. Πολλοί ασθενείς σταμάτησαν τη θεραπεία τους, μετά την εξάπλωση του SARS-CoV-2, ενώ άλλοι, έπαψαν να έχουν πρόσβαση σε δωρεάν φάρμακα και σε δημόσιες δομές υγείας.⁵

Ακόμα, οι οικονομικές επιπτώσεις της πανδημίας και η πτώση του βιοτικού επιπέδου επιπλέον σε πληττόμενες χώρες και τα προβλήματα υποσιτισμού, φαίνεται να έχουν καταστροφικές συνέπειες. Χώρες, όπως η Ινδία, η οποία έχει ένα από τα μεγαλύτερα ποσοστά ανθρώπων κάτω από τα όρια της φτώχειας, αλλά και εκτεταμένο πρόβλημα φυματίωσης, αναφέρουν πως το παρατεταμένο lockdown που επιβλήθηκε στα πλαίσια αντιμετώπισης του SARS-CoV-2, ενέτεινε το πρόβλημα του υποσιτισμού και της ανεργίας. Αυτός ο λόγος, πέραν των υπολοίπων, μπορεί να οδηγήσει άτομα φορείς του Mtb, να αναπτύξουν ενεργό πνευμονική φυματίωση, καθώς η διατροφή και το καλό επίπεδο υγείας είναι σημαντικό για τη διατήρηση της νόσου σε λανθάνουσα κατάσταση. Τα στοιχεία από το πρώτο εξάμηνο του 2020 δείχνουν επίσης πτώση, τόσο στον αριθμό των διαγνώσεων, όσο και στα άτομα που είχαν πρόσβαση στη θεραπεία, σε σύγκριση με το πρώτο εξάμηνο του 2019. Καθίσταται έτσι απαραίτητη η εκπόνηση ενός σχεδίου για τη φυματίωση, που να προσαρμόζεται στα δεδομένα της πανδημίας.^{2,4}

Τέλος, τα στοιχεία δείχνουν πως βασικό μέτρο αυτοπροστασίας των ατόμων με φυματίωση ενάντια στην COVID-19 είναι ο αυστηρός εγκλεισμός. Τα άτομα αυτά, βρίσκονται ήδη σε δυσμενή θέση, με ανάγκη μακροχρόνιων θεραπειών και ιατρικής παρακολούθησης, καθώς και με τον στιγματισμό και την κοινωνική απομόνωση, στην οποία τους οδηγεί η φυματίωση. Η πανδημία λοιπόν, εκτός από τις επιπτώσεις στη σωματική υγεία, λόγω μειωμένης πρόσβασης στα φάρμακα και ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης, μπορεί να οδηγήσει και σε επιδείνωση και της ήδη επιβαρυνμένης ψυχικής υγείας των ατόμων με φυματίωση.⁵

1.3 Μετάδοση και συμπτώματα

Η φυματίωση μεταδίδεται από άτομο σε άτομο, μέσω μολυσμένων σταγονιδίων και αερολύματος (0.5- 5μm), μέσω της αναπνευστικής οδού και σπανίως η λοίμωξη μπορεί να προέλθει από είσοδο του μικροβίου από την πεπτική οδό ή από δερματικό τραύμα. Τα σταγονίδια σε μέγεθος αερολύματος που αποβάλλονται από άτομο με ενεργό πνευμονική φυματίωση, μέσω του βήχα, μπορούν να εισέρχονται απευθείας στις κυψελίδες και αποτελούν τον κυριότερο τρόπο μετάδοσης. Μάλιστα, η μολυσματική δόση της φυματίωσης είναι πολύ χαμηλή, αφού ένα άτομο που εισπνέει λιγότερα από 10 βακτήρια μπορεί να μολυνθεί.^{6,7}

Η φυματίωση είναι χρόνια νόσος, η οποία μπορεί να βρίσκεται σε ενεργό ή λανθάνουσα κατάσταση. Ως λανθάνουσα φυματίωση (Latent tuberculosis, LTb) ορίζεται η κατάσταση εμμένουσας ανοσιακής απάντησης στη διέγερση από αντιγόνα *M. tuberculosis* χωρίς την παρουσία

ενεργού νόσου. Στην κατάσταση αυτή, οι βάκιλοι βρίσκονται σε μια δυναμική ισορροπία με το ανοσοποιητικό σύστημα, με αποτέλεσμα η νόσος να μην εκδηλώνεται, αλλά οι βάκιλοι να διατηρούνται βιώσιμοι. Η LTB μπορεί να εξελιχθεί σε ενεργή νόσο σε περιπτώσεις κάμψης του ανοσοποιητικού, ενώ βάκιλοι σε λανθάνουσα κατάσταση παραμένουν, πολλές φορές, στον οργανισμό μετά από θεραπεία της ενεργού φυματίωσης. Όταν οι βάκιλοι βρίσκονται στη λανθάνουσα κατάσταση, ο φορέας δεν είναι μεταδοτικός. Αυτή είναι και η πλειοψηφία των περιπτώσεων μόλυνσης με *M.tuberculosis*.⁸

Στην περίπτωση της ενεργούς φυματίωσης, τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως βαθμιαία κατά την έναρξη της νόσου και η διάρκειά τους κυμαίνεται από εβδομάδες έως μήνες. Χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι η εμφάνιση πυρετού, νυχτερινής εφίδρωσης και απώλειας βάρους, κούρασης, ενώ ο συνεχής, παραγωγικός ή μη βήχας είναι το πιο συχνά αναφερόμενο σύμπτωμα. Με την εξέλιξη της νόσου παρατηρούνται αιμοπτύσεις, χαμηλή αρτηριακή πίεση, δύσπνοια, κυάνωση και εξασθένηση του οργανισμού. Σε ορισμένες περιπτώσεις η εξέλιξη της πνευμονικής φυματίωσης επιταχύνεται (καλπάζουσα φυματίωση) και η καταστροφή των πνευμόνων φτάνει μέχρι το σημείο δημιουργίας σπηλαίων (σπηλαιώδης φυματίωση).^{9,10}

Σε κάποιες περιπτώσεις, φυματίωση προσβάλλει άλλα όργανα του οργανισμού, εκτός από τα αναπνευστικά και ονομάζεται εξωπνευμονική φυματίωση. Η εξωπνευμονική φυματίωση εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή και σε μικρά παιδιά και μπορεί να προσβάλει διάφορα συστήματα όπως για παράδειγμα το ΚΝΣ (φυματιώδης μηνιγγίτιδα), ενώ, αν εξαπλωθεί σε διάφορα όργανα, ονομάζεται διάχυτη φυματίωση και είναι κοινώς γνωστή ως κεγχροειδής φυματίωση.¹⁰

1.4 Διάγνωση

Για τη διάγνωση της φυματίωσης, πρώτη διαθέσιμη διαδικασία είναι η στοχευμένη δοκιμασία δερματικής φυματινοαντίδρασης TST (tuberculin skin test), που αποτελεί σημαντικό συστατικό της στρατηγικής ελέγχου της νόσου, γνωστό και ως Mantoux test. Στο TST, εισάγεται ενδοδερμικά με ένεση στο άτομο η φυματίνη, μια πρωτεΐνη του μυκοβακτηριδίου. Αν το άτομο είχε προηγουμένως εκτεθεί στη φυματίνη που υπάρχει στο εμβόλιο ή έχει μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο, τότε προκαλείται ένα είδος υπερευαισθησίας στο δέρμα. Για να προσδιοριστεί αν το άτομο έχει προσβληθεί από φυματίωση, πρέπει να παρέλθει χρόνος 48 έως 72 ωρών και η διάμετρος του πρηξίματος στο σημείο εισαγωγής να είναι μεγαλύτερη από 10 χιλιοστά. Ωστόσο, το TST είναι γνωστό ότι οδηγεί σε ψευδώς θετικές αποκρίσεις σε εκείνους που είναι εμβολιασμένοι με το εμβόλιο *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) και ψευδώς αρνητικές αποκρίσεις σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα.^{3,8}

Το TST, αν και χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα, δεν έχει μεγάλη ευαισθησία, ούτε ακρίβεια, οπότε αναπτύσσονται νέα, βελτιωμένα δερματικά τεστ, με μεγαλύτερη ακρίβεια, που μπορούν να διακρίνουν επίσης τη μόλυνση από *Mtb* από ενεργή φυματίωση, δυνατότητα που το TST δεν έχει. Η τεχνολογία των νέων δερματικών τεστ, βασίζεται στη γενετική μηχανική, και περιέχουν τα ανασυνδυασμένα αντιγόνα του *Mtb* ESTAT-6 (διμερές) και CFP-10 (μονομερές). Εξ'

αυτών, το Diaskintest βρίσκεται ήδη στην αγορά, ενώ υπάρχουν άλλα δύο, το C-Tb και το EC-test που είναι σε τελική φάση ανάπτυξης και αναμένεται να κυκλοφορήσουν σύντομα.²

Επιπλέον έχουν αναπτυχθεί και άλλες μέθοδοι ανεύρεσης λανθάνουσας φυματίωσης, με βασικές αυτές που στηρίζονται στην ανίχνευση ιντερφερόνης-γ (IGRAs: Interferon-gamma release assays). Οι δοκιμές αυτές είναι πιο ευαίσθητες από το TST, ωστόσο έχουν μεγαλύτερο κόστος. Μπορούν να ανιχνεύσουν την απελευθέρωση της κυτοκίνης IFN-γ από τα T-κύτταρα και το αποτέλεσμα δεν επηρεάζεται από προηγούμενο εμβολιασμό με BCG, όπως στο TST. Λαμβάνεται δείγμα αίματος από το άτομο και μετράται η απελευθέρωση της IFN-γ. Οι κατευθυντήριες γραμμές για τη χρήση της IGRA αλλάζουν συνεχώς, ενώ υπάρχει ο κίνδυνος ψευδών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με HIV. Επιπλέον, όπως και το TST, ούτε τα IGRAs ξεχωρίζουν απλή μόλυνση από ενεργή φυματίωση και έτσι και σε αυτού του είδους τα διαγνωστικά τεστ υπάρχουν εξελιγμένα προϊόντα σε φάσεις ανάπτυξης που αναμένεται να κυκλοφορήσουν.^{3,8}

Η διάγνωση της ενεργού φυματίωσης είναι δύσκολο να γίνει μόνο από τα συμπτώματα. Παρόλα αυτά, τα εμμένοντα συμπτώματα πνευμονοπάθειας είναι μία πρώτη ένδειξη για ύπαρξη φυματίωσης. Στη συνέχεια διενεργείται ακτινογραφία θώρακος και πολλαπλές καλλιέργειες επιχρυσματος πτυέλων για οξεάντοχους βακίλους. Η ακριβής διάγνωση της νόσου γίνεται, όταν το μυκοβακτηρίδιο εντοπίζεται σε κλινικό δείγμα, όπως πτύελα, πύον ή με βιοψία ιστών. Συνήθως, η θεραπεία ξεκινά, πριν βγουν τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών αυτών, καθώς πρόκειται για χρονοβόρες διαδικασίες. Από το 2010, κυκλοφορούν επίσης γρήγορα μοριακά τεστ διάγνωσης, τα οποία αποτελούν ακόμα ένα διαγνωστικό εργαλείο.²

1.5 Εμβόλιο BCG

Το εμβόλιο κατά της φυματίωσης *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) αρχικά δημιουργήθηκε από ένα ζωντανό εξασθενημένο στέλεχος του *Mycobacterium bovis* από δύο Γάλλους επιστήμονες Albert Calmette και Camille Guérin, πριν από έναν αιώνα. Το 1974, το εμβόλιο BCG ενσωματώθηκε στο διευρυμένο πρόγραμμα ανοσοποίησης και προωθείται από τον Π.Ο.Υ. και θεωρείται ακόμα ακρογωνιαίος λίθος στον αγώνα καταπολέμησης της φυματίωσης. Σε χώρες όπου η φυματίωση έχει μεγάλη εξάπλωση, συνιστάται ο εμβολιασμός το συντομότερο μετά τη γέννηση, ενώ σε χώρες με χαμηλή ενδημικότητα της νόσου, δεν συνιστάται πλέον καθολικός εμβολιασμός, παρά μόνο εμβολιασμός μετά τη γέννηση και σε παιδιά έως 5 ετών, που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο.²

Το εμβόλιο BCG είναι αποτελεσματικό στα παιδιά περίπου έως 10 ετών, ωστόσο, δεν αποδείχθηκε αποτελεσματικό κατά της πνευμονικής φυματίωσης στους ενήλικους και αυτό μπορεί να οφείλεται σε δύο λόγους. Ο ένας είναι ότι το BCG δεν είναι σε θέση να επάγει μακράς διαρκείας αντιδράσεις μνήμης μετά τον εμβολιασμό. Ο άλλος είναι ότι η έκθεση προηγουμένως σε περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια παρεμβαίνει στην αποτελεσματικότητα του BCG.¹¹

Σήμερα, είναι ακόμα το μοναδικό εγκεκριμένο εμβόλιο για την πρόληψη της φυματίωσης και χρησιμοποιείται ευρέως, ενώ υπάρχουν ακόμα 15 εμβόλια σε φάση ανάπτυξης τα οποία μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες: α) στα προληπτικά εμβόλια που χορηγούνται πριν από μόλυνση με *Mtb* ώστε να προκαλέσουν ανοσία, β) εμβόλια για ενίσχυση της ανοσιακής απάντησης

σε άτομα που έχουν προηγουμένως εμβολιασθεί με BCG και κυρίως για έφηβους και ενήλικες με LTΒ και γ) θεραπευτικά εμβόλια για ενήλικες με ενεργό φυματίωση, σε συνδυασμό με την υπάρχουσα θεραπεία. Τα εμβόλια αυτά βρίσκονται σε διάφορες φάσεις κλινικών μελετών (**εικόνα 3**) με το υποψήφιο M72/AS01E, που ανήκει στη δεύτερη κατηγορία να δείχνει τα πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη φάση II των κλινικών μελετών, αφού φαίνεται να προστατεύει τα άτομα με LTΒ από την εμφάνιση ενεργού πνευμονικής φυματίωσης για τουλάχιστον τρία χρόνια.^{2,11}

	Pre-clinical	Phase I	Phase IIa	Phase IIb	Phase III
 Infants and newborns	BCG-ZMP1		MTBVAC		VPM1002
 Adolescents and adults	BCG-ZMP1 BCG, ChadOx/MVA PPE15-85A CMV-6Ag H107 CysVac/Ad	AEC/BC02 Ad5 Ag85A ChadOx1.85A MVA 85A Aerosol / IM	MTBVAC TB/Flu04 ID93/GLA-SE GamTBvac	BCG Revaccination DAR-901 M72/AS01 H56/IC31	VPM1002 MIP
 Therapeutic	MVA Multiphasic vac. H107	ID93/GLA-SE H56/IC31	RUTI TB/Flu04		VPM1002
	Live	Vector	Wholecell	Subunit	

Εικόνα 3 Εμβόλια σε διάφορες φάσεις κλινικών μελετών ανά κατηγορία ¹¹

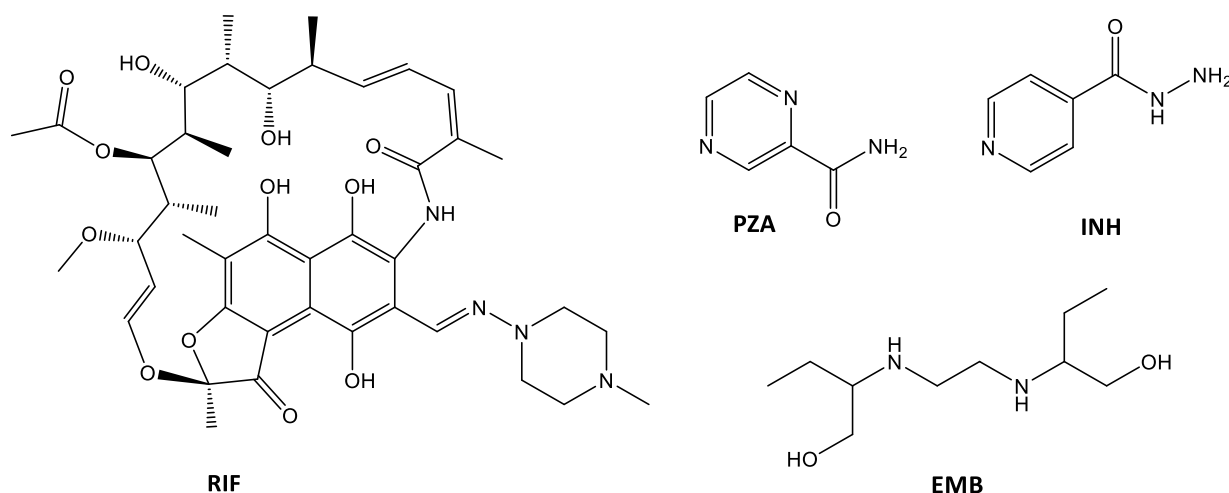
1.6 Θεραπεία.

Η πρώτη επιτυχημένη χημειοθεραπεία για τη θεραπεία της φυματίωσης ολοκληρώθηκε τη δεκαετία του 1960 και παραμένει η ίδια έως και σήμερα, όσον αφορά στην πρώτη γραμμή - θεραπεία της DSTB (Drug Sensitive Tuberculosis). Πρόκειται για ένα θεραπευτικό σχήμα που διαρκεί 6 μήνες, με ποσοστό επιτυχίας έως και 85% σε φυματίωση ευαίσθητη στα υπάρχοντα φάρμακα. Το προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα είναι συνδυασμός των πρώτης γραμμής φαρμάκων ριφαμπικίνη (RIF) και ισονιαζίδιο (INH), πυραζιναμίδιο (PZA) και αιθαμβουτόλη (EMB) για δύο μήνες και στη συνέχεια μόνο RIF και INH, για άλλους 4 μήνες.^{12,13}

Στη συνέχεια, ακολουθεί θεραπεία συντήρησης σε διάφορα προτεινόμενα σχήματα, ώστε να μην ενεργοποιηθεί ξανά η νόσος. Τέτοια σχήματα είναι RIF-INH για 3 μήνες, μόνο INH για 6 μήνες, μόνο RIF για 4 μήνες και άλλα που περιέχουν και ριφαπεντίνη (RIP), που ανήκει, όπως και η RIF στην

οικογένεια των ριφαμυκίνων, όπως παράδειγμα RIF- INH για 1 μήνα. Τέτοιες θεραπείες, εκτός της συντήρησης, προτείνονται προληπτικά και σε άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης TB όπως για παράδειγμα άτομα του οικείου περιβάλλοντος ασθενών με διαγνωσμένη πνευμονική φυματίωση, HIV θετικούς σε χώρες υψηλού κινδύνου, ενώ η INH χρησιμοποιείται για συντήρηση και στην εγκυμοσύνη.^{2,13}

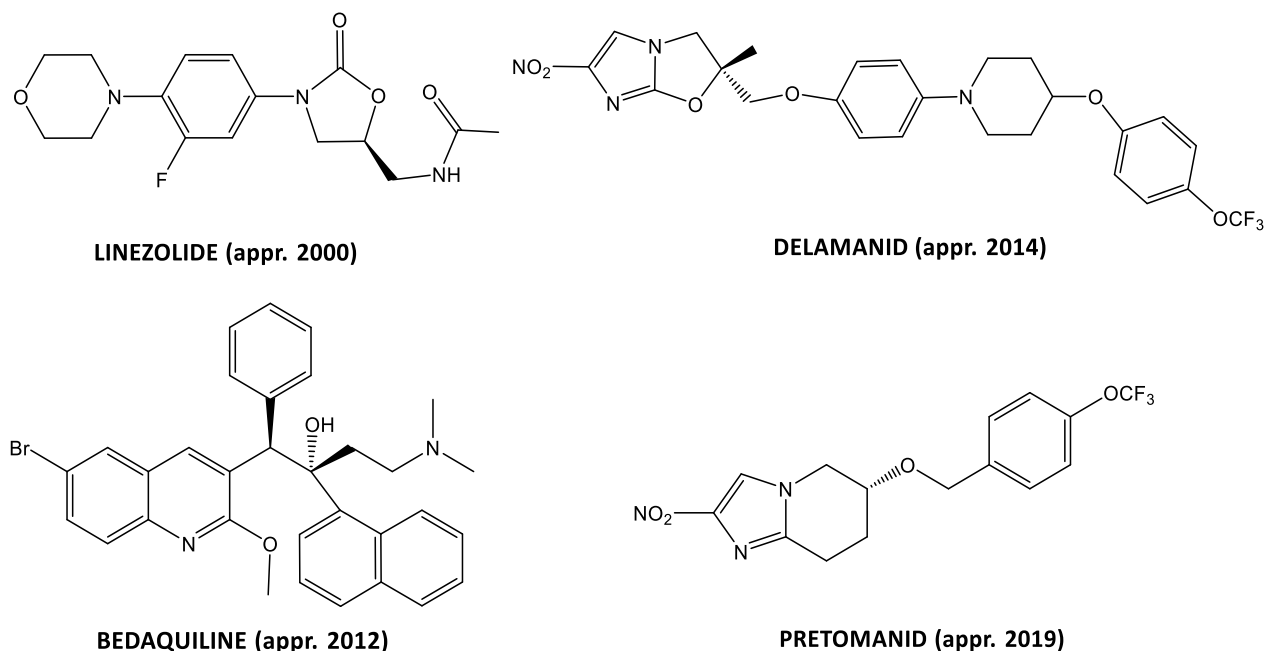
Όλα τα φάρμακα της πρώτης γραμμής (**εικόνα 4**) ανακαλύφθηκαν, το πρώτο μισό του 20^{ου} αι., όμως χορηγούμενα μόνο τους προκαλούσαν αντοχή, οπότε προτάθηκε ο συνδυασμός τους που είχε και τα καλύτερα αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, το πολύπλοκο θεραπευτικό σχήμα, με συχνή χορήγηση δόσης, η μακρά διάρκεια της θεραπείας, μαζί με τις υπάρχουσες ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες για τη συμμόρφωση του ασθενούς, γεγονός που αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό πρόβλημα. Επιπλέον, η κακή χρήση των φαρμάκων, η πρόωμη διακοπή της θεραπείας, ακόμα και αδυναμία ολοκλήρωσής της, λόγω ανεπαρκούς πρόσβασης, η αδυναμία παρακολούθησής της από κάποιον επιστήμονα υγείας αλλά και η περιορισμένη δυνατότητα επιλογής φαρμάκων οδηγούν πολλές φορές στην ανάπτυξη αντοχής, γεγονός που αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στην αντιμετώπιση της φυματίωσης.^{13,14}



Εικόνα 4 Φάρμακα πρώτης γραμμής για τη θεραπεία της φυματίωσης

Η ανάπτυξη αντοχής δημιουργείται λόγω μεταλλάξεων των γονιδίων στόχων του Mtb και είναι σταδιακή και προοδευτική δημιουργώντας διάφορους τύπους ανθεκτικής φυματίωσης. Σε αντοχή μόνο στη RIF, έχουμε RR-TB (Rifampicin resistant tuberculosis), ενώ αν υπάρξει αντοχή και στο INH πρόκειται για MDR-TB (Multi drug resistant tuberculosis), που αποτελεί σήμερα τη μεγαλύτερη κατηγορία ανθεκτικών περιπτώσεων. Το 50% των περιπτώσεων MDR-TB συναντάται σε τρεις χώρες, την Ινδία (27%), την Κίνα (14%) και τη Ρώσικη Ομοσπονδία (8%). Η MDR-TB απαιτεί μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας, που μπορεί να υπερβαίνει τους 20 μήνες και το ποσοστό επιτυχίας πέφτει, σύμφωνα με στοιχεία του Π.Ο.Υ. στο 57%, από το 85% για την ευαίσθητη σε φάρμακα φυματίωση.²

Στα φάρμακα δεύτερης γραμμής που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ανθεκτικής φυματίωσης κατατάσσονται οι από το στόμα φθοροκινολόνες (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, οφλοξασίνη), τα βακτηριοστατικά αιθιοναμίδιο, κυκλοσερίνη, κλοφαζιμίμη, οι καρβαπενέμες, τα παρεντερικά χορηγούμενα καναμίσίνη, αμικασίνη, καπρεομυκίνη και τα νεότερα φάρμακα δελαμανίδη (νιτροϊμιδαζόλιο από του στόματος), λινεζολίδη (οξαζολιδινόνη από του στόματος ή παρεντερικά), βεδακιλίνη (διαρυλοκινολόνη από του στόματος), πρετομανίδη (νιτροϊμιδαζόλη από του στόματος) (**εικόνα 5**). Παρόλα αυτά τα φάρμακα δεύτερης γραμμής είναι πιο ακριβά, πιο τοξικά και με πιο περιορισμένη διαθεσιμότητα.¹⁴



Εικόνα 5 Νεότερα φάρμακα δεύτερης γραμμής για τη θεραπεία της MDR-TB

Η θεραπεία της MDR-TB ξεκινάει χωρίς παρεντερικώς χορηγούμενα φάρμακα, με προτεραιότητα στο σχήμα λεβοφλοξασίνης ή μοξιφλοξασίνης με βεδακιλίνη και λινεζολίδη και αρχική διάρκεια 9-12 μήνες. Σε μακράς διάρκειας θεραπεία, προστίθεται και η δελαμανίδη η οποία από το 2016, εγκρίθηκε και για παιδιατρική χρήση. Ακολουθούν κατά περίπτωση και άλλα φάρμακα δεύτερης γραμμής, με την παρεντερική χορήγηση καναμίσίνης, αμικασίνης ή καπρεομυκίνης να προστίθεται μόνο σε περιπτώσεις αποτυχίας των υπόλοιπων θεραπειών. Συνδυασμοί των παραπάνω φαρμάκων βρίσκονται σε φάσεις κλινικών μελετών και αναμένονται τα αποτελέσματα.^{13,14}

Σε περίπτωση αποτυχίας διαχείρισης της MDR-TB, μπορεί να εμφανιστεί αντοχή και σε φθοροκινολόνες ή/και σε ένα από τα ενέσιμα φάρμακα δεύτερης γραμμής και τότε μιλάμε για εκτεταμένης αντοχής σε φάρμακα φυματίωση (XDR-TB: Extensively drug resistant tuberculosis). Σε τέτοιες περιπτώσεις το ποσοστό επιτυχίας της θεραπείας μειώνεται ακόμα περισσότερο, στο 30%, ενώ η διαχείριση των θεραπευτικών σχημάτων είναι ακόμα δυσκολότερη. Το νεότερο φάρμακο

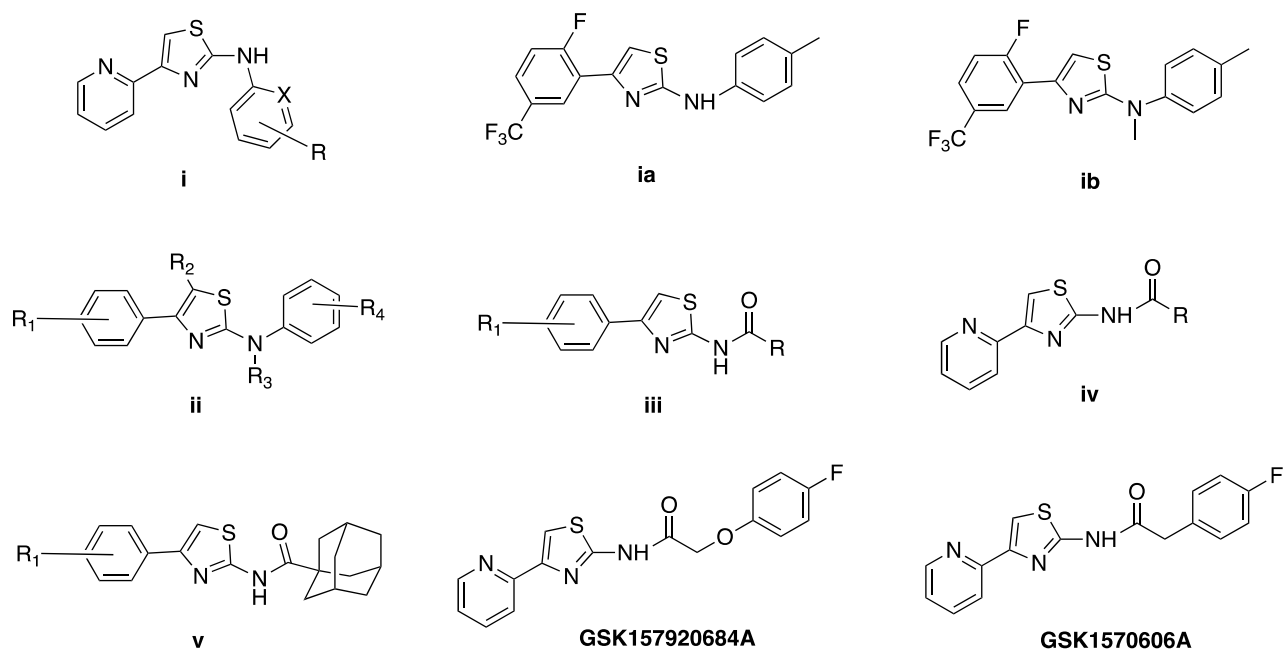
πρετομανίδη και οι συνδυασμοί του με λινεζολίδη και βεδακιλίνη χρησιμοποιούνται σε τέτοιες περιπτώσεις και βρίσκονται υπό κλινική εξέταση.^{2,13}

Οι δυσκολίες στην αντιμετώπιση της φυματίωσης, είναι πολλές και αποτελεί ακόμα απειλή για όλο τον κόσμο. Τα δύσκολα και μακρά θεραπευτικά σχήματα με αρκετές παρενέργειες και ειδικά το θέμα της ανθεκτικότητας αποτελούν μεγάλα εμπόδια στη θεραπεία. Κρίνεται έτσι απαραίτητη η έρευνα και ανάπτυξη φαρμάκων ασφαλέστερων με πιο άμεση δράση αλλά και οικονομικών και προσβάσιμων από όλες τις πληττόμενες χώρες. Αυτή τη στιγμή 22 φάρμακα βρίσκονται σε ενεργές κλινικές μελέτες σε διάφορες φάσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα τελευταία χρόνια, εγκρίθηκαν για πρώτη φορά νέα φάρμακα για τη φυματίωση από τη δεκαετία του 1960.²

Επιπλέον, μελετώνται νέες καινοτόμες μορφές χορήγησης, των ήδη υπαρχόντων φαρμάκων, με μια από αυτές τη χορήγηση με εισπνοή με τη μορφή ξηρής κόνεως, ώστε να αυξηθεί η αποτελεσματικότητά τους και να μειωθούν οι παρενέργειες. Ο σχεδιασμών νέων συστημάτων μεταφοράς (Drug Delivery Systems) μπορεί να ανοίξει νέους δρόμους στη θεραπεία και η χρήση λιποσωμιακών μορφών που ρυθμίζουν κατάλληλα την απελευθέρωση του φαρμάκου μπορεί να μειώσει την συχνότητα χορήγησης, οδηγώντας σε μεγαλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς.¹⁴

2. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Από τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων φαρμακολογικής αξιολόγησης μεγάλης κλίμακας κατά του *Mycobacterium Tuberculosis* (*Mtb* whole-cell HTS assay)¹⁵, από το πρόγραμμα Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility¹⁶ (TAACF), κοινοπραξία που χρηματοδοτείται από το National Institute of Allergy and Infectious Diseases (National Institutes of Health), προέκυψε η ανάδειξη των ισχυρών αντιφυματικών ιδιοτήτων των δραστικών ενώσεων του γενικού τύπου **i**. Οι ενώσεις που περιέχουν τον αναφερόμενο αμινοθειαζολικό σκελετό παρουσιάζουν αντιφυματική δράση, εξαιρετικό θεραπευτικό δείκτη, αντιστοιχες σχέσεις δομής-δράσης, δυνατότητα συνθετικών στρατηγικών για ανάλογα δραστικά παράγωγα και αντιστοιχία με ήδη εγκεκριμένα φάρμακα¹⁷.

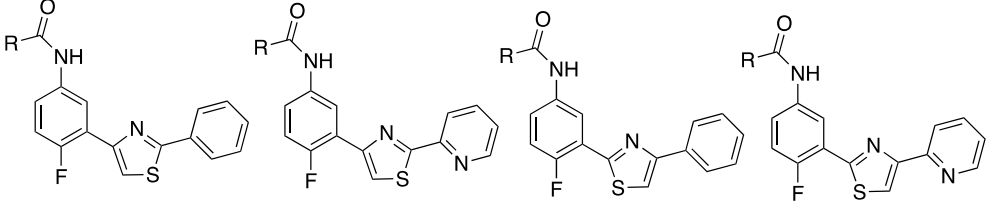


Σχήμα 1: Ενώσεις που περιέχουν αμινοθειαζολικό σκελετό με αντιφυματική φαρμακολογική δράση.

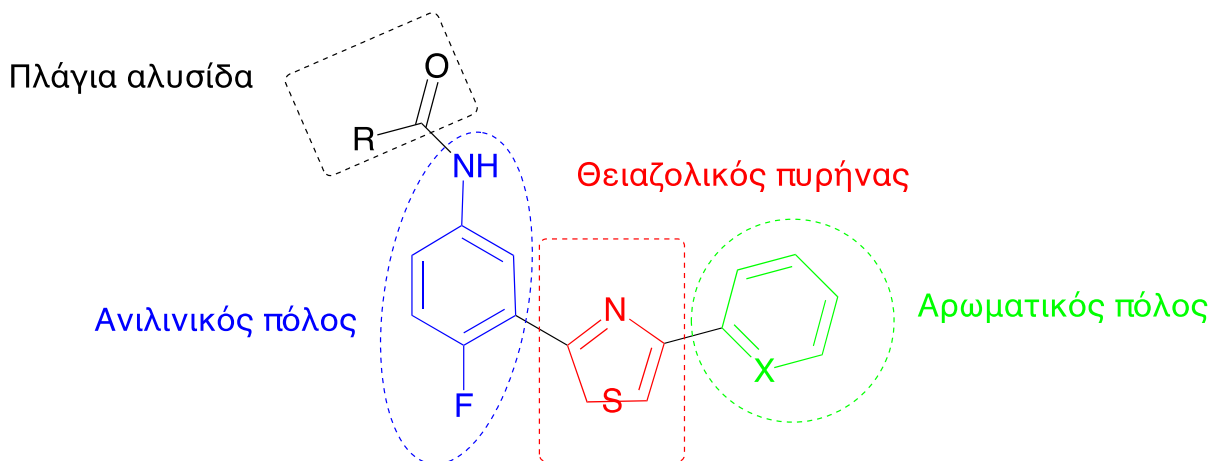
Η περαιτέρω μελέτη των σχέσεων δομής-δράσης οδήγησε στην ανάπτυξη των ενώσεων του γενικού τύπου **ii** με πλειάδα υποκαταστατών στους δύο αρωματικούς δακτυλίους. Από τη μελέτη των σχέσεων δομής-δράσης φαίνεται ότι η ικανότητα σχηματισμού δεσμών υδρογόνου από την αμινομάδα των αμινοθειαζολίων δεν επηρεάζει τη φαρμακολογική δράση, εφόσον οι ενώσεις **ia** και **ib** έχουν παρόμοια αντιμυκοβακτηριδιακή δράση¹⁸. Αντίθετα, η εισαγωγή ενός αμιδικού δεσμού στο σκελετό των αμινοθειαζολίων **iii** παρέχει ένα καρβονύλιο ως ομάδα δέκτη σχηματισμού δεσμού υδρογόνου. Η παρουσία της 2-πυριδυλο-ομάδας στο γενικό τύπο των ενώσεων **iv**, πιθανώς να συμβάλλει, επίσης, ως ομάδα δέκτη σχηματισμού δεσμού υδρογόνου, σε πιθανή αλληλεπίδραση με το βιολογικό στόχο¹⁷. Οι παραπάνω ενώσεις-οδηγοί προέκυψαν από τη φαινοτυπική φαρμακολογική μελέτη ολόκληρου του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης, χωρίς να υπάρχει στόχευση κάποιου βιολογικού στόχου. Ωστόσο, από τη μελέτη αλληλεπίδρασης δραστικών ενώσεων με συγκεκριμένους βιολογικούς στόχους του *Mtb* έχουν προκύψει αποτελέσματα που, αφενός επιβεβαιώνουν τις προηγούμενες σχέσεις δομής-δράσης και αφετέρου αποκαλύπτουν το μηχανισμό δράσης, όπως οι ενώσεις **v**¹⁹ που αναστέλλουν τον μεταφορέα των μυκολικών οξέων,

MmpL3, ή οι ενώσεις της **GSK(157920684A &1570606A)** που αναστέλλουν τα ένζυμα PrgG και PanK²⁰ του *Mtb*.

Στην παρούσα εργασία έγινε ο σχεδιασμός και η σύνθεση των ακόλουθων υποκατεστημένων 4-φθορο-3(θειαζολ-2 & 4-υλ)ανιλινικών παραγώγων **I-IV**, όπως φαίνονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1			
			
I, 5-21		II, 27-40	
III, 48-57		IV, 61-73	
ένωση	R	ένωση	R
5	φαινυλο	37	1-κυκλοπεντυλο
6	4-φθοροφαιν-1-υλο	38	1-κυκλοεξυλο
7	3-φθοροφαιν-1-υλο	39	1-αδαμαντυλο
8	3-κυανοφαιν-1-υλο	40	3-αμινομεθυλοφαιν-1-υλο
9	(3,4-διμεθοξυφαινυλο)μεθυλο	48	φαινυλο
10	3-θειοφαινυλο	49	4-φθοροφαιν-1-υλο
11	5-νιτροφουραν-2-υλο	50	3-κυανοφαιν-1-υλο
12	3-μεθυλοφουραν-2-υλο	51	(3,4-διμεθοξυφαινυλο)μεθυλο
13	2-πυριδινυλο	52	3-μεθυλοφουραν-2-υλο
14	1 <i>H</i> -ινδολ-2-υλο	53	2-πυριδινυλο
15	1-πυρρολιδινυλο	54	1 <i>H</i> -ινδολ-2-υλο
16	1-πιπεριδινυλο	55	1-κυκλοπροπυλο
17	1-κυκλοπροπυλο	56	1-κυκλοπεντυλο
18	1-κυκλοπεντυλο	57	1-κυκλοεξυλο
19	1-κυκλοεξυλο	61	φαινυλο
20	1-αδαμαντυλο	62	4-φθοροφαιν-1-υλο
21	3-αμινομεθυλοφαιν-1-υλο	63	3-φθοροφαιν-1-υλο
27	φαινυλο	64	3-κυανοφαιν-1-υλο
28	4-φθοροφαιν-1-υλο	65	(3,4-διμεθοξυφαινυλο)μεθυλο
29	3-φθοροφαιν-1-υλο	66	4-χλωρο-ανιλιν-1-υλο
30	3-κυανοφαιν-1-υλο	67	3-μεθυλοφουραν-2-υλο
31	(3,4-διμεθοξυφαινυλο)μεθυλο	68	2-πυριδινυλο
32	3-μεθυλοφουραν-2-υλο	69	1 <i>H</i> -ινδολ-2-υλο
33	2-πυριδινυλο	70	1-κυκλοπροπυλο
34	1 <i>H</i> -ινδολ-2-υλο	71	1-κυκλοπεντυλο
35	1-πιπεριδινυλο	72	1-κυκλοεξυλο
36	1-κυκλοπροπυλο	73	1-αδαμαντυλο

Οι ενώσεις **I-IV** αποδίδονται σχηματικά από το ακόλουθο γενικό τύπο:

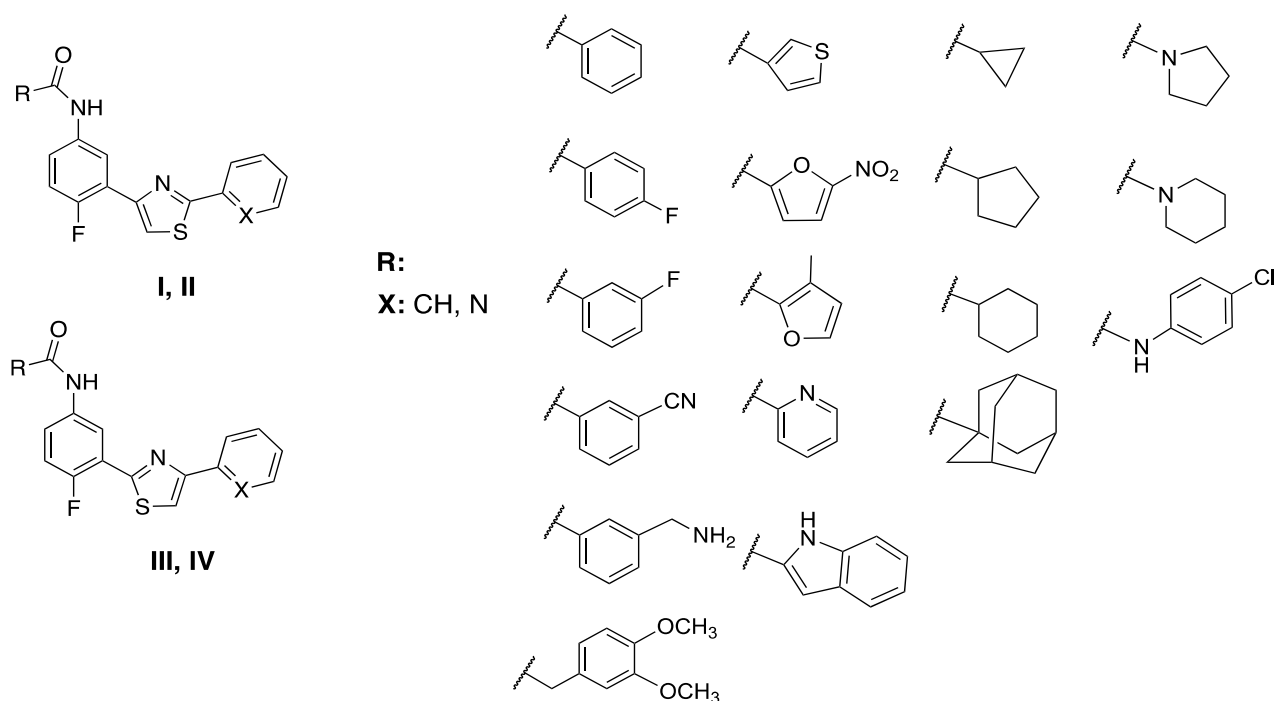


Σχήμα 2: Σχηματική αναπαράσταση των συστατικών ομάδων του γενικού τύπου των υποκατεστημένων 4-φθορο-3(θειαζολ-2 & 4-υλ)ανιλινικών παραγώγων **I-IV** της παρούσας εργασίας

Στον γενικό τύπο των 4-φθορο-3(θειαζολ-2 & 4-υλ)ανιλινικών παραγώγων **I-IV** της παρούσας εργασίας, διατηρείται ο 2,4-δισυποκατεστημένος 1,3-θειαζολικός πυρήνας ως κεντρικός πυρήνας στον σκελετό των ενώσεων. Ωστόσο, η σχετική θέση των δύο υποκαταστάσεων αλλάζει εκατέρωθεν του ετερόκυκλου. Επιπλέον, η μία υποκατάσταση στη θέση C-2 ή C-4, αντίστοιχα, του θειαζολικού πυρήνα αποτελείται από ένα φαινολικό ή 2-πυριδινικό δακτύλιο και συνιστά το αρωματικό άκρο. Ομοίως, η υποκατάσταση στη θέση C-4 ή C-2 του θειαζολίου αποτελείται από τον ανιλινικό δακτύλιο, ο οποίος συνδέεται με αμιδικό δεσμό με πλάγια αλυσίδα. Η παρα-υποκατάσταση ενός ηλεκτραρνητικού ατόμου, όπως του φθορίου, ως προς το ανιλινικό άζωτο ευνοεί την αντιμυκοβακτηριδιακή δράση στις σχέσεις δομής-δράσης των ενώσεων **i-v**²¹. Επομένως, ο γενικός τύπος των ενώσεων της παρούσας εργασίας, σε σχέση με τις προαναφερθείσες σχέσεις δομής δράσης των γενικών τύπων **i** και **ii**, διατηρεί τον 1,3-θειαζολικό πυρήνα με αμφίπλευρη αρωματική υποκατάσταση. Αντίθετα, η σημαντικότερη δομική τροποποίηση των νέων ενώσεων αφορά στον αμιδικό δεσμό, ο οποίος δεν συνδέεται άμεσα στον θειαζολικό πυρήνα, αλλά στον ανιλινικό δακτύλιο.

Ακολούθως, σχεδιάστηκαν οι ενώσεις με ποικιλία υποκατάστασης στην πλάγια αλυσίδα με σκοπό την εξαγωγή των σχέσεων δομής δράσης των υποκαταστάσεων αυτών. Αρχικά, συντέθηκαν τα βενζαμίδια **5,27,48** και **61**, οι αροϋλο-υποκατατεστημένες ενώσεις που φέρουν σε παρα-θέση άτομο φθορίου, **6,28,49** και **62** ή σε μετα-θέση, **7,29** και **63**, αντίστοιχα. Η παρουσία ατόμου φθορίου συνήθως αυξάνει τη μεταβολική σταθερότητα των αρωματικών μεταβολιτών²². Στην ίδια θέση υποκατάστασης χρησιμοποιήθηκε και κυανομάδα στα αντίστοιχα παράγωγα **8,30,50** και **64**. Η κυανομάδα αντικαταστάθηκε από πρωτοταγή αμινομάδα στις ενώσεις **21** και **40**, γιατί φαίνεται ότι αυτή η χαρακτηριστική ομάδα ευνοεί την απορρόφηση των δραστικών ενώσεων σε

βακτήρια²³. Επιπλέον, για την μελέτη της αρωματικής υποκατάστασης, συντέθηκε κατά αναλογία με τις ενώσεις **GSK157920684A** και **GSK 1570606A**, τα ακετυλοφαινυλο-παράγωγα **9,31,51** και **61**, στα οποία ο βενζολικός πυρήνας έχει μεγαλύτερο βαθμό ελευθερίας, λόγω της ακετοξυ-ομάδας που παρεμβάλλεται ανάμεσα στους δυο δακτυλίους, τον θειαζολικό και βενζολικό. Στη συνέχεια, συντέθηκαν παράγωγα με υποκαταστάτες ετερόκυκλους, όπως την 3-θειοφαινυλο-, την 5-νιτροφουραν-2-υλο-, την 3-μεθυλοφουραν-2-υλο-, την 2-πυριδινυλο- και την 1*H*-ινδολ-2-υλο- ομάδα και παράγωγα με αλειφατικούς δακτυλίους με 3 έως 10 άτομα ανθράκων. Τέλος, έγινε αντικατάσταση του αμιδικού δεσμού της πλάγιας αλυσίδας με ουρεϊδικό δεσμό και σύνθεση των αντίστοιχων παραγώγων **15,16,35** και **66**, που παρουσιάζουν μια μικρή ποικιλία υποκατάστασης (πενταμελής / εξαμελής ετερόκυκλος και *para*-χλωρο-ανιλίνη), στα πλαίσια των εξεταζόμενων σχέσεων δομών-δράσεων.

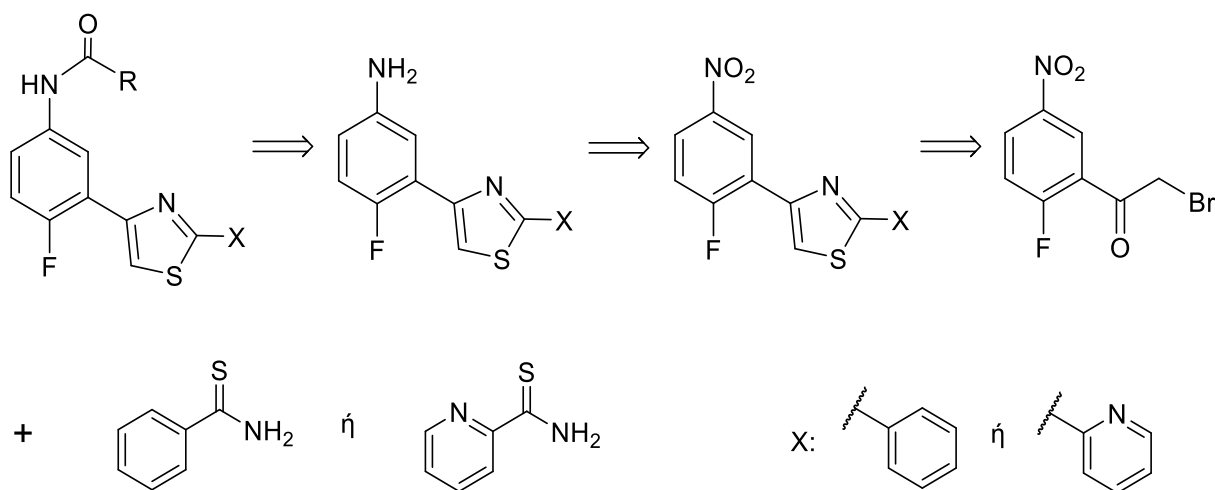


Σχήμα 3: 4-Φθορο-3(θειαζολ-2 ή 4-υλ)ανιλινικά παράγωγα της παρούσας εργασίας με πιθανή αντιμυκοβακτηριδιακή δράση

3. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

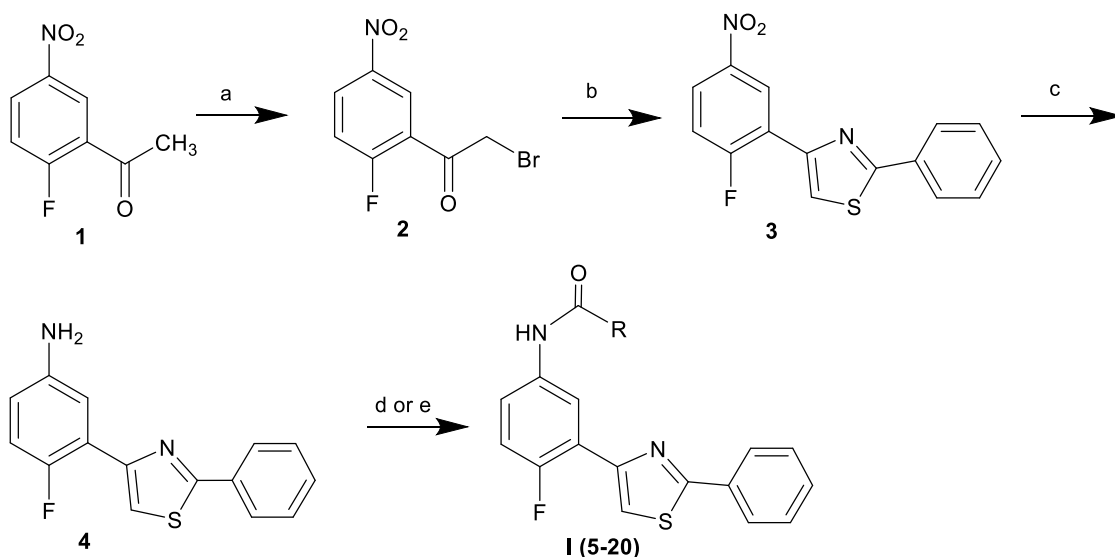
3.1 Συνθετικές πορείες

Ρετροσυνθετικά, η σύνθεση των *N*-[4-φθορο-3-(θειαζολ-4-υλο)φαινυλο]καρβοξαμιδίων I και II πραγματοποιείται από τις κατάλληλες αμίνες, οι οποίες προκύπτουν από την αναγωγή των αντίστοιχων νιτρο- παραγώγων. Η σύνθεση των νίτρο παραγώγων βασίστηκε στη θειαζολική σύνθεση κατά Hantzsch, με σύζευξη της 2-βρωμο-1-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλ)αιθαν-1-όνης με θειοβενζαμίδιο ή 2- πυριдиноκαρβοθειαμίδιο (**σχήμα 3**).

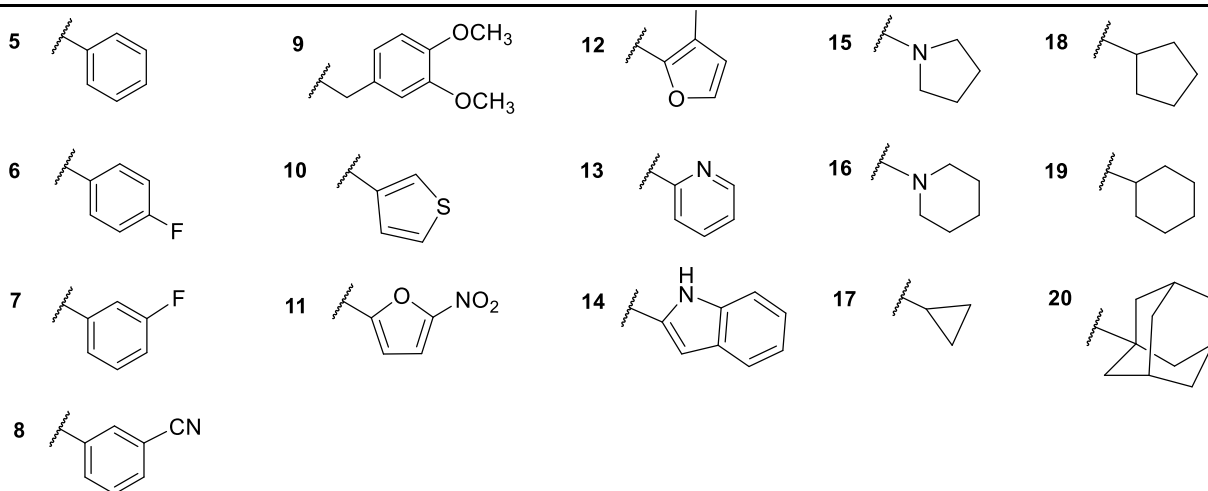


Σχήμα 3 Ρετροσυνθετικός σχεδιασμός σύνθεσης *N*-[4-φθορο-3-(θειαζολ-4-υλο)φαινυλο]καρβοξαμιδίων I και II.

Η σύνθεση της πρώτης σειράς *N*-[4-φθορο-3-(θειαζολ-4-υλο)φαινυλο]καρβοξαμιδίων I, περιγράφεται στο **σχήμα 4**.



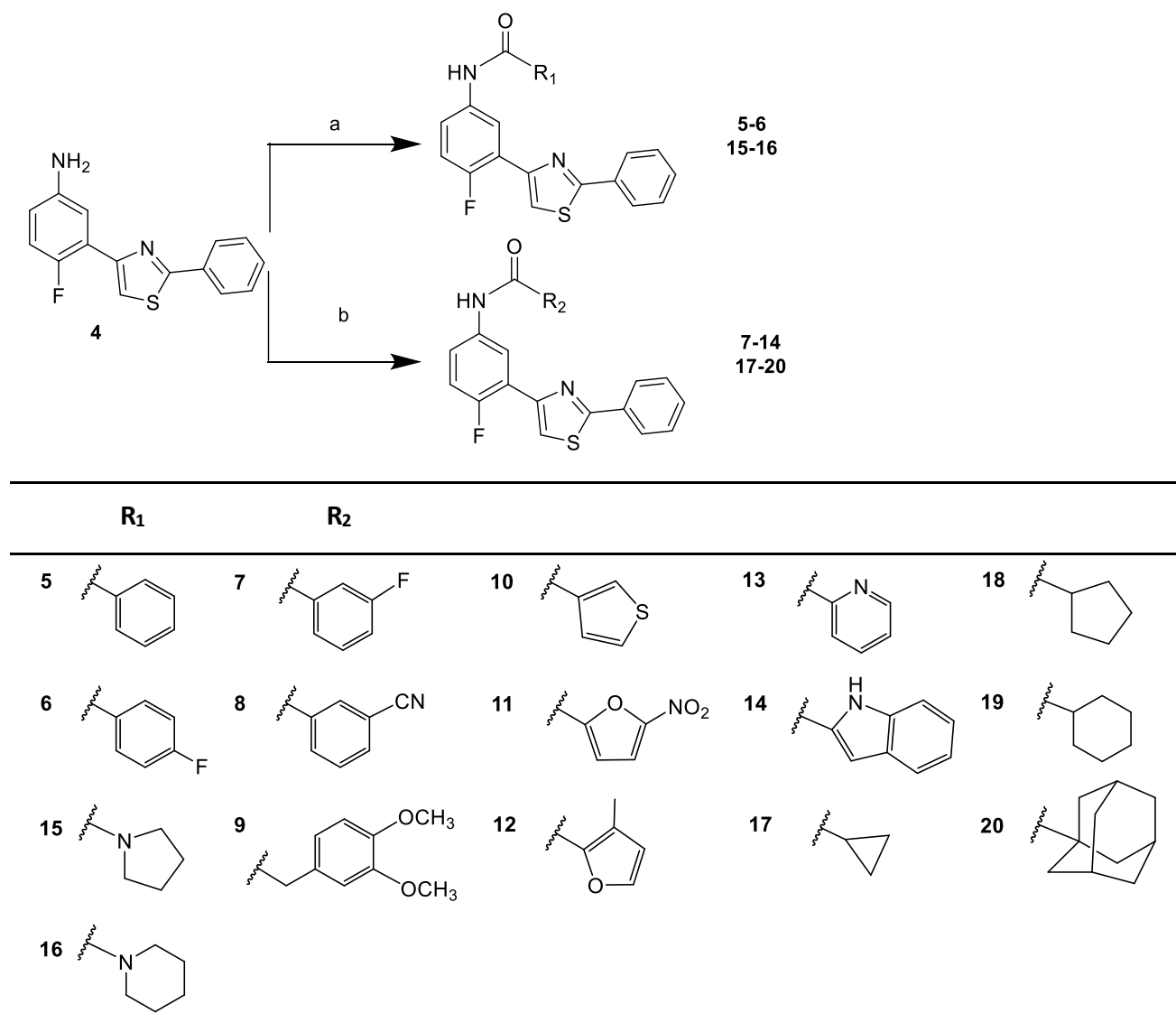
R



Σχήμα 4 Συνθήκες και αντιδραστήρια: a) Br_2 , AlCl_3 , Et_2O anhydrous, 0°C , 35min; b) θειοβενζαμίδιο, conc. HCl , EtOH , reflux, 2 h; c) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, conc. HCl , 55°C , 40 min; d) βενζοϋλοχλωρίδιο ή 4-φθοροβενζοϋλοχλωρίδιο ή πυρρολιδινο-1-καρβονυλοχλωρίδιο ή πιπεριдино-1-καρβονυλοχλωρίδιο, Et_3N , EtOAc , rt, overnight; e) 3-φθοροβενζοϊκό οξύ ή 3-κυανοβενζοϊκό οξύ ή 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)οξικό οξύ ή θειοφαινο-3-καρβοξυλικό οξύ ή 5-νιτροφουρανο-2-καρβοξυλικό οξύ ή 3-μεθυλο-2-φουροϊκό οξύ ή 2-πικολινικό οξύ ή 2-ινδολο-καρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπροπανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπεντανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοεξανοκαρβοξυλικό οξύ ή 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ, HBTU, DIPEA, DCM/DMF anhydrous, rt, overnight.

Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε η 1-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλ)αιθαν-1-όνη (**1**) η οποία μετατρέπεται προς τη 2-βρωμο-1-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλ)αιθαν-1-όνη (**2**) με επίδραση Br_2 , μέσω πυρηνόφιλης υποκατάστασης S_N^2 , παρουσία AlCl_3 .²⁴ Στη συνέχεια, με προσθήκη θειοβενζαμιδίου στην αιθανόνη **2**, παρουσία π. HCl , σχηματίζεται το 4-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-2-

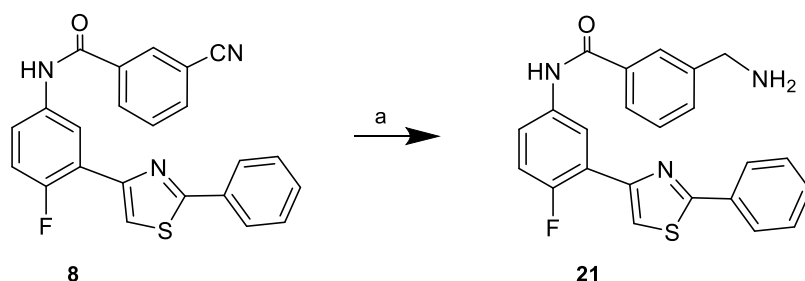
φαινυλοθειαζόλιο (**3**), μέσω θειαζολικής κύκλωσης κατά Hantzsch.²⁵ Το νιτρο-παράγωγο **3** που προκύπτει, ανάγεται προς το υδροχλωρικό άλας της αμίνης **4** με τη χρήση $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, παρουσία π. HCl . Το υδροχλωρικό άλας της αμίνης **4** αλκαλοειείται προς την αντίστοιχη ανιλίνη **4**.²⁶ Ακολούθως, η 4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλ)ανιλίνη (**4**), μετατρέπεται προς τα επιθυμητά αμίδια **5-20**, όπως φαίνεται στο **σχήμα 5**.



Σχήμα 5 Συνθήκες και αντιδραστήρια: a) βενζοϋλοχλωρίδιο ή 4-φθοροβενζοϋλοχλωρίδιο ή πυρρολιδινο-1-καρβονυλοχλωρίδιο ή πιπεριδινο-1-καρβονυλοχλωρίδιο, Et_3N , EtOAc , rt, overnight; b) 3-φθοροβενζοϊκό οξύ ή 3-κυανοβενζοϊκό οξύ ή 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)οξικό οξύ ή θειοφαινο-3-καρβοξυλικό οξύ ή 5-νιτροφουρανο-2-καρβοξυλικό οξύ ή 3-μεθυλο-2-φουροϊκό οξύ ή 2-πικολινικό οξύ ή 2-ινδολο-καρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπροπανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπεντανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοεξανοκαρβοξυλικό οξύ ή 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ, HBTU, DIPEA, DCM/DMF anhydrous, rt, overnight.

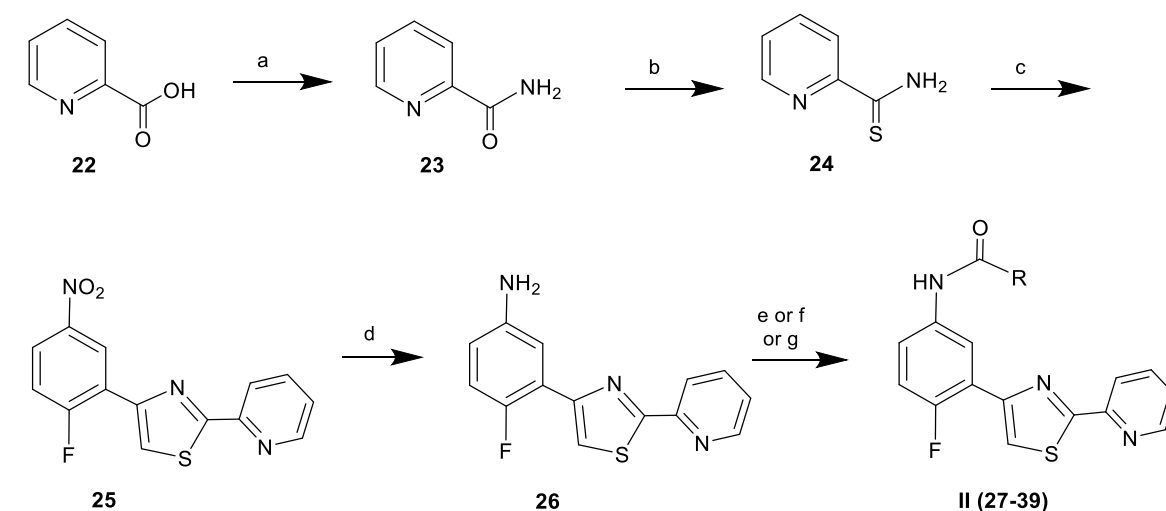
Για την παρασκευή των αμιδίων **5**, **6**, **15**, **16** πραγματοποιείται επίδραση του βενζοϋλοχλωριδίου ή 4-φθοροβενζοϋλοχλωριδίου ή πυρρολιδινο-1-καρβονυλοχλωριδίου ή πιπεριдино-1-καρβονυλοχλωριδίου αντίστοιχα, στην ανιλίνη **4**, παρουσία τριαιθυλαμίνης. Αντίστοιχα, για τη σύνθεση των αμιδίων **7-14** και **17-20**, επιδρά στην ανιλίνη **4** το 3-φθοροβενζοϊκό οξύ ή 3-κυανοβενζοϊκό οξύ ή 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)οξικό οξύ ή θειοφαινο-3-καρβοξυλικό οξύ ή 5-νιτροφουρανο-2-καρβοξυλικό οξύ ή 3-μεθυλο-2-φουροϊκό οξύ ή 2-πικολινικό οξύ ή 2-ινδολο-καρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπροπανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπεντανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοεξανοκαρβοξυλικό οξύ ή 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ, το οποίο, με τη βοήθεια *N,N*-δισοπροπυλαιθυλαμίνης (DIPEA) και εξαφθοροφωσφορικού *O*-(βενζοτρίαζολ-1-υλο)-*N,N,N',N'*-τετραμεθυλουρόνιου (HBTU) ως συμπλεκτικού αντιδραστηρίου, οδηγεί στα επιθυμητά αμίδια **7-14** και **17-20**.²⁷

Το 3-κυανο-*N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμίδιο (**8**), ανάγεται με καταλυτική υδρογόνωση, παρουσία καταλύτη Ni-Raney, για την παρασκευή της βενζυλαμίνης **21**, όπως φαίνεται στο **σχήμα 6**.

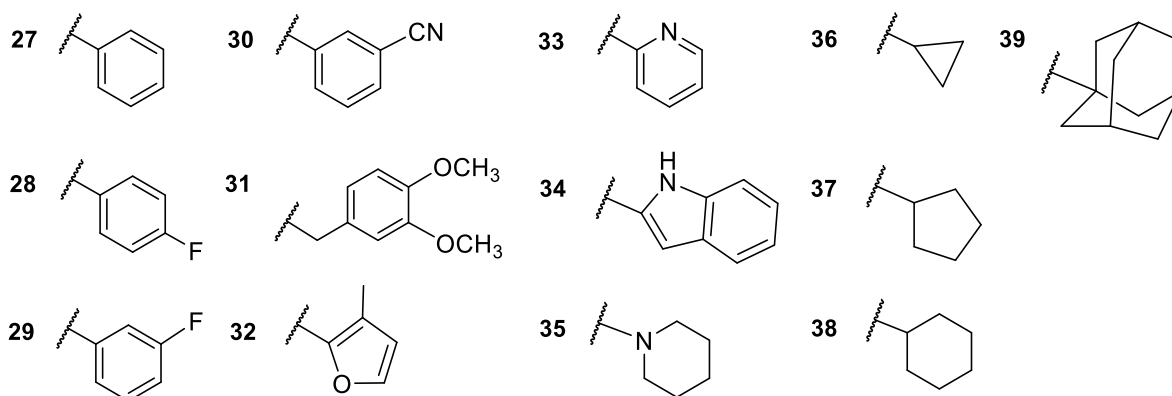


Σχήμα 6 Σύνθεση του 3-(αμινομεθυλο)-*N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**21**) Συνθήκες και αντιδραστήρια: α) Ni-Raney 50% in water, propanol/EtOAc, 50 psi, rt, 4.5h.

Στη συνέχεια, συντέθηκε η δεύτερη σειρά *N*-[4-φθορο-3-(θειαζολ-4-υλο)φαινυλο]καρβοξαμιδίων **II**, στα οποία το φαινύλιο της θέσης 2 του θειαζολίου, έχει αντικατασταθεί από πυριδίνη, όπως φαίνεται στο **σχήμα 7**.



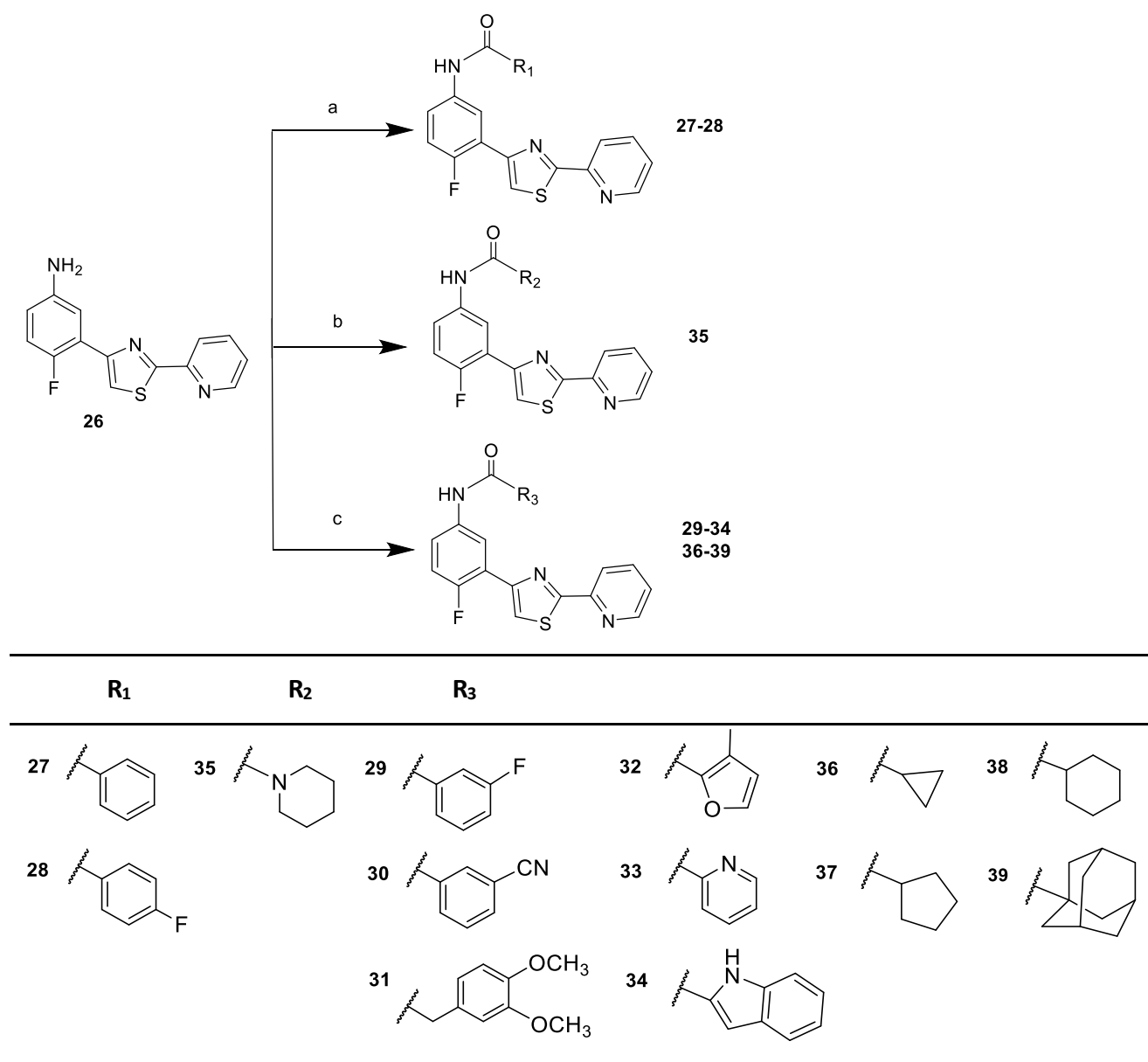
R



Σχήμα 5 Συνθήκες και αντιδραστήρια: a) 1) SOCl_2 , reflux, 50 min 2) NH_3 sol. 25%, 0°C ; b) Lawesson's reagent, toluene anhydrous, $80-85^\circ\text{C}$, 17 h; c) 2-βρωμο-1-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλ)αιθαν-1-όνη (**2**), conc. HCl , reflux, overnight; d) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, conc. HCl , 70°C , 2h; e) βενζοϋλοχλωρίδιο ή 4-φθοροβενζοϋλοχλωρίδιο, Et_3N , EtOAc , rt, overnight; f) πιπεριдино-1-καρβονυλοχλωρίδιο, Et_3N , EtOAc , reflux, overnight; g) 3-φθοροβενζοϊκό οξύ ή 3-κυανοβενζοϊκό οξύ ή 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)οξικό οξύ ή 3-μεθυλο-2-φουροϊκό οξύ ή 2-πικολινικό οξύ ή 2-ινδολο-καρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπροπανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπεντανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοεξανοκαρβοξυλικό οξύ ή 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ, HBTU, DIPEA, DCM/DMF anhydrous, rt, overnight.

Αρχικά, το 2-πικολινικό οξύ (**22**), μετατρέπεται, με βρασμό, παρουσία απεσταγμένου θειονυλοχλωριδίου, στο αντίστοιχο ενδιάμεσο χλωρίδιο, το οποίο, στη συνέχεια, με προσθήκη υδατικού διαλύματος αμμωνίας, οδηγεί στο 2-πυριδινοκαρβοξαμίδιο (**23**). Η απόσταξη του SOCl_2 είναι απαραίτητη, καθώς το υδροχλωρικό οξύ που υπάρχει στο θειονυλοχλωρίδιο σαν πρόσμιξη, πρωτονιώνει το άζωτο της πυριδίνης, δημιουργώντας πυρηνόφιλα κέντρα προσβολής στους γειτονικούς άνθρακες. Έτσι, εκτός της χλωρίωσης του οξέος, διευκολύνεται η δημιουργία

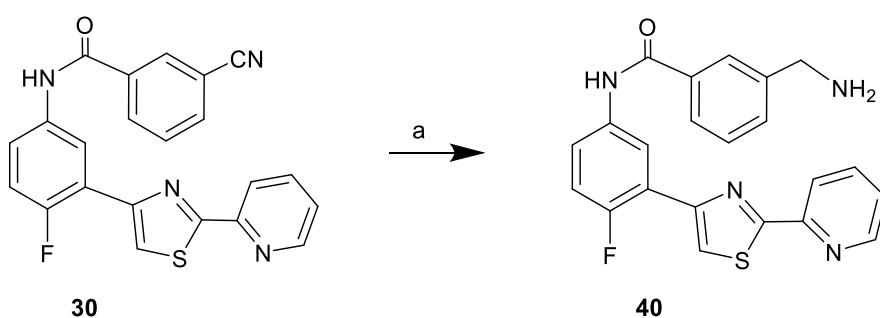
παραπροϊόντων χλωριωμένης πυριδίνης.²⁸ Ακολούθως, με επίδραση αντιδραστήριου Lawesson's, το καρβοξαμίδιο **23** μετατρέπεται στο αντίστοιχο 2-πυριδινοκαρβοθειαμίδιο (**24**), το οποίο με προσθήκη της 2-βρωμο-1-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλ)αιθαν-1-όνης (**2**), μέσω θειαζολικής κύκλωσης κατά Hantzsch, μετατρέπεται στο 4-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζόλιο (**25**).²⁹ Η νιτρομάδα του θειαζολικού παραγώγου **25**, ανάγεται προς αμινομάδα παρουσία $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, οδηγώντας στην ανιλίνη **26**, από την οποία σχηματίζονται τα επιθυμητά αμίδια **27-39**, όπως φαίνεται στο **σχήμα 8** και αναφέρθηκαν προηγουμένως.



Σχήμα 8 Συνθήκες και αντιδραστήρια: α) βενζοϋλοχλωρίδιο ή 4-φθοροβενζοϋλοχλωρίδιο, Et_3N , EtOAc , rt, overnight; β) πιπεριдино-1-καρβονυλοχλωρίδιο, Et_3N , EtOAc , reflux, overnight; γ) 3-φθοροβενζοϊκό οξύ ή 3-κυανοβενζοϊκό οξύ ή 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)οξικό οξύ ή 3-μεθυλο-2-φουροϊκό οξύ ή 2-πικολινικό οξύ ή 2-ινδολο-καρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπροπανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπεντανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοεξανοκαρβοξυλικό οξύ ή 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ, HBTU, DIPEA, DCM/DMF anhydrous, rt, overnight.

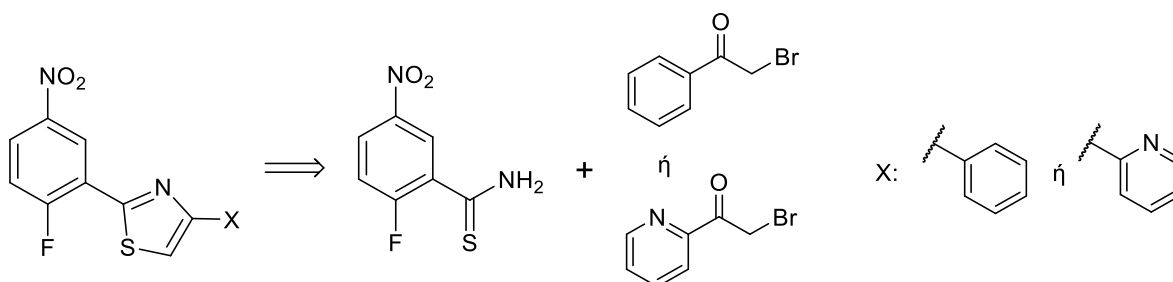
Για τη σύνθεση των αμιδίων **27** και **28**, χρησιμοποιήθηκαν τα κατάλληλα χλωρίδια, τα οποία επιδρούν στην 4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλ]ανιλίνη (**26**), παρουσία Et₃N. Για τη σύνθεση της ουρίας **35** από το πιπεριδινό-1-καρβονυλοχλωρίδιο και την ανιλίνη **26**, χρησιμοποιήθηκε θερμότητα, εν αντιθέσει με τις υπόλοιπες αντιδράσεις επίδρασης χλωριδίου σε ανιλίνη που πραγματοποιούνται σε θ.δ., με σκοπό την αύξηση της απόδοσης, σε σχέση με την αντίστοιχη ουρία της σειράς Ι. Τα αμίδια **29-34** και **36-39** συντέθηκαν με επίδραση του κατάλληλου οξέος στην ανιλίνη **26**, παρουσία DIPEA και HBTU, όπως και στην προηγούμενη σειρά.

Το 3-κυανο-*N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}βενζαμίδιο (**30**) ανάγεται με καταλυτική υδρογόνωση, παρουσία καταλύτη Ni-Raney, προς την αντίστοιχη βενζυλαμίνη **40**, όπως φαίνεται στο **σχήμα 9**.



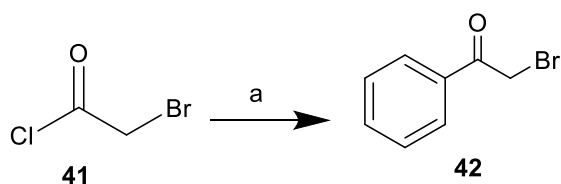
Σχήμα 9 Σύνθεση του 3-(αμινομεθυλο)-*N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}βενζαμίδιο (**40**). Συνθήκες και αντιδραστήρια: α) Ni-Raney 50% in water, EtOH/EtOAc, 50psi, rt, 6h

Στη συνέχεια, συντέθηκαν τα αντίστοιχα *N*-[4-φθορο-3-(θειαζολ-2-υλο)φαινυλο]καρβοξαμίδια **III** και **IV**, στα οποία γίνεται αντιστροφή της υποκατάστασης του θειαζολίου μεταξύ των θέσεων 2 και 4. Ρετροσυνθετικά, η σύνθεση πραγματοποιείται με την ίδια προσέγγιση, κατά την οποία, το νιτρο-παράγωγο συντίθεται από το 2-φθορο-5-νιτροβενζοθειαμίδιο και τη 2-βρωμο-1-φαινυλαιθανόνη ή 2-(βρωμοακετυλο)πυριδίνη, αντίστοιχα, όπως φαίνεται στο **σχήμα 10**.



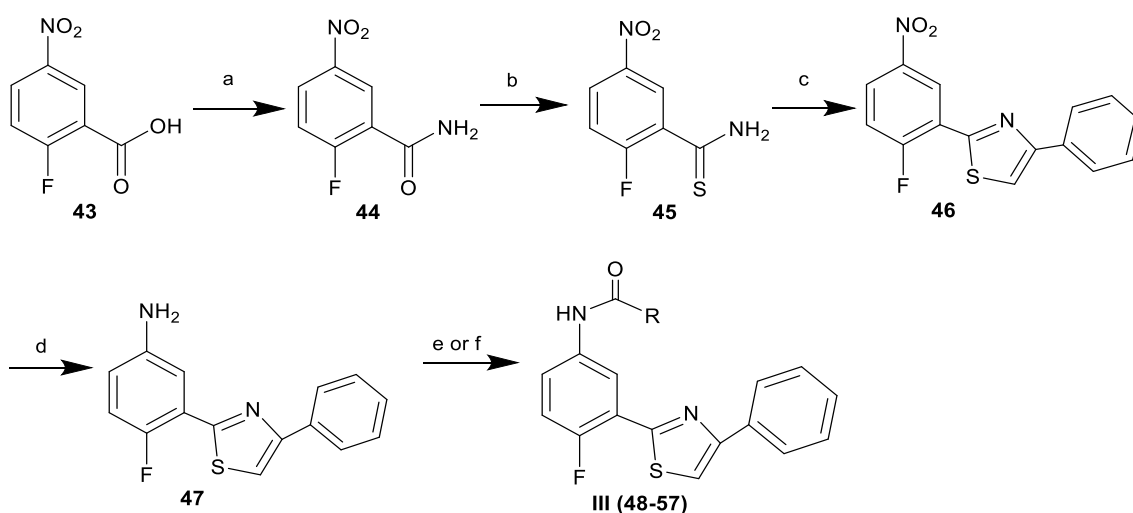
Σχήμα 10 Ρετροσυνθετικός σχεδιασμός σύνθεσης *N*-[4-φθορο-3-(θειαζολ-2-υλο)φαινυλο]καρβοξαμιδίων **III** και **IV**.

Έτσι, για τα *N*-[4-φθορο-3-(θειαζολ-2-υλο)φαινυλο]καρβοξαμίδια **III**, συντίθεται αρχικά η 2-βρωμο-1-φαινυλαιθανόνη (**42**), από το βρωμοακετυλοχλωρίδιο (**41**), με αντίδραση ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης, Friedel-Crafts (**σχήμα 11**).³⁰

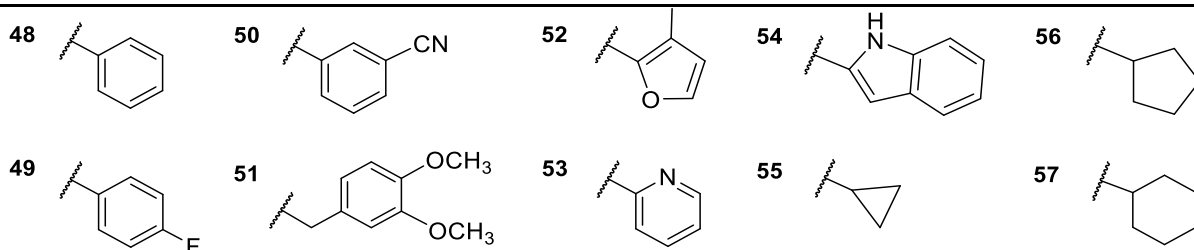


Σχήμα 11 Αντίδραση σχηματισμού 2-βρωμο-1-φαινυλαιθανόνης (**42**). Συνθήκες και αντιδραστήρια: a) benzene anhydrous, AlCl₃, 0°C, 15min and then rt, 2 h

Η συνθετική πορεία σχηματισμού των *N*-[4-φθορο-3-(θειαζολ-2-υλο)φαινυλο]καρβοξαμιδίων **III**, περιγράφεται στο **σχήμα 12**.

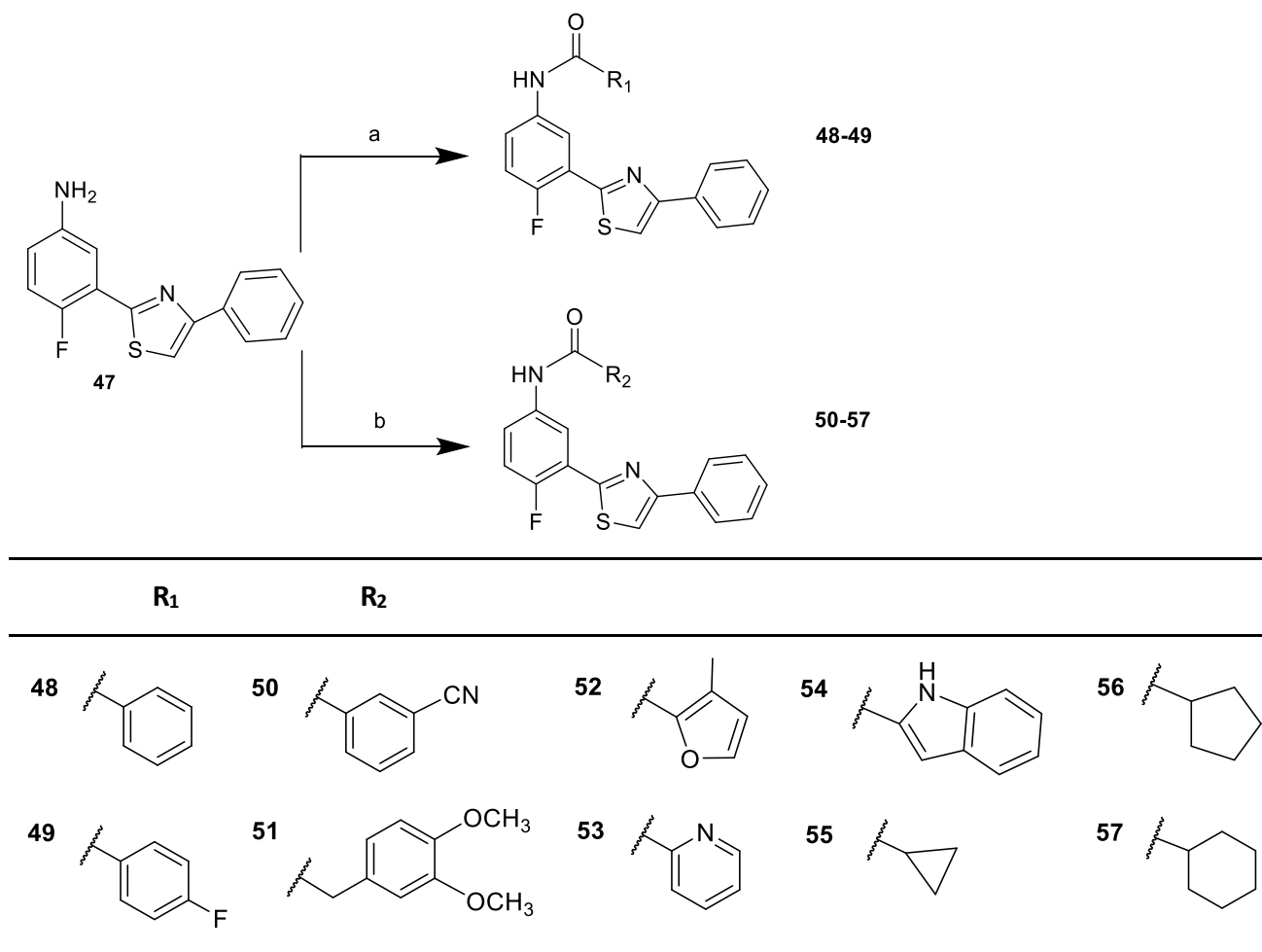


R



Σχήμα 12 Συνθήκες και αντιδραστήρια: a) 1) SOCl₂, reflux, 3 h 2) NH₃ sol. 25%, 0°C; b) Lawesson's reagent, toluene anhydrous, 80-85°C, 17 h; c) 2-βρωμο-1-φαινυλαιθανόνη (**42**), EtOH, reflux, 4 h; d) SnCl₂·2H₂O, conc. HCl, 55°C, 1h; e) βενζοϋλοχλωρίδιο ή 4-φθοροβενζοϋλοχλωρίδιο, Et₃N, EtOAc, rt, overnight; f) 3-κυανοβενζοϊκό οξύ ή 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)οξικό οξύ ή 3-μεθυλο-2-φουροϊκό οξύ ή 2-πικολινικό οξύ ή 2-ινδολο-καρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπροπανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπεντανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοεξανοκαρβοξυλικό οξύ, HBTU, DIPEA, DCM/DMF anhydrous, rt, overnight.

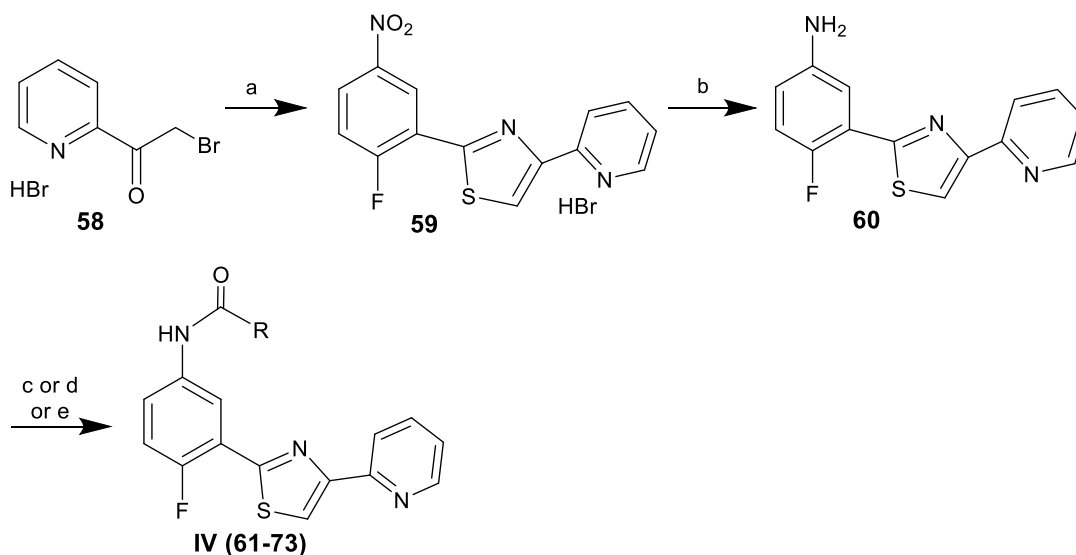
Αρχικά, το 2-φθορο-5-νιτροβενζοϊκό οξύ (**43**), μετατρέπεται στο 2-φθορο-5-νιτροβενζαμίδιο (**44**) με επίδραση θειονυλοχλωριδίου και υδατικού διαλύματος αμμωνίας, όπως έχει προηγουμένως περιγραφεί. Στη συνέχεια, με επίδραση αντιδραστήριου Lawesson's στο αμίδιο **44**, παράγεται το αντίστοιχο θειαμίδιο **45**. Στο 2-φθορο-5-νιτροβενζοθειαμίδιο (**45**) επιδρά η 2-βρωμο-1-φαινυλαιθανόνη (**42**) και προκύπτει το 2-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-4-φαινυλοθειαζόλιο (**46**), μέσω κύκλωσης κατά Hantzsch. Ακολούθως, αναγωγή του παραγώγου **46** οδηγεί προς τη 4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολο-2-υλ)ανιλίνη (**47**), κατ' αντιστοιχία με τις προηγούμενες σειρές παραγώγων I και II και στη συνέχεια, τα αντίστοιχα αμίδια **48-57**, όπως φαίνεται στο **σχήμα 13**.



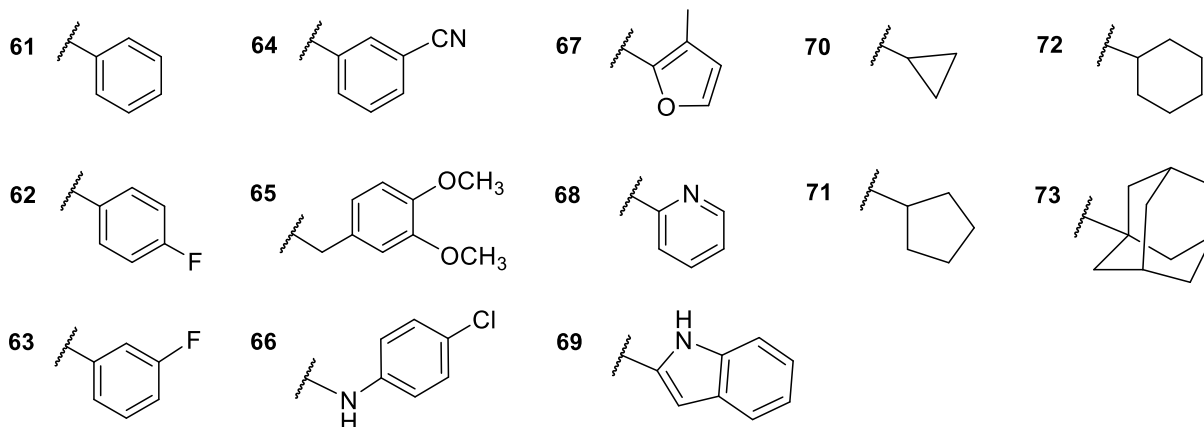
Σχήμα 13 Συνθήκες και αντιδραστήρια: a) βενζοϋλοχλωρίδιο ή 4-φθοροβενζοϋλοχλωρίδιο, Et₃N, EtOAc, rt, overnight; b) 3-κυανοβενζοϊκό οξύ ή 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)οξικό οξύ ή 3-μεθυλο-2-φουροϊκό οξύ ή 2-πικολινικό οξύ ή 2-ινδολο-καρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπροπανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπεντανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοεξανοκαρβοξυλικό οξύ, HBTU, DIPEA, DCM/DMF anhydrous, rt, overnight

Τα αμίδια **48** και **49** συντέθηκαν επίδραση του κατάλληλου χλωριδίου επί της ανιλίνης **47**, ενώ τα αμίδια **50-57**, με χρήση αντίστοιχου οξέος, με τον ίδιο τρόπο, όπως και στις προηγούμενες σειρές αμιδικών παραγώγων I και II.

Τέλος, για την τέταρτη σειρά αμιδικών παραγώγων **IV**, με υποκατάσταση πυριδίνης στην 4 θέση του θειαζολίου, ακολουθήθηκε η συνθετική πορεία που φαίνεται στο **σχήμα 14**.



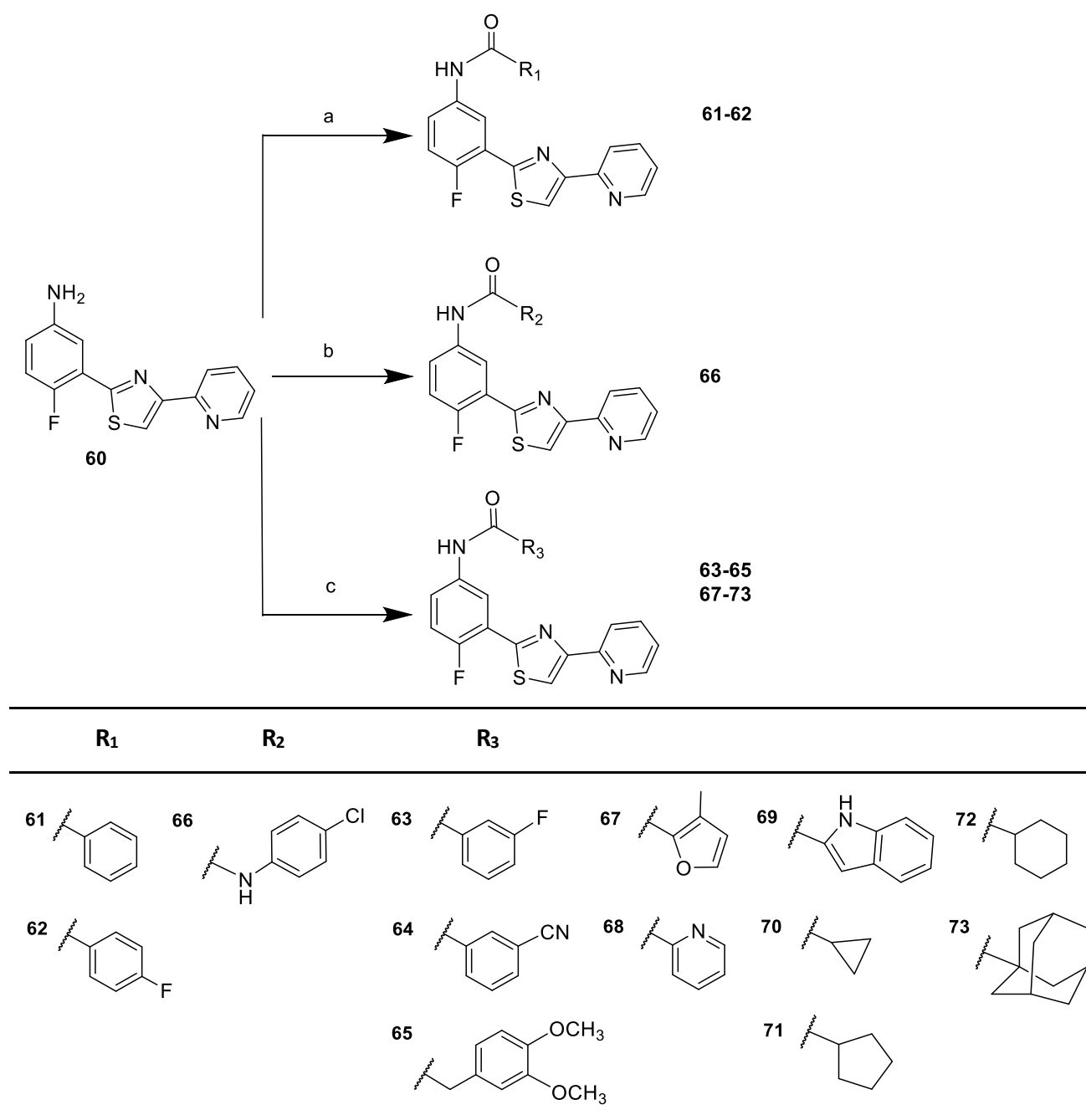
R



Σχήμα 14 Συνθήκες και αντιδραστήρια: a) 2-φθορο-5-νιτροβενζοθειαμίδιο (**45**), EtOH, reflux, 2h; b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, conc. HCl, acetone, 55°C, 3h c) βενζοϋλοχλωρίδιο ή 4-φθοροβενζοϋλοχλωρίδιο, Et_3N , EtOAc, rt, overnight; d) 4-χλωροφαινυλο ισοκυανικός εστέρας, CHCl_3 anhydrous, reflux, 16h; e) 3-φθοροβενζοϊκό οξύ ή 3-κυανοβενζοϊκό οξύ ή 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)οξικό οξύ ή 3-μεθυλο-2-φουροϊκό οξύ ή 2-πικολινικό οξύ ή 2-ινδολο-καρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπροπανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπεντανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοεξανοκαρβοξυλικό οξύ ή 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ, HBTU, DIPEA, DCM/DMF anhydrous, rt, overnight.

Στο υδροβρωμικό άλας της 2-(βρωμοακετυλο)πυριδίνης (**58**), επιδρά το 2-φθορο-5-νιτροβενζοθειαμίδιο (**45**), οπότε μέσω θειαζολικής κύκλωσης Hantzsch, παράγεται το υδροβρωμικό άλας του 2-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολίου (**59**). Στη συνέχεια, με τον ίδιο

τρόπο, όπως και στις προηγούμενες σειρές παραγώγων, το νιτρο-παραίγωγο **59** ανάγεται προς την 4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλ]ανιλίνη (**60**), η οποία αποδίδει τα προϊόντα **61-73**, με τρόπο που φαίνεται στο **σχήμα 15**.

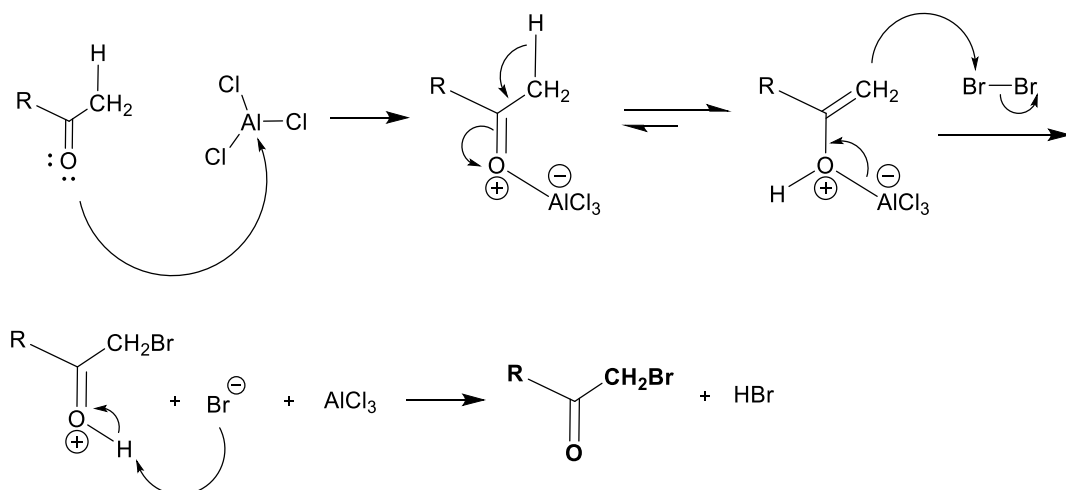


Σχήμα 15 Συνθήκες και αντιδραστήρια: α) βενζοϋλοχλωρίδιο ή 4-φθοροβενζοϋλοχλωρίδιο, Et₃N, EtOAc, rt, overnight; β) 4-χλωροφαινυλο ισοκυανικός εστέρας, CHCl₃ anhydrous, reflux, 16 h; γ) 3-φθοροβενζοϊκό οξύ ή 3-κυανοβενζοϊκό οξύ ή 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)οξικό οξύ ή 3-μεθυλο-2-φουροϊκό οξύ ή 2-πικολινικό οξύ ή 2-ινδολο-καρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπροπανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοπεντανοκαρβοξυλικό οξύ ή κυκλοεξανοκαρβοξυλικό οξύ ή 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικό οξύ, HBTU, DIPEA, DCM/DMF anhydrous, rt, overnight.

Τα αμίδια **61** και **62** προκύπτουν με επίδραση κατάλληλου χλωριδίου στην ανιλίνη **60**, ενώ τα αμίδια **63-65** και **67-73**, με επίδραση οξέος, με τους τρόπους που αναφέρθηκαν και στις προηγούμενες σειρές παραγώγων. Για τη σύνθεση της 1-(4-χλωροφαινυλο)-3-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλ}ουρίας (**66**), πραγματοποιήθηκε αντίδραση μεταξύ της ανιλίνης **60** και 4-χλωροφαινυλοισοκυανικού εστέρα.³¹

3.2 Μηχανισμοί αντιδράσεων

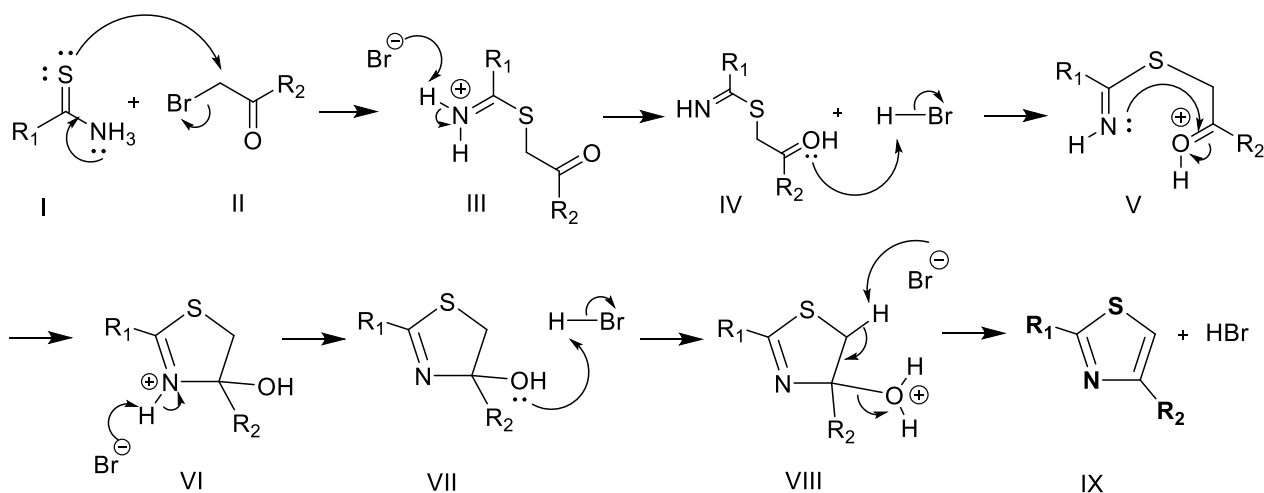
Η βρωμίωση της 1-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλ)αιθαν-1-όνης (**1**), με τη χρήση Br_2 και AlCl_3 ως καταλύτη, οξύ κατά Lewis, είναι μια αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης S_{N}^2 , με μηχανισμό που περιγράφεται στο **σχήμα 16**.



Σχήμα 16 Μηχανισμός βρωμίωσης 1-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλ)αιθαν-1-όνης (**1**)

Εκτός από το επιθυμητό προϊόν της τη 2-βρωμο-1-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλ)αιθαν-1-όνης (**2**), σχηματίζεται και το διβρωμο-παραγώγο. Τα δύο αυτά παράγωγα, έχουν το ίδιο R_f , οπότε, δεν ήταν δυνατή η παρακολούθηση της αντίδρασης με έλεγχο TLC. Έτσι, για την παρακολούθηση της αντίδρασης και την παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος, πριν το σχηματισμό του διβρωμο-παραγώγου, πραγματοποιήθηκε έλεγχος NMR σε τακτά χρονικά διαστήματα. Στα 70 λεπτά, η αναλογία διβρωμο- και μονοβρωμο-παραγώγου είναι 1:2, όπως φαίνεται στο φάσμα ^1H NMR από την αναλογία των ολοκληρώσεων του 6-Har του προϊόντος και του διβρωμο-παραγώγου, καθώς και την αναλογία του μεθυλενίου του προϊόντος με το μεθίνιο του διβρωμο-παραγώγου (**σχήμα 17α**). Έτσι, ο χρόνος αντίδρασης μειώνεται στα 45 λεπτά, όπου φαίνεται από τις αντίστοιχες κορυφές πως η αναλογία του διβρωμο-παραγώγου ως προς το επιθυμητό μειώνεται στο 1:3 (**σχήμα 17β**). Τέλος, με ολοκλήρωση της αντίδρασης στα 35 λεπτά βλέπουμε πως το διβρωμο-παραγώγο υπάρχει σε αμελητέα αναλογία, ενώ εξακολουθεί να υπάρχει σε μικρή ποσότητα και η πρώτη ύλη (**σχήμα 17γ**).

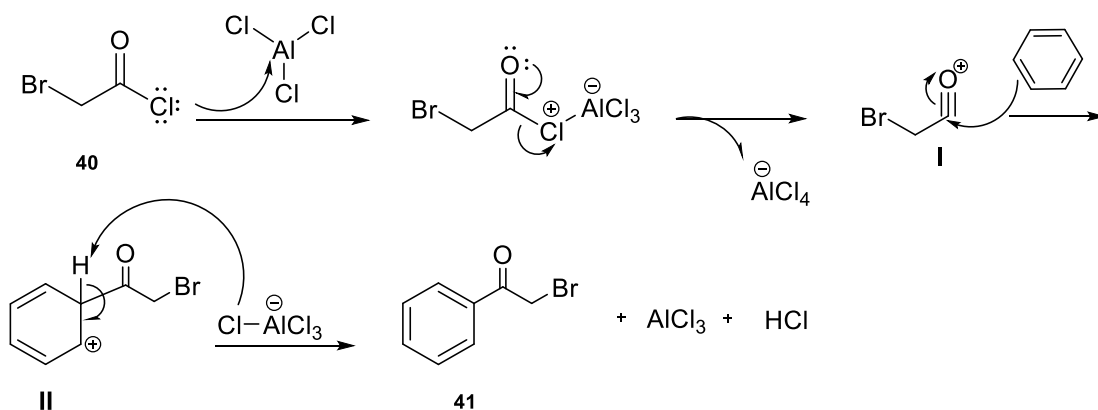
Ο μηχανισμός θειαζολικής κύκλωσης κατά Hantzsch μεταξύ α-βρωμοκετόνης και θειαμιδίου, που χρησιμοποιήθηκε στη σύνθεση όλων των παραγώγων, περιγράφεται στο **σχήμα 18**.



Σχήμα 18 Μηχανισμός σύνθεσης θειαζολίων κατά Hantzsch

Αρχικά, η βρωμοκετόνη (**II**) συμπυκνώνεται με το θειαμίδιο (**I**) προς το ενδιάμεσο παράγωγο (**III**), από το οποίο μέσω της ιμίνης (**IV**), προκύπτει το ενδιάμεσο παράγωγο (**V**), με αποτέλεσμα την αύξηση του ηλεκτρονιόφιλου χαρακτήρα του αντίστοιχου καρβονυλικού άνθρακα και την επακόλουθη προσβολή, από το ελεύθερο ζεύγος ηλεκτρονίων του αζώτου. Έτσι, σχηματίζεται ο πενταμελής δακτύλιος του ιμινικού άλατος (**VI**), από το οποίο, μέσω της ιμίνης (**VII**) και του *O*-πρωτονιωμένου ενδιάμεσου (**VIII**), προκύπτει, κατόπιν αφυδάτωσης, το 1,3-θειαζολινικό παράγωγο (**IX**).

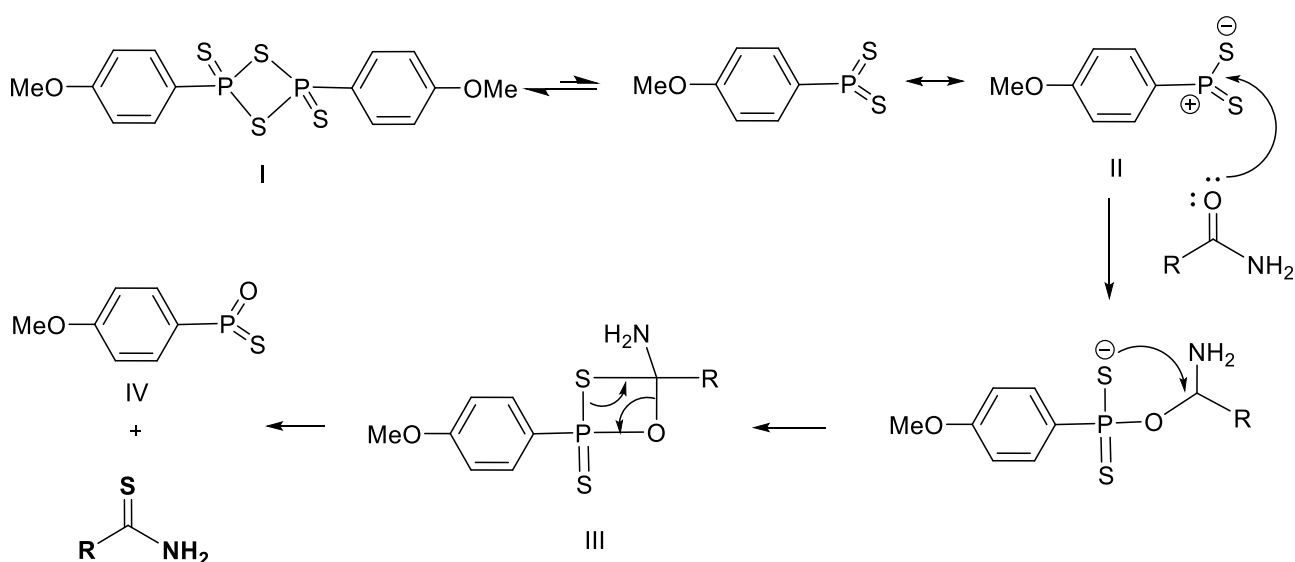
Για το σχηματισμό της 2-βρωμο-1-φαινυλαιθανόνης (**41**), πραγματοποιήθηκε αντίδραση ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης, Friedel-Crafts (**σχήμα 19**).



Σχήμα 19 Μηχανισμός σχηματισμού 2-βρωμο-1-φαινυλαιθανόνης (**41**)

Το AlCl_3 , ως οξύ κατά Lewis, επιδρά στο βρωμοακετυλοχλωρίδιο (**40**), αποσπώντας ένα άτομο χλωρίου, με αποτέλεσμα τη δημιουργία του κατιόντος ακυλίου (**I**), το οποίο δρα ως ηλεκτρονιόφιλο. Ακολουθεί πυρηνόφιλη προσβολή του βενζολίου στο ακύλιο, με αποτέλεσμα το σχηματισμό του ενδιάμεσου σ-συμπλόκου (**II**). Τέλος, ένα άτομο χλωρίου από το AlCl_4^- που έχει σχηματιστεί, αποσπά ένα υδρογόνο από το ενδιάμεσο σ-σύνπλοκο προς σχηματισμό HCl και έτσι παράγεται η 2-βρωμο-1-φαινυλαιθανόνη (**41**), ενώ αναγεννάται και ο καταλύτης AlCl_3 .

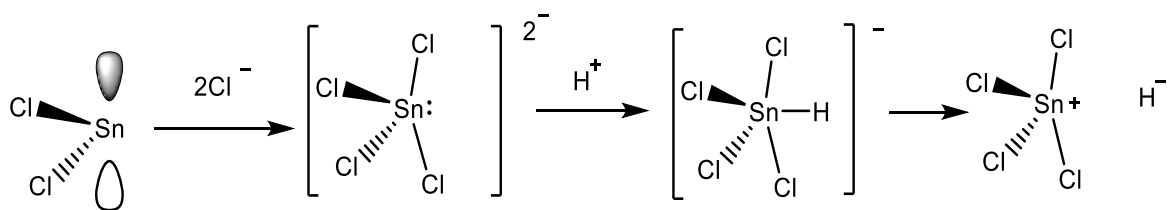
Για τη μετατροπή των αμιδίων προς θειαμίδια, στις παραπάνω συνθετικές πορείες, χρησιμοποιήθηκε το αντιδραστήριο Lawesson's, το οποίο με επίδραση σε αμίδιο, οδηγεί στο επιθυμητό θειαμίδιο, με το μηχανισμό που φαίνεται στο **σχήμα 20**.



Σχήμα 20 Μηχανισμός της αντίδρασης σχηματισμού θειαμιδίου με το αντιδραστήριο Lawesson's

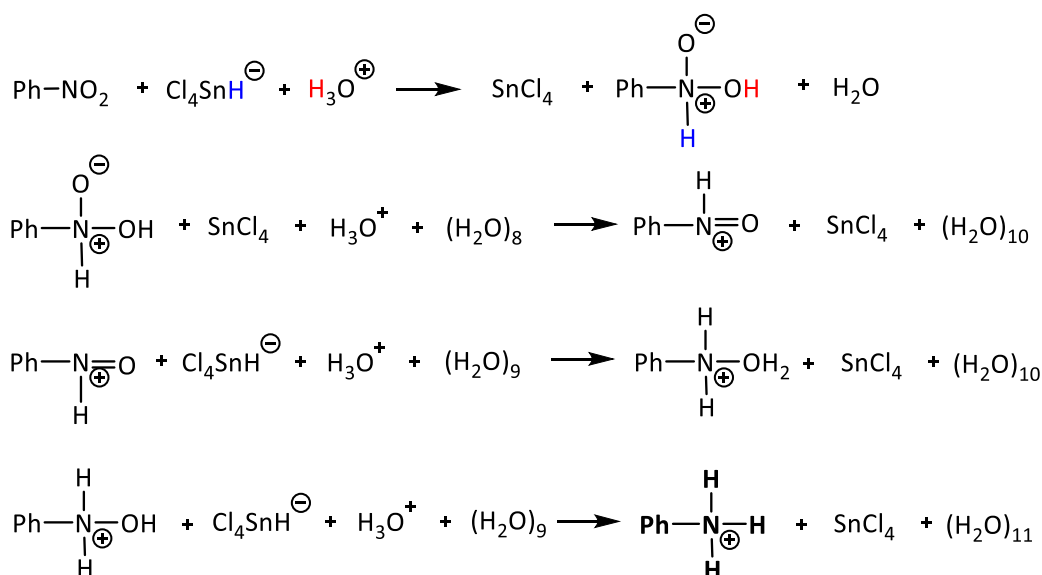
Το αντιδραστήριο Lawesson's (**I**), σε διάλυμα, είναι σε ισορροπία με το δραστικό διθειοφωσφονυλίδιο (**II**), το οποίο με την επίδραση του αμιδίου μετατρέπεται προς το ενδιάμεσο θειοξαφωσφατένιο (**III**). Ο σχηματισμός του σταθερού δεσμού $\text{P}=\text{O}$, οδηγεί στις κυκλικές αντιδράσεις μετάθεσης τύπου Wittig και το σχηματισμό του θειοφωσφωνίου (**IV**) και του επιθυμητού θειαμιδίου.

Για την αναγωγή της νιτρομάδας προς αμινομάδα και την παραγωγή των ενδιάμεσων ανιλίνης **4**, **26**, **47** και **60**, χρησιμοποιήθηκε ως καταλύτης ο χλωριούχος κασσίτερος SnCl_2 , παρουσία διαλύματος π. HCl . Η αναγωγή φαίνεται να μεσολαβείται από την οξείδωση του Sn(II) προς Sn(IV) , με τη συμμετοχή δυο ιόντων Cl^- που έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό Cl_4SnH^+ , που λειτουργεί ως πυρηνόφιλο και δότης υδριδίου (**σχήμα 21**).³²



Σχήμα 21 Σχηματισμός δότη υδριδίου

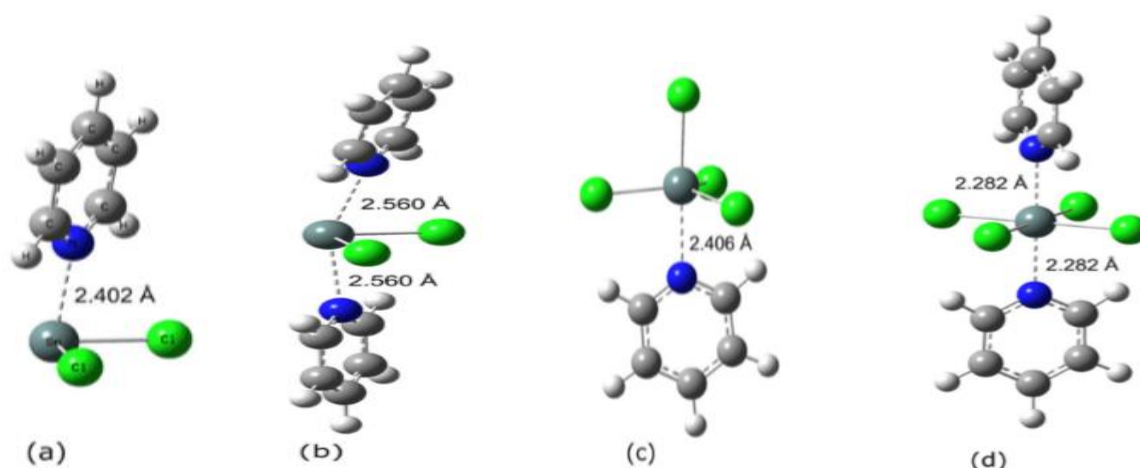
Επιπλέον, τα πρωτόνια των ιόντων H_3O^+ , συνδέονται με τα μονήρη ζεύγη e^- των οξυγόνων της νιτρομάδας, αυξάνοντας έτσι τον ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα του αζώτου, και διευκολύνοντας την πυρηνόφιλη προσβολή από το Cl_4SnH^- και την επακόλουθη ανταλλαγή του υδριδίου. Σχηματίζεται ο δεσμός N-H, ενώ οι δεσμοί N-O διασπώνται με αφυδάτωση (**σχήμα 22**).³²



Σχήμα 22 Στάδια αναγωγής νιτροβενζολίου προς ανιλίνη

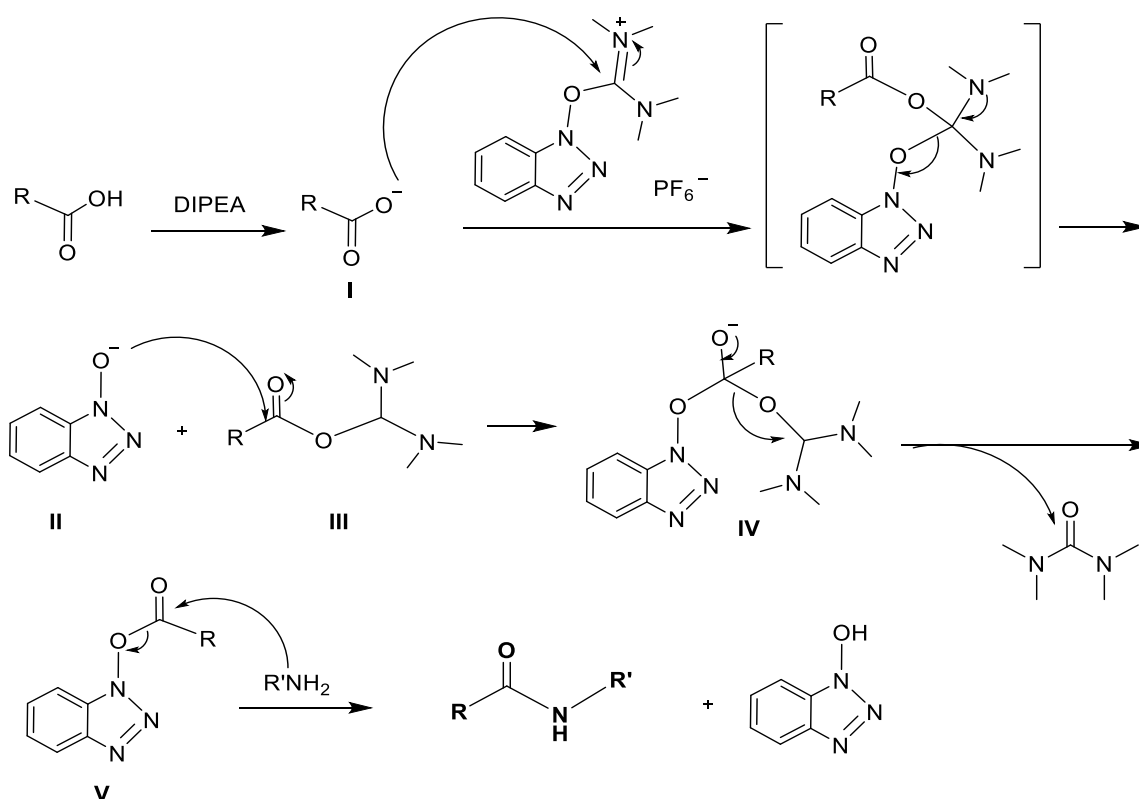
Στις δύο σειρές παραγώγων **II** και **IV**, στις οποίες υπάρχει πυριδινική υποκατάσταση στο θειαζόλιο, χρησιμοποιήθηκαν τα διπλάσια ισοδύναμα SnCl_2 και μεγαλύτερη θερμοκρασία, ή περισσότερη ώρα βρασμού. Η πυριδίνη, δημιουργεί σύμπλοκα με τον κασσίτερο και στις δύο οξειδωτικές βαθμίδες Sn(II) και Sn(IV), με αποτέλεσμα να δεσμεύεται ο καταλύτης και να μην προχωράει η αντίδραση. Συγκεκριμένα, το κενό τροχιακό του Sn(II), δρα ως οξύ κατά Lewis, ενώ το μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων του πυριδινικού N ως βάση, δημιουργώντας έτσι σύμπλοκο είτε με ένα, είτε με δύο πυριδινικά μόρια. Στο $\text{SnCl}_2 \cdot \text{py}$, το Sn(II) είναι τριπλά συντονισμένο με τα 2 άτομα Cl και με το N, σχηματίζοντας μια ελαφρώς κεκλιμένη τριγωνική πυραμίδα με τις γωνίες μεταξύ Sn-N και Sn-Cl να είναι σχεδόν 90° . Επίσης, μπορεί να σχηματιστεί $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{py}$, με τα δύο μόρια πυριδίνης, απέναντι το ένα στο άλλο, σε έναν σχηματισμό διπλής πυραμίδας με τη γωνία όμως $\text{N-Sn-N} < 180^\circ$. Αντίστοιχα, σύμπλοκα σχηματίζει και το Sn(IV), καθώς το SnCl_4 , είναι οξύ κατά Lewis, με το σύμπλοκο $\text{SnCl}_4 \cdot \text{py}$ να σχηματίζει τριγωνική διπυραμίδα με το N στη μία κορυφή και το ένα εκ των Cl στην άλλη, με τα υπόλοιπα άτομα χλωρίου σε ισημερινή θέση, στη βάση της πυραμίδας.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το $\text{SnCl}_4 \cdot 2\text{py}$, στο οποίο σχηματίζεται τέλεια οκταεδρική δομή με τις δύο πυριδίνες στις κορφές σε γωνία 180° με το Sn και τα Cl στη βάση, σε γωνία 90° με τα N της πυριδίνης (**σχήμα 23**).³³



Σχήμα 23 Γεωμετρία συμπλόκων $\text{SnCl}_x \cdot n\text{py}$ a) $\text{SnCl}_2 \cdot \text{py}$, b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{py}$, c) $\text{SnCl}_4 \cdot \text{py}$, d) $\text{SnCl}_4 \cdot 2\text{py}$

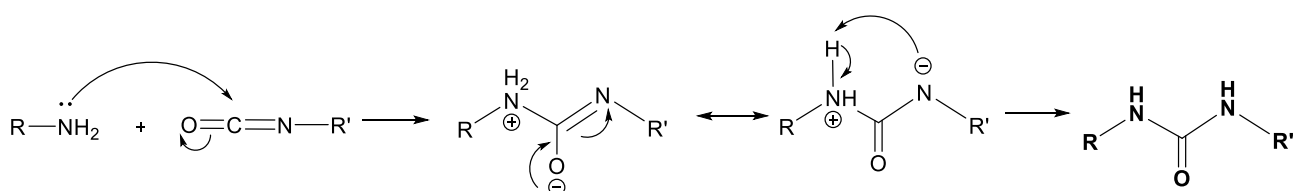
Στην Β μέθοδο παρασκευής αμιδίων, χρησιμοποιήθηκαν τα κατάλληλα οξέα, τα οποία με τη βοήθεια του DIPEA, ως βάση, και του HBTU ως συμπλεκτικού, οδηγούν στο σχηματισμό των αμιδίων, με το μηχανισμό που φαίνεται στο **σχήμα 24**.



Σχήμα 24 Σχηματισμός αμιδίου με χρήση HBTU

Αρχικά, το DIPEA αποπρωτονιώνει το οξύ, οπότε σχηματίζεται το καρβοξυλικό ανιόν **I**, το οποίο επιδρά στο HBTU σχηματίζοντας τον ενδιάμεσο εστέρα **III**, ο οποίος μετατρέπεται προς τον ενεργοποιημένο εστέρα **V**, αποδίδοντας ως παραπροϊόν τετραμεθυλ-ουρία. Στη συνέχεια, η αμίνη επιδρά στον εστέρα, με αποτέλεσμα το σχηματισμό του επιθυμητού αμιδίου και του υδροξυ-βενζυλοτριαζολίου (HOBT), το οποίο αποτελεί μια καλή αποχωρούσα ομάδα.

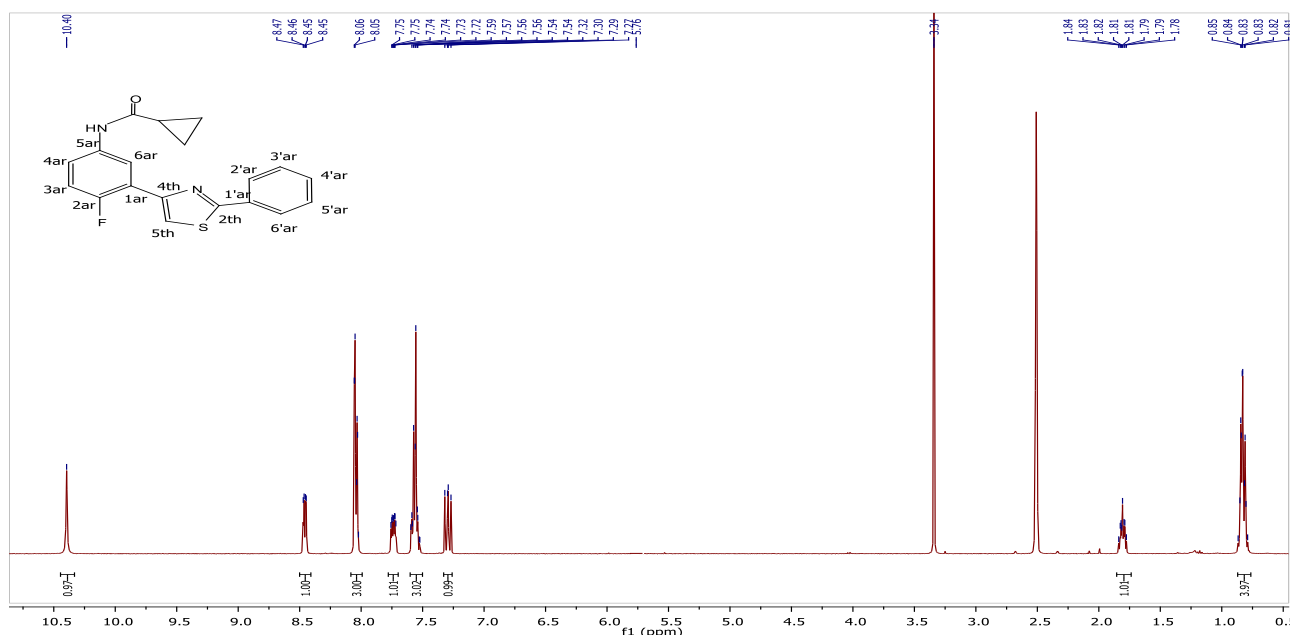
Για την παρασκευή της ουρίας **66** πραγματοποιήθηκε επίδραση ισοκυανικού εστέρα σε ανιλίνη, όπως φαίνεται στο **σχήμα 25**.



Σχήμα 25 Μηχανισμός σύνθεσης ουρίας από ανιλίνη και ισοκυανικό εστέρα

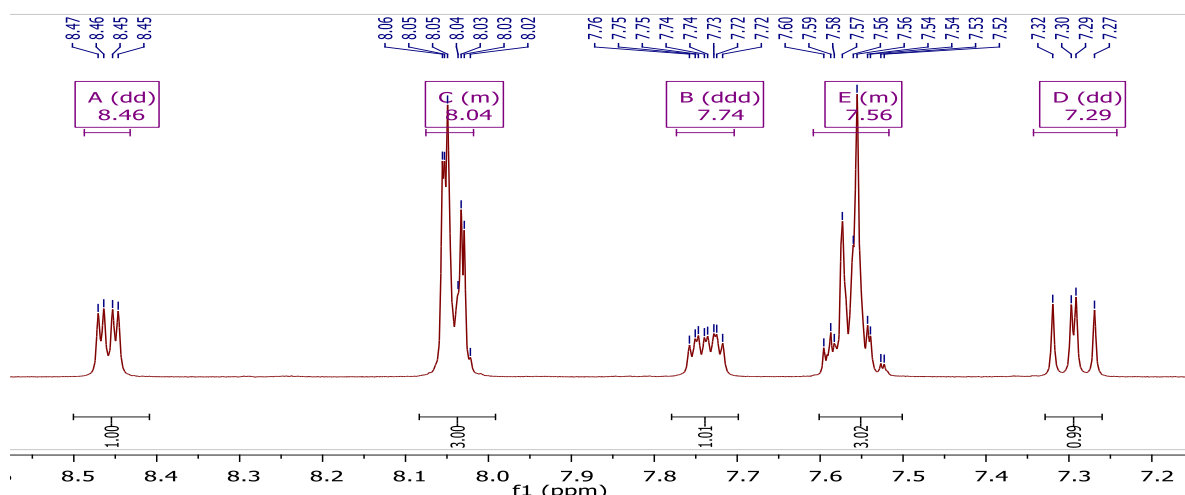
3.3 Χαρακτηριστικά φάσματα

Στο παρακάτω φάσμα ^1H NMR του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]κυκλοπροπανο καρβοξαμιδίου (**17**), φαίνονται οι χαρακτηριστικές κορυφές της πρώτης σειράς παραγώγων, όπου διακρίνεται το αμιδικό υδρογόνο στα 10.40 ppm, ο κεντρικός σκελετός του μορίου στην αρωματική περιοχή, καθώς και οι κορυφές του κυκλοπροπυλο-υποκαταστάτη στην αλειφατική περιοχή (**σχήμα 26**).



Σχήμα 26 Φάσμα *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]κυκλοπροπανο καρβοξαμιδίου (**17**)

Σχετικά με τον κεντρικό αρωματικό σκελετό, αυτός περιλαμβάνει το θειαζόλιο και τα δύο φαινύλια, στις θέσεις 2 και 4 του θειαζολίου (σχήμα 27).

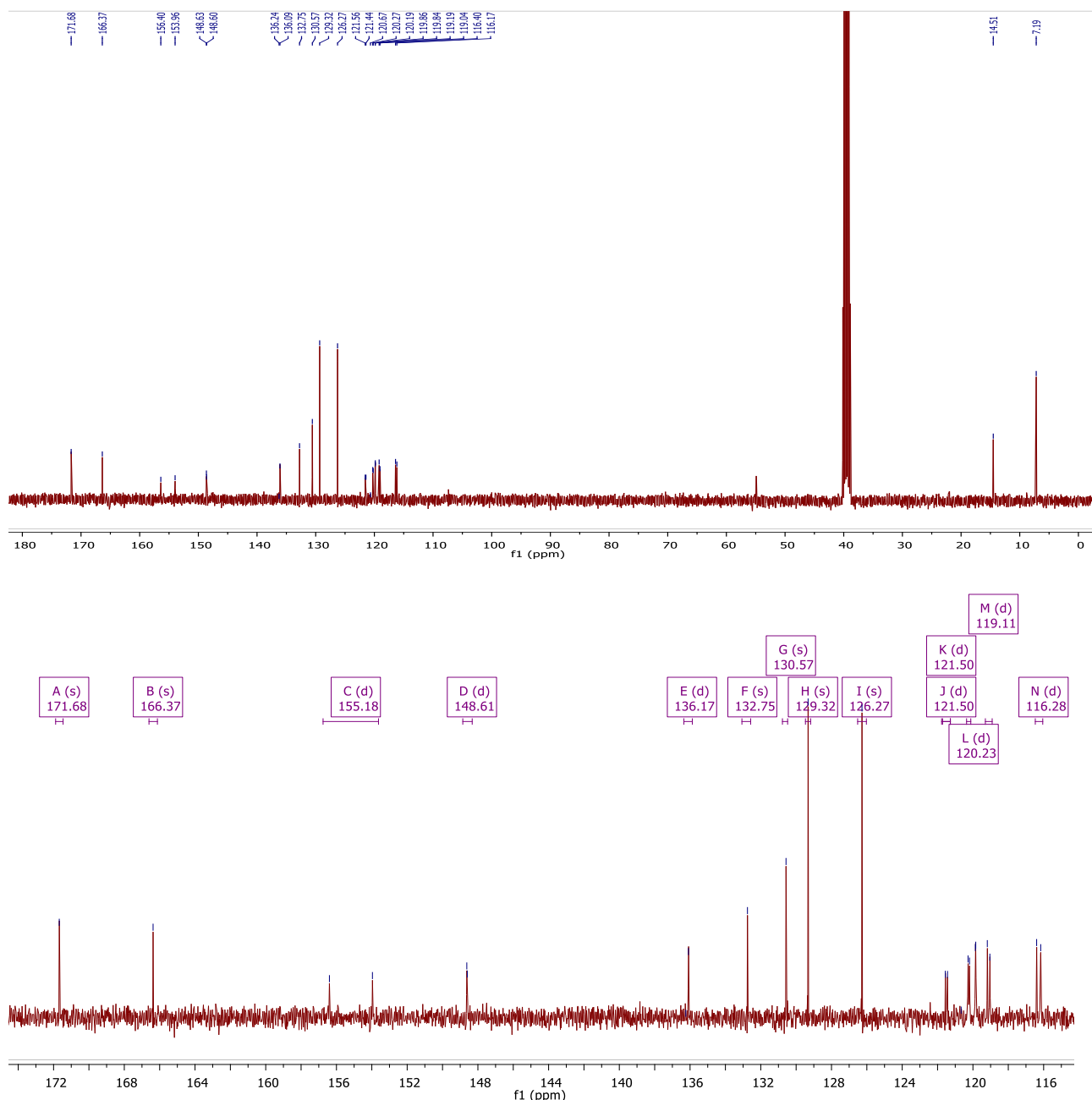


Σχήμα 27 ^1H NMR βασικού σκελετού πρώτης σειράς παραγώγων.

Η υποκατάσταση του φθορίου στον αρωματικό δακτύλιο αποθωρακίζει τα υπόλοιπα πρωτόνια του δακτυλίου, λόγω $-I$ επαγωγικού φαινομένου. Μεταξύ φθορίου και πρωτονίου υφίσταται ετεροπυρηνική σύζευξη και μάλιστα με σταθερές σύζευξης J πολύ μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες ομοπυρηνικές μεταξύ δυο υδρογόνων. Έτσι, το 3-Har παρουσιάζει σύζευξη 3J με το 4-Har αλλά και το 2-Far, ως μια dd στα 7.29 ppm, με μία μεγάλη σταθερά σύζευξης $J=11.6$ Hz λόγω του φθορίου και μια αρκετά μικρότερη $J=2.3$ Hz λόγω του υδρογόνου. Αντίστοιχα, το 6-Har συντονίζεται ως dd κορυφή στα 8.46 ppm, με $^4J=7.0$ Hz, λόγω του ^{19}F και $^4J=2.8$ Hz λόγω του ^1H . Τέλος, το 4-Har συντονίζεται ως ddd κορυφή και πάλι με μια μεγαλύτερη $^4J=8.9$ Hz λόγω του φθορίου και δύο μικρότερες $^3J=4.4$ Hz και $^4J=2.9$ Hz λόγω των υδρογόνων. Το φαινύλιο της 2 θέσης του θειαζολίου είναι αρκετά απλούστερο, καθώς δεν διαθέτει υποκαταστάτες και τα υδρογόνα 2',6' καθώς και 3',4',5' είναι μαγνητικά ισοδύναμα και συντονίζονται σαν multiplet κορυφή στα 8.04 ppm και 7.56 ppm αντίστοιχα. Τέλος, το 5-Hth, συντονίζεται ως singlet κορυφή, μεγάλη κορυφή στα 8.05 ppm, εντός των πολλαπλών κορυφών μεταξύ 7.99-8.08 ppm.³⁴

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το φάσμα ^{13}C , όπου λόγω της ύπαρξης του φθορίου παρατηρείται ετεροπυρηνική σχάση, καθώς η αποσύζευξη του οργάνου ισχύει για το πρωτόνιο, δίνοντας απλές κορυφές, όχι όμως για το φθόριο. Έτσι, βλέπουμε τις κορυφές όπου υπάρχει $^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}$ σύζευξη ως doublets, η οποία σχάση φτάνει ως και 4J . Συγκεκριμένα, ο 2-Car, με τον οποίο κάνει δεσμό το φθόριο, συντονίζεται ως doublet κορυφή με σταθερά σύζευξης $^1J=245.1$ Hz, στα 155.12 ppm, κορυφή τυπική με το συγκεκριμένο τύπο σύζευξης. Χαρακτηριστικές για το φθόριο είναι επίσης, η $^2J=23.3$ Hz στα 116.28 ppm, για τον 3-Car, η $^3J=8.1$ Hz για τον 4-Car στα 120.23 ppm καθώς και $^4J=2.4$ Hz στα 136.08 για τον 5-Car. Η 3J για τον 6-Car και 2J για τον 1-Car, παρουσιάζουν διαφοροποίηση και είναι κατά πολύ μικρότερες από τις τυπικές. Σχάση επίσης παρουσιάζουν και οι κορυφές των 4-Cth και 5-Cth με τιμές $^3J=2.9$ Hz (148.62 ppm) και $^4J=14.7$ Hz (119.11 ppm) αντίστοιχα, οι οποίες έχουν διαφορετική τιμή από την αναμενόμενη. Οι διαφορές που προκύπτουν στις τιμές

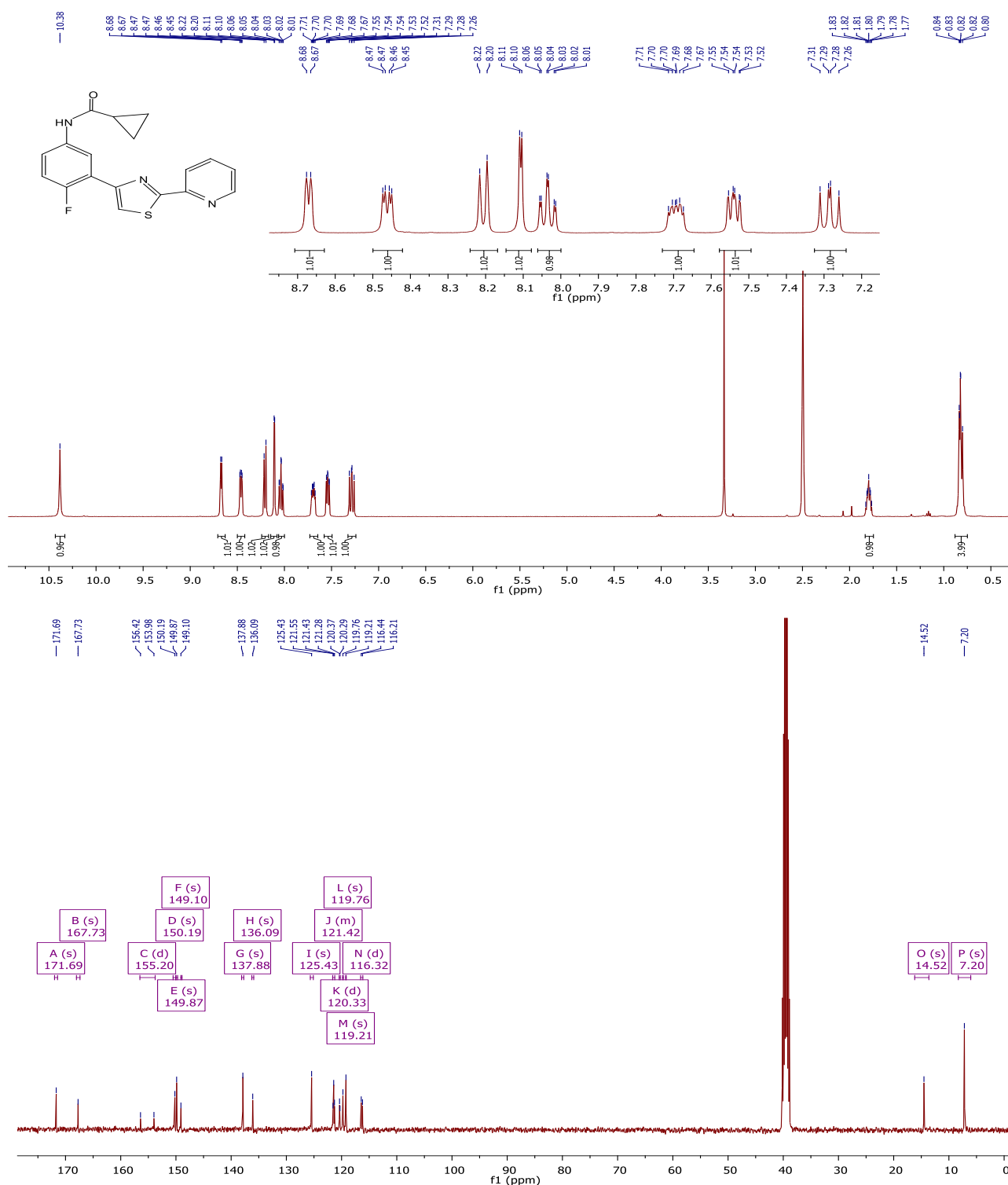
των σταθερών σύζευξης πιθανόν να προκύπτουν λόγω των σχετικών θέσεων στο χώρο των εκάστοτε ατόμων άνθρακα σε σχέση με το άτομο φθορίου. (σχήμα 28).³⁴



Σχήμα 28 ^{13}C NMR *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]κυκλοπροπανο καρβοξαμιδίου (17)

Αυτό το μοτίβο ακολουθούν και τα υπόλοιπα φάσματα ^1H NMR και ^{13}C NMR αυτής της σειράς παραγώγων. Σημειώνεται, ότι η κορυφή του αμιδικού πρωτονίου κυμαίνεται μεταξύ 10.20-10.40 ppm σε διαλύτη $\text{DMSO}-d_6$, ενώ σε CDCl_3 μεταξύ 6.30-7.40 ppm.

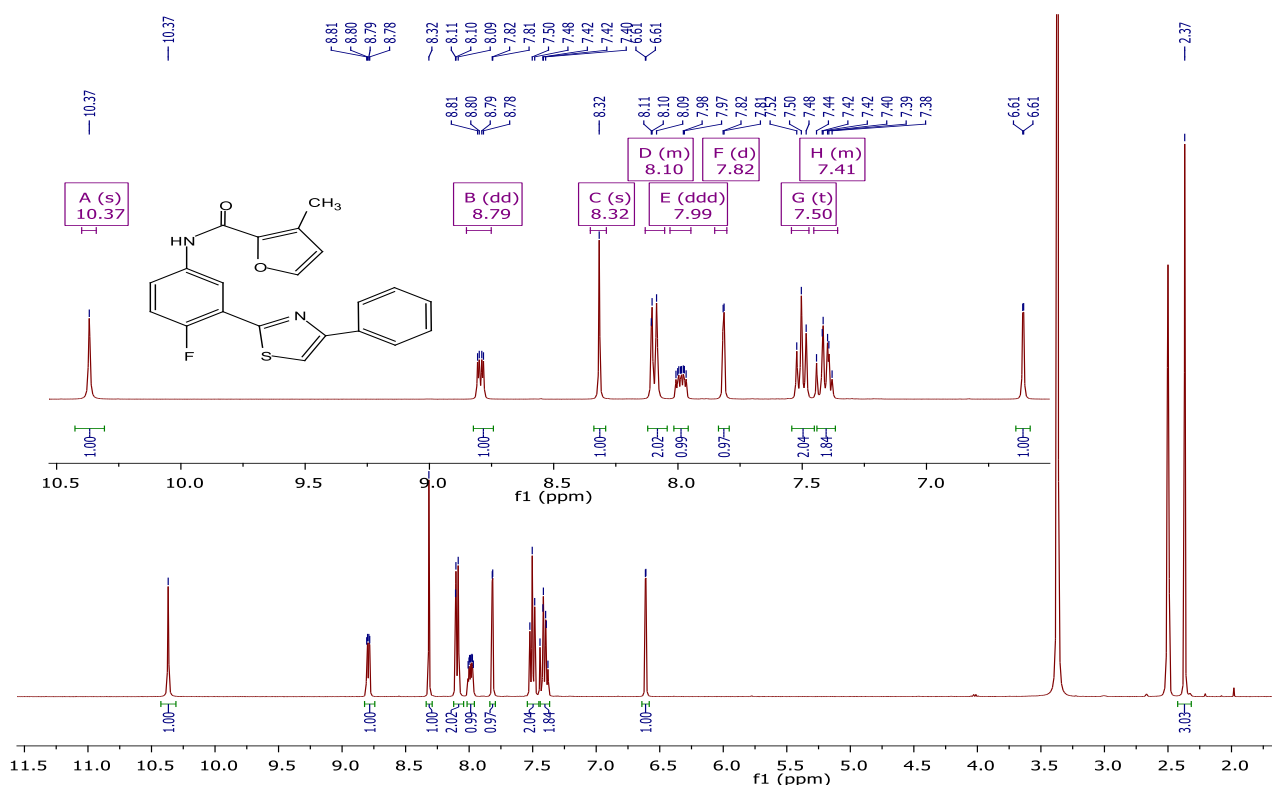
Παρακάτω, παρουσιάζονται τα φάσματα ^1H NMR και ^{13}C NMR του *N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου (**36**), της δεύτερης σειράς παραγώγων όπου το φαινύλιο της 2 θέσης του θειαζολίου αντικαθίσταται από πυριδίνη. (σχήμα 29)



Σχήμα 29 ^1H NMR και ^{13}C NMR του *N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου (**36**)

Παρατηρείται πως τόσο οι μετατοπίσεις, όσο και οι σταθερές σύζευξης του φαινυλίου της θέσης 4 του θειαζολίου δεν παρουσιάζουν καμία διαφορά με την αντικατάσταση του φαινυλίου της πρώτης σειράς από πυριδίνη. Το ίδιο ισχύει και για την κορυφή του αμιδίου αλλά και για αυτές του κυκλοπροπυλο-υποκαταστάτη. Η μόνη διαφορά παρουσιάζεται στο 5-Hth και 5-Cth που παρουσιάζουν μια μικρή μετατόπιση προς μικρότερες τιμές πεδίου (αριστερά), λόγω της ύπαρξης του ηλεκτραρνητικού αζώτου της πυριδίνης.

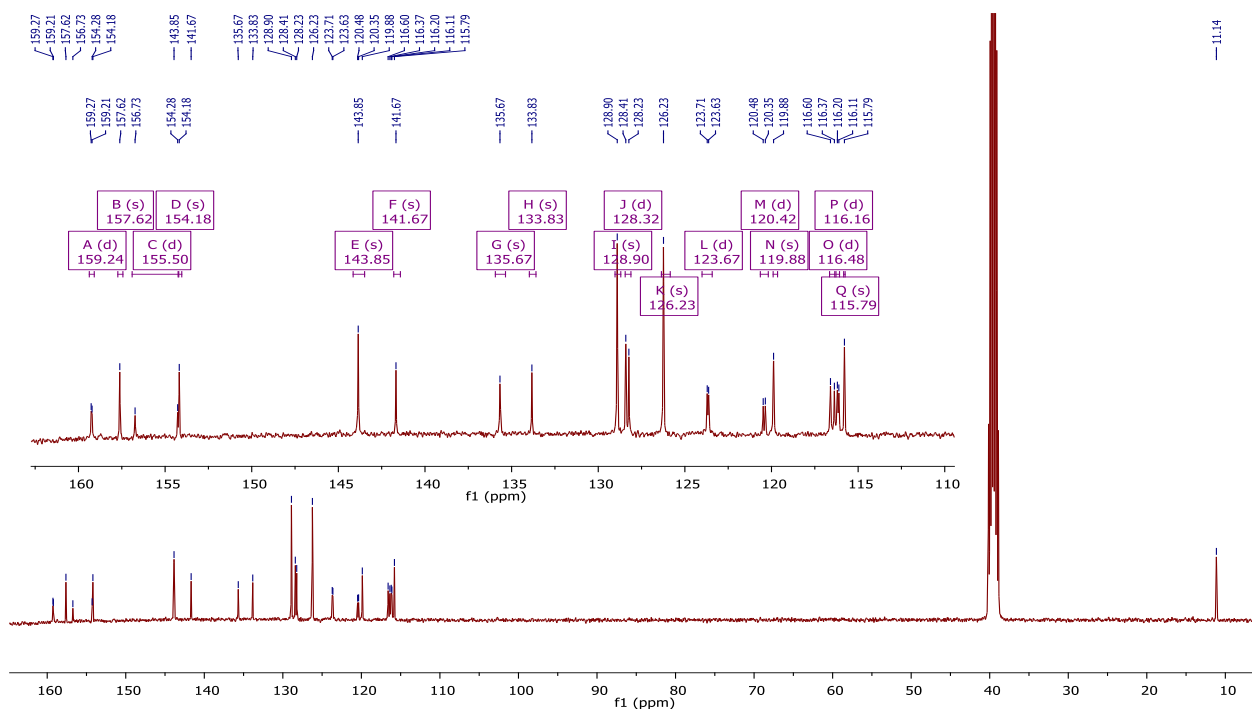
Η αντιστροφή της υποκατάστασης του θειαζολίου μεταξύ των θέσεων 2 και 4, στην τρίτη σειρά παραγώγων, φαίνεται να προκαλεί αποθωράκιση και μετατόπιση των κορυφών προς μικρότερες τιμές πεδίου (αριστερά), σε σχέση με την πρώτη σειρά παραγώγων, για τα 3,4,6-Har και για το 5-Hth, ενώ δεν επηρεάζει το αμιδικό πρωτόνιο, ούτε τα (1'-6')-Har. Στο **σχήμα 30** παρουσιάζεται ένα χαρακτηριστικό φάσμα ^1H της τρίτης σειράς, σε DMSO- d_6 , όπου εντοπίζονται οι παραπάνω διαφορές.



Σχήμα 30 ^1H NMR *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμιδίου (**52**)

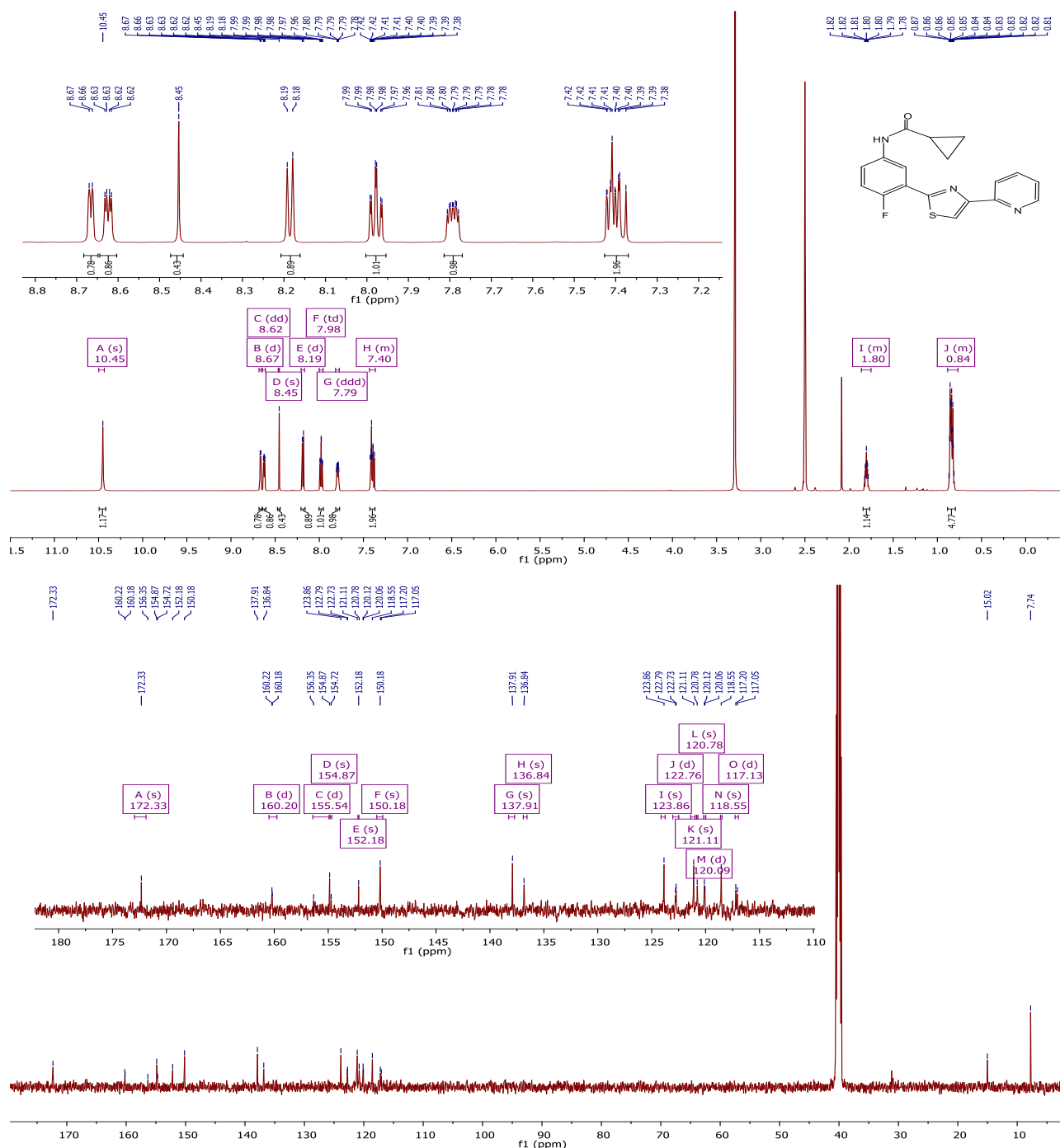
Σχετικά με το φάσμα ^{13}C NMR του *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμιδίου (**52**), προκύπτουν από αυτό οι εξής παρατηρήσεις. Η πιο αξιοσημείωτη διαφορά, είναι η μετατόπιση του 5-Cth, της τάξης των 3 ppm, προς χαμηλότερες τιμές δ λόγω της απομάκρυνσής του από το ηλεκτραρνητικό φθόριο ενώ, ο 4-Cth, εμφανίζεται σε

υψηλότερες τιμές δ και είναι πλέον απλή κορυφή και όχι doublet. Αντίθετα, ως d με $^3J=5.4$ Hz εμφανίζεται ο 2-Cth. Στους υπόλοιπους άνθρακες του βασικού αρωματικού σκελετού, παρατηρούνται μικρές μόνο μετατοπίσεις στις τιμές δ των κορυφών (σχήμα 31).



Σχήμα 31 ^{13}C NMR *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμίδιου (**52**)

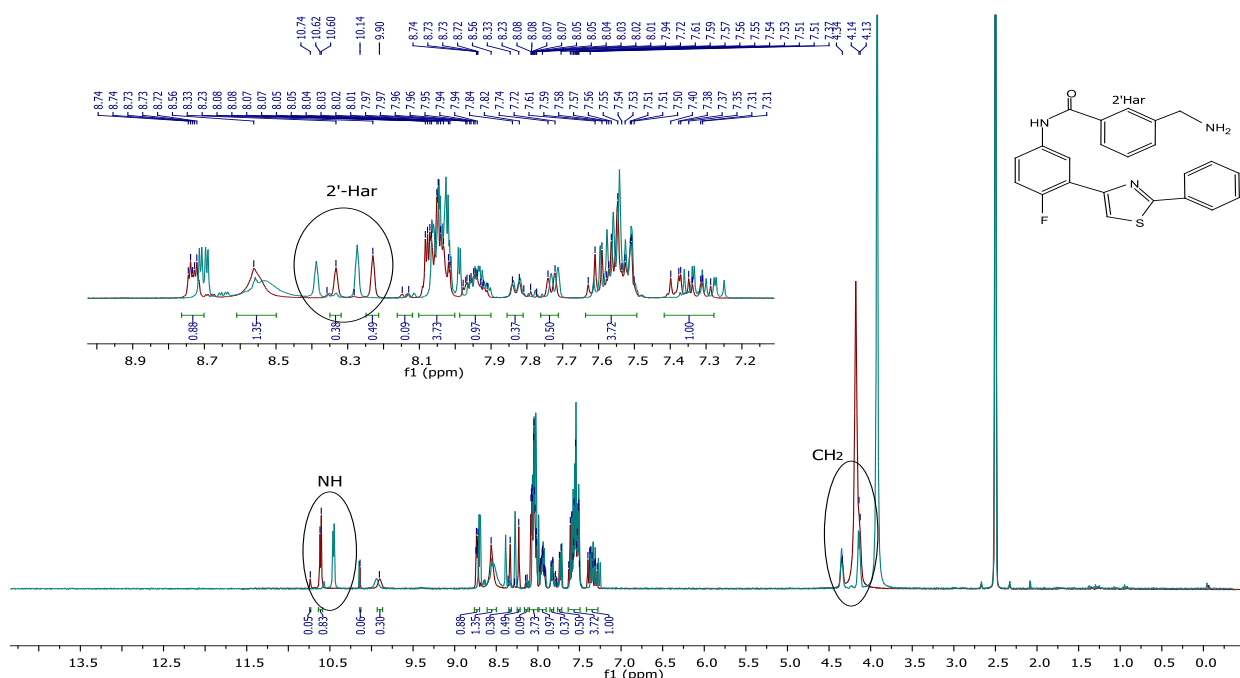
Ακολουθώς, εξετάζονται τα χαρακτηριστικά των ^1H NMR και ^{13}C NMR της τέταρτης σειράς παραγώγων, μέσω των φασμάτων του *N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}κυκλοπροπανοκαρβοξαμίδιου (**70**). Η βασική διαφορά που παρατηρείται σε σύγκριση με την δεύτερη σειρά παραγώγων, που έχει επίσης υποκατάσταση πυριδίνης, είναι η μετατόπιση του 5-Hth προς μικρότερες τιμές πεδίου (αριστερά), στα 8.45 ppm σε σχέση με τα 8.11 ppm που βρισκόταν. Οι μετατοπίσεις δ των πυριδινικών πρωτονίων δεν επηρεάζονται σχεδόν καθόλου από την αντιστροφή των υποκαταστατών του θειαζολίου, καθώς ταυτίζονται σχεδόν πλήρως σε όλα τα προϊόντα. Το αμιδικό πρωτόνιο καθώς και τα υπόλοιπα αρωματικά φαίνεται επίσης πως δεν επηρεάζονται, με εξαίρεση το 6-Har που αποθωρακίζεται και μετακινείται προς μεγαλύτερες τιμές δ . Σχετικά με τους άνθρακες που επηρεάζονται περισσότερο, αυτοί είναι ο 2-Cth, ο οποίος από τα 167.73 ppm, συντονίζεται πλέον στα 160.20 ppm, καθώς και ο 4-Cth του οποίου η χημική μετατόπιση δ αλλάζει σημαντικά (από 149.10 ppm σε 154.87 ppm), σε αντίθεση με τον 2-Cth. Στους υπόλοιπους άνθρακες, προκύπτουν μικρές αλλά όχι αξιοσημείωτες διαφορές στις μετατοπίσεις (σχήμα 32).



Σχήμα 32 Αρωματικές περιοχές ¹H NMR και ¹³C NMR του *N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου (**70**).

Παρακάτω, παρουσιάζεται επίσης το φάσμα ¹H NMR του υδροχλωρικού άλατος του 3-(αμινομεθυλο)-*N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**21**), το οποίο, λόγω του μεθυλενίου και της δυνατότητάς του να περιστρέφεται, εμφανίζει διαμορφωμερή. Από την ανάλυση του φάσματος προκύπτει η ύπαρξη δύο κύριων διαμορφώσεων και τουλάχιστον δύο ακόμα με αμελητέα συμμετοχή. Το φάσμα ελήφθη σε διάφορες θερμοκρασίες από 298-340K, με

μικρές διαφορές μεταξύ των δύο ακραίων θερμοκρασιών, κάτι που σημαίνει πως και οι δύο βασικές διαμορφώσεις είναι αρκετά σταθερές ενεργειακά. Οι βασικές διαφορές που εντοπίζονται είναι η μετακίνηση της κορυφής του νερού του DMSO-d₆ <4 ppm, όσο αυξάνεται η θερμοκρασία, με αποτέλεσμα να φαίνονται καθαρά οι μεθυλενικές κορυφές, καθώς στους 298K η κορυφή του μεθυλενίου συνέπιπτε με την κορυφή του νερού. Επιπλέον, τα αμιδικά πρωτόνια συντονίζονται προς μικρότερες τιμές δ στους 340K, ενώ αντίθετα, τα 2'-Har και των δυο διαμορφώσεων μετατοπίζονται προς τα αριστερά (σχήμα 33).



Σχήμα 33 ¹H NMR υδροχλωρικού άλατος του 3-(αμινομεθυλο)-N-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**21**) στους 298K (κόκκινο χρώμα) και στους 340K (μπλε χρώμα).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο έλεγχος της αντιμυκοβακτηριδιακής δράσης των παραγώγων της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε στο Department of Biochemistry, Faculty of Science, University of Geneva, υπό τη διεύθυνση του Καθηγητή Thierry Soldati. Τα πειράματα έγιναν σε καλλιέργειες *Dictyostelium discoideum* που μολύνθηκαν με στελέχη του *Mycobacterium marinum* και στη συνέχεια ελέγχθηκε η επίδραση των ενώσεων της παρούσας εργασίας στην καλλιέργεια.

Το *Dictyostelium discoideum* είναι ένας μονοκύτταρος οργανισμός που ανήκει στις αμοιβάδες και χρησιμοποιείται ως μοντέλο σε βιολογικά και βιοχημικά πειράματα. Χρησιμοποιείται ως εικονικό σύστημα για τη μελέτη διάφορων βιολογικών διεργασιών, όπως η κυτταρική κινητικότητα, η χημειοταξία, η μελέτη αλληλεπιδράσεων παθογόνου-ξενιστή και είναι ένα πολύ καλό μοντέλο για τη μελέτη της δράσης των μακροφάγων, μετά την είσοδο ενός παθογόνου μικροοργανισμού. Έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί ως ξενιστής για τη μελέτη των μηχανισμών που ενεργοποιούνται εντός του κυττάρου κατά τη διάρκεια μόλυνσης από διάφορα παθογόνα όπως *Mycobacteria spp.*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella enterica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholera* και άλλα.^{35,36}

Έχει ένα πολύ απλό γονιδίωμα με 6 χρωμοσώματα και 12.000 γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Τρέφεται με βακτήρια με τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης και μάλιστα έχει τη δυνατότητα να τρέφεται και σε υγρό μέσο με πινοκύτωση κάτι που καθιστά εύκολη την εργαστηριακή τους καλλιέργεια.³⁶ Οι πρωτεΐνες του *D. discoideum* μοιάζουν αρκετά με των θηλαστικών, όπως και οι μηχανισμοί κυτταρικής του άμυνας στην οποία εμπλέκονται εκτός των άλλων φαγολυσosώματα, NADPH οξειδάσες, αντλίες μεταφοράς. Αυτή η αμοιβάδα, μοιράζεται πολλά μοριακά χαρακτηριστικά με τα μακροφάγα των θηλαστικών και πολλά σηματοδοτικά μονοπάτια είναι ίδια με των ανθρώπων.³⁵

Η μόλυνση της αμοιβάδας σίγουρα δεν μπορεί να προσομοιάσει πλήρως την πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων παθογόνου-ξενιστή ενός μεταζώου (πολυκύτταρου οργανισμού), είναι όμως ένα πολύ καλό μοντέλο για να μελετήσεις τις ανοσολογικές αντιδράσεις του ξενιστή, αλλά και τους μικροβιακούς μηχανισμούς αντίστασης. Το *D. discoideum*, συμβιώνει με βακτήρια του γένους *Burkholderia spp.* με αντίστοιχο τρόπο που ο άνθρωπος συμβιώνει με εκατομμύρια μικροοργανισμούς, ως μέρος της φυσιολογικής του χλωρίδας και η παρουσία των βακτηρίων αυτών δημιουργεί μια πολύ σημαντική συνθήκη, όπου και άλλα βακτήρια, τα οποία σε άλλη περίπτωση θα υφίσταντο φαγοκύτωση, τώρα υπάρχουν και συμβιώνουν.³⁵

Το *D. discoideum* σε ευνοϊκές συνθήκες με κορεσμό θρεπτικών συστατικών υπάρχει αυτόνομα ως μονοκύτταρος οργανισμός, που αυτοπροστατεύεται από τυχούσα μόλυνση. Όταν όμως βρεθεί σε εχθρικά περιβάλλοντα ή σε συνθήκες έλλειψης τροφής, έχει τη δυνατότητα να οργανώνεται, μαζί με εκατοντάδες χιλιάδες άλλα κύτταρα, σε πολυκύτταρα συστήματα. Αυτά τα συστήματα οργανώνονται και μπαίνουν σε έναν κύκλο ανάπτυξης, όπου οι μηχανισμοί ανοσίας τους καταπολεμούν τον εξωτερικό εχθρό σαν ενιαίος οργανισμός. Βέβαια, η διαδικασία αυτή απαιτεί υψηλή κυτταρική δραστηριότητα και οι μεγάλες μεταβολικές απαιτήσεις καλύπτονται με αυτοφαγία, μια κύρια καταβολική διαδικασία των ευκαριωτικών οργανισμών. Το *D. discoideum* έχει

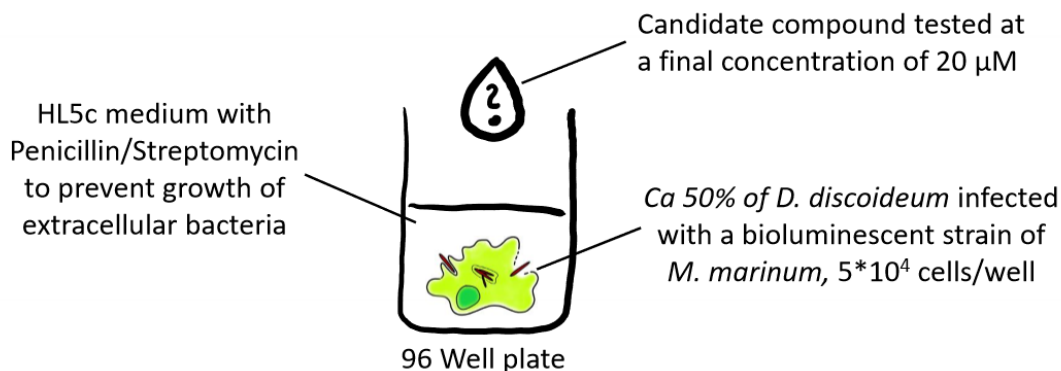
τη δυνατότητα να εναλλάσσεται μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων και η διαδικασία αυτή έχει μελετηθεί ευρέως, ενώ εξελικτικά θεωρείται ως προέλευση των πολυκύτταρων οργανισμών.³⁶

Το *Mycobacterium marinum* είναι ένα από τα μυκοβακτηρίδια που δεν προκαλούν φυματίωση. Είναι ένα ενδοκυττάριο παθογόνο μυκοβακτηρίδιο που το βρίσκουμε σε υδατικά περιβάλλοντα και επηρεάζει πολλά σπονδυλωτά ψάρια, αμφίβια αλλά και χελώνες, προκαλώντας τους ασθένεια με πολλά χαρακτηριστικά όμοια της φυματίωσης. Προσβάλλει και τον άνθρωπο, αλλά, λόγω του ότι έχει χαμηλή θερμοκρασία ανάπτυξης, περίπου 30°C, δεν μπορεί να αναπτυχθεί εντός του οργανισμού, ώστε να προκαλέσει συστηματικές βλάβες. Προκαλεί δερματοπάθειες, με κοκκιώματα παρόμοια με αυτά της φυματίωσης σε μορφολογία, οι οποίες όμως θεραπεύονται είτε μόνες τους, είτε με ένα απλό αντιμυκοβακτηριδιακό και δεν είναι επίπονες.^{36,37}

Η μελέτη του γονιδιώματος έδειξε ότι το *M. marinum* είναι πρόγονος του *M. tuberculosis* (85% ομοιότητα νουκλεοτιδίων). Το *M. marinum* έχει παθογενετικούς μηχανισμούς παρόμοιους με το *Mtb* και μπορεί επίσης και αυτό να προκαλέσει λανθάνουσα νόσο, αφού τα γονίδια που εμπλέκονται στην διατήρηση στην αδρανή κατάσταση είναι μεταξύ τους κοινά. Και τα δύο μυκοβακτηρίδια αποφεύγουν την αποικοδόμηση μέσα στα κύτταρα του ξενιστή, διακόπτοντας την ωρίμανση των φαγοσωμάτων προς φαγολυσωσώματα και διαφεύγοντας στο κυτοσόλιο του ξενιστή. Επίσης, και τα δύο έχουν ειδικά εκκριτικά κύτταρα στο κυτταρικό τους τοίχωμα από τα οποία εκκρίνουν μολυσματικούς παράγοντες, παρόλο που η σύσταση των κυτταρικών τοιχωμάτων τους δεν ταυτίζεται.^{36,37}

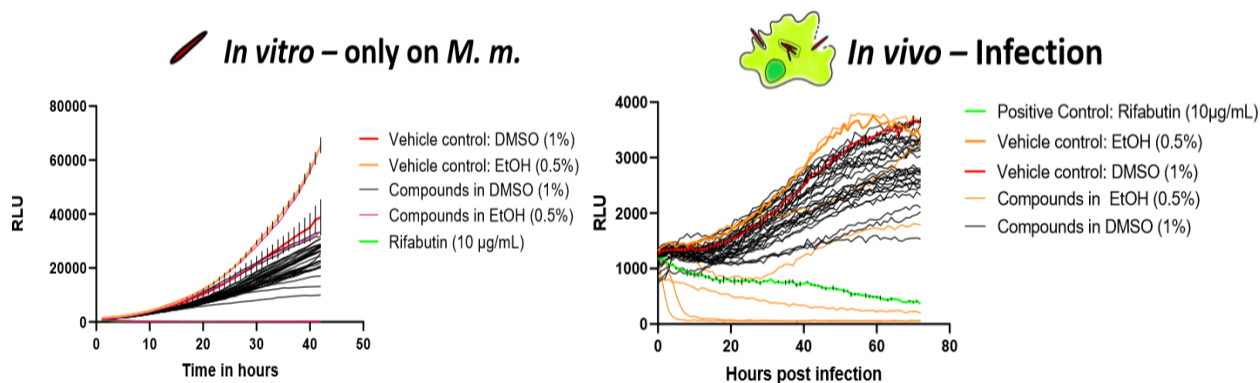
Έτσι, το *M. marinum* θεωρείται ένα πολύ καλό μοντέλο για τη μελέτη μολύνσεων από μυκοβακτηρίδια καθώς και κατ' επέκταση για τον έλεγχο της δράσης των φαρμάκων στο *Mtb* και στη φυματίωση. Διαθέτει επίσης και εργαστηριακά πλεονεκτήματα, καθώς έχει χρόνο διπλασιασμού 6-8 ώρες σε αντίθεση με το *Mtb* το οποίο χρειάζεται 20-24 ώρες για να διπλασιαστεί. Επιπλέον, σαν μικροοργανισμός, το *M. marinum*, κατατάσσεται στο 2^ο επίπεδο βιοασφάλειας, που σημαίνει ότι αποτελεί παθογόνο με μέτριο κίνδυνο για το χειριστή και χαμηλό για την κοινότητα, με εύκολη διαθέσιμη θεραπεία. Έτσι, έχει εύκολα πρωτόκολλα χειρισμού στο εργαστήριο.³⁶

Στα φαρμακολογικά πειράματα που έγιναν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, χρησιμοποιήθηκαν καλλιέργειες *D. discoideum* σε υγρό υδατικό μέσο HL5c οι οποίες μολύνθηκαν με βιοφωταυγή στελέχη του *M. marinum*. Μετά από κάποιο χρόνο χωρίς αντιβιοτικά, ώστε να πραγματοποιηθεί η φαγοκύτωση του *M. marinum* από το *D. discoideum*, προστίθεται στην καλλιέργεια μείγμα στρεπτομυκίνης/πενικιλίνης, ώστε να αποφευχθεί η ανάπτυξη εξωκυτταρίων βακτηρίων. Στη συνέχεια, προστίθεται τα παράγωγα που πρόκειται να ελεγχθούν για την αντιμυκοβακτηριδιακή τους δράση, σε συγκεκριμένη συγκέντρωση, και παρακολουθείται μικροσκοπικά η επίδρασή τους στην καλλιέργεια.³⁸ **(εικόνα 6)**



Εικόνα 6 Συνοπτική περιγραφή φαρμακολογικού πειράματος.

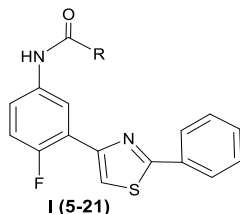
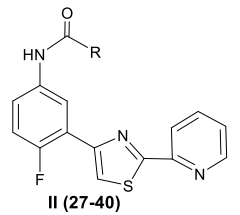
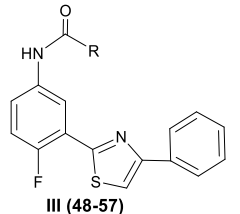
Με την παρακολούθηση της καλλιέργειας μετά την προσθήκη των παραγώγων, μπορεί να ελεγχθεί η δράση σε δύο επίπεδα, οδηγώντας σε δύο κατηγορίες υποψήφιων αντιμυκοβακτηριδιακών. Στην πρώτη κατηγορία, το παράγωγο δρα επί του βιογλυταυγούς μυκοβακτηριδίου εμποδίζοντας την ανάπτυξή του. Στη δεύτερη κατηγορία, ελέγχεται η αγωνιστική δράση των ενώσεων επί του ξενιστή, ενισχύοντας τους μηχανισμούς άμυνας του ενάντια στο παθογόνο. Επιπλέον, ελέγχθηκε η *in vitro* δράση των ενώσεων επί του *M. marinum*. (**εικόνα 7**)



Εικόνα 7 Γραφική αναπαράσταση του RLU (Relative Light Unit) του φωτοεπισημασμένου *M. Marinum* σε σχέση με το χρόνο

Ο έλεγχος της φαρμακολογικής δράσης βρίσκεται σε εξέλιξη, υπάρχουν όμως τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τη δράση ορισμένων παραγώγων τα οποία χρίζουν περαιτέρω μελέτης και αξιολόγησης. Στον **πίνακα 2**, παρουσιάζονται τα πρώτα αποτελέσματα, ανάλογα με τη δράση ορισμένων παραγώγων στην *in vitro* και *in vivo* μελέτη.

Πίνακας 2

	Antibiotics But without <i>in vivo</i> activity 	Antibiotics 	Antivirulents  Defence-Agonists 
 I (5-21)	R 6 4-φθοροφαιν-1-υλο 10 3-θειοφαινυλο 12 3-μεθυλοφουραν-2-υλο 13 2-πυριδινυλο 21 3-αμινομεθυλοφαιν-1-υλο	R 8 3-κυανοφαιν-1-υλο 9 (3,4-διμεθοξυφαινυλο)μεθυλο 17 1-κυκλοπροπυλο	R
 II (27-40)	27 φαινυλο 31 (3,4-διμεθοξυφαινυλο)μεθυλο	28 4-φθοροφαιν-1-υλο 36 1-κυκλοπροπυλο 37 1-κυκλοπεντυλο	
 III (48-57)	51 (3,4-διμεθοξυφαινυλο)μεθυλο 52 3-μεθυλοφουραν-2-υλο 56 1-κυκλοπεντυλο	50 3-κυανοφαιν-1-υλο 53 2-πυριδινυλο	47 4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολο-2-υλ)ανιλίνη 54 1H-ινδολ-2-υλο 55 1-κυκλοπροπυλο

Η αξιολόγηση των παραπάνω αποτελεσμάτων βρίσκεται σε εξέλιξη, όπως και ο περαιτέρω φαρμακολογικός έλεγχος.

5. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Για τη χρωματογραφία στήλης υπό πίεση (flash) χρησιμοποιήθηκε ενεργοποιημένο διοξείδιο του πυριτίου (silica gel). (Silica 60 AC.C 40-63 μm). Το μέγεθος των σωματιδίων της silica gel είναι 40-63 μm και η ειδική επιφάνεια των σωματιδίων $S_m=550 \text{ m}^2/\text{g}$. Για τη χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) χρησιμοποιήθηκαν φύλλα αργιλίου 5x10 cm επιστρωμένα με λεπτή στιβάδα διοξειδίου του πυριτίου (silica gel 60). Το άνυδρο τολουόλιο που χρησιμοποιήθηκε, ξηραίνεται υπεράνω CaH_2 ενώ το διχλωρομεθάνιο, όπως και το χλωροφόρμιο, ξηραίνεται με μοριακά κόσκινα 4Å.

Τα σημεία τήξεως ελήφθησαν σε συσκευή Sanyo Gallenkamp και δεν είναι διορθωμένα.

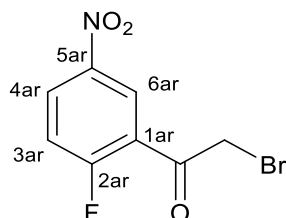
Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ ελήφθησαν σε φασματογράφο Bruker MSL 600 MHz και Bruker MSL 400 MHz. Η αποτίμηση των κορυφών στα φάσματα έγινε με τη βοήθεια $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, DEPT, 2D-HMQC, 2D-HMBC και 2D- COSY. Ως διαλύτες χρησιμοποιήθηκαν το CDCl_3 και για όσα προϊόντα παρουσίαζαν δυσδιαλυτότητα στο CDCl_3 , καθώς και για τα υδροχλωρικά και υδροβρωμικά άλατα, χρησιμοποιήθηκε το DMSO-d_6 . Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων δ εκφράζονται σε ppm.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΑΜΙΔΙΩΝ

A μέθοδος παρασκευής αμιδίων. Σε αναδευόμενο διάλυμα του κατάλληλου παραγώγου ανιλίνης (1eq) σε EtOAc (10 mL), παρουσία Et_3N (0.5 mL), προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη το αντίστοιχο χλωρίδιο (2 eq). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται overnight σε θ.δ. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται εκχύλιση με DCM. Η οργανική στιβάδα εκπλένεται με νερό, ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης.

B μέθοδος παρασκευής αμιδίων. Σε αναδευόμενο διάλυμα του κατάλληλου παραγώγου ανιλίνης (1eq) σε άνυδρο DCM/DMF (10 mL, 1:1), προστίθενται διαδοχικά το κατάλληλο οξύ (1.2 eq), DIPEA (3.5eq) και HBTU (1.2 eq). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται overnight σε θ.δ. υπό ατμόσφαιρα αργού. Ακολουθεί εκχύλιση με DCM. Η οργανική στιβάδα εκπλένεται με νερό, ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης.

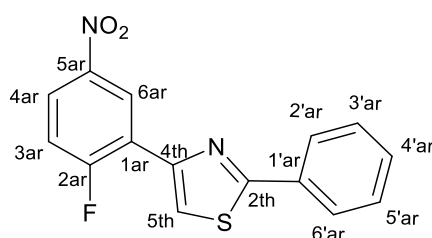
2-βρωμο-1-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλ)αιθαν-1-όνη (2)



Σε αναδευόμενο διάλυμα της 1-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλ)αιθαν-1-όνης (**1**) (549 mg, 3 mmol), σε άνυδρο Et₂O (3 mL), προστίθεται AlCl₃ (16 mg). Στη συνέχεια το εναιώρημα ψύχεται στους 0°C και προστίθεται στάγδην Br₂ (479 mg, 0.15 mL, 3 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 35 min υπό ψύξη. Στη συνέχεια προστίθεται νερό (5 mL) στο μείγμα της αντίδρασης και γίνεται εκχύλιση με Et₂O. Η οργανική στιβάδα εκπλένεται πολλαπλώς με νερό, ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Λαμβάνονται 830 mg υγρού πορτοκαλί προϊόντος που χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω επεξεργασία.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (dd, *J* = 6.0, 2.9 Hz, 1H, 6-Har), 8.47 (ddd, *J* = 8.9, 3.9, 3.1 Hz, 1H, 4-Har), 7.39 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, 3-Har), 4.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, CH₂Br).

4-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-2-φαινυλοθειαζόλιο (**3**)

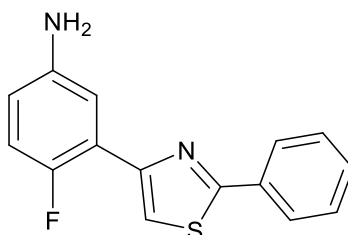


Σε αναδευόμενο διάλυμα της 2-βρωμο-1-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλ)αιθαν-1-όνης (**2**) (1.39 g, 5.3 mmol) σε EtOH (35 mL) προστίθεται θειοβενζαμίδιο (727 mg, 5.3 mmol) και π. HCl (3.5 mL). Το μείγμα της αντίδρασης θερμαίνεται reflux για 2 h και στη συνέχεια αφήνεται να φτάσει σε θ.δ. Το ίζημα διηθείται, εκπλένεται με ψυχρή EtOH και λαμβάνονται 1.11 g προϊόντος. (απόδοση 70 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 135-136°C (EtOAc-Hex)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 1H, 6-Har), 8.27 (ddd, *J* = 9.0, 4.1, 3.1 Hz, 1H, 4-Har), 8.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 5-Hth), 8.06 – 7.99 (m, 2H, 2', 6'-Har), 7.64 (dd, *J* = 10.7, 9.1 Hz, 1H, 3-Har), 7.56 – 7.51 (m, 3H, 3', 4', 5'-Har). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.10 (2-Cth), 162.62 (d, *J* = 259.6 Hz, 2-Car), 146.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 4-Cth), 144.33 (5-Car), 132.37 (1'-Car), 130.78 (4'-Car), 129.36 (3', 5'-Car), 126.38 (2', 6'-Car), 125.21 (d, *J* = 10.9 Hz, 4-Car), 124.88 (d, *J* = 5.2 Hz, 6-Car), 122.68 (d, *J* = 13.8 Hz, 1-Car), 121.12 (d, *J* = 14.7 Hz, 5-Cth), 118.01 (d, *J* = 25.3 Hz, 3-Car).

4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλ)ανιλίνη (**4**)



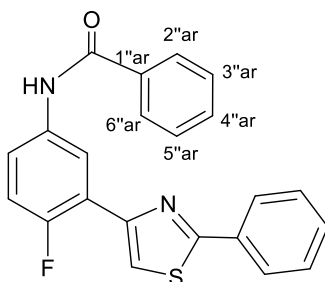
Το 4-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-2-φαινυλοθειαζόλιο (**3**) (480 mg, 1.60 mmol) διαλύεται υπό ψύξη σε π. HCl (5.5 mL). Στη συνέχεια προστίθεται το SnCl₂ (1.55 g, 6.87 mmol) και το εναιώρημα που

προκύπτει θερμαίνεται στους 55 °C για 40 min. Ακολούθως, το μείγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε παγόνερο, αλκαλοποιείται με Na_2CO_3 έως pH 11-12 και γίνεται εκχύλιση με EtOAc. Η οργανική στιβάδα ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Λαμβάνονται 400 mg κίτρινου στερεού προϊόντος, χαμηλού σημείου τήξεως (απόδοση 92 %).

M.p. (υδροχλωρικού άλατος): 253-254°C (EtOH-Et₂O) (dec)

¹H NMR (υδροχλωρικού άλατος) (600 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, NH₃⁺), 8.29 (dd, *J* = 6.6, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 5-Hth), 8.05 – 7.99 (m, 2H, 2',6'-Har), 7.58 – 7.52 (m, 3H, 3',4',5'-Har), 7.50 – 7.41 (m, 2H, 3,4-Har). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 166.72 (2-Cth), 158.01 (d, *J* = 249.3 Hz, 2-Car), 147.41 (4-Cth), 132.56 (5-Car), 130.64 (4'-Car), 129.59 (1'-Car), 129.30 (3',5'-Car), 126.25 (2',6'-Car), 124.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 4-Car), 123.80 (6-Car), 122.48 (d, *J* = 13.1 Hz, 1-Car), 120.09 (d, *J* = 14.4 Hz, 5-Cth), 117.50 (d, *J* = 24.2 Hz, 3-Car).

N-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμίδιο (5)

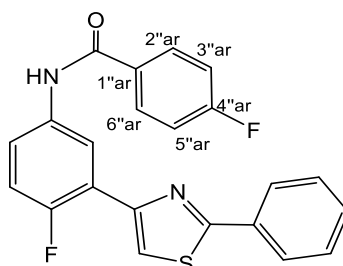


Χρησιμοποιείται η **A** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη (**4**) (150 mg, 0.55 mmol) με προσθήκη βενζοϋλοχλωριδίου (0.13 mL, 155 mg, 1.1 mmol). Λαμβάνονται 240 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 10 έως 50% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 160 mg, τα οποία κατεργάζονται με Et₂O, οπότε λαμβάνονται 130 mg προϊόντος (απόδοση 63 %).

Υπόλευκο στερεό. Μ.ρ.: 209-211°C (EtOAc-Hex)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.46 (s, NH), 8.67 (dd, *J*=6.8, 2.1 Hz, 1H, 6-Har), 8.11 - 7.97 (m, 5H, 2',6'-Har, 2'',6''-Har, 5-Hth), 7.96–7.89 (m, 1H, 4-Har), 7.64–7.49 (m, 6H, 3',4',5', 3'',4'',5''-Har), 7.40–7.31 (dd, *J*=20.0, 9.7 Hz, 1H, 3-Har). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.38 (2-Cth), 165.58 (C=O), 155.69 (d, *J*=245.3Hz, 2-Car), 148.61 (d, *J*=2.5Hz, 4-Cth), 135.85 (d, *J*=2.8Hz, 5-Car), 134.72 (1''-Car), 132.76 (1'-Car), 131.67 (4''-Car), 130.58 (4'-Car), 129.31 (3',5'-Car), 128.40 (3'',5''-Car), 127.71 (2'',6''-Car), 126.30 (2',6'-Car), 121.73 (d, *J*=8.3 Hz, 4-Car), 121.57 (d, *J*=2.9 Hz, 6-Car), 121.44 (1-Car), 119.13 (d, *J*=14.6Hz, 5-Cth), 116.21 (d, *J*=23.6 Hz, 3-Car).

4-φθορο-*N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμίδιο (6)

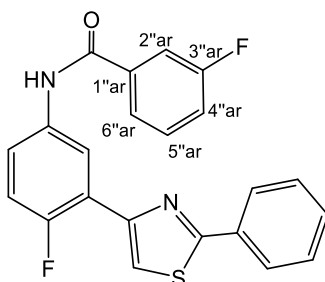


Χρησιμοποιείται η **A** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη (**4**) (200 mg, 0.74 mmol) με προσθήκη 4-φθοροβενζοϊλοχλωριδίου (0.17 mL, 235 mg, 1.48 mmol). Η εκχύλιση πραγματοποιείται με EtOAc. Λαμβάνονται 370 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM και στη συνέχεια μείγμα 1% MeOH σε DCM, οπότε λαμβάνονται 190 mg προϊόντος (απόδοση 66 %).

Λευκό ινώδες στερεό, M.p.: 214-215°C (EtOAc-Hex)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, NH), 8.64 (dd, $J=6.8, 2.6\text{Hz}$, 1H, 6-Har), 8.14–8.00 (m, 5H, 5-Hth, 2',6'-Har, 2'',6''-Har), 7.94–7.88 (m, 1H, 4-Har), 7.60–7.50 (m, 3H, 3',4',5'-Har), 7.43–7.30 (m, 3H, 3'',5''-HAr, 3-Har). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.40 (2-Cth), 164.46 (C=O), 164.14 (d, $J=249.6\text{Hz}$, 4''-Car), 155.73 (d, $J=246\text{Hz}$, 2-Car), 148.57 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 4-Cth), 135.75 (5-Car), 132.75 (1'-Car), 131.14 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1''-Car), 130.58 (4'-Car), 130.47 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2'',6''-Car), 129.32 (3',5'-Car), 126.30 (2',6'-Car), 121.75 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1-Car), 121.58 (4-Car), 121.45 (6-Car), 119.17 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 5-Cth), 116.24 (d, $J=23.2\text{Hz}$, 3-Car), 115.36 (d, $J=21.1\text{Hz}$, 3'',5''-Car).

3-φθορο-*N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμίδιο (7)



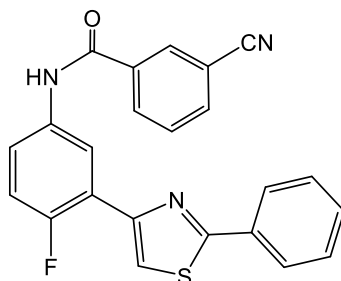
Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη (**4**) (135 mg, 0.499 mmol) με προσθήκη 3-φθοροβενζοϊκού οξέος (84 mg, 0.599 mmol). Λαμβάνονται 260 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM, οπότε λαμβάνονται 160 mg προϊόντος (απόδοση 82 %).

Λευκό ινώδες στερεό. M.p. 205-206°C (EtOAc-Hex)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (dd, $J = 6.5, 2.8\text{ Hz}$, 1H, 6-Har), 8.06 – 8.01 (m, 2H, 2',6'-Har), 7.98 – 7.89 (m, 2H, 4-Har, NH), 7.81 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H, 5-Hth), 7.69 – 7.60 (m, 2H, 2'',6''-Har), 7.51 – 7.43 (m, 4H, 5''-Har, 3',4',5'-Har), 7.30 – 7.23 (m, 1H, 4''-Har), 7.18 (dd, $J = 10.9, 9.0\text{ Hz}$, 1H, 3-Har). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.16 (2-Cth), 164.58 (C=O), 163.02 (d, $J = 248.4\text{ Hz}$, 3''-Car), 157.26 (d, $J = 248.4$

Hz, 2-Car), 149.19 (d, $J = 2.9$ Hz, 4-Cth), 137.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 1''-Car), 134.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 5-Car), 133.56 (1'-Car), 130.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 5''-Car), 130.38 (4'-Car), 129.12 (3',5'-Car), 126.83 (2',6'-Car), 122.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 6''-Car), 121.69 (d, $J = 9.6$ Hz, 1,4,6-Car), 119.14 (d, $J = 21.4$ Hz, 4''-Car), 118.22 (d, $J = 15.4$ Hz, 5-Cth), 116.78 (d, $J = 23.7$ Hz, 3-Car), 114.73 (d, $J = 23.0$ Hz, 2''-Car).

3-κυανο-*N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμίδιο (8)

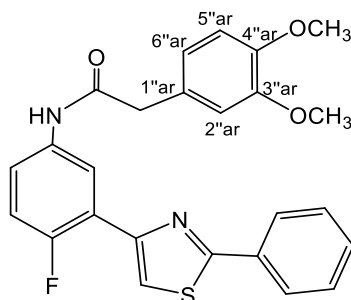


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη (**4**) (180 mg, 0.67 mmol) με προσθήκη 3-κυανοβενζοϊκού οξέος (197 mg, 1.34 mmol). Λαμβάνονται 610 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης αρχικά DCM και στη συνέχεια μείγμα 3% MeOH σε DCM, οπότε λαμβάνονται 220 mg που κατεργάζονται με πεντάνιο και λαμβάνονται 200 mg προϊόντος (απόδοση 75 %).

Λευκό ινώδες στερεό. M.p.: 234-235°C (EtOAc-Hex)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H, NH), 8.64 (dd, $J = 6.9, 2.6$ Hz, 1H, 6-Har), 8.47 (s, 1H, 2''-Har), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 6''-Har), 8.13 – 8.02 (m, 4H, 2',6'-Har, 4''-Har, 5-Hth), 7.93 (ddd, $J = 8.8, 4.3, 2.9$ Hz, 1H, 4-Har), 7.77 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5''-Har), 7.62 – 7.50 (m, 3H, 3',4',5'-Har), 7.39 (dd, $J = 11.2, 9.0$ Hz, 1H, 3-Har). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.46 (2Cth), 163.69 (C=O), 155.88 (d, $J = 246.2$ Hz, 2-Car), 148.47 (4-Cth), 135.72 (5-Car), 135.48 (1''-Car), 135.09 (4''-Car), 132.74 (1'-Car), 132.59 (6''-Car), 131.36 (2''-Car), 130.61 (4'-Car), 129.86 (5''-Car), 129.33 (3',5'-Car), 126.31 (2',6'-Car), 121.89 – 121.47 (m, 6-Car, 4-Car, 1-Car), 119.29 (d, $J = 13.9$ Hz, 5-Cth), 118.34 (3''-Car), 116.37 (d, $J = 24.1$ Hz, 3-Car), 111.54 (CN).

2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-*N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλ]ακεταμίδιο (9)

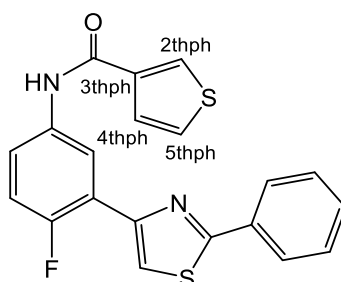


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη (**4**) (200 mg, 0.74 mmol) με προσθήκη 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)οξικού οξέος (175 mg, 0.89 mmol). Λαμβάνονται 540 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης αρχικά DCM και στη συνέχεια μείγμα 10% MeOH σε DCM από την οποία λαμβάνονται 450 mg καφέ κολλώδους στερεού. Ακολουθεί κατεργασία με Et₂O και προκύπτουν 385 mg κρυσταλλικού στερεού στο οποίο πραγματοποιείται ανακρυστάλλωση με EtOAc και προκύπτουν 215 mg προϊόντος. (απόδοση 65 %).

Υπόλευκο κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 176-178°C (EtOH-Et₂O).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, *J* = 6.6, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.02 – 7.96 (m, 2H, 2',6'-Har), 7.77 – 7.69 (m, 2H, 5-Hth, 4-Har), 7.49 – 7.42 (m, 3H, 3',4',5'-Har), 7.33 (s, 1H, NH), 7.10 (dd, *J* = 10.9, 9.0 Hz, 1H, 3-Har), 6.89 (s, 2H, 5'', 6''-Har) 6.87 (s, 1H, 2''-Har), 3.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H, 2 x OCH₃), 3.71 (s, 2H, CH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.68 (C=O), 167.16 (2-Cth), 157.01 (d, *J* = 250.2 Hz, 2-Car), 149.63 (3'',4''-Car), 149.27 (4-Cth), 148.76 (1''-Car), 134.19 (5-Car), 133.50 (1'-Car), 130.35 (4'-Car), 129.10 (3',5'-Car), 126.81 (2',6'-Car), 122.53 (d, *J* = 12.6 Hz, 1-Car), 121.95 (6''-Car), 121.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 4-Car), 121.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 6-Car), 118.12 (d, *J* = 15.5 Hz, 5-Cth), 116.54 (d, *J* = 24.1 Hz, 3-Car), 112.64 (2''-Car), 111.88 (5''-Car), 56.09 (OCH₃), 44.51 (CH₂).

N-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολο-4-υλο)φαινυλο]θειοφαινο-2-καρβοξαμίδιο (10)

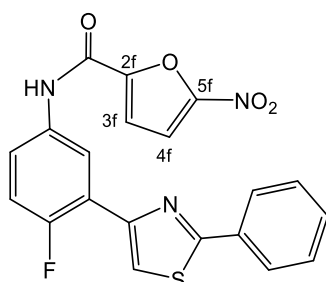


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη (**4**) (200 mg, 0.74 mmol) με προσθήκη θειοφαινο-3-καρβοξυλικού οξέος (114 mg, 0.89 mmol). Λαμβάνονται 680 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM, οπότε λαμβάνονται 240 mg προϊόντος (απόδοση 85 %).

Λευκό ινώδες στερεό. M.p.: 213-214°C (EtOAc-Hex).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H, NH), 8.60 (dd, *J* = 7.0, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.42 – 8.38 (m, 1H, 4-Hthph), 8.09 – 8.03 (m, 3H, 2',6'-Har, 5-Hth), 7.88 (ddd, *J* = 9.0, 4.4, 2.9 Hz, 1H, 4-Har), 7.70 – 7.64 (m, 2H, 2,5-Hthph), 7.60 – 7.51 (m, 3H, 3',4',5'-Har), 7.35 (dd, *J* = 11.2, 8.9 Hz, 1H, 3-Har). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.44 (2-Cth), 160.95 (C=O), 155.67 (d, *J* = 246.1 Hz, 2-Car), 148.61 (4-Cth), 137.61 (3-Cthph), 135.69 (5-Car), 132.77 (1'-Car), 130.62 (4'-Car), 129.90 (4-Cthph), 129.36 (3',5'-Car), 127.22 (5-Cthph), 127.00 (2-Cthph), 126.33 (2',6'-Car), 121.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1-Car), 121.59 (4-Car), 121.45 (6-Car), 119.20 (d, *J* = 14.5 Hz, 5-Cth), 116.28 (d, *J* = 23.5 Hz, 3-Car).

N-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]-5-νιτροφουρανο-2-καρβοξαμίδιο (11)

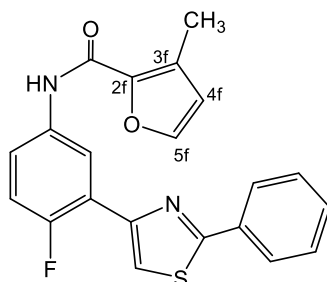


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη (**4**) (180 mg, 0.67 mmol) με προσθήκη 5-νιτροφουρανο-2-καρβοξυλικού οξέος (126 mg, 0.80 mmol). Λαμβάνονται 380 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM, οπότε προκύπτουν 230 mg προϊόντος που κατεργάζονται με πεντάνιο. Λαμβάνονται 200 mg στερεού προϊόντος (απόδοση 84 %).

Κίτρινο ινώδες στερεό. M.p.: 235-237°C (CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H, NH), 8.63 (dd, *J*=6.9, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.10 (d, *J*=2.5 Hz, 1H, 5-Hth), 8.05 (dd, *J*=8.0, 1.9 Hz, 2H, 2',6'-Har), 7.87 (ddd, *J*=8.9, 4.4, 2.9 Hz, 1H, 4-Har), 7.83 (d, *J*=3.9 Hz, 1H, 3-Hf), 7.69 (d, *J*=3.9 Hz, 1H, 4-Hf), 7.61 – 7.51 (m, 3H, 3',4',5'-Har), 7.40 (dd, *J*=11.1, 9.0 Hz, 1H, 3-Har). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.30 (2-Cth), 155.93 (d, *J*=247.4 Hz, 2-Car), 154.48 (C=O), 151.61 (5-Cf), 148.09 (4-Cth), 147.62 (2-Cf), 134.32 (5-Car), 132.49 (1'-Car), 130.41 (4'-Car), 129.14 (3',5'-Car), 126.10 (2',6'-Car), 121.86 (d, *J*=8.6 Hz, 4-Car), 121.73 – 121.37 (m, 6-Car, 1-Car), 119.21 (d, *J*=14.3 Hz, 5-Cth), 116.45 (4-Cf), 116.21 (3-Car), 113.28 (3-Cf).

N-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμίδιο (12)



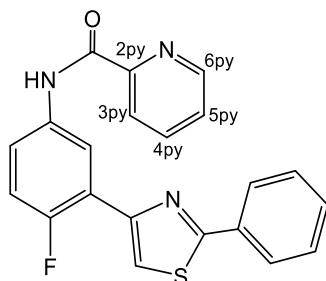
Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη (**4**) (200 mg, 0.74 mmol) με προσθήκη 3-μεθυλο-2-φουροϊκού οξέος (112 mg, 0.89 mmol). Λαμβάνονται 390 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM από την οποία προκύπτουν 260 mg προϊόντος (απόδοση 93 %).

Λευκό ινώδες στερεό. M.p.: 181-183°C (EtOAc-Hex).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H, NH), 8.65 (dd, *J*=7.0, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.06 (dd, *J*=5.9, 2.0 Hz, 3H, 2',6'-Har, 5-Hth), 7.87 (ddd, *J*=8.7, 4.3, 3.0 Hz, 1H, 4-Har), 7.81 (d, *J*=1.3 Hz, 1H, 5-Hf), 7.59 – 7.50 (m, 3H, 3',4',5'-Har), 7.32 (dd, *J*=11.2, 9.2 Hz, 1H, 3-Har), 6.60 (d, *J*=1.3 Hz, 1H, 4-Hf), 2.36 (s, 3H,

CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.34 (2-Cth), 157.51 (C=O), 155.66 (d, *J*=245.9 Hz, 2-Car), 148.68 (d, *J*=1.7 Hz, 4-Cth), 143.69 (5-Cf), 141.77 (2-Cf), 135.30 (5-Car), 132.78 (1'-Car), 130.55 (4'-Car), 129.30 (3',5'-Car), 127.92 (3-Cf), 126.31 (2',6'-Car), 121.92 – 121.66 (m, 4-Car, 6-Car), 121.47 (d, *J*=12.4 Hz, 1-Car), 119.06 (d, *J*=14.1 Hz, 5-Cth), 116.10 (d, *J*=23.1 Hz, 3-Car), 115.70 (4-Cf), 11.09 (CH₃).

***N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]-2-πυριδινοκαρβαμίδιο (13)**

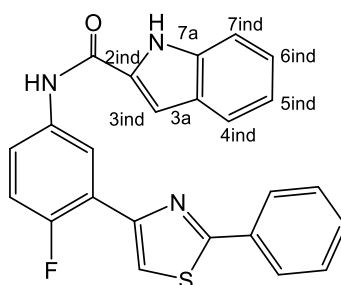


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη (**4**) (180 mg, 0.67 mmol) με προσθήκη 2-πικολινικού οξέος (99 mg, 0.80 mmol). Λαμβάνονται 520 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης αρχικά με μείγμα 20% EtOAc σε εξάνιο και στη συνέχεια με DCM και μείγμα 5% MeOH σε DCM. Λαμβάνονται 200 mg προϊόντος (απόδοση 80 %).

Υπόλευκο στερεό. M.p.: 193-195°C (EtOAc).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, 1H, NH), 8.67-8.62 (m, 1H, 6-Hpy), 8.45 (dd, *J*=6.6, 2.8 Hz, 1H, 6-Har), 8.32 (d, *J* = 7.86 Hz, 1H, 3Hpy), 8.13 – 8.03 (m, 3H, 4-Har, 2',6'-Har), 7.92 (td, *J*=15.4, 7.7, 1.7 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.81 (d, *J*=2.1 Hz, 1H, 5-Hth), 7.52 – 7.41 (m, 4H, 5-Hpy, 3',4',5'-Har), 7.20 (dd, *J*=11.0, 8.9 Hz, 1H, 3-Har). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.06 (2-Cth), 162.20 (C=O), 157.00 (d, *J* = 247.8 Hz, 2-Car), 149.85 (2-Cpy), 149.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 4-Cth), 148.15 (6-Cpy), 137.84 (4-Cpy), 134.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 5-Car), 133.64 (1'-Car), 130.29 (4'-Car), 129.10 (3',5'-Car), 126.88 (2',6'-Car), 126.66 (5-Cpy), 122.74 (d, *J* = 12.5 Hz, 1-Car), 122.57 (3-Cpy), 121.21 (d, *J* = 3.0 Hz, 6-Car), 120.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 4-Car), 118.04 (d, *J* = 15.8 Hz, 5-Cth), 116.67 (d, *J* = 23.9 Hz, 3-Car).

***N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαμίδιο (14)**



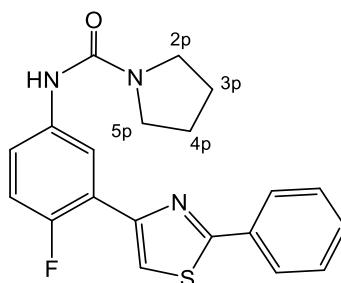
Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη (**4**) (180 mg, 0.67 mmol) με προσθήκη 2-ινδολο-καρβοξυλικού οξέος (130 mg, 0.80 mmol). Λαμβάνονται 900 mg στερεού που

καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης DCM, οπότε προκύπτουν 240 mg προϊόντος (απόδοση 87 %).

Υπόλευκο στερεό. M.p.: 247-249°C (EtOAc-Hex).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H, NHind), 10.44 (s, 1H, NHamide), 8.72 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H, 6-Har), 8.11 – 8.05 (m, 3H, 2',6'-Har, 5-Hth), 7.95 (ddd, J = 8.9, 4.3, 2.8 Hz, 1H, 4-Har), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 4-Hind), 7.61 – 7.52 (m, 3H, 3',4',5'-Har), 7.48 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 2H, 3,7-Hind), 7.39 (dd, J = 11.1, 9.0 Hz, 1H, 3-Har), 7.26 – 7.21 (m, 1H, 6-Hind), 7.11 – 7.06 (m, 1H, 5-Hind). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.61 (2-Cth), 160.03 (C=O), 155.83 (d, J = 246.6 Hz, 2-Car), 148.80 (4-Cth), 137.10 (7a-Cind), 135.91 (5-Car), 132.98 (1'-Car), 131.52 (2-Cind), 130.83 (4'-Car), 129.56 (3',5'-Car), 127.28 (3a-Cind), 126.50 (2',6'-Car), 124.06 (6-Cind), 122.02 (4-Cind), 121.69 (dd, J = 15.3, 10.6 Hz, 4-Car, 1-Car), 121.40 (6-Car), 120.16 (5-Cind), 119.42 (d, J = 14.5 Hz, 5-Cth), 116.57 (d, J = 23.5 Hz, 3-Car), 112.62 (7-Cind), 104.23 (6-Cind).

***N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]πυρρολιδινο-1-καρβοξαμίδιο (15)**

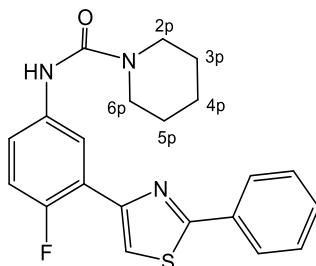


Σε αναδευόμενο διάλυμα ανιλίνης (**4**) (200 mg, 0.74 mmol) σε EtOAc (10 mL) παρουσία Et_3N (0.5 mL) προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη πυρρολιδινο-1-καρβονυλοχλωρίδιο (0.16 mL, 198 mg, 1.48 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θ.δ. overnight. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται εκχύλιση με DCM. Η οργανική στιβάδα εκπλένεται με νερό, ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Λαμβάνονται 330 mg υγρού το οποίο καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης αρχικά DCM και στη συνέχεια μείγμα 1% MeOH σε DCM, οπότε λαμβάνονται 60 mg προϊόντος (απόδοση 22 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 233-235°C (dec) (EtOAc-Hex).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 – 7.99 (m, 3H, 6-Har, 2',6'-Har), 7.80 – 7.73 (m, 2H, 4-Har, 5-Hth), 7.50 – 7.41 (m, 3H, 3',4',5'-Har), 7.10 (dd, J = 10.9, 9.0 Hz, 1H, 3-HAr), 6.31 (s, 1H, NH), 3.49 (s, 4H, 2,5-Hp), 1.98 (s, 4H, 3,4-Hp). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.97 (2-Cth), 156.27 (d, J = 246.4 Hz, 2-Car), 154.14 (C=O), 149.73 (4-Cth), 135.76 (5-Car), 133.69 (1'-Car), 130.26 (4'-Car), 129.09 (3',5'-Car), 126.85 (2',6'-Car), 122.18 (d, J = 13.6 Hz, 1-Car), 121.08 (d, J = 7.9 Hz, 4-Car), 120.58 (d, J = 2.1 Hz, 6-Car), 117.84 (d, J = 15.4 Hz, 5-Cth), 116.48 (d, J = 23.8 Hz, 3-Car), 45.99 (s, 2,5-Cp), 25.77 (s, 3,4-Cp).

***N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]πιπεριдино-1-καρβοξαμίδιο (16)**

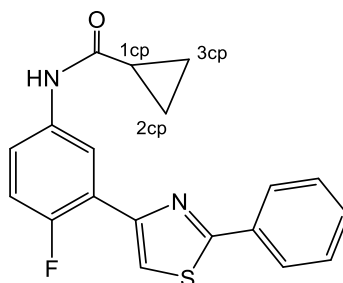


Σε αναδευόμενο διάλυμα ανιλίνης (**4**) (200 mg, 0.74 mmol) σε EtOAc (10 mL) παρουσία Et₃N (0.5 mL) προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη πιπεριдино-1-καρβονυλοχλωρίδιο (0.19 mL, 218 mg, 1.48 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θ.δ. overnight. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται εκχύλιση με DCM. Η οργανική στιβάδα εκπλένεται με νερό, ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Λαμβάνονται 420 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης DCM και στη συνέχεια μείγμα 1 έως 3% MeOH σε DCM, οπότε λαμβάνονται 130 mg προϊόντος (απόδοση 46 %).

Υπόλευκο κρυσταλλικό M.p.: 202-204°C (EtOAc-Hex)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 – 7.99 (m, 3H, 2'6'-Har, 6-Har), 7.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 5-Hth), 7.66 (ddd, *J* = 8.9, 4.3, 2.9 Hz, 1H, 4-Har), 7.49 – 7.41 (m, 3H, 3',4',5'-Har), 7.10 (dd, *J* = 11.1, 8.9 Hz, 1H, 3-Har), 6.50 (s, 1H, NH), 3.50 – 3.43 (m, 4H, 2,6-Hp), 1.67 – 1.59 (m, 6H, 3,4,5-Hp). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 176.80 (C=O), 166.98 (2-Cth), 156.38 (d, *J*=247.7Hz, 2-Car), 149.71 (d, *J*=2.6Hz, 4-Cth), 135.80 (d, *J*=1.7Hz, 5-Car), 133.70 (1'-Car), 130.26 (4'-Car), 129.09 (3',5'-Car), 126.85 (2'6'-Car), 122.22 (d, *J*=11.8Hz, 1-Car), 121.47 (d, *J*=7.9Hz, 4-Car), 120.93 (d, *J*=2.0Hz, 6-Car), 117.84 (d, *J*=15.8Hz, 5-Cth), 116.49 (d, *J*=23.7Hz, 3-Car), 45.42 (4-Cp), 25.84 (3,5-Cp), 24.53 (2,6-Cp).

***N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]κυκλοπροπανοκαρβοξαμίδιο (17)**

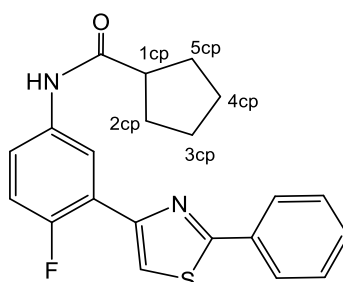


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη (**4**) (200 mg, 0.74 mmol) με προσθήκη κυκλοπροπανοκαρβοξυλικού οξέος (76 mg, 0.07 mL, 0.89 mmol). Λαμβάνονται 410 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης 20 έως 40% EtOAc σε εξάνιο οπότε προκύπτουν 230 mg, τα οποία κατεργάζονται με πεντάνιο και αποδίδουν 190 mg προϊόντος (απόδοση 76 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό M.p.: 210-212°C (EtOAc)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H, NH), 8.46 (dd, $J=7.0, 2.8$ Hz, 1H, 6-Har), 8.08 – 7.99 (m, 3H, 2',6'-Har, 5-Hth), 7.74 (ddd, $J=8.9, 4.4, 2.9$ Hz, 1H, 4-Har), 7.60 – 7.49 (m, 3H, 3',4',5'-Har), 7.29 (dd, $J=11.6, 2.3$ Hz, 1H, 3-Har), 1.85-1.74 (m, 1H, 1-Hcp), 0.87 – 0.76 (m, 4H, 2,3-Hcp). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.68 (C=O), 166.37 (2-Cth), 155.12 (d, $J=245.1$ Hz, 2-Car), 148.62 (d, $J=2.9$ Hz, 4-Cth), 136.08 (d, $J=2.4$ Hz, 5-Car), 132.75 (1'-Car), 130.57 (4'-Car), 129.32 (3',5'-Car), 126.27 (2',6'-Car), 121.50 (d, $J=13.0$ Hz, 1-Car), 120.23 (d, $J=8.1$ Hz, 4-Car), 119.85 (d, $J=2.3$ Hz, 6-Car), 119,11 (d, $J=14.7$ Hz, 5-Cth), 116.28 (d, $J=23.3$ Hz, 3-Car), 14.51 (1-Ccp), 7.19 (2,3-Ccp).

***N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]κυκλοπεντανοκαρβοξαμίδιο (18)**

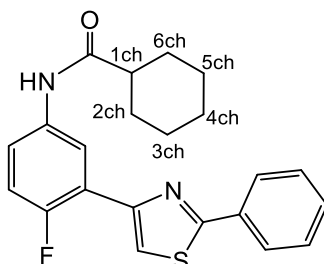


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη (**4**) (200 mg, 0.74 mmol) με προσθήκη κυκλοπεντανοκαρβοξυλικού οξέος (0.1 mL, 102 mg, 0.89 mmol). Λαμβάνονται 600 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM, οπότε λαμβάνονται 170 mg προϊόντος (απόδοση 63 %).

Λευκό ινώδες στερεό. M.p.: 204-206°C (EtOAc).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (dd, $J = 6.6, 2.7$ Hz, 1H, 6-Har), 8.07 – 8.00 (m, 2H, 2', 6' -Har), 7.87 (ddd, $J = 8.5, 4.1, 3.1$ Hz, 1H, 4-Har), 7.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 5-Hth), 7.50 – 7.42 (m, 3H, 3', 4', 5' -Har), 7.30 (s, 1H, NH), 7.12 (dd, $J = 10.9, 9.0$ Hz, 1H, 3-Har), 2.70 (p, $J = 8.2$ Hz, 1H, 1Hcp), 2.03 – 1.86 (m, 4H, 2,5-Hcp_{ax,eq}), 1.86 – 1.74 (m, 2H, 3,4-Hcp_{eq}), 1.70 – 1.61 (m, 2H, 3,4-Hcp_{ax}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.67 (C=O), 167.08 (2-Cth), 156.80 (d, $J=247.7$ Hz, 2-Car), 149.43 (4-Cth), 134.73 (5-Car), 133.63 (1'-Car), 130.34 (4'-Car), 129.12 (3',5'-Car), 126.85 (2',6'-Car), 122.49 (d, $J=12.4$ Hz, 1-Car), 121.14 (d, $J=7.5$ Hz, 4-Car), 120.85 (6-Car), 118.03 (d, $J=15.4$ Hz, 5-Cth), 116.58 (d, $J=23.4$ Hz, 3-Car), 47.03 (1-Ccp), 30.67 (2,5-Ccp), 26.16 (3,4-Ccp).

***N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]κυκλοεξανοκαρβοξαμίδιο (19)**

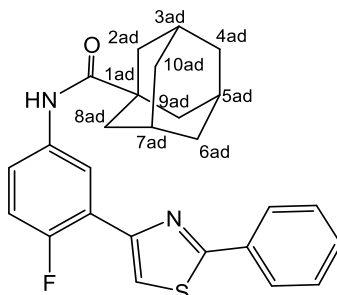


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη (**4**) (180 mg, 0.67 mmol) με προσθήκη κυκλοεξανοκαρβοξυλικού οξέος (172 mg, 1.34 mmol). Λαμβάνονται 400 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM και στη συνέχεια κατεργάζεται με πεντάνιο, οπότε λαμβάνονται 200 mg προϊόντος (απόδοση 79 %).

Λευκό ινώδες στερεό. M.p.: 204-205°C (EtOAc).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 – 8.07 (m, 1H, 6-Har), 7.99 – 7.91 (m, 2H, 2',6'-Har), 7.77 (dd, $J=7.8$, 3.2 Hz, 1H, 4-Har), 7.69 (s, 1H, 5-Hth), 7.43 – 7.33 (m, 3H, 3',4',5'-Har), 7.30 (s, 1H, NH), 7.06 – 6.99 (m, 1H, 3-Har), 2.20 – 2.12 (m, 1H, 1-Hch), 1.90 (d, $J=12.7$ Hz, 2H, 2,6-Hch_{eq}), 1.76 (d, $J=9.7$ Hz, 2H, 3,5-Hch_{eq}), 1.67-1.56 (m, 1H, 4-Hch_{eq}), 1.55 – 1.41 (m, 2H, 2,6-Hch_{ax}), 1.31- 1.12 (m, 3H, 3,4,5-Hch_{ax}). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.53 (C=O), 167.06 (2-Cth), 156.80 (d, $J=246.8$ Hz, 2-Car), 149.41 (d, $J=3.2$ Hz, 4-Cth), 134.64 (d, $J=2.6$ Hz, 5-Car), 133.59 (1'-Car), 130.32 (4'-Car), 129.09 (3',5'- Car), 126.82 (2',6'-Car), 122.45 (d, $J=12.8$ Hz, 1-Car), 121.23 (d, $J=8.3$ Hz, 4-Car), 120.98 (d, $J=3.3$ Hz, 6-Car), 118.00 (d, $J=15.5$ Hz, 5-Cth), 116.52 (d, $J=23.6$ Hz, 3-Car), 46.64 (1-Cch), 29.81 (2,6-Cch), 25.83 (3,5-Cch), 25.82 (4-Cch).

N-(4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο)-1-[τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανο] καρβοξαμίδιο (20)

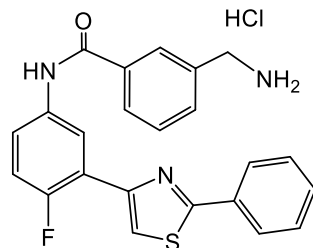


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη (**4**) (135 mg, 0.499 mmol) με προσθήκη 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού οξέος (108 mg, 0.599 mmol). Λαμβάνονται 420 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 20 έως 50% EtOAc σε εξάνιο, οπότε λαμβάνονται 180 mg προϊόντος (απόδοση 83 %).

Υπόλευκο ινώδες στερεό M.p.: 233-234°C (dec) (EtOAc-Hex).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (dd, $J = 6.6$, 2.8 Hz, 1H, 6-Har), 8.08 – 8.00 (m, 2H, 2', 6'-Har), 7.91 (ddd, $J = 8.9$, 4.3, 2.9 Hz, 1H, 4-Har), 7.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 5-Hth), 7.51 – 7.41 (m, 4H, 3', 4', 5'-Har, NH), 7.12 (dd, $J = 11.0$, 8.9 Hz, 1H, 3-Har), 2.12 (s, 3H, 3,5,7-Had), 2.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 6H, 2,8,9-Had), 1.78 (p, $J = 12.6$ Hz, 6H, 4,6,10-Had), 1.64 (s, 1H, 1-Had). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 176.27 (C=O), 167.14 (2-Cth), 156.82 (d, $J = 247.4$ Hz, 2-Car), 149.43 (4-Cth), 134.64 (5-Car), 133.61 (1'-Car), 130.33 (4'-Car), 129.11 (3',5'-Car), 126.87 (2',6'-Car), 122.43 (d, $J = 12.7$ Hz, 1-Car), 121.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 4-Car), 121.05 (d, $J = 2.5$ Hz, 6-Car), 118.05 (d, $J = 15.6$ Hz, 5-Cth), 116.54 (d, $J = 23.6$ Hz, 3-Car), 41.65 (1-Cad), 39.44 (2,8,9-Cad), 36.58 (4,6,10-Cad), 28.28 (3,5,7-Cad).

Υδροχλωρικό άλας του 3-(αμινομεθυλο)-N-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (21)



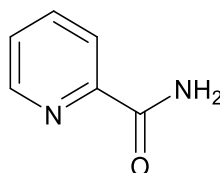
Σε διάλυμα 3-κυανο-N-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολο-4-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**8**) (95 mg, 0.238 mmol) σε προπανόλη (8 mL) και EtOAc (5 mL) προστίθεται υδατικό εναιώρημα Ni-Raney 50% (1 mL). Το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου, υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου και πίεση 50 psi για 4.5 h. Ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση και το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα που προκύπτει μετατρέπεται σε υδροχλωρικό αλάτι και λαμβάνονται 66 mg προϊόντος (απόδοση 63 %).

Υπόλευκο κρυσταλλικό στερεό. M.p.(υδροχλωρικού άλατος): 173-175 °C (dec)

Α ΔΙΑΜΟΡΦΩΜΕΡΕΣ: ^1H NMR (υδροχλωρικού άλατος) (400 MHz, DMSO, 340K) δ 10.45 (s, 1H, NH), 8.70 (dd, $J = 7.0, 2.7$ Hz, 1H, 6-Har), 8.53 (br.s, 3H, NH_3^+), 8.27 (s, 1H, 2''-Har), 8.08 – 8.01 (m, 4H, 6''-Har, 5-Hth, 2',6'-Har), 7.93 (tdd, $J = 9.0, 4.4, 2.8$ Hz, 1H, 4-Har), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 4''-Har), 7.63 – 7.48 (m, 4H, 5''-Har, 3',4',5'-Har), 7.34 (dd, $J = 11.1, 8.9$ Hz, 1H, 3-Har), 4.14 (q, $J = 5.1$ Hz, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.39 (2-Cth), 165.18 (C=O), 155.72 (d, $J = 245.3$ Hz, 2-Car), 148.56 (4-Cth), 135.79 (5-Car), 134.83 (1''-Car), 134.36 (1'-Car), 132.76 (3''-Car), 132.20 (4''-Car), 130.60 (4'-Car), 129.33 (3',5'-Car), 129.25 (5''-Car), 128.65 (2''-Car), 127.58 (6''-Car), 126.30 (2',6'-Car), 121.78 – 121.41 (m, 6-Car, 4-Car, 1-Car), 119.39 – 118.96 (m, 5-Cth), 116.48 – 116.00 (3-Car), 42.08 (CH_2).

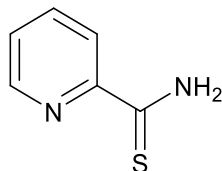
Β ΔΙΑΜΟΡΦΩΜΕΡΕΣ: ^1H NMR (υδροχλωρικού άλατος) (400 MHz, DMSO, 340K) δ 10.46 (s, 1H, NH), 9.94 (br.s, 3H, NH_3^+), 8.70 (dd, $J = 7.0, 2.7$ Hz, 1H, 6-Har), 8.39 (s, 1H, 2''-Har), 8.08 – 8.01 (m, 3H, 5-Hth, 2',6'-Har), 7.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 6''-Har), 7.93 (tdd, $J = 9.0, 4.4, 2.8$ Hz, 1H, 4-Har), 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 4''-Har), 7.63 – 7.49 (m, 4H, 5''-Har, 3',4',5'-Har), 7.27 (dd, $J = 11.1, 8.9$ Hz, 1H, 3-Har), 4.35 (s, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.31 (2-Cth), 165.18 (C=O), 155.72 (d, $J = 245.3$ Hz, 2-Car), 148.56 (4-Cth), 135.79 (5-Car), 134.87 (1''-Car), 134.36 (1'-Car), 133.42 (4''-Car), 132.73 (3''-Car), 130.60 (4'-Car), 130.05 (2''-Car), 129.33 (3',5'-Car), 128.82 (5''-Car), 128.11 (6''-Car), 126.30 (2',6'-Car), 121.78 – 121.41 (m, 6-Car, 4-Car, 1-Car), 119.39 – 118.96 (m, 5-Cth), 116.48 – 116.00 (3-Car), 50.01 (CH_2).

2-πυριδινοκαρβοξαμίδιο (23)



Διάλυμα 2-πικολινικού οξέος (2.46 g, 20 mmol) σε SOCl_2 (5 mL) θερμαίνεται reflux για 50 min. Στη συνέχεια, η περίσσεια SOCl_2 απομακρύνεται αζεotropικά με βενζόλιο. Το υπόλειμμα προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη σε υδατικό διάλυμα 25% NH_3 (25 mL). Στη συνέχεια, το διάλυμα συμπυκνώνεται έως όγκο 10 mL και εκχυλίζεται με DCM. Η οργανική στιβάδα εκπλένεται με νερό, ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 , ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και λαμβάνονται 1.52 g προϊόντος (απόδοση 62 %).

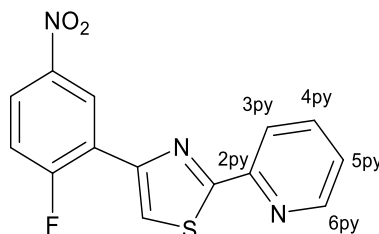
2-πυριδινοκαρβοθειαμίδιο (24)



Σε αναδευόμενο διάλυμα 2-πυριδινοκαρβοξαμιδίου (**23**) (1.52 g, 12.45 mmol) σε άνυδρο τολουόλιο (27 mL) προστίθεται Lawesson's reagent (2.52 g, 6.22 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 80-85 °C για 17 h, υπό ατμόσφαιρα αργού. Στη συνέχεια προστίθεται H_2O (20 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με Et_2O . Η οργανική στιβάδα εκπλένεται με νερό, ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Λαμβάνονται 3.6 g στερεού το οποίο καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 50% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 1.2 g προϊόντος (απόδοση 70 %).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (s, 1H, NH), 8.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 3-Hpy), 8.51 (d, J = 4.1 Hz, 1H, 6-Hpy), 7.94 (s, 1H, NH), 7.82 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.44 (ddd, J = 7.5, 4.7, 1.0 Hz, 1H, 5-Hpy). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 196.01 (C=S), 150.68 (2-Cpy), 147.32 (6-Cpy), 137.24 (4-Cpy), 126.47 (5-Cpy), 125.19 (3-Cpy).

4-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζόλιο (25)



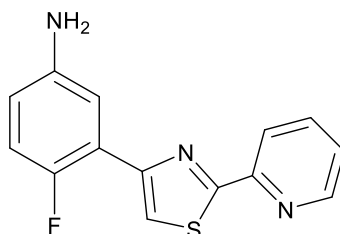
Σε αναδευόμενο διάλυμα 2-πυριδινοκαρβοθειαμίδίου (**24**) (1.97 mg, 14.26 mmol) σε EtOH (65 mL) προστίθεται 2-βρωμο-1-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλ)αιθαν-1-όνη (**2**) (3.74 g, 14.26 mmol) και το μείγμα θερμαίνεται reflux overnight. Στη συνέχεια αφήνεται να φτάσει σε θ.δ., το ίζημα διηθείται και εκπλένεται με ψυχρή EtOH . Λαμβάνονται 2.28 g προϊόντος (απόδοση 53 %).

M.p.: 278-279°C (dec) (MeOH)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 1H, 6-Har), 8.64 (ddd, J = 4.8, 1.5, 0.9 Hz, 1H, 6-Hpy), 8.28 – 8.21 (m, 3H, 4-Har, 5-Hth, 3-Hpy), 8.00 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.63 (dd, J = 10.6,

9.1 Hz, 1H, 3-Har), 7.54 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.1$ Hz, 1H, 5-Hpy). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.29 (2-Cth), 162.64 (d, $J = 259.5$ Hz, 2-Car), 149.73 (6-Cpy), 146.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 2-Cpy, 4-Cth), 144.33 (5-Car), 138.11 (4-Cpy), 125.68 (5-Cpy), 125.27 (d, $J = 11.0$ Hz, 4-Car), 124.74 (d, $J = 5.1$ Hz, 6-Car), 123.36 (d, $J = 14.5$ Hz, 5-Cth), 122.66 (d, $J = 13.9$ Hz, 1-Car), 119.60 (3-Cpy), 118.08 (d, $J = 25.3$ Hz, 3-Car).

4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλ]ανιλίνη (26)

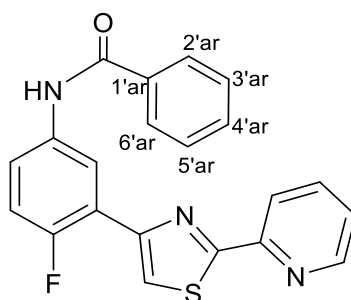


Το 4-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζόλιο (**25**) (768 mg, 2.55 mmol) διαλύεται υπό ψύξη σε π. HCl (11 mL). Στη συνέχεια προστίθεται SnCl_2 (4.89 mg, 14.11 mmol) και το εναιώρημα που προκύπτει θερμαίνεται στους 70°C για 2 h. Ακολουθώντας, το μείγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε παγόνερο, αλκαλοποιείται με NH_3 έως pH 11-12 και πραγματοποιείται εκχύλιση με EtOAc. Η οργανική στιβάδα ξηραίνεται υπεράνω Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Λαμβάνονται 540 mg κίτρινου υγρού προϊόντος (απόδοση 78 %).

M.p. (υδροχλωρικού άλατος): $282-283^\circ\text{C}$ (dec)

^1H NMR (υδροχλωρικού άλατος) (400 MHz, DMSO) δ 8.71 – 8.66 (m, 1H, 6-Hpy), 8.32 (dd, $J = 6.5, 2.4$ Hz, 1H, 6-Har), 8.24 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 5-Hth), 8.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 3-Hpy), 8.05 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, 4-Hpy), 7.59 – 7.46 (m, 3H, 3-Har, 5-Hpy, 4-Har), 4.40 (s, NH_3 , NHpy). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.17 (2-Cth), 158.49 (d, $J = 249.9$ Hz, 2-Car), 149.98 (d, $J = 5.3$ Hz, 6-Cpy, 4-Cth), 147.76 (2-Cpy), 138.03 (4-Cpy), 128.65 (5-Car), 125.64 (5-Cpy), 124.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 4-Car), 124.35 (6-Car, 1-Car), 122.60 (d, $J = 14.0$ Hz, 5-Cth), 119.24 (3-Cpy), 117.76 (d, $J = 24.2$ Hz, 3-Car).

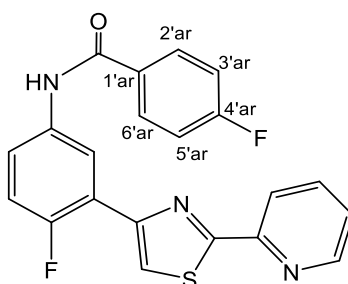
N-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}βενζαμίδιο (27)



Χρησιμοποιείται η **A** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **26** (170 mg, 0.63 mmol) με προσθήκη βεζοϋλοχλωριδίου (0.15 mL, 177 mg, 1.26 mmol). Λαμβάνονται 240 mg στερεού, το οποίο καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 10 έως

Λευκό κρυσταλλικό. M.p.: 232-234°C (EtOAc)

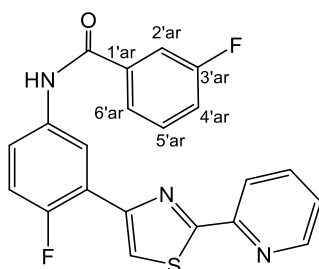
4-φθορο-N-(4-φθορο-3-(2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο)φαινυλο)βενζαμίδιο (28)



Λευκό κρυσταλλικό στερεό. Μ.ρ.: 201-202°C (EtOAc-Hex)

65

3-φθορο-*N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}βενζαμίδιο (29)

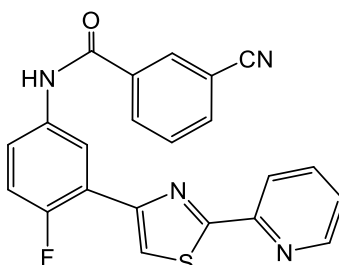


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **26** (100 mg, 0.369 mmol) με προσθήκη 3-φθοροβενζοϊκού οξέος (62 mg, 0.442 mmol). Λαμβάνονται 230 mg στερεού, το οποίο καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM και στη συνέχεια μείγμα 1 έως 3% MeOH σε DCM και λαμβάνονται 100 mg προϊόντος (απόδοση 69 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 231-232°C (dec) (EtOH)

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.49 (s, 1H, NH), 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H, 6-Hpy), 8.65 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H, 6-Har), 8.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 3-Hpy), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 5-Hth), 8.03 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.91 – 7.85 (m, 2H, 4-Har, 6'Har), 7.83 (d, J = 9.8 Hz, 1H, 2'-Har), 7.61 (dd, J = 13.8, 7.9 Hz, 1H, 5'-Har), 7.54 (dd, J = 6.8, 5.0 Hz, 1H, 5-Hpy), 7.46 (td, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H, 4'-Har), 7.37 (dd, J = 10.9, 9.0 Hz, 1H, 3-Har). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 167.72 (2-Cth), 164.10 (C=O), 161.90 (d, J = 244.5 Hz, 3'-Car), 155.79 (d, J = 246.3 Hz, 2-Car), 150.17 (2-Cpy), 149.80 (6-Cpy), 148.96 (4-Cth), 137.77 (4-Cpy), 136.96 (d, J = 6.8 Hz, 1'-Car), 135.49 (5-Car), 130.53 (d, J = 8.0 Hz, 5'-Car), 125.35 (5-Cpy), 123.87 (6'-Car), 121.89 (d, J = 8.0 Hz, 4-Car, 1-Car), 121.49 (d, J = 12.4 Hz, 6-Car), 121.34 (d, J = 13.8 Hz, 5-Cth), 119.21 (3-Cpy), 118.49 (d, J = 21.0 Hz, 4'-Car), 116.24 (d, J = 23.4 Hz, 3-Car), 114.47 (d, J = 22.9 Hz, 2'-Car).

3-κυανο-*N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}βενζαμίδιο (30)



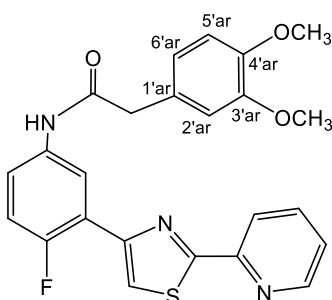
Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **26** (180 mg, 0.663 mmol) με προσθήκη 3-κυανοβενζοϊκού οξέος (117 mg, 0.796 mmol). Λαμβάνονται 400 mg στερεού, το οποίο καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 20 έως 60% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 180 mg προϊόντος (απόδοση 68 %).

Υποκίτρινο κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 192-194°C (EtOAc-Hex)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H, NH), 8.68 (d, J = 4.5Hz, 1H, 6-Hpy), 8.65 (dd, J = 7.1, 2.8Hz, 1H, 6-Har), 8.47 (s, 1H, 2'-Har), 8.30 (d, J = 8.0Hz, 1H, 6'-Har), 8.24 (d, J = 7.9Hz, 1H, 3-Hpy), 8.15 (d, J

= 2.4Hz, 1H, 5-Hth), 8.08 (d, J = 7.8Hz, 1H, 4'-Har), 8.04 (td, J = 7.7, 1.7Hz, 1H, 4-Hpy), 7.91 (ddd, J = 8.9, 4.4, 3.0Hz, 1H, 4-Har), 7.77 (t, J = 7.8Hz, 1H, 5'-Har), 7.55 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.0Hz, 1H, 5-Hpy), 7.39 (dd, J = 11.1, 9.0Hz, 1H, 3-Har). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.79 (2-Cth), 163.65 (C=O), 155.88 (d, J = 246.5 Hz, 2-Car), 150.18 (2-Cpy), 149.88 (6-Cpy), 148.93 (4-Cth), 137.87 (4-Cpy), 135.69 (5-Car), 135.45 (1'-Car), 135.08 (4'-Car), 132.58 (6'-Car), 131.34 (2'-Car), 129.86 (5'-Car), 125.45 (5-Cpy), 121.80 (d, J = 8.3 Hz, 4-Car), 121.43-121.63 (m, 1-Car, 5-Cth, 6-Car), 119.25 (3-Cpy), 118.34 (3'-Car), 116.40 (d, J = 23.5 Hz, 3-Car), 111.55 (CN).

2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-N-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλ}ακεταμίδιο (31)

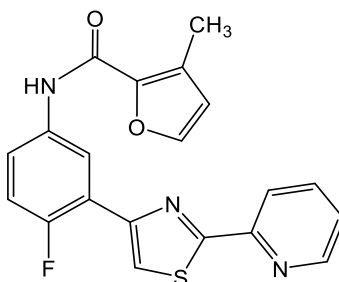


Χρησιμοποιείται η μέθοδος παρασκευής αμιδίων **B** για την ανιλίνη **26** (180 mg, 0.663 mmol) με προσθήκη 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)οξικού οξέος (156 mg, 0.796 mmol). Λαμβάνονται 440 mg στερεού το οποίο καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 30 έως 80% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 240 mg προϊόντος (απόδοση 81 %).

Υποκίτρινο κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 201-203°C (EtOAc)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (dd, J = 3.9, 0.7 Hz, 1H, 6-Hpy), 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 3-Hpy), 8.15 (dd, J = 6.6, 2.8 Hz, 1H, 6-Har), 7.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 5-Hth), 7.82 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.64 (ddd, J = 8.7, 4.0, 3.0 Hz, 1H, 4-Har), 7.35 (ddd, J = 7.5, 4.9, 0.7 Hz, 1H, 5-Hpy), 7.24 (s, 1H, NH), 7.11 (dd, J = 10.8, 9.0 Hz, 1H, 3-Har), 6.91 (s, 2H, 5', 6'-Har), 6.87 (s, 1H, 2'-Har), 3.92 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.73 (s, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.67 (C=O), 168.09 (2-Cth), 157.05 (d, J = 248.1 Hz, 2-Car), 151.25 (2-Cpy), 149.67 (d, J = 6.8 Hz, 6-Cpy, 3', 4'-Car), 148.79 (4-Cth), 137.26 (4-Cpy), 134.21 (5-Car), 126.78 (1'-Car), 124.83 (5-Cpy), 122.58 (d, J = 12.5 Hz, 1-Car), 122.01 (6'-Car), 121.34 (d, J = 8.3 Hz, 4-Car), 121.03 (s, 6-Car), 120.77 (d, J = 15.3 Hz, 5-Cth), 120.10 (3-Cpy), 116.63 (dt, J = 18.8, 7.7 Hz, 3-Car), 112.67 (t, J = 8.9 Hz, 2'-Car), 111.89 (t, J = 9.7 Hz, 5'-Car), 56.12 (OCH_3), 44.56 (CH_2).

***N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμίδιο (32)**

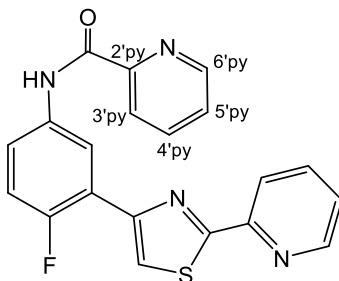


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **26** (170 mg, 0.627 mmol) με προσθήκη 3-μεθυλο-2-φουροϊκού οξέος (95 mg, 0.752 mmol). Λαμβάνονται 460 mg στερεού, το οποίο καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 20 έως 30% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 200 mg προϊόντος (απόδοση 84 %).

Λευκό ινώδες στερεό. M.p.: 179-180°C (EtOAc-Hex)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (ddd, $J = 4.8, 1.6, 0.9$ Hz, 1H, 6-Hpy), 8.36 – 8.26 (m, 2H, 6-Har, 3-Hpy), 8.17 (s, 1H, NH), 7.93 – 7.87 (m, 2H, 4-Har, 5-Hth), 7.81 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, 4-Hpy), 7.38 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 5-Hf), 7.33 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H, 5-Hpy), 7.16 (dd, $J = 10.9, 8.9$ Hz, 1H, 3-Har), 6.43 – 6.39 (m, 1H, 4-Hf), 2.46 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.00 (2-Cth), 157.58 (C=O), 156.96 (d, $J = 247.6$ Hz, 2-Car), 151.37 (2-Cpy), 149.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 4-Cth), 149.62 (6-Cpy), 142.71 (5-Cf), 142.02 (2-Cf), 137.14 (4-Cpy), 134.17 (d, $J = 1.9$ Hz, 5-Car), 129.20 (3-Cf), 124.75 (5-Cpy), 122.67 (d, $J = 12.8$ Hz, 1-Car), 121.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 4-Car), 121.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 6-Car), 120.64 (d, $J = 15.1$ Hz, 5-Cth), 120.10 (3-Cpy), 116.66 (d, $J = 23.9$ Hz, 3-Car), 116.06 (4-Cf), 11.42 (CH_3).

***N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}πυριдиноκαρβοξαμίδιο (33)**



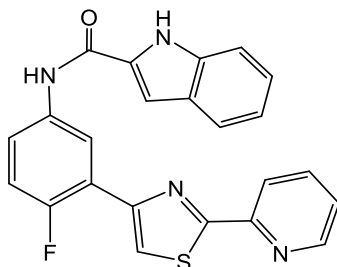
Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **26** (170 mg, 0.627 mmol) με προσθήκη 2-πικολινικού οξέος (96 mg, 0.752 mmol). Λαμβάνονται 380 mg στερεού, το οποίο καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 20 έως 80% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 205 mg προϊόντος (απόδοση 87 %).

Υποκίτρινο ινώδες στερεό. M.p.: 192-193°C (EtOAc-Hex)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.13 (s, 1H, NH), 8.63 (dd, $J = 2.7, 2.0$ Hz, 2H, 6-Hpy, 6'-Hpy), 8.51 (dd, $J = 6.6, 2.8$ Hz, 1H, 6-Har), 8.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 3-Hpy), 8.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 3'-Hpy), 8.01 (ddd, $J = 8.8, 4.2, 2.9$ Hz, 1H, 4-Har), 7.95 – 7.88 (m, 2H, 5-Hth, 4'-Hpy), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, 4-Hpy),

7.49 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.1$ Hz, 1H, 5'-Hpy), 7.34 (ddd, $J = 7.5, 4.9, 1.0$ Hz, 1H, 5-Hpy), 7.19 (dd, $J = 10.9, 8.9$ Hz, 1H, 3-Har). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.99 (2-Cth), 162.16 (C=O), 157.00 (d, $J = 247.7$ Hz, 2-Car), 151.38 (2-Cpy), 149.83 (2'-Cpy, 4-Cth), 149.60 (6-Cpy), 148.12 (6'-Cpy), 137.84 (4'-Cpy), 137.17 (4-Cpy), 134.36 (5-Car), 126.66 (5'-Cpy), 124.75 (5-Cpy), 122.72 (d, $J = 12.8$ Hz, 1-Car), 122.56 (3'-Cpy), 120.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 6-Car), 120.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 4-Car), 120.64 (d, $J = 15.4$ Hz, 5-Cth), 120.17 (3-Cpy), 116.70 (d, $J = 23.9$ Hz, 3-Car).

***N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαμίδιο (34)**

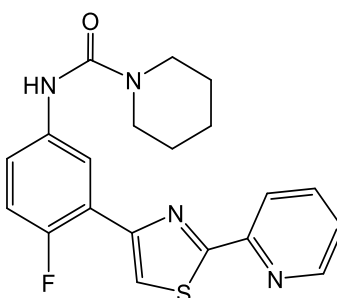


Χρησιμοποιείται η μέθοδος παρασκευής αμιδίων **B** για την ανιλίνη **26** (170 mg, 0.627 mmol) με προσθήκη 2-ινδολοκαρβοξυλικού οξέος (121 mg, 0.752 mmol). Λαμβάνονται 450 mg στερεού, το οποίο καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 20 έως 80% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 230 mg προϊόντος (απόδοση 88 %).

Υπόλευκο κρυσταλλικό στερεό. Μ.ρ.: 264-265°C (dec) (EtOH)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H, NHindole), 10.44 (s, 1H, NHamide), 8.72 (dd, $J = 7.0, 2.8$ Hz, 1H, 6-Har), 8.69 (ddd, $J = 4.8, 1.6, 0.9$ Hz, 1H, 6-Hpy), 8.26 (dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H, 3-Hpy), 8.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 5-Hth), 8.06 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, 4-Hpy), 7.94 (ddd, $J = 8.9, 4.4, 2.8$ Hz, 1H, 4-Har), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 4-Hind), 7.56 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H, 5-Hpy), 7.49 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 2H, 3, 7-Hind), 7.39 (dd, $J = 11.1, 9.0$ Hz, 1H, 3-Har), 7.24 (ddd, $J = 8.1, 7.1, 1.1$ Hz, 1H, 6-Hind), 7.12 – 7.05 (m, 1H, 5-Hind). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.77 (2-Cth), 159.83 (C=O), 155.65 (d, $J = 245.9$ Hz, 2-Car), 150.24 (2-Cpy), 149.92 (6-Cpy), 149.07 (4-Cth), 137.89 (4-Cpy), 136.90 (7a-Cind), 135.69 (5-Car), 131.32 (2-Cind), 127.08 (3a-Cind), 125.47 (5-Cpy), 123.87 (6-Cind), 121.82 (4-Cind), 121.71 – 121.34 (m, 5-Cth, 1-Car, 4-Car), 121.12 (6-Car), 119.97 (5-Cind), 119.22 (3-Cpy), 116.41 (d, $J = 23.4$ Hz, 3-Car), 112.43 (7-Cind), 104.03 (3-Cind).

***N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}πιπεριдино-1-καρβοξαμίδιο (35)**

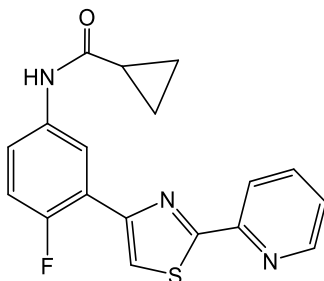


Σε αναδευόμενο διάλυμα της ανιλίνης **26** (175 mg, 0.663 mmol) σε EtOAc (10 mL) παρουσία Et₃N (0.5 mL) προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη πιπεριдино-1-καρβονυλοχλωρίδιο (0.16 mL, 190 mg, 1.29 mmol). Το μείγμα της αντίδρασης θέρμανση reflux overnight. Στη συνέχεια, εξατμίζεται ο διαλύτης και στο υπόλειμμα πραγματοποιείται κατεργασία με πεντάνιο. Το ίζημα διηθείται και λαμβάνονται 190 mg προϊόντος (απόδοση 77%).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. M.p.: >290°C (dec) (1,4-dioxane)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.27 (s, 1H, NH), 8.67 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, 6-Hpy), 8.31 (dd, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 3-Hpy), 8.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 5-Hth), 8.00 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.61 – 7.48 (m, 4-Har, 1H, 5-Hpy), 7.30 (dd, *J* = 11.0, 9.0 Hz, 1H, 3-Har), 3.14 – 2.98 (m, 4H, 2,6-Hp), 1.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, 3,4,5-Hp). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.77 (2-Cth), 154.86 (d, *J* = 244.2 Hz, 2-Car), 152.99 (C=O), 150.24 (2-Cpy), 149.89 (6-Cpy), 149.25 (4-Cth), 137.92 (4-Cpy), 136.40 (5-Car), 125.45 (5-Cpy), 121.47 (dd, *J* = 24.1, 12.2 Hz, 5-Cth, 1-Car), 119.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 4-Car), 119.26 (6-Car, 3-Cpy), 116.45 (d, *J* = 23.9 Hz, 3-Car), 45.58 (2,6-Cp), 8.54 (3,4,5-Cp).

N-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}κυκλοπροπανοκαρβοξαμίδιο (36)

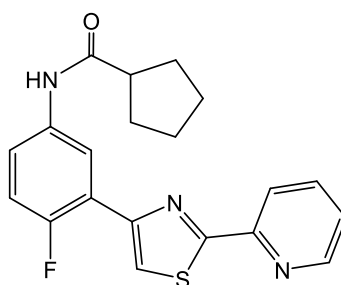


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **26** (180mg, 0.663mmol) με προσθήκη κυκλοπροπανοκαρβοξυλικού οξέος (69 mg, 0.06 mL, 0.796 mmol). Λαμβάνονται 450 mg στερεού, το οποίο καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 20 έως 60% EtOAc σε εξάνιο, οπότε λαμβάνονται 190 mg προϊόντος (απόδοση 84 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 217-218°C (EtOAc-Hex)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H, NH), 8.67 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, 6-Hpy), 8.46 (dd, *J* = 6.8 2.5 Hz, 1H, 6-Har), 8.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 3-Hpy), 8.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 5-Hth), 8.03 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.73 – 7.66 (m, 1H, 4-Har), 7.56 – 7.51 (m, 1H, 5-Hpy), 7.29 (dd, *J* = 11.1, 9.0 Hz, 1H, 3-Har), 1.84 – 1.75 (m, 1H, 1-Hcp), 0.87 – 0.78 (m, 4H, 2, 3-Hcp). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.69 (C=O), 167.73 (2-Cth), 155.20 (d, *J* = 245.0 Hz, 2-Car), 150.19 (2-Cpy), 149.87 (6-Cpy), 149.10 (4-Cth), 137.88 (4-Cpy), 136.09 (5-Car), 125.43 (5-Cpy), 121.61 – 121.23 (m, 1-Car, 5-Cth), 120.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 4-Car), 119.76 (6-Car), 119.21 (3-Cpy), 116.32 (d, *J* = 23.7 Hz, 3-Car), 14.52 (1-Ccp), 7.20 (2, 3-Ccp).

N-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}κυκλοπεντανοκαρβοξαμίδιο (37)

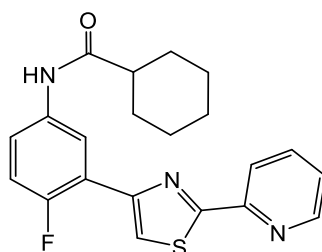


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **26** (180 mg, 0.663 mmol) με προσθήκη κυκλοπεντανοκαρβοξυλικού οξέος (0.09 mL, 91 mg, 0.796 mmol). Λαμβάνονται 650 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 20% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 200 mg προϊόντος (απόδοση 82 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 191-192°C (EtOAc-Hex)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H, NH), 8.67 (dd, J = 4.8, 0.5 Hz, 1H, 6-Hpy), 8.47 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 3-Hpy), 8.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 5-Hth), 8.04 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.71 (ddd, J = 8.7, 4.3, 2.8 Hz, 1H, 4-Har), 7.54 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.0 Hz, 1H, 5-Hpy), 7.28 (dd, J = 11.1, 9.0 Hz, 1H, 3-Har), 2.79 (p, J = 8.0 Hz, 1H, 1-Hcp), 1.92 – 1.81 (m, 2H 2, 5-Hcpeq), 1.79 – 1.63 (m, 4H, 3, 4-Hcpeq, 2, 5-Hcpax), 1.61 – 1.50 (m, 2H, 3, 4-Hcpax). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.46 (C=O), 167.73 (2Cth), 155.21 (d, J = 245.4 Hz, 2-Car), 150.21 (2-Cpy), 149.90 (6-Cpy), 149.14 (4-Cth), 137.91 (4-Cpy), 136.21 (5-Car), 125.46 (5-Cpy), 121.75 – 121.20 (m, 1-Car, 5-Cth), 120.45 (d, J = 7.6 Hz, 4-Car), 119.91 (6-Car), 119.25 (3-Cpy), 116.28 (d, J = 23.5 Hz, 3-Car), 45.27 (1-Ccp), 30.09 (2, 5-Ccp), 25.74 (3, 4-Ccp).

N-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}κυκλοεξανοκαρβοξαμίδιο (38)



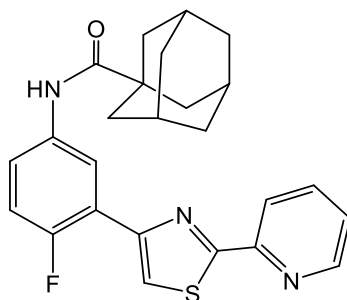
Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **26** (180 mg, 0.663 mmol) με προσθήκη κυκλοεξανοκαρβοξυλικού οξέος (0.10 mL, 102 mg, 0.796 mmol). Λαμβάνονται 820 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 20 έως 50% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 220 mg προϊόντος (απόδοση 87 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 217-219°C (EtOAc-Hex)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H, NH), 8.68 (d, J = 4.3Hz, 1H, 6-Hpy), 8.49 (dd, J = 7.0, 2.7Hz, 1H, 6-Har), 8.22 (d, J = 7.8Hz, 1H, 3-Hpy), 8.11 (d, J = 2.4Hz, 1H, 5-Hth), 8.04 (td, J = 7.7, 1.6Hz, 1H, 4-Hpy), 7.71 (ddd, J = 8.7, 4.4, 2.8Hz, 1H, 4-Har), 7.55 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.0Hz, 1H, 5-Hpy), 7.28 (dd, J =

11.2, 9.0 Hz, 1H, 3-Har), 2.35 (tt, $J = 11.4$, 3.3 Hz, 1H, 1-Hch), 1.88 – 1.72 (m, 4H, 2,3,5,6-Hch_{eq}), 1.69 – 1.62 (m, 1H, 4-Hch_{eq}), 1.43 (qd, $J = 12.1$, 2.1 Hz, 2H, 2,6-Hch_{ax}), 1.35 – 1.11 (m, 3H, 3,4,5-Hch_{ax}). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.80 (C=O), 168.16 (2-Cth), 155.64 (d, $J = 245.0$ Hz, 2-Car), 150.67 (2-Cpy), 150.35 (6-Cpy), 149.59 (4-Cth), 138.35 (4-Cpy), 136.68 (5-Car), 125.91 (5-Cpy), 121.99 – 121.67 (m, 1-Car, 5-Cth), 120.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 4-Car), 120.36 (6-Car), 119.68 (3-Cpy), 116.70 (d, $J = 23.1$ Hz, 3-Car), 45.35 (1-Cch), 29.61 (2,6-Cch), 25.88 (4-Cch), 25.73 (3,5-Cch).

***N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}-1-[τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανο] καρβοξαμίδιο (39)**

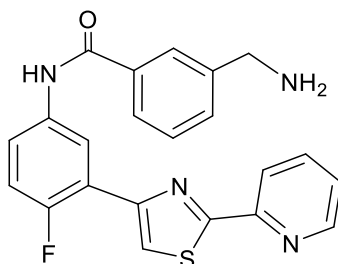


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **26** (100 mg, 0.369 mmol) με προσθήκη 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού οξέος (80 mg, 0.442 mmol). Λαμβάνονται 280 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 20 έως 50% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 110 mg προϊόντος (απόδοση 69%).

Υπόλευκο ινώδες στερεό. M.p.: 251-252°C (dec) (EtOAc-Hex)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (ddd, $J = 4.8$, 1.7, 0.9 Hz, 1H, 6-Hpy), 8.34 (dt, $J = 7.9$, 1.0 Hz, 1H, 3-Hpy), 8.22 (dd, $J = 6.6$, 2.8 Hz, 1H, 6-Har), 7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 5-Hth), 7.81 (tdd, $J = 7.2$, 6.0, 2.3 Hz, 2H, 4-Har, 4-Hpy), 7.41 (s, 1H, NH), 7.34 (ddd, $J = 7.5$, 4.8, 1.2 Hz, 1H, 5-Hpy), 7.13 (dd, $J = 10.9$, 8.9 Hz, 1H, 3-Har), 2.12 (s, 3H, 2,5,7-Had), 2.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H, 2,8,9-Had), 1.78 (q, $J = 12.4$ Hz, 6H, 4,6,10-Had). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 176.21 (C=O), 168.10 (2-Cth), 156.90 (d, $J = 247.5$ Hz, 2-Car), 151.43 (2-Cpy), 149.91 (4-Cth), 149.68 (6-Cpy), 137.14 (4-Cpy), 134.69 (5-Car), 124.76 (5-Cpy), 122.54 (d, $J = 12.4$ Hz, 1-Car), 121.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 4-Car), 121.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 6-Car), 120.63 (d, $J = 15.2$ Hz, 5-Cth), 120.14 (3-Cpy), 116.58 (d, $J = 23.8$ Hz, 3-Car), 41.69 (1-Cad), 39.50 (2,8,9-Cad), 36.62 (4,6,10-Cad), 28.34 (3,5,7-Cad).

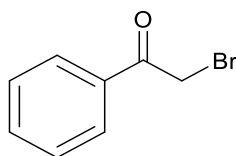
3-(αμινομεθυλο)-*N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}βενζαμίδιο (40)



Σε διάλυμα 3-κυανο-*N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλ)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}βενζαμιδίου (**29**) (40 mg, 0.0999 mmol) σε EtOH (5 mL) και EtOAc (9 mL) προστίθεται υδατικό εναιώρημα Ni-Raney 50% (2 mL). Το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου, υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου και πίεση 50 psi για 6 h. Ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση και το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης αρχικά DCM και στη συνέχεια μείγμα 1 έως 3% MeOH σε DCM και λαμβάνονται 35 mg, τα οποία κατεργάζονται με μεθανόλη, οπότε προκύπτουν 15 mg προϊόντος (απόδοση 38 %).

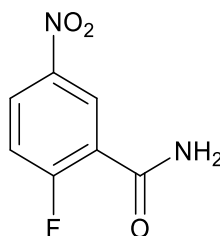
Λευκό κρυσταλλικό στερεό.

2-βρωμο-1-φαινυλαιθανόνη (**42**)



Σε αναδευόμενο εναιώρημα AlCl_3 (2.2 g, 16.5 mmol) σε άνυδρο βενζόλιο (10 mL) προστίθεται στάγδην, στους 0°C, υπό ατμόσφαιρα αργού, βρωμοακετυλοχλωρίδιο (1.3 mL, 15.5 mmol). Μετά από 15 min το μείγμα της αντίδρασης φέρεται σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται για ακόμα 2 h. Στη συνέχεια προστίθεται στάγδην νερό (5 mL) και αραιό διάλυμα HCl (10 mL, 2M). Ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc, η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται υπεράνω MgSO_4 και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Λαμβάνονται 3.32 g στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη 2% έως 30% EtOAc σε εξάνιο. Λαμβάνονται 2.88 g προϊόντος (απόδοση 93 %).

2-φθορο-5-νιτροβενζαμίδιο (**44**)

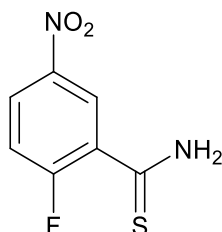


Διάλυμα 2-φθορο-5-νιτροβενζοϊκού οξέος (2 g, 10.80 mmol) σε SOCl_2 (5 mL) θερμαίνεται reflux για 3 h. Στη συνέχεια, η περίσσεια SOCl_2 απομακρύνεται αζεοτροπικά με βενζόλιο. Το υπόλειμμα διαλύεται σε ακετόνη (10 mL) και προστίθεται στάγδην και υπό ψύξη σε υδατικό διάλυμα 25% NH_3 (40 mL). Στη συνέχεια το εναιώρημα συμπυκνώνεται έως τα 20 mL και πραγματοποιείται εκχύλιση με EtOAc. Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται υπεράνω MgSO_4 , ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και λαμβάνονται 1.9 g προϊόντος (απόδοση 95 %).

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.46 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H, 6-Har), 8.41 – 8.37 (m, 1H, 4-Har), 7.99 (s, 1H, NH), 7.90 (s, 1H, NH), 7.59 (t, J = 9.3 Hz, 1H, 3-Har). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 163.15 (C=O),

162.58 (d, $J = 260.2$ Hz, 2-Car), 143.76 (5-Car), 127.85 (d, $J = 10.9$ Hz, 4-Car), 125.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 6-Car), 125.00 (d, $J = 17.3$ Hz, 1-Car), 118.04 (d, $J = 25.7$ Hz, 3-Car).

2-φθορο-5-νιτροβενζοθειαμίδιο (45)

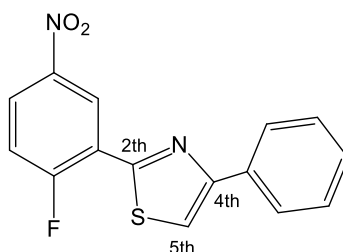


Σε αναδευόμενο διάλυμα 2-φθορο-5-νιτροβενζαμιδίου (**44**) (1.9 g, 10.32 mmol) σε άνυδρο τολουόλιο (45 mL) προστίθεται Lawesson's reagent (2.09 g, 5.16 mmol). Το μείγμα θερμαίνεται στους 80-85°C για 17 h υπό ατμόσφαιρα αργού. Στη συνέχεια προστίθεται H₂O (45 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc. Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται υπεράνω MgSO₄, ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και λαμβάνονται 4.17 g στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM από την οποία παραλαμβάνονται 1.93 g προϊόντος (απόδοση 93 %).

Κίτρινο κρυσταλλικό στερεό M.p.: 150-151°C (EtOAc-Hex)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H, NH), 9.88 (s, 1H, NH), 8.40 (dd, $J = 6.2, 2.9$ Hz, 1H, 6-Har), 8.32 (ddd, $J = 9.0, 4.1, 3.1$ Hz, 1H, 4-Har), 7.57 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, 3-Har). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 193.44 (s, C=S), 159.75 (d, $J = 259.2$ Hz, 2-Car), 143.59 (5-Car), 131.32 (d, $J = 17.3$ Hz, 1-Car), 126.76 (d, $J = 10.5$ Hz, 4-Car), 125.67 (d, $J = 4.3$ Hz, 6-Car), 117.73 (d, $J = 25.1$ Hz, 3-Car).

2-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-4-φαινυλοθειαζόλιο (46)



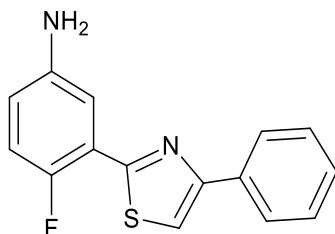
Σε αναδευόμενο διάλυμα 2-φθορο-5-νιτροβενζοθειαμιδίου (**45**) (880 mg, 4.396 mmol) σε EtOH (15mL) προστίθεται η 2-βρωμο-1-φαινυλαιθανόνη (**42**) (875 mg, 4.396 mmol) και το μείγμα θερμαίνεται reflux για 4 h. Στη συνέχεια, αφήνεται να φτάσει σε θ.δ., το ίζημα διηθείται και εκπλένεται με ψυχρή EtOH. Λαμβάνονται 1.08 g προϊόντος (απόδοση 82 %).

M.p.: 152-153°C (EtOAc-Hex)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (dd, $J = 6.3, 2.9$ Hz, 1H, 6-Har), 8.27 (ddd, $J = 9.0, 4.2, 2.9$ Hz, 1H, 4-Har), 8.06 – 8.00 (m, 2H, 2',6'-Har), 7.69 (s, 1H, 5-Hth), 7.53 – 7.46 (m, 2H, 3', 5'-Har), 7.43 – 7.32 (m,

2H, 3-Har, 4'-Har). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.92 (d, J = 261.9 Hz, 2-Car), 157.50 (d, J = 5.7 Hz, 2-Cth), 155.96 (4-Cth), 144.88 (5-Car), 133.86 (1'-Car), 129.03 (3', 5'-Car), 128.79 (4'-Car), 126.66 (2', 6'-Car), 125.92 (d, J = 10.5 Hz, 4-Car), 125.08 (d, J = 4.8 Hz, 6-Car), 122.92 (d, J = 13.8 Hz, 1-Car), 117.47 (d, J = 24.6 Hz, 3-Car), 115.47 (d, J = 9.0 Hz, 5-Cth).

4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολο-2-υλ)ανιλίνη (47)



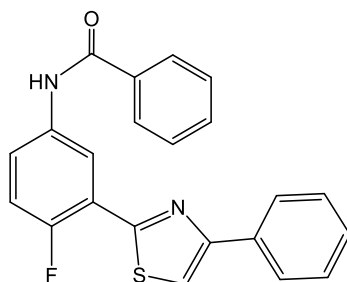
Το 2-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-4-φαινυλοθειαζόλιο (**46**) (650 mg, 2.16 mmol) διαλύεται υπό ψύξη σε π.ΗCl (11 mL). Στη συνέχεια προστίθεται το SnCl_2 (2.1 g, 9.31 mmol) και το εναιώρημα που προκύπτει θερμαίνεται στους 55°C για 1h. Ακολούθως, το μείγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε παγόνερο, αλκαλοποιείται με NH_3 έως pH 11-12 και γίνεται εκχύλιση με EtOAc. Η οργανική στιβάδα ξηραίνεται υπεράνω MgSO_4 και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Λαμβάνονται 560 mg προϊόντος (απόδοση 96 %).

Υποκίτρινο στερεό. Μ.ρ.: 84-85°C

Μ.ρ.(υδροχλωρικού άλατος): 242-243°C

^1H NMR (υδροχλωρικού άλατος) (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 1H, 5-Hth), 8.33 (dd, J = 6.4, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.09 – 8.04 (m, 2H, 2',6'-Har), 7.58 – 7.45 (m, 4H, 3',5'-Har, 3, 4-Har), 7.40 (ddd, J = 6.4, 3.8, 1.0 Hz, 1H, 4'-Har), 3.77 (br.s, NH_3 , $\text{H}_2\text{O}_{\text{DMSO}}$). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 158.23 (d, J = 5.3 Hz, 2-Cth), 157.43 (d, J = 249.2 Hz, 2-Car), 154.29 (4-Cth), 133.64 (5-Car), 131.27 (1'-Car), 128.94 (3',5'-Car), 128.50 (4'-Car), 126.19 (2',6'-Car), 125.27 (d, J = 9.0 Hz, 4-Car), 121.53 (6-Car), 121.33 (d, J = 13.2 Hz, 1-Car), 117.85 (d, J = 23.6 Hz, 3-Car), 116.83 (d, J = 8.8 Hz, 5-Cth).

N-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]βενζαμίδιο (48)



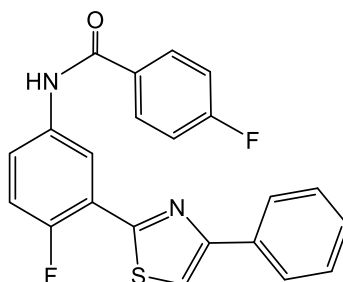
Χρησιμοποιείται η Α μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **47** (170 mg, 0.629 mmol) με προσθήκη βεζοϋλοχλωριδίου (0.15 mL, 177 mg, 1.26 mmol). Λαμβάνονται 430mg g στερεού που

καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης 20 έως 80% EtOAc σε εξάνιο και στη συνέχεια EtOAc και λαμβάνονται 210 mg προϊόντος (απόδοση 89 %).

Υποκίτρινο ινώδες στερεό. M.p.: 218-219°C (EtOAc-Hex)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H, NH), 8.80 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.34 (s, 1H, 5-Hth), 8.12 – 8.07 (m, 2H, 2', 6'-Har), 8.06 – 7.99 (m, 3H, 2'', 6''-Har, 4-Har), 7.66 – 7.37 (m, 7H, 3-Har, 3', 4', 5'-Har, 3'', 4'', 5''-Har). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.72 (C=O), 159.17 (d, J = 5.5 Hz, 2-Cth), 155.52 (d, J = 247.6 Hz, 2-Car), 154.16 (4-Cth), 136.17 (5-Car), 134.59 (1'-Car), 133.79 (1'-Car), 131.81 (4''-Car), 128.90 (3', 5'-Car), 128.47 (3'', 5''-Car), 128.42 (4'-Car), 127.75 (2'', 6''-Car), 126.21 (2', 6'-Car), 123.58 (d, J = 7.7 Hz, 4-Car), 120.44 (d, J = 12.7 Hz, 1-Car), 119.71 (6-Car), 116.59 (d, J = 23.1 Hz, 3-Car), 116.22 (d, J = 9.2 Hz, 5-Cth).

4-φθορο-*N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]βενζαμίδιο (49)

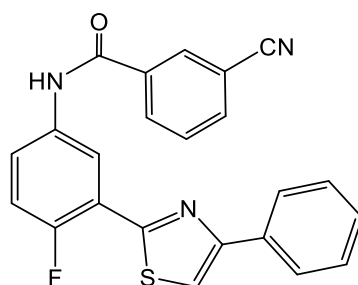


Χρησιμοποιείται η **A** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **47** (190 mg, 0.703 mmol) με προσθήκη 4-φθοροβεζοϋλοχλωριδίου (0.17 mL, 223 mg, 1.41 mmol). Η εκχύλιση πραγματοποιείται με EtOAc. Λαμβάνονται 400 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης αρχικά μείγμα 20 έως 80% EtOAc σε εξάνιο και τέλος μόνο EtOAc και λαμβάνονται 220 mg προϊόντος (απόδοση 80 %).

Υποκίτρινο στερεό. M.p.: 216-217°C (EtOAc-Hex).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H, NH), 8.78 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.33 (s, 1H, 5-Hth), 8.15 – 8.07 (m, 4H, 2', 6' Har, 2'', 6''- Har), 8.02 (ddd, J = 9.0, 4.6, 2.8 Hz, 1H, 4-Har), 7.53 – 7.43 (m, 3H, 3', 5'-Har, 3-Har), 7.43 – 7.36 (m, 3H, 3'', 5''- Har, 4'- Har). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.60 (C=O), 164.22 (d, J = 249.2 Hz, 4''-Car), 159.15 (d, J = 5.0 Hz, 2-Cth), 155.56 (d, J = 247.6 Hz, 2-Car), 154.17 (4-Cth), 136.08 (5-Car), 133.79 (1'-Car), 131.02 (d, J = 2.3 Hz, 1''-Car), 130.53 (d, J = 9.1 Hz, 2'', 6''- Car), 128.90 (3', 5'- Car), 128.41 (4'-Car), 126.21 (2', 6'- Car), 123.60 (d, J = 8.3 Hz, 4-Car), 120.45 (d, J = 12.6 Hz, 1-Car), 119.74 (6-Car), 116.61 (d, J = 22.9 Hz, 3-Car), 116.23 (d, J = 8.8 Hz, 5-Cth), 115.42 (d, J = 21.9 Hz, 3'', 5''-Car).

3-κυανο-*N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]βενζαμίδιο (50)

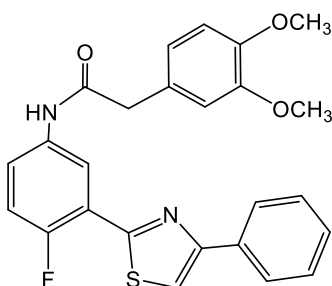


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **47** (185 mg, 0.684 mmol) με προσθήκη 3-κυανοβενζοϊκού οξέος (121 mg, 0.821 mmol). Λαμβάνονται 400 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 20 έως 60% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 160 mg προϊόντος (απόδοση 59 %).

Υπόλευκο στερεό. M.p.: 220-221°C (EtOH-Et₂O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H, NH), 8.78 (dd, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.47 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, 2''-Har), 8.35 (s, 1H, 5-Hth), 8.33 – 8.29 (m, 1H, 6''-Har), 8.10 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 3H, 2', 6'- Har, 4''-Har), 8.04 (ddd, *J* = 8.9, 4.5, 2.8 Hz, 1H, 4'-Har), 7.78 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, 5''-Har), 7.54 – 7.45 (m, 3H, 3', 4', 5'- Har), 7.43 – 7.38 (m, 1H, 3-Har). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 163.80 (C=O), 159.03 (d, *J* = 5.1 Hz, 2-Cth), 155.68 (d, *J* = 247.9 Hz, 2-Car), 154.17 (4-Cth), 135.77 (5-Car), 135.59 (1''-Car), 135.18 (4''-Car), 133.76 (1'-Car), 132.61 (6''-Car), 131.38 (2''-Car), 129.89 (5''-Car), 128.88 (3', 5'- Car), 128.41 (4'-Car), 126.19 (2', 6'- Car), 123.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 4-Car), 120.52 (d, *J* = 12.6 Hz, 1-Car), 119.71 (6-Car), 118.32 (3''-Car), 116.71 (d, *J* = 23.0 Hz, 3-Car), 116.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 5-Cth), 111.57 (CN).

2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-*N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλ]ακεταμίδιο (51)

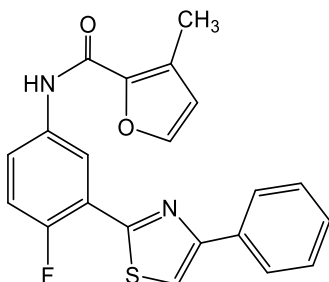


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **47** (185 mg, 0.684 mmol) με προσθήκη 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)οξικού οξέος (161 mg, 0.821 mmol). Λαμβάνονται 470 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM και στη συνέχεια μείγμα 2 έως 6% MeOH σε DCM απ' όπου λαμβάνονται 370 mg καφέ αφρώδους στερεού στο οποίο γίνεται κατεργασία με Et₂O και προκύπτουν 210 mg προϊόντος (απόδοση 68 %).

Καφέ κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 203-204°C (EtOH)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (dd, $J = 6.2, 2.6$ Hz, 1H, 6-Har), 7.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2', 6'-Har), 7.90 – 7.83 (m, 1H, 4-Har), 7.60 (s, 1H, 5-Hth), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, 3', 5'-Har), 7.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, 4'-Har), 7.24 (s, 1H, NH), 7.21 – 7.13 (m, 1H, 3-Har), 6.96 – 6.88 (m, 2H, 5'', 6''-Har), 6.86 (s, 1H, 2''-Har), 3.92 (s, 6H, 2x OCH_3), 3.73 (s, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.75 (C=O), 159.81 (d, $J = 5.4$ Hz, 2-Cth), 156.80 (d, $J = 249.5$ Hz, 2-Car), 155.37 (4-Cth), 149.72 (3'', 4''-Car), 148.87 (1''-Car), 134.39 (5-Car), 128.94 (3', 5'-Car), 128.46 (4'-Car), 126.65 (2', 6'-Car), 126.58 (1'-Car), 123.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 4-Car), 121.99 (6''-Car), 121.69 (d, $J = 12.7$ Hz, 1-Car), 119.66 (6-Car), 116.76 (d, $J = 23.1$ Hz, 3-Car), 114.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 5-Cth), 112.65 (2''-Car), 111.95 (5''-Car), 56.12 (OCH_3), 44.56 (CH_2).

***N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμίδιο (52)**

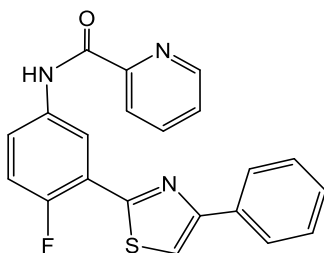


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **47** (185 mg, 0.684 mmol) με προσθήκη 3-μεθυλο-2-φουροϊκού οξέος (104 mg, 0.821 mmol). Λαμβάνονται 310 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM από την οποία λαμβάνονται 220 mg προϊόντος (απόδοση 85 %).

Λευκό ινώδες στερεό. M.p.: 169-170°C (EtOAc-Hex)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H, NH), 8.79 (dd, $J = 6.8, 2.7$ Hz, 1H, 6-Har), 8.32 (s, 1H, 5-Hth), 8.12 – 8.07 (m, 2H, 2', 6'-Har), 7.99 (ddd, $J = 9.0, 4.6, 2.8$ Hz, 1H, 4-Har), 7.82 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 5-Hf), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, 3', 5'-Har), 7.45 – 7.37 (m, 2H, 4'-Har, 3-Har), 6.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 4-Hf), 2.37 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 159.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 2-Cth), 157.62 (C=O), 155.50 (d, $J = 247.2$ Hz, 2-Car), 154.18 (4-Cth), 143.85 (5-Cf), 141.67 (2-Cf), 135.67 (5-Car), 133.83 (1'-Car), 128.90 (3', 5'-Car), 128.41 (4'-Car), 128.23 (3-Cf), 126.23 (2', 6'-Car), 123.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 4-Car), 120.42 (d, $J = 12.4$ Hz, 1-Car), 119.88 (6-Car), 116.48 (d, $J = 22.8$ Hz, 3-Car), 116.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 5-Cth), 115.79 (4-Cf), 11.14 (CH_3).

***N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]-2-πυριдиноκαρβοξαμίδιο (53)**

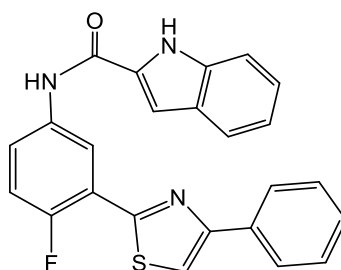


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **47** (120 mg, 0.444 mmol) με προσθήκη 2-πικολινικού οξέος (66 mg, 0.533 mmol). Λαμβάνονται 310 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM και λαμβάνονται 160 mg προϊόντος (απόδοση 78 %).

Ροζ ινώδες στερεό. M.p.: 179-180°C (EtOH-Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H, NH), 9.02 (dd, *J* = 6.8, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.78 (ddd, *J* = 4.7, 1.6, 0.9 Hz, 1H, 6-Hpy), 8.34 (s, 1H, 5-Hth), 8.23 – 8.19 (m, 1H, 3-Hpy), 8.14 – 8.07 (m, 4H, 4-Har, 4-Hpy, 2', 6'-Har), 7.70 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H, 5-Hpy), 7.54 – 7.43 (m, 3H, 3', 5'-Har, 3-Har), 7.43 – 7.38 (m, 1H, 4'-Har). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 162.90 (C=O), 159.16 (d, *J* = 5.3 Hz, 2-Cth), 155.67 (d, *J* = 247.6 Hz, 2-Car), 154.16 (4-Cth), 149.79 (2-Cpy), 148.50 (6-Cpy), 138.17 (4-Cpy), 135.48 (5-Car), 133.81 (1'-Car), 128.89 (3', 5'-Car), 128.39 (4'-Car), 127.08 (5-Cpy), 126.22 (2', 6'-Car), 123.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 4-Car), 122.59 (3-Cpy), 120.47 (d, *J* = 12.4 Hz, 1-Car), 119.93 (6-Car), 116.59 (d, *J* = 22.9 Hz, 3-Car), 116.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 5-Cth).

***N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαμίδιο (**54**)**

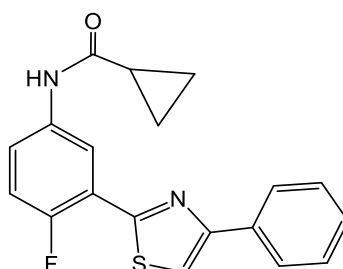


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **47** (160 mg, 0.592 mmol) με προσθήκη 2-ινδολοκαρβοξυλικού οξέος (114 mg, 0.71 mmol). Λαμβάνονται 370 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM και λαμβάνονται 160 mg προϊόντος (απόδοση 65 %).

Υπόλευκο κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 237-238°C (EtOAc-Hex)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H, NH-indole), 10.51 (s, 1H, NH-amide), 8.87 (dd, *J* = 6.8, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.35 (s, 1H, 5-Hth), 8.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2', 6'-Har), 8.06 (ddd, *J* = 8.9, 4.5, 2.9 Hz, 1H, 4-Har), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 4-Hind), 7.56– 7.45 (m, 5H, 3', 4', 5'-Har, 3, 7-Hind), 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, 3-Har), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 6-Hind), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 5-Hind). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 159.94 (C=O), 159.18 (d, *J* = 5.3 Hz, 2-Cth), 155.45 (d, *J* = 247.7 Hz, 2-Car), 154.15 (4-Cth), 136.95 (7a-Cind), 136.03 (5-Car), 133.81 (1'-Car), 131.18 (2-Cind), 128.92 (4'-Car), 128.44 (3', 5'-Car), 127.07 (3a-Cind), 126.19 (2', 6'-Car), 123.97 (6-Cind), 123.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 4-Car), 121.87 (4-Cind), 120.50 (d, *J* = 12.4 Hz, 1-Car), 120.02 (5-Cind), 119.29 (6-Car), 116.71 (d, *J* = 22.6 Hz, 3-Car), 116.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 5-Cth), 112.45 (7-Cind), 104.17 (3-Cind).

N-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]κυκλοπροπανοκαρβοξαμίδιο (55)

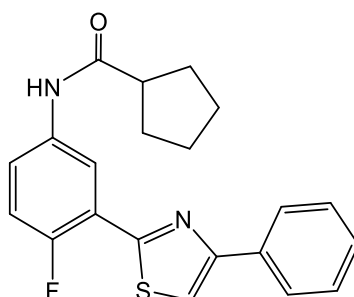


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **47** (190 mg, 0.703 mmol) με προσθήκη κυκλοπροπανοκαρβοξυλικού οξέος (73 mg, 0.07 mL, 0.843 mmol). Λαμβάνονται 460 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM και στη συνέχεια μείγμα 2% MeOH σε DCM και λαμβάνονται 180 mg προϊόντος (απόδοση 76 %).

Λευκό ινώδες στερεό. M.p.: 211-212°C (EtOH-Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (dd, *J* = 6.0, 2.3 Hz, 1H, 6-Har), 8.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2',6'-Har), 7.91 (s, 1H, 4-Har), 7.61 (s, 1H, 5-Hth), 7.55 (s, 1H, NH), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3',5'-Har), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, 4'-Har), 7.16 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, 3-Har), 1.56 – 1.48 (m, 1H, 1-Hcp), 1.15 – 1.09 (m, 2H, 2,3-Hcpeq), 0.88 (td, *J* = 7.1, 4.1 Hz, 2H, 2,3-Hcpax). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.13 (C=O), 159.83 (2-Cth), 156.56 (d, *J* = 256.1 Hz, 2-Car), 155.29 (s, 4-Cth), 134.87 (5-Car), 134.48 (1'-Car), 128.92 (3',5'-Car), 128.41 (4'Car), 126.65 (2',6'-Car), 123.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 4-Car), 121.67 (d, *J* = 10.8 Hz, 1-Car), 119.31 (6-Car), 116.76 (d, *J* = 23.7 Hz, 3-Car), 114.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 5-Cth), 15.87 (1-Ccp), 8.25 (2,3-Ccp).

N-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]κυκλοπεντανοκαρβοξαμίδιο (56)



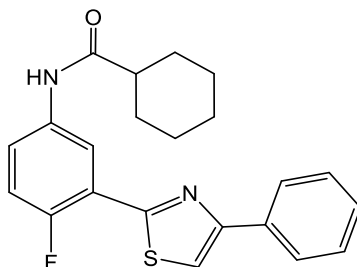
Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **47** (190 mg, 0.703 mmol) με προσθήκη κυκλοπεντανοκαρβοξυλικού οξέος (0.09 mL, 96 mg, 0.843 mmol). Λαμβάνονται 430 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM και λαμβάνονται 240 mg προϊόντος (απόδοση 92 %).

Λευκό ινώδες στερεό. M.p.: 199-200°C (EtOAc-Hex)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (dd, *J* = 6.3, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.02 – 7.94 (m, 3H, 2', 6'-Har, 4-Har), 7.61 (s, 1H, 5-Hth), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-, 5'-Har), 7.39 – 7.30 (m, 2H, 4'-Har, NH), 7.17 (dd, *J* = 10.4, 9.1 Hz, 1H, 3-Har), 2.71 (p, *J* = 8.1 Hz, 1H, 1-Hcp), 2.06 – 1.87 (m, 4H, 2,5-Hcp), 1.86 – 1.75 (m,

2H, 3,4-Hcp_{eq}), 1.71 – 1.59 (m, 2H, 3,4-Hcp_{ax}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.80 (C=O), 159.91 (d, *J* = 5.3 Hz, 2-Cth), 156.57 (d, *J* = 249.9 Hz), 155.30 (4-Cth), 134.93 (5-Car), 134.47 (1'-Car), 128.93 (3', 5'-Car), 128.43 (4'-Car), 126.66 (2', 6'-Car), 122.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 4-Car), 121.64 (d, *J* = 12.7 Hz, 1-Car), 119.28 (6-Car), 116.76 (d, *J* = 23.0 Hz, 3-Car), 114.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 5-Cth), 46.99 (1-Ccp), 30.67 (2, 5-Ccp), 26.17 (3,4-Ccp).

N-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]κυκλοεξανοκαρβοξαμίδιο (57)

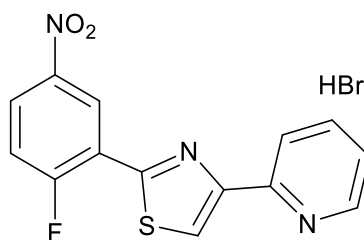


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **47** (190 mg, 0.703 mmol) με προσθήκη κυκλοεξανοκαρβοξυλικού οξέος (108 mg, 0.843 mmol). Λαμβάνονται 330 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 20% EtOAc σε εξάνιο και παραλαμβάνονται 220 mg προϊόντος (απόδοση 82 %).

Υπόλευκο στερεό. M.p.: 205-206°C (EtOAc-Hex)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (dd, *J* = 6.3, 2.8 Hz, 1H, 6-Har), 8.03 – 7.98 (m, 2H, 2', 6'-Har), 7.96 (ddd, *J* = 8.8, 4.3, 3.1 Hz, 1H, 4-Har), 7.61 (s, 1H, 5-Hth), 7.46 (dd, *J* = 10.4, 4.6 Hz, 2H, 3', 5'-Har), 7.39 – 7.33 (m, 2H, 4'-Har, NH), 7.16 (dd, *J* = 10.4, 9.1 Hz, 1H, 3-Har), 2.26 (tt, *J* = 11.7, 3.3 Hz, 1H, 1-Hch), 1.99 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H, 2, 6 -Hch_{eq}), 1.86 (dd, *J* = 10.6, 4.6 Hz, 2H, 3, 5 -Hch_{eq}), 1.72 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H, 4-Hch_{eq}), 1.65 – 1.51 (m, 2H, 2, 6 -Hch_{ax}), 1.40 – 1.21 (m, 3H, 3, 4, 5 -Hch_{ax}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.58 (C=O), 159.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 2-Cth), 156.58 (d, *J* = 249.7 Hz, 2-Car), 155.27 (4-Cth), 134.85 (5-Car), 134.45 (1'-Car), 128.91 (3', 5'-Car), 128.42 (4'-Car), 126.65 (2', 6'-Car), 123.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 4-Car), 121.61 (d, *J* = 13.2 Hz, 1-Car), 119.38 (6-Car), 116.73 (d, *J* = 22.9 Hz, 3-Car), 114.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 5-Cth), 46.64 (1-Cch), 29.81 (2, 6-Cch), 25.81 (3, 5-Cch).

Υδροβρωμικό άλας του 2-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολίου (59)



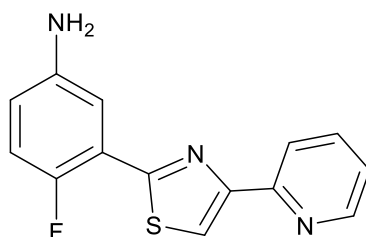
Σε αναδευόμενο διάλυμα 2-φθορο-5-νιτροβενζοθειαμιδίου (**45**) (1.93 g, 9.64 mmol) σε EtOH (60 mL) προστίθεται υδροβρωμική 2-(βρωμοακετυλο)πυριδίνη (**58**) (2.71 g, 9.64 mmol) και το μείγμα

θερμαίνεται reflux για 2 h. Στη συνέχεια, αφήνεται να φτάσει σε θ.δ., το ίζημα διηθείται και εκπλένεται με ψυχρή EtOH. Λαμβάνονται 3.18 g προϊόντος (απόδοση 86 %).

Υπόλευκο κρυσταλλικό στερεό. Μ.ρ. (υδροβρωμικού άλατος): 276-277°C (dec) (MeOH-Et₂O)

¹H NMR (υδροβρωμικού άλατος) (600 MHz, DMSO) δ 9.19 (dd, *J* = 6.2, 2.9 Hz, 1H, 6-Har), 8.97 (s, 1H, 5-Hth), 8.82 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, 6-Hpy), 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 3-Hpy), 8.46 – 8.38 (m, 2H, 4-Hpy, 4-Har), 8.05 (br.s, NH⁺), 7.83 – 7.80 (m, 1H, 5-Hpy), 7.80 – 7.75 (m, 1H, 3-Har). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 162.35 (d, *J* = 260.3 Hz, 2-Car), 158.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 2-Cth), 149.00 (4-Cth), 146.81 (2-Cpy), 145.17 (6-Cpy), 144.56 (5-Car), 143.20 (4-Cpy), 127.39 (d, *J* = 11.1 Hz, 4-Car), 125.18 (5-Cpy), 124.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 5-Cth), 123.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 6-Har), 123.04 (3-Cpy), 121.04 (d, *J* = 14.0 Hz, 1-Car), 118.41 (d, *J* = 24.6 Hz, 3-Car).

4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλ]ανιλίνη (60)

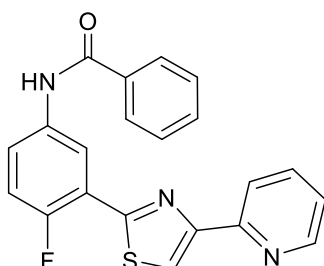


Σε αναδευόμενο διάλυμα υδροβρωμικού 2-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-4-(πυριδιν-2-υλ)θειαζολίου (**59**) (640 mg, 1.67 mmol) σε ακετόνη (30 mL) προστίθεται υπό ψύξη SnCl₂·2H₂O (3.25 g, 14.4 mmol) και conc. HCl (1 mL). Το διάλυμα που προκύπτει θερμαίνεται στους 55 °C για 3 h. Ακολούθως, το μείγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε παγόνερο, αλκαλοποιείται με NH₃ και διηθείται. Το ίζημα εκπλένεται με νερό και EtOAc και το διήθημα εκχυλίζεται με EtOAc. Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται υπεράνω Na₂SO₄, ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και λαμβάνονται 420 mg υποκίτρινου στερεού, χαμηλού σημείου τήξης (απόδοση 93 %).

Μ.ρ. (υδροχλωρικού άλατος): >290°C (dec)

¹H NMR (υδροχλωρικού άλατος) (600 MHz, DMSO) δ 8.76 (s, 1H, 5-Hth), 8.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, 6-Hpy), 8.39 – 8.36 (m, 1H, 6-Har), 8.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 3-Hpy), 8.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.59 (dd, *J* = 6.4, 5.6 Hz, 1H, 5-Hpy), 7.58 – 7.55 (m, 2Hm 4-Har, 3-Har), 6.25 (br.s, NH₃⁺, NH⁺py). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 159.18 (d, *J* = 4.5 Hz, 2-Cth), 157.70 (d, *J* = 250.2 Hz, 2-Car), 151.75 (4-Cth), 149.31 (2-Cpy), 147.41 (6-Cpy), 140.28 (s, *J* = 21.8 Hz, 4-Cpy), 130.65 (5-Car), 126.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 4-Car), 124.25 (5-Cpy), 122.27 (d, *J* = 5.8 Hz, 5-Cth), 122.09 (6-Car), 121.77 (3-Cpy), 121.00 (d, *J* = 13.5 Hz, 1-Car), 117.85 (d, *J* = 23.6 Hz, 3-Car).

***N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}βενζαμίδιο (61)**

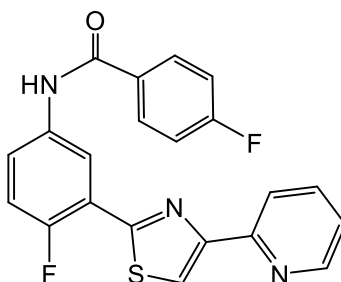


Χρησιμοποιείται η **A** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **60** (120 mg, 0.442 mmol) με προσθήκη βεζοϋλοχλωριδίου (0.10 mL, 124 mg, 0.885 mmol). Λαμβάνονται 250 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM και στη συνέχεια μείγμα 2% MeOH σε DCM από την οποία λαμβάνονται 140 mg προϊόντος (απόδοση 84 %).

Υπόλευκο κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 250-251°C (dec) (EtOAc-Hex)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H, NH), 8.82 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.70 – 8.64 (m, 1H, 6-Hpy), 8.48 (s, 1H, 5-Hth), 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 3-Hpy), 8.06 – 8.00 (m, 3H, 4-Har, 2',6'-Har), 7.97 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.65 – 7.53 (m, 3H, 3',4', 5'-Har), 7.47 (dd, J = 11.0, 9.0 Hz, 1H, 3-Har), 7.41 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H, 5-Hpy). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.69 (C=O), 159.68 (d, J = 5.4 Hz, 2-Cth), 155.54 (d, J = 247.1 Hz, 2-Car), 154.37 (4-Cth), 151.69 (2-Cpy), 149.71 (6-Cpy), 137.46 (4-Cpy), 136.17 (5-Car), 134.57 (1'-Car), 131.79 (4'-Car), 128.45 (3',5'-Car), 127.74 (2',6'-Car), 123.72 (d, J = 8.0 Hz, 4-Car), 123.42 (5-Cpy), 120.70 (3-Cpy), 119.68 (d, J = 8.0 Hz, 6-Car, 5-Cth, 1-Car), 116.61 (d, J = 22.6 Hz, 3-Car).

4-φθορο-*N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}βενζαμίδιο (62)



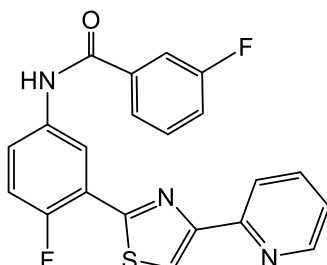
Χρησιμοποιείται η **A** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **60** (140 mg, 0.703 mmol) με προσθήκη 4-φθόροβεζοϋλοχλωριδίου (0.12 mL, 164 mg, 1.03 mmol). Το μείγμα παρουσιάζει δυσδιαλυτότητα και δεν πραγματοποιείται εκχύλιση. Το ίζημα διηθείται και μετά από κατεργασία με EtOH λαμβάνονται 110 mg προϊόντος (απόδοση 54 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 257-258°C (EtOH) (dec)

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H, NH), 8.79 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.70 – 8.65 (m, 1H, 6-Hpy), 8.47 (s, 1H, 5-Hth), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 3-Hpy), 8.12 – 8.08 (m, 2H, 2',6'-Har), 8.00 (ddd, J = 8.7, 4.3, 2.9 Hz, 1H, 4-Har), 7.97 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.46 (dd, J = 10.7, 9.2 Hz, 1H, 3-Har), 7.43 – 7.36 (m, 2H, 3',5'-Har). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 164.52 (C=O), 164.16 (d, J = 249.8 Hz, 4'-

Car), 159.62 (d, $J = 5.4$ Hz, 2-Cth), 155.54 (d, $J = 247.3$ Hz, 2-Car), 154.37 (4-Cth), 151.67 (2-Cpy), 149.65 (6-Cpy), 137.36 (4-Cpy), 136.01 (5-Car), 130.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1'-Car), 130.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 2',6'-Car), 123.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 4-Car), 123.34 (5-Cpy), 120.64 (3-Cpy), 120.32 (d, $J = 12.5$ Hz, 1-Car), 119.77 (6-Car), 119.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 5-Cth), 116.54 (d, $J = 22.9$ Hz, 3-Car), 115.33 (d, $J = 21.9$ Hz, 3',5'-Car).

3-φθορο-*N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}βενζαμίδιο (63)

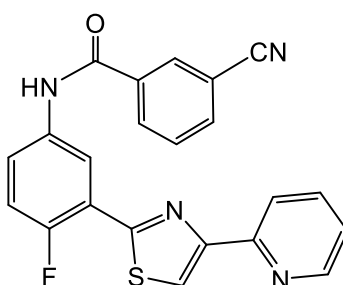


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **60** (140 mg, 0.516 mmol) με προσθήκη 3-φθοροβενζοϊκού οξέος (87 mg, 0.619 mmol). Λαμβάνονται 360 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης με 40% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 160 mg προϊόντος (απόδοση 79 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 237-238°C (EtOAc-Hex) (dec)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.59 (s, 1H, NH), 8.80 (dd, $J = 6.7, 2.7$ Hz, 1H, 6-Har), 8.68 – 8.65 (m, 1H, 6-Hpy), 8.48 (s, 1H, 5-Hth), 8.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 3-Hpy), 8.04 – 7.94 (m, 2H, 4-Har, 4-Hpy), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 6'-Har), 7.86 – 7.82 (m, 1H, 2'-Har), 7.62 (td, $J = 8.0, 5.9$ Hz, 1H, 5'-Har), 7.52 – 7.44 (m, 2H, 3-Har, 4'-Har), 7.41 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.1$ Hz, 1H, 5-Hpy). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.27 (C=O), 161.96 (d, $J = 244.5$ Hz, 3'-Car), 159.60 (d, $J = 5.5$ Hz, 2-Cth), 155.65 (d, $J = 248.0$ Hz, 2-Car), 154.38 (4-Cth), 151.68 (2-Cpy), 149.72 (6-Cpy), 137.44 (4-Cpy), 136.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 1'-Car), 135.89 (5-Car), 130.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 5'-Car), 123.97 (6'-Car), 123.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 4-Car), 123.42 (5-Cpy), 120.68 (3-Cpy), 120.37 (d, $J = 12.5$ Hz, 1-Car), 119.73 (d, $J = 10.5$ Hz, 5-Cth, 6-Car), 118.70 (d, $J = 21.2$ Hz, 4'-Car), 116.67 (d, $J = 22.8$ Hz, 3-Car), 114.58 (d, $J = 23.0$ Hz, 2'-Car).

3-κυανο-*N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}βενζαμίδιο (64)



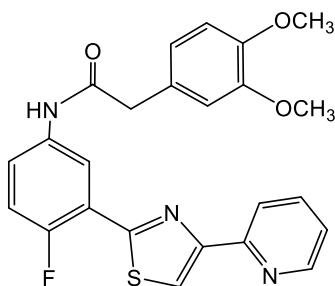
Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **60** (140 mg, 0.516 mmol) με προσθήκη 3-κυανοβενζοϊκού οξέος (91 mg, 0.619 mmol). Λαμβάνονται 380 mg στερεού που

καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 30 έως 50% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 130 mg προϊόντος (απόδοση 63 %).

M.p.: 235-236°C (EtOH-Hex) (dec)

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.67 (s, 1H, NH), 8.78 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.69 – 8.64 (m, 1H, 6-Hpy), 8.47 (s, 2H, 5-Hth, 2'-Har), 8.35 – 8.29 (m, 1H, 6'-Har), 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 3-Hpy), 8.11 – 8.07 (m, 1H, 4'-Har), 8.02 (ddd, J = 8.8, 4.4, 2.9 Hz, 1H, 4-Har), 7.97 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H, 5'-Har), 7.48 (dd, J = 10.8, 9.1 Hz, 1H, 3'-Har), 7.41 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.0 Hz, 1H, 5-Hpy). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 163.71 (C=O), 159.51 (d, J = 5.2 Hz, 2-Cth), 155.67 (d, J = 247.8 Hz, 2-Car), 154.38 (4-Cth), 151.64 (2-Cpy), 149.65 (6-Cpy), 137.35 (4-Cpy), 135.72 (5-Car), 135.52 (1'-Car), 135.08 (4'-Car), 132.51 (6'-Car), 131.29 (2'-Car), 129.82 (5'-Car), 123.66 (d, J = 8.3 Hz, 4-Car), 123.34 (5-Cpy), 120.62 (3-Cpy), 120.39 (d, J = 12.8 Hz, 1-Car), 119.75 (6-Car), 119.65 (d, J = 8.5 Hz, 5-Cth), 118.23 (3'-Car), 116.65 (d, J = 22.8 Hz, 3-Car), 111.54 (CN).

2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-*N*-(4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλ)ακεταμίδιο (65)

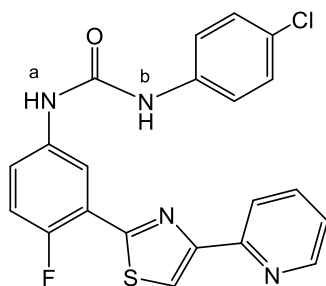


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **60** (140 mg, 0.516 mmol) με προσθήκη 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)οξικού οξέος (121 mg, 0.619mmol). Λαμβάνονται 380 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης DCM και στη συνέχεια μείγμα 1 έως 3% MeOH σε DCM. Προκύπτουν 300 mg λευκού αφρώδους προϊόντος στο οποίο γίνεται κατεργασία με Et₂O και λαμβάνονται 175 mg κρυσταλλικού στερεού. (απόδοση 75 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 217-219°C (EtOH) (dec)

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H, NH), 8.66 (d, J = 4.3 Hz, 1H, 6-Hpy), 8.62 (dd, J = 6.6, 2.6 Hz, 1H, 6-Har), 8.45 (s, 1H, 5-Hth), 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 3-Hpy), 7.97 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.81 (ddd, J = 8.6, 4.2, 2.9 Hz, 1H, 4-Har), 7.43 – 7.37 (m, 2H, 3-Har, 5-Hpy), 6.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 2'-Har), 6.89 (dt, J = 8.2, 4.9 Hz, 2H, 5',6'-Har), 3.76 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.73 (s, 3H, 3'-OCH₃), 3.60 (s, 2H, CH₂). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 169.54 (C=O), 159.60 (d, J = 5.3 Hz, 2-Cth), 155.15 (d, J = 245.3 Hz, 2-Car), 154.33 (4-Cth), 151.63 (2-Cpy), 149.64 (6-Cpy), 148.57 (4'-Car), 147.69 (3'-Car), 137.38 (4-Cpy), 136.21 (5-Car), 128.11 (1'-Car), 123.32 (5-Cpy), 122.37 (d, J = 8.0 Hz, 4-Car), 121.15 (6'-Car), 120.58 (3-Cpy), 120.31 (d, J = 12.5 Hz, 1-Car), 119.59 (d, J = 8.5 Hz, 5-Cth), 118.22 (6-Car), 116.63 (d, J = 22.8 Hz, 3-Car), 113.19 (2'-Car), 111.95 (5'Car), 55.55 (3'-OCH₃), 55.48 (4'-OCH₃), 42.81 (CH₂).

1-(4-χλωροφαινυλο)-3-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλ}ουρία (66)

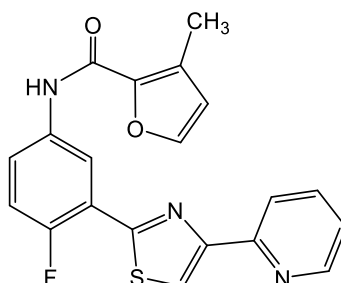


Σε αναδευόμενο διάλυμα 4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλ]ανιλίνης **60** (140 mg, 0.516 mmol) σε άνυδρο CHCl_3 (10 mL) προστίθεται ο 4-χλωροφαινυλο ισοκυανικός εστέρας (79 mg, 0.516 mmol). Το διάλυμα θερμαίνεται reflux για 16 h υπό ατμόσφαιρα αργού. Στη συνέχεια, αφήνεται να φτάσει σε θ.δ., το ίζημα διηθείται και λαμβάνονται 230 mg προϊόντος. Ακολουθεί ανακρυστάλλωση με EtOH και λαμβάνονται 140 mg (απόδοση 64 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 254-255°C (EtOH) (dec)

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.01 (s, 1H, NH_a), 8.83 (s, 1H, NH_b), 8.67 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, 6-Hpy), 8.49 – 8.44 (m, 2H, 6-Har, 5-Hth), 8.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 3-Hpy), 7.97 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, 4-Hpy), 7.62 (ddd, $J = 8.7, 4.2, 3.0$ Hz, 1H, 4-Har), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2',6'-Har), 7.44 – 7.37 (m, 2H, 3-Har, 5-Hpy), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 3',5'-Har). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 159.74 (d, $J = 4.7$ Hz, 2-Cth), 154.68 (d, $J = 245.9$ Hz, 2-Car), 154.34 (4-Cth), 152.51 (C=O), 151.66 (2-Cpy), 149.64 (6-Cpy), 138.51 (1'-Car), 137.38 (4-Cpy), 136.48 (5-Car), 128.56 (3',5'-Car), 125.52 (4'-Car), 123.32 (5-Cpy), 121.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 4-Car), 120.57 (3-Cpy), 120.34 (d, $J = 12.6$ Hz, 1-Car), 119.96 (2',6'-Car), 119.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 5-Cth), 117.46 (6-Car), 116.66 (d, $J = 22.5$ Hz, 3-Car).

N-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμίδιο (67)

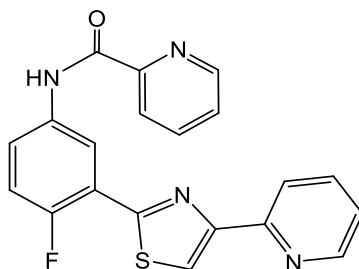


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **60** (140 mg, 0.516 mmol) με προσθήκη 3-μεθυλο-2-φουροϊκού οξέος (78 mg, 0.619 mmol). Λαμβάνονται 380 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 30% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 170 mg προϊόντος (απόδοση 87 %).

Υπόλευκο ινώδες στερεό. M.p.: 176-177°C (EtOAc-Hex)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (ddd, $J = 4.7, 1.6, 0.8$ Hz, 1H, 6-Hpy), 8.40 (dd, $J = 6.3, 2.8$ Hz, 1H, 6-Har), 8.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 3-Hpy), 8.22 (s, 1H, 5-Hth), 8.19 (s, 1H, NH), 8.02 (ddd, $J = 8.9, 4.4, 2.9$ Hz, 1H, 4-Har), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, 4-Hpy), 7.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, 5-Hf), 7.27 – 7.24 (m, 1H, 5-Hpy), 7.21 (dd, $J = 10.4, 9.0$ Hz, 1H, 3-Har), 6.41 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 4-Hf), 2.47 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 160.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 2-Cth), 157.61 (C=O), 156.78 (d, $J = 251.3$ Hz, 2-Car), 155.26 (4-Cth), 152.73 (2-Cpy), 149.65 (6-Cpy), 142.85 (5-Cf), 141.97 (2-Cf), 137.10 (4-Cpy), 134.47 (5-Car), 129.48 (3-Cf), 123.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 4-Car, 5-Cpy), 121.80 (d, $J = 13.0$ Hz, 1-Car), 121.57 (3-Cpy), 119.71 (6-Car), 118.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 5-Cth), 116.87 (d, $J = 23.1$ Hz, 3-Car), 116.13 (4-Cf), 11.42 (CH_3).

***N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}-2-πυριδινοκαρβοξαμίδιο (68)**

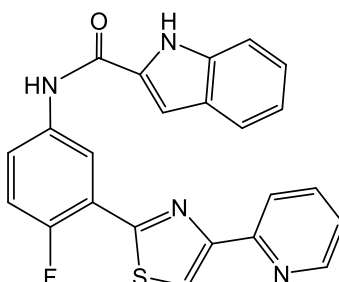


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **60** (140 mg, 0.516 mmol) με προσθήκη 2-πυριδινικού οξέος (76 mg, 0.619 mmol). Λαμβάνονται 350 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 50% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 160 mg προϊόντος (απόδοση 83 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό M.p.: 195-196°C (EtOAc)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 10.20 (s, 1H, NH), 8.70 – 8.66 (m, 2H, 6-Hpy, 6'-Hpy), 8.63 (dd, $J = 6.3, 2.7$ Hz, 1H, 6-Har), 8.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, 3-Hpy, 3'-Hpy), 8.25 (s, 1H, 5-Hth), 8.14 (ddd, $J = 8.8, 4.3, 2.9$ Hz, 1H, 4-Har), 7.95 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, 4'-Hpy), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, 4-Hpy), 7.53 (ddd, $J = 7.5, 4.7, 0.9$ Hz, 1H, 5'-Hpy), 7.31 – 7.27 (m, 2H, 3-Har, 5-Hpy). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 162.30 (C=O), 160.20 (d, $J = 5.5$ Hz, 2-Cth), 156.81 (d, $J = 249.9$ Hz, 2-Car), 155.32 (4-Cth), 152.76 (2-Cpy), 149.76 (2'-Cpy), 149.64 (6-Cpy), 148.20 (6'-Cpy), 137.90 (4'-Cpy), 137.13 (4-Cpy), 134.64 (5-Car), 126.77 (5'-Cpy), 123.04 (5-Cpy), 122.67 (d, $J = 10.3$ Hz, 4-Car, 3'-Cpy), 121.88 (d, $J = 12.9$ Hz, 1-Car), 121.63 (3-Cpy), 119.66 (6-Car), 118.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 5-Cth), 116.91 (d, $J = 23.0$ Hz, 3-Car).

***N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαμίδιο (69)**

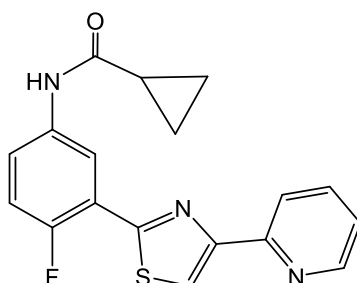


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **60** (140 mg, 0.516 mmol) με προσθήκη 2-ινδολοκαρβοξυλικού οξέος (100 mg, 0.619 mmol). Λαμβάνονται 370 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με βαθμιδωτή χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης μείγμα 50 έως 80% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 170 mg προϊόντος (απόδοση 79 %).

Κίτρινο κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 269-270°C (EtOH) (dec)

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H, NHind), 10.50 (s, 1H, NHamide), 8.87 (dd, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.70 – 8.67 (m, 1H, 6-Hpy), 8.48 (s, 1H, 5-Hth), 8.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 3-Hpy), 8.05 (ddd, *J* = 8.8, 4.4, 2.9 Hz, 1H, 4-Har), 7.99 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 4-Hind), 7.49 (dt, *J* = 8.4, 6.0 Hz, 3H, 3-Har, 3,7-Hind), 7.42 (ddd, *J* = 7.4, 4.7, 0.9 Hz, 1H, 5-Hpy), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 6-Hind), 7.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 5-Hind). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 159.85 (C=O), 159.65 (d, *J* = 5.0 Hz, 2-Cth), 155.41 (d, *J* = 247.5 Hz, 2-Car), 154.34 (4-Cth), 151.67 (2-Cpy), 149.67 (6-Cpy), 137.37 (4-Cpy), 136.89 (7a-Cind), 135.96 (5-Car), 131.12 (2-Cind), 127.00 (3a-Cind), 123.86 (6-Cind), 123.35 (5-Cpy, 4-Car), 121.76 (4-Cind), 120.58 (3-Cpy), 120.35 (d, *J* = 12.4 Hz, 4-Car), 119.92 (5-Cind), 119.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 5-Cth), 119.33 (6-Car), 116.64 (d, *J* = 22.5 Hz, 3-Car), 112.37 (7-Cind), 104.12 (3-Cind).

***N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}κυκλοπροπανοκαρβοξαμίδιο (70)**

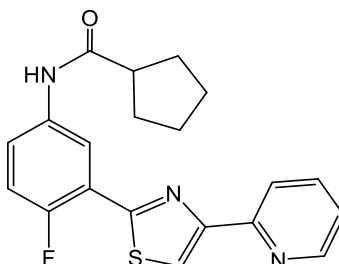


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **60** (140 mg, 0.516 mmol) με προσθήκη κυκλοπροπανοκαρβοξυλικού οξέος (53 mg, 0.05 mL, 0.619 mmol). Λαμβάνονται 330 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης 50% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 150 mg προϊόντος (απόδοση 86 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 231-232°C (EtOAc)

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H, NH), 8.67 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, 6-Hpy), 8.62 (dd, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 1H, 6-Har), 8.45 (s, 1H, 5-Hth), 8.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 3-Hpy), 7.98 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, 4-Hpy), 7.79 (ddd, *J* = 8.7, 4.3, 2.9 Hz, 1H, 4-Har), 7.44 – 7.36 (m, 2H, 3-Har, 5-Hpy), 1.86 – 1.75 (m, 1H, 1-Hcp), 0.91 – 0.77 (m, 4H, 2,3-Hcp). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.33 (C=O), 160.20 (d, *J* = 5.1 Hz, 2-Cth), 155.54 (d, *J* = 246.4 Hz, 2-Car), 154.87 (4-Cth), 152.18 (2-Cpy), 150.18 (6-Cpy), 137.91 (4-Cpy), 136.84 (5-Car), 123.86 (5-Cpy), 122.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 4-Car), 121.11 (3-Cpy), 120.78 (1-Car), 120.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 5-Cth), 118.55 (6-Car), 117.13 (d, *J* = 22.8 Hz, 3-Car), 15.02 (1-Ccp), 7.74 (2,3-Ccp).

N-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}κυκλοπεντανοκαρβοξαμίδιο (71)

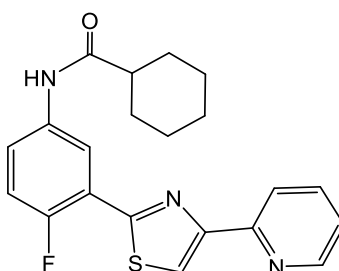


Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **60** (140 mg, 0.516 mmol) με προσθήκη κυκλοπεντανοκαρβοξυλικού οξέος (0.07 mL, 71 mg, 0.619 mmol). Λαμβάνονται 350 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης 50% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 170 mg προϊόντος (απόδοση 89 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 200-201°C (EtOAc-Hex)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, 6-Hpy), 8.33 (dd, $J = 6.3, 2.8$ Hz, 1H, 6-Har), 8.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 3-Hpy), 8.20 (s, 1H, 5-Hth), 7.91 – 7.87 (m, 1H, 4-Har), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, 4-Hpy), 7.40 (s, 1H, NH), 7.29 – 7.24 (m, 1H, 5-Hpy), 7.20 – 7.14 (m, 1H, 3-Har), 2.73 (p, $J = 8.1$ Hz, 1H, 1-Hcp), 2.02 – 1.88 (m, 4H, 2,5-Hcp), 1.85 – 1.77 (m, 2H, 3,4-Hcp_{eq}), 1.70 – 1.61 (m, 2H, 3,4-Hcp_{ax}). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 175.14 (C=O), 160.30 (d, $J = 4.9$ Hz, 2-Cth), 156.55 (d, $J = 249.7$ Hz, 2-Car), 155.06 (4-Cth), 152.65 (2-Cpy), 149.57 (6-Cpy), 137.14 (4-Cpy), 135.12 (5-Car), 123.08 (5-Cpy), 123.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 4-Car), 121.54 (3-Cpy), 121.50 (d, $J = 10.3$ Hz, 1-Car), 119.46 (6-Car), 118.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 5-Cth), 116.68 (d, $J = 23.0$ Hz, 3-Car), 46.88 (1-Ccp), 30.67 (2,5-Ccp), 26.19 (3,4-Ccp).

N-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}κυκλοεξανοκαρβοξαμίδιο (72)



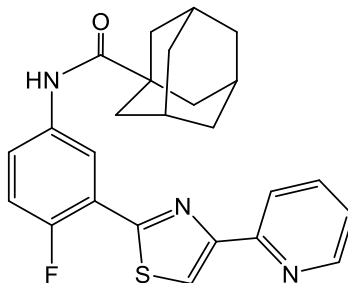
Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **60** (140 mg, 0.516 mmol) με προσθήκη κυκλοεξανοκαρβοξυλικού οξέος (79 mg, 0.619 mmol). Λαμβάνονται 370 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης 50% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 160 mg προϊόντος (απόδοση 81 %).

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. M.p.: 212-213°C (EtOAc-Hex)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, 6-Hpy), 8.33 (dd, $J = 6.3, 2.7$ Hz, 1H, 6-Har), 8.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 3-Hpy), 8.18 (s, 1H, 5-Hth), 7.87 (ddd, $J = 8.3, 4.0, 2.9$ Hz, 1H, 4-Har), 7.79 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, 4-Hpy), 7.66 (s, 1H, NH), 7.28 – 7.23 (m, 1H, 5-Hpy), 7.14 (dd, $J = 10.3, 9.2$ Hz, 1H, 3-Har), 2.28 (tt, $J = 11.5, 3.3$ Hz, 1H, 1-Hch), 1.97 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H, 2,6-Hcheq), 1.88 – 1.80 (m, 2H, 3,5-

Hch_{eq}), 1.75 – 1.66 (m, 1H, 4-Hch_{eq}), 1.56 (qd, $J = 12.4, 2.7$ Hz, 2H, 2,6-Hch_{ax}), 1.39 – 1.22 (m, 3H, 3,4,5-Hch_{ax}). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.68 (C=O), 160.09 (d, $J = 5.4$ Hz, 2-Cth), 156.42 (d, $J = 249.4$ Hz, 2-Car), 154.89 (4-Cth), 152.47 (2-Cpy), 149.44 (6-Cpy), 137.03 (4-Cpy), 134.84 (5-Car), 122.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 5-Cpy, 4-Car), 121.35 (d, $J = 11.0$ Hz, 3-Cpy, 1-Car), 119.32 (6-Car), 118.67 (d, $J = 9.1$ Hz, 5-Cth), 116.56 (d, $J = 23.0$ Hz, 3-Car), 46.46 (1-Cch), 29.66 (2,6-Cch), 25.67 (3,4,5-Cch).

***N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}-1-[τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανο] καρβοξαμίδιο (73)**



Χρησιμοποιείται η **B** μέθοδος παρασκευής αμιδίων για την ανιλίνη **60** (140 mg, 0.516 mmol) με προσθήκη 1-αδαμαντανοκαρβοξυλικού οξέος (112 mg, 0.619 mmol). Λαμβάνονται 420 mg στερεού που καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλουσης 30% EtOAc σε εξάνιο και λαμβάνονται 200 mg προϊόντος (απόδοση 89 %).

Λευκό ινώδες στερεό. M.p.: 213-214°C (EtOAc -Hex)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (dd, $J = 4.8, 0.8$ Hz, 1H, 6-Hpy), 8.32 – 8.26 (m, 2H, 3-Hpy, 6-Har), 8.20 (s, 1H, 5-Hth), 7.94 (ddd, $J = 8.9, 4.5, 2.9$ Hz, 1H, 4-Har), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, 4-Hpy), 7.46 (s, 1H, NH), 7.29 – 7.23 (m, 1H, 5-Hpy), 7.18 (dd, $J = 10.4, 9.0$ Hz, 1H, 3-Har), 2.13 (s, 3H, 3,5,7-Had), 2.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H, 2,8,9-Had), 1.88 – 1.73 (m, 6H, 4,6,10-Had). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 176.35 (C=O), 160.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 2-Cth), 156.63 (d, $J = 249.5$ Hz, 2-Car), 155.17 (4-Cth), 152.65 (2-Cpy), 149.69 (6-Cpy), 137.12 (4-Cpy), 134.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 5-Car), 123.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 4-Car), 123.08 (5-Cpy), 121.52 (3-Cpy), 121.51 (d, $J = 12.3$ Hz, 1-Car), 119.52 (d, $J = 1.5$ Hz, 6-Car), 118.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 5-Cth), 116.75 (d, $J = 23.0$ Hz, 3-Car), 41.71 (1-Cad), 39.44 (2,8,9-Cad), 36.56 (4,6,10-Cad), 28.27 (3,5,7-Cad).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

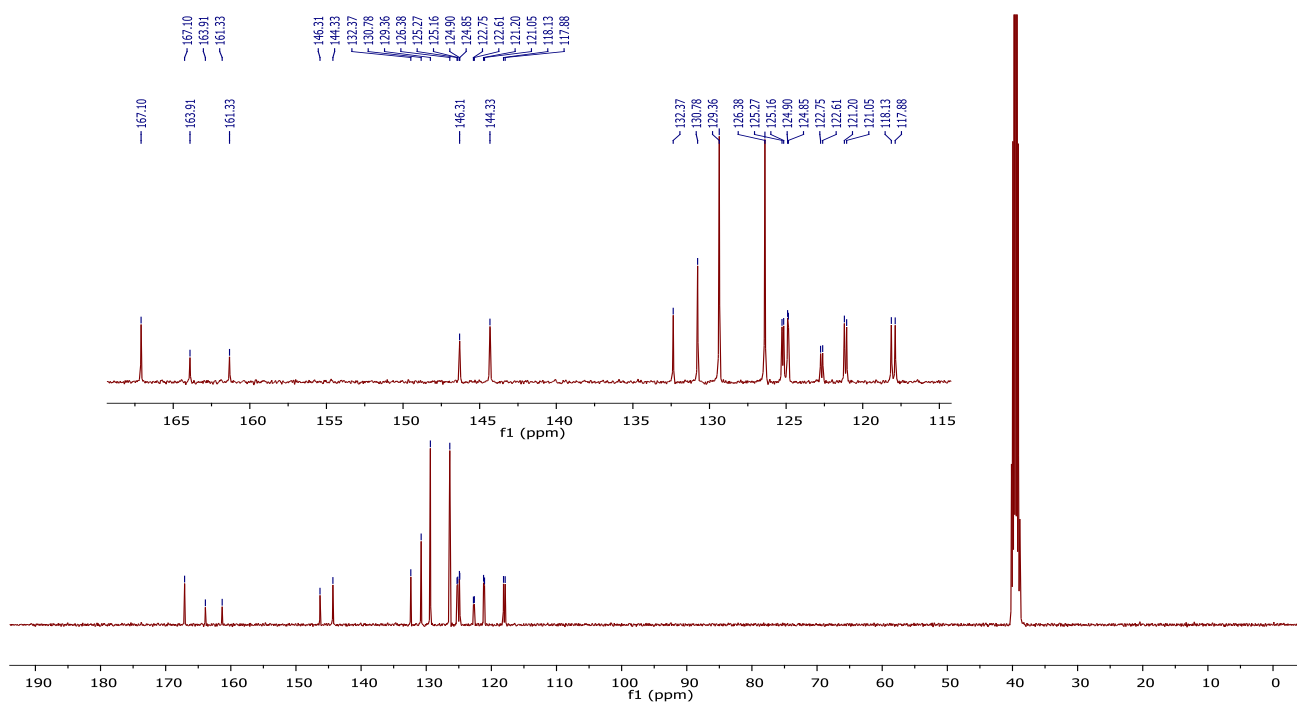
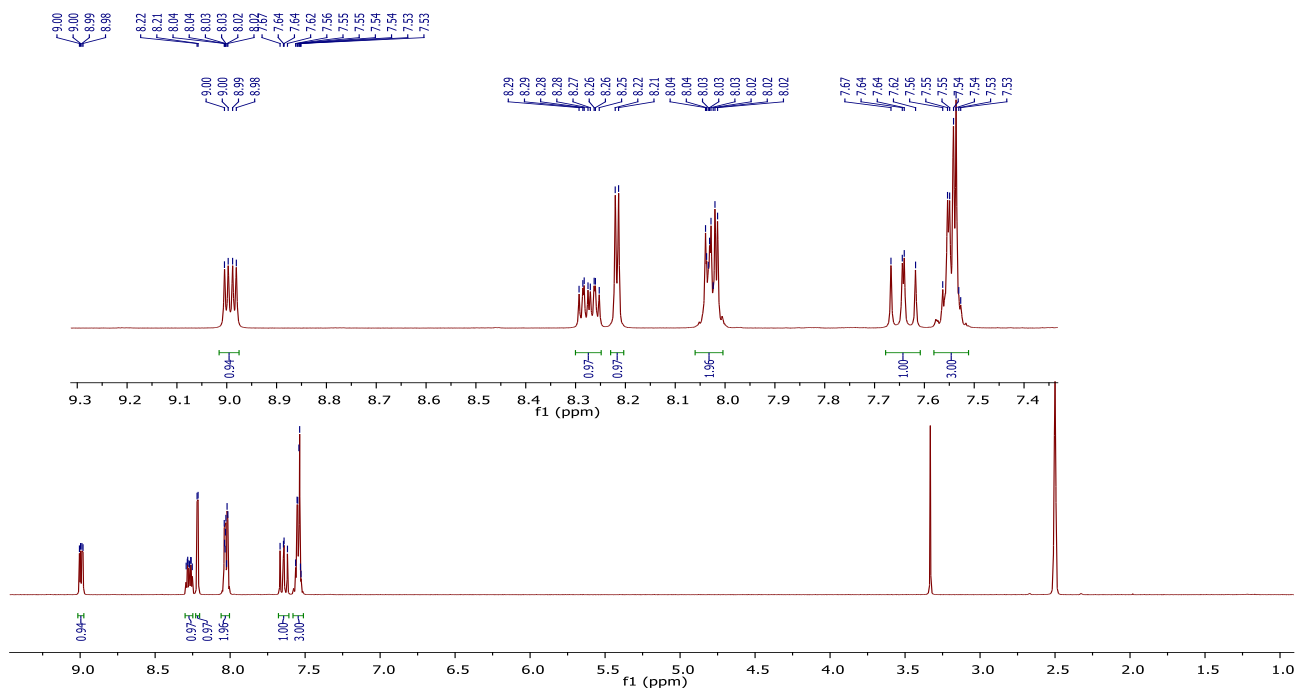
1. Daniel, T. M. The history of tuberculosis. *Respir. Med.* **100**, 1862–1870 (2006).
2. *Global tuberculosis report 2020*, World Health Organisation, Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports> (2020).
3. Fogel, N. Tuberculosis: A disease without boundaries. *Tuberculosis* **95**, 527–531 (2015).
4. Bhargava, A. & Shewade, H. D. The potential impact of the COVID-19 response related lockdown on TB incidence and mortality in India. *Indian J. Tuberc.* **67**, S139–S146 (2020).
5. Rai, D. K., Kumar, R. & Pandey, S. K. Problems faced by tuberculosis patients during COVID-19 pandemic: Urgent need to intervene. *Indian J. Tuberc.* **67**, S173–S174 (2020).
6. Dheda, K., Barry, C. E. & Maartens, G. Tuberculosis. *Lancet* **387**, 1211–1226 (2016).
7. Nicas, M., Nazaroff, W. W. & Hubbard, A. Toward understanding the risk of secondary airborne infection: Emission of respirable pathogens. *J. Occup. Environ. Hyg.* **2**, 143–154 (2005).
8. Manika, K. Latent Tuberculosis in the light of the New International Guidelines. *Pneumon Q. Med. Journal* **28**, 218–220 (2015).
9. Φώσκολος, Γ. Β. & Τσοτίνης, Α. *Φαρμακευτική Χημεία Ι*. (2011).
10. Heemskerk, D., Caws, M., Marais, B. & Farrar, J. *Tuberculosis in Adults and Children. The Lancet* vol. 2 (Springer International Publishing, 2015).
11. Bellini, C. & Horváti, K. Recent Advances in the Development of Protein- and Peptide-Based Subunit Vaccines against Tuberculosis. *Cells* **9**, (2020).
12. Bandodkar, B., Shandil, R. K., Bhar, J. & Balganes, J. S. Two decades of TB drug discovery efforts- What have we learned? *Appl. Sci.* **10**, (2020).
13. Iacobino, A., Fattorini, L. & Giannoni, F. Drug-Resistant Tuberculosis 2020: Where We Stand. *Appl. Sci.* **10**, 2153 (2020).
14. Tan, Z. M. *et al.* Novel approaches for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Pharmaceutics* **12**, 1–54 (2020).
15. R. C. Goldman *et al.* Programs to Facilitate Tuberculosis Drug Discovery: The Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility. *Infect. Disord. - Drug Targets* **7**, 92–104 (2008).
16. R. C. Goldman *et al.* Programs to Facilitate Tuberculosis Drug Discovery: The Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility. *Infect. Disord. - Drug Targets* **7**, 92–104 (2008).
17. Meissner, A. *et al.* Structure-activity relationships of 2-aminothiazoles effective against *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorganic Med. Chem.* **21**, 6385–6397 (2013).
18. Pieroni, M., Wan, B., Cho, S., Franzblau, S. G. & Costantino, G. Design, synthesis and investigation on the structure-activity relationships of N-substituted 2-aminothiazole derivatives as antitubercular agents. *Eur. J. Med. Chem.* **72**, 26–34 (2014).
19. Alsayed, S. S. R. *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel arylcarboxamide derivatives as anti-tubercular agents. *RSC Adv.* **10**, 7523–7540 (2020).

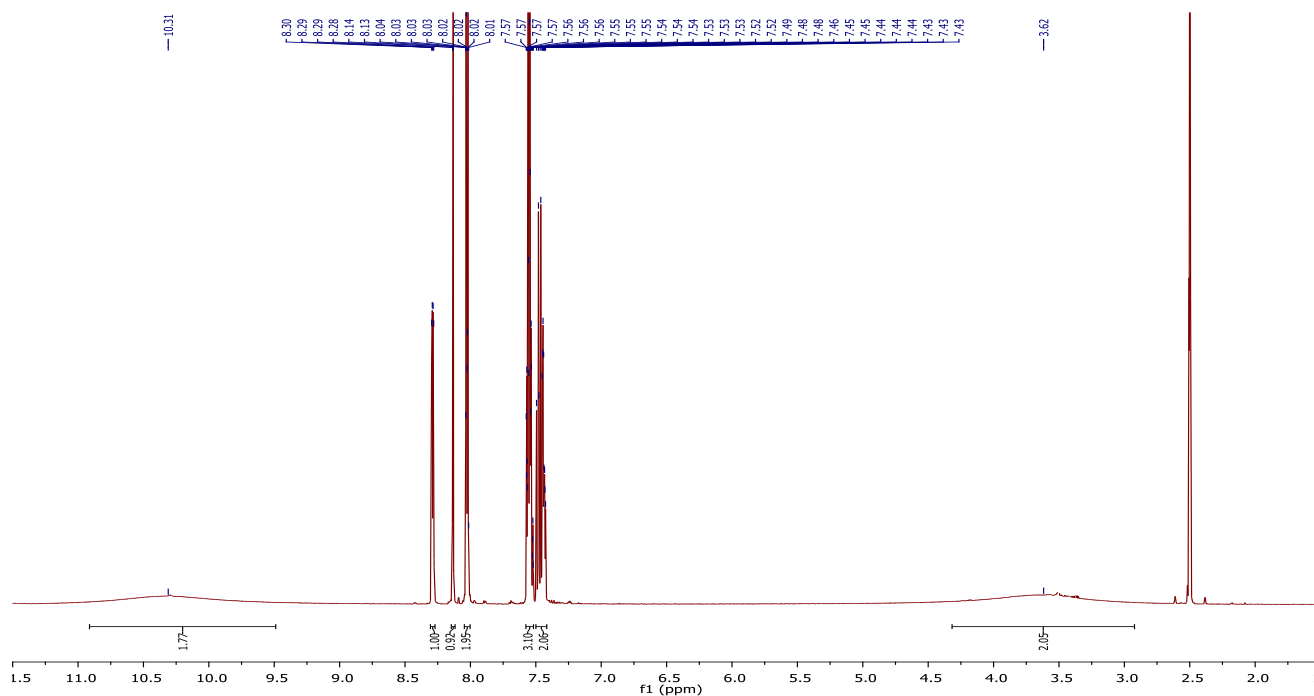
20. Chiarelli, L. R. *et al.* A multitarget approach to drug discovery inhibiting *Mycobacterium tuberculosis* PyrG and PanK. *Sci. Rep.* **8**, 1–10 (2018).
21. Shinada, N. K., De Brevern, A. G. & Schmidtke, P. Halogens in Protein-Ligand Binding Mechanism: A Structural Perspective. *J. Med. Chem.* **62**, 9341–9356 (2019).
22. Shah, P., Andrew, & Westwell, D. D. The role of fluorine in medicinal chemistry. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **22**, 527–540 (2007).
23. Richter, M. F. *et al.* Predictive compound accumulation rules yield a broad-spectrum antibiotic. *Nature* **545**, 299–304 (2017).
24. Duca, M., Malnuit, V., Barbault, F. & Benhida, R. Design of novel RNA ligands that bind stem-bulge HIV-1 TAR RNA. *Chem. Commun.* **46**, 6162–6164 (2010).
25. Patrick, D. A. *et al.* Synthesis of novel amide and urea derivatives of thiazol-2-ethylamines and their activity against *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Bioorganic Med. Chem.* **24**, 2451–2465 (2016).
26. Bergstrom, F. W. & Paterson, R. E. Some derivatives of 3-methylisoquinoline. *J. Org. Chem.* **10**, 479–482 (1945).
27. Georgiadis, M. O. *et al.* Synthesis and evaluation of novel 2,4-disubstituted arylthiazoles against *T. Brucel*. *RSC Med. Chem.* **11**, 72–84 (2020).
28. Mosher, H. S. & Look, M. Heterocyclic basic compounds. XVI. 4-Chloropicolinic acid and some of its derivatives. *J. Org. Chem.* **20**, 283–286 (1955).
29. Ozturk, T., Ertas, E. & Mert, O. Use of Lawesson's reagent in organic syntheses. *Chem. Rev.* **107**, 5210–5278 (2007).
30. Katritzky, A. R., Jiang, R. & Suzuki, K. N-Tfa- and N-Fmoc-(α -aminoacyl)benzotriazoles as Chiral C-Acylating Reagents under Friedel–Crafts Reaction Conditions. *J. Org. Chem.* **70**, 4993–5000 (2005).
31. Nguyen, T. *et al.* Synthesis and Pharmacological Evaluation of 1-Phenyl-3-Thiophenylurea Derivatives as Cannabinoid Type-1 Receptor Allosteric Modulators. *J. Med. Chem.* **62**, 9806–9823 (2019).
32. Yamabe, S. & Yamazaki, S. A DFT study of reduction of nitrobenzene to aniline with SnCl₂ and hydrochloric acid. *J. Phys. Org. Chem.* **29**, 361–367 (2016).
33. Matczak, P. N $\rightarrow$ Sn coordination in the complexes of tin halides with pyridine: A comparison between Sn(II) and Sn(IV). *Appl. Organomet. Chem.* **33**, 1–15 (2019).
34. Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S. & Vyvyan, J. R. *Introduction to Spectroscopy*. (Cengage Learning, 2013).
35. Soldati, T. & Cardenal-Muñoz, E. A brief historical and evolutionary perspective on the origin of cellular microbiology research. *Cell. Microbiol.* **21**, (2019).
36. Cardenal-Muñoz, E., Barisch, C., Lefrançois, L. H., López-Jiménez, A. T. & Soldati, T. When dicty met myco, a (not so) romantic story about one amoeba and its intracellular pathogen. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **7**, 1–20 (2018).
37. Lienard, J. & Carlsson, F. Murine *Mycobacterium marinum* Infection as a Model for Tuberculosis. in (eds. Nordenfelt, P. & Collin, M.) *Methods in Molecular Biology*, vol. 1535

301–315 (Springer New York, 2017).

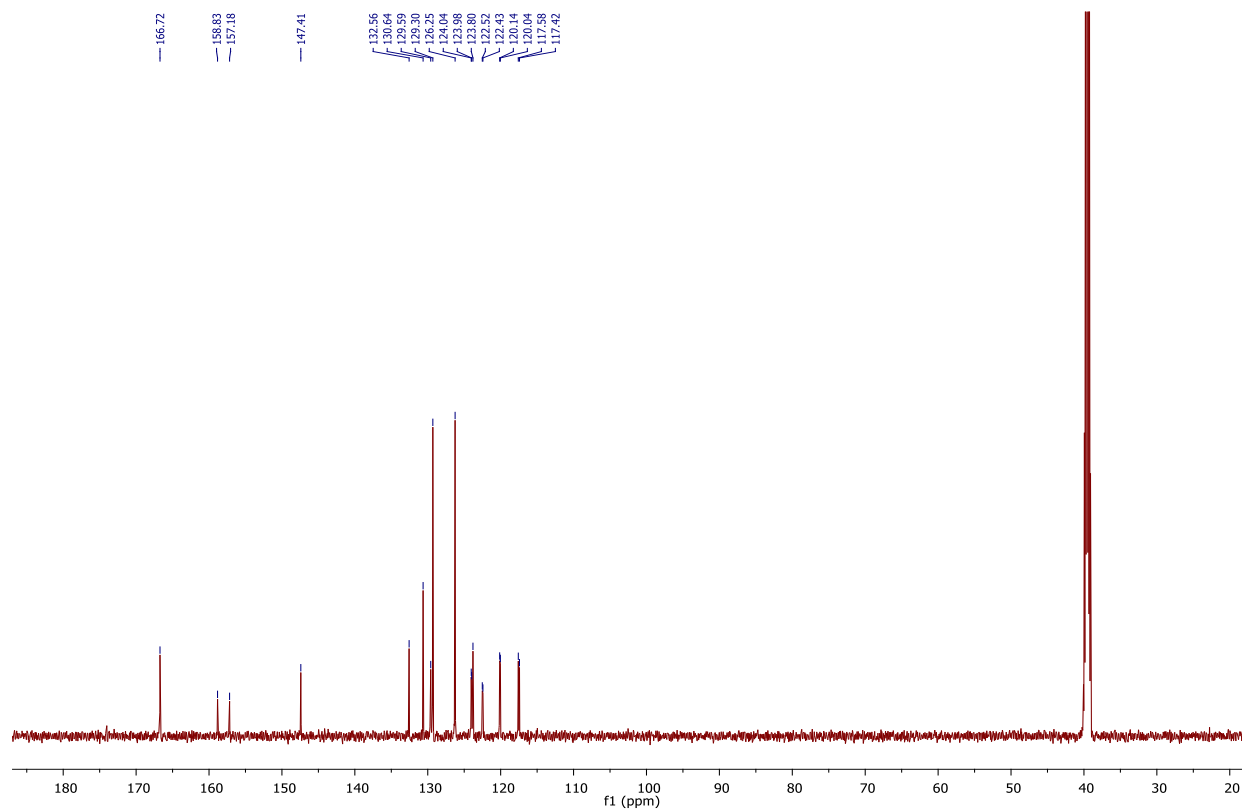
38. Trofimov, V. *et al.* Antimycobacterial drug discovery using Mycobacteria-infected amoebae identifies anti-infectives and new molecular targets. *Sci. Rep.* **8**, 1–15 (2018).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ NMR

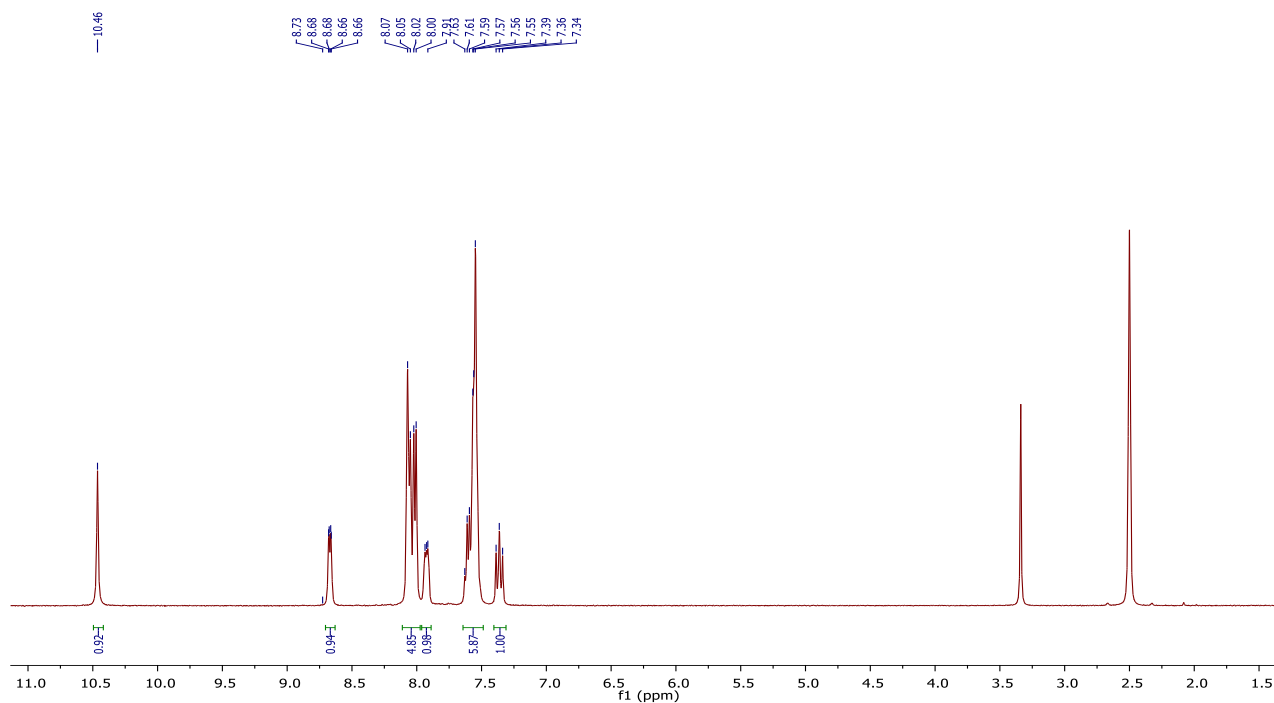




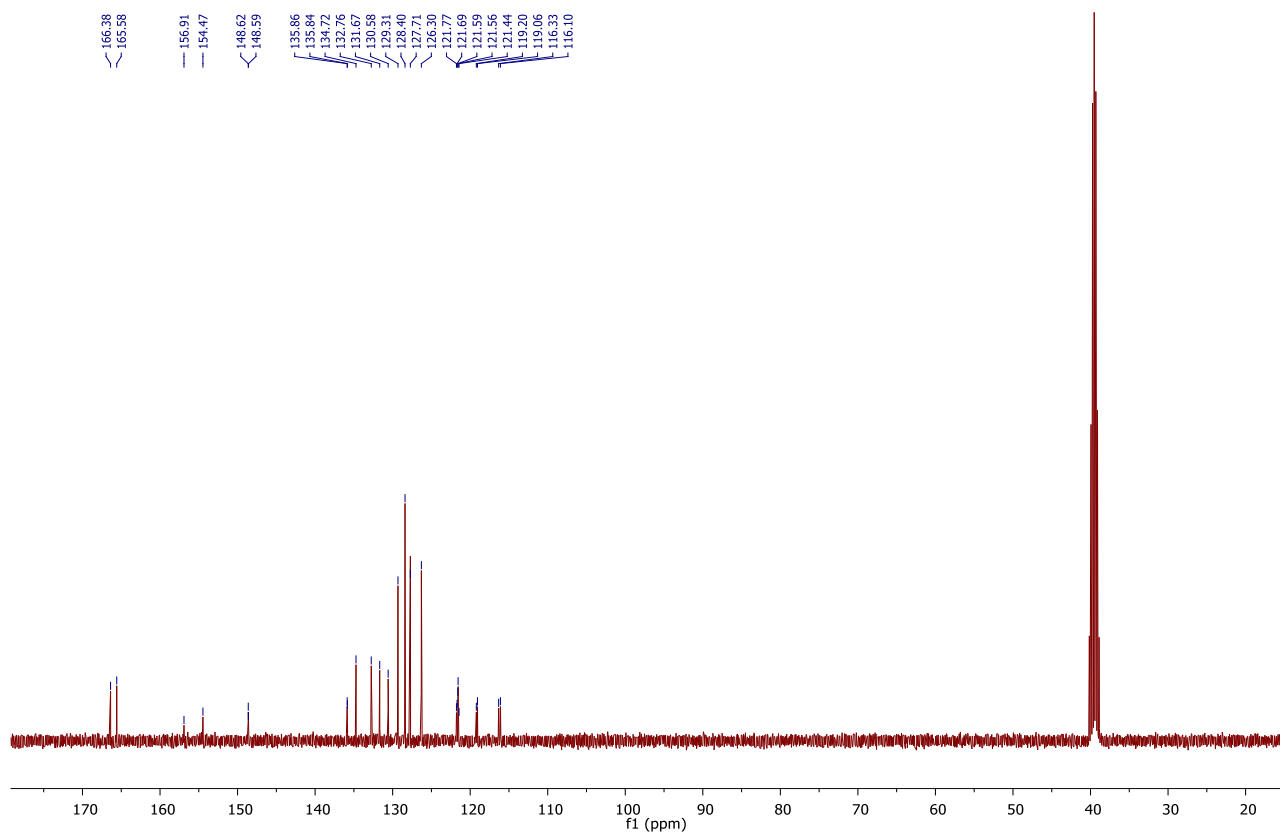
¹H NMR (600 MHz, DMSO) του υδροχλωρικού άλατος της 4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλ)ανιλίνης (**4**)



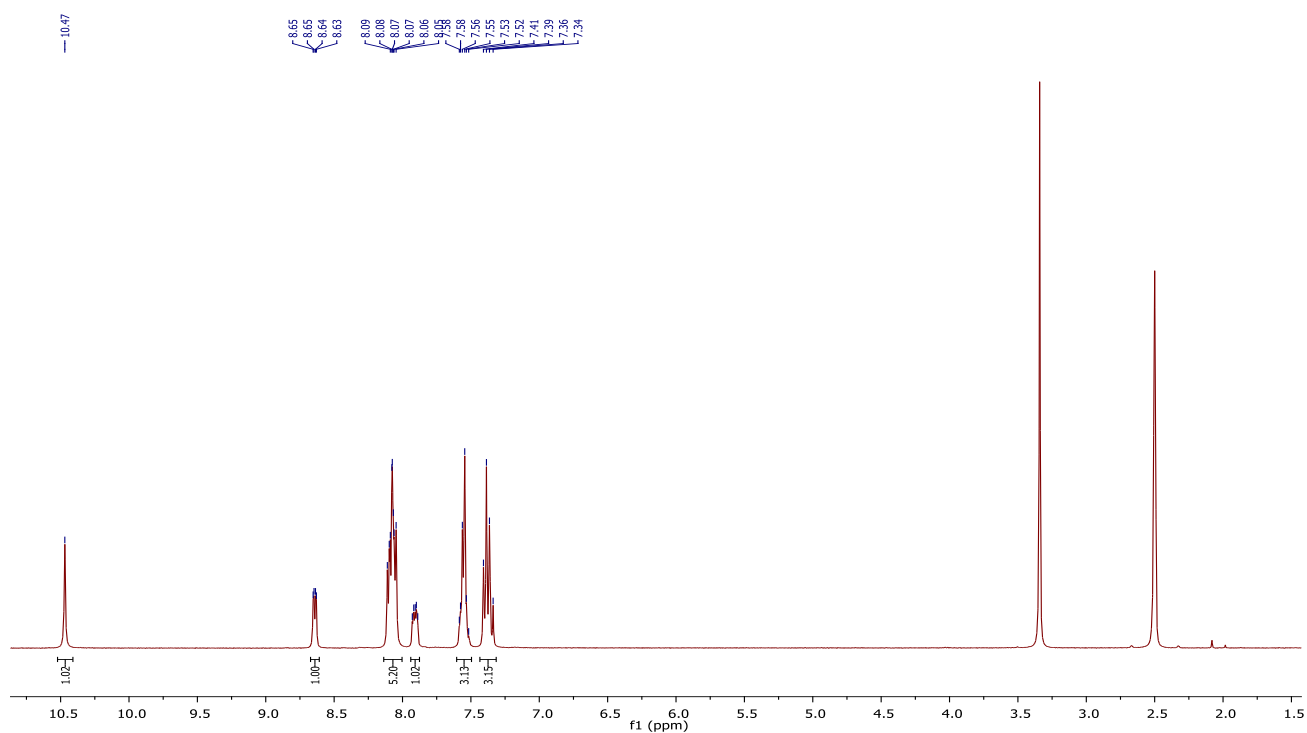
¹³C NMR (151 MHz, DMSO) του υδροχλωρικού άλατος της 4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλ)ανιλίνης (**4**)



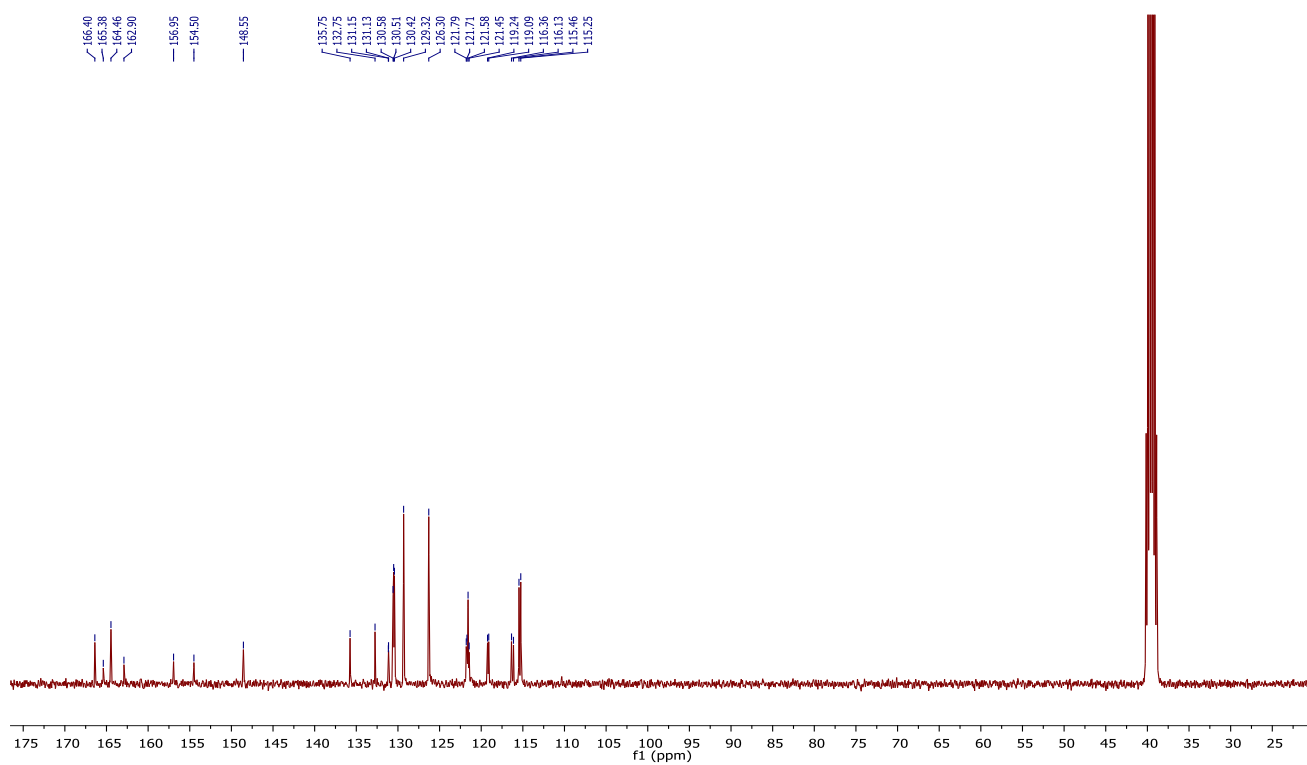
¹H NMR (400 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**5**)



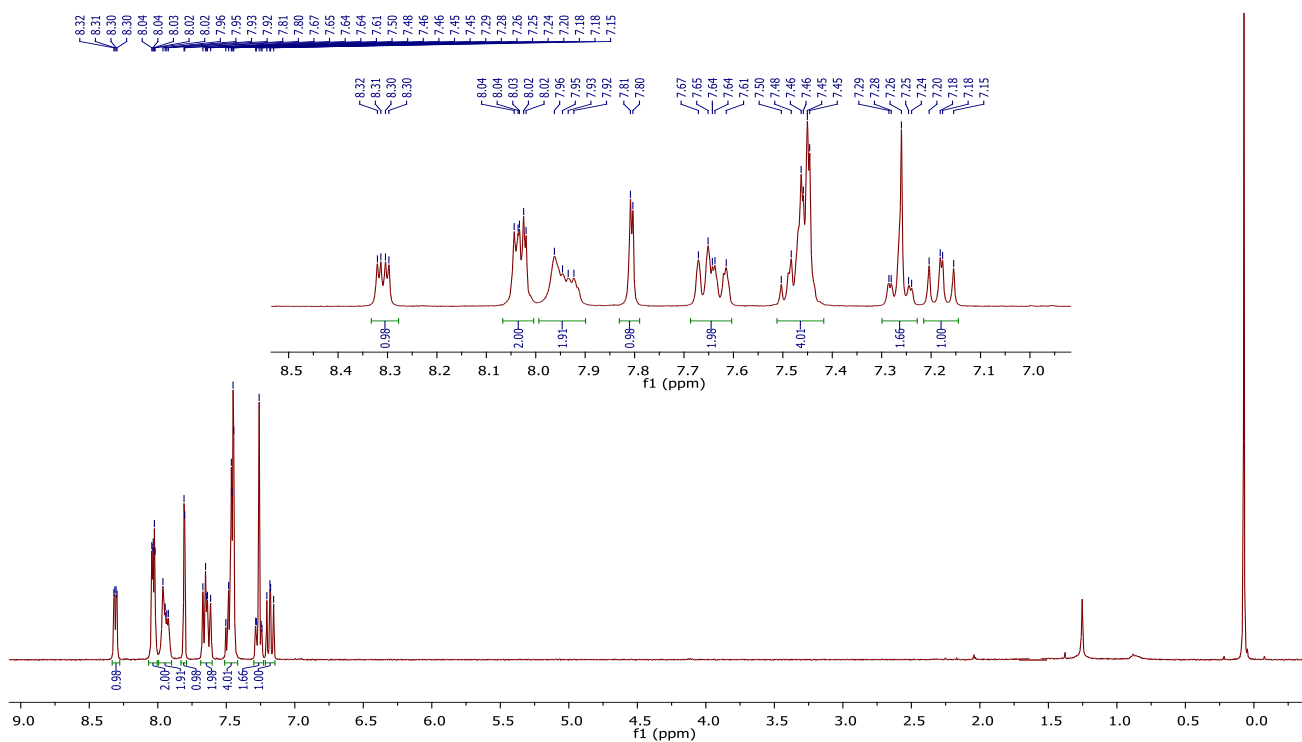
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**5**)



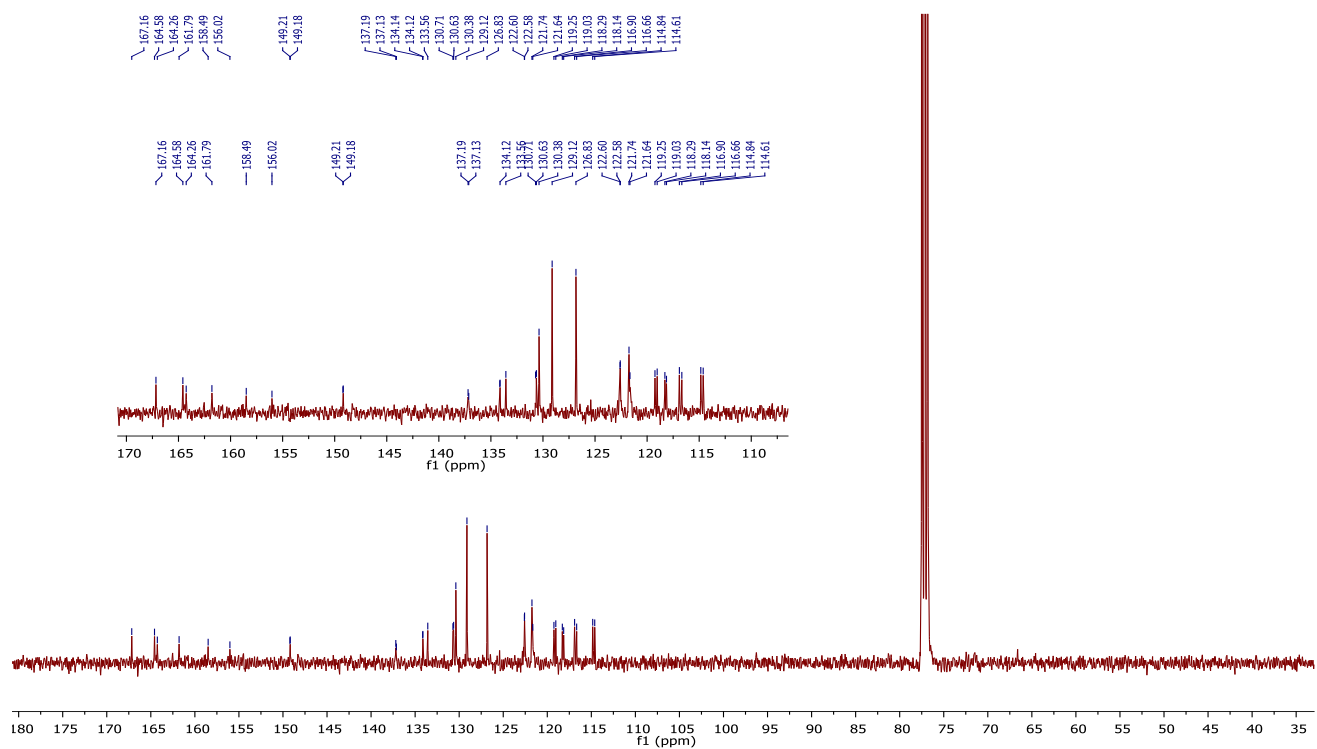
¹H NMR (400 MHz, DMSO) του 4-φθορο-*N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**6**)



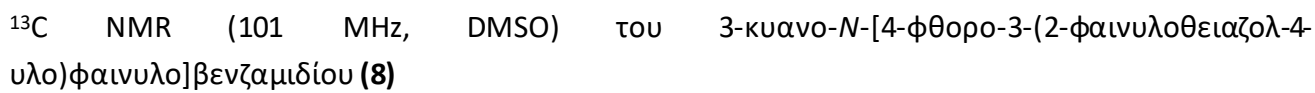
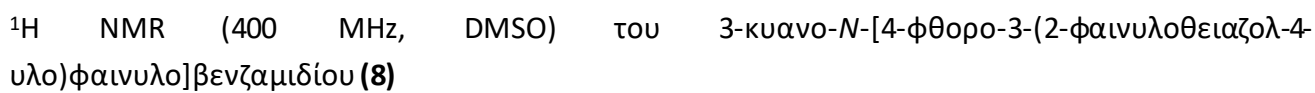
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του 4-φθορο-*N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**6**)

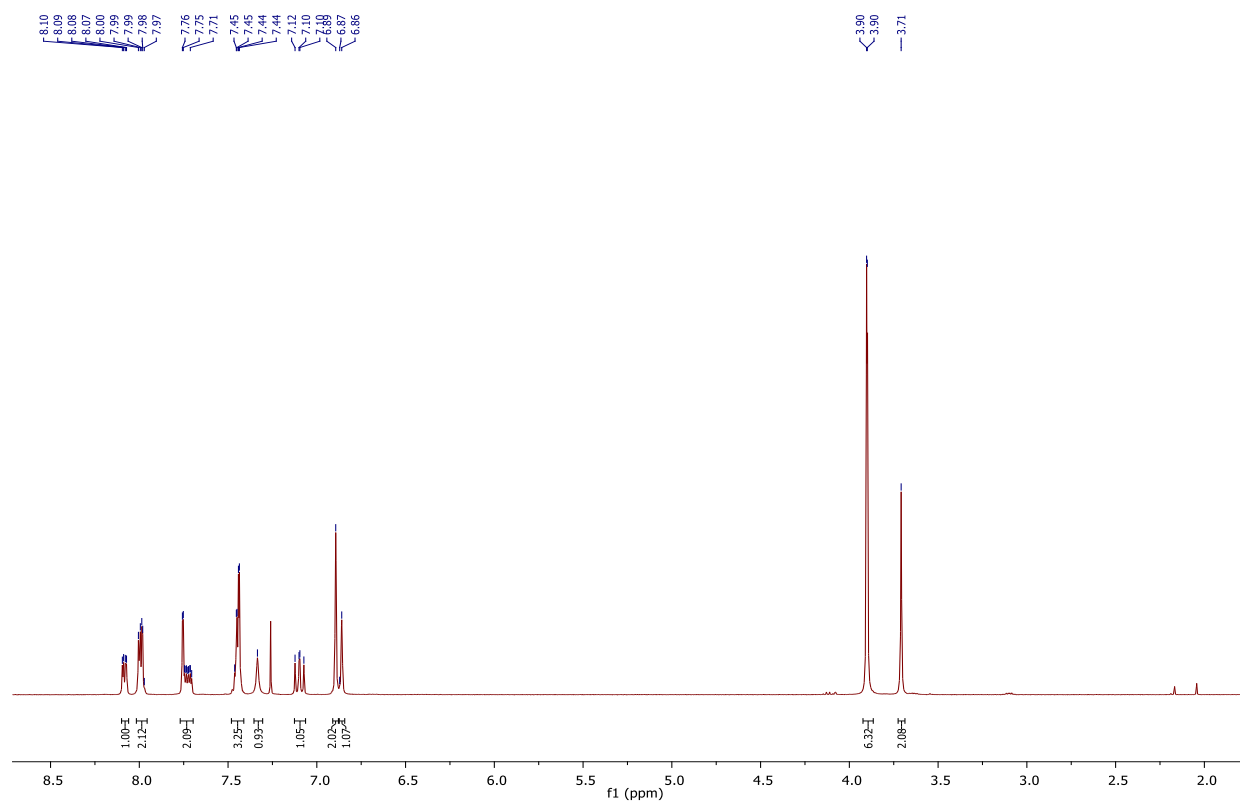


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του 3-φθορο-*N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**7**)

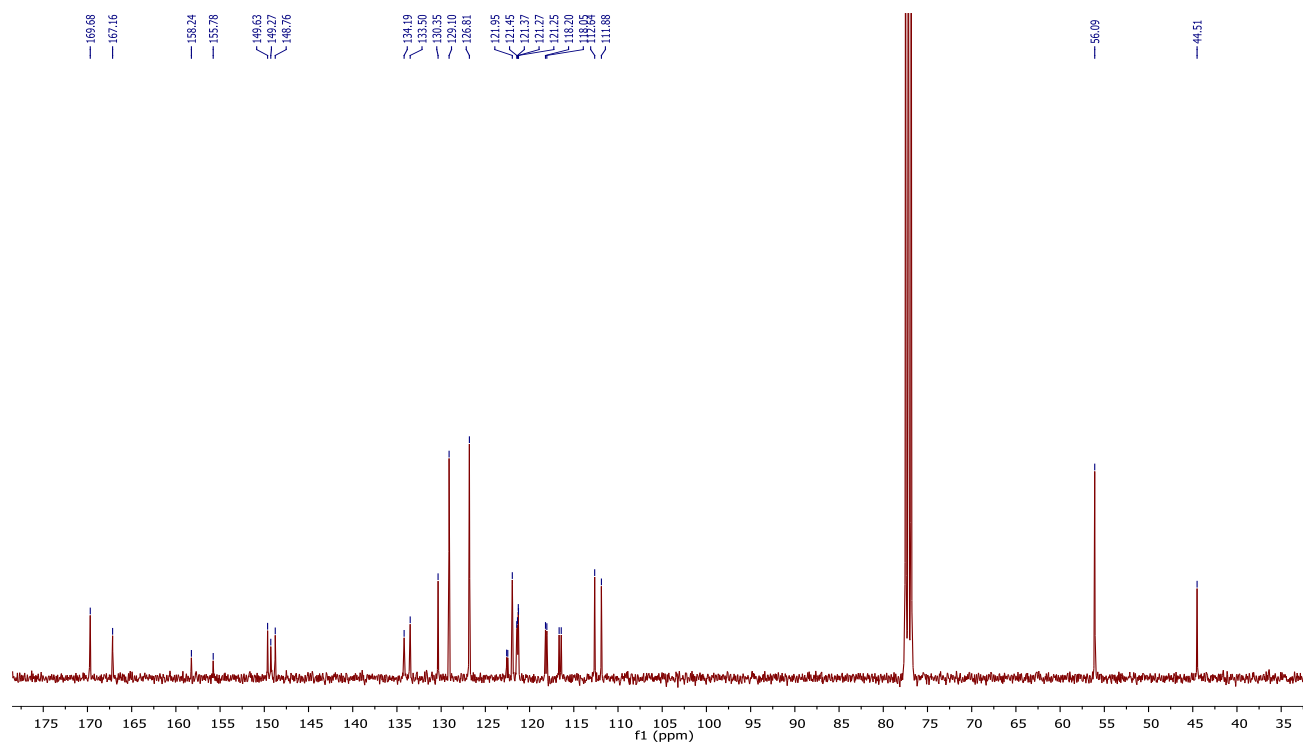


¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του 3-φθορο-*N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**7**)

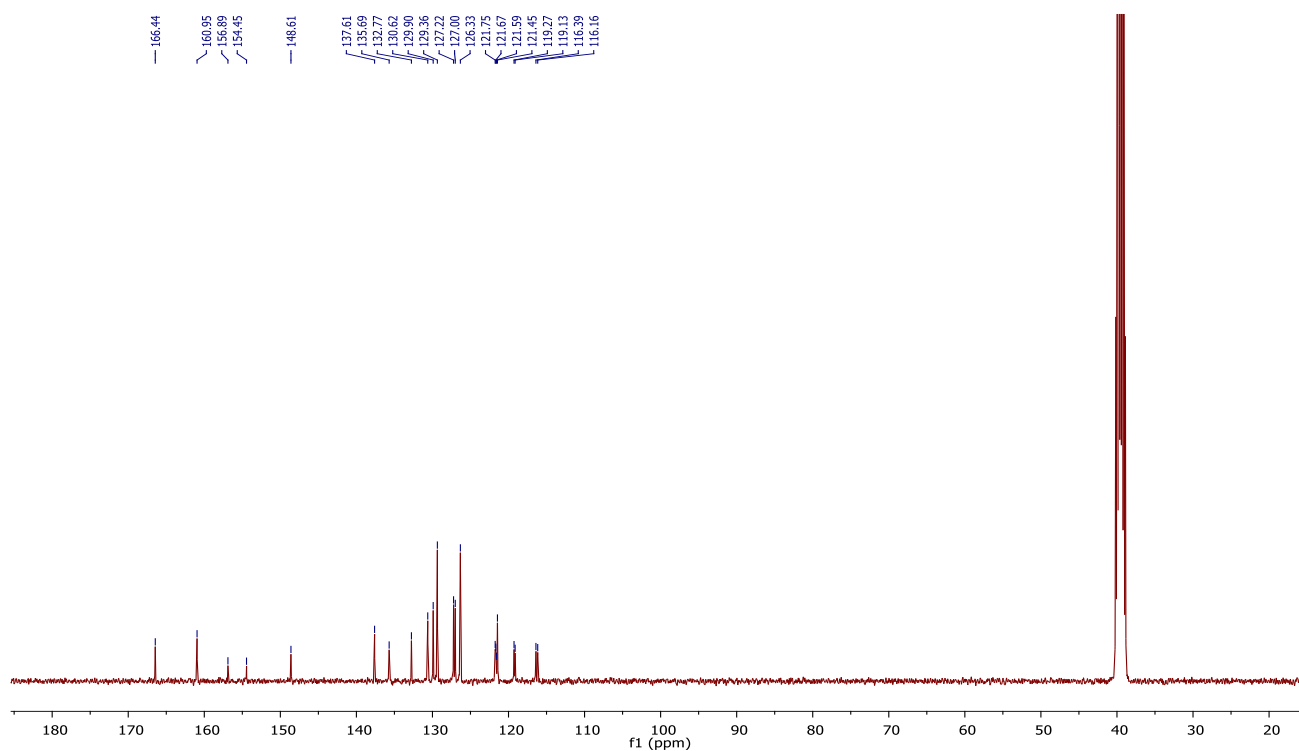
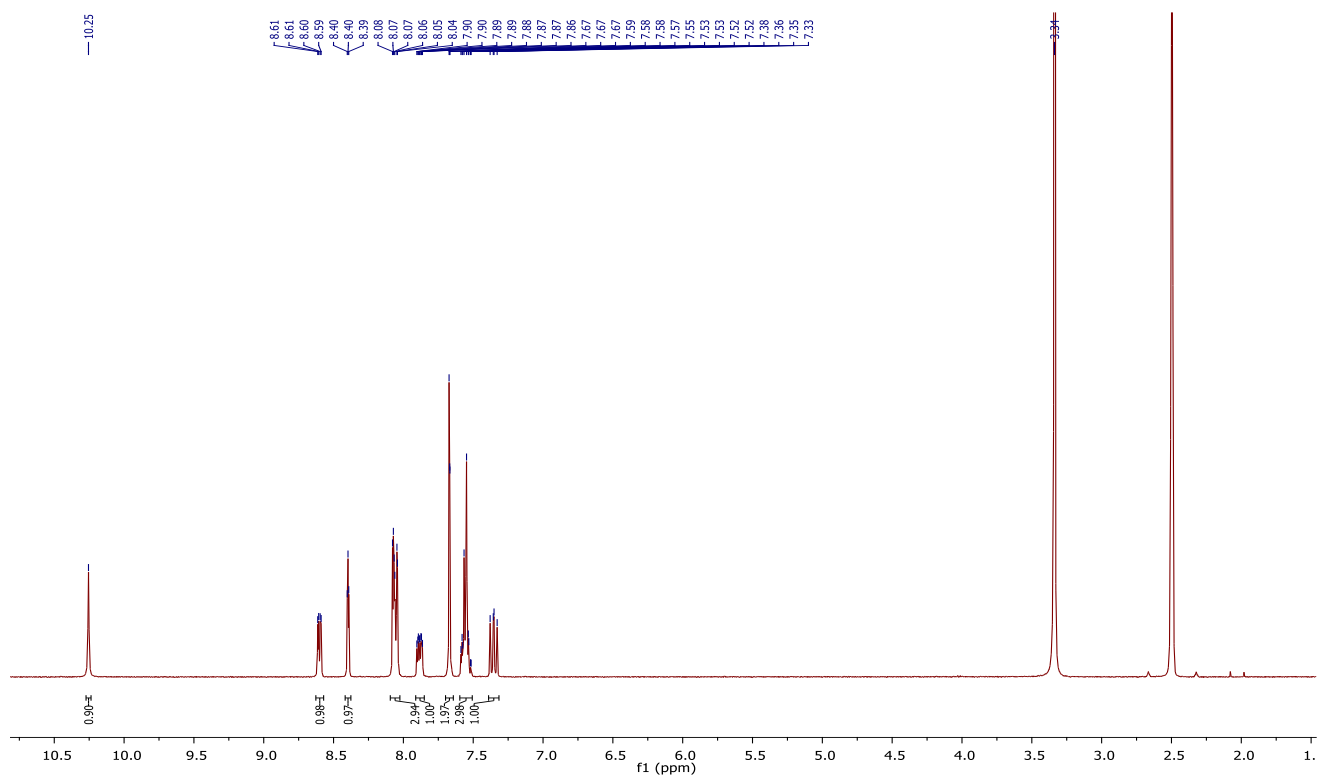


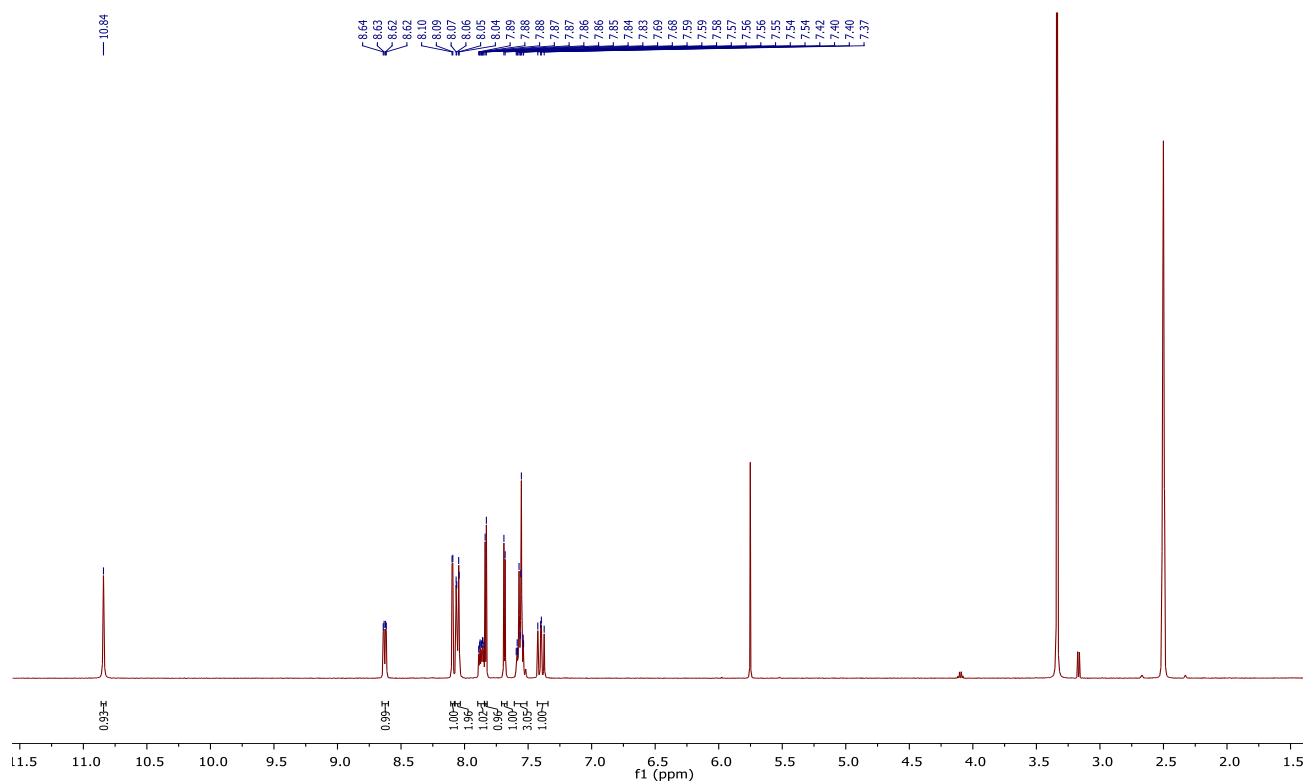


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-*N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλ]ακεταμιδίου (**9**)

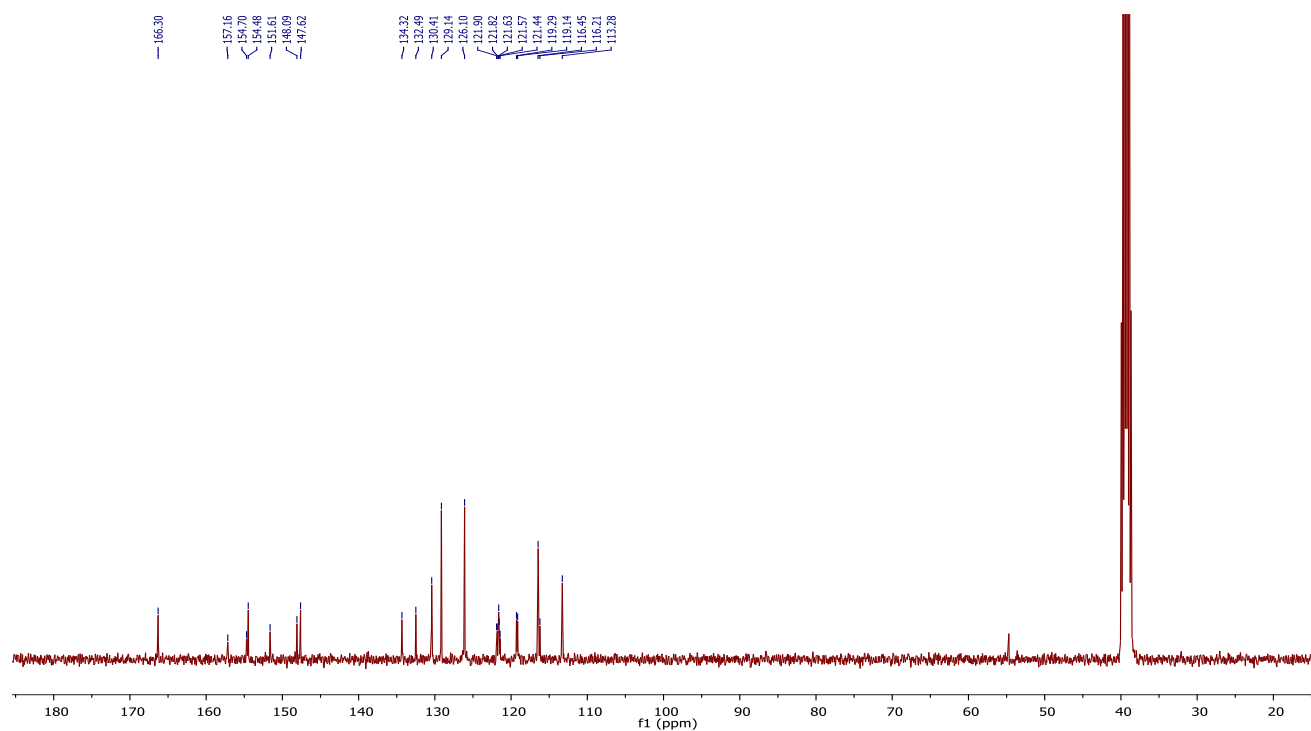


¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-*N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλ]ακεταμιδίου (**9**)

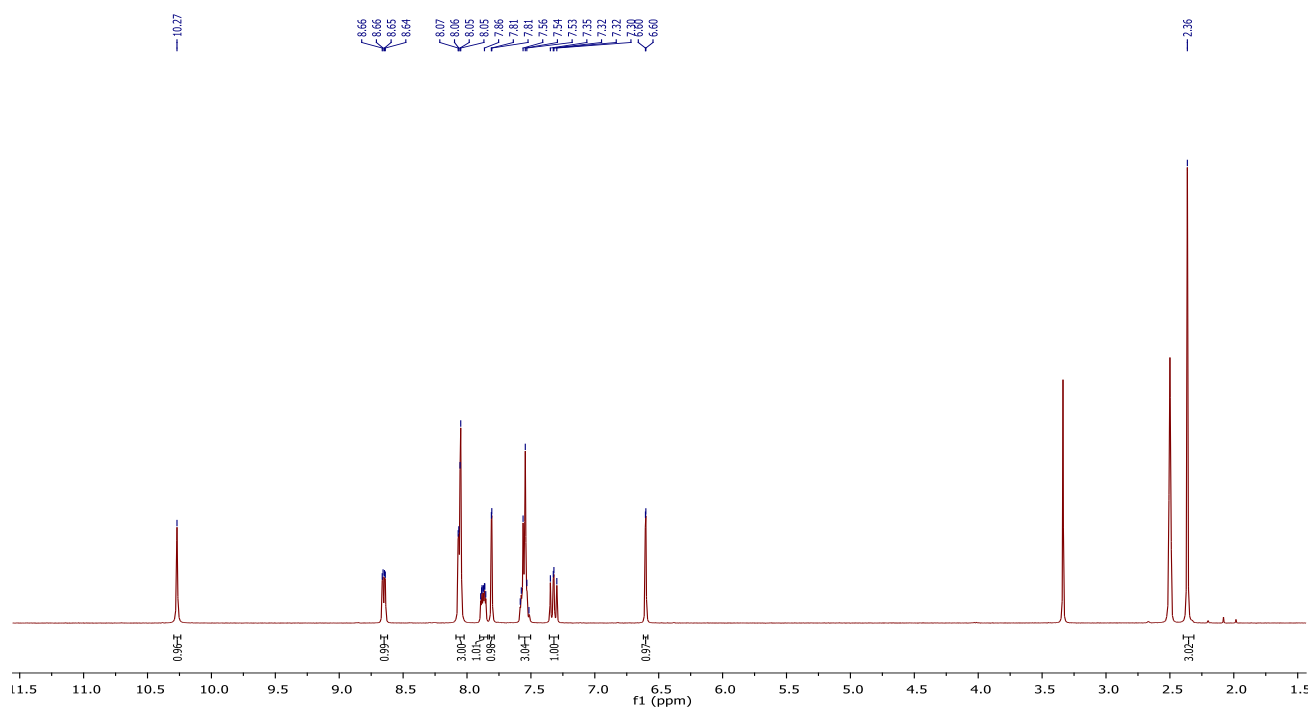




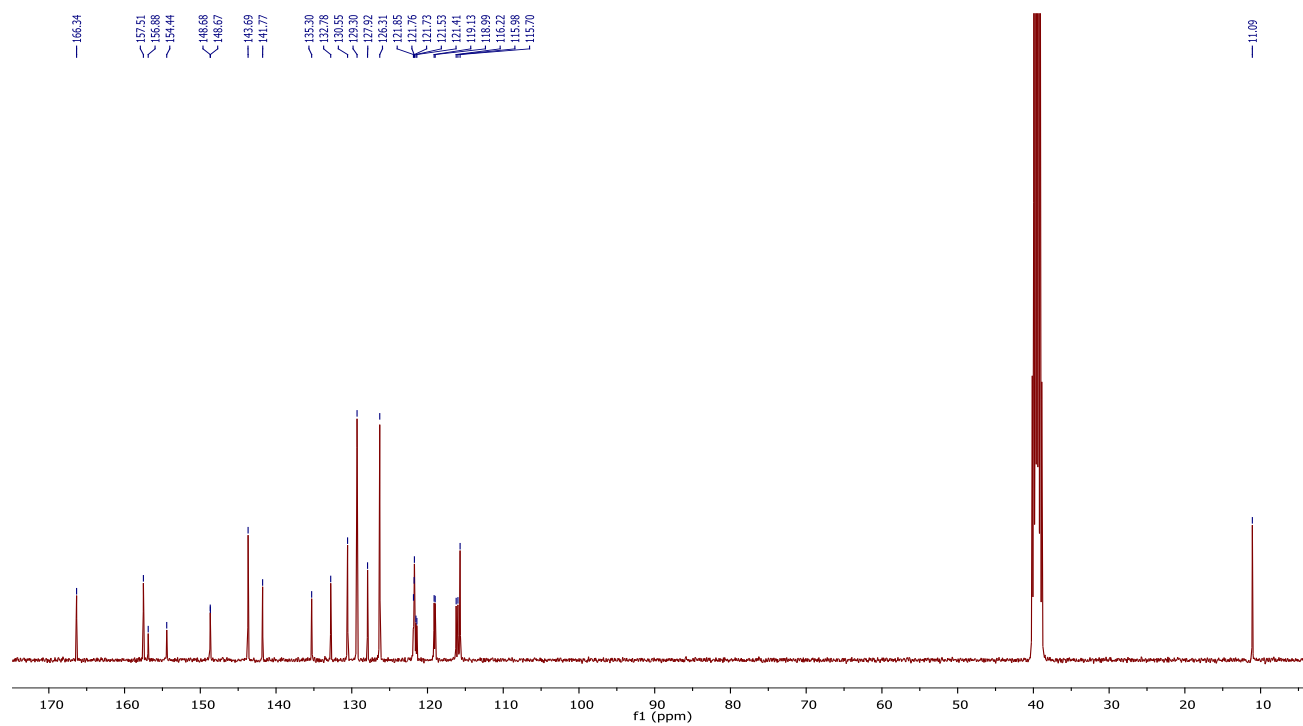
^1H NMR (400 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]-5-νιτροφουρανο-2-καρβοξαμιδίου (**11**)



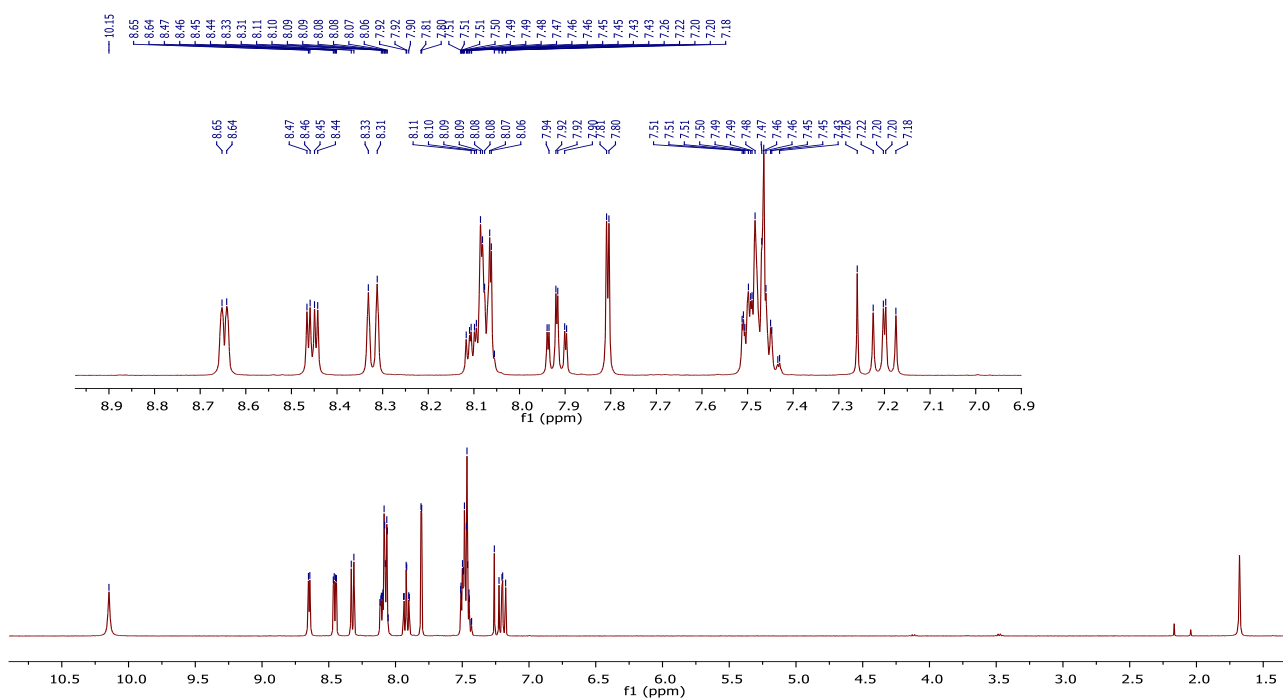
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]-5-νιτροφουρανο-2-καρβοξαμιδίου (**11**)



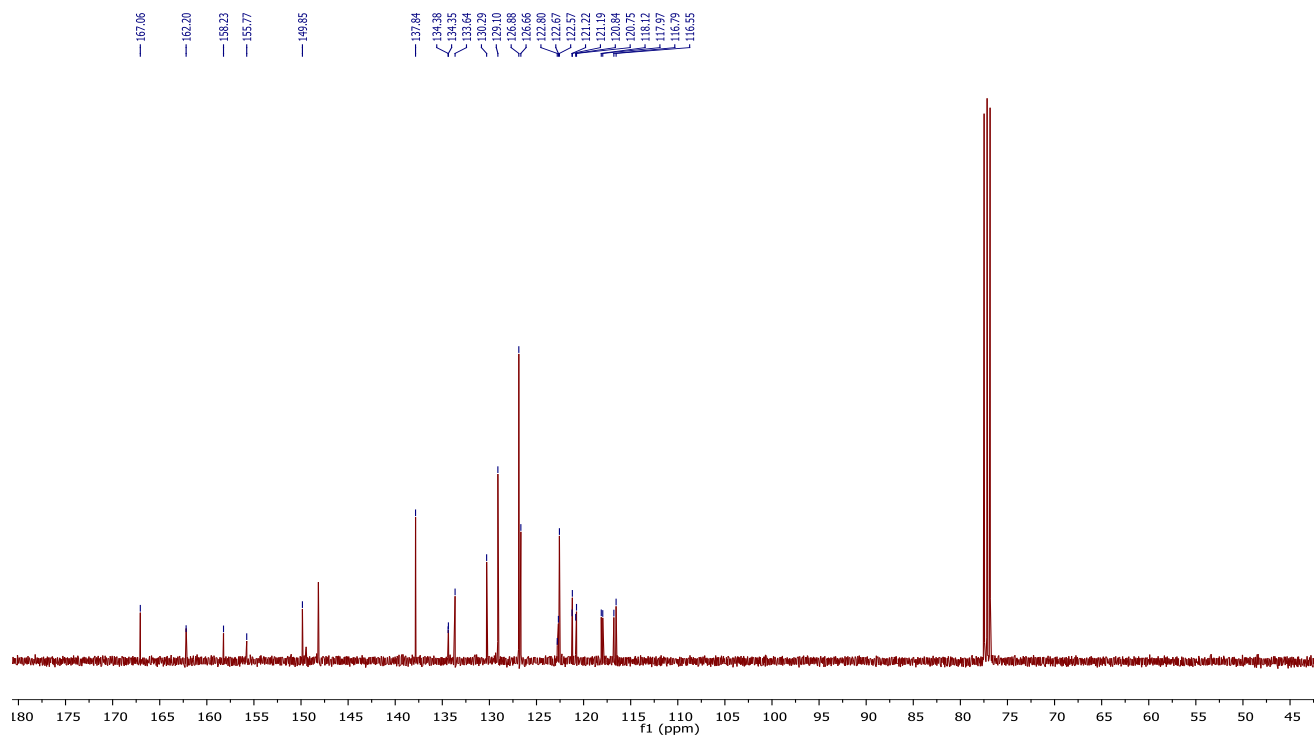
¹H NMR (400 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμιδίου (**12**)



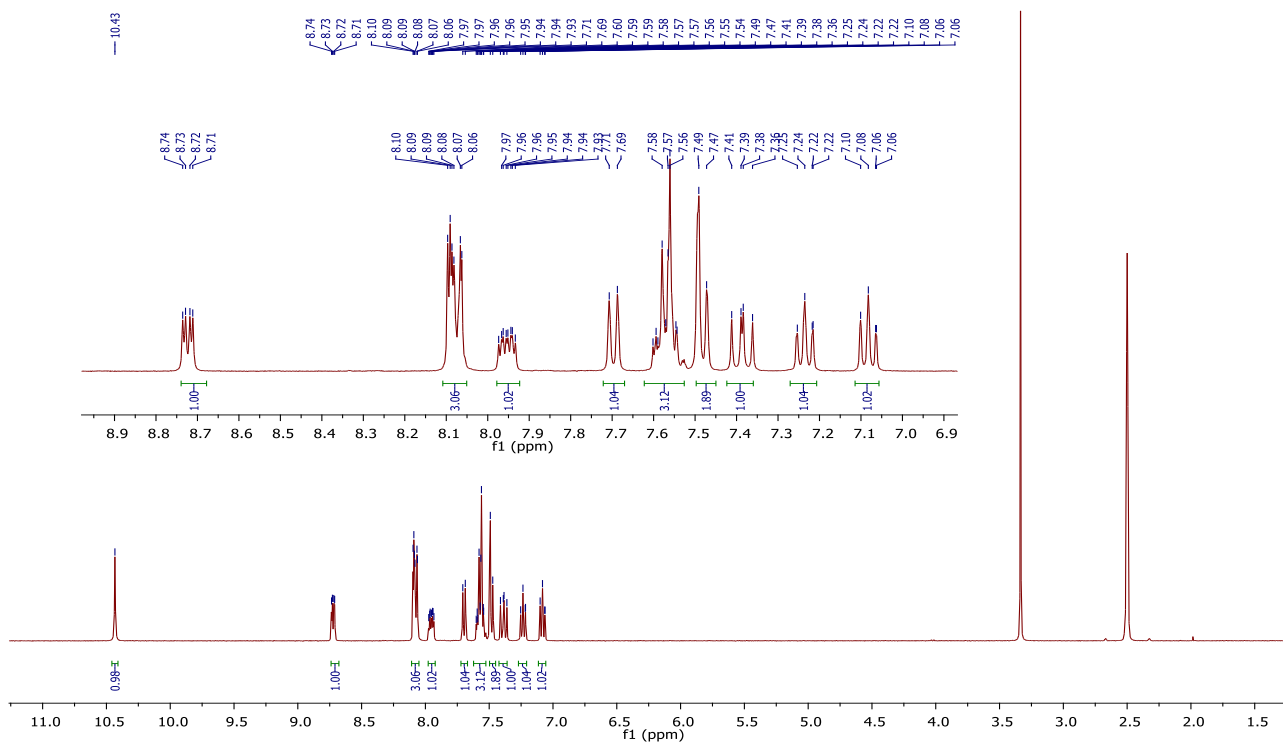
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμιδίου (**12**)



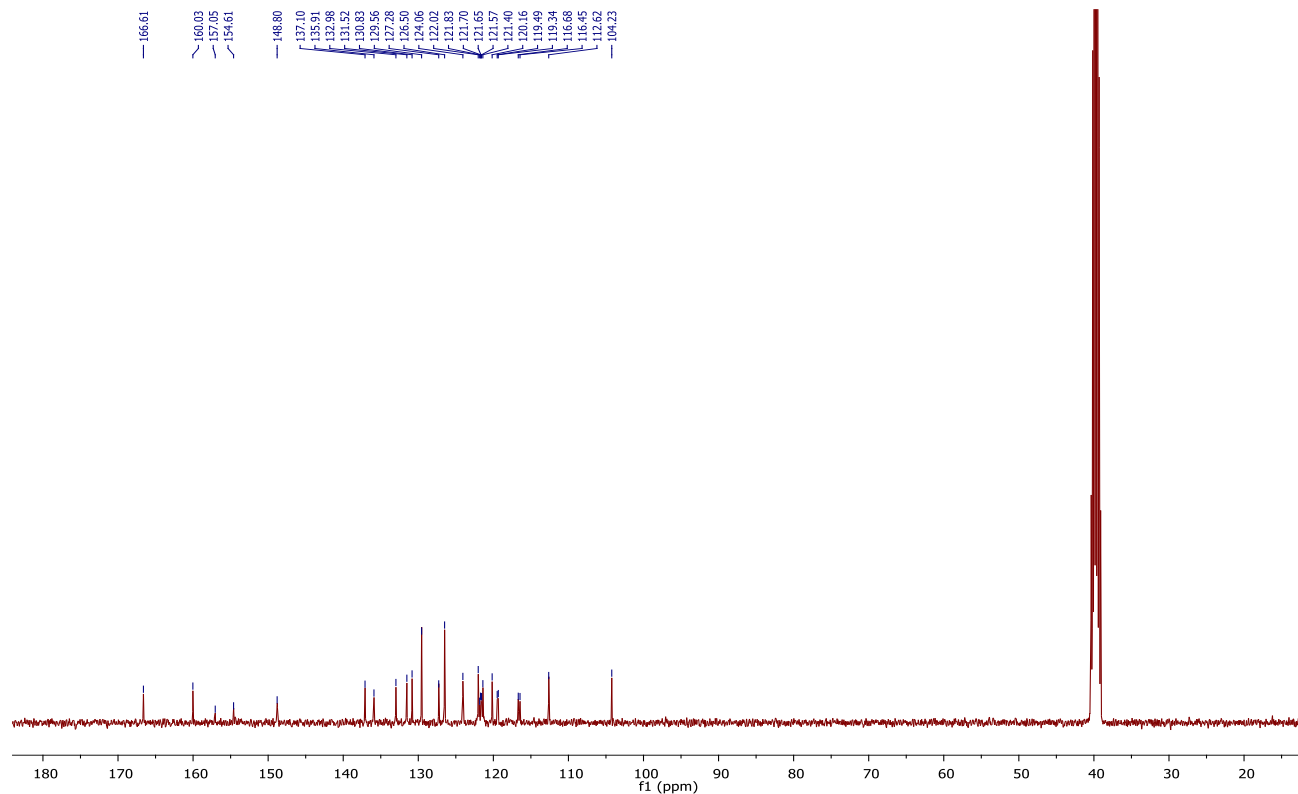
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]-2-πυριδινοκαρβαμιδίου (**13**)



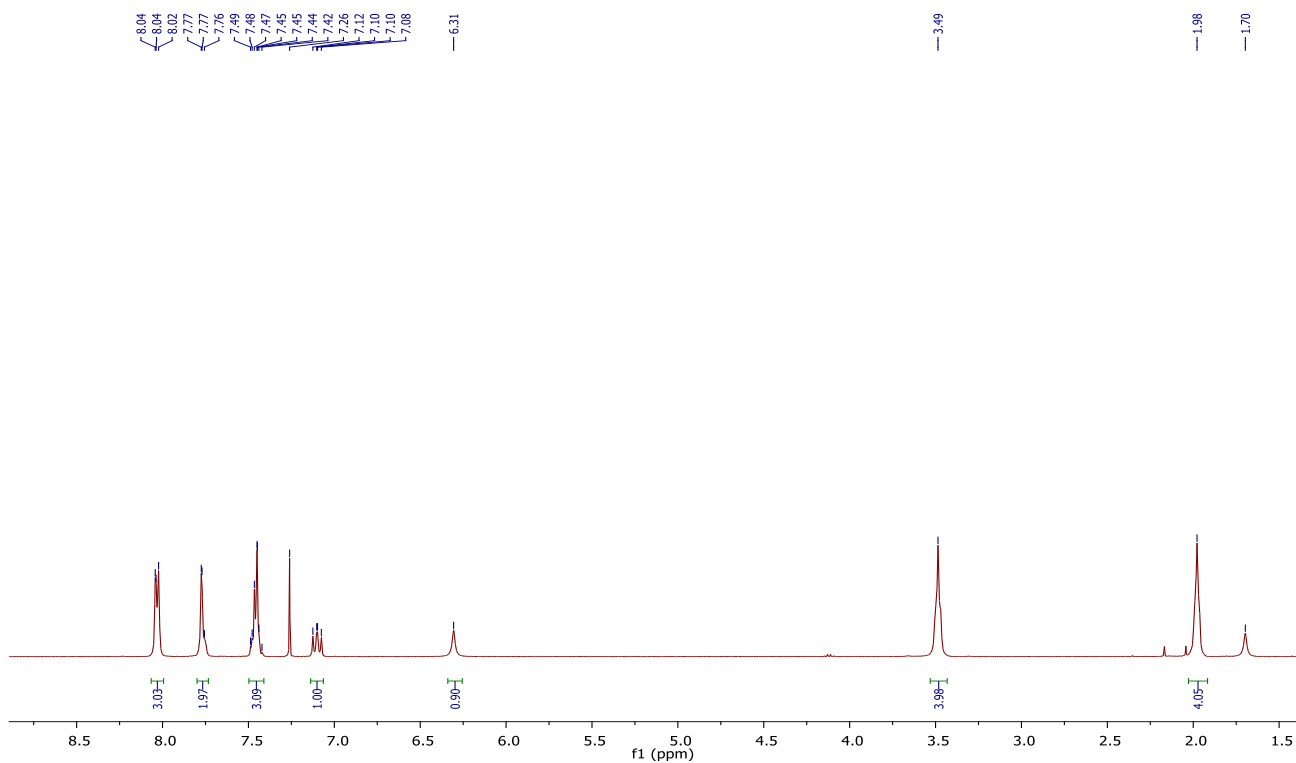
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]-2-πυριδινοκαρβαμιδίου (**13**)



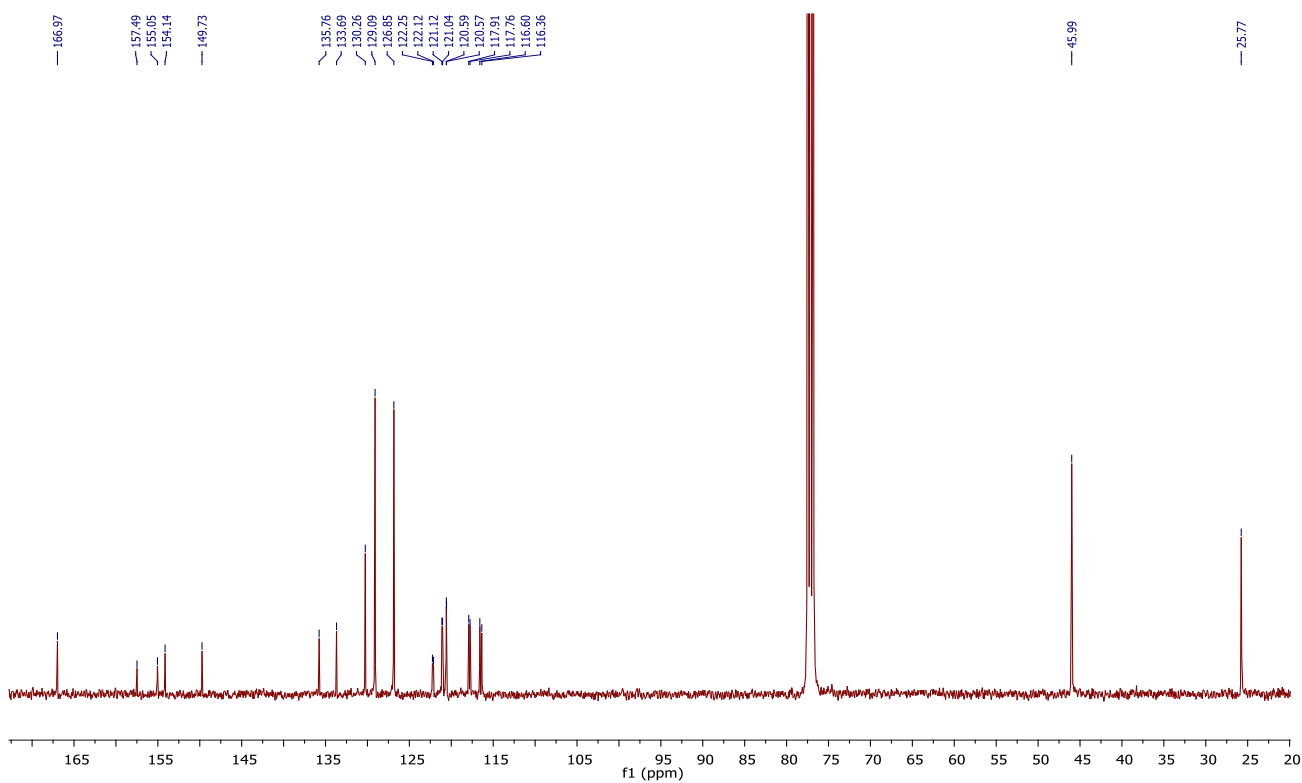
¹H NMR (400 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαμίδιου (**14**)



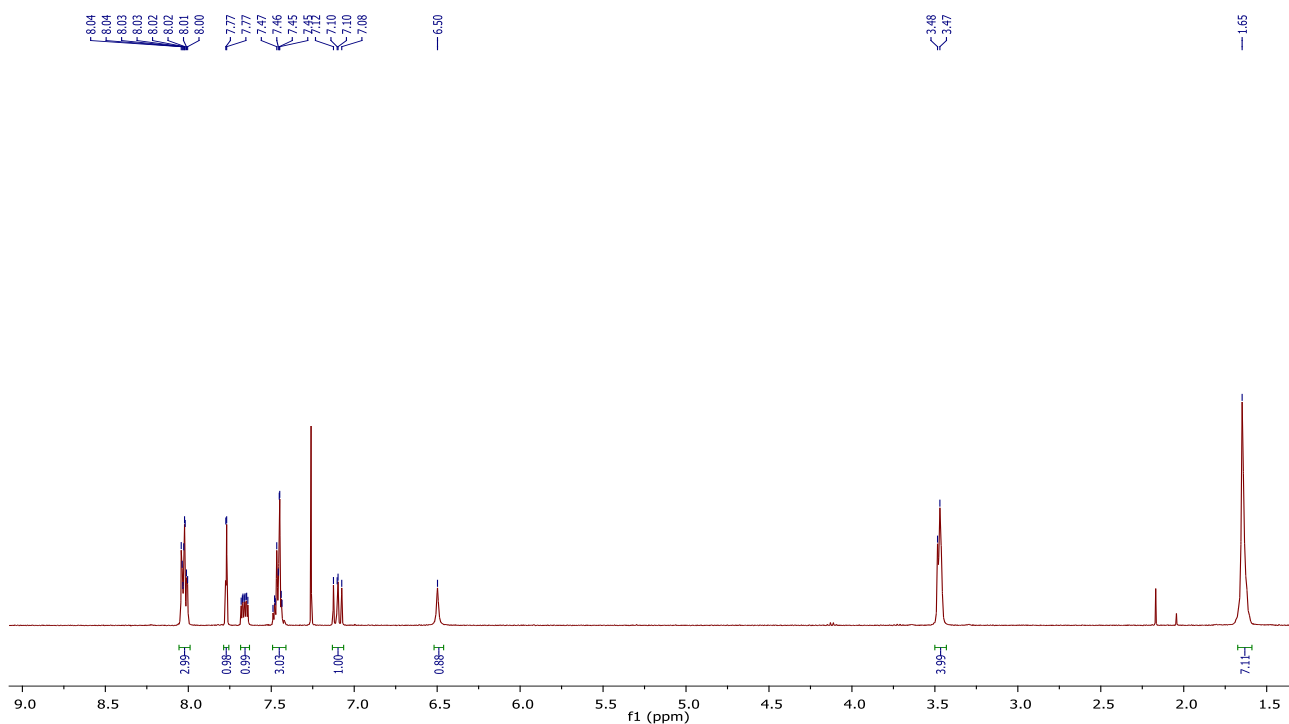
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαμίδιου (**14**)



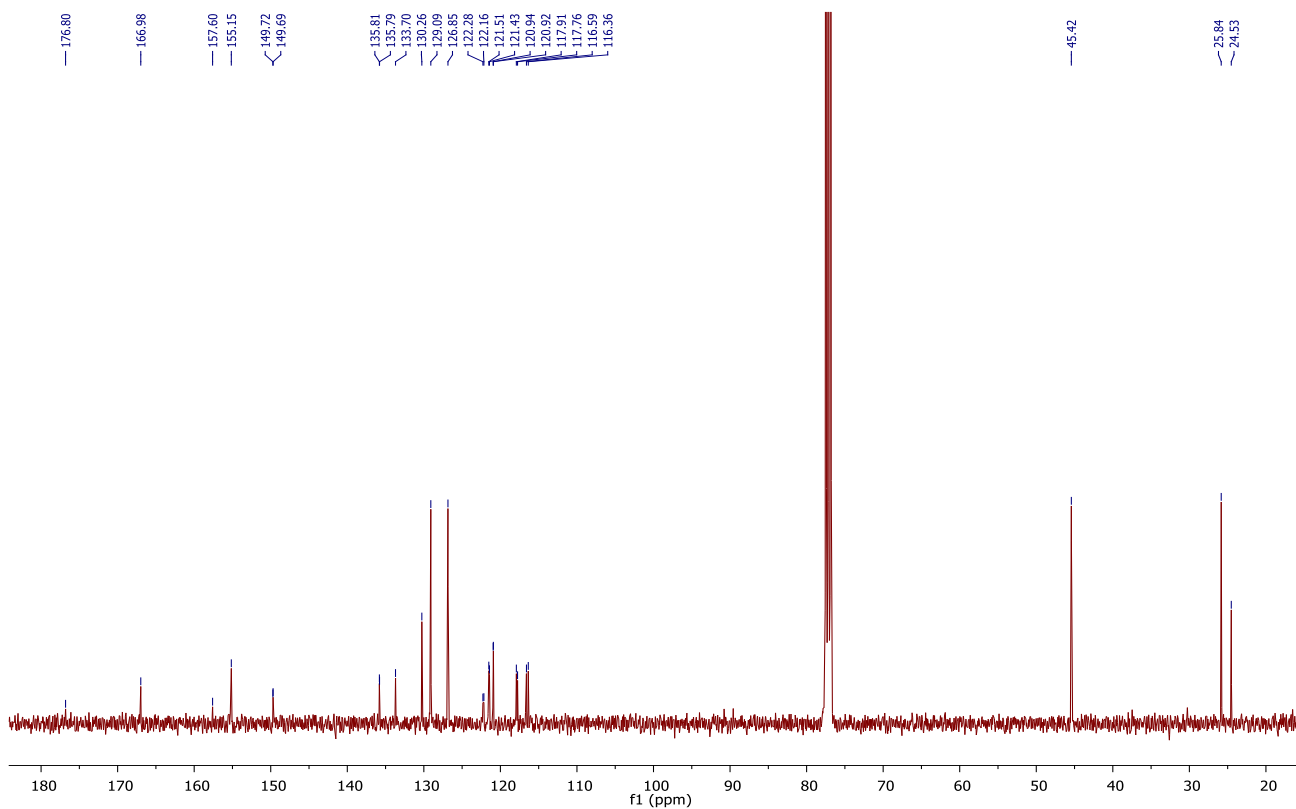
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]πυρρολιδινο-1-καρβοξαμιδίου (**15**)



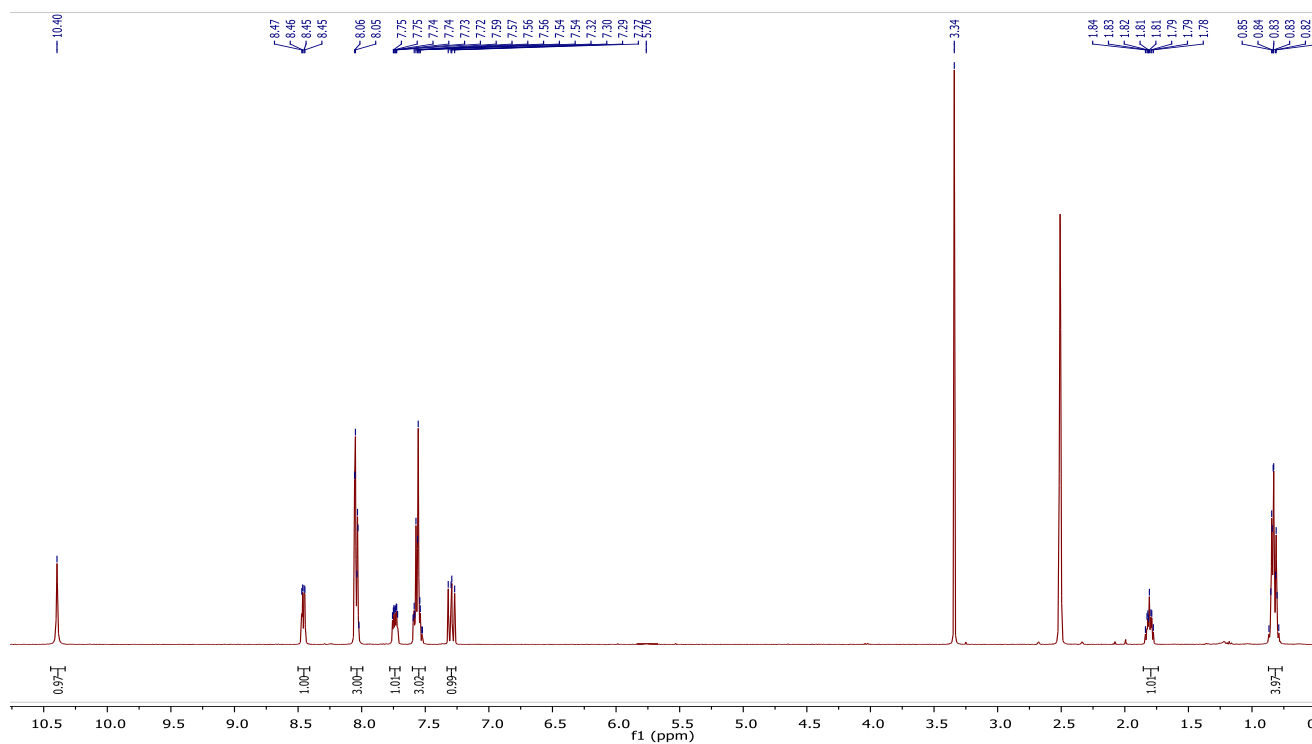
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]πυρρολιδινο-1-καρβοξαμιδίου (**15**)



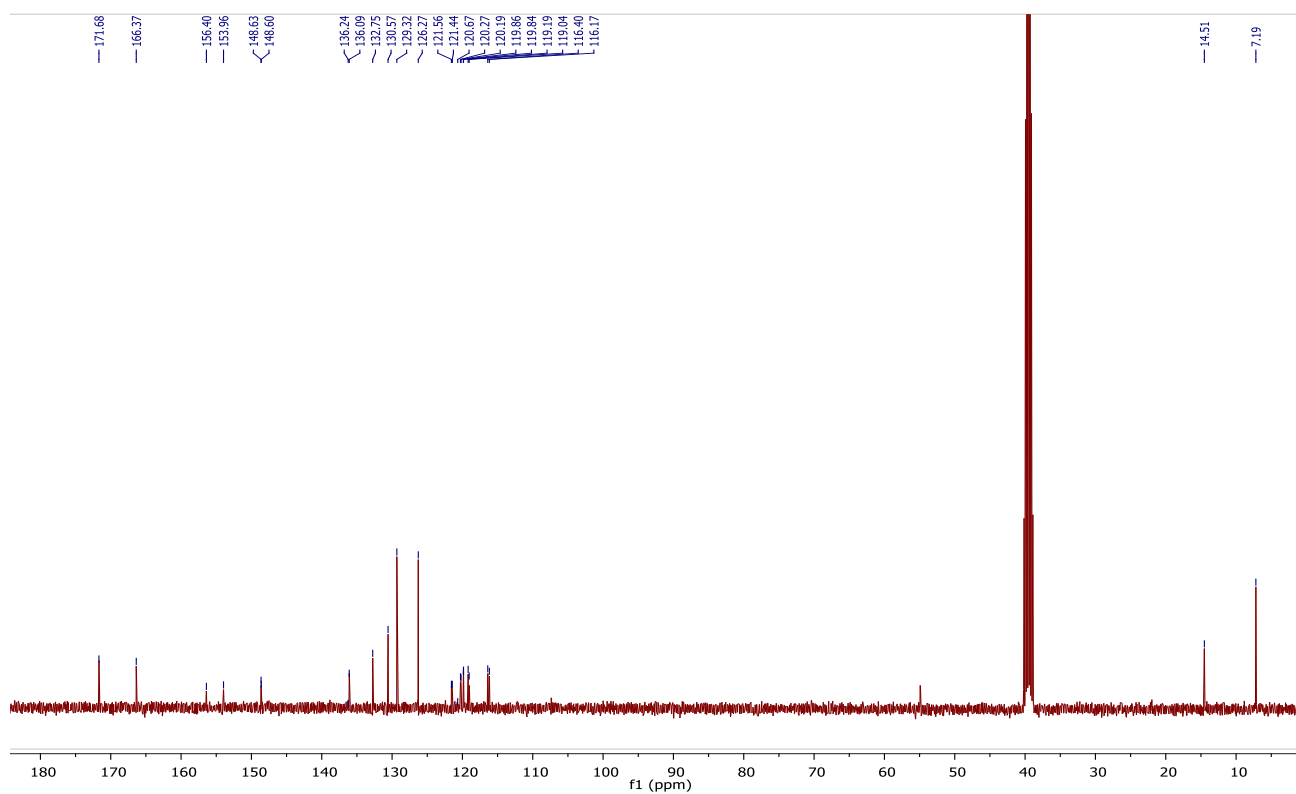
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]πιπεριдино-1-καρβοξαμιδίου (**16**)



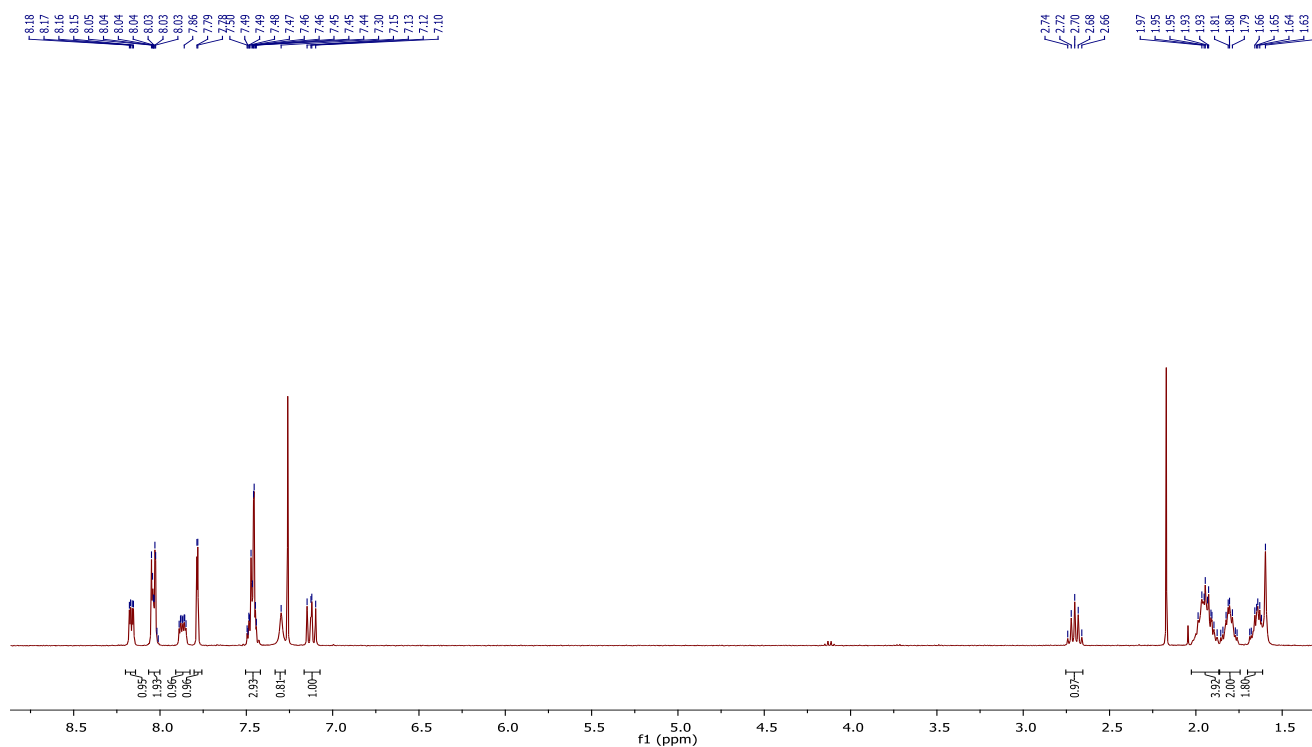
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]πιπεριдино-1-καρβοξαμιδίου (**16**)



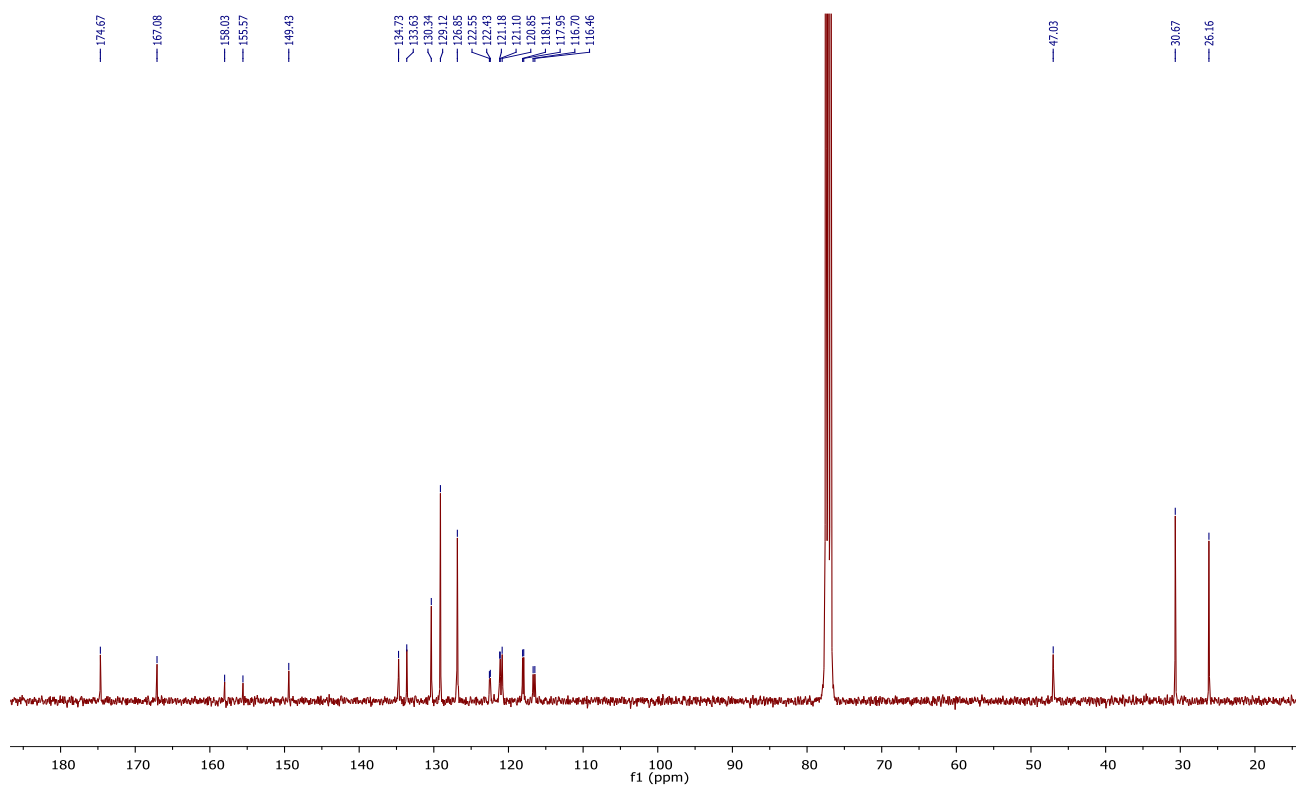
^1H NMR (400 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου (**17**)



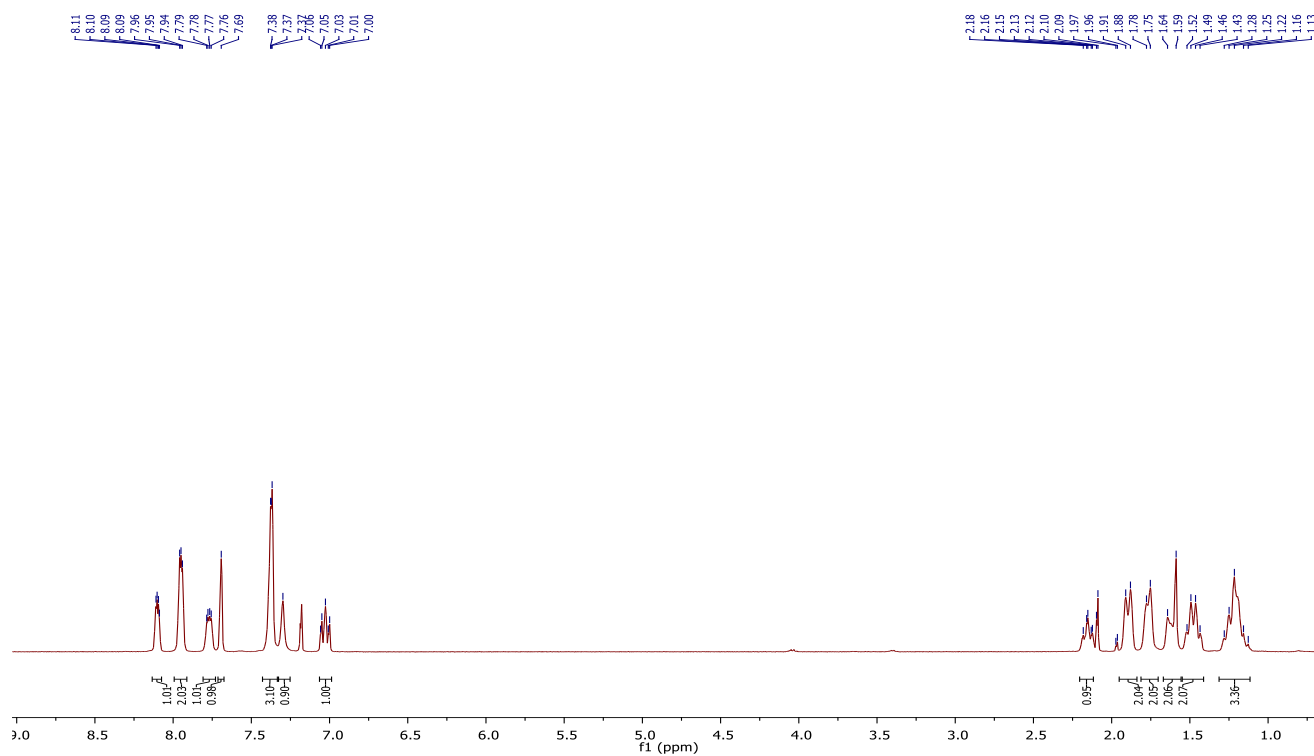
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου (**17**)



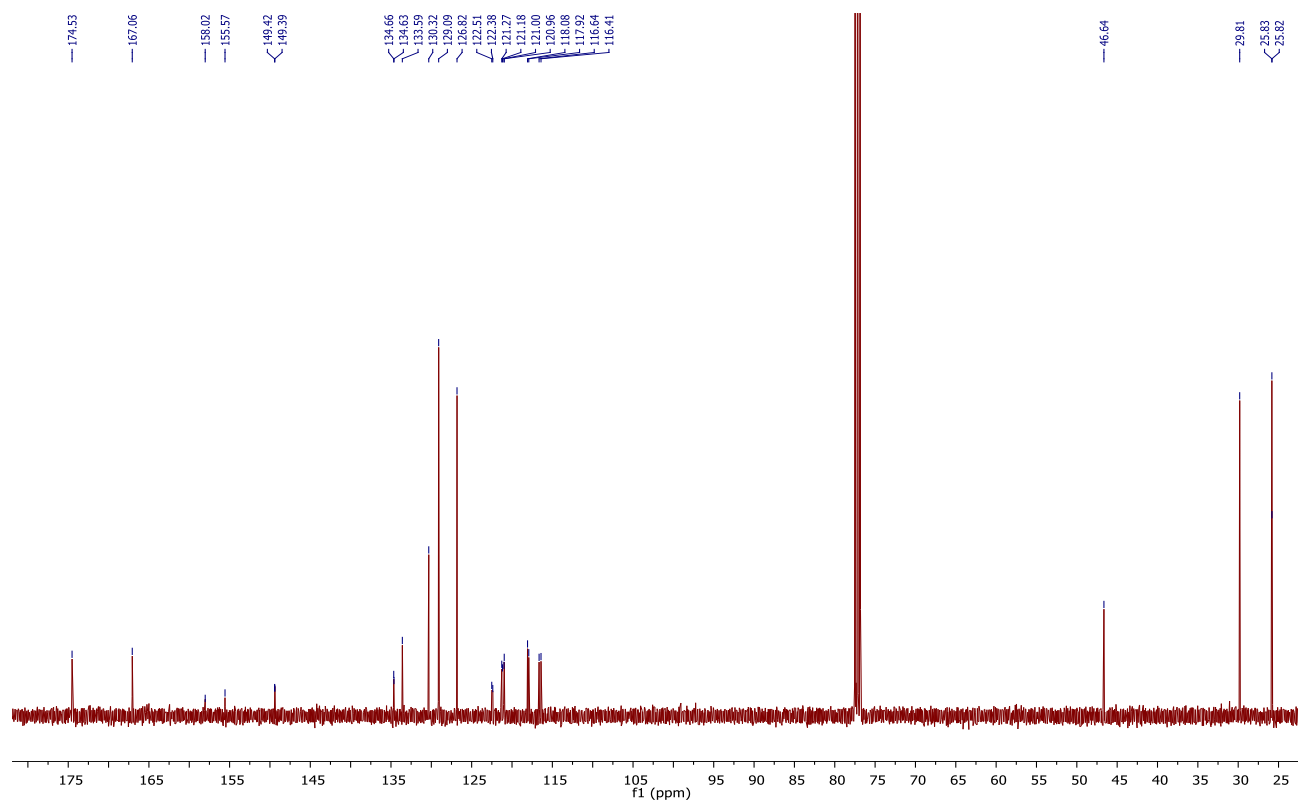
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]κυκλοπεντανοκαρβοξαμιδίου (**18**)



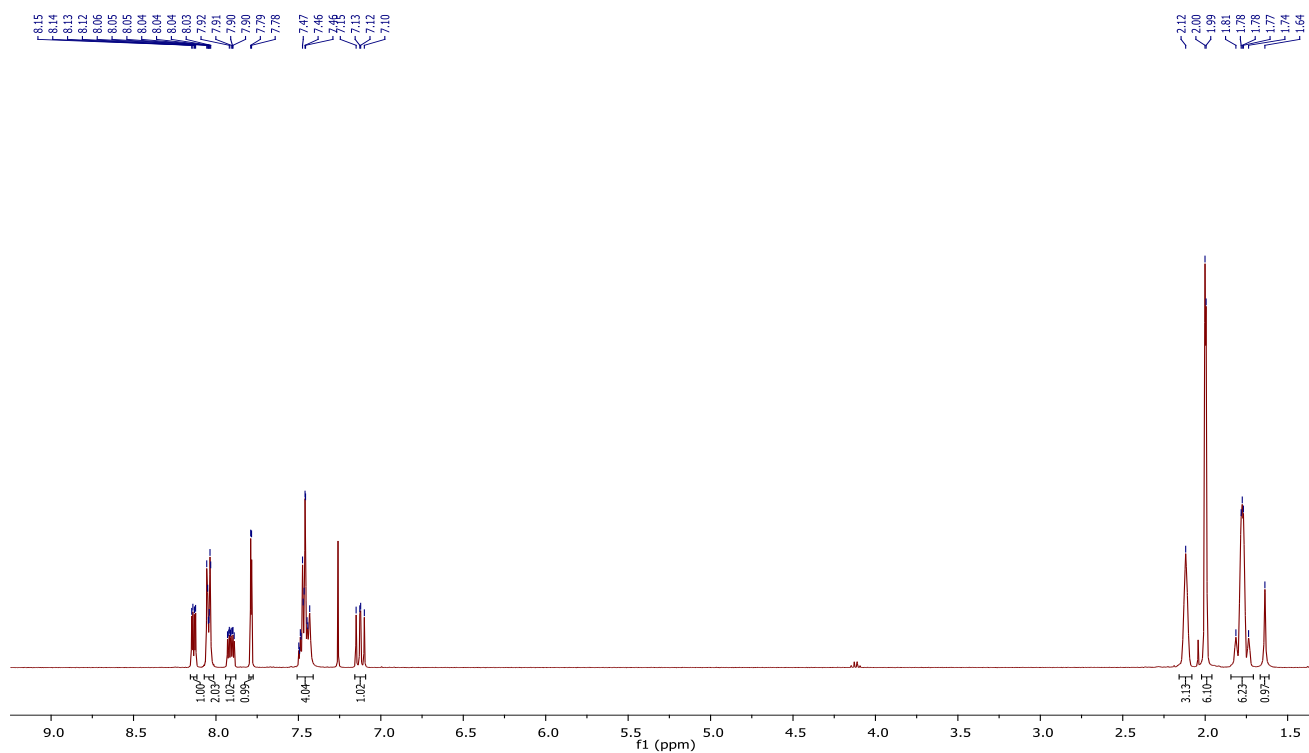
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]κυκλοπεντανοκαρβοξαμιδίου (**18**)



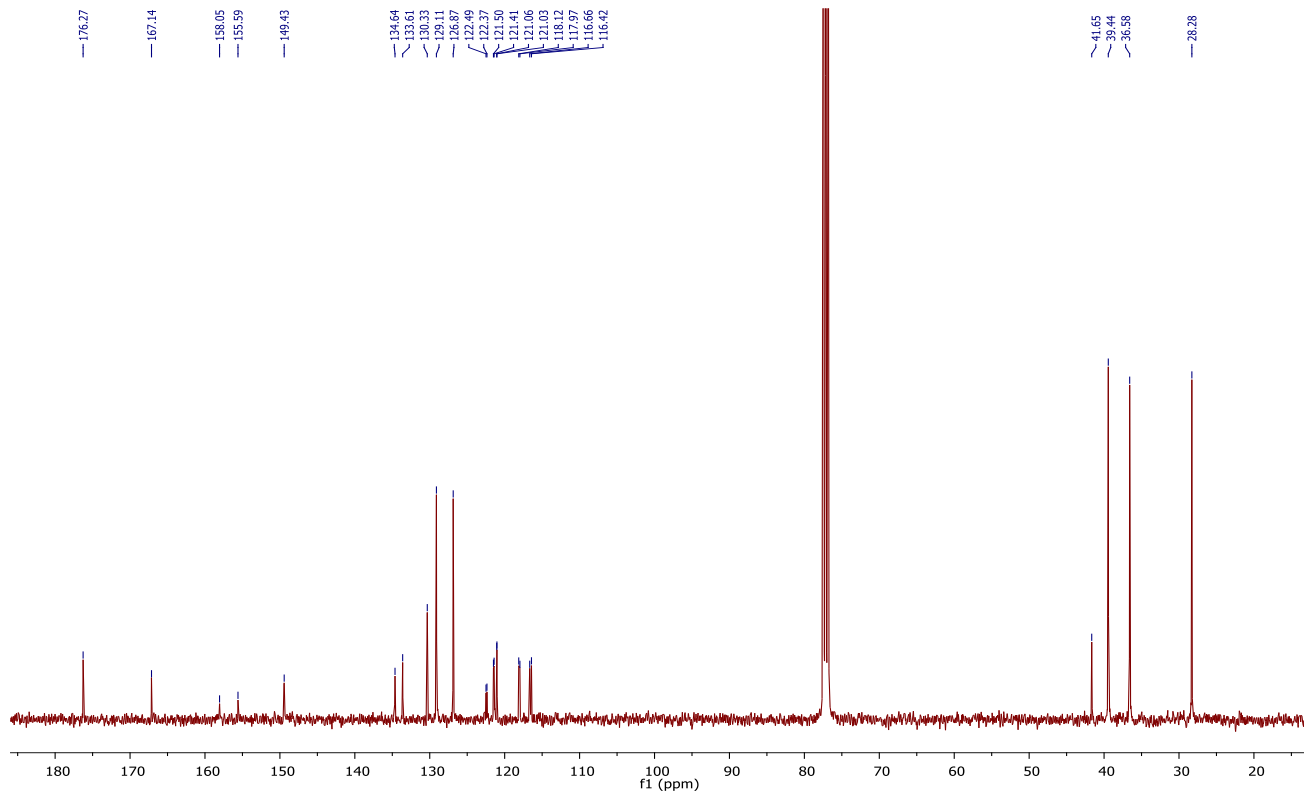
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]κυκλοεξανοκαρβοξαμιδίου (**19**)



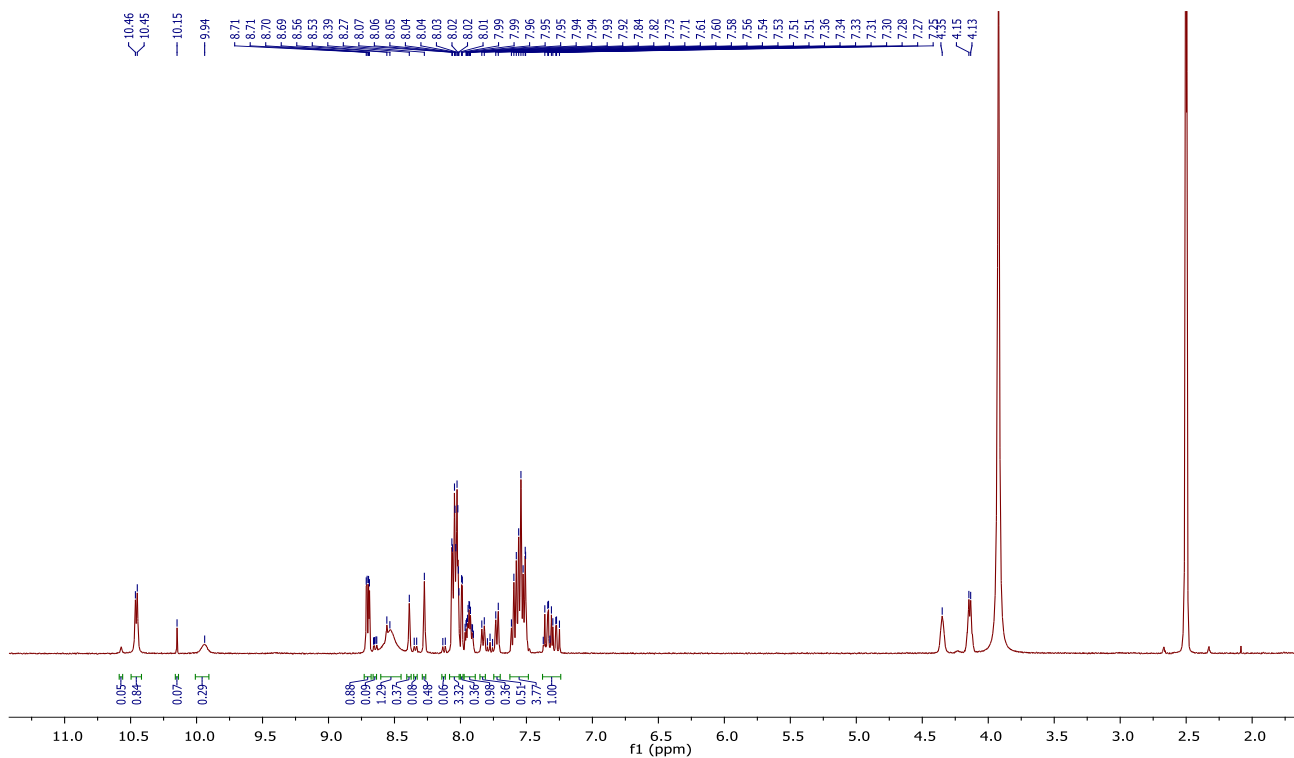
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του *N*-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]κυκλοεξανοκαρβοξαμιδίου (**19**)



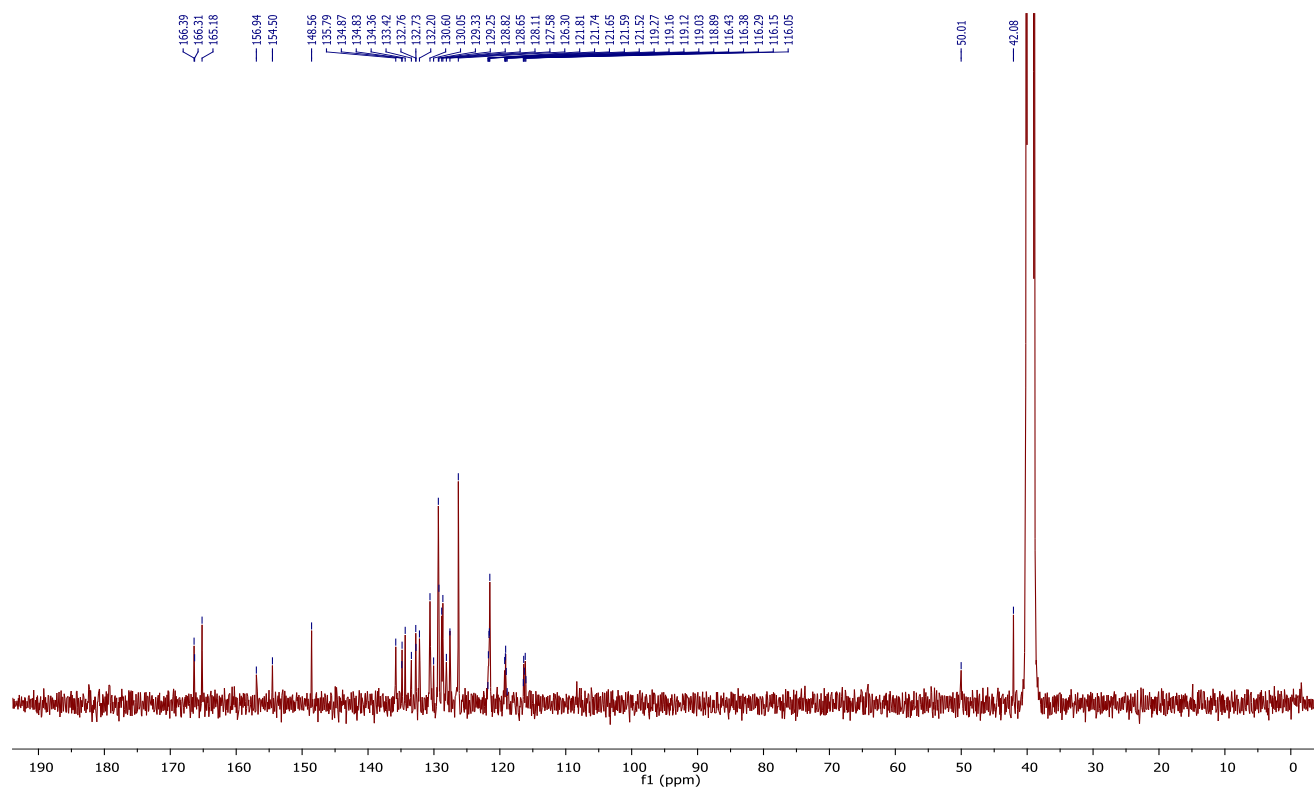
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του *N*-(4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο) -1-[τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανο] καρβοξαμιδίου (**20**)



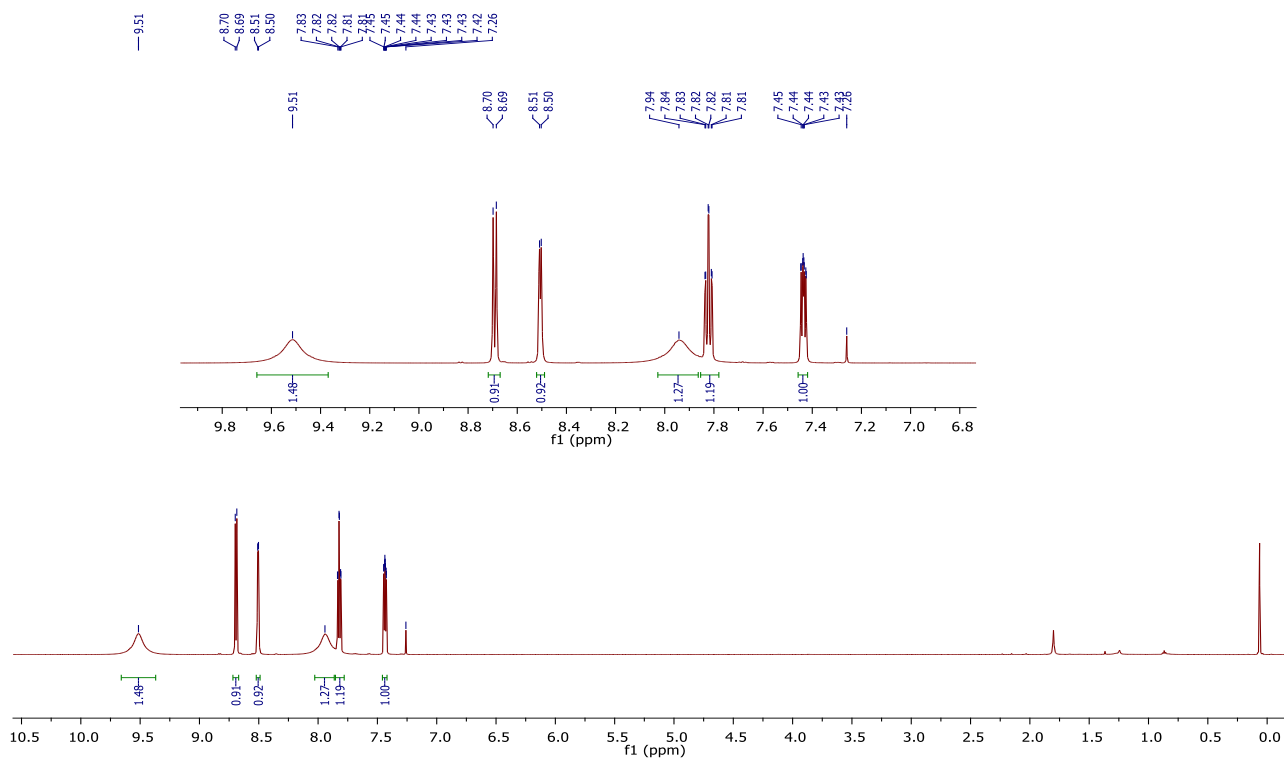
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του *N*-(4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο) -1-[τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανο] καρβοξαμιδίου (**20**)



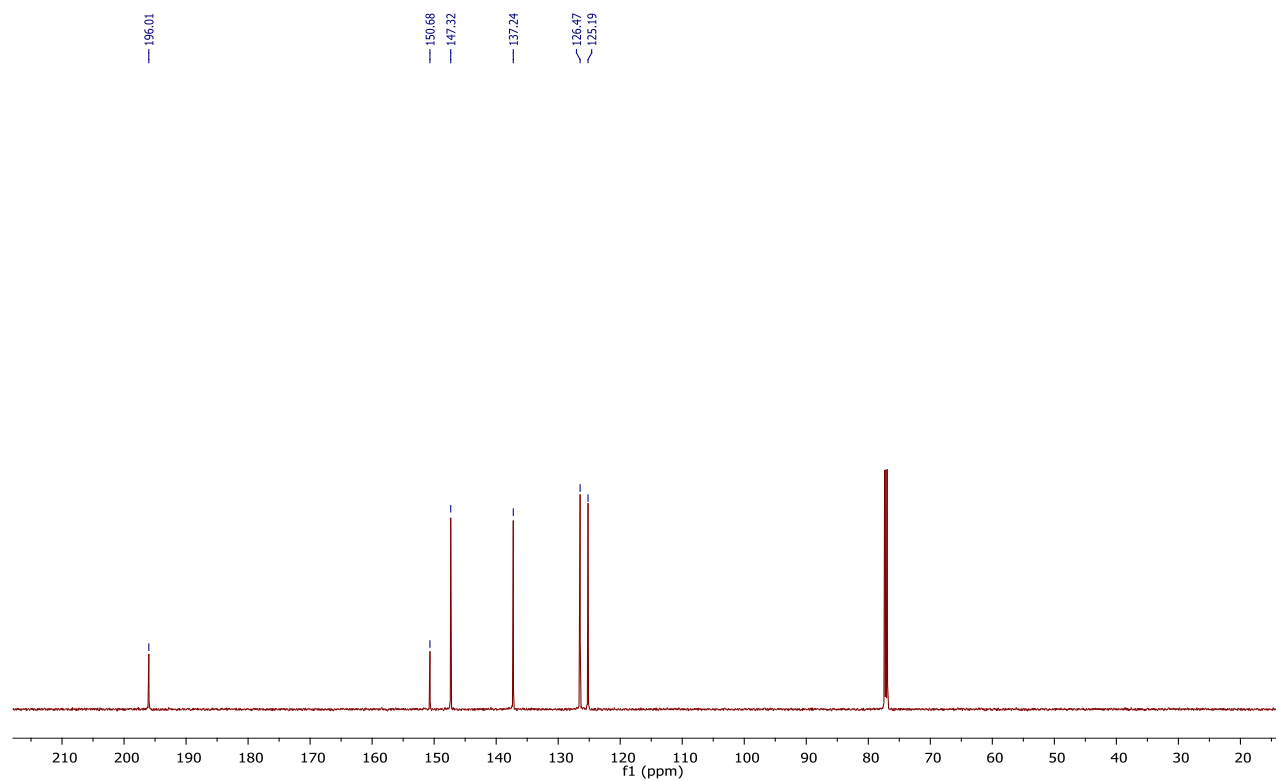
¹H NMR (400 MHz, DMSO, 340K) του υδροχλωρικού άλατος του 3-(αμινομεθυλο)-N-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**21**)



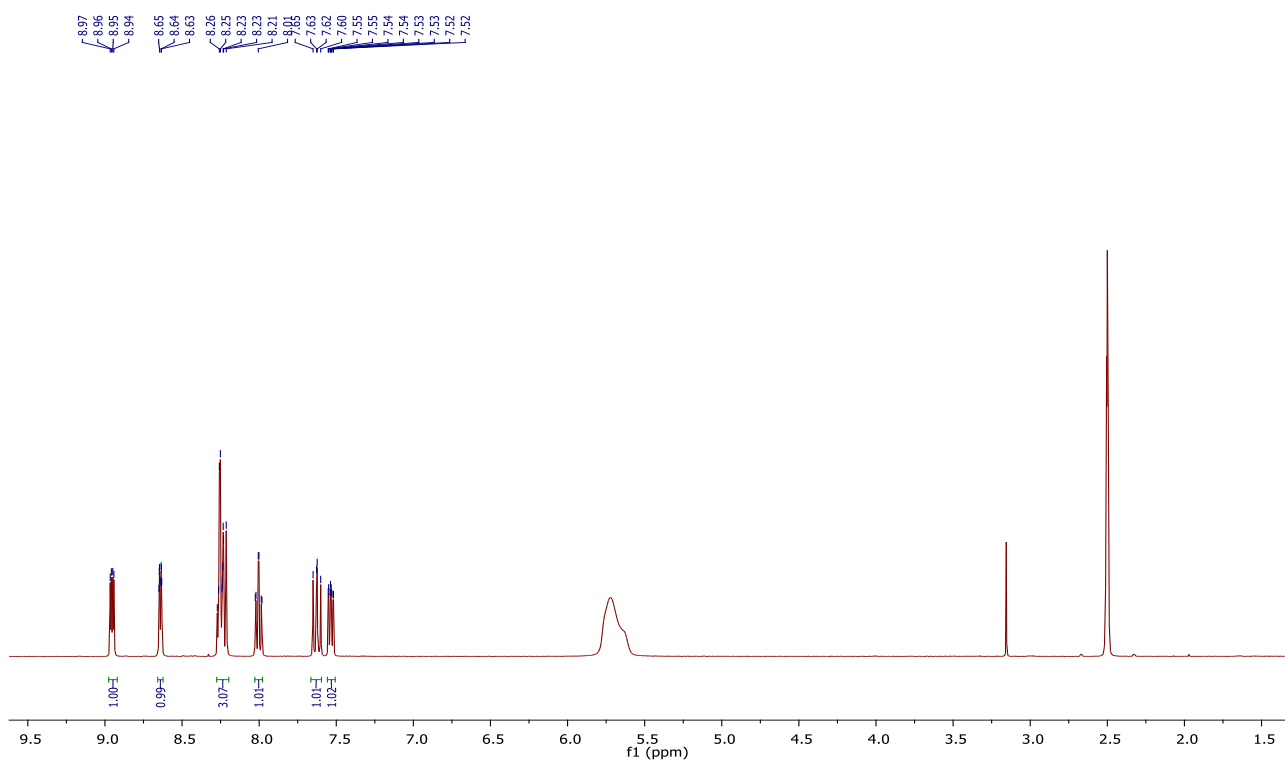
¹³C NMR (101 MHz, DMSO, 340K) του υδροχλωρικού άλατος του 3-(αμινομεθυλο)-N-[4-φθορο-3-(2-φαινυλοθειαζολ-4-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**21**)



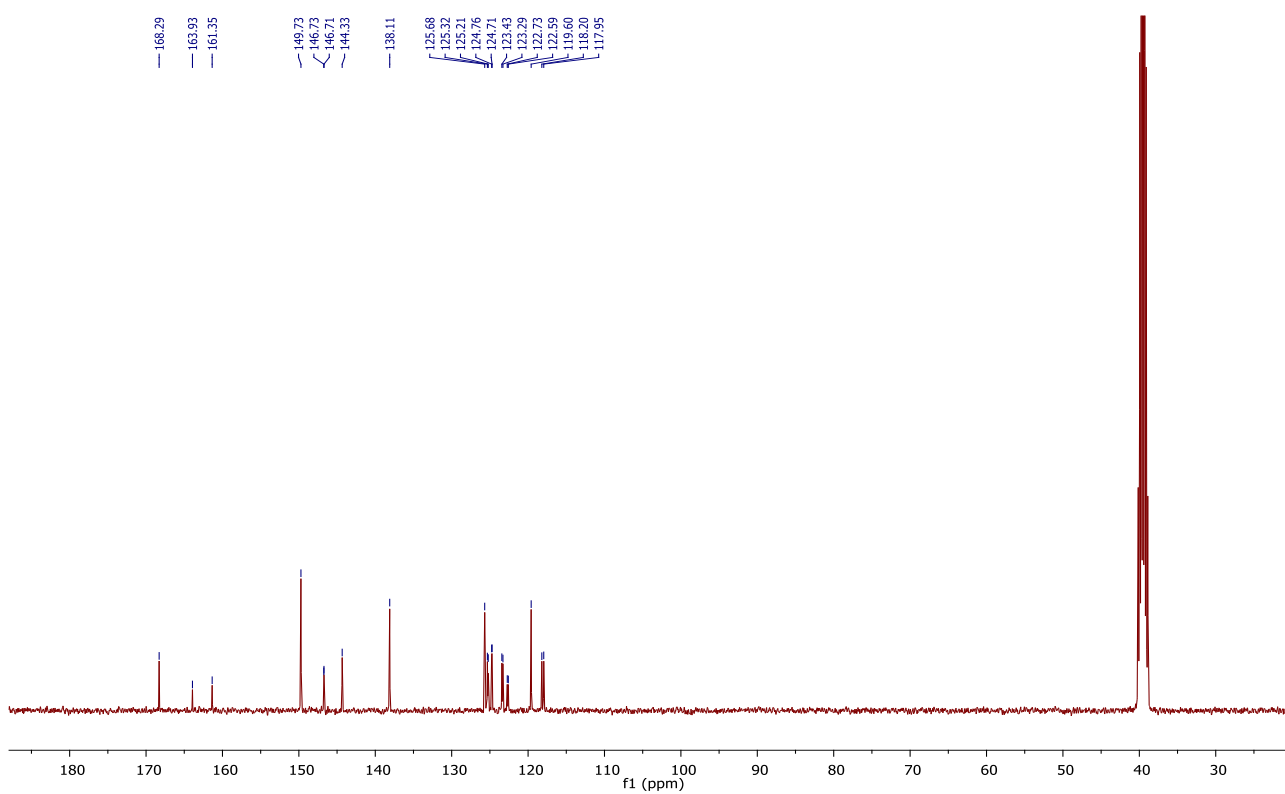
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) του 2-πυριδινοκαρβοθειαμιδίου (**24**)



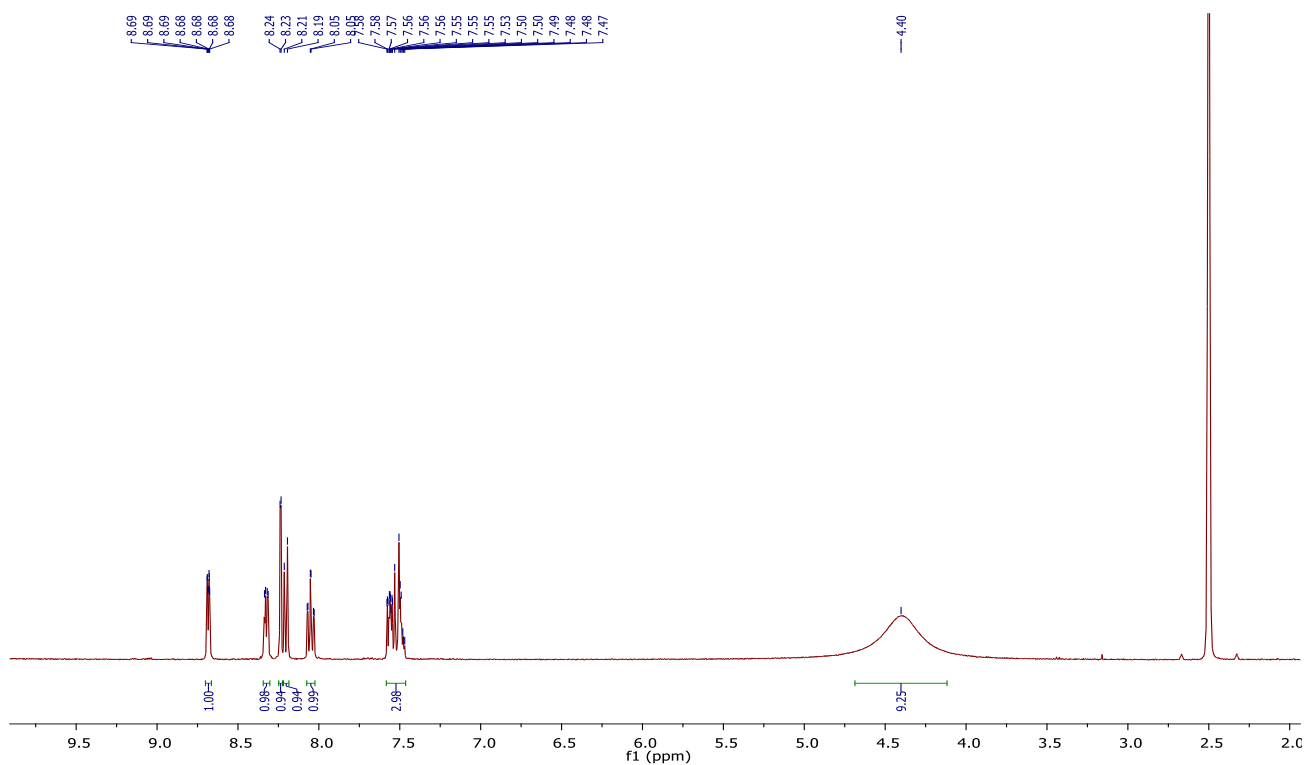
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) του 2-πυριδινοκαρβοθειαμιδίου (**24**)



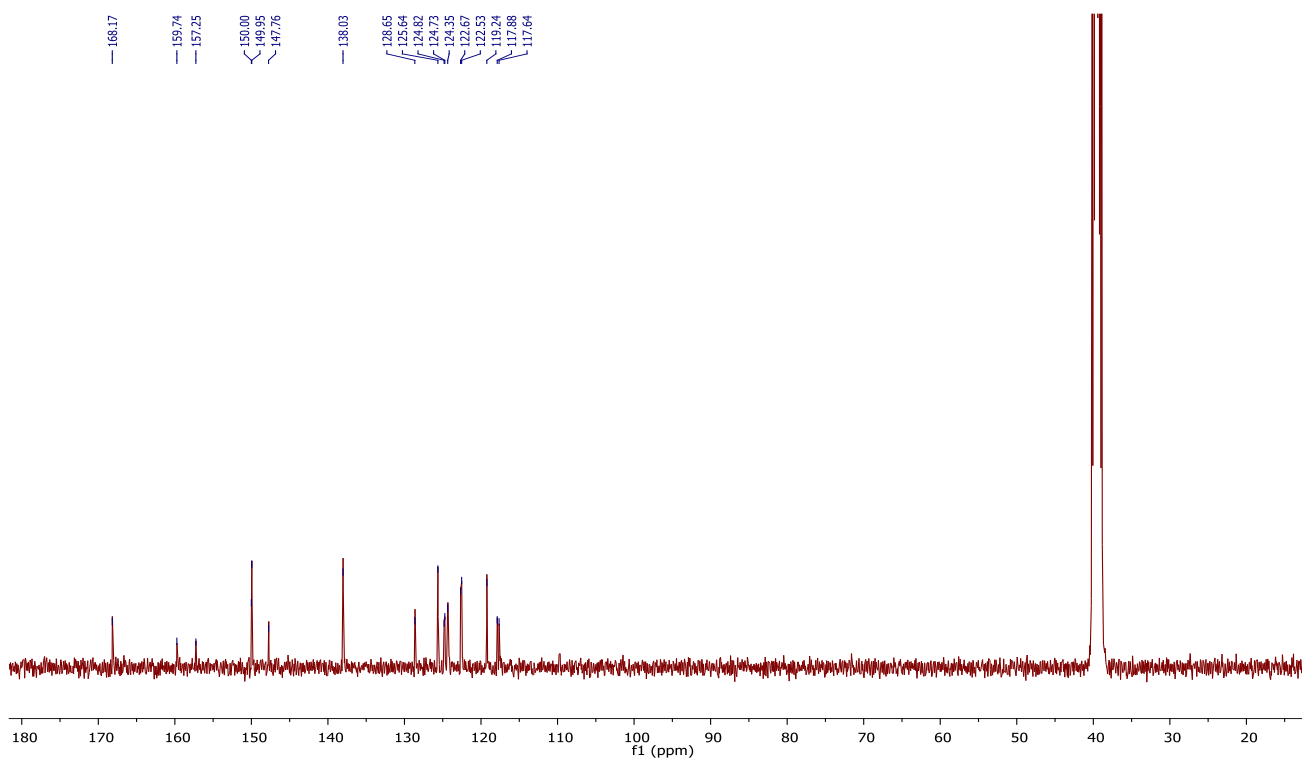
¹H NMR (400 MHz, DMSO) του 4-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολίου (**25**)



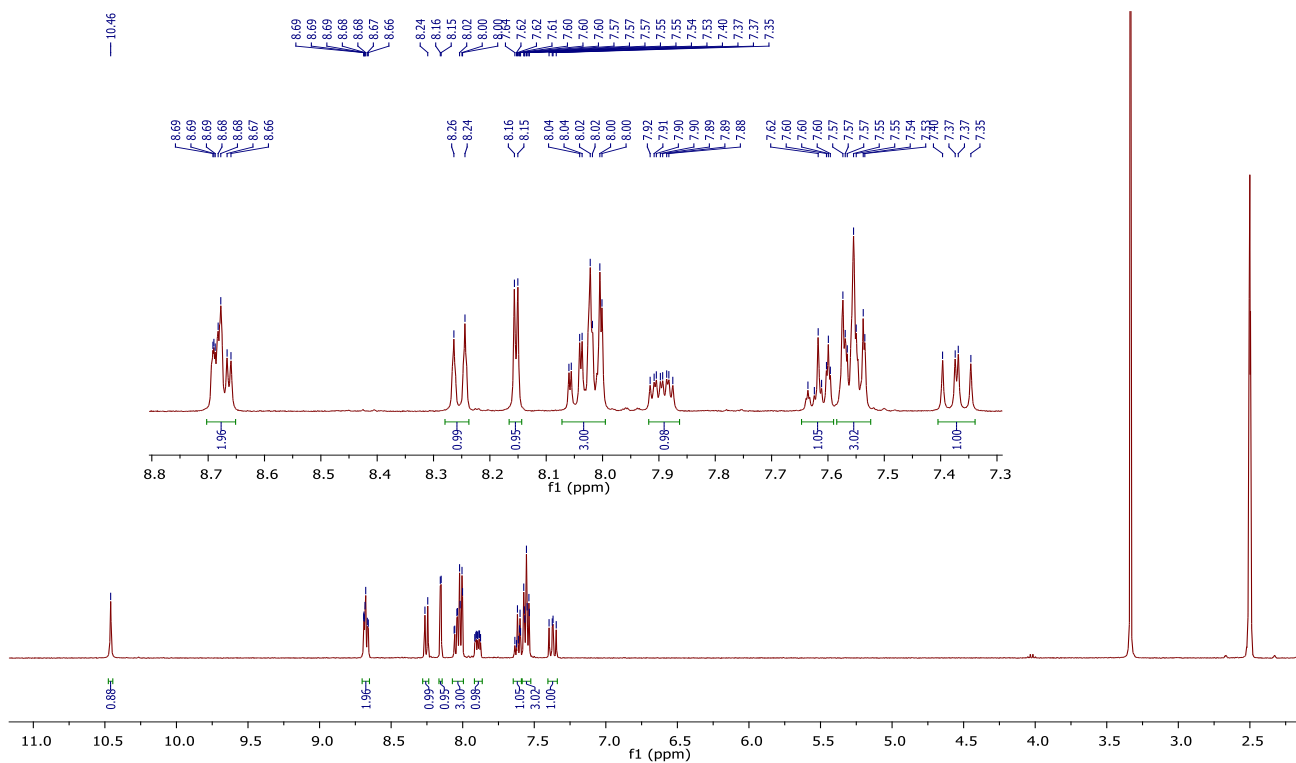
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του 4-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολίου (**25**)



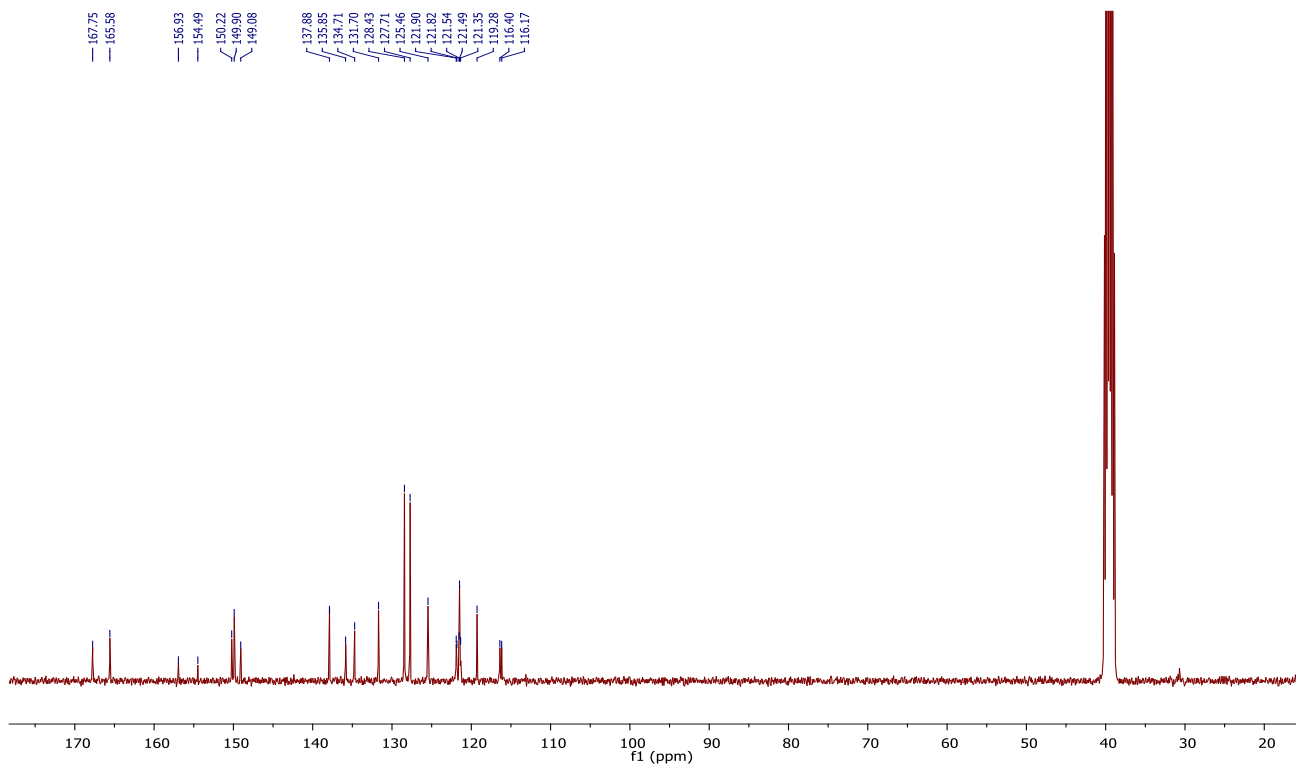
¹H NMR (400 MHz, DMSO) υδροχλωρικού άλατος της 4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλ]ανιλίνης (**26**)



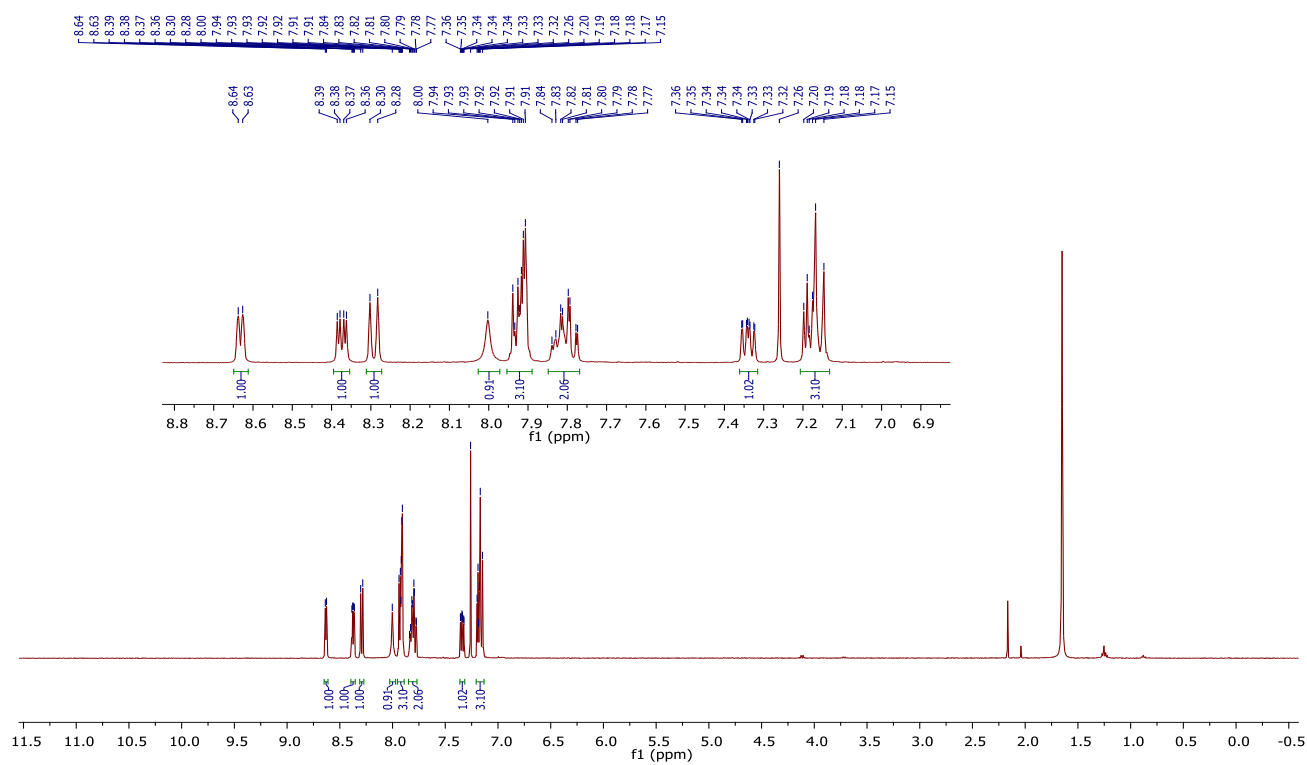
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) υδροχλωρικού άλατος της 4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλ]ανιλίνης (**26**)



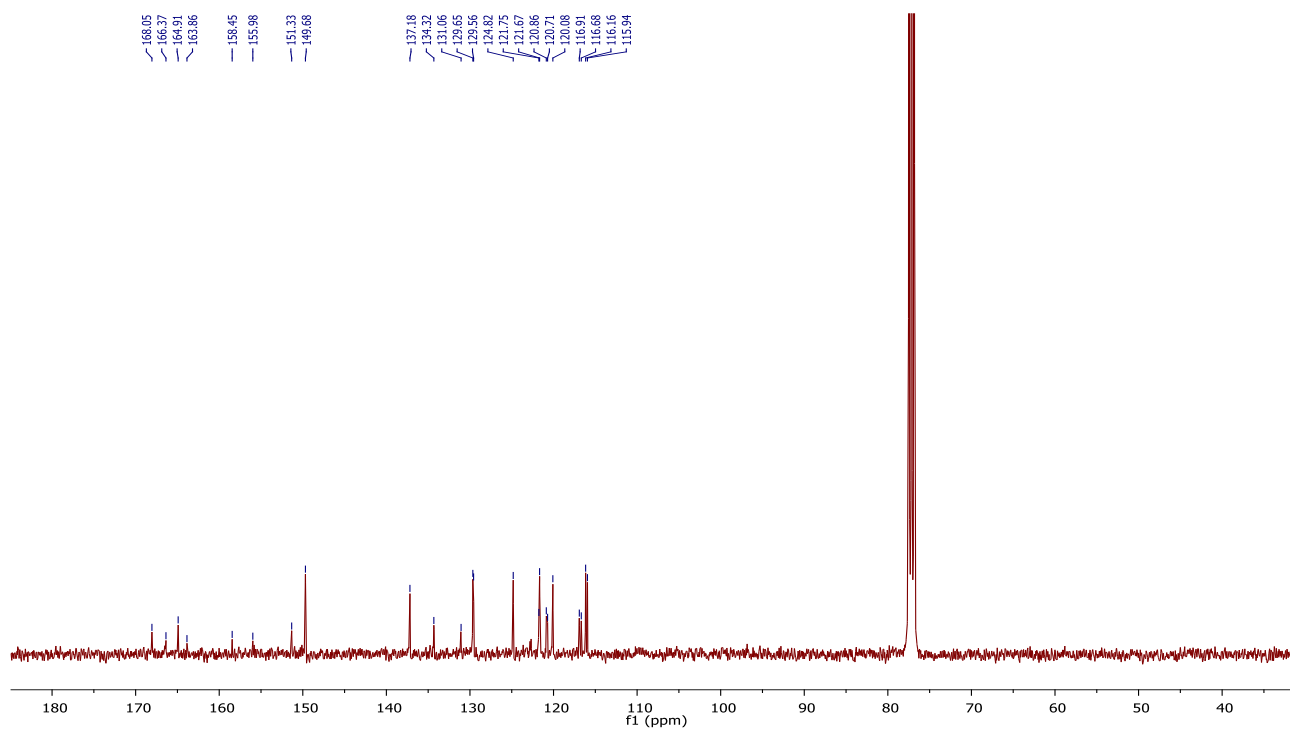
¹H NMR (400 MHz, DMSO) του *N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}βενζαμιδίου (**27**)



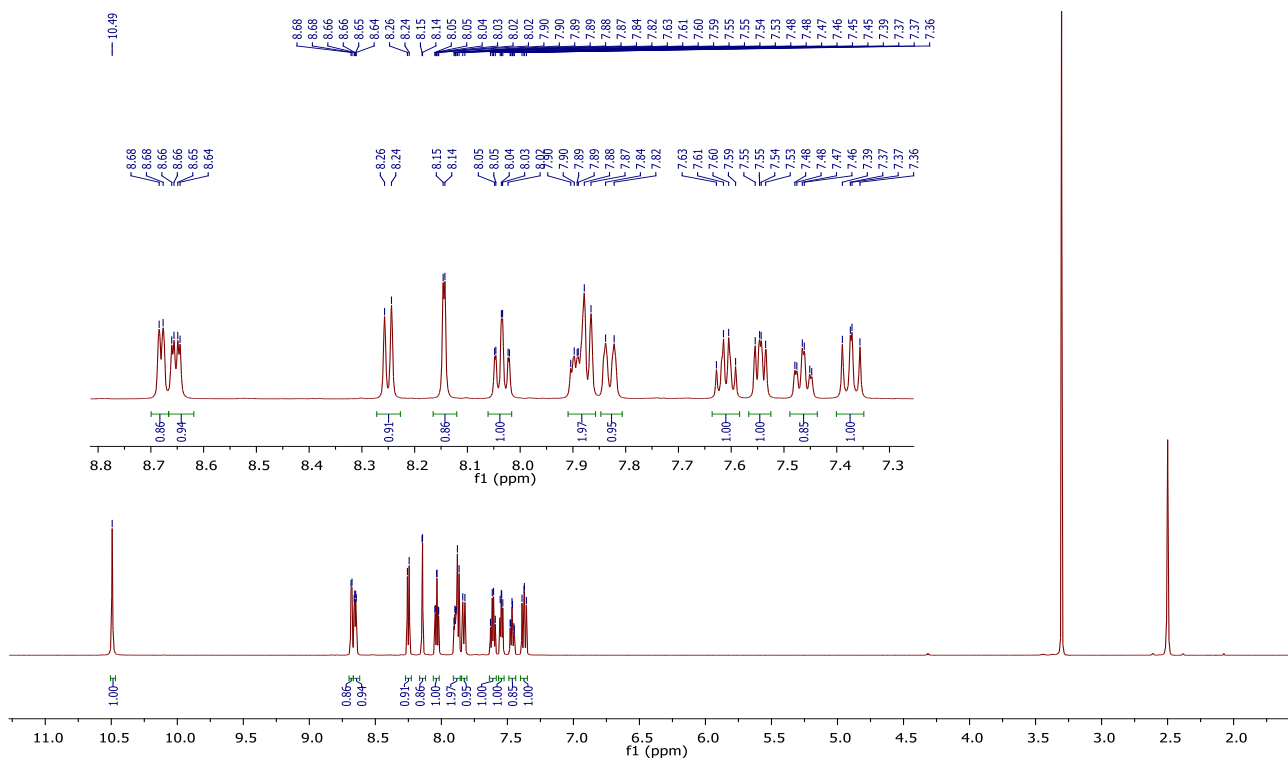
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του *N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}βενζαμιδίου (**27**)



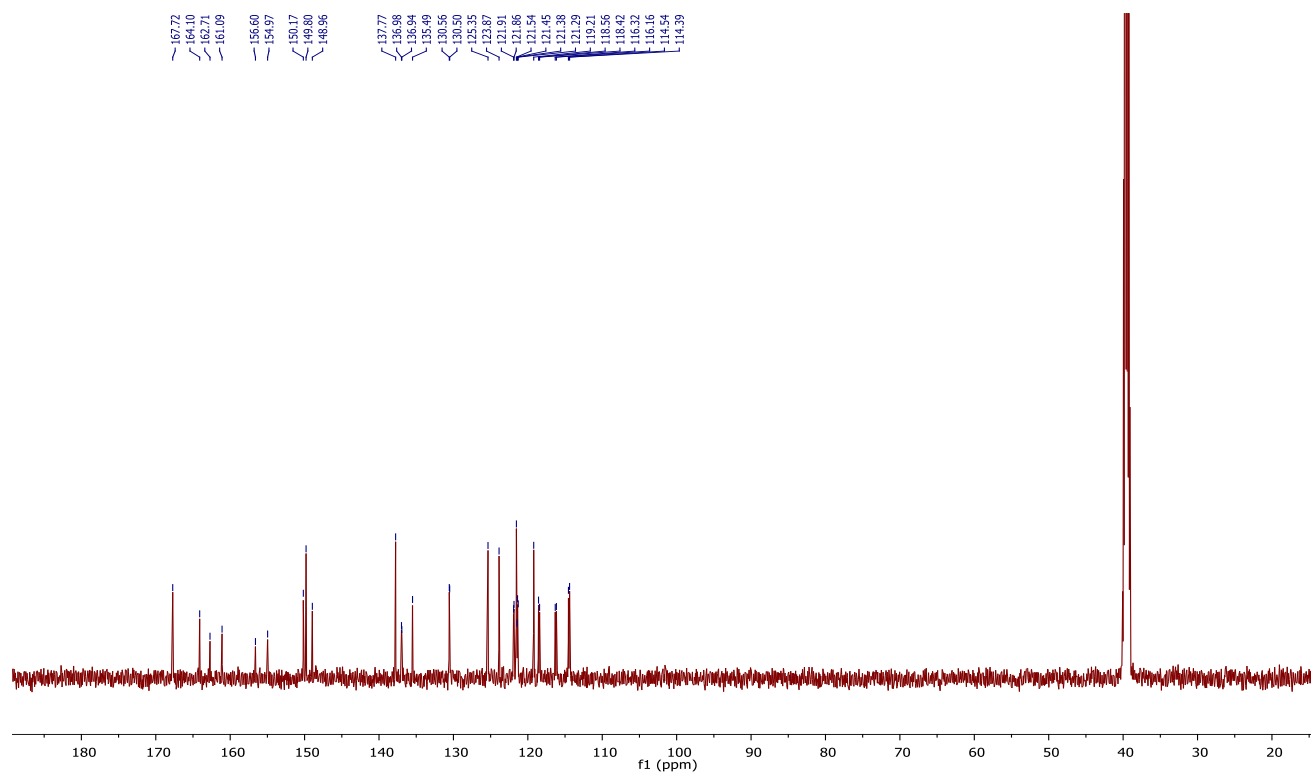
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του 4-φθορο-*N*-(4-φθορο-3-(2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο)φαινυλο)βενζαμιδίου (**28**)



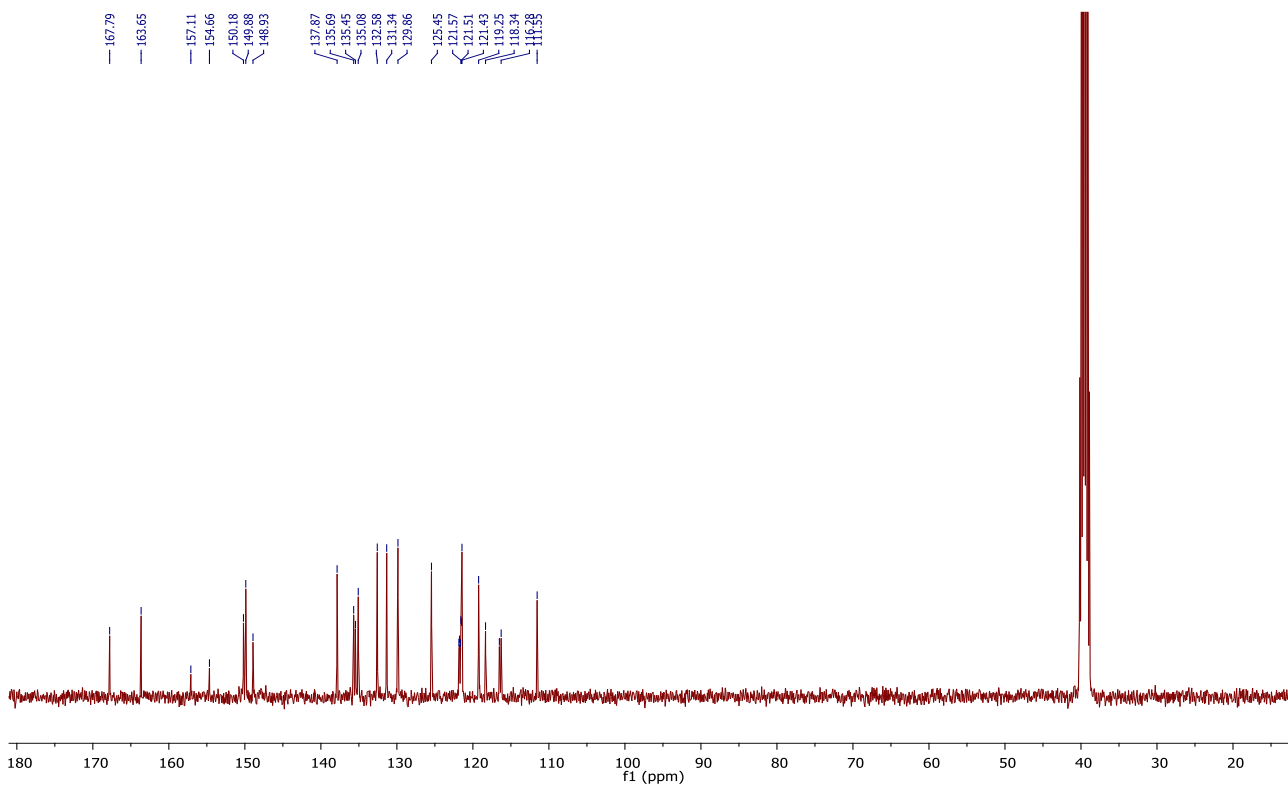
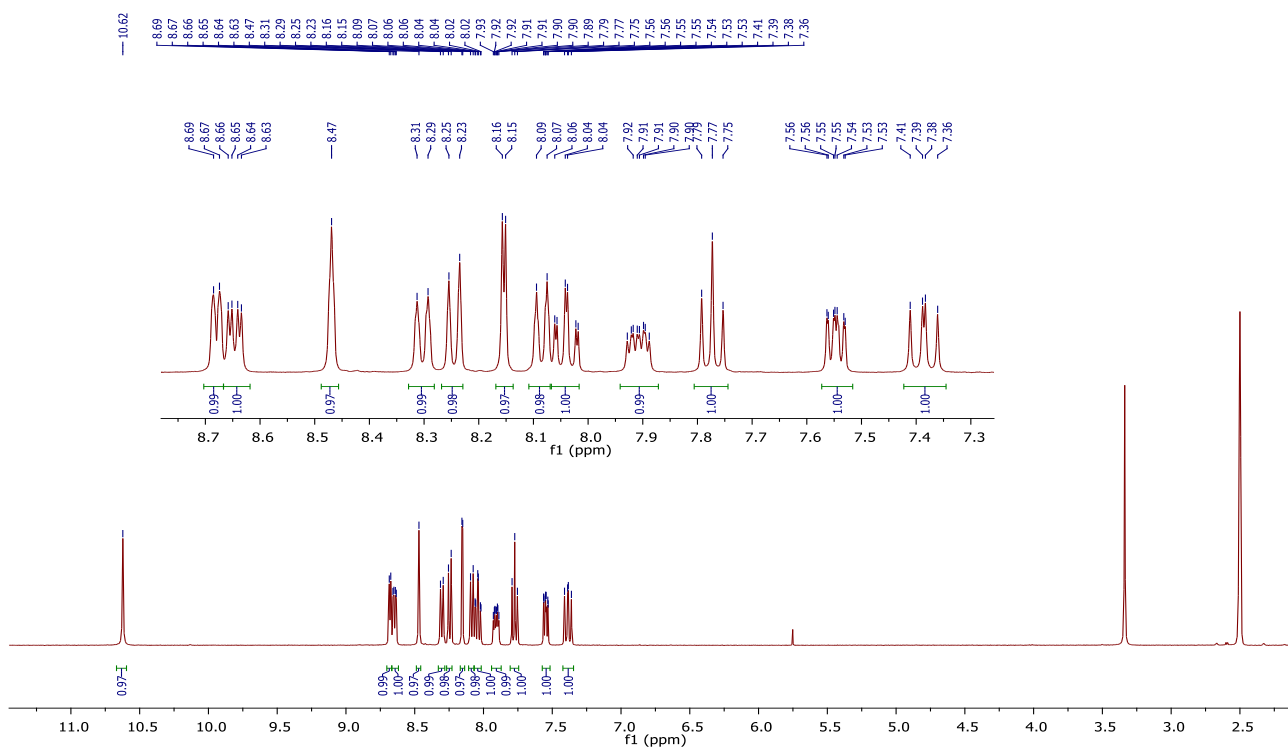
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του 4-φθορο-*N*-(4-φθορο-3-(2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο)φαινυλο)βενζαμιδίου (**28**)

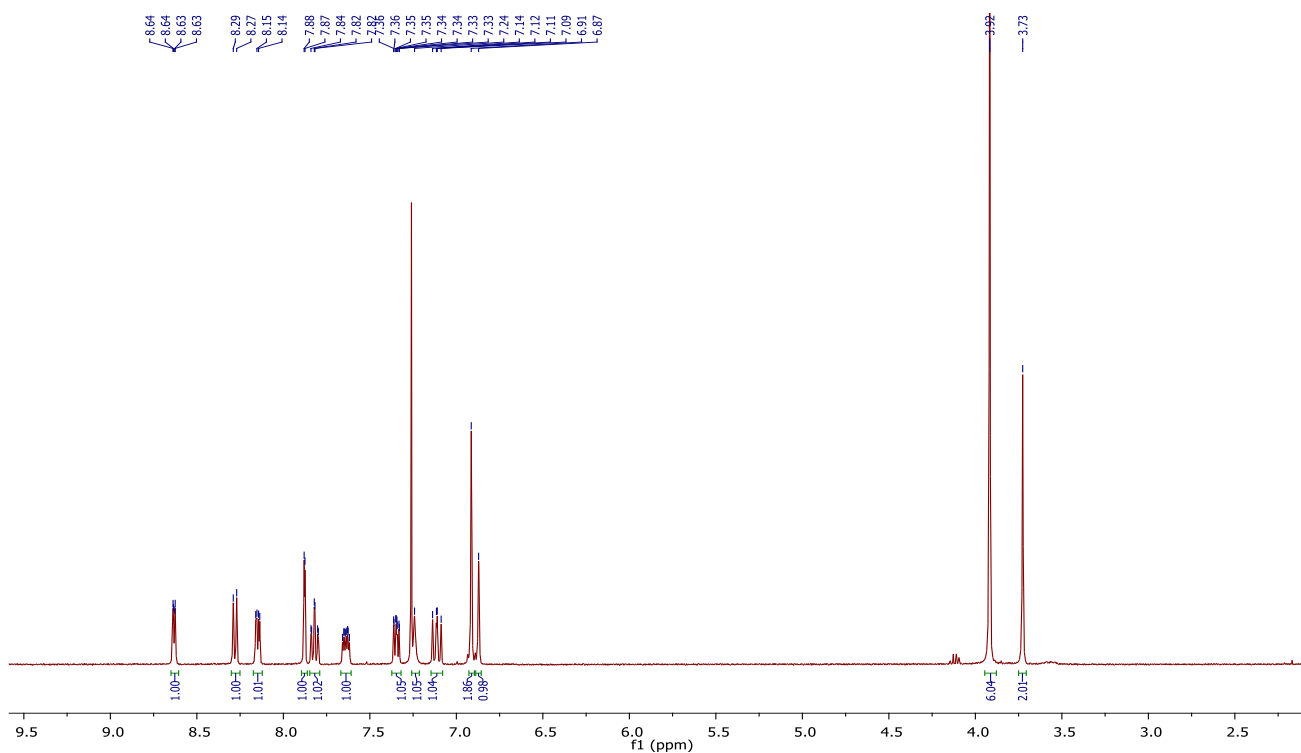


¹H NMR (600 MHz, DMSO) του 3-φθορο-*N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}βενζαμιδίου (**29**)

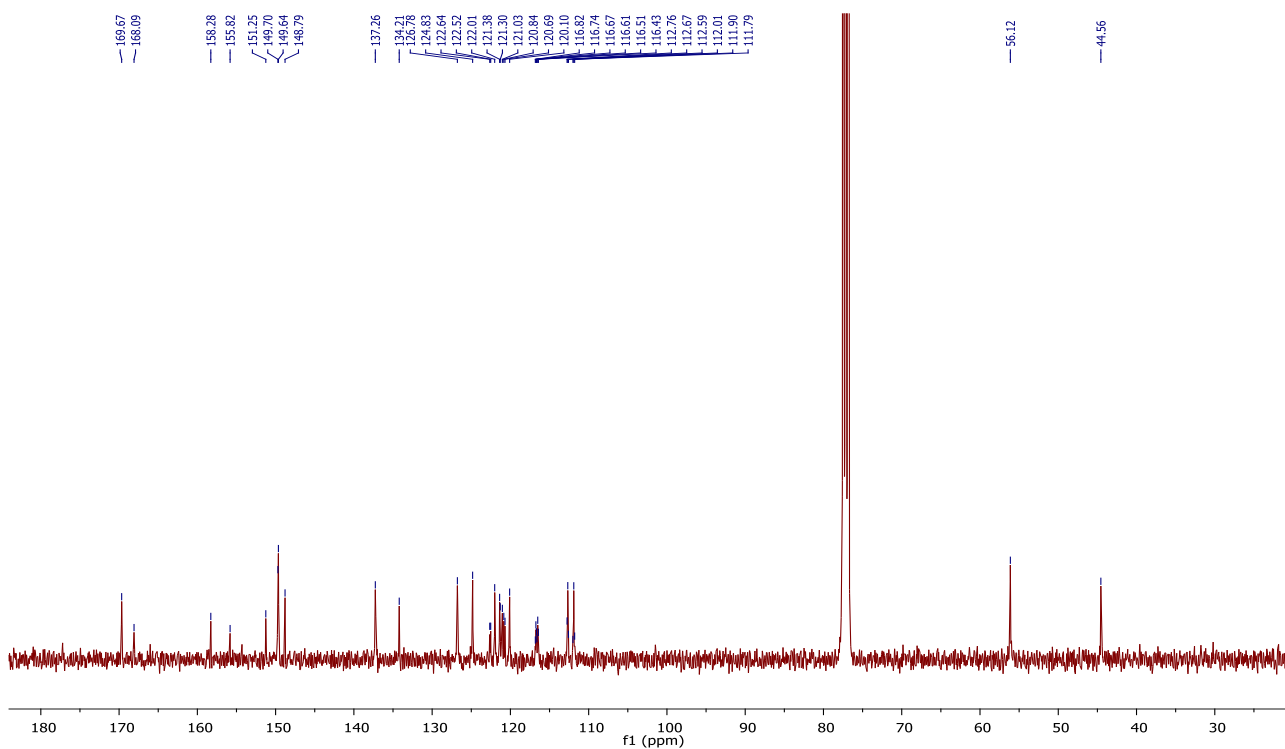


¹³C NMR (151 MHz, DMSO) του 3-φθορο-*N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}βενζαμιδίου (**29**)

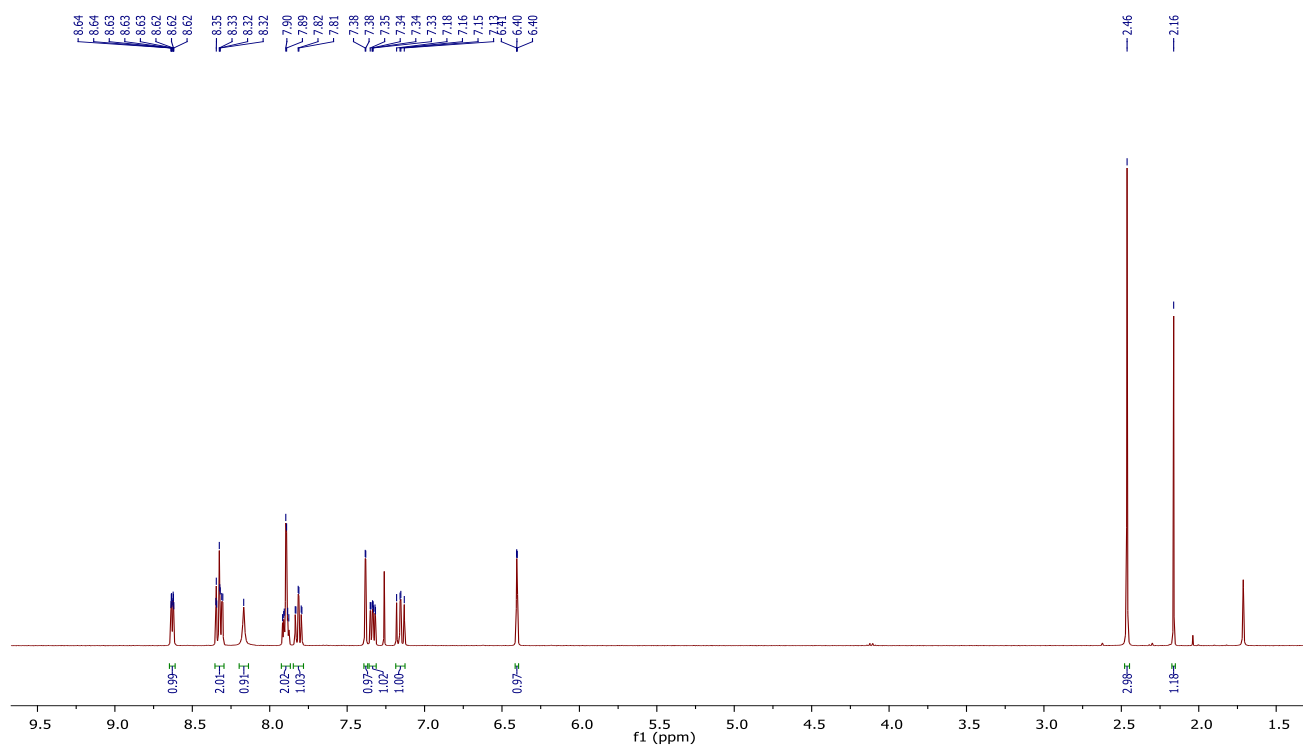




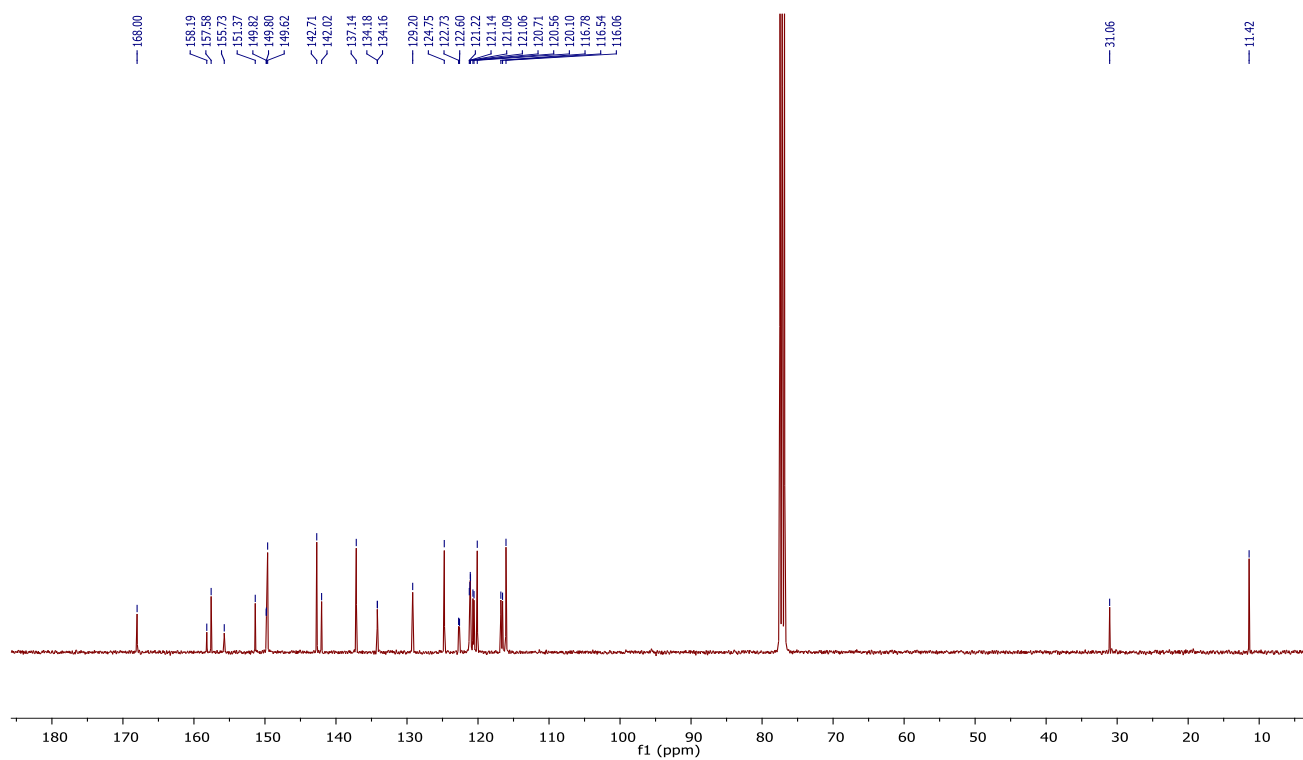
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-*N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλ}ακεταμίδιου (**31**)



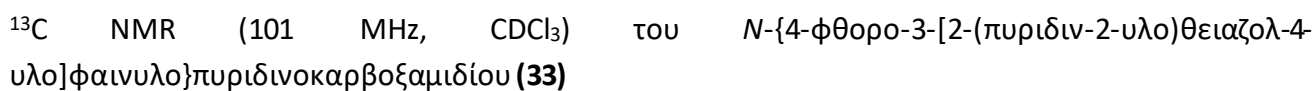
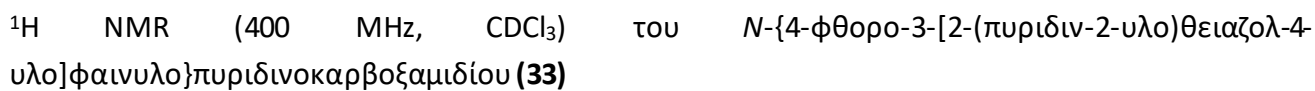
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-*N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλ}ακεταμίδιου (**31**)

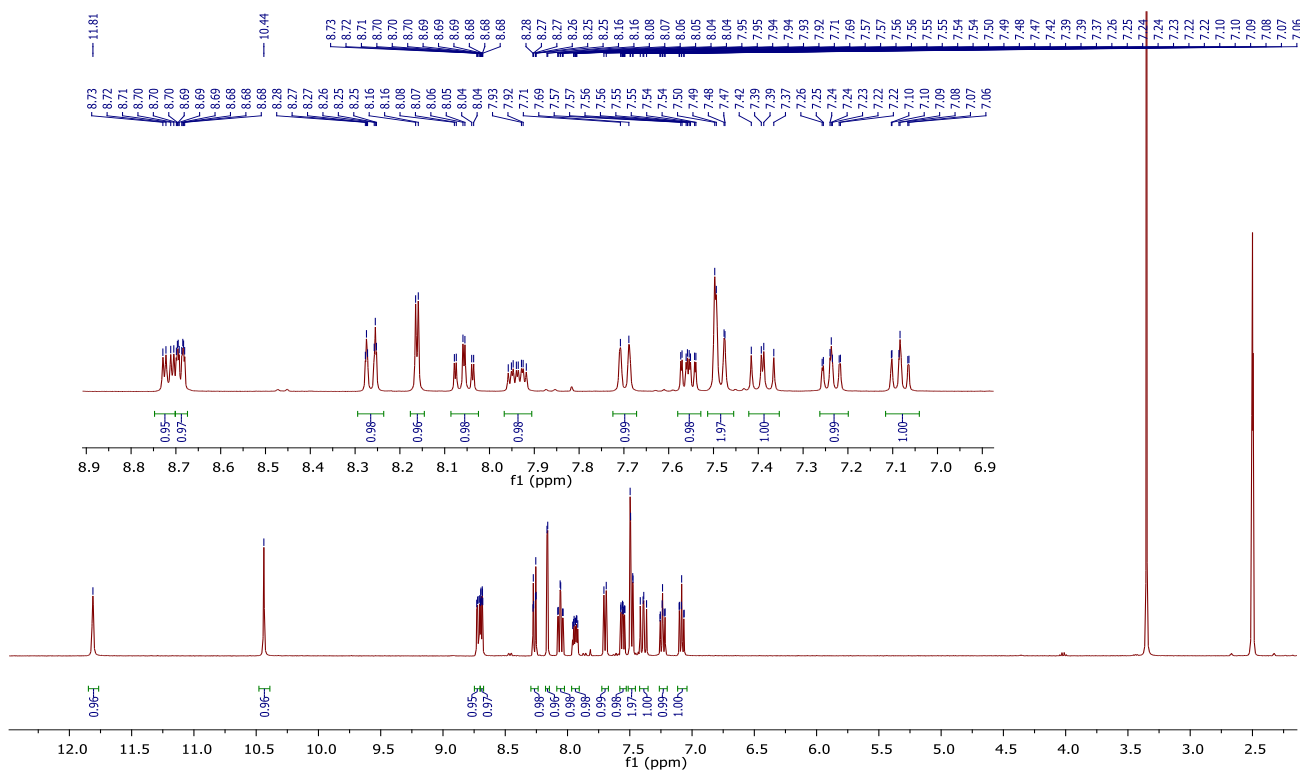


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του *N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμίδιου (**32**)

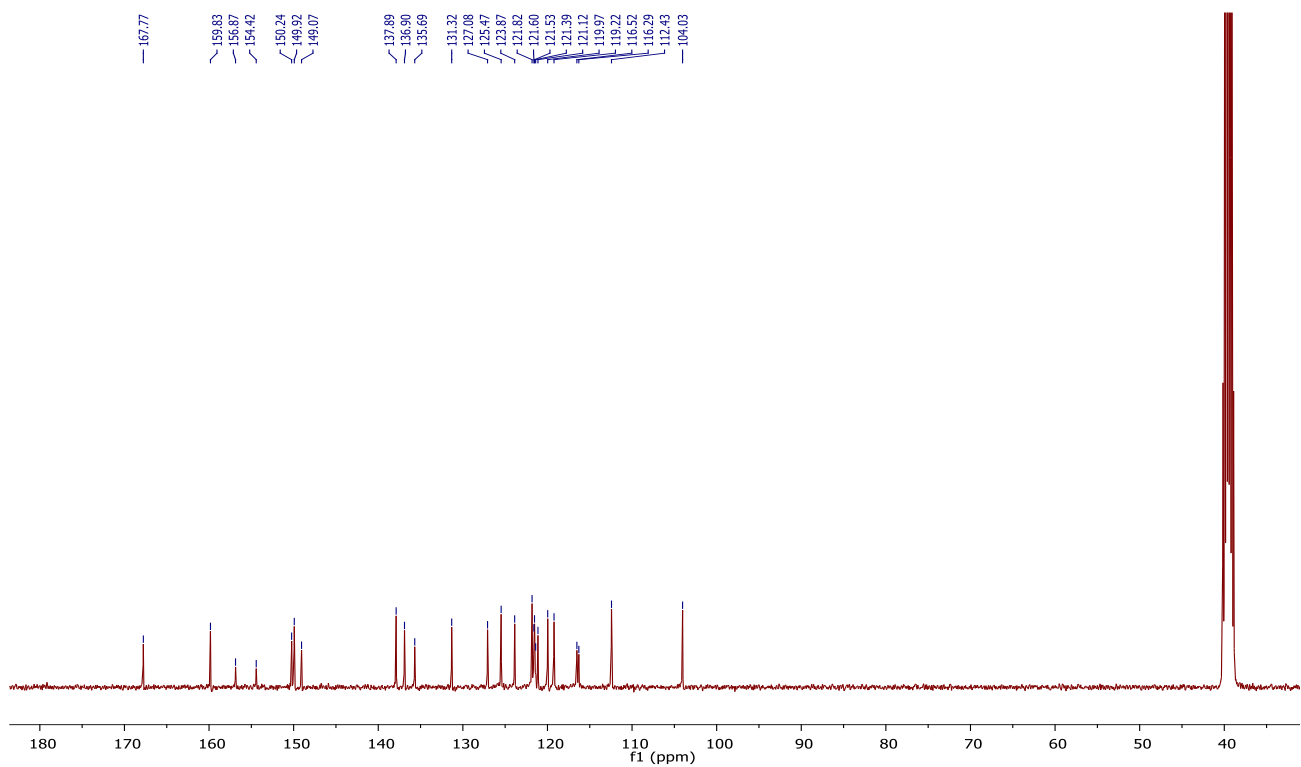


¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του *N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμίδιου (**32**)

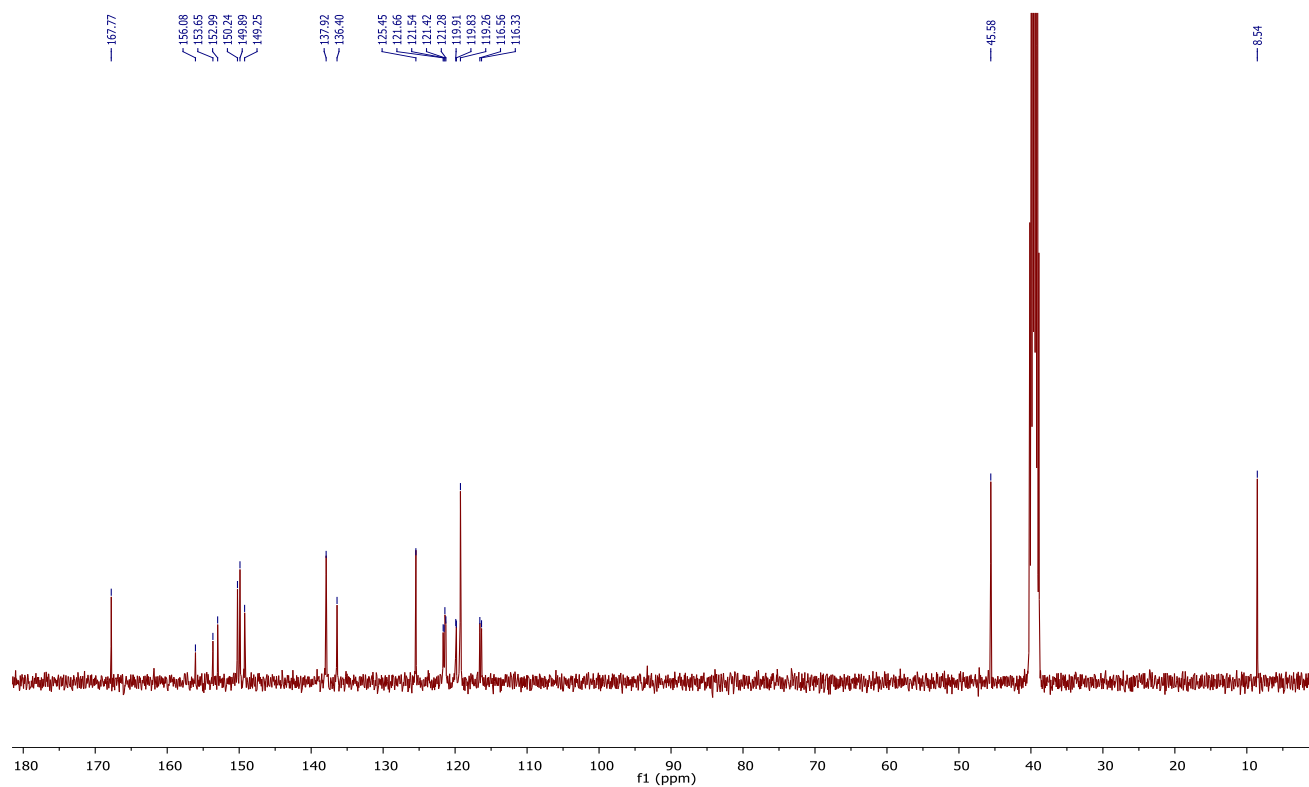
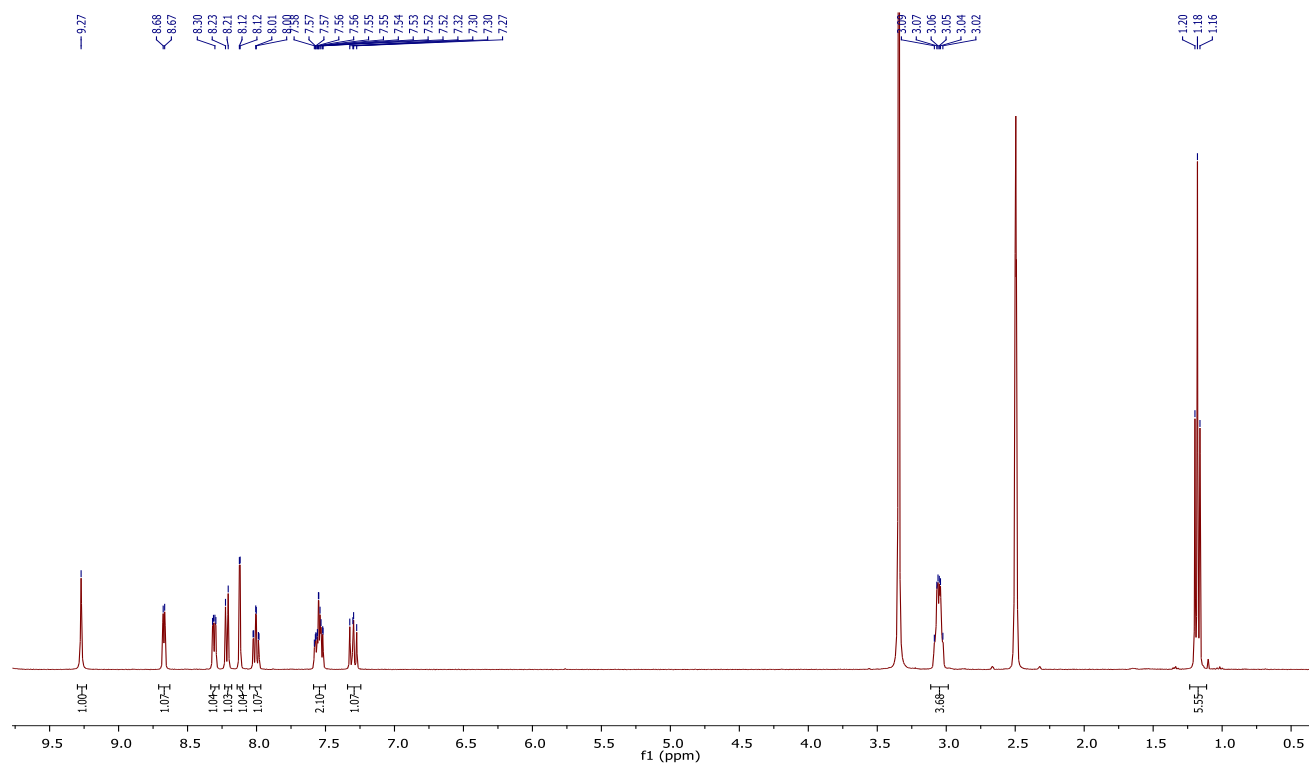


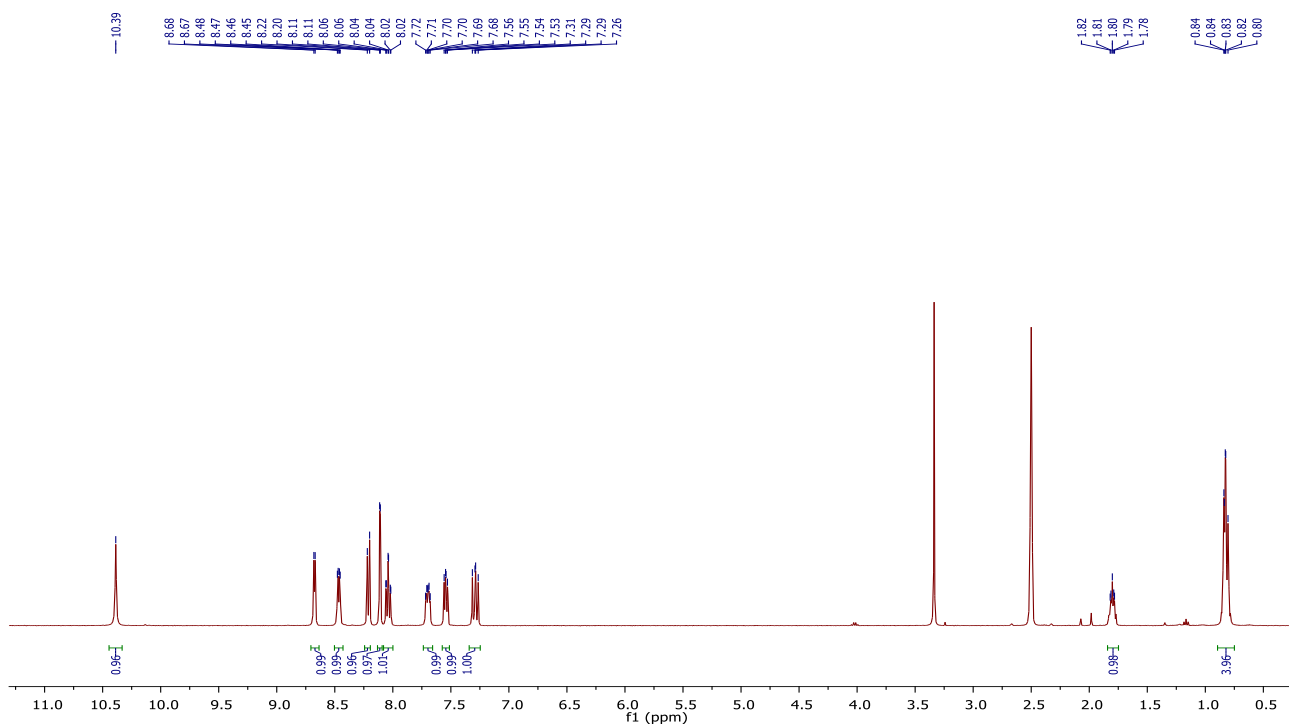


¹H NMR (400 MHz, DMSO) του *N*-{4-φθορο-3[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαμιδίου (**34**)

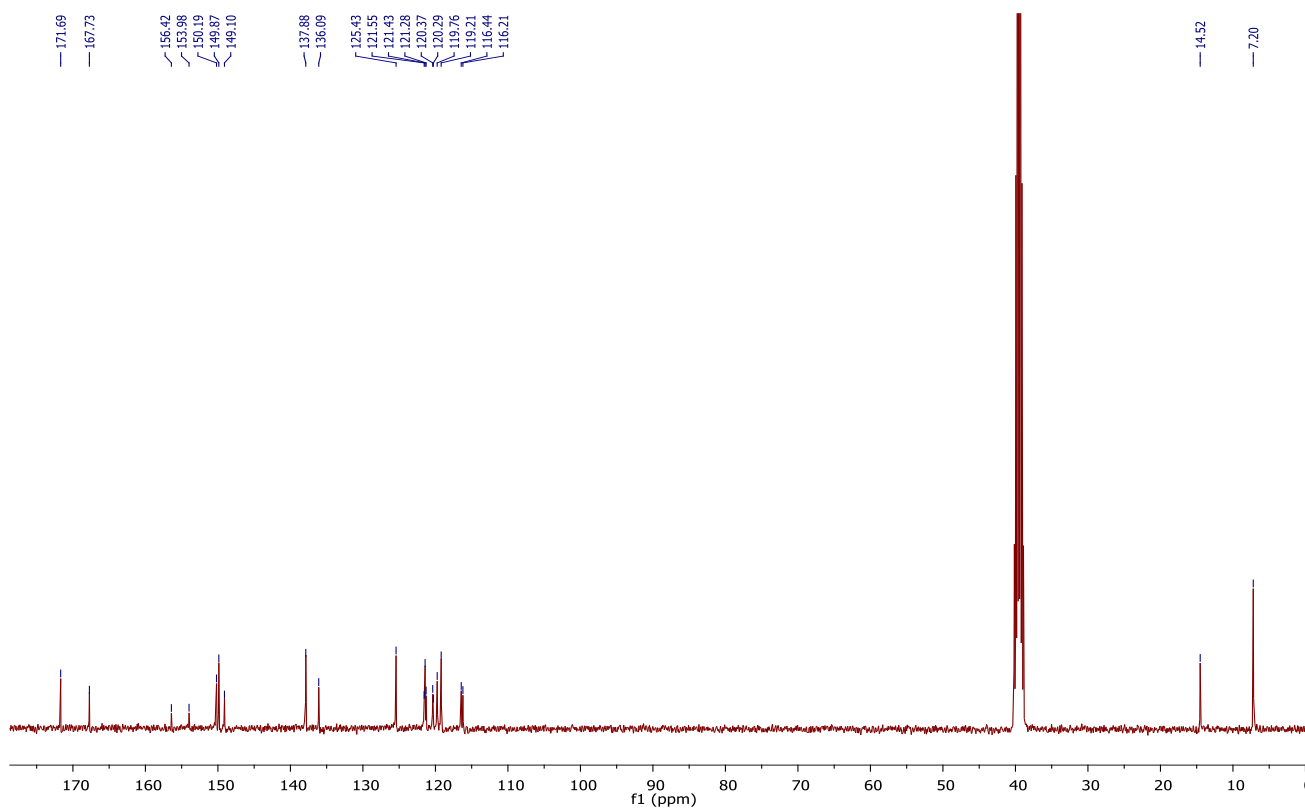


¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του *N*-{4-φθορο-3[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαμιδίου (**34**)

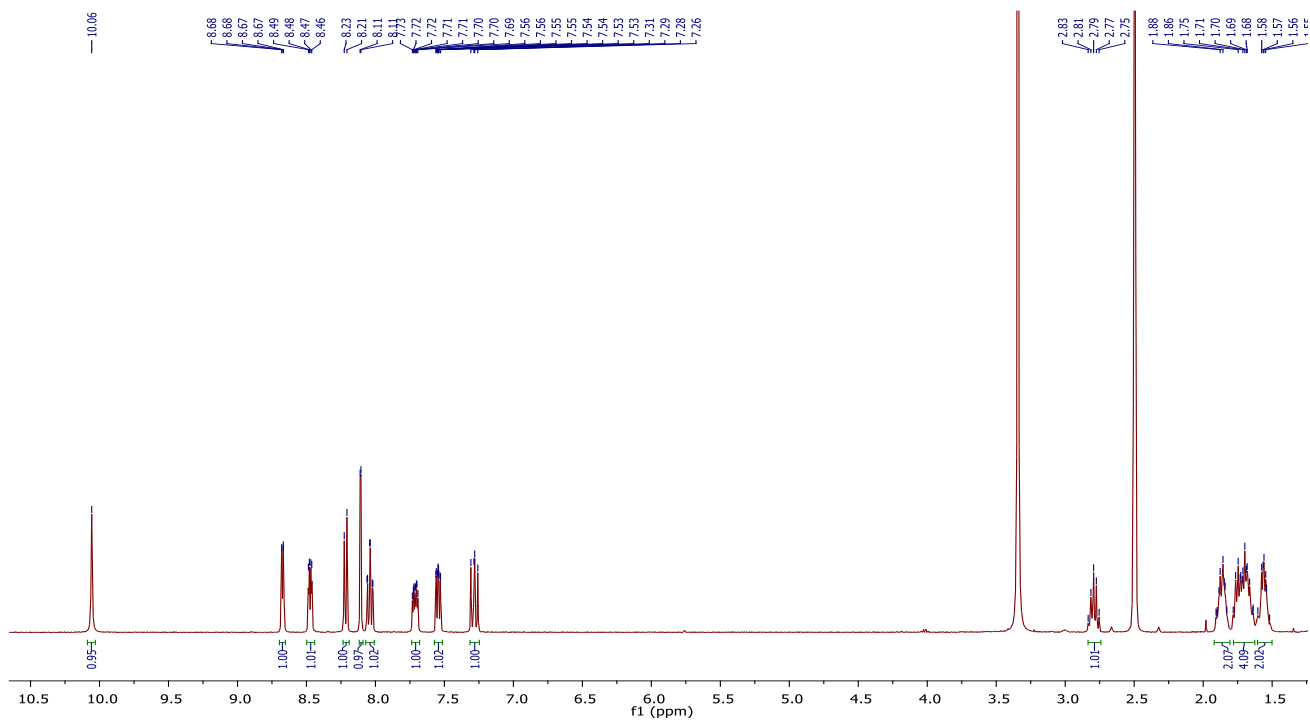




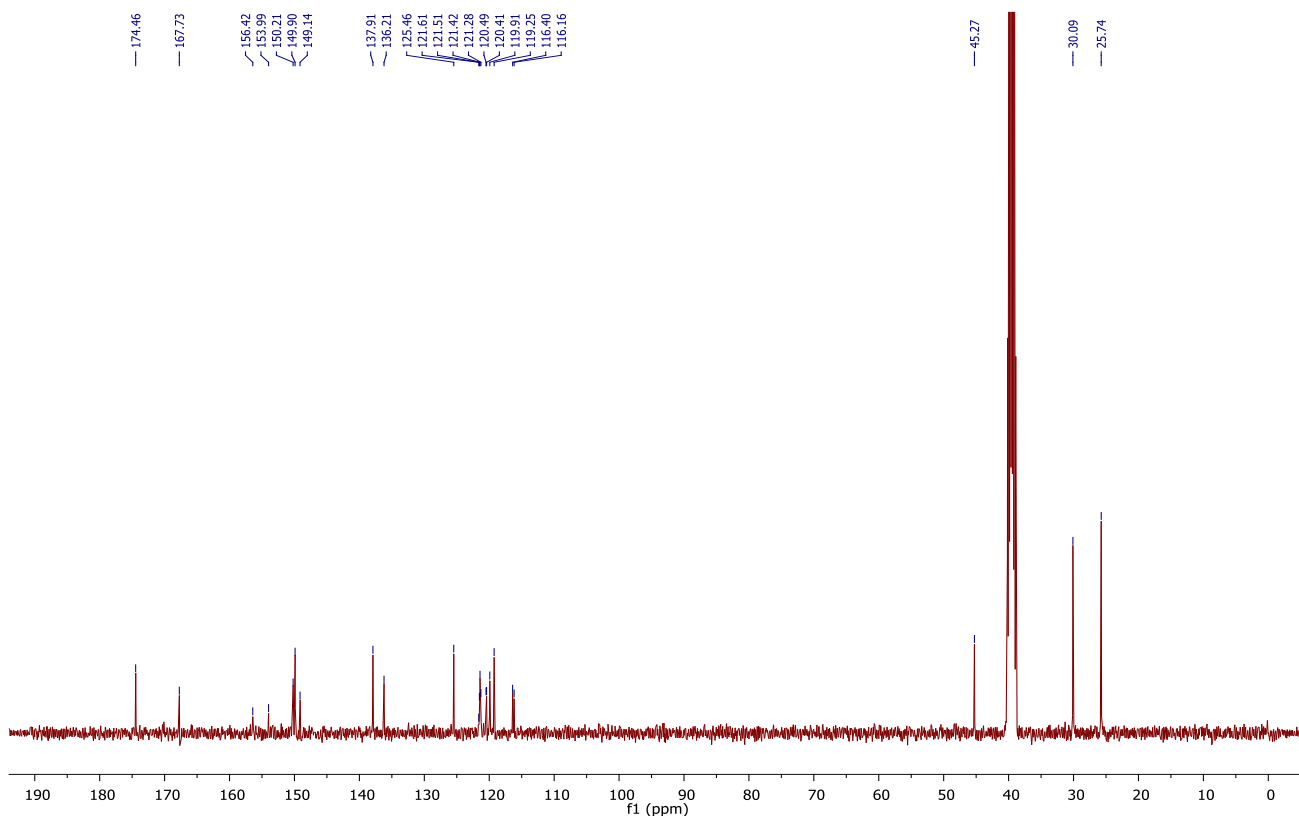
¹H NMR (400 MHz, DMSO) του *N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}κυκλοπροπανοκαρβοξαμίδιου (**36**)



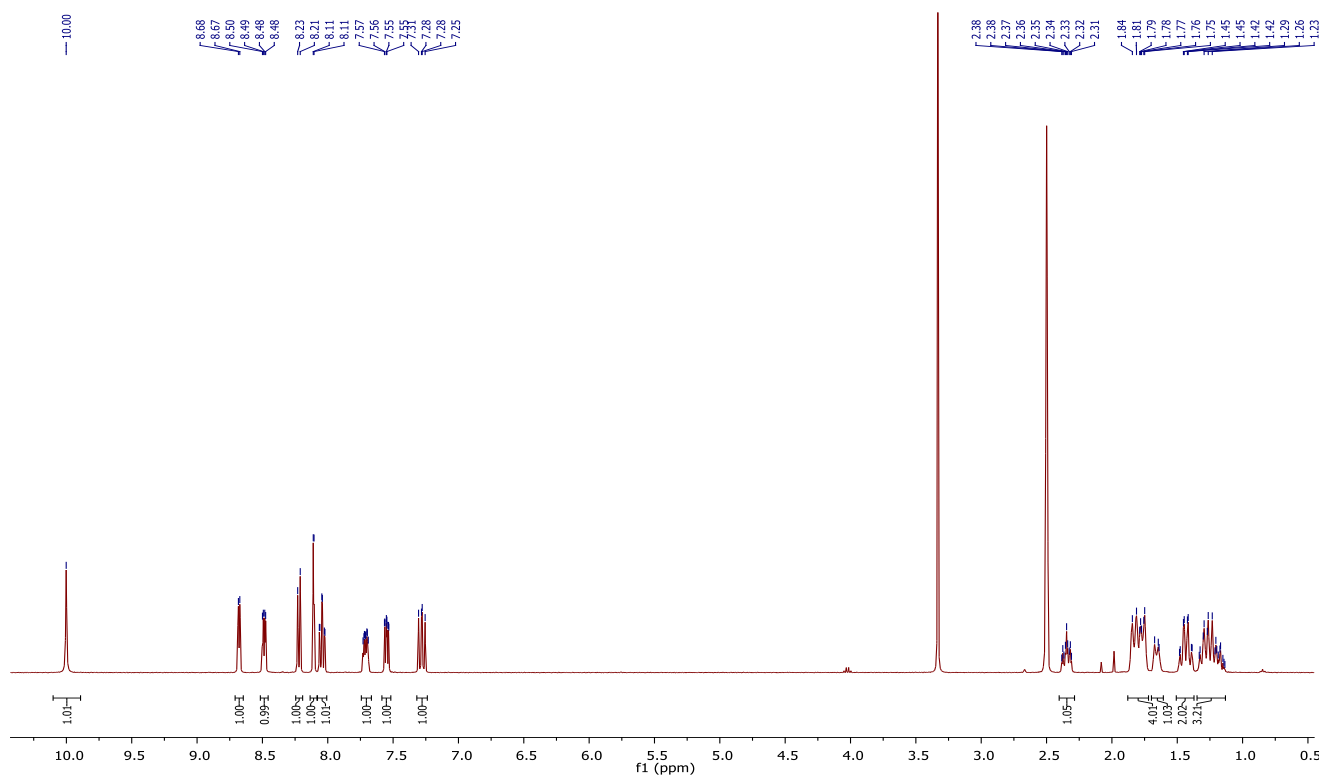
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του *N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}κυκλοπροπανοκαρβοξαμίδιου (**36**)



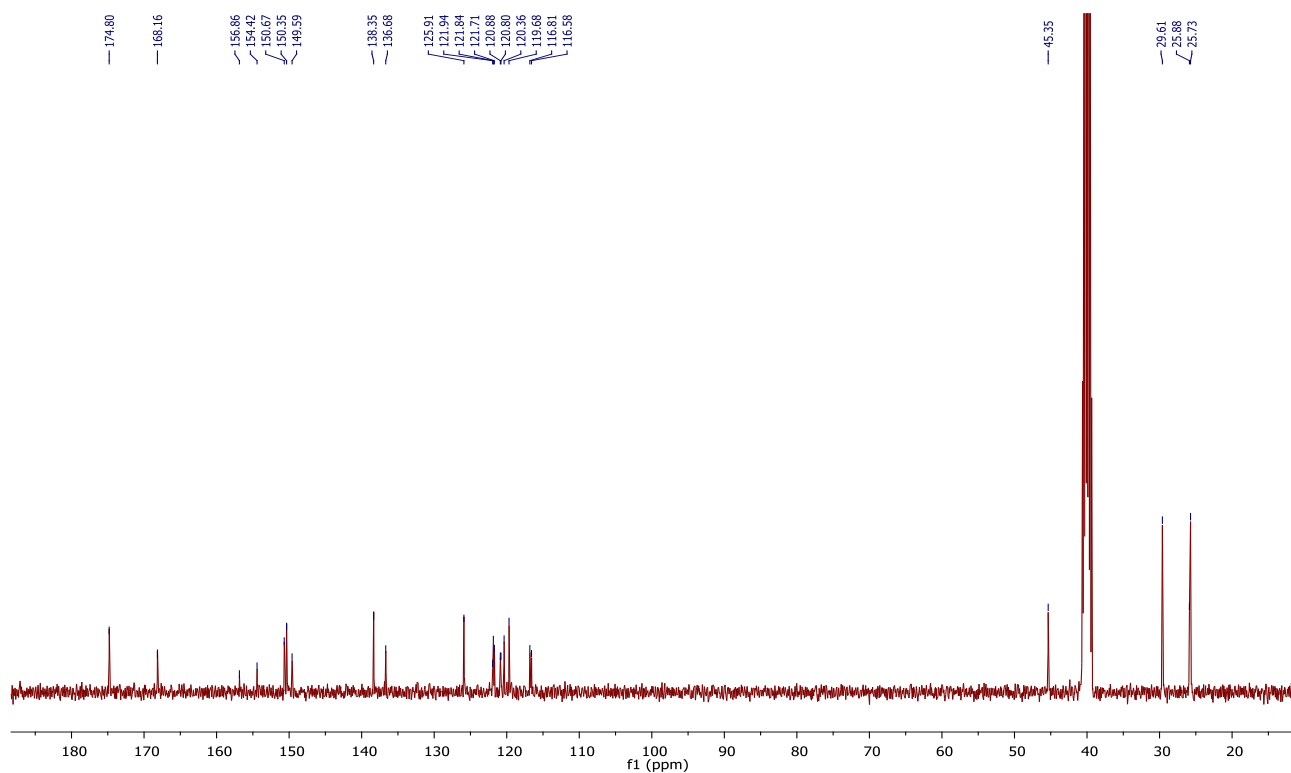
¹H NMR (400 MHz, DMSO) του *N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}κυκλοπεντανοκαρβοξαμιδίου (**37**)



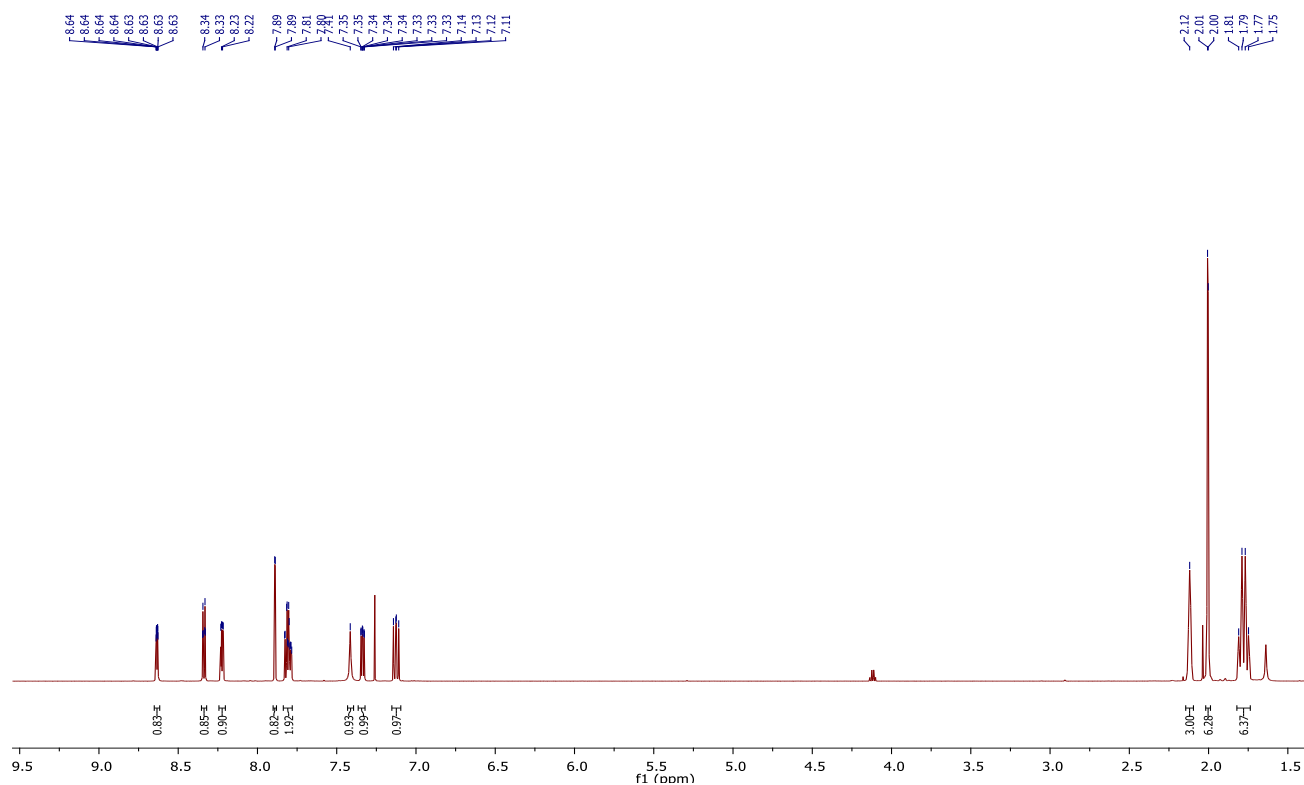
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του *N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}κυκλοπεντανοκαρβοξαμιδίου (**37**)



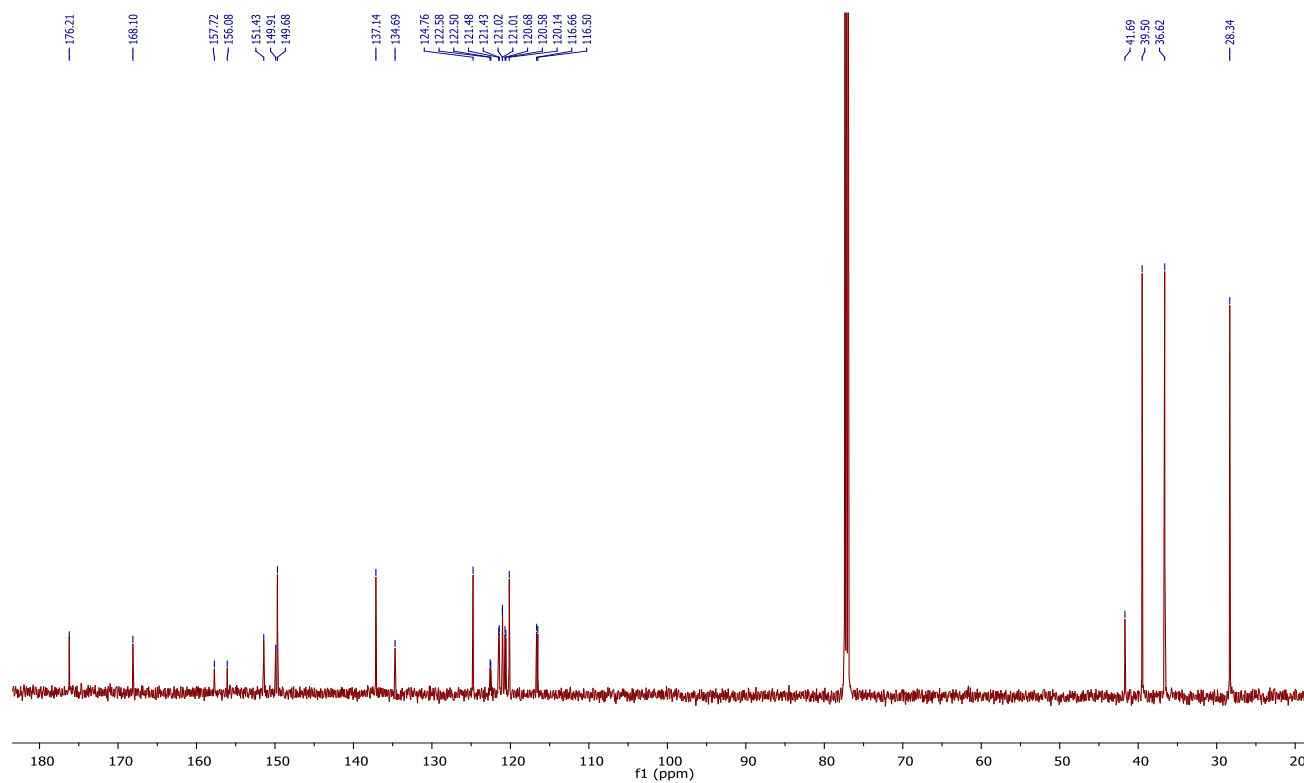
^1H NMR (400 MHz, DMSO) του *N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}κυκλοεξανοκαρβοξαμιδίου (**38**)



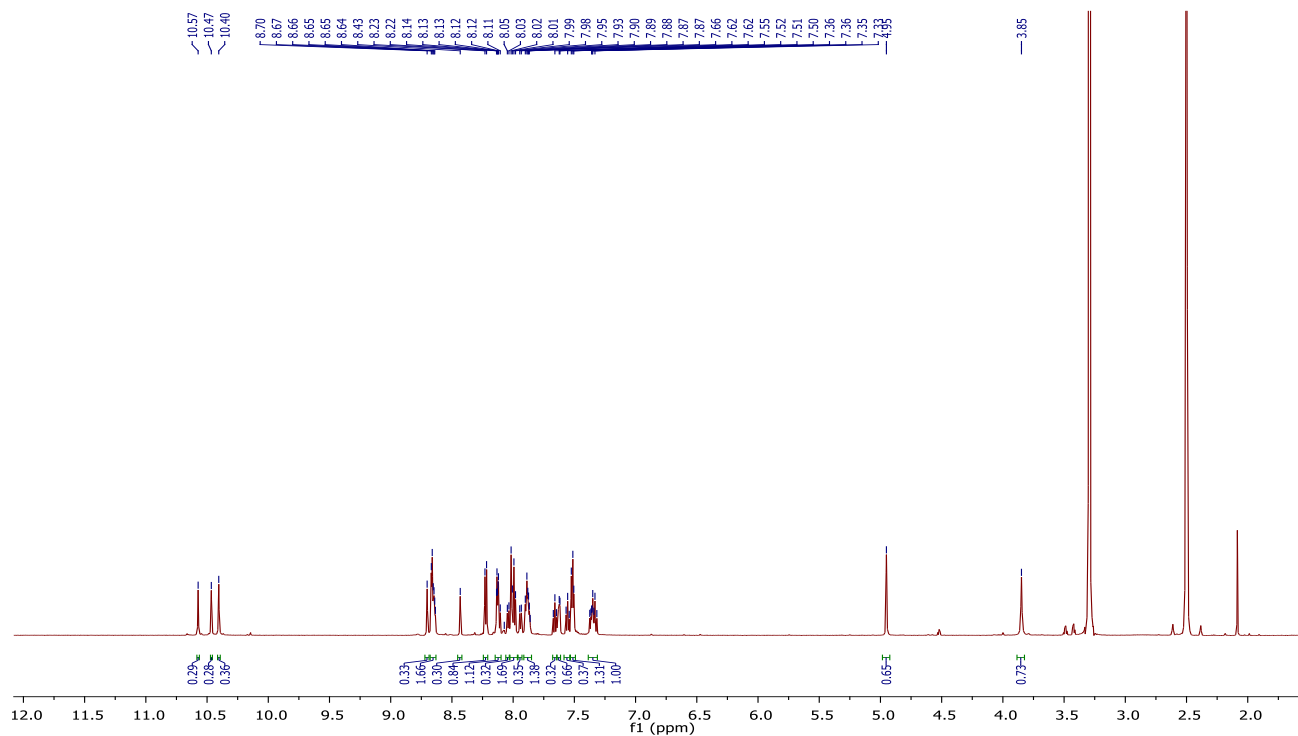
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) του *N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}κυκλοεξανοκαρβοξαμιδίου (**38**)



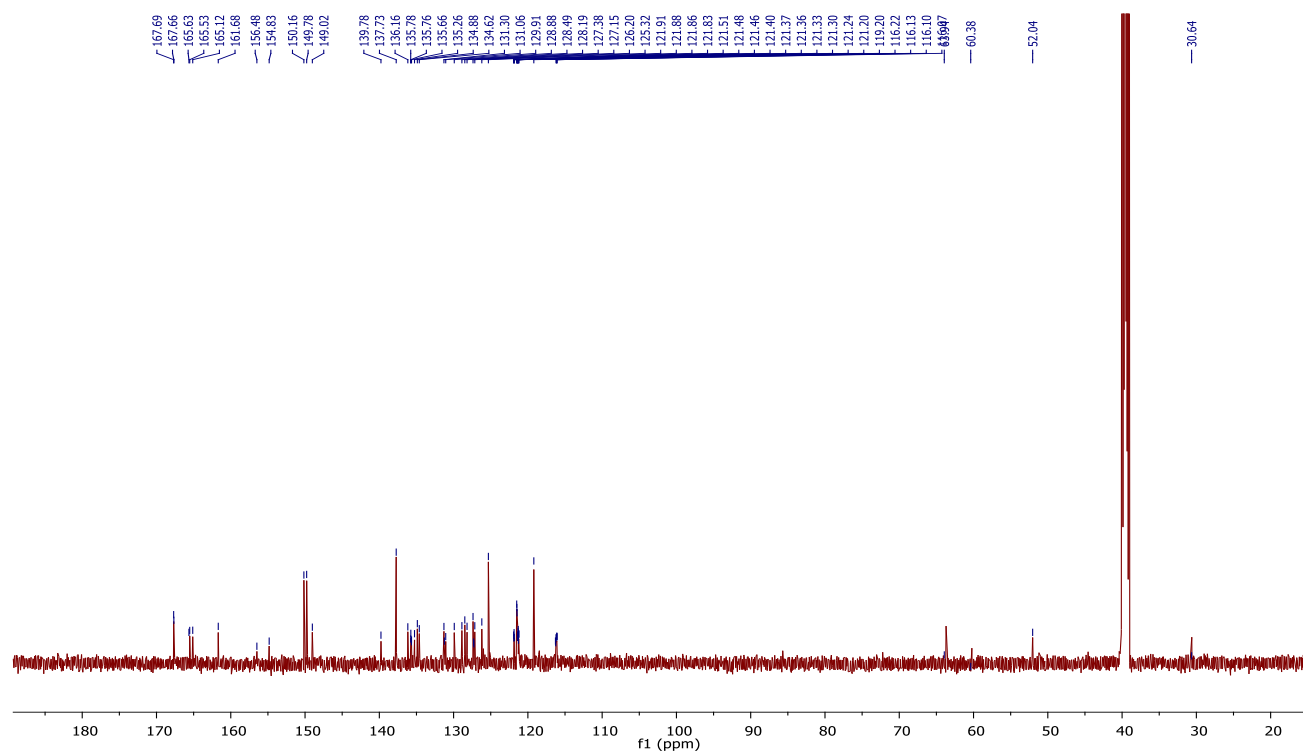
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) του *N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}-1-[τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανο] καρβοξαμίδιου (**39**)



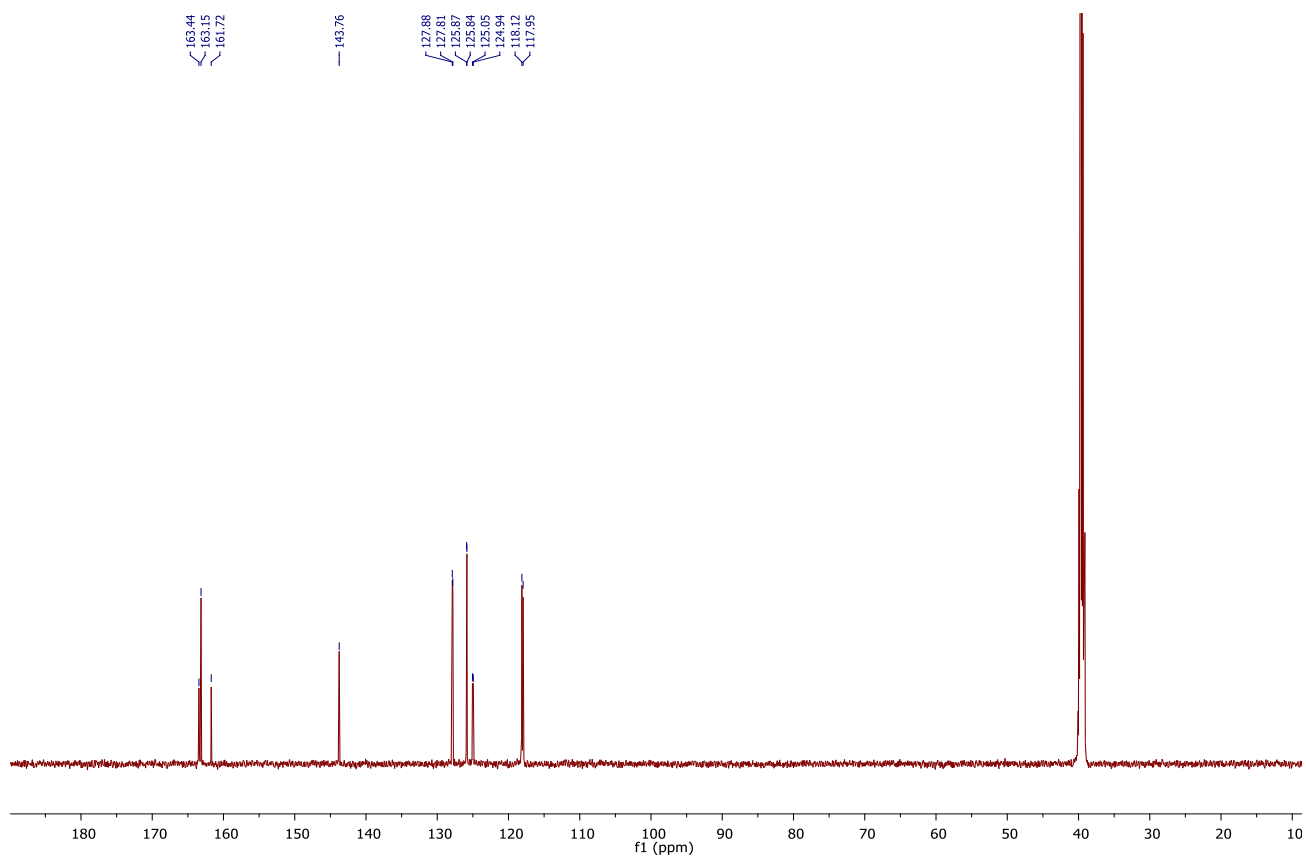
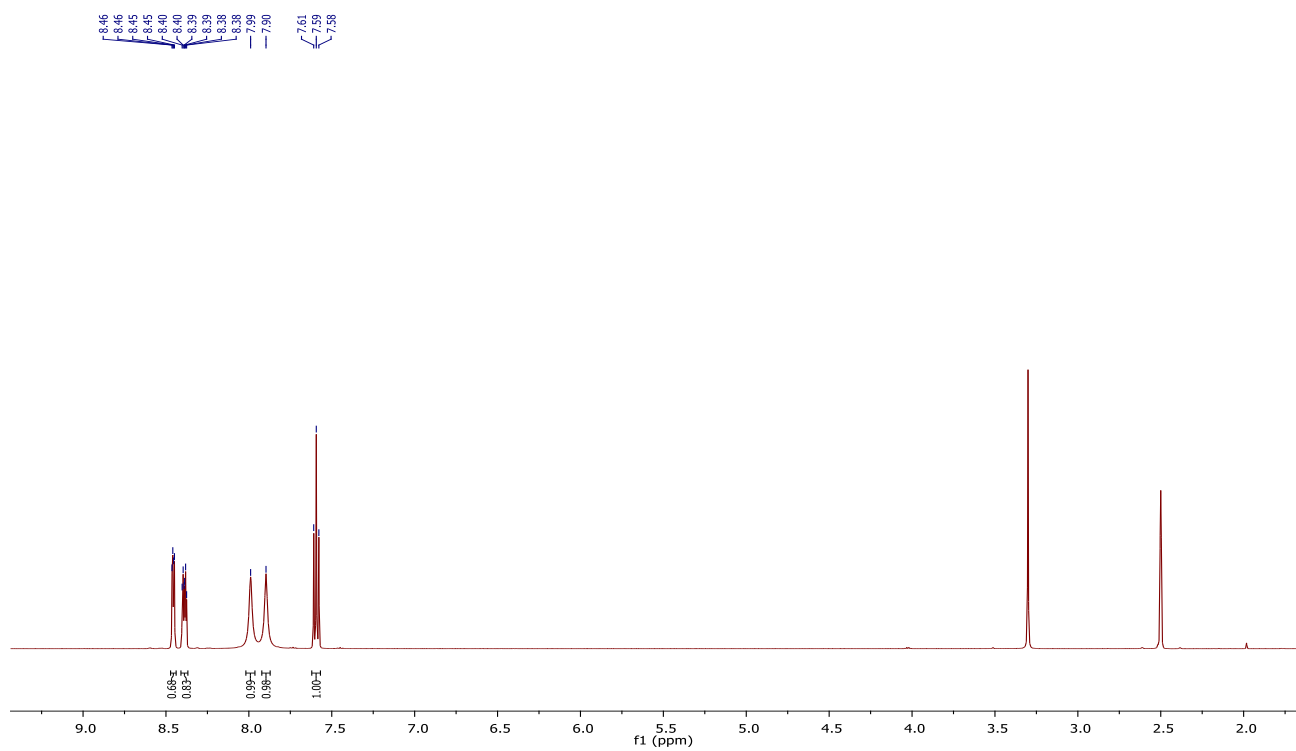
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) του *N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}-1-[τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανο] καρβοξαμίδιου (**39**)

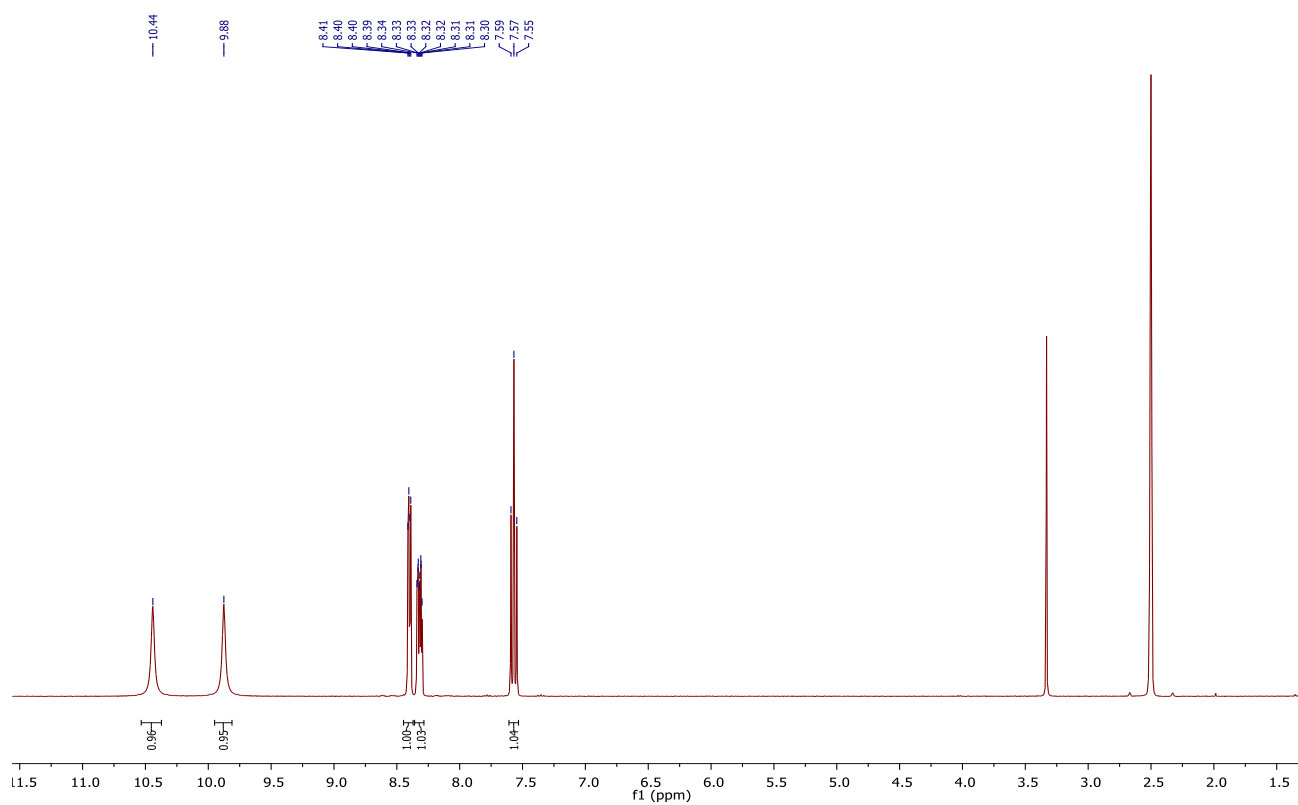


¹H NMR (600 MHz, DMSO) του 3-(αμινομεθυλο)-*N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}βενζαμιδίου (**40**)

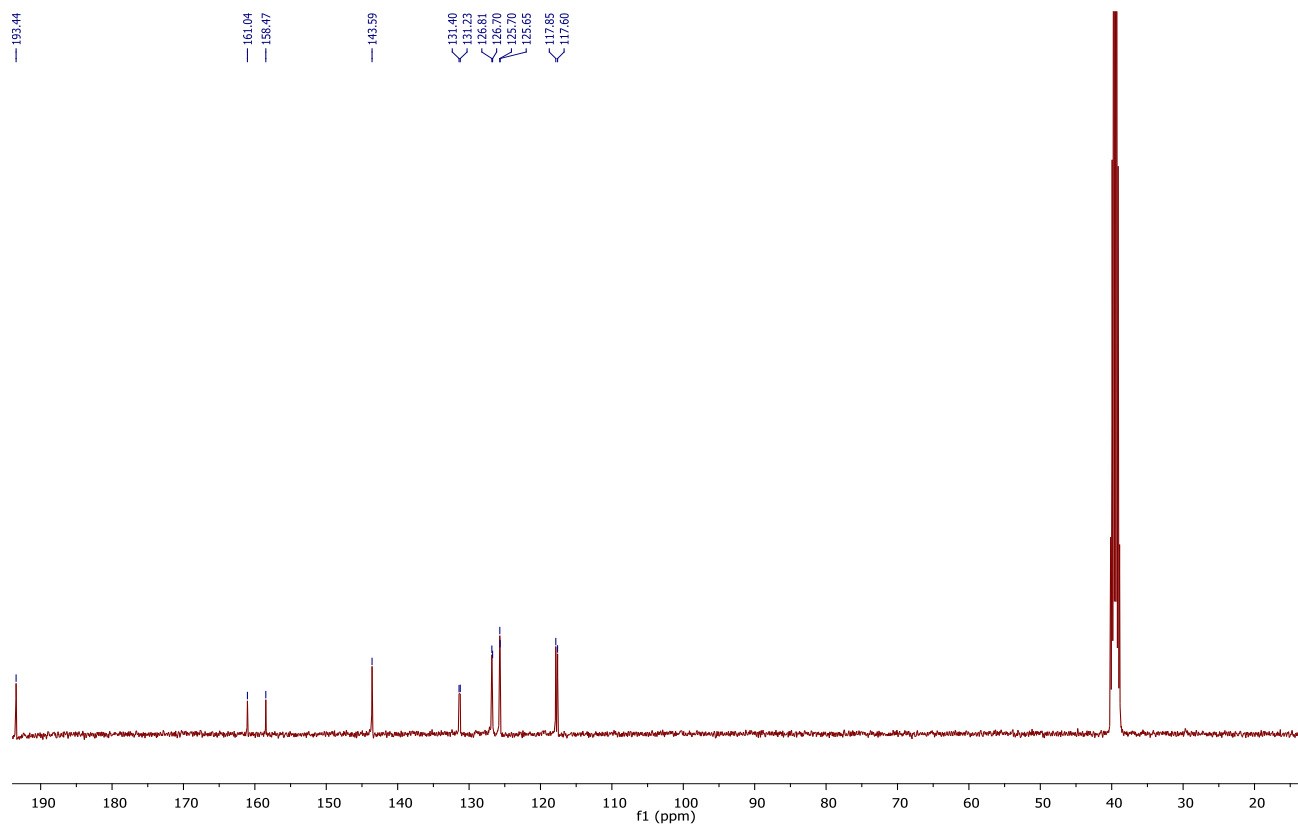


¹³C NMR (151 MHz, DMSO) του 3-(αμινομεθυλο)-*N*-{4-φθορο-3-[2-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-4-υλο]φαινυλο}βενζαμιδίου (**40**)

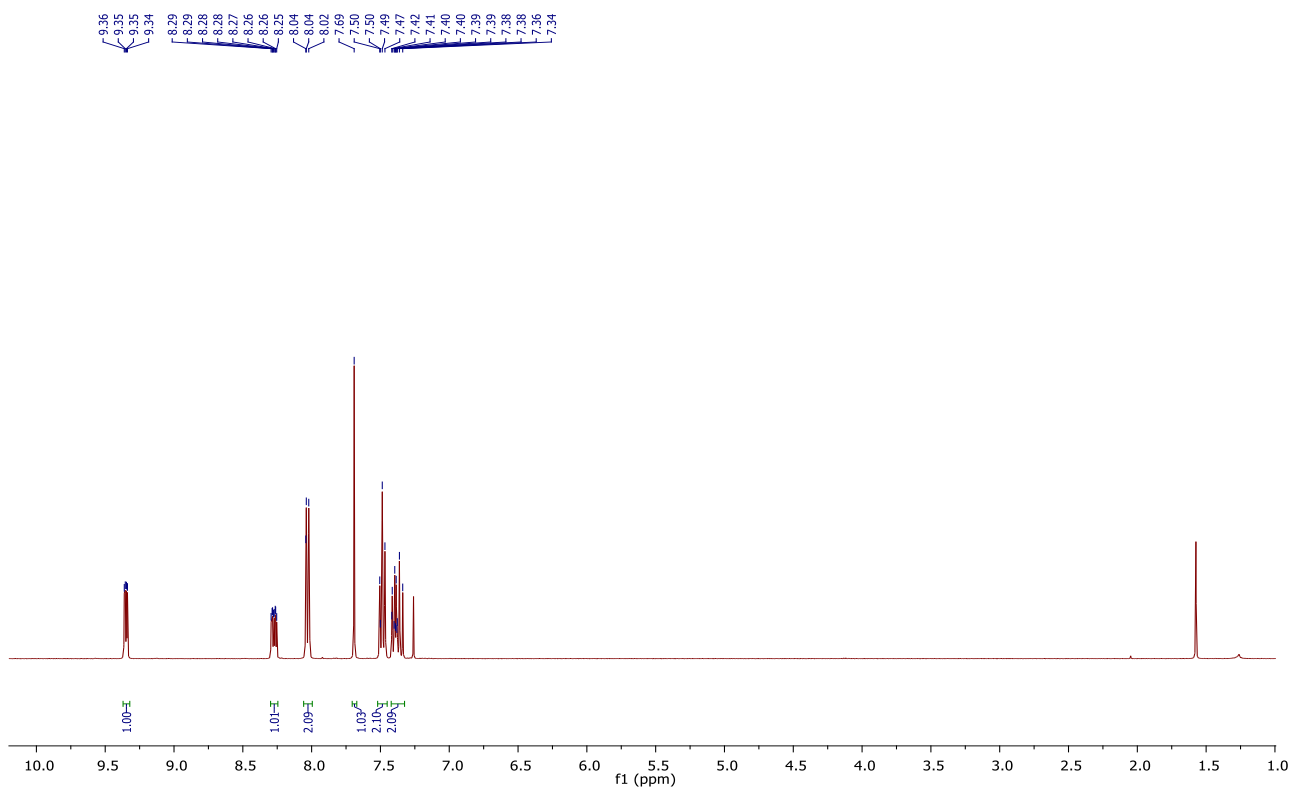




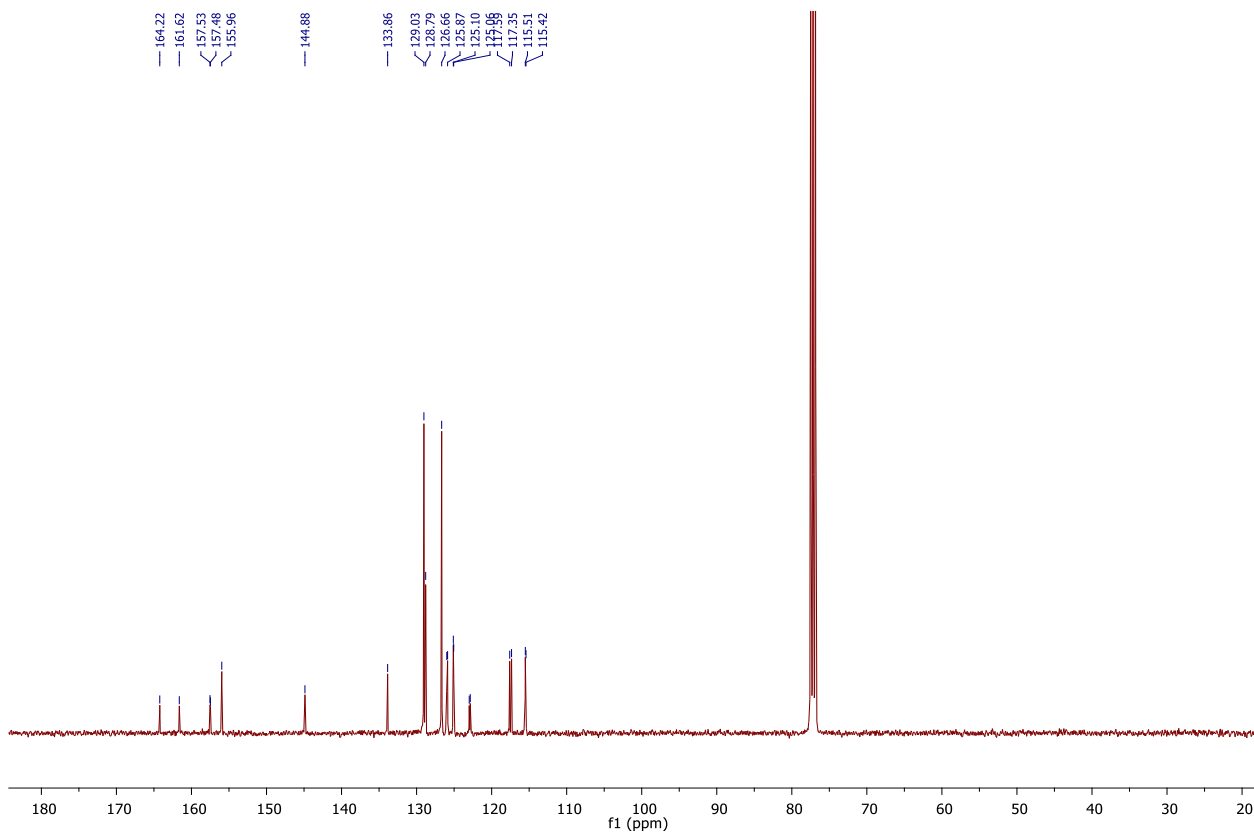
¹H NMR (400 MHz, DMSO) του 2-φθορο-5-νιτροβενζοθειαμιδίου (**45**)



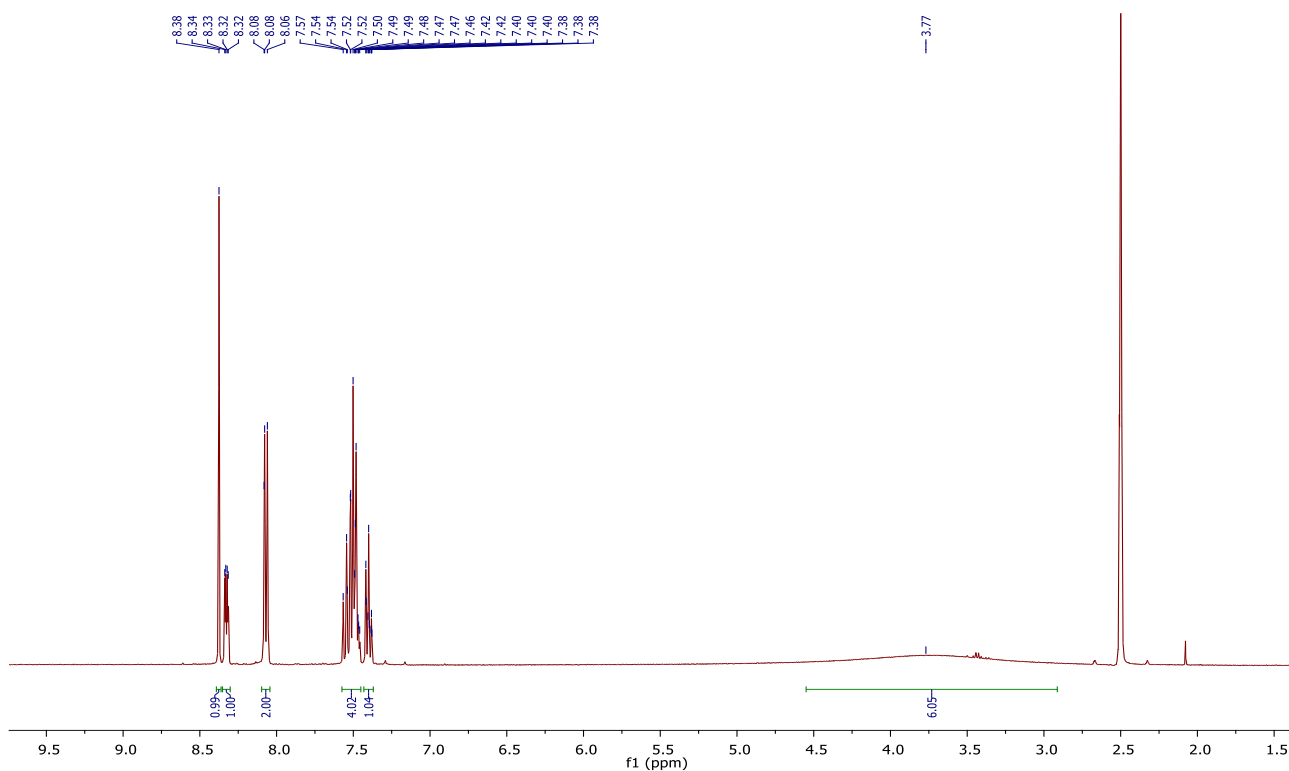
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του 2-φθορο-5-νιτροβενζοθειαμιδίου (**45**)



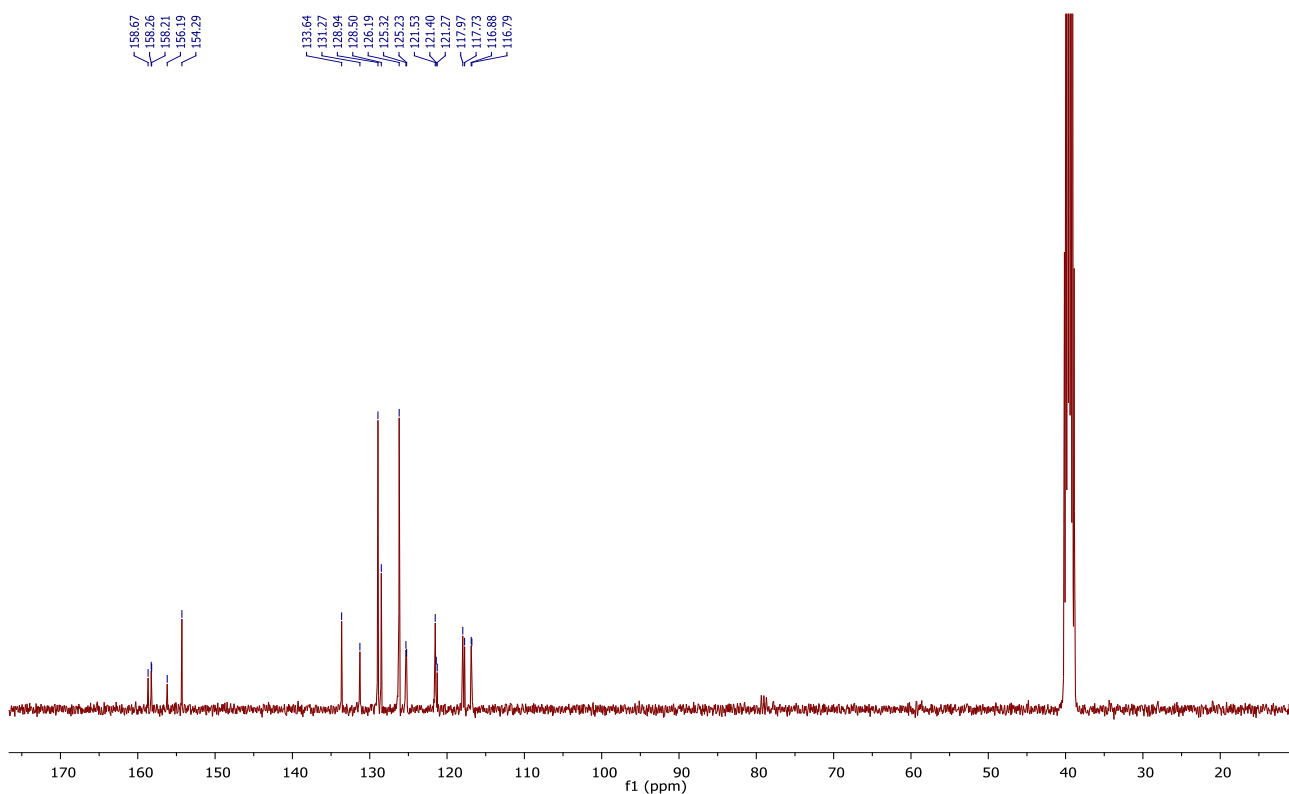
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του 2-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-4-φαινυλοθειαζολίου (**46**)



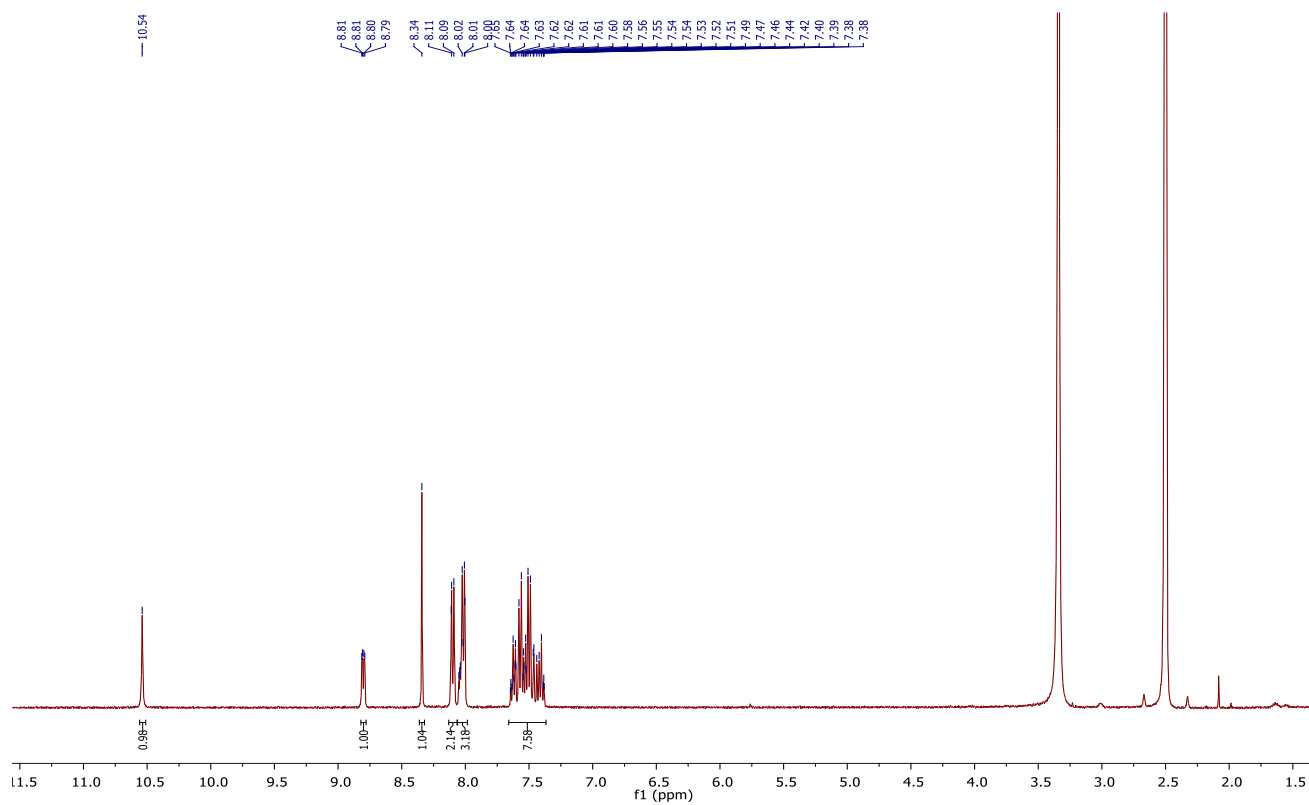
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του 2-(2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)-4-φαινυλοθειαζολίου (**46**)



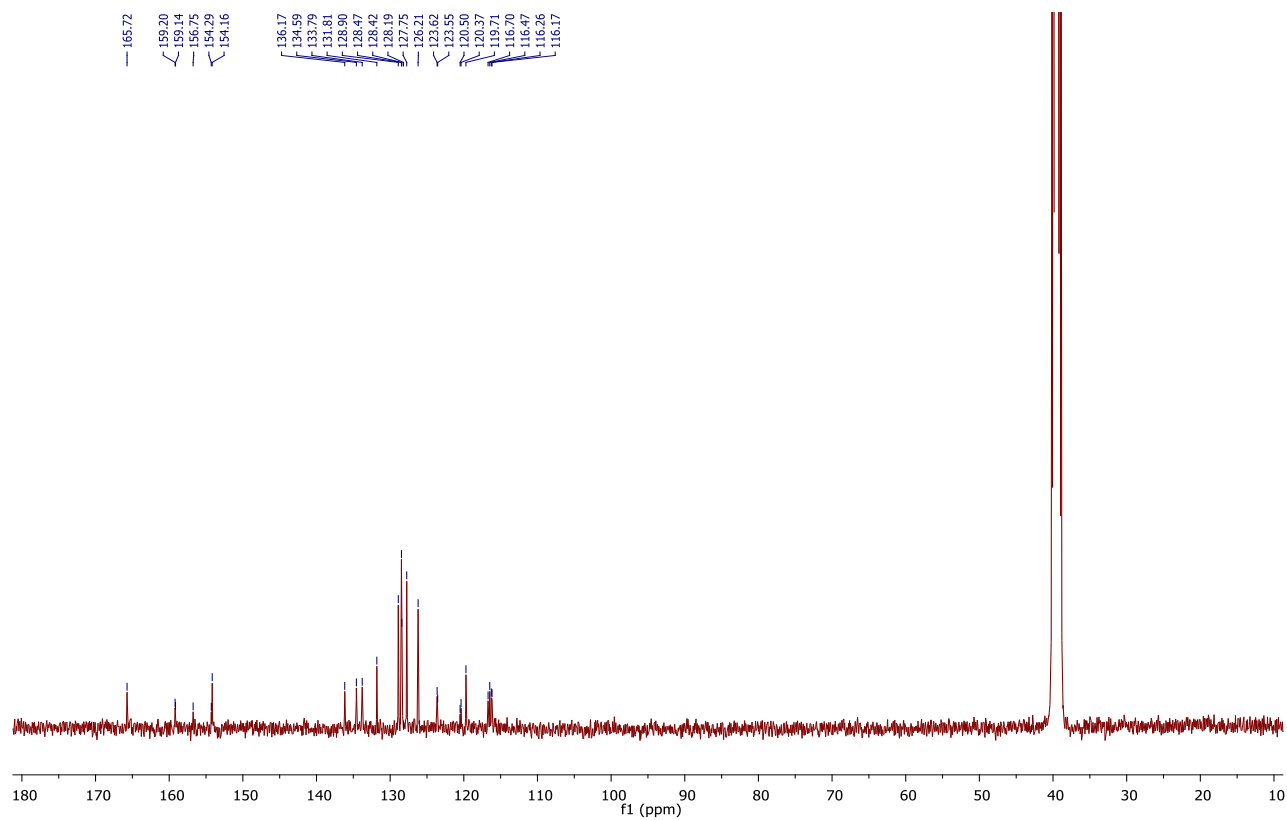
¹H NMR (400 MHz, DMSO) του υδροχλωρικού άλατος της 4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολο-2-υλ)ανιλίνης (**47**)



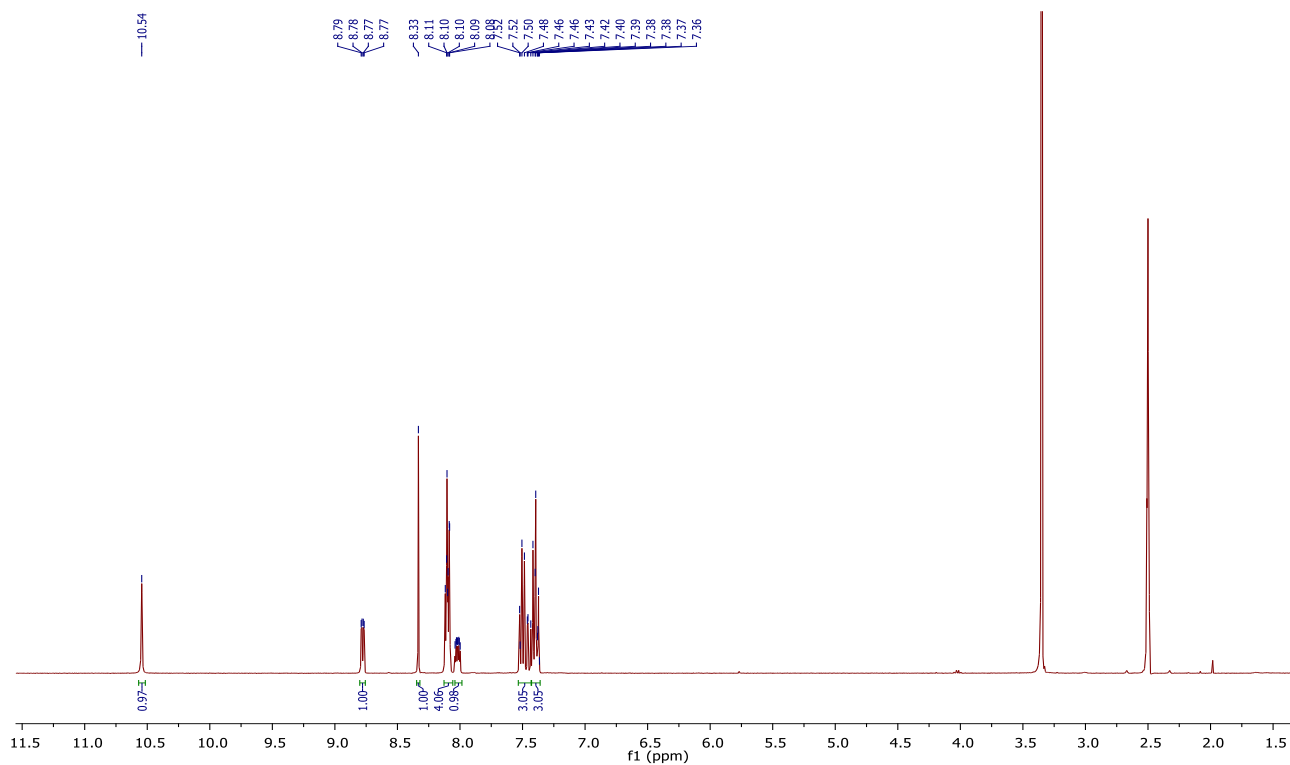
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του υδροχλωρικού άλατος της 4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολο-2-υλ)ανιλίνης (**47**)



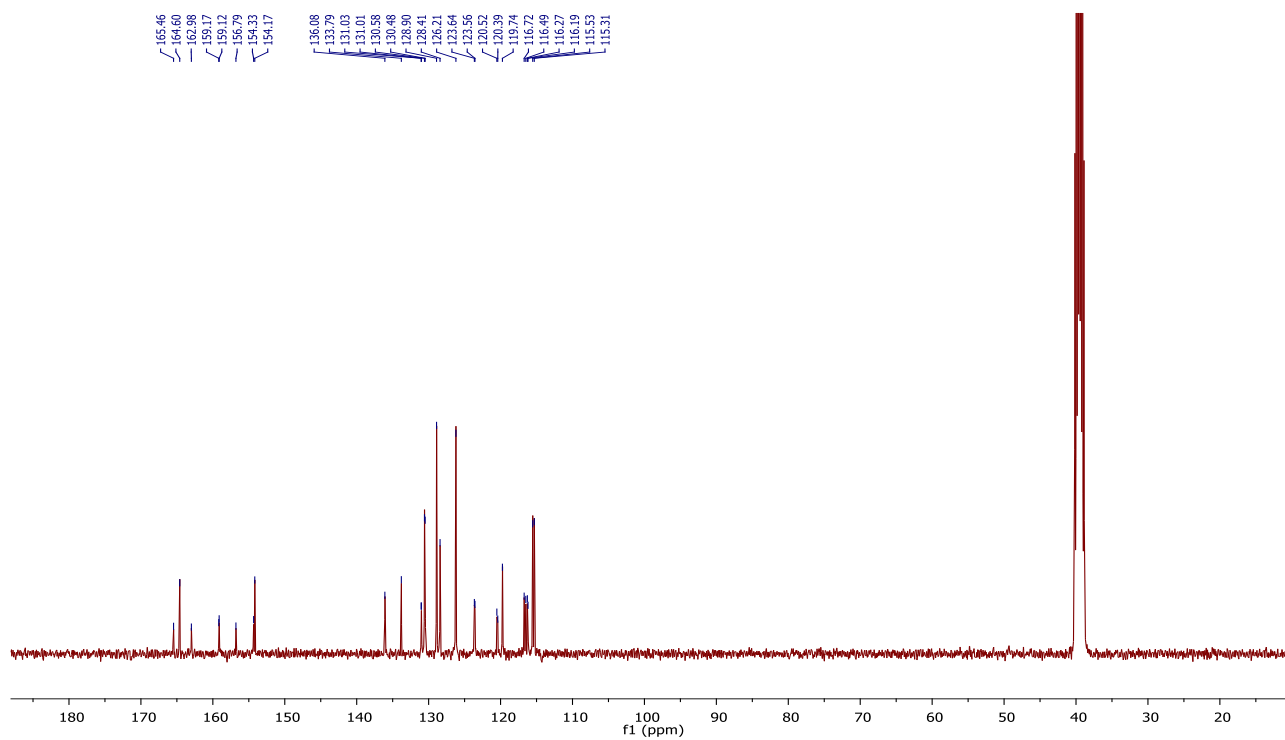
¹H NMR (400 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**48**)



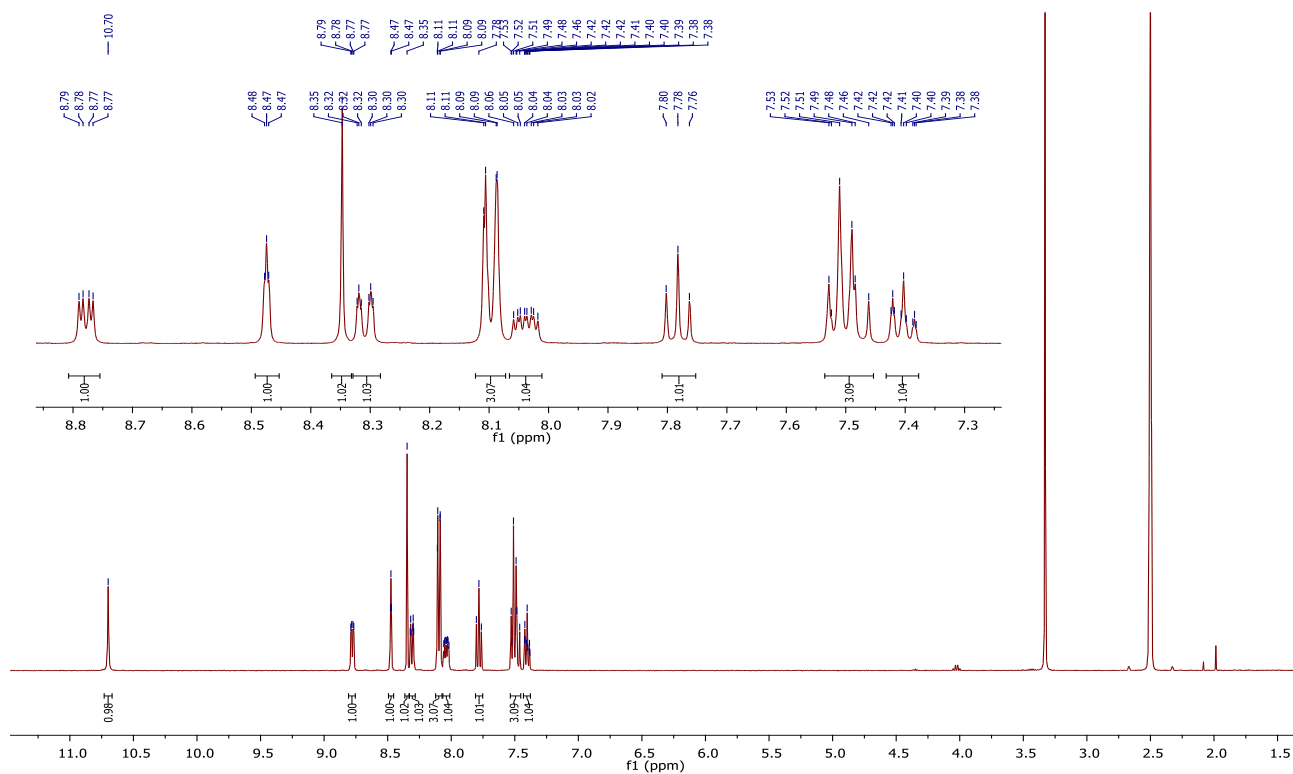
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**48**)



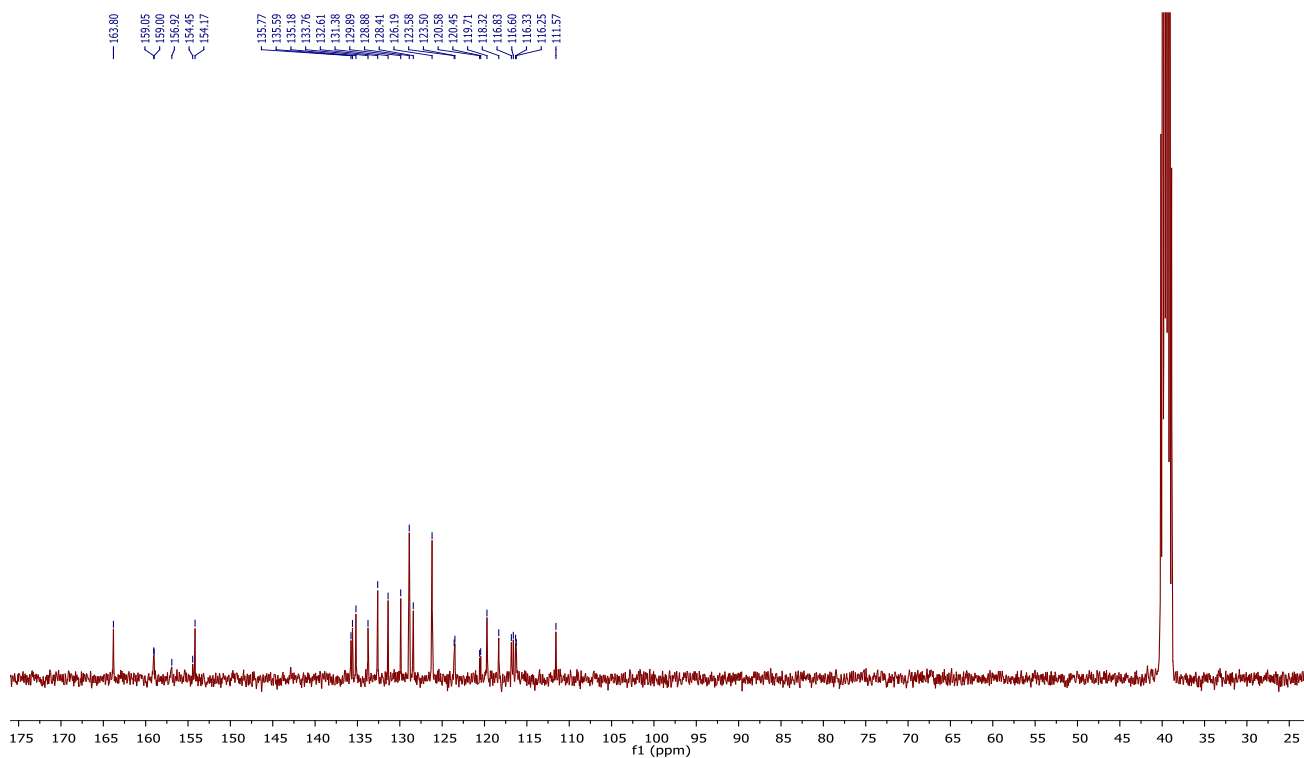
^1H NMR (400 MHz, DMSO) του 4-φθορο-*N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**49**)



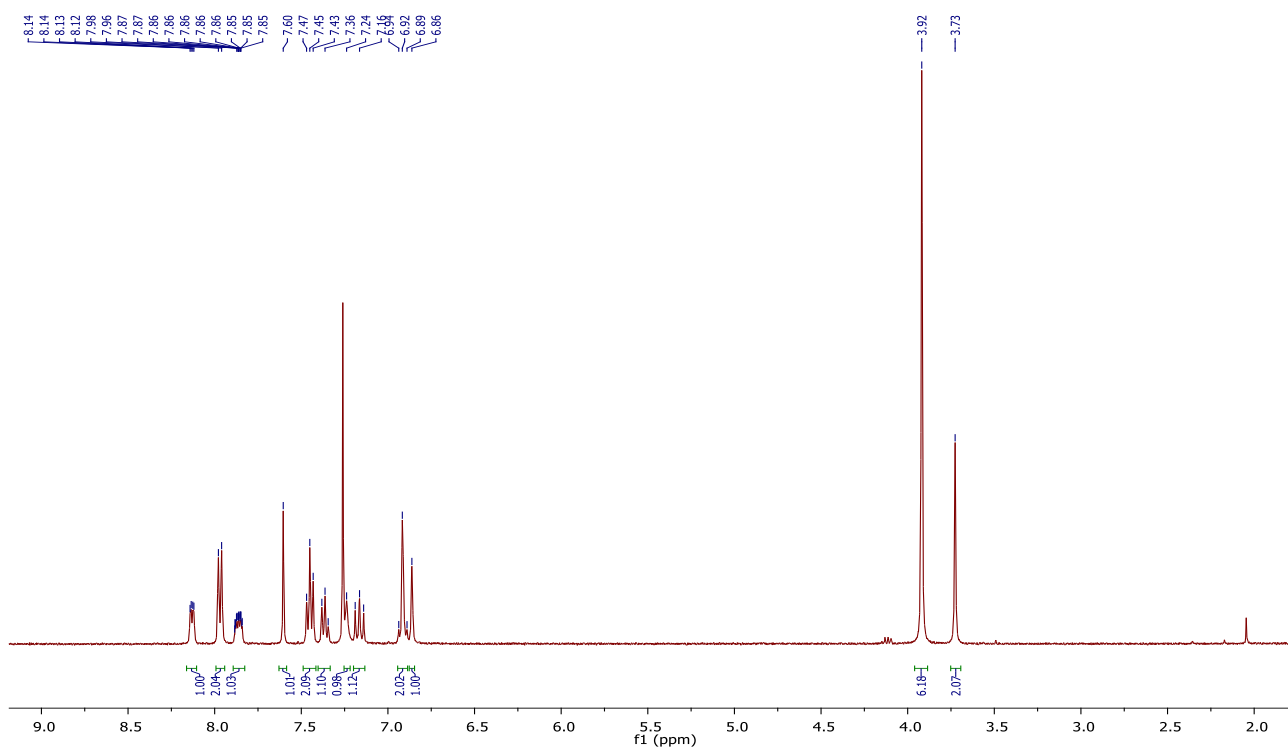
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) του 4-φθορο-*N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**49**)



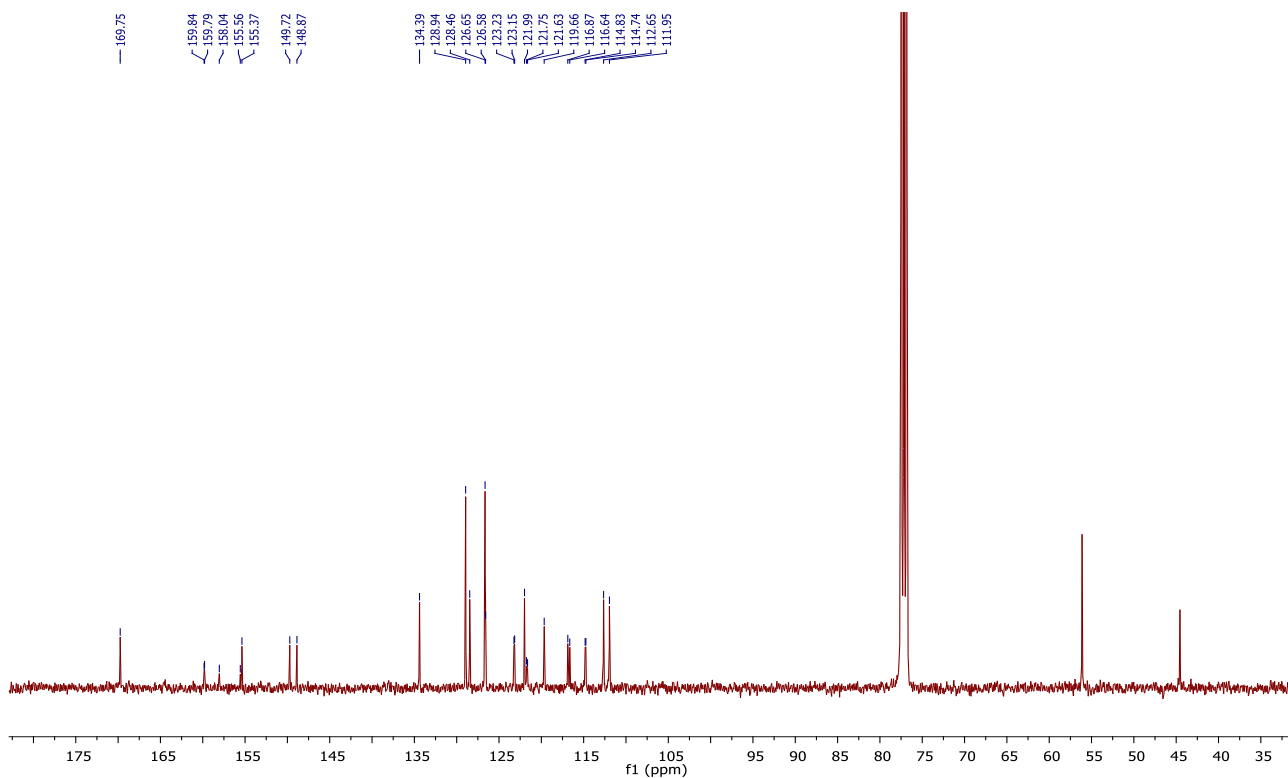
¹H NMR (400 MHz, DMSO) του 3-κυανο-*N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**50**)



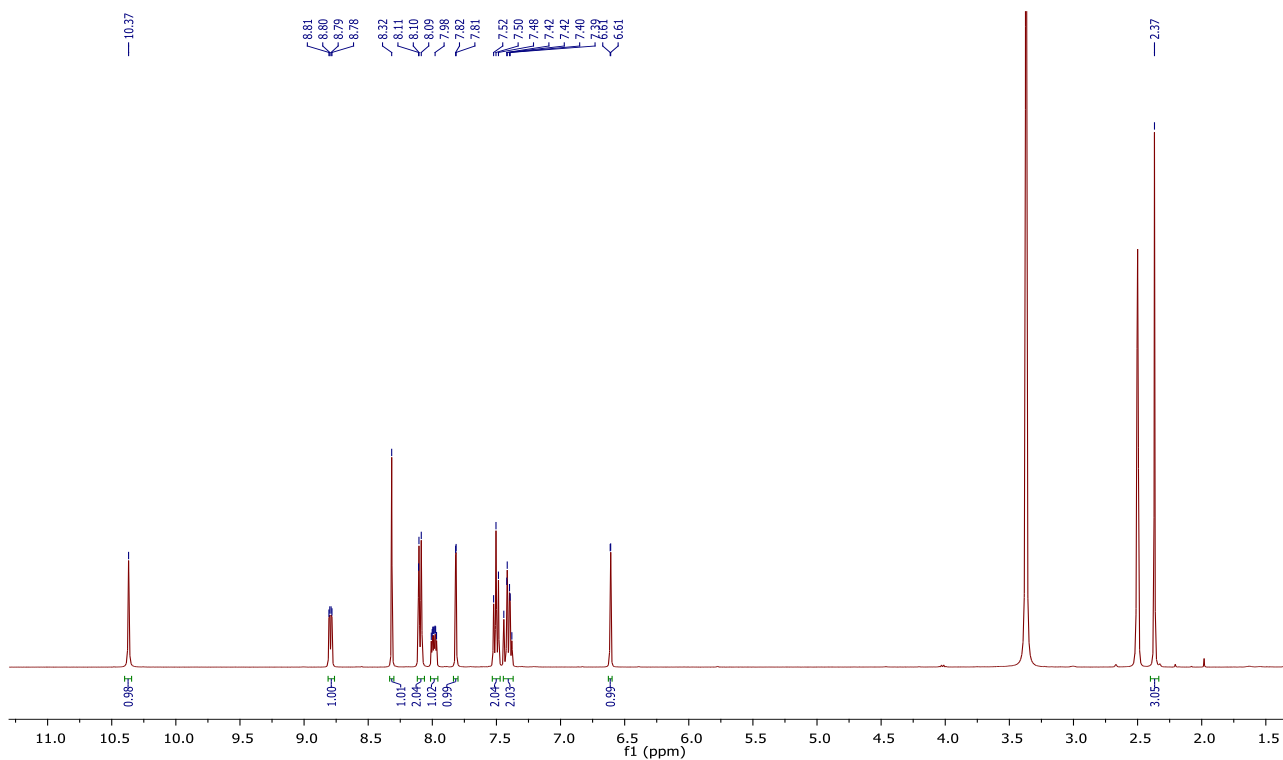
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του 3-κυανο-*N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]βενζαμιδίου (**50**)



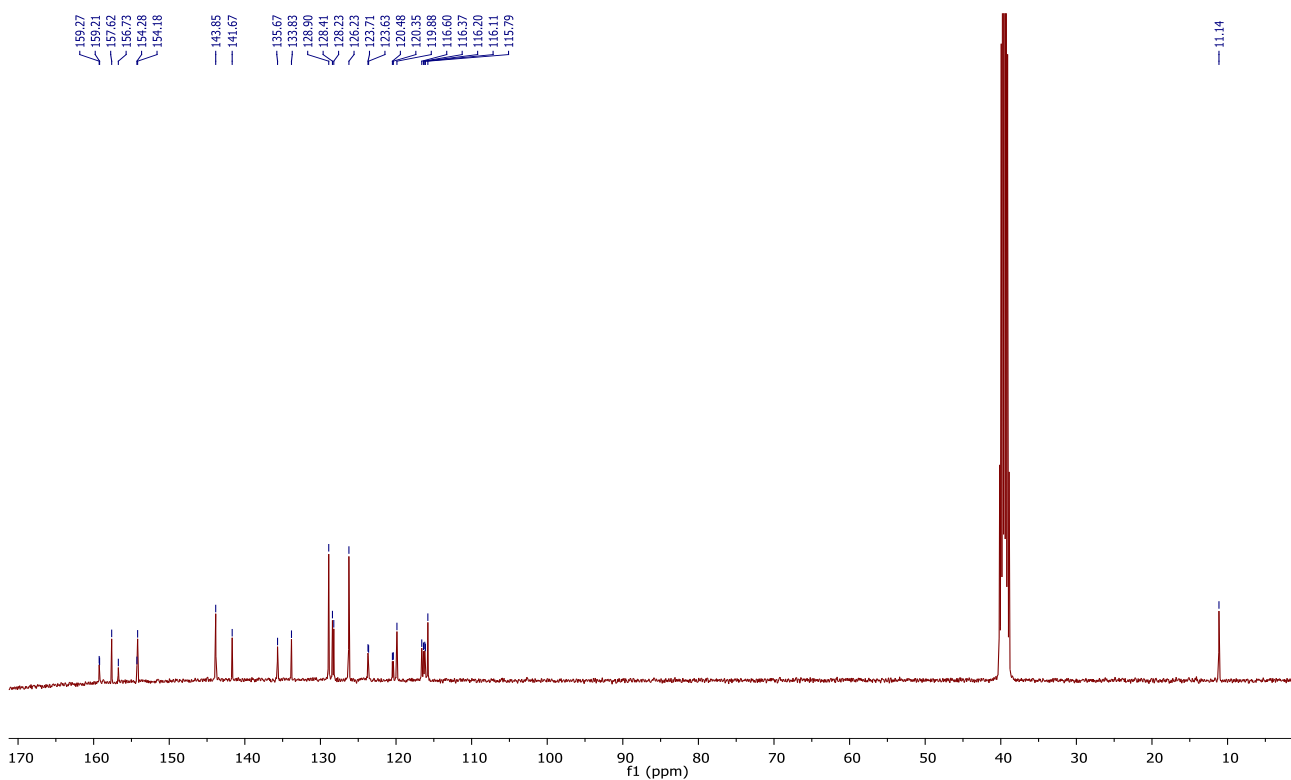
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-*N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]ακεταμιδίου (**51**)



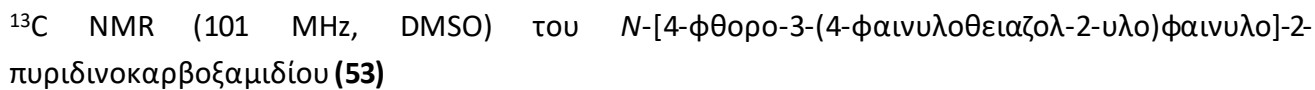
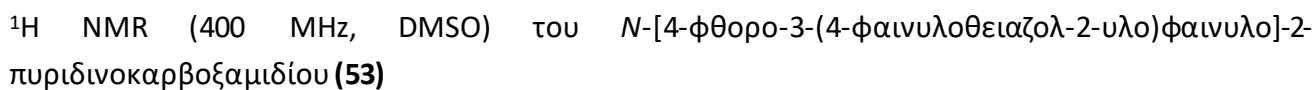
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-*N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]ακεταμιδίου (**51**)

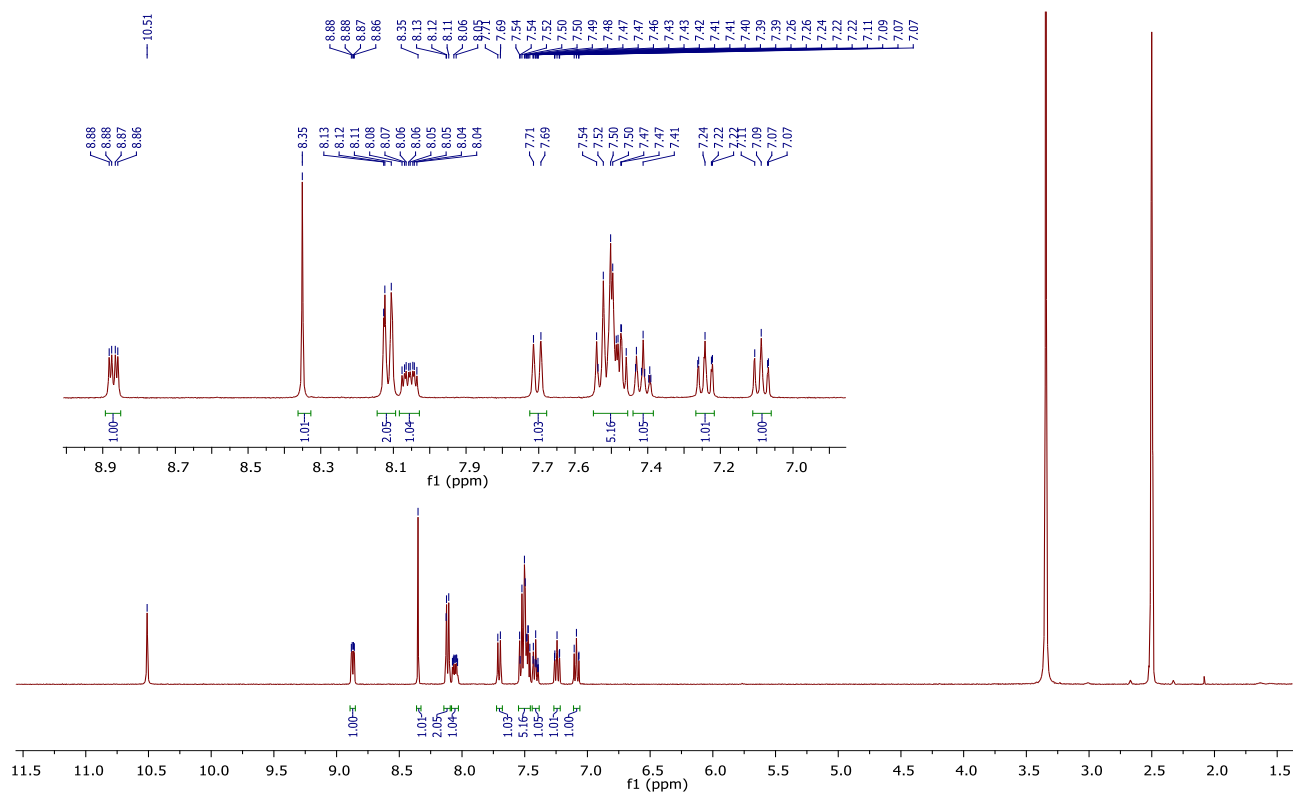


¹H NMR (400 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμίδιου (**52**)

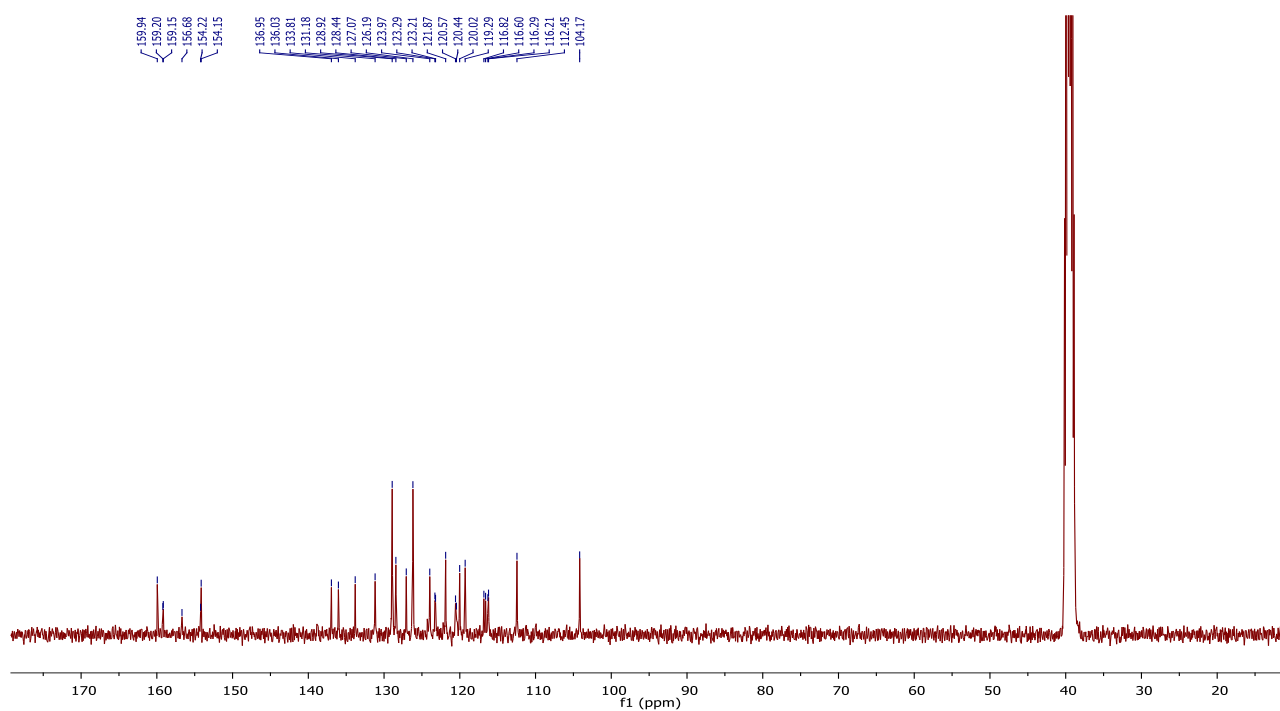


¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμίδιου (**52**)

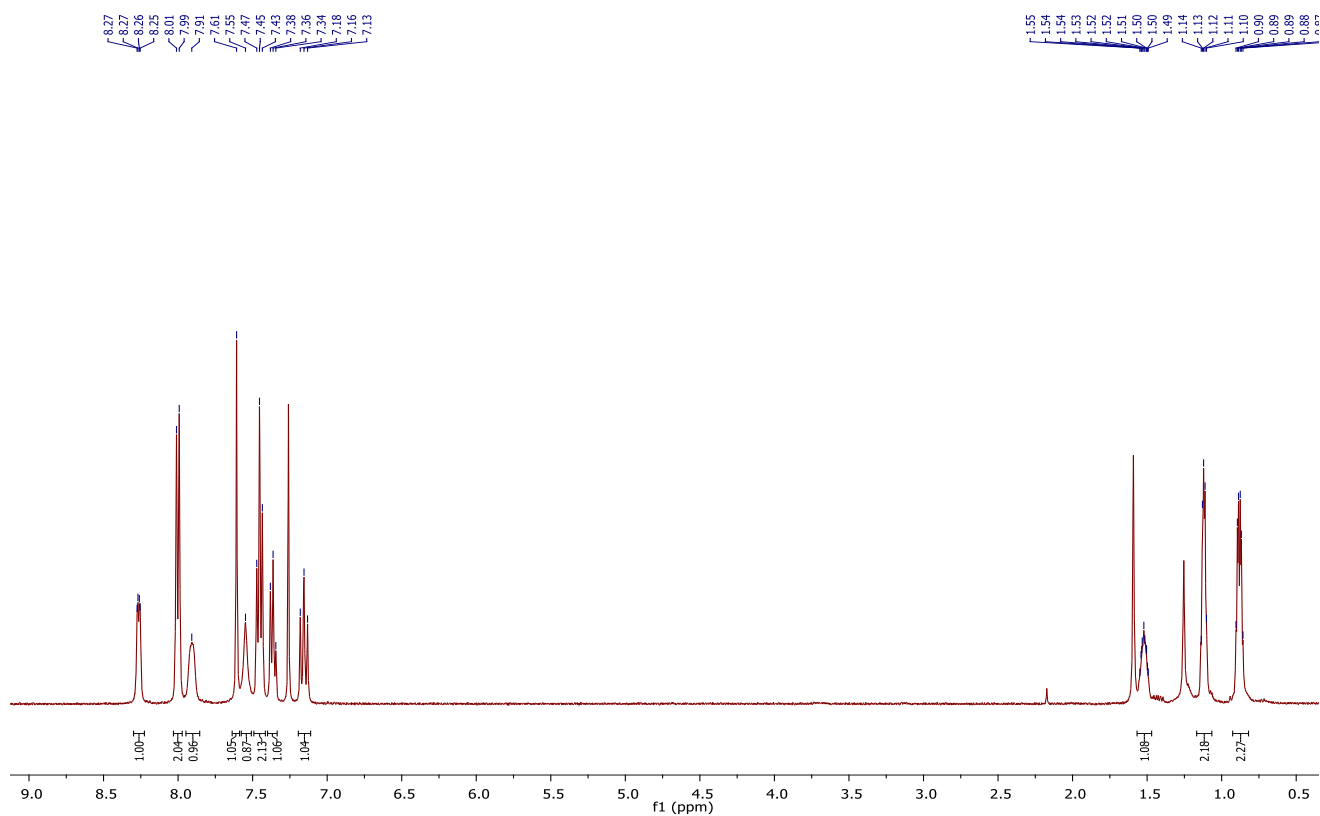




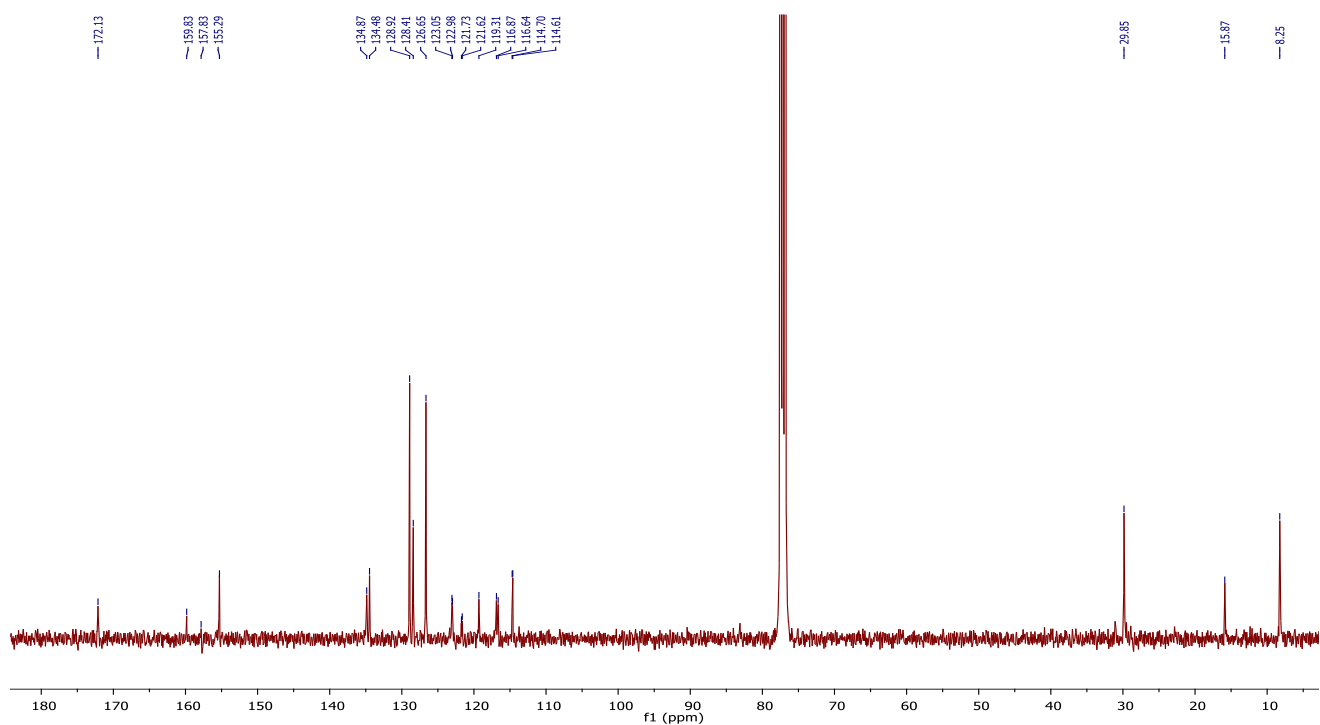
¹H NMR (400 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαμίδιου (**54**)



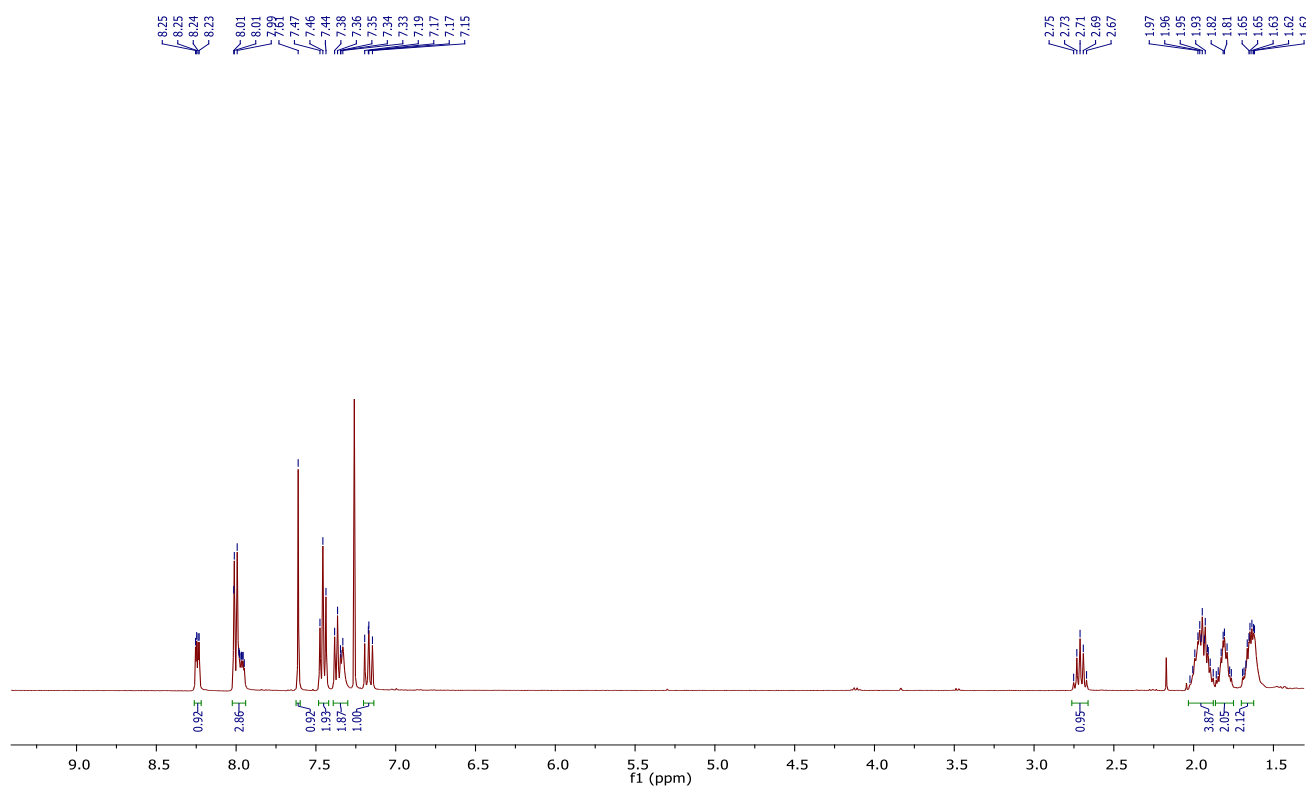
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]-1*H*-ινδολο-2-καρβοξαμίδιου (**54**)



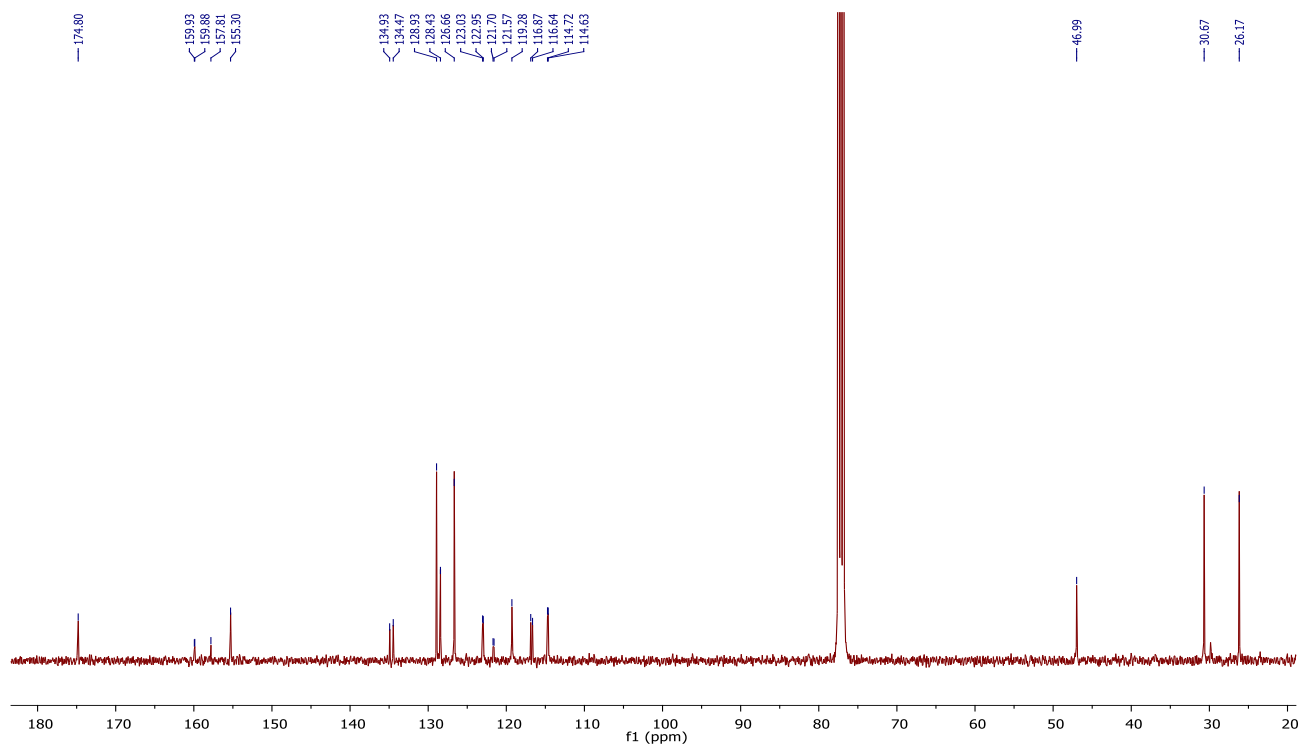
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου (**55**)



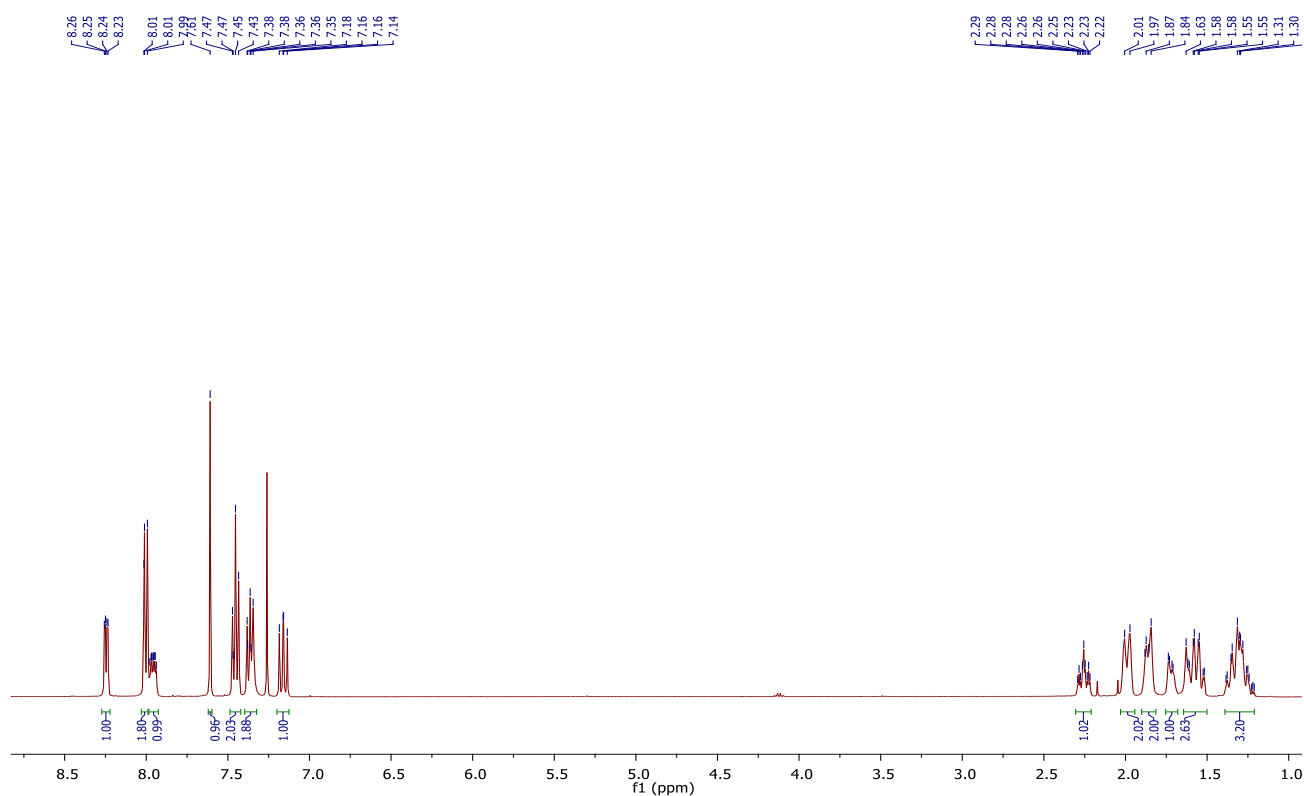
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]κυκλοπροπανοκαρβοξαμιδίου (**55**)



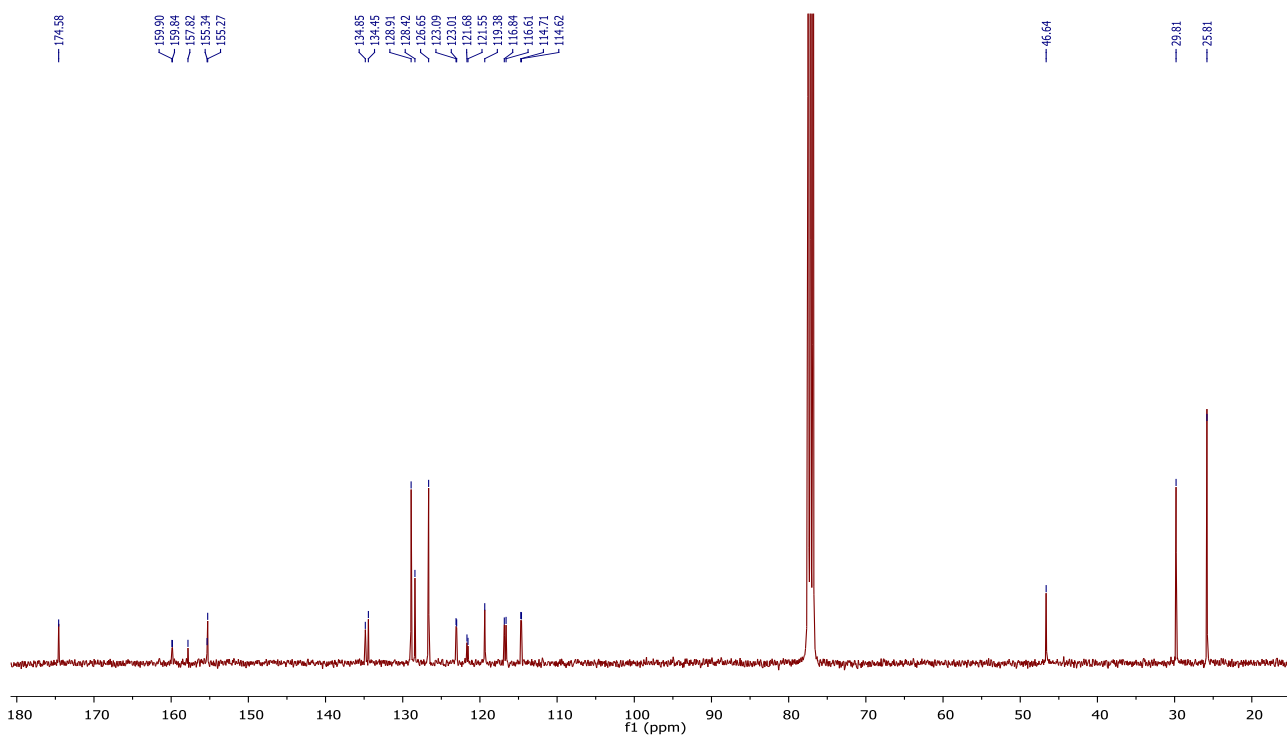
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]κυκλοπεντανοκαρβοξαμιδίου (**56**)



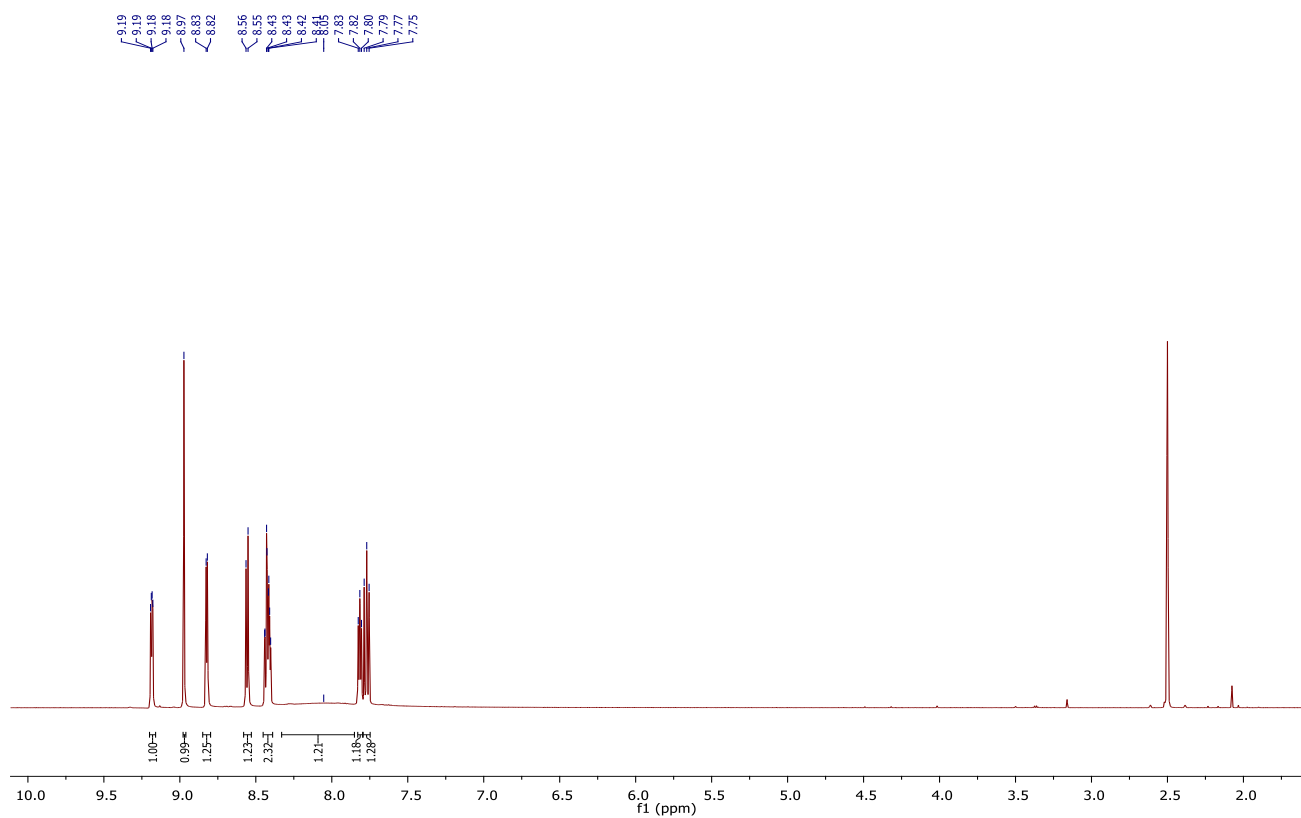
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]κυκλοπεντανοκαρβοξαμιδίου (**56**)



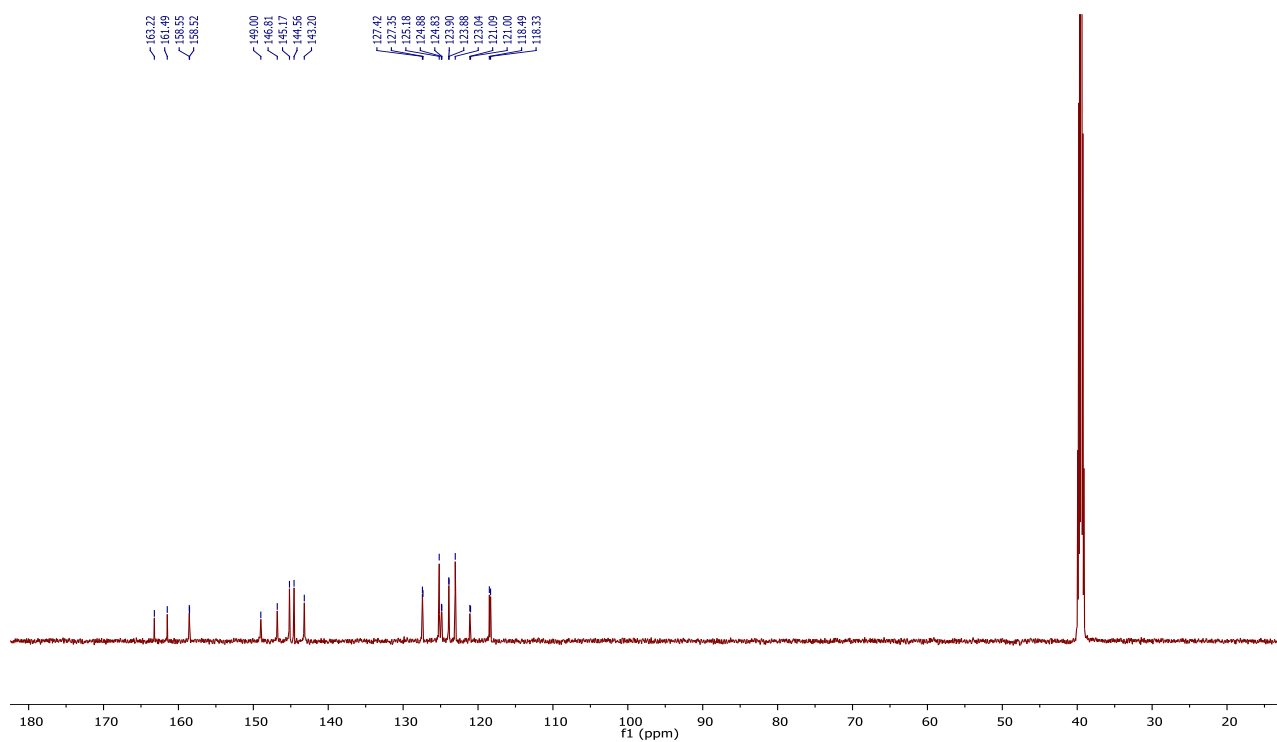
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]κυκλοεξανοκαρβοξαμιδίου (**57**)



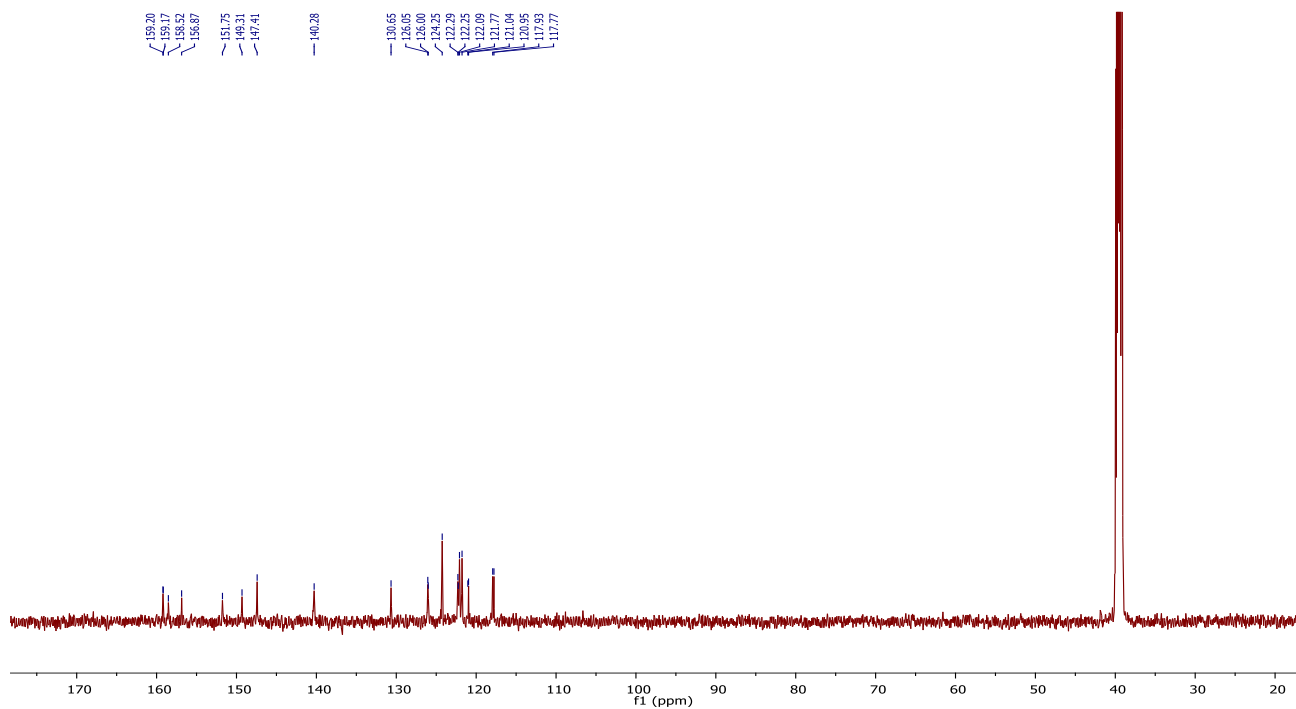
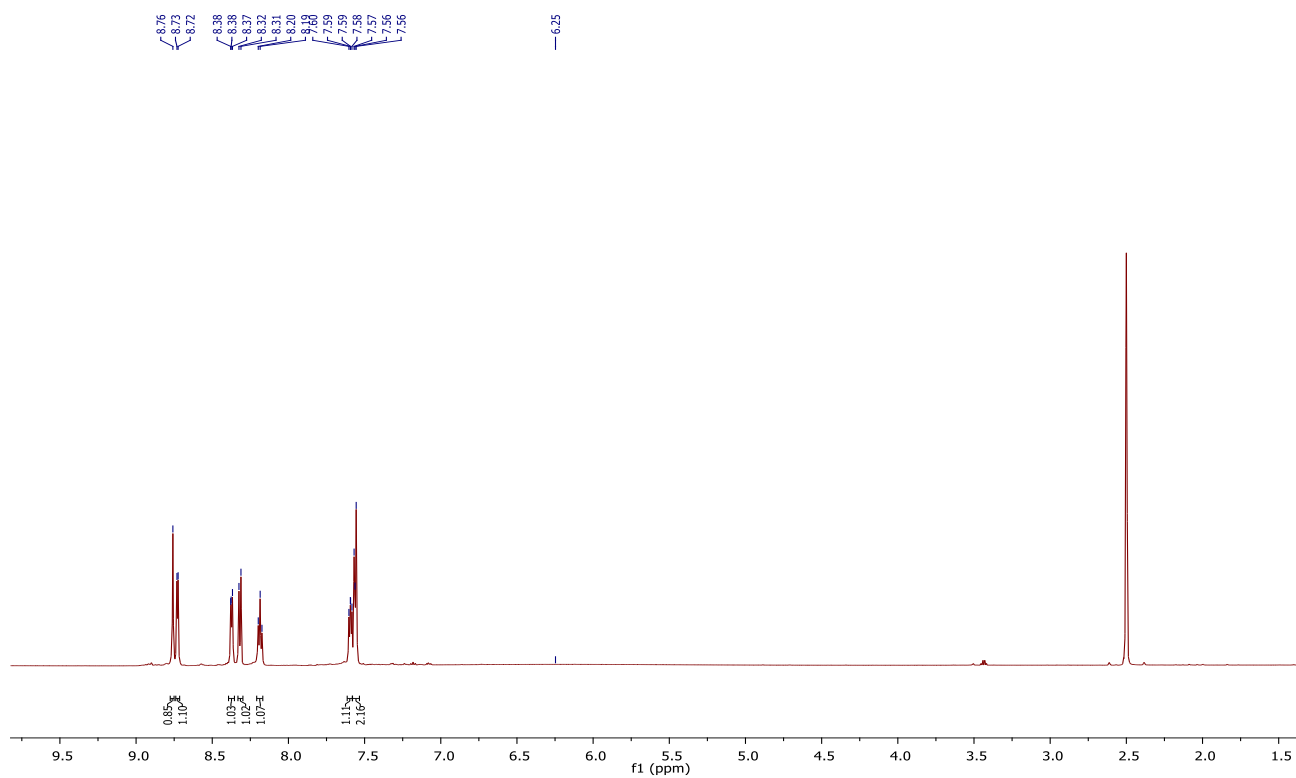
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του *N*-[4-φθορο-3-(4-φαινυλοθειαζολ-2-υλο)φαινυλο]κυκλοεξανοκαρβοξαμιδίου (**57**)

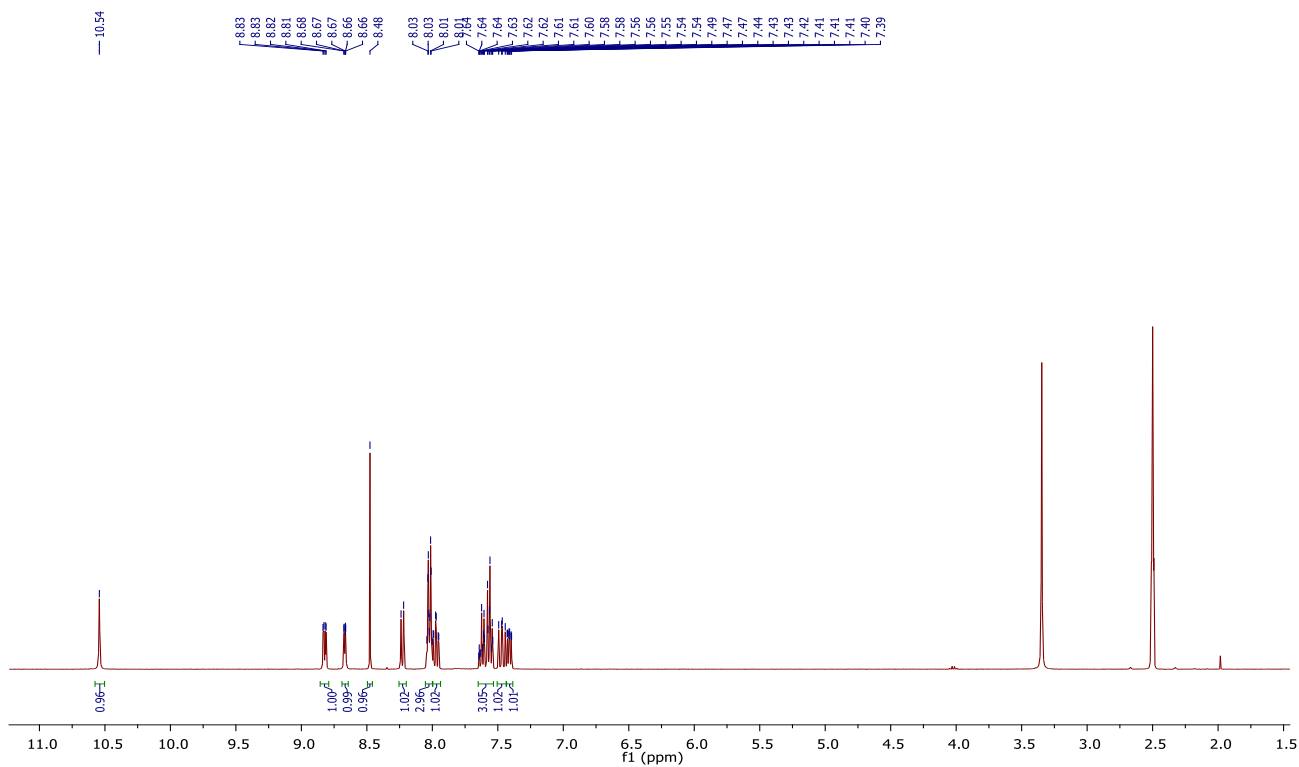


¹H NMR (600 MHz, DMSO) του υδροβρωμικού άλατος του 2-(2-φθορο-5-νιτροφαινουλο)-4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολίου (**59**)

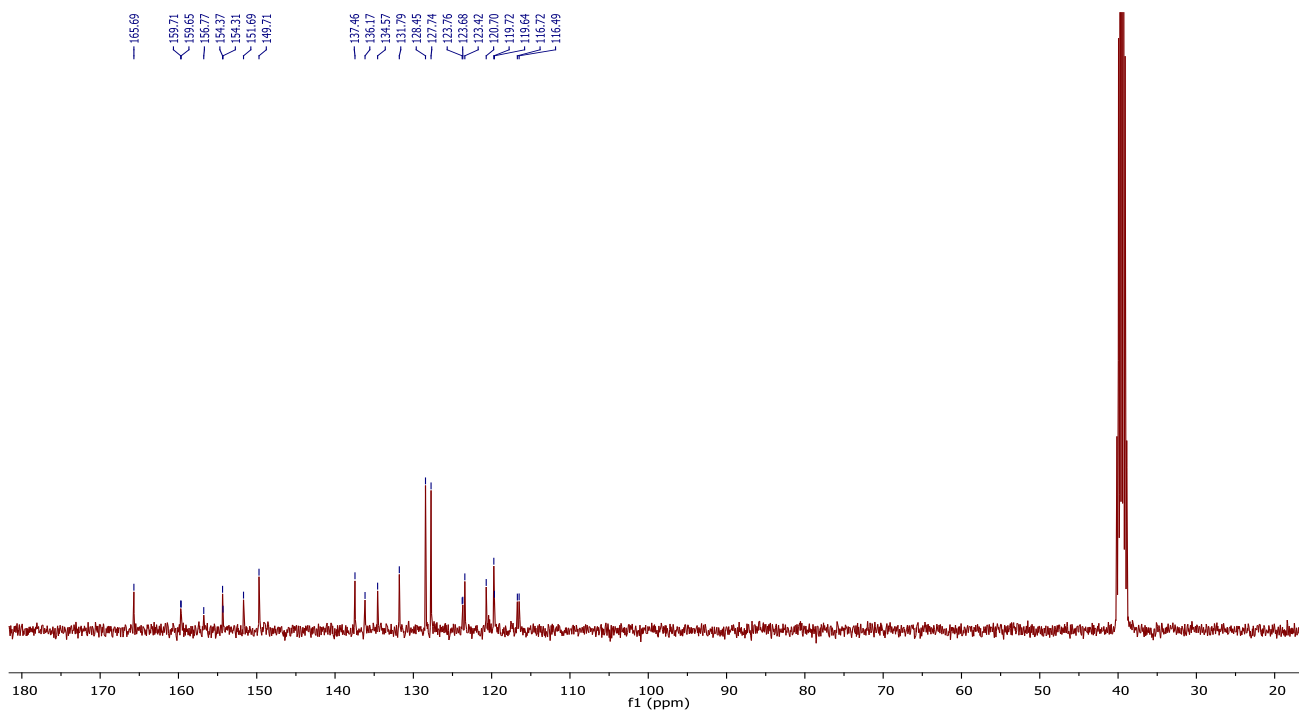


¹³C NMR (151 MHz, DMSO) του υδροβρωμικού άλατος του 2-(2-φθορο-5-νιτροφαινουλο)-4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολίου (**59**)

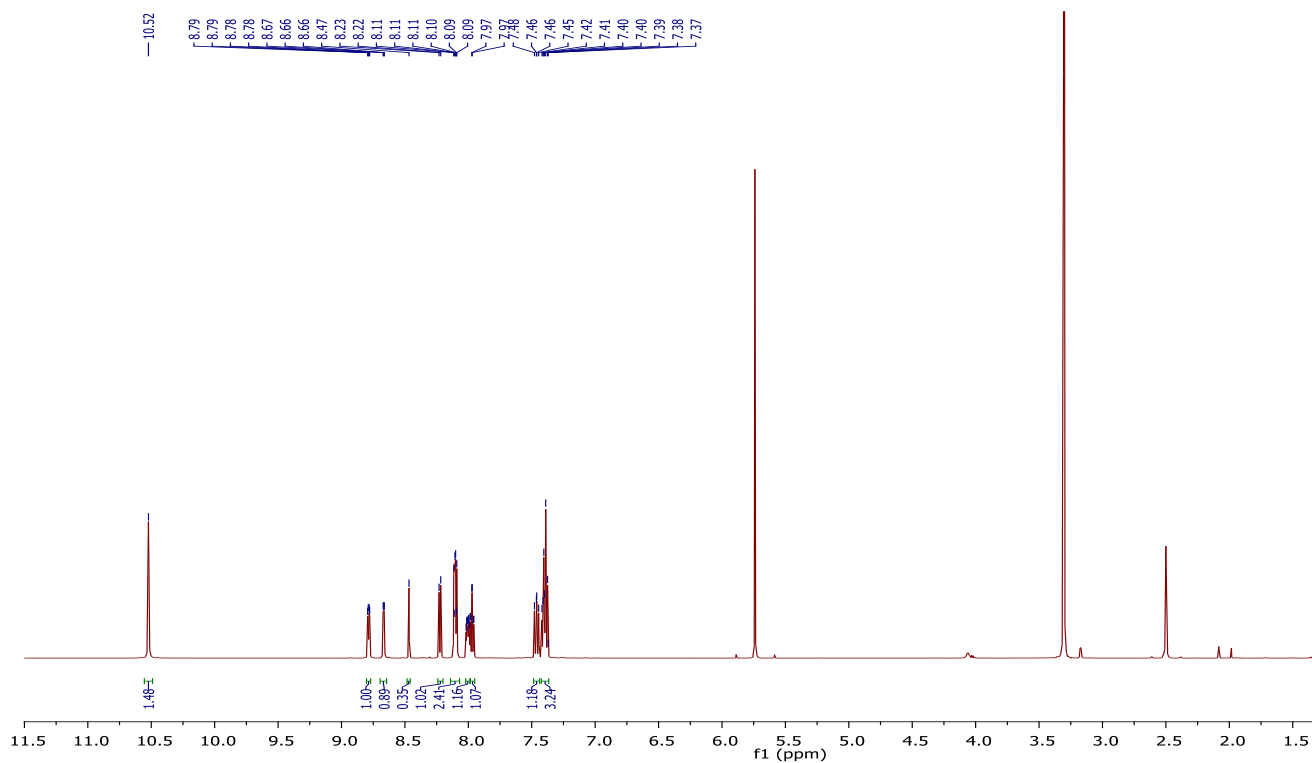




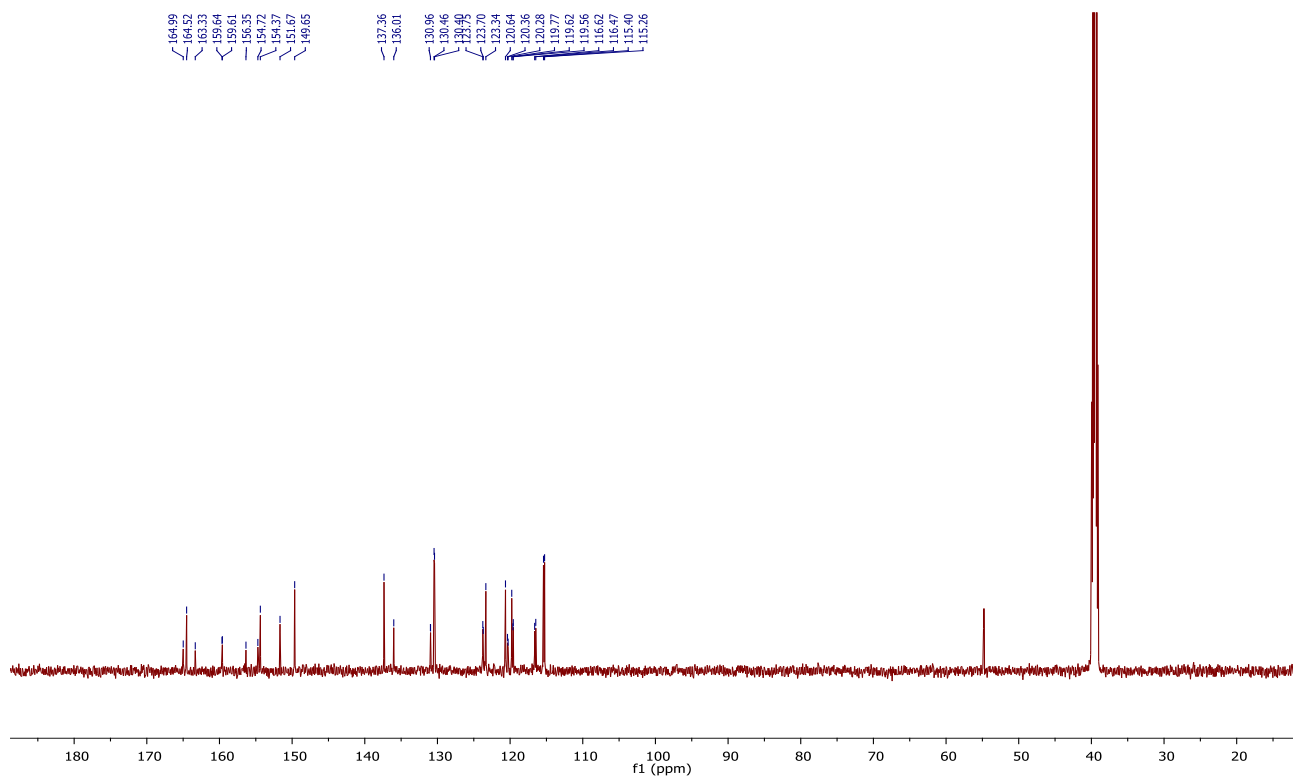
^1H NMR (400 MHz, DMSO) του *N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινουλο}βενζαμιδίου (**61**)



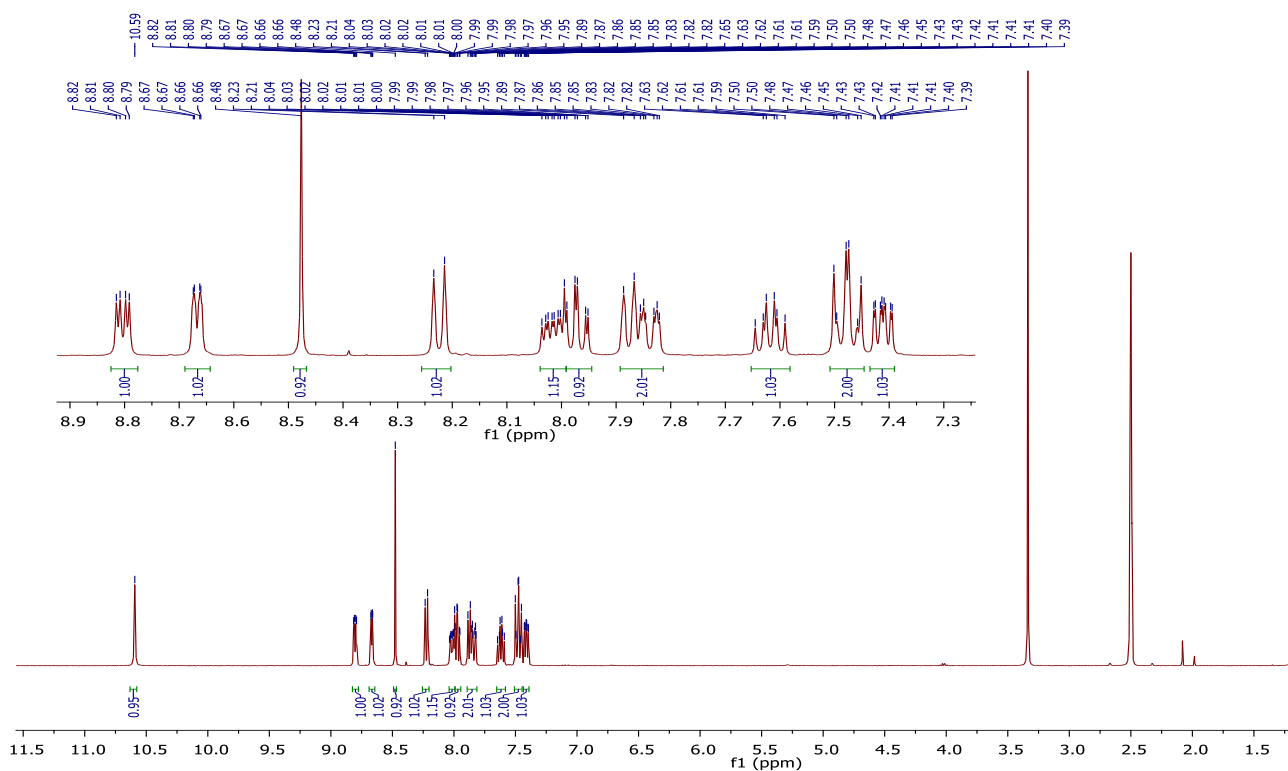
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) του *N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινουλο}βενζαμιδίου (**61**)



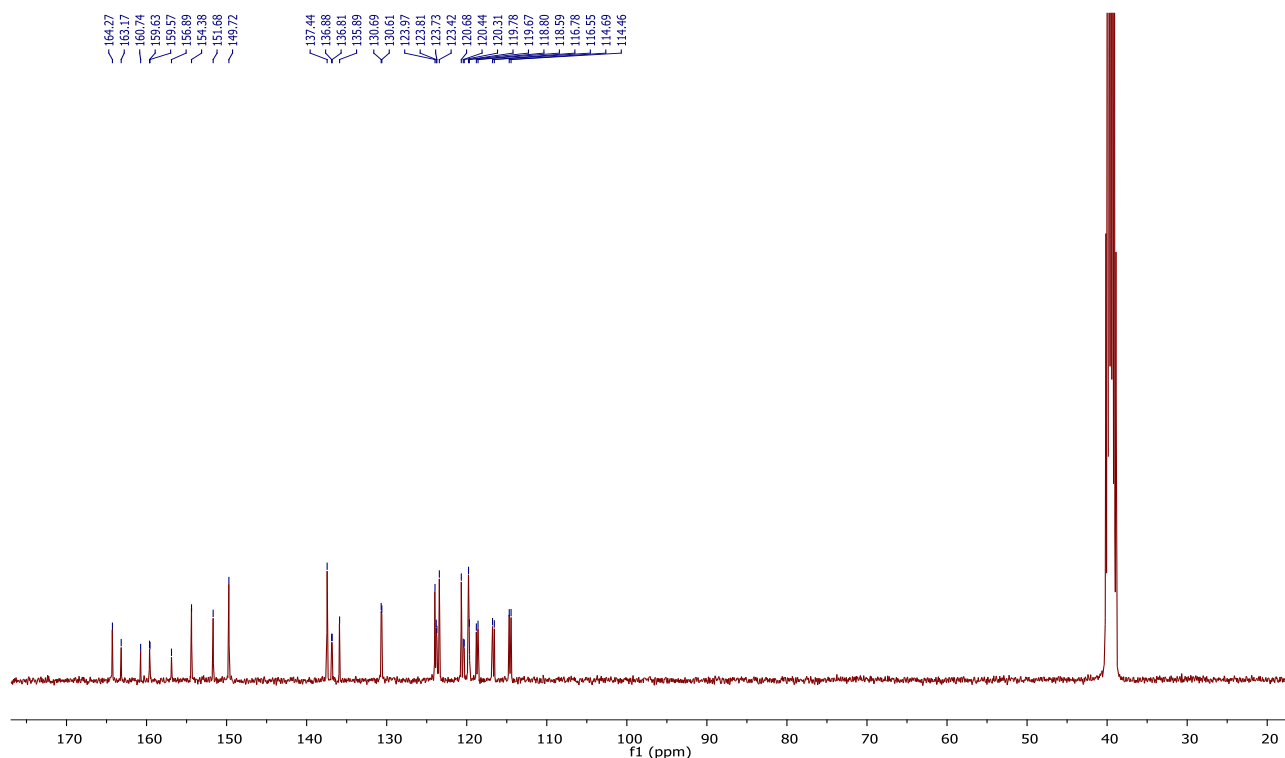
^1H NMR (600 MHz, DMSO) του 4-φθορο-*N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαιनुλο}βενζαμιδίου (**62**)



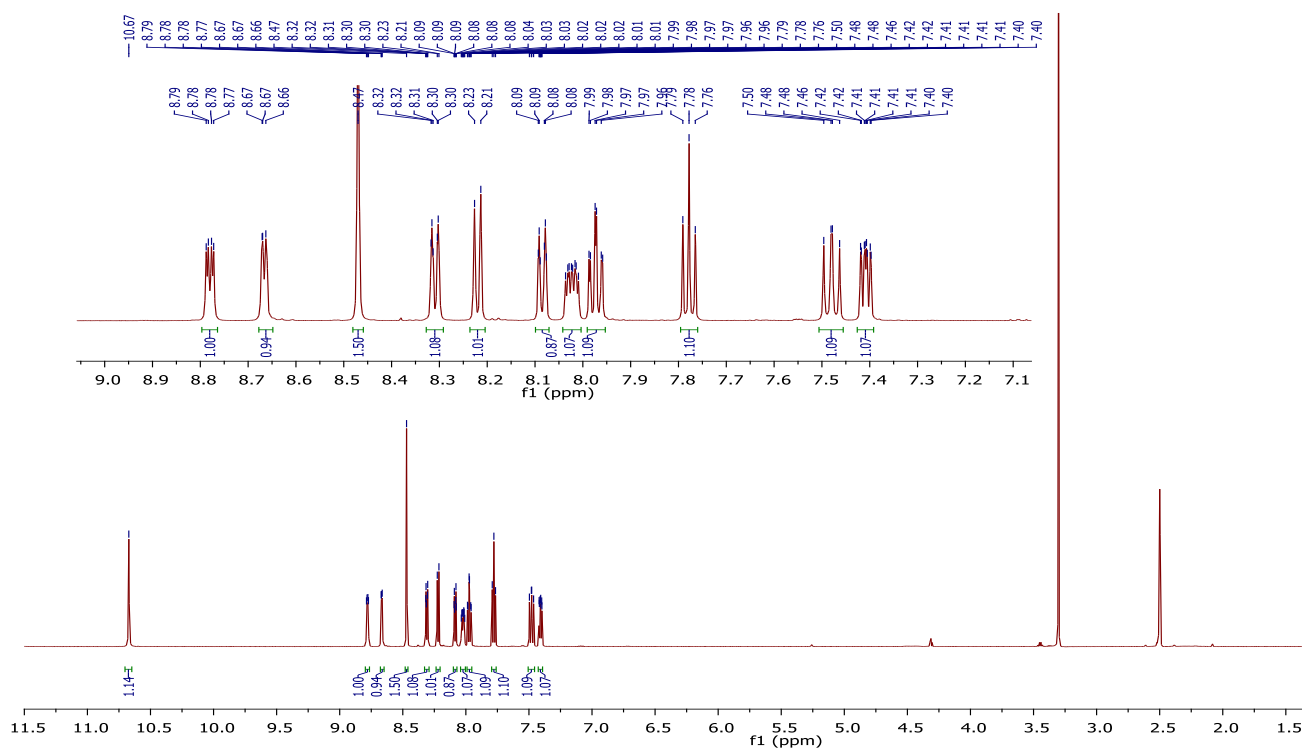
^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) του 4-φθορο-*N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινουλο}βενζαμιδίου (**62**)



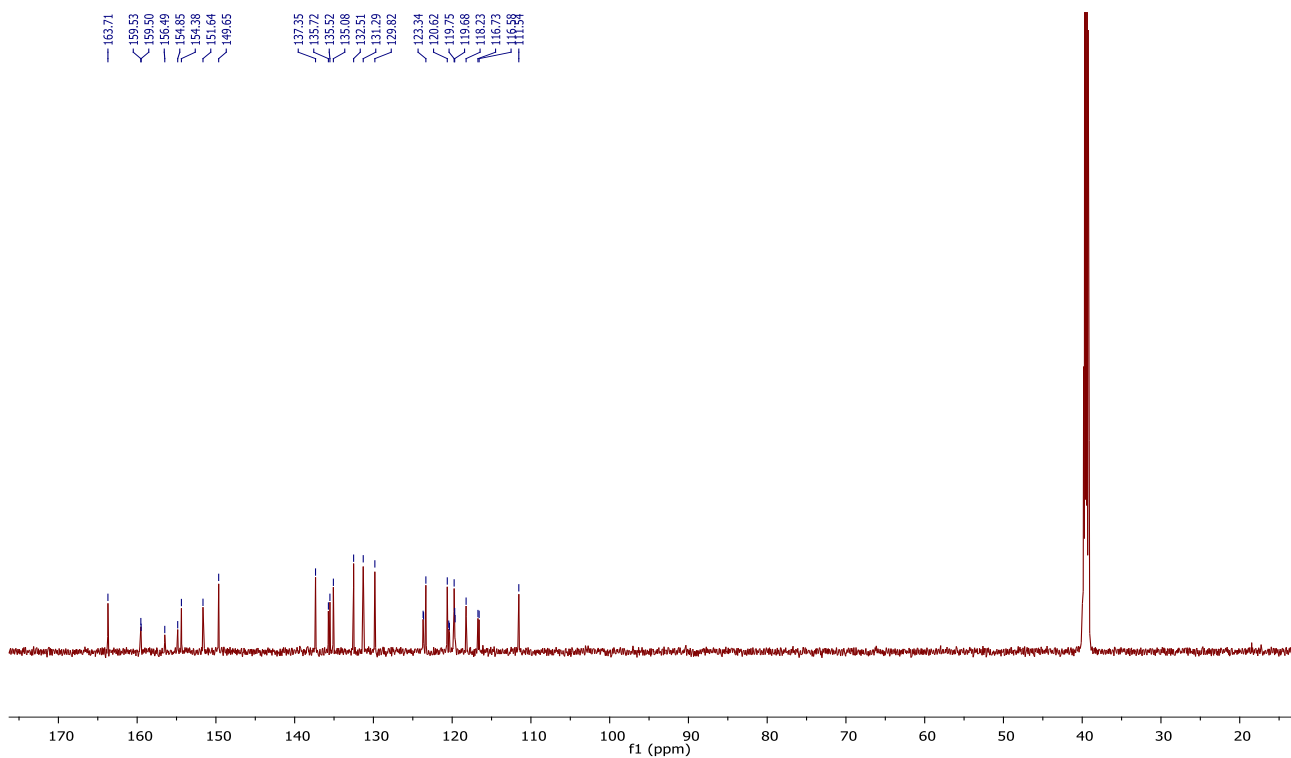
¹H NMR (400 MHz, DMSO) του 3-φθορο-*N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}βενζαμιδίου (**63**)



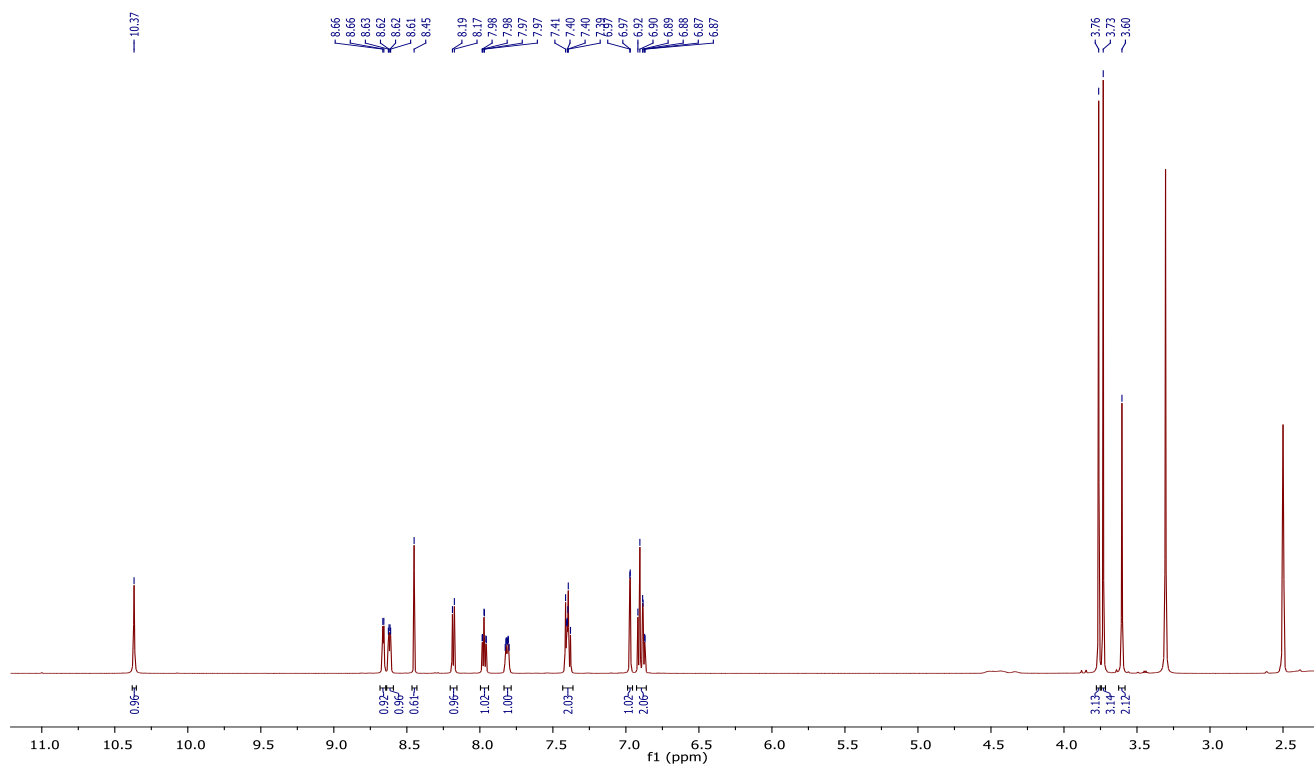
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) του 3-φθορο-*N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}βενζαμιδίου (**63**)



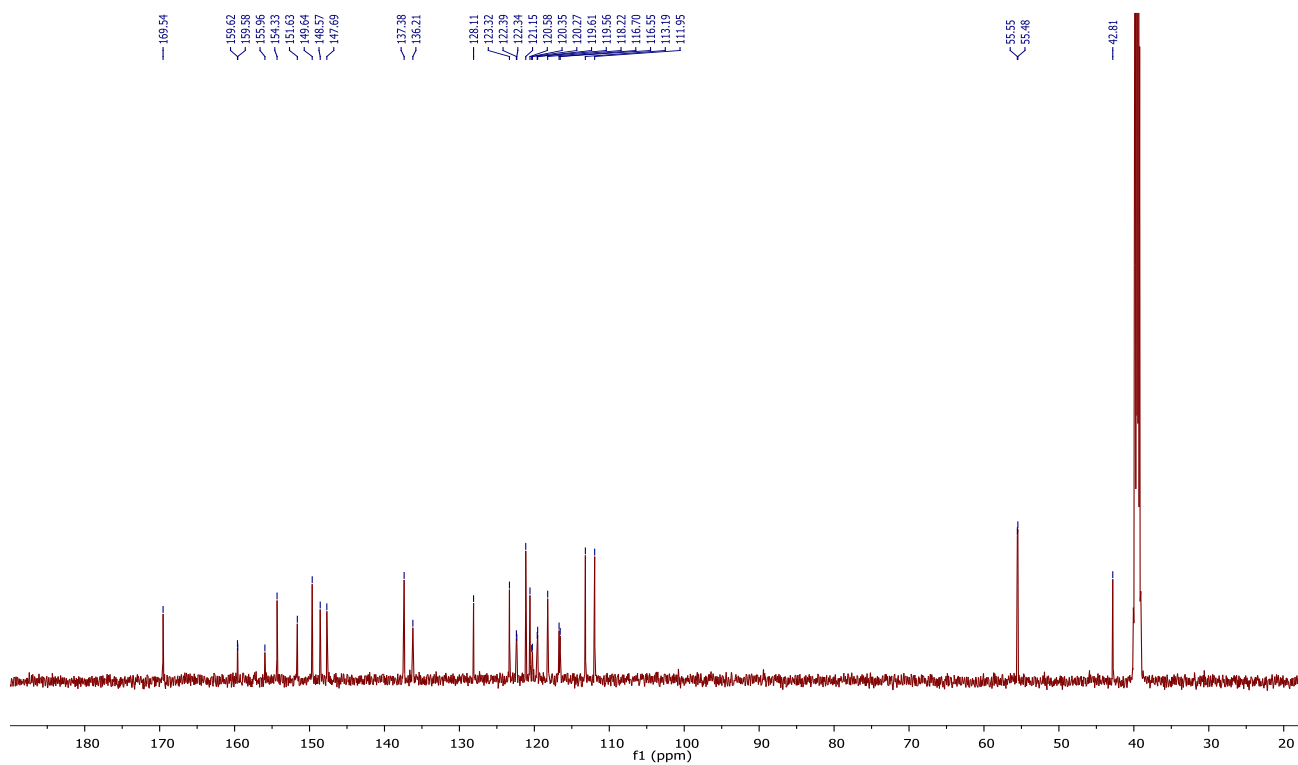
¹H NMR (600 MHz, DMSO) του 3-κυανο-*N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}βενζαμιδίου (**64**)



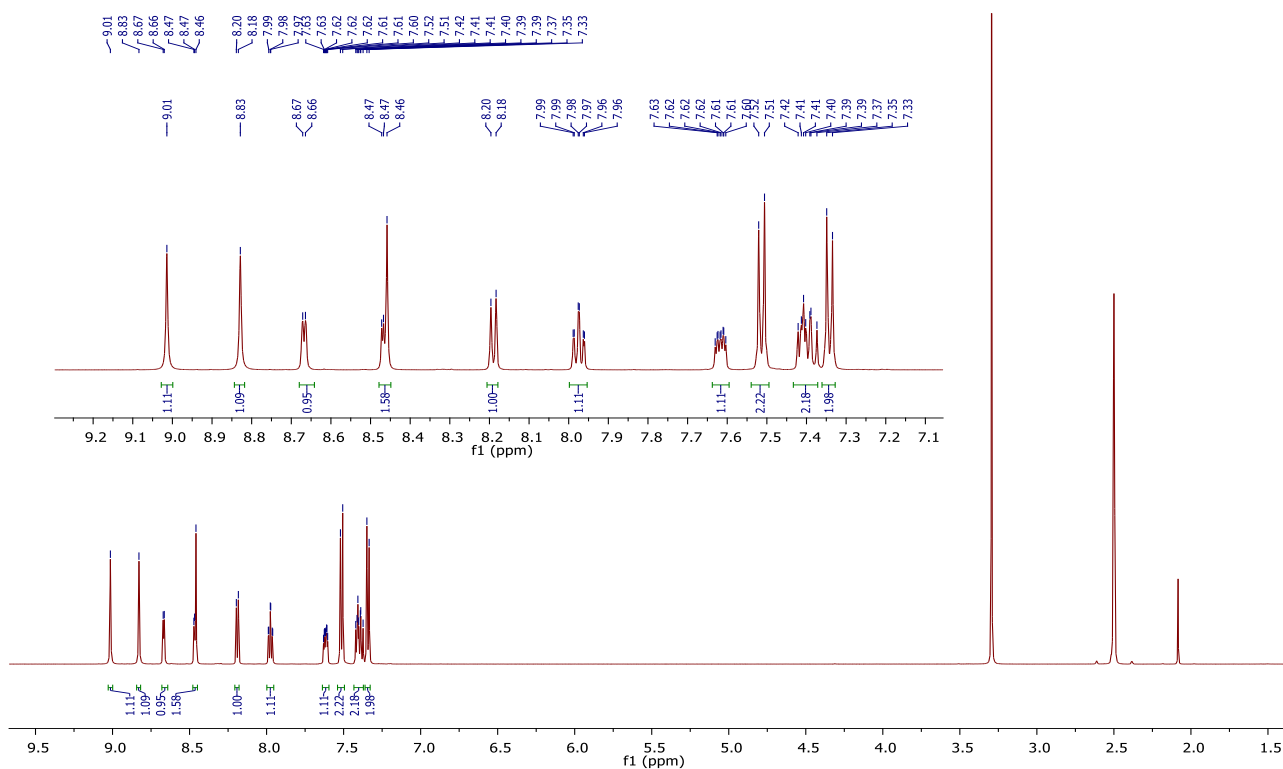
¹³C NMR (151 MHz, DMSO) του 3-κυανο-*N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}βενζαμιδίου (**64**)



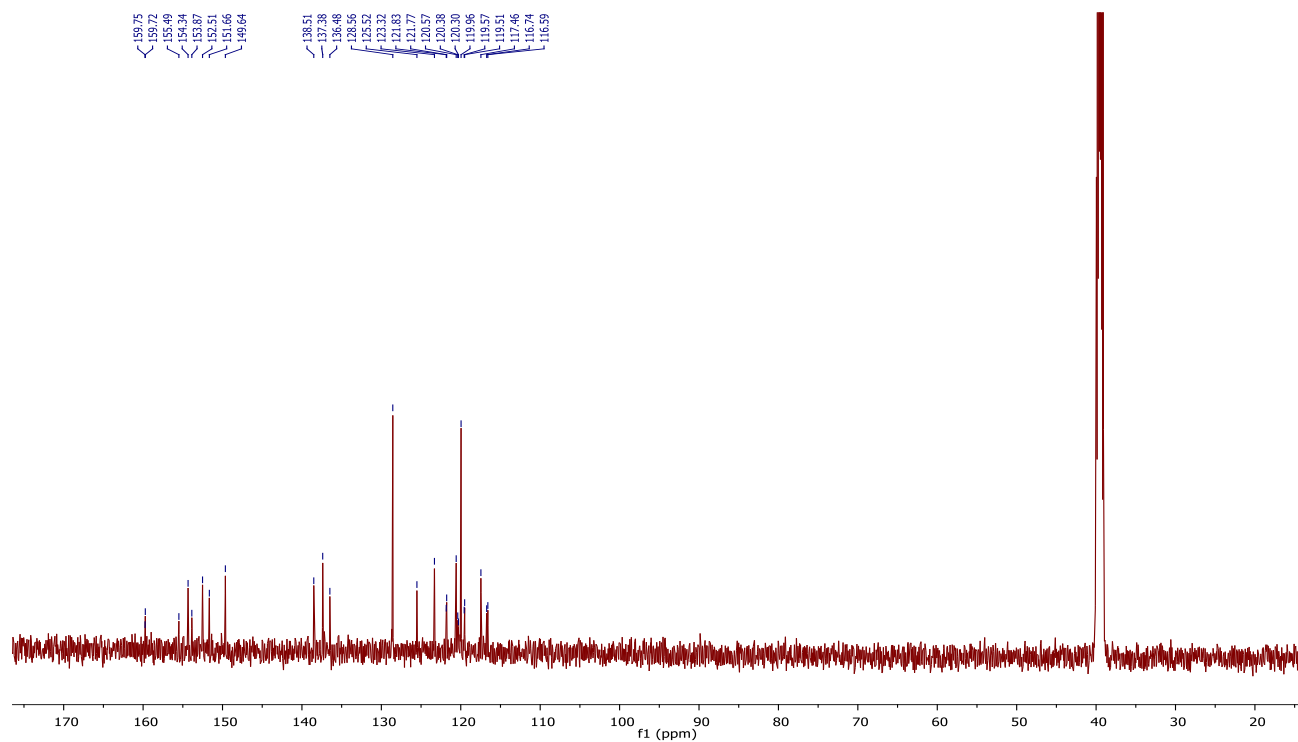
¹H NMR (600 MHz, DMSO) του 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-*N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλ}ακεταμιδίου (**65**)



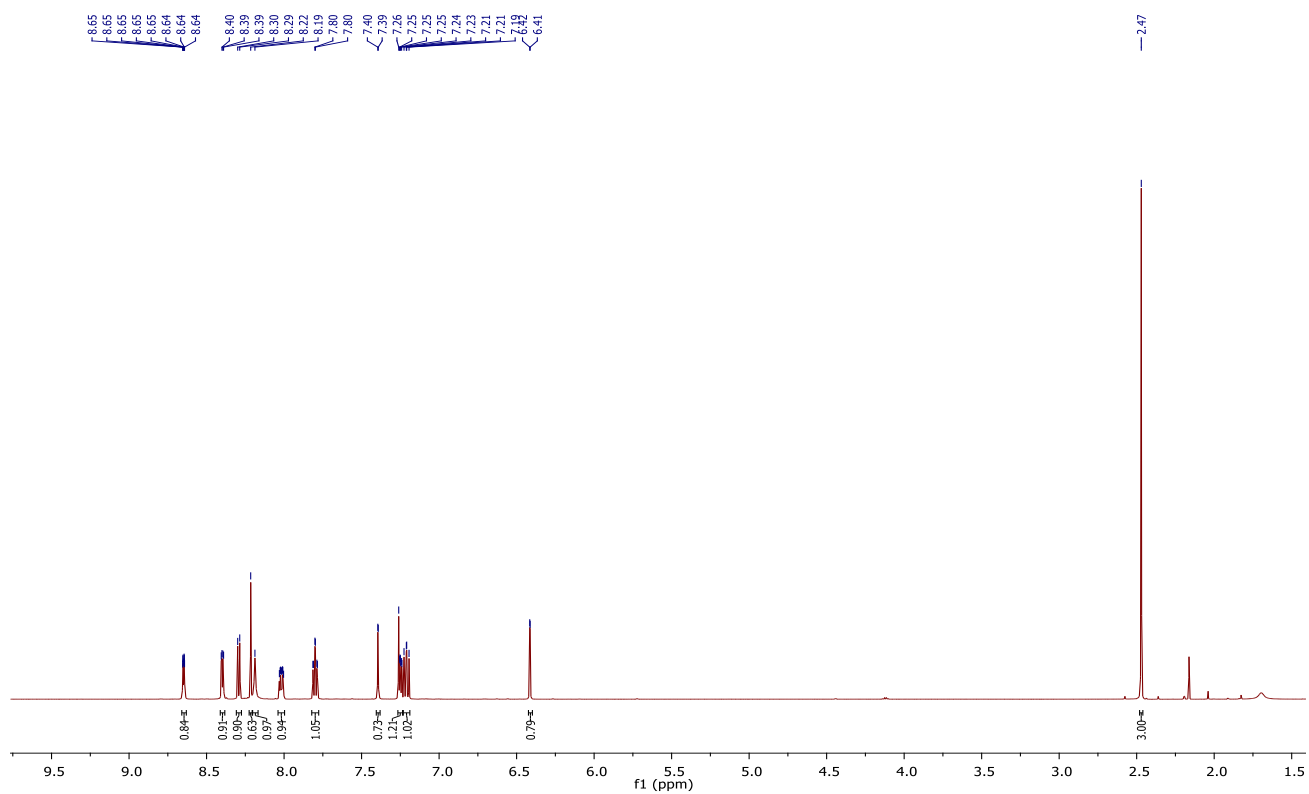
¹³C NMR (151 MHz, DMSO) του 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)-*N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλ}ακεταμιδίου (**65**)



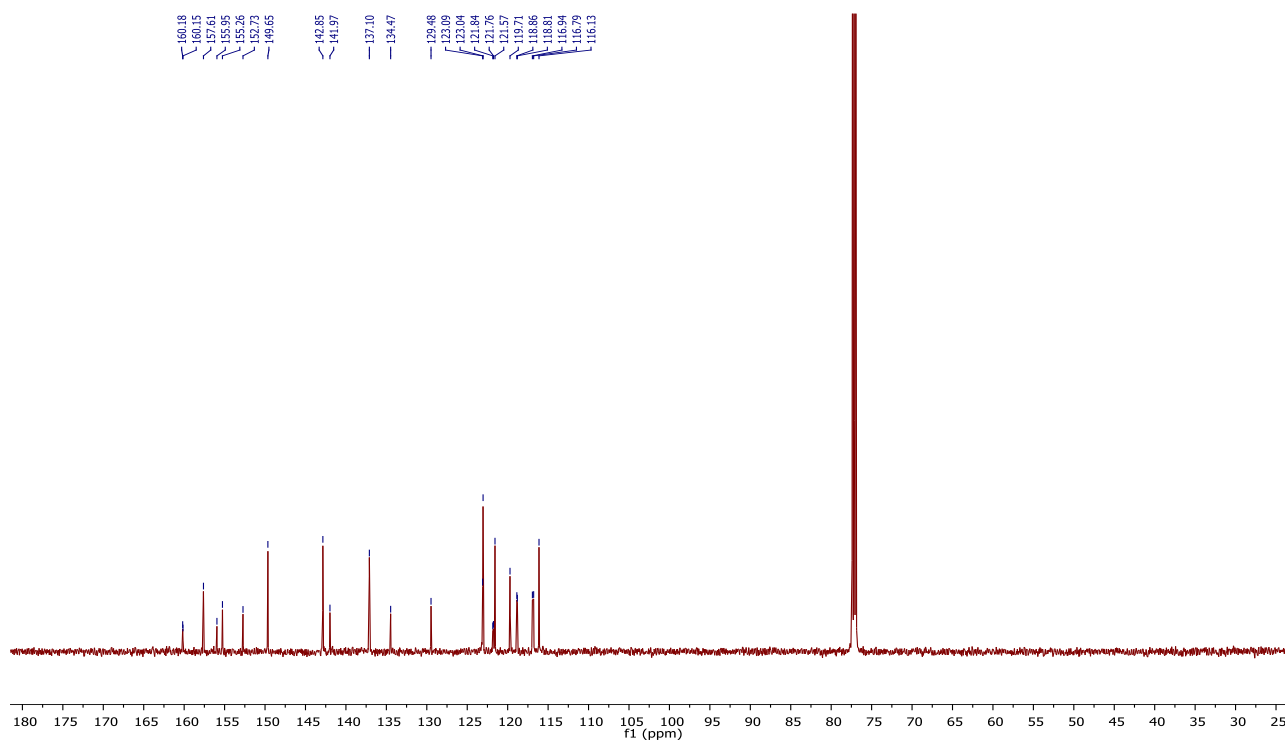
¹H NMR (600 MHz, DMSO) της 1-(4-χλωροφαινυλο)-3-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλ}ουρίας (**66**)



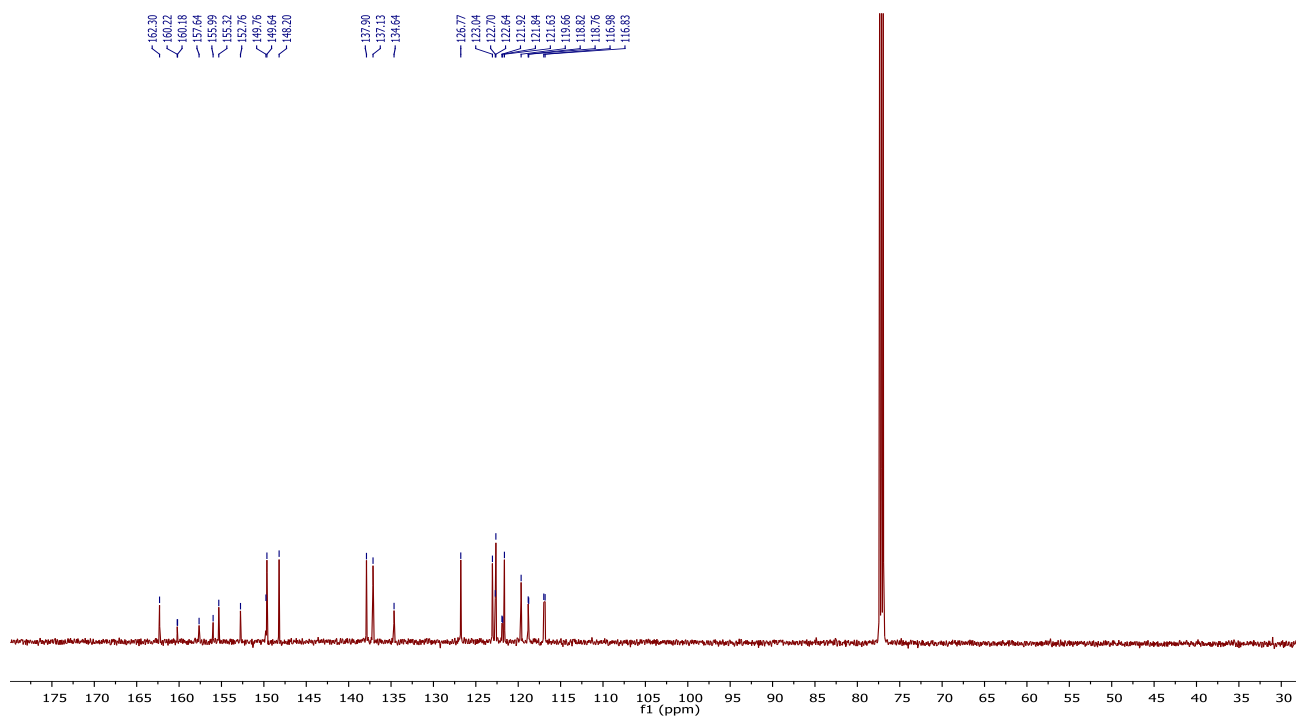
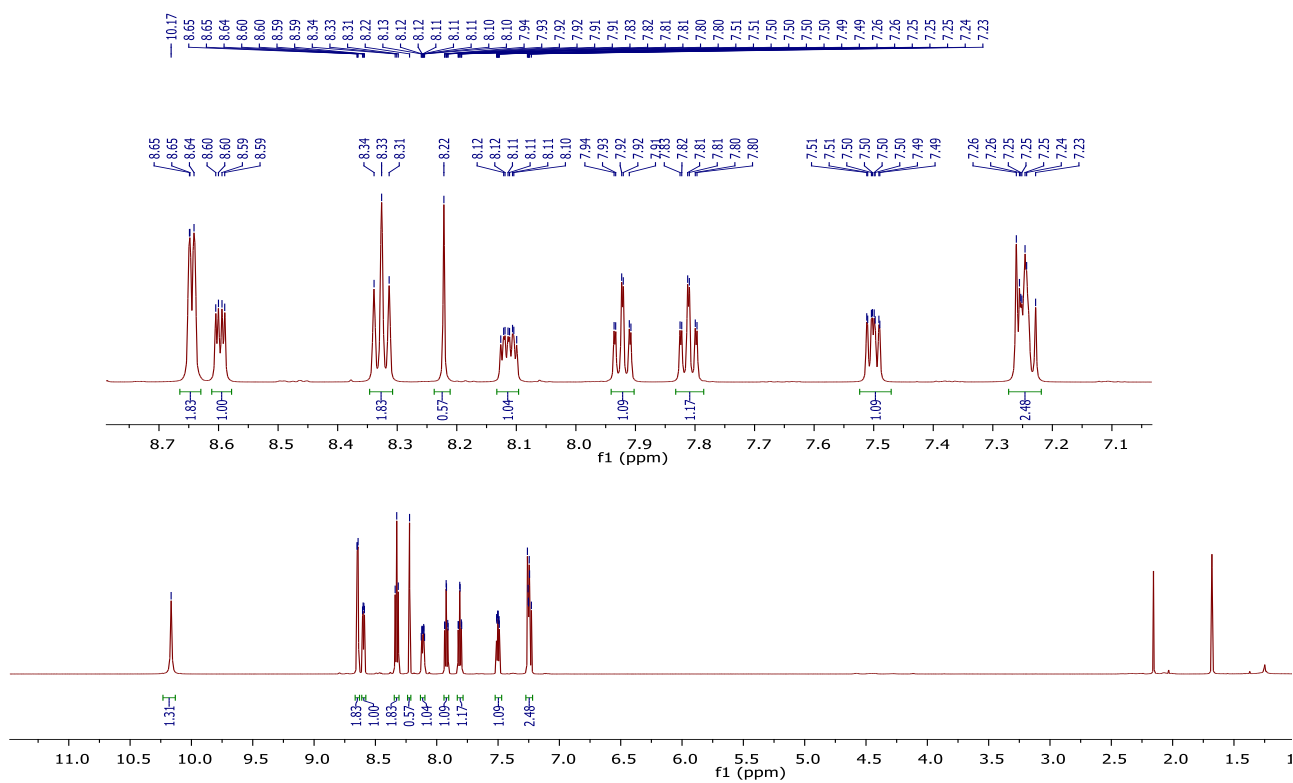
¹³C NMR (151 MHz, DMSO) της 1-(4-χλωροφαινυλο)-3-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλ}ουρίας (**66**)

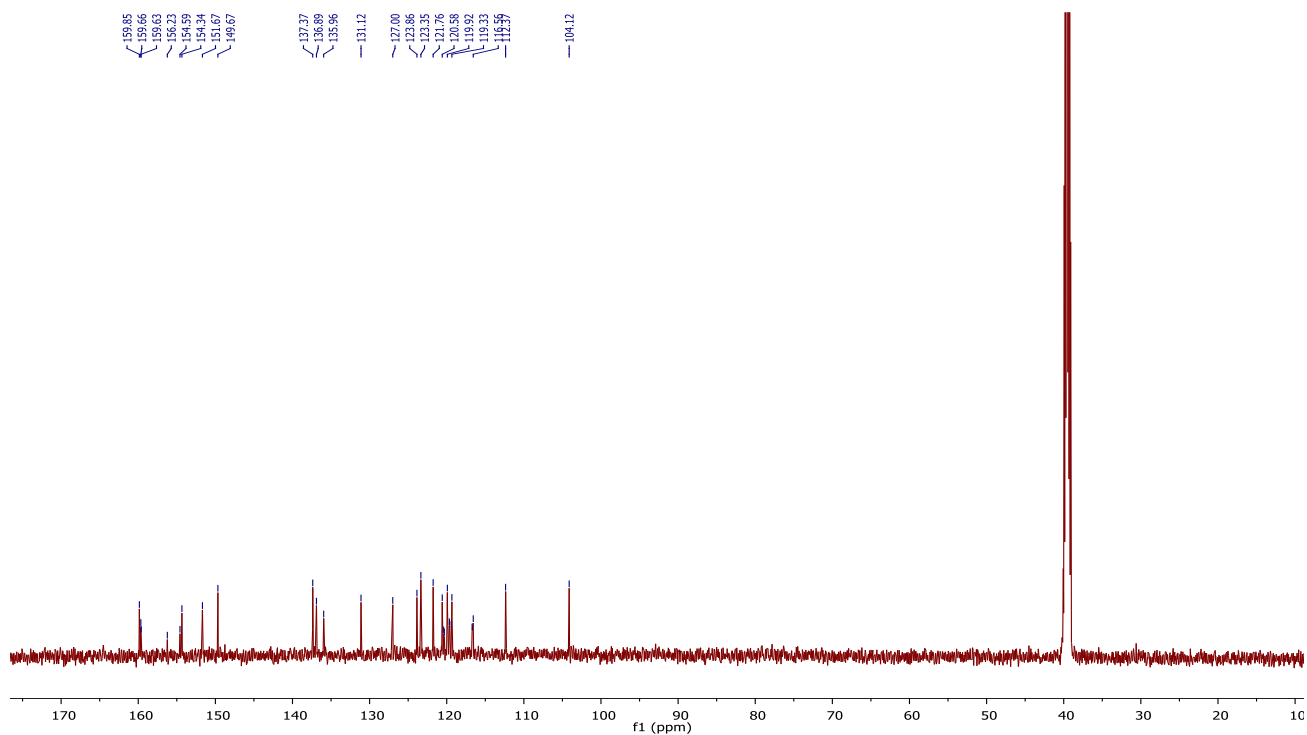
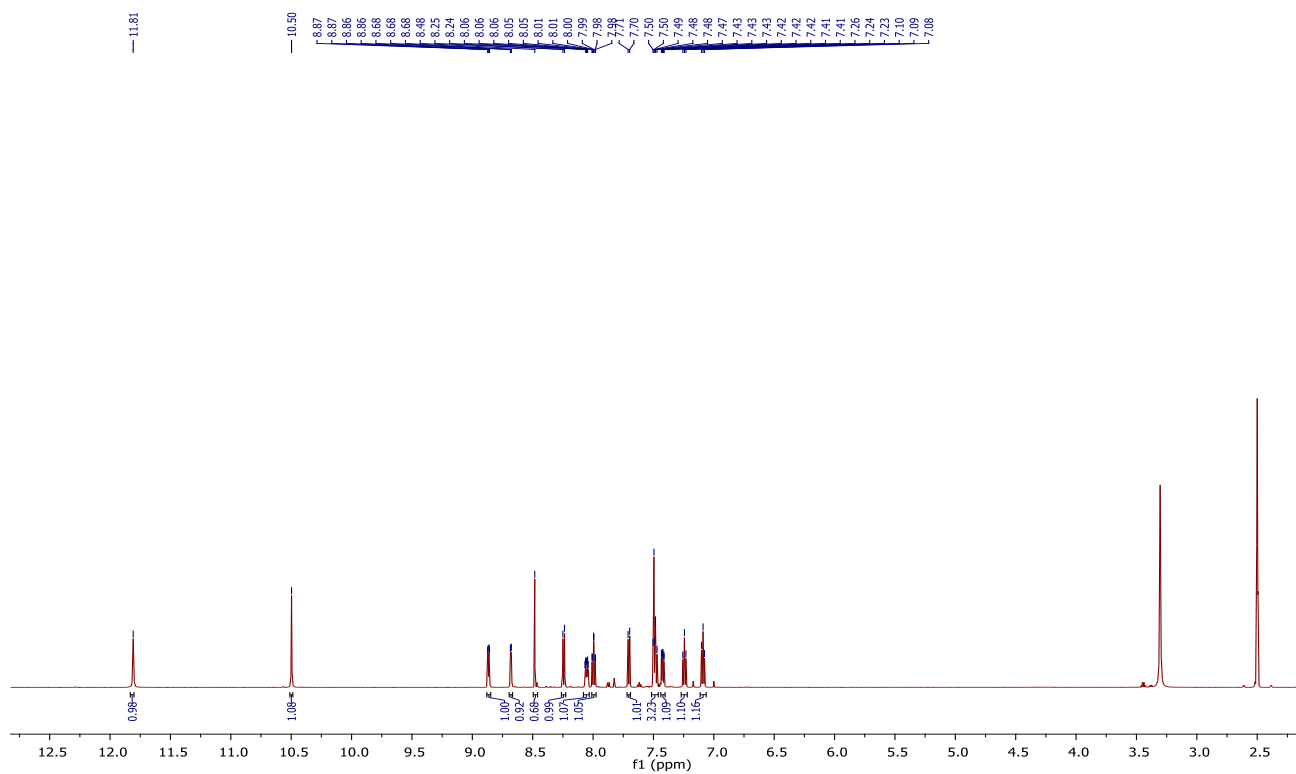


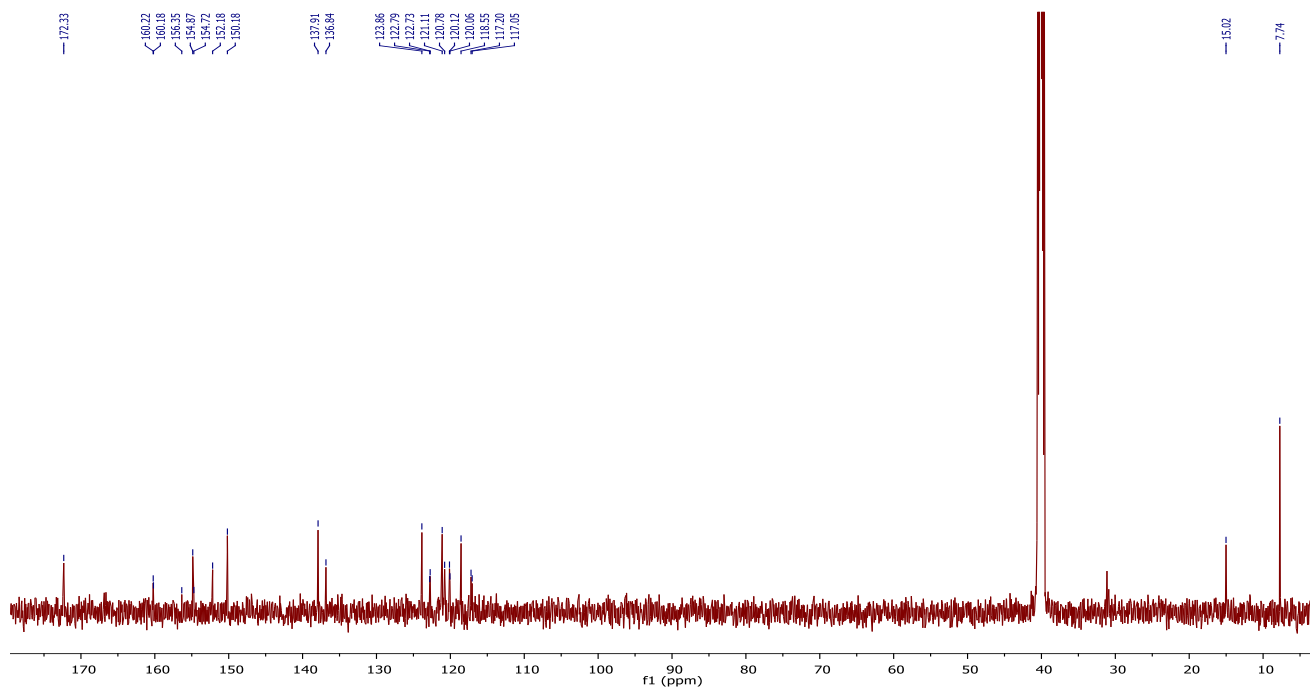
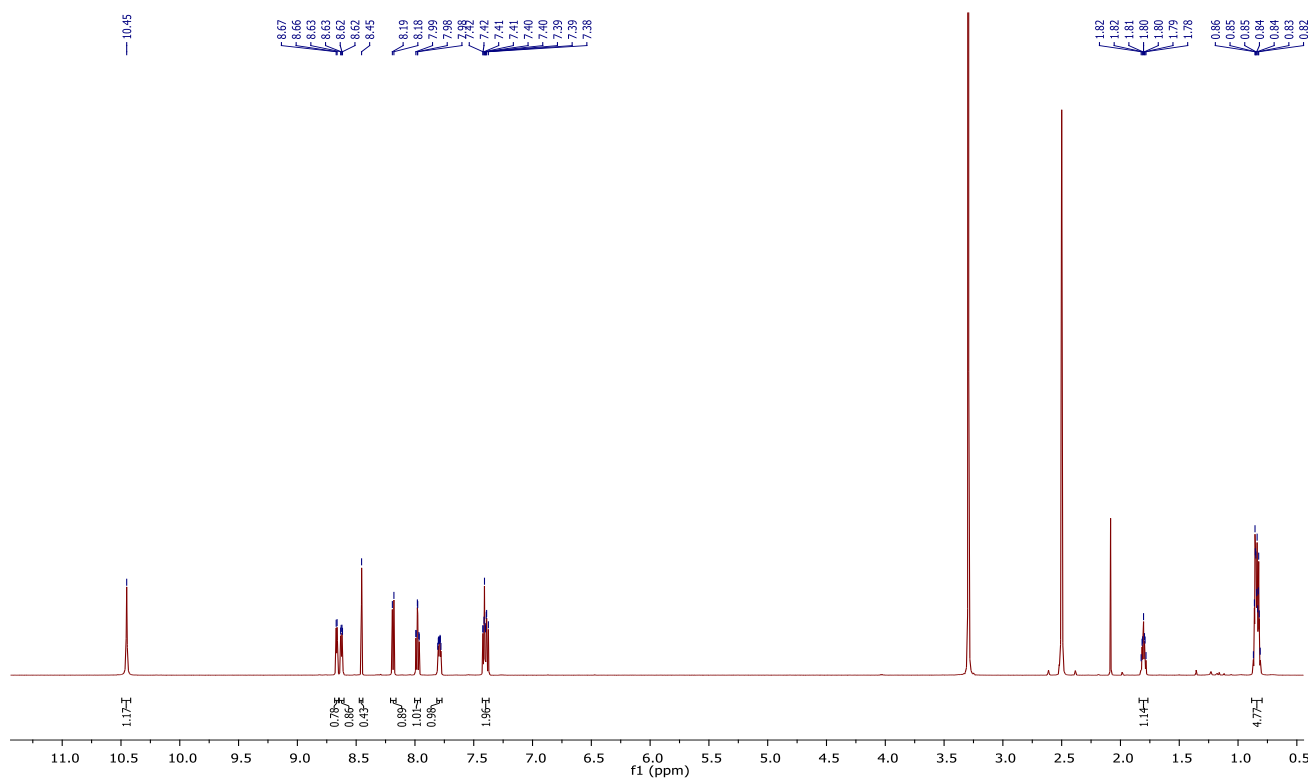
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) του *N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμίδιου (**67**)

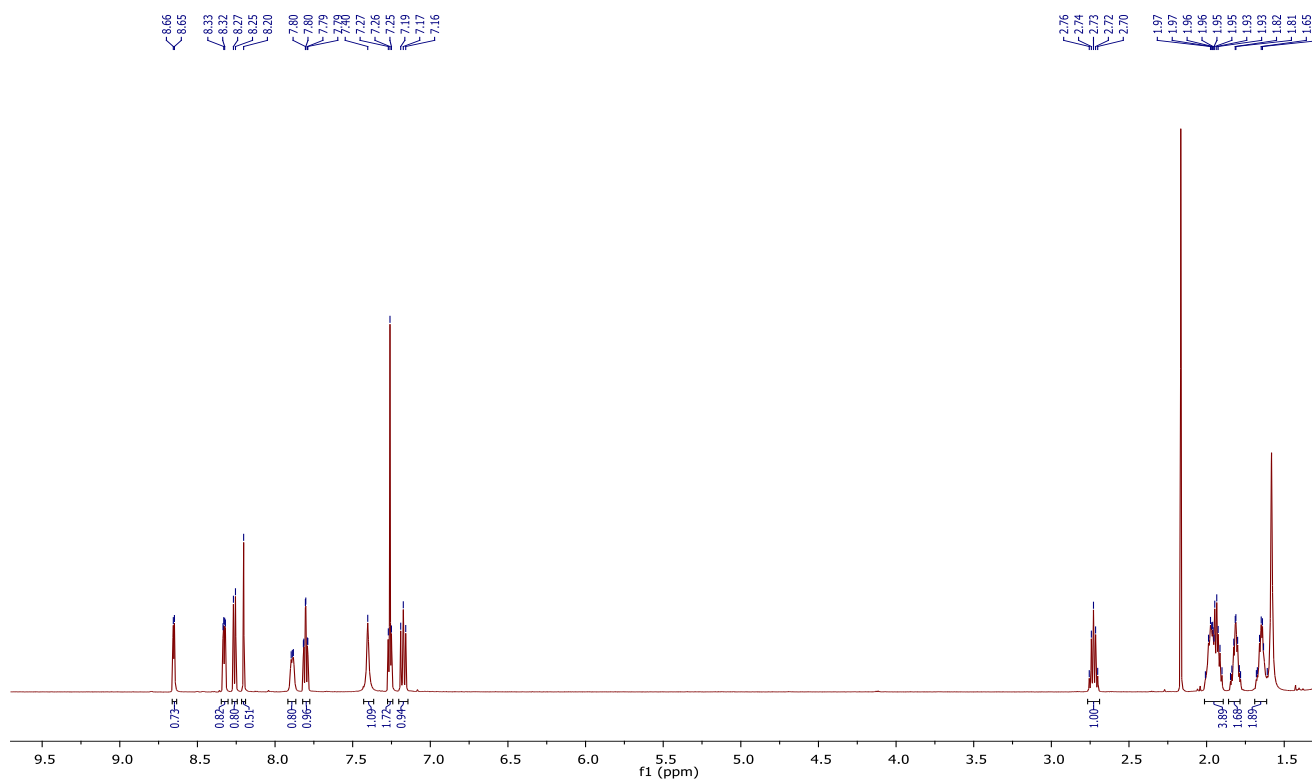


¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) του *N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}-3-μεθυλοφουρανο-2-καρβοξαμίδιου (**67**)

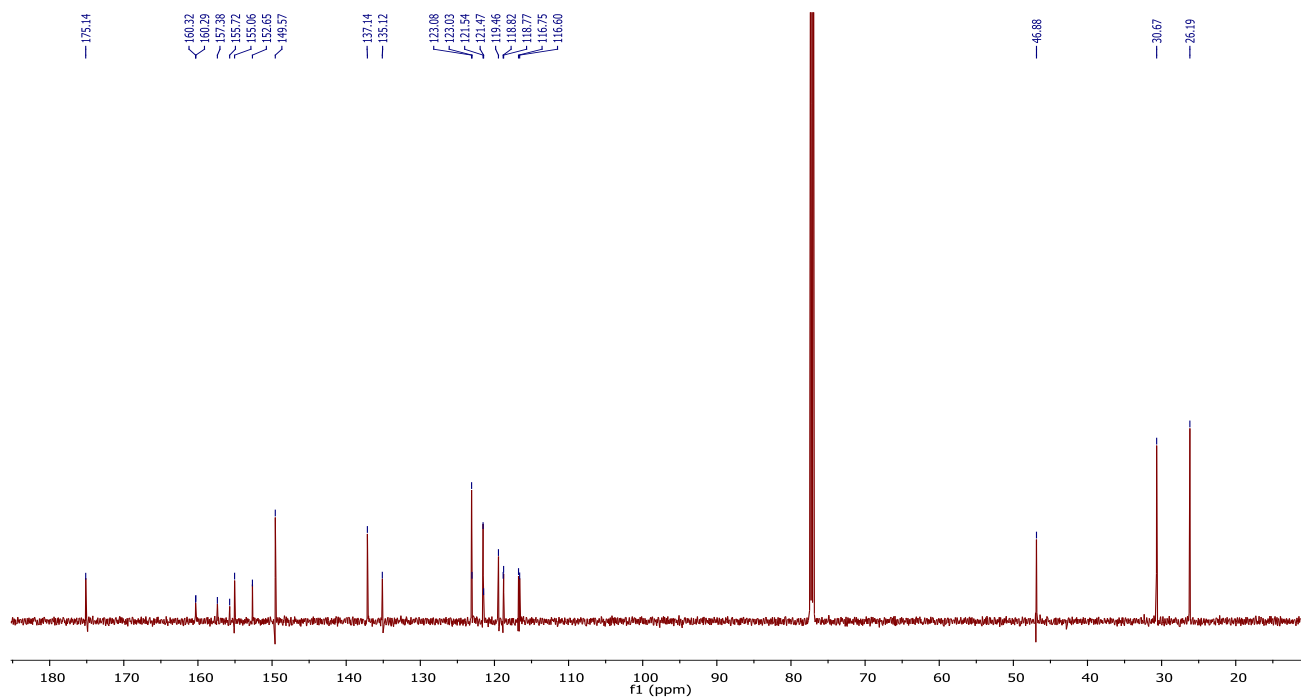




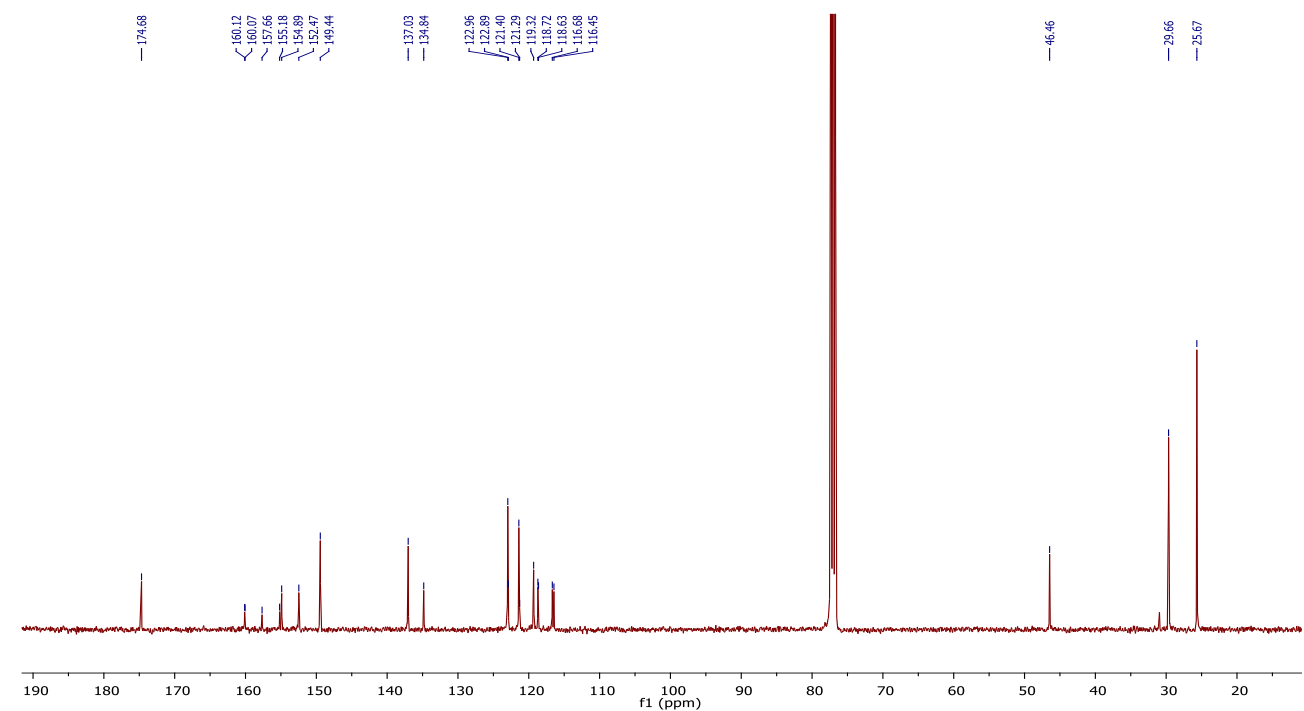
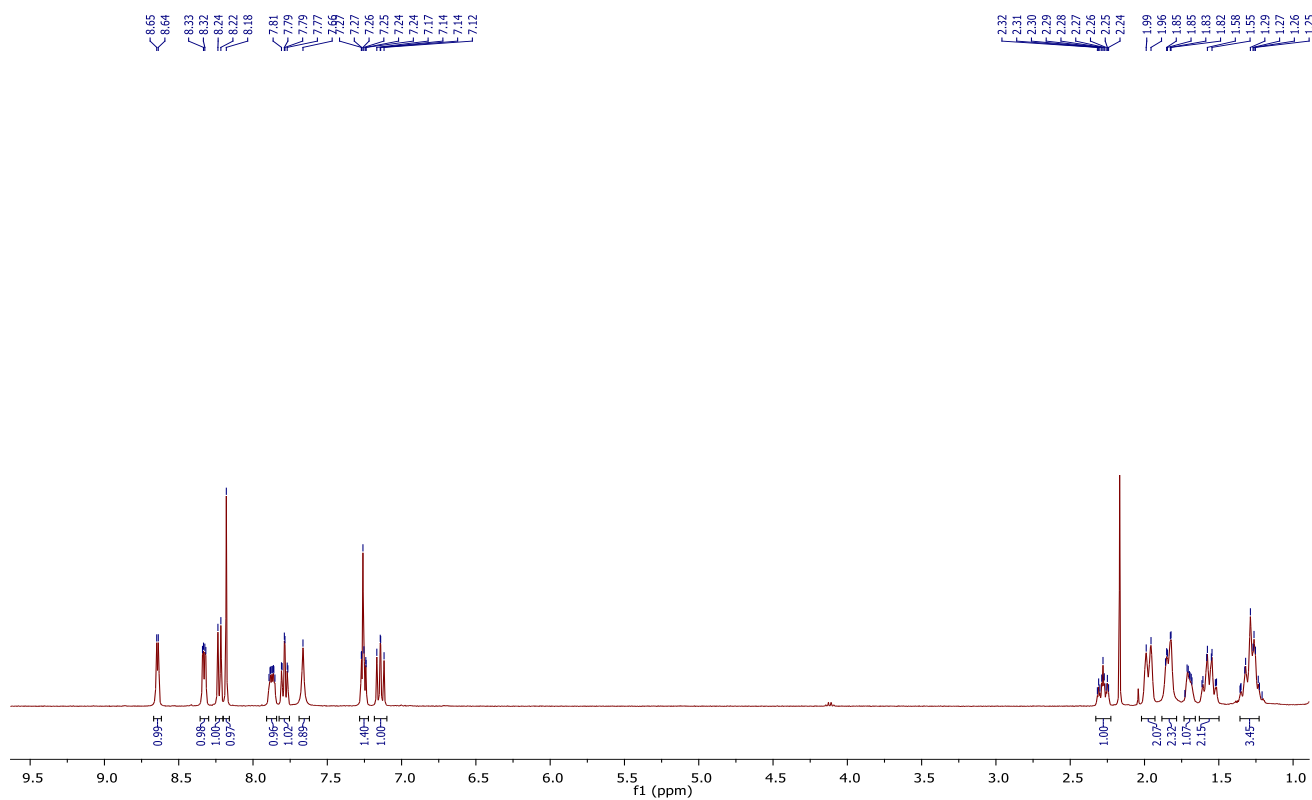


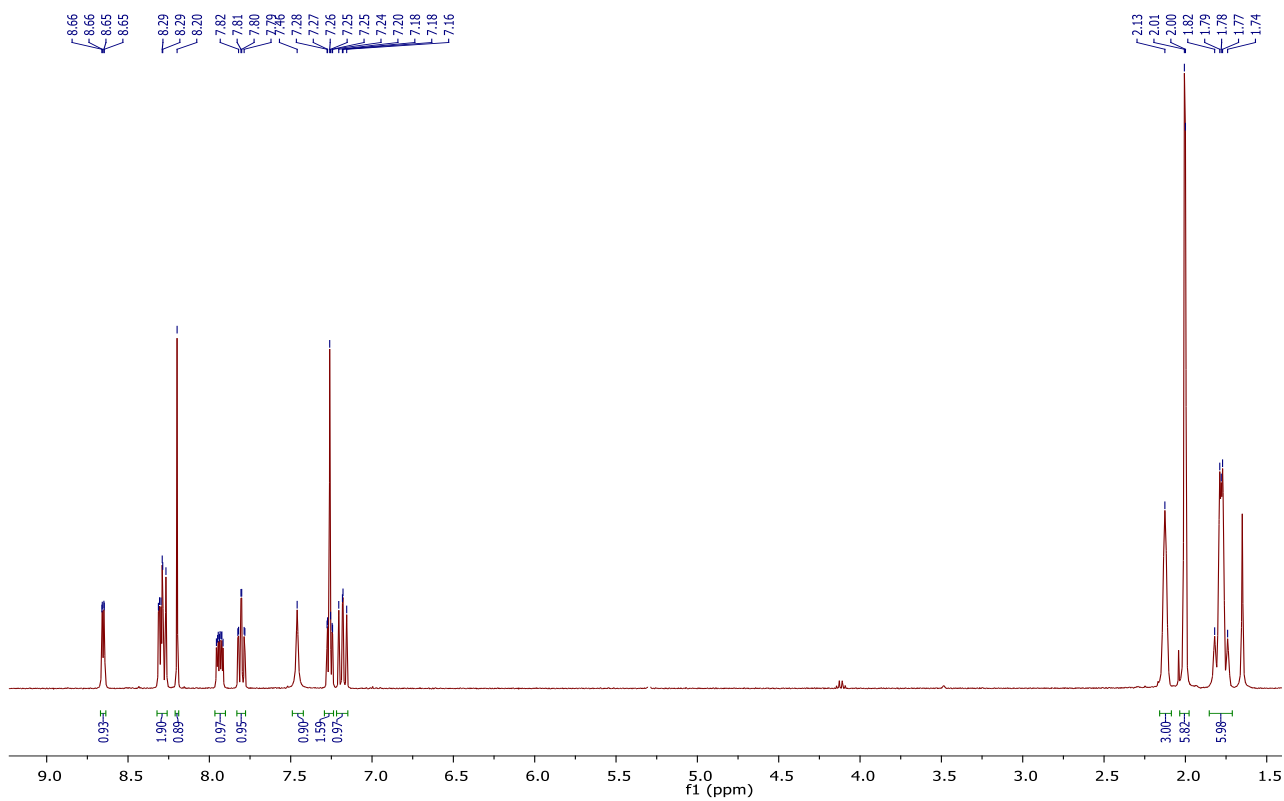


¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) του *N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}κυκλοπεντανοκαρβοξαμιδίου (**71**)

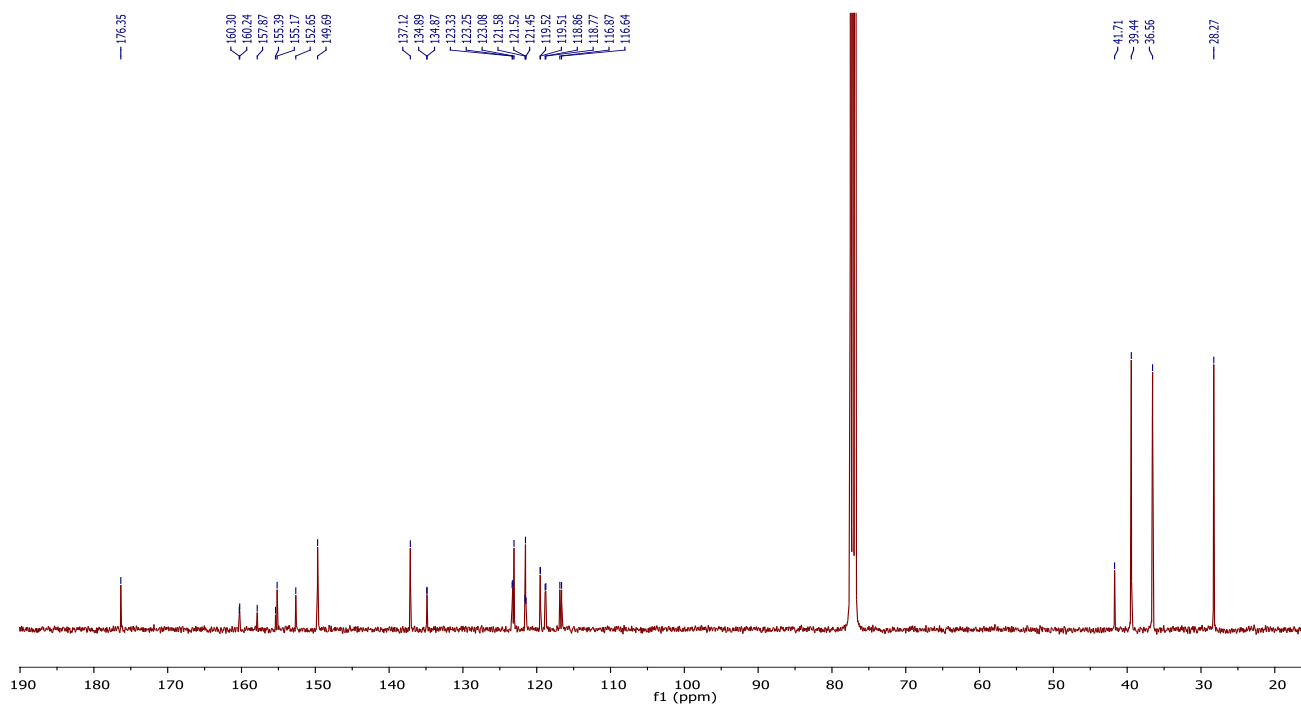


¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) του *N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}κυκλοπεντανοκαρβοξαμιδίου (**71**)





¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) του *N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}-1-[τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανο] καρβοξαμίδιου (**73**)



¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) του *N*-{4-φθορο-3-[4-(πυριδιν-2-υλο)θειαζολ-2-υλο]φαινυλο}-1-[τρικυκλο[3.3.1.1.^{3,7}]δεκανο] καρβοξαμίδιου (**73**)