



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110097** (13) **C2**
(51) МПК

C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

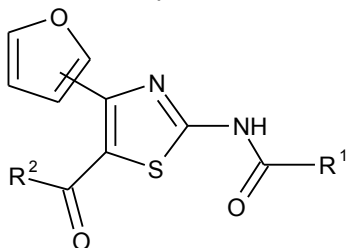
(21) Номер заявки: **а 2012 03928**
(22) Дата подання заявки: **02.09.2010**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.11.2015**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **2009-202893**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **02.09.2009**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **JP**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.04.2012, Бюл.№ 8**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.11.2015, Бюл.№ 22**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/JP2010/064988, 02.09.2010**

(72) Винахідник(и):
**Ямада Коджі (JP),
Канда Томоюкі (JP)**
(73) Власник(и):
**КЮВА ХАККО КІРІН КО., ЛТД.,
1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-
8185, Japan (JP)**
(74) Представник:
Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
EP 1894930 (A1), 05.03.2008
WO 2005063743 (A1), 14.07.2005
WO 03022283 (A1), 20.03.2003
EL YACoubi MALIKA ET AL: "Adenosine A2A receptors and depression.", NEUROLOGY, vol. 61, no. 11 Supplement 6, 9 December 2003, pages S82-S87
MINOR THOMAS R ET AL: "Enhancing Brain Adenosine Signaling With the Nucleoside Transport Blocker NBTI (S-(4-Nitrobenzyl)-6-Theoinosine) Mimics the Effects of Inescapable Shock on Later Shuttle-Escape Performance in Rats", BEHAVIORAL NEUROSCIENCE, vol. 122, no. 6, December 2008, pages 1236-1247
SARGES, R. ET AL.: '4-Amino[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalines. A novel class of potent adenosine receptor antagonists and potential rapid-onset antidepressants' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 33, no. 8, 1990, pages 2240 - 2254
EL, Y.M. ET AL.: 'Adenosine A2A receptor antagonists are potential antidepressants: evidence based on pharmacology and A2A receptor knockout mice' BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY vol. 134, no. 1, 2001, pages 68 - 77

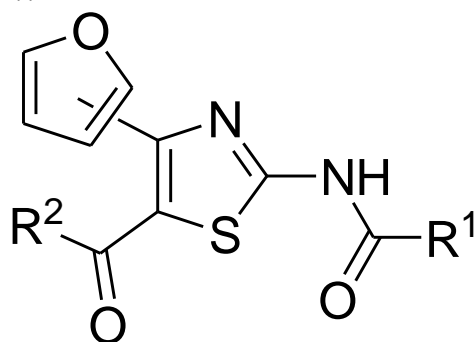
UA 110097 C2

(54) ТЕРАПЕВТИЧНИЙ АГЕНТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ НАСТРОЮ**(57) Реферат:**

Винахід стосується агенту для лікування і/або профілактики розладу настрою, що містить як активний інгредієнт похідну тіазолу, представлену формулою (I), де R^1 означає арил або т. і., і R^2 означає піридил або т. і., або її фармацевтично прийнятну сіль і т. і.



(I)



(I)

Галузь винаходу

Представлений винахід стосується агента для лікування і/або профілактики розладу настрою, такого як депресивний розлад (наприклад, глибока депресія, дистимія, депресивнозалежний синдром), симптом депресії внаслідок фізичного розладу, симптом депресії викликаний лікарським засобом або т.і...

Передумови створення винаходу

Депресивні розлади

Депресивні розлади є класом психіатричних розладів, що класифікуються як розлади настрою, і представляють стани з деяким порушенням стилю життя внаслідок стійкого депресивного стану. Стосовно класифікації і діагностування розладів настрою, доступна інформація з Американської психіатричної асоціації "Діагностування і статистичне керівництво з психічних розладів - IV: DSM-IV-TR" і Світової організації охорони здоров'я "Міжнародна статистична класифікація захворювань і залежних проблем здоров'я - 10: ICD-10, F30-F39". Згідно з умовами DSM-IV-TR, розлади настрою грубо ділять на біполярні розлади, які мають і депресивні симптоми, і збудження (маніакальні симптоми), і депресивні розлади, які включають тільки депресивні симптоми. Біполярні розлади розподіляють на біполярні розлади I, які включають маніакальні симптоми і депресивні симптоми; біполярні розлади II, які включають депресивні симптоми і легкі маніакальні симптоми; циклотимічні розлади, які включають легкі депресивні симптоми і легкі маніакальні симптоми; і біполярні розлади не вказані де інде. Депресивні розлади розділяють на глибокі депресивні розлади, при яких протягом 6 місяців або більше спостерігаються поодинокі симптоми депресії; дистимічні розлади, при яких легкі депресивні симптоми спостерігаються протягом 2 років або більше; і депресійно-залежні синдроми (легкі депресивні розлади, які є легко симптоматичними депресивними розладами, рецидивними короткотривалими депресивними розладами, при яких спостерігаються повторні короткотривалі депресивні симптоми, предменструальні дисфоричні розлади настрою, які є жіно-специфічними фізіологічними депресивними симптомами). На додаток до згаданих вище двох основних класів, розділяють на розлади настрою завдяки фізичному розладу, розлади настрою внаслідок дії лікарських засобів і т.і., розлади настрою не вказані де інде і т.і. за категорією розладів настрою в цілому.

Глибокі депресивні розлади (глибока депресія)

Глибокі депресивні розлади є захворюванням, що загально відомо як депресія, і представляє клас розладів настрою. Її суттєвою ознакою є те, що тривалі депресивні симптоми порушують соціальну активність. Пацієнти з глибокими депресивними розладами можуть виявляти загальні фізичні симптоми, такі як оціпеніння кінцівки/шиї/голови, біль у спині, головний біль, м'язовий біль, зменшення фізичної сили, втомленість і втрату ваги. Також виявляються симптоми кровоносної системи, такі як тахікардія; симптоми з боку травного тракту, такі як сухість у роті, дисгевзія, диспепсія, діарея, абдомінальний біль і анорексія; респіраторні симптоми, такі як респіраторний дистрессиндром і гіпервентиляція; репродуктивні синдроми, такі як зменшення лібідо і нерегулярна менструація; урогенітальні симптоми, такі як полакіурія і дизурія; і т.і.; її фізичні симптоми охоплюють широкий інтервал.

Дистимічні розлади (дистимія)

Дистимічні розлади є захворюванням, що було відомо в минулому як депресивна гіпомеланхолія, представляючи клас розладів настрою. Її суттєвою ознакою є те, що тривалі депресивні симптоми порушують соціальну активність, але не зустрічаються критерії глибокого депресивного розладу. Хоча дистимічні розлади включають відносно легкі симптоми порівняно з глибокими депресивними розладами, така відмінність в симптомах не позначається на ступіні розладу соціального життя, і в обох однаковим є те, що пацієнти перебувають в патологічному депресивному стані.

Депресійнозалежний синдром

Це є синдром визначення якого запропоновано DSM-IV-TR для класу, що був відомий в минулому як легка депресія. Легкі депресивні розлади, які є середньо симптоматичними депресивними розладами; включають рецидивні короткотривалі депресивні розлади, при яких повторно спостерігаються короткотривалі депресивні симптоми; предметсруальні дисфоричні розлади настрою, які є жіно-специфічними фізіологічними депресивними симптомами; і т.і...

Розлади настрою внаслідок фізичного розладу (депресивні симптоми внаслідок фізичного розладу)

Існує декілька випадків, коли депресивні симптоми стають очевидними навіть коли основне захворювання не є психічним захворюванням, але внутрішнім медичним захворюванням, яке генерично називається розладами настрою внаслідок фізичного розладу. Внутрішніми медичними захворюваннями є, наприклад, гіпотироїдизм, гіперпаратироїдизм і синдром

Кушинга, які є ендокринними захворюваннями; системні еритематоди і ревматоїдний артрит, які є колагеновими захворюваннями; інфаркт мозку і хвороба Паркінсона як органічні захворювання мозку; інфекційні захворювання, такі як грип або вірус імунодефіциту людини; і т.і...

Розлади настрою внаслідок лікарських засобів і т.і. (депресивні симптоми викликані 5 лікарським засобом)

Існує декілька випадків, коли депресивні симптоми стають очевидними при лікуванні іншими 10 лікарськими засобами і вони описуються як розлади настрою внаслідок лікарських засобів і т.і. Лікарськими засобами відомими як такі, що викликають депресивні симптоми є, наприклад, резерпін, який використовується як гіпотензивний агент; метил-допа; клонідин; пропранолол; гормони, такі як аденокортикостероїд і прогестин/естроген змішаний гормон; анти-Паркінсонічні 15 лікарські засоби, такі як L-допа, амантадину гідрохлорид і бромокриптин; антагоністи рецептора гістаміну H₂, такі як циметидин; інтерферони; циклосерин і т.і...

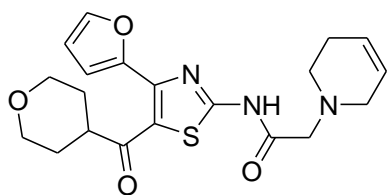
Стосовно депресивних розладів, існує широкий перелік причин; зокрема, спадковий 20 темперамент, ріст і розвиток у дитинстві і підлітковому віці, також як і їх комбінації з досвідом набутим в подальшому житті. Депресивні розлади лікуються за допомогою консультацій, психотерапії, фармакологічної терапії (лікування лікарськими засобами) і т.і. окремо або в комбінації. Лікарськими засобами типово використовуваними для лікування пацієнтів з депресивним розладом є, наприклад, трициклічні/тетрациклічні антидепресанти, такі як 25 амітриптиліну гідрохлорид, іміпраміну гідрохлорид, кломіпраміну гідрохлорид, амоксапін, міансерину гідрохлорид, мапротиліну гідрохлорид, і т.і.; селективні інгібітори повторного захоплення серотоніну (SSRI), такі як пароксетин, флувоксамін, флуоксетин і т.і.; інгібітори захоплення серотонін/норадреналін (SNRI), такі як мілнаципран, дулоксетин, венлафаксин і т.і.; і т.і... Іншими використовуваними лікарськими засобами є, наприклад, сульпірид, тразодону гідрохлорид і т.і...

З іншого боку, відомо, що аденозин є широко розповсюдженим у всьому тілі, та проявляє 30 різноманітну фізіологічну дію на ЦНС, серцевий м'яз, нирки, гладкі м'язи, тощо, за допомогою своїх рецепторів (дивитись не-патентний документ 1).

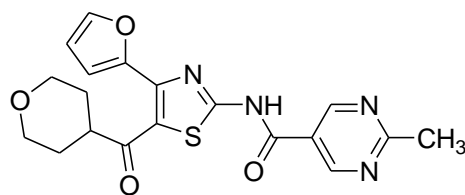
Наприклад, відомо, що антагоністи аденозину A₁ полегшують дефекацію (Jpn. J. of 35 Pharmacol., Vol.68, p.119 (1995)). Більш того, відомо, що рецептори аденозину A_{2A} беруть участь у, зокрема, центральній нервовій системі, та відомо, що антагоністи рецепторів аденозину A_{2A} є придатними як, наприклад, терапевтичні ліки проти хвороби Паркінсона, тощо (дивись не-патентний документ 2), терапевтичні лікарські засоби проти порушення сну (дивитись Nature Neuroscience, p. 858 (2005); патентний документ 3), терапевтичні лікарські засоби проти депресії (дивитись не-патентний документ 3) і т.і... Ці статті показують взаємозв'язок між рецепторами аденозину та хворобою Паркінсона (Nature Reviews Drug Discovery, 5, p.845 (2006); Current 40 Pharmaceutical Design, 14, p.1475 (2008)).

Стосовно зв'язку між рецепторами аденозину A_{2A} і депресивними симптомами, дослідження з використанням мишей з дефіцитом рецепторів аденозину A_{2A} показали, що антагоністична 45 активність щодо рецептора аденозину A_{2A} викликає фармакологічні зміни поведінки подібні до тих, що спостерігаються при введенні антидепресантів (дивись не-патентний документ 4). Ксантини, що є антагоністами рецептора аденозину A_{2A}, відомі за їх антидепресантною активністю (наприклад, WO94/01114) і також відомо про їх анти-Паркінсонічну активність (наприклад, Ann. Neurol., 43, p. 507 (1998)), терапевтичну дію на тривожні стани (наприклад, WO2004/108137), пригнічувальну активність проти нейродегенерації (наприклад, WO99/12546) і 50 т.і... Повідомлялось про комбінації антагоністів рецептора аденозину A_{2A} і антидепресантів або анксиолітиків (дивись Патентний документ 1).

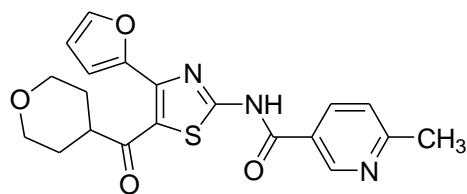
З іншого боку, наприклад, сполуки представлені формулами (IA), (IB), (IC), (ID) і т.і. відомі як такі, що мають спорідненість до рецепторів аденозину A_{2A} і мають лікувальну дію на хворобу Паркінсона (дивись патентний документ 2). Також відомо, що ці сполуки корисні як агенти для 55 лікування і/або профілактики порушення сну (дивись патентний документ 3).



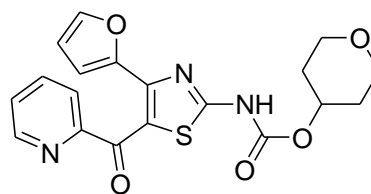
(IA)



(IB)



(IC)



(ID)

Перелік документів

патентні документи

5 патентний документ 1: WO2003/022283

патентний документ 2: WO2005/063743

патентний документ 3: WO2007/015528

не-патентні документи

не-патентний документ 1: Nature Reviews Drug Discovery, 2006, vol. 5, p. 247

10 не-патентний документ 2: Progress in Neurobiology, 2007, vol. 83, p. 332

не-патентний документ 3: Neurology, 2003, vol. 61 (11 Suppl 6), S82-7

не-патентний документ 4: Br. J. Pharmacol., 2001, vol. 134, p. 68

Короткий опис суті винаходу

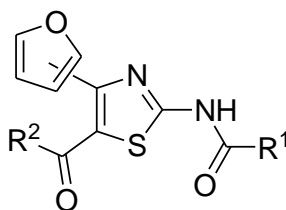
Проблеми, що вирішуються винаходом

15 Ціллю представленого винаходу є забезпечення агента для лікування і/або профілактики розладу настрою, такий як депресивний розлад (наприклад, глибока депресія, дистимія, депресивнозалежний синдром або т.і.), симптом депресії внаслідок фізичного розладу, симптом депресії викликаний лікарським засобом або т.і...

Засоби вирішення проблем

20 Представлений винахід стосується наступного (1) – (22).

(1) Агента для лікування і/або профілактики розладу настрою, що містить похідне тіазолу представлене формулою (I)



(I)

25

де R¹ означає арил, аралкіл, ароматичну гетероциклічну групу, ароматичний гетероцикліл-алкіл, аліфатичний гетероцикліл-алкіл або тетрагідропіранілокси, кожен з яких є необов'язково заміщеним 1-3 замісниками, що вибирають з групи, яка містить галоген; нижчий алкіл необов'язково заміщений нижчим алкокси або морфоліно; нижчий алкокси; нижчий алканол; і вініл, і R² означає піридил або тетрагідропіраніл,

30

або його фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт.

(2) Агента для лікування і/або профілактики розладу настрою, що містить похідне тіазолу або його фармацевтично прийнятну сіль за (1), де R¹ є фенол, піридил, піримідиніл, 5,6-дигідро-2H-піридилметил або тетрагідропіранілокси, кожен з яких є необов'язково заміщеним 1-3 замісниками, що вибирають з атома фтору, атома хлору, атома бром, метилу, етилу, метокси і етокс, і R² є піридил або тетрагідропіраніл.

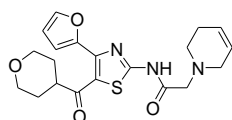
35

(3) Агента для лікування і/або профілактики розладу настрою, що містить похідне тіазолу або його фармацевтично прийнятну сіль за (1), де R^1 є піридил або піримідиніл, кожен з яких є необов'язково заміщеним 1-3 замісниками, що вибирають з групи, яка містить галоген; нижчий алкіл необов'язково заміщений нижчим алкокси або морфоліно; нижчий алкокси; нижчий алканоліл; і вініл.

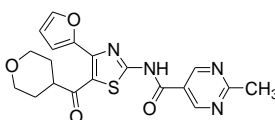
(4) Агента для лікування і/або профілактики розладу настрою, що містить похідне тіазолу або його фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким одним з (1) - (3), де R^2 є піридил.

(5) Агента для лікування і/або профілактики розладу настрою, що містить похідне тіазолу або його фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким одним з (1) - (3), де R^2 є тетрагідропіраніл.

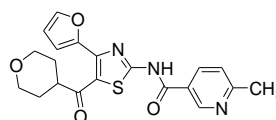
(6) Агента для лікування і/або профілактики розладу настрою, що містить похідне тіазолу або його фармацевтично прийнятну сіль за (1), де похідне тіазолу представлене формулою (I) є сполукою представленою будь-якою однією з наступних формул (IA) - (IAA).



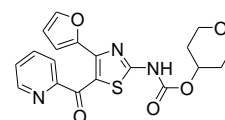
(IA)



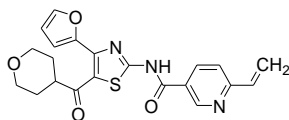
(IB)



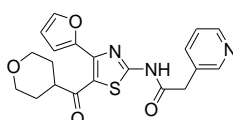
(IC)



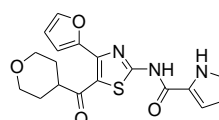
(ID)



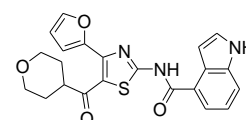
(IE)



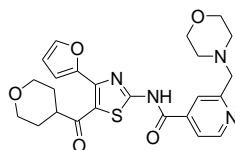
(IF)



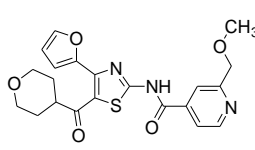
(IG)



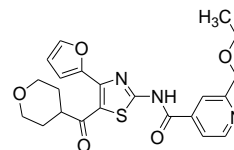
(IH)



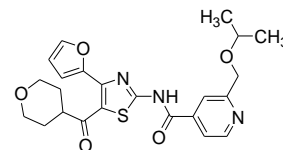
(II)



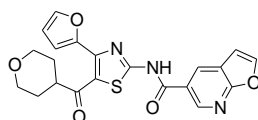
(IJ)



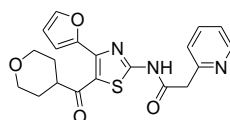
(IK)



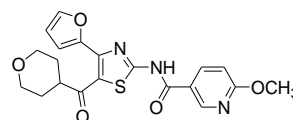
(IL)



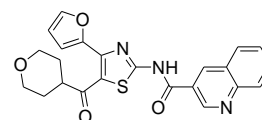
(IM)



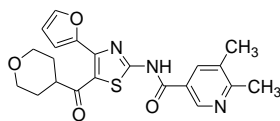
(IN)



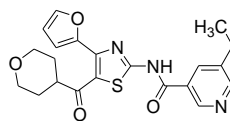
(IO)



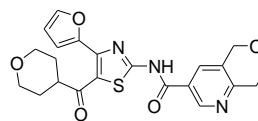
(IP)



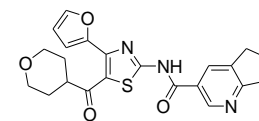
(IQ)



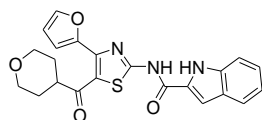
(IR)



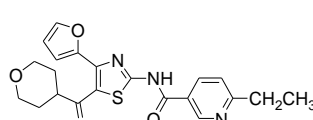
(IS)



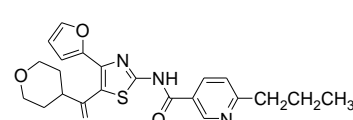
(IT)



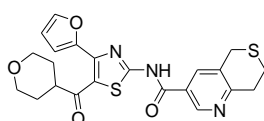
(IU)



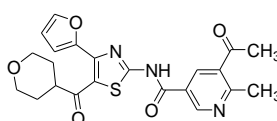
(IV)



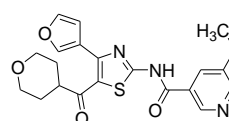
(IW)



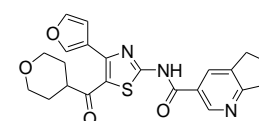
(IX)



(IY)

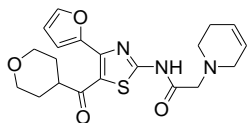


(IZ)

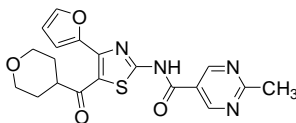


(IAA)

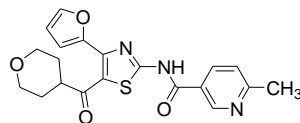
(7) Агента для лікування і/або профілактики розладу настрою, що містить похідне тіазолу або його фармацевтично прийнятну сіль за (1), де похідне тіазолу представлено формулою (I) є сполукою представленою будь-якою однією з наступних формул (IA) - (ID).



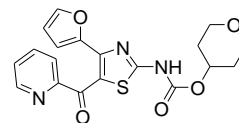
(IA)



(IB)



(IC)



(ID)

(8) Агента за будь-яким з (1) - (7), де розладом настрою є депресивний розлад.

(9) Агента за будь-яким з (1) - (7), де розладом настрою є глибока депресія, дистимія, депресивнозалежний синдром, симптом депресії внаслідок фізичного розладу або симптом депресії викликаний лікарським засобом.

(10) Агента за будь-яким з (1) - (7), де розладом настрою є глибока депресія.

(11) Спосіб лікування і/або профілактики розладу настрою, що включає введення ефективною кількістю похідного тіазолу за будь-яким згаданим вище в (1) - (7) або його фармацевтично прийнятної солі.

(12) Спосіб за (11), де розладом настрою є депресивний розлад.

(13) Спосіб за (11), де розладом настрою є глибока депресія, дистимія, депресивнозалежний синдром, симптом депресії внаслідок фізичного розладу або симптом депресії викликаний лікарським засобом.

(14) Спосіб за (11), де розладом настрою є глибока депресія.

(15) Похідного тіазолу за будь-яким згаданим вище в (1) - (7) або його фармацевтично прийнятної солі, для застосування в лікуванні і/або профілактиці розладу настрою.

(16) Похідного тіазолу за (15) або його фармацевтично прийнятної солі, де розладом настрою є депресивний розлад.

(17) Похідного тіазолу за (15) або його фармацевтично прийнятної солі, де розладом настрою є глибока депресія, дистимія, депресивнозалежний синдром, симптом депресії внаслідок фізичного розладу або симптом депресії викликаний лікарським засобом.

(18) Похідного тіазолу за (15) або його фармацевтично прийнятної солі, де розладом настрою є глибока депресія.

(19) Застосування похідного тіазолу за будь-яким згаданим вище в (1) - (7) або його фармацевтично прийнятної солі для виготовлення агента для лікування і/або профілактики розладу настрою.

(20) Застосування за (19), де розладом настрою є депресивний розлад.

(21) Застосування за (19), де розладом настрою є глибока депресія, дистимія, депресивнозалежний синдром, симптом депресії внаслідок фізичного розладу або симптом депресії викликаний лікарським засобом.

(22) Застосування за (19), де розладом настрою є глибока депресія.

Дія винаходу

Представлений винахід забезпечує агент для лікування і/або профілактики розладу настрою, такого як депресивний розлад (наприклад, глибока депресія, дистимія, депресивнозалежний синдром або т.і.), симптом депресії внаслідок фізичного розладу, симптом депресії викликаний лікарським засобом або т.і., що містить похідне тіазолу або його фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт, і т.і...

Спосіб здійснення винаходу

Далі, сполуку представлену формулою (I) іноді називають сполукою (I). На сполуки, що мають інші номери формул, посилаються таким же чином.

Визначення кожної групи формули (I) є наступним.

Приклади залишку нижчий алкіл в нижчому алкілі, нижчому алкокси та нижчому алканолілі включають прямий або розгалужений алкіл, що має 1-10 атомів вуглецю, та їх більш конкретні приклади включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, неопентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил і т.і...

Приклади аралкілу включають аралкіл, що містить 7-16 атомів вуглецю, та його більш конкретні приклади включають бензил, фенетил, фенілпропіл, фенілбутіл, фенілпентил, фенілгексил, фенілгептил, фенілоктил, фенілноніл, фенілдецил, нафтилметил, нафтилетил, нафтилпропіл, нафтилбутіл, нафтилпентил, нафтилгексил, антриметил, антрилетил і т.і...

Приклади арилу включають арил, що містить 6-14 атомів вуглецю, та його більш конкретні приклади включають феніл, нафтил, азуленіл, антрил і т.і...

Приклади ароматичної гетероциклічної групи включають 5-членну або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, що містить щонайменше один атом, вибраний з атома азоту, атома кисню та атома сірки, біциклічну або трициклічну конденсовану ароматичну гетероциклічну групу, в якій 3-8-членні кільця є конденсованими, що містять щонайменше один атом, вибраний з атома азоту, атома кисню та атома сірки і т.і... Їх більш конкретні приклади включають фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, тріазоліл, тетразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, тріазиніл, бензофураніл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, ізоіндоліл, індоліл, індазоліл, бензімідазоліл, бензотріазоліл, оксазоліпіримідиніл, тіазолопіримідиніл, піролопіридиніл, піролопіримідиніл, імідазопіридиніл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, фуро[2,3-*b*]піридил, 6,7-дигідро-5H-циклопента[*b*]піридил, 7,8-дигідро-5H-пірано[4,3-*b*]піридил, 7,8-дигідро-5H-тіопірано[4,3-*b*]піридил і т.і...

Приклади ароматичного гетероциклічного алкілу включають групу, де ароматична гетероциклічна група приєднана до алкілену. Ароматична гетероциклічна група включає групи приведені для вищенаведеної ароматичної гетероциклічної групи та алкілен включає алкілен, що містить 1-10 атомів вуглецю, та його конкретні приклади включають метилен, етилен, триметилен, пропілен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, гептаметилен, октаметилен, нонаметилен, декаметилен тощо. Конкретні приклади ароматичного гетероциклічного алкілу включають піролілметил, піролілетил, тіазолілметил, піридилметил, піридилетил, піримідинілметил, піримідинілетил, індолілметил, бензімідазолілметил і т.і...

Приклади аліфатичного гетероциклічного алкілу включають групу, де аліфатична гетероциклічна група приєднана до алкілену. Приклади аліфатичної гетероциклічної групи включають 5-членну або 6-членну моноциклічну аліфатичну гетероциклічну групу, що містить щонайменше один атом, вибраний з атома азоту, атома кисню та атома сірки, біциклічну або трициклічну конденсовану аліфатичну гетероциклічну групу, в якій 3-8-членні кільця конденсовані, що містить щонайменше один атом вибраний з атома азоту, атома кисню та атома сірки і т.і... Їх більш конкретні приклади включають азиридиніл, азетидиніл, піролідиніл, піперидино, піперидиніл, азепаніл, 1,2,5,6-тетрагідропіридил, імідазолідиніл, піразолідиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, піразолініл, оксираніл, тетрагідрофураніл, тетрагідро-2H-піраніл, 5,6-дигідро-2H-піраніл, 5,6-дигідро-2H-піридил, оксазолідиніл, морфоліно, морфолініл, тіоксазолідиніл, тіоморфолініл, 2H-оксазоліл, 2H-тіоксазоліл, дигідроіндоліл, дигідроізоіндоліл, дигідробензофураніл, бензімідазолідиніл, дигідробензоксазоліл, дигідробензотіоксазоліл, бензодіоксолініл, тетрагідрохіноліл, тетрагідроізохіноліл, дигідро-2H-хроманіл, дигідро-1H-хроманіл, дигідро-2H-тіохроманіл, дигідро-1H-тіохроманіл, тетрагідрохіноксалініл, тетрагідрохіназолініл, дигідробензодіоксаніл тощо. Приклади алкілену включають алкілен, що містить 1-10 атомів вуглецю, та його конкретні приклади включають метилен, етилен, триметилен, пропілен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, гептаметилен, октаметилен, нонаметилен, декаметилен тощо. Конкретні приклади аліфатичного гетероциклічного алкілу включають 5,6-дигідро-2H-піридилметил, 5,6-дигідро-2H-піридилетил, тетрагідро-2H-піранілметил, 5,6-дигідро-2H-піранілметил, 5,6-дигідро-2H-піранілетил, морфолінометил, морфоліноетил, піперазинілметил, оксазолідинілметил і т.і...

Галоген означає кожен атом фтору, хлору, броду та йоду.

Сполукою (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю використовуюваною в даному винаході переважно є сполука, що має сильну антагоністичну активність проти рецепторів аденозину A_{2A} серед різноманітних підтипів рецепторів аденозину (наприклад, рецептори аденозину A₁, A_{2A}, A_{2B} та A₃).

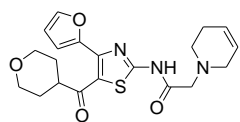
Відповідно, Сполукою (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю в даному винаході переважно є сполука, що має сильну спорідненість до рецепторів аденозину A_{2A}. Наприклад, сполука переважно є сполукою, що має інгібіторну активність 50 % або більше при концентрації сполуки 3×10⁻⁸ моль/л, більш переважно є сполукою, що має інгібіторну активність 50 % або більше при концентрації сполуки 1×10⁻⁸ моль/л, більш переважно є сполукою, що має інгібіторну активність 50 % або більше при концентрації сполуки 3×10⁻⁹ моль/л, переважно є сполукою, що має інгібіторну активність 50 % або більше при концентрації сполуки 1×10⁻⁹ моль/л, у тесті на зв'язування рецептору аденозину A_{2A}, показаному у нижченаведеному Тест Прикладі 1. Окрім цього, сполука переважно є сполукою, що має інгібіторну активність 30 нмоль/л або менше у константі інгібування (значення K_i), більш переважно є сполукою, що має інгібіторну активність 10 нмоль/л або менше, більш переважно є сполукою, що має інгібіторну активність 3 нмоль/л або менше, ще більш переважно є сполукою, що має інгібіторну активність 1 нмоль/л або менше.

Крім того, Сполукою (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю використовуваною в даному винаході переважно є сполука, що має селективну спорідненість до рецепторів аденозину A_{2A} серед різноманітних підтипів рецепторів аденозину. Наприклад, сполука, що має вищу спорідненість до рецепторів аденозину A_{2A} ніж до рецепторів аденозину A_1 є переважною.

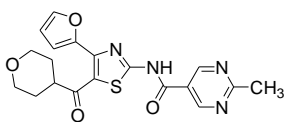
5 Зокрема, наприклад, сполукою переважно є сполука, що має спорідненість в 5 разів або більше, більш переважно в 10 разів або більше, більш переважно в 50 разів або більше, більш переважно в 100 разів або більше, найбільш переважно в 500 разів або більше до рецепторів аденозину A_{2A} ніж до рецепторів аденозину A_1 (наприклад, порівняно з K_i значенням).

10 Спорідненість до рецепторів аденозину можна визначити звичайним способом, наприклад, за способом Тест Прикладу 1 згаданого нижче, або способами, описаними у, наприклад, документі [наприклад, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., 355(1), p. 59 (1987); Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 355(2), p. 204 (1987); Br. J. Pharmacol. 117(8), p. 1645 (1996) і т.і.].

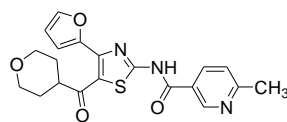
15 Зокрема, Сполука (I) переважно є сполукою, де R^1 означає феніл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з галогену, C_{1-6} -алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} -алкокси або морфоліно, C_{1-6} -алканолу, вінілу та C_{1-6} -алкокси; піридил необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з галогену, C_{1-6} -алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} -алкокси або морфоліно, C_{1-6} -алканолу, вінілу та C_{1-6} -алкокси; піримідиніл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з галогену, C_{1-6} -алкілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} -алкокси або морфоліно, C_{1-6} -алканолу, вінілу та C_{1-6} -алкокси; 5,6-дигідро-2Н-піридилметил, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з галогену, C_{1-6} -алкілу та C_{1-6} -алкокси; 2,3,4,5-тетрагідропіранілокси; піроліл; індоліл; оксазоліпіридил; хіноліл; 1Н-3,4-дигідропіранопіридиніл; 1Н-3,4-дигідротіопіранопіридиніл; циклопентапіридил; або піридилметил, більш переважно сполука, де R^1 означає феніл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з атома фтору, хлору, метилу та метокси; піридин, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з атома фтору, хлору, метилу та метокси; піримідиніл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з атома фтору, хлору, метилу та метокси; 5,6-дигідро-2Н-піридилметил, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з атома фтору, хлору, метилу та метокси; або 2,3,4,5-тетрагідропіранілокси, більш переважно сполука, де R^1 означає піридин, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з атома хлору, метилу та метокси; піримідиніл, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з атома хлору, метилу та метокси; 5,6-дигідро-2Н-піридилметил; або 2,3,4,5-тетрагідропіранілокси. Більш специфічно, Сполука (I) переважно представлена, наприклад, сполуками наступних формул (IA) - (IAA) і т.і...



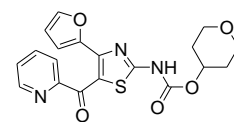
(IA)



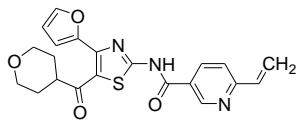
(IB)



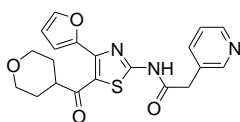
(IC)



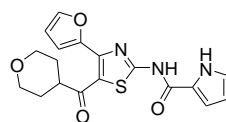
(ID)



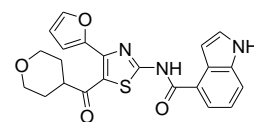
(IE)



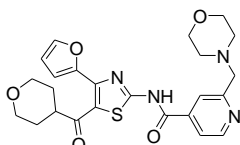
(IF)



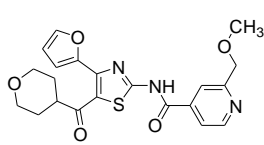
(IG)



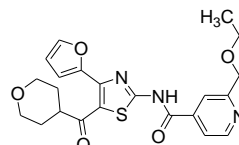
(IH)



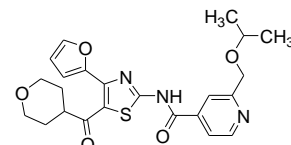
(II)



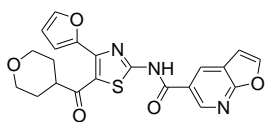
(IJ)



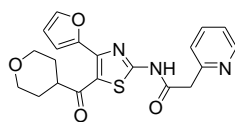
(IK)



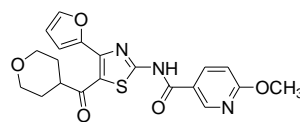
(IL)



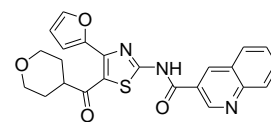
(IM)



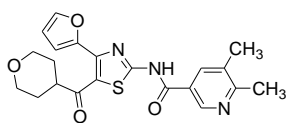
(IN)



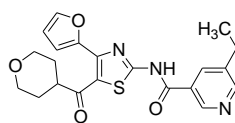
(IO)



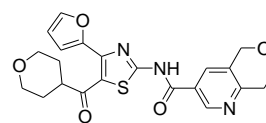
(IP)



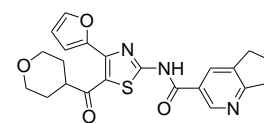
(IQ)



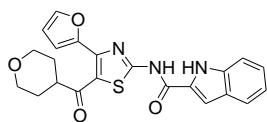
(IR)



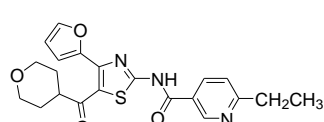
(IS)



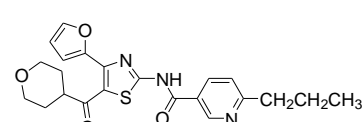
(IT)



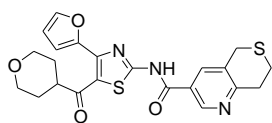
(IU)



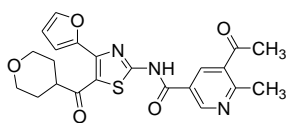
(IV)



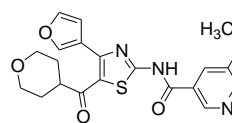
(IW)



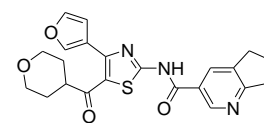
(IX)



(IY)



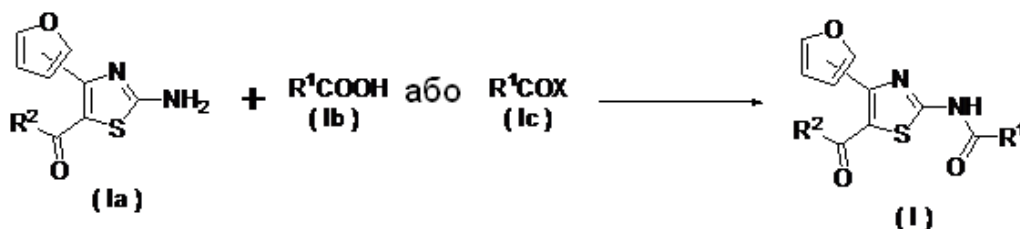
(IZ)



(IAA)

Фармацевтично прийнятні солі Сполуки (I) включають, наприклад, фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі, солі металів, солі амонію, органічні аміно-адитивні солі, амінокислотні-адитивні солі і т.і... Фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі Сполуки (I) включають, наприклад, неорганічні кислотні солі, такі як гідрохлорид, гідробромат, нітрат, сульфат та фосфат; органічні кислотні солі, такі як ацетат, оксалат, малеат, фумарат, цитрат, бензоат та метансульфонат і т.і... Приклади фармацевтично прийнятних солей металів включають солі лужних металів, такі як натрієва сіль та калієва сіль; солі лужноземельних металів, такі як сіль магнію та сіль кальцію; сіль алюмінію; сіль цинку і т.і... Приклади фармацевтично прийнятних солей амонію включають солі амонію, тетраметиламонію і т.і... Приклади фармацевтично прийнятних органічних аміно-адитивних солей включають адитивні солі морфоліну, піперидину і т.і... Приклади фармацевтично прийнятних амінокислотно-адитивних солей включають адитивні солі лізину, гліцину, фенілаланіну, аспарагінової кислоти, глютамінової кислоти або т.і...

Сполуку (I) можна одержати згідно з відомим способом, наприклад, способом описаним в WO 2005/063743 і т.і...



де R^1 і R^2 є такими як визначено вище і X означає атом хлору, атом бромового або т.і...

Зокрема, як показано у вищевказаній формулі, Сполуку (I) одержують, наприклад, шляхом реагування сполуки (Ia), описаної у WO 2005/063743, з переважно 0,5-5 еквівалентами сполуки (Ib) у розчиннику, такому як метанол, дихлорметан, хлороформ, толуол, етилацетат, ацетонітрил, тетрагідрофуран (THF), N, N-диметилформамід (DMF), N, N-диметилацетамід (DMA), піридин, вода або суміші таких розчинників, тощо, переважно у присутності 1-5 еквівалентів конденсувального агента, такого як 1,3-дициклогексанкарбодіімід (DCC), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (EDC) гідрохлорид, тощо, у разі потреби, у присутності переважно 1-5 еквівалентів моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), 4-диметиламінопіридину (DMAP), тощо, при температурі від -20°C до температури кипіння використаного розчинника, протягом часу від 5 хв. до 72 годин.

Альтернативно, Сполуку (I) також отримують, наприклад, шляхом реагування сполуки (Ia) описаної у WO 2005/063743 з переважно 1-10 еквівалентами сполуки (Ic) без розчинника або у розчиннику, такому як дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, толуол, етилацетат, ацетонітрил, THF, DMF, DMA, піридин, тощо, у разі потреби, у присутності переважно 1-10 еквівалентів основи, такої як карбонат калію, триетиламін, 4-диметиламінопіридин (DMAP), тощо, при температурі між -20°C та 150°C , протягом часу від 5 хв. до 72 годин.

Сполука (I) може існувати як стереоізомери, такі як геометричні ізомери або оптичні ізомери або таутомери. Всі можливі ізомери та їх суміші, включаючи ті, що згадані вище, застосовують як агент представленого винаходу для лікування та/або профілактики розладу настрою.

Для отримання солі Сполуки (I), коли Сполуку (I) одержують в формі солі, її очищають як таку. Також, коли сполуку одержують у вільній формі, сполуку можна розчинити або суспендувати у придатному розчиннику, після чого додають кислоту або основу з утворення солі. Потім, отриману сіль можна виділити або очистити.

Сполука (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть існувати у формі адукту з водою або різними розчинниками. Такий адукт також використовується як агент представленого винаходу для лікування та/або профілактики розладу настрою.

Фармакологічна дія представленого сполуки (I) зараз спеціально розкривається за допомогою Експериментальних прикладів.

Тест Приклад 1 Зв'язування рецептора аденозину

(1) Тест на зв'язування рецептора аденозину A_{2A}

Тест можна здійснювати згідно з, наприклад, методом Varani et al. (British Journal of Pharmacology, 1996, 117, p. 1693).

Зокрема, наприклад, рекомбінантні рецептори людини експресують у НЕК-293 клітинах. Збирали клітинні мембрани клітин, що експресують рецептори, та готували суспензію мембран клітин. Після розведення буфером гідрохлориду тріс(гідроксиметил)-амінометану (Тріс HCl), CGS-21680 міченого трітійем (^3H -2-[п-(2-карбоксиметил)фенетиламіно]-5'-(N-етилкарбоксамідо)аденозин: 50 ммоль/л) та розчином тестованої сполуки (розчин диметилсульфоксиду тестованої сполуки) додавали до суспензії клітинних мембран для зв'язування з рецепторами. Після реагування, суміш піддавали швидкому фільтруванню з відсмоктуванням використовуючи фільтрувальний папір зі скловолокна, та вимірювали радіоактивність фільтрувального паперу зі скловолокна. Таким чином, можна визначити рівень інгібування зв'язування тестованої сполуки з рецептором аденозину A_{2A} людини (^3H -CGS21680 зв'язування).

Тест також можна проводити за методом Bruns et al. (Molecular Pharmacology, Vol. 29, p. 331, 1986).

Зокрема, наприклад, смугасте тіло пацієнтів суспендують у 50 мл охолодженого буферу Тріс HCl (50 ммоль/л, pH 7,7), використовуючи гомогенізатор Polytron та суспензію центрифугують. Отриманий осад повторно суспендують шляхом додавання буферу Тріс HCl (50 ммоль/л), після чого центрифугують таким же чином. Залишковий кінцевий осад суспендують у буфері Тріс HCl (50 ммоль/л) [що містить хлорид магнію (10 ммоль/л) та аденозиндеаміназу (0,02 од./мг

тканини]] щоб отримати суспензію з концентрацією тканини 5 мг (волога маса)/мл. Додають мічений тритієм CGS-21680 (кінцева концентрація 6,0 ммоль/л) та розчин тестованої сполуки (розчин диметилсульфоксиду тестованої сполуки розводили буфером Тріс HCl). Суміш залишали стояти при 25 °C протягом 120 хв., після чого швидко фільтрували з відсмоктуванням, використовуючи фільтрувальний папір зі скловолокну, та потім миттєво промивали охолодженим на льоду буфером Тріс HCl (50 ммоль/л). Фільтрувальний папір зі скловолокну потім поміщали у колбу, та додавали MicroScinti (PKI). Потім, вимірювали радіоактивність TopCount (PerkinElmer), за допомогою чого визначали рівень інгібування зв'язування рецептора аденозину A_{2A} (³H-CGS21680 зв'язування) тестованою сполукою.

Рівень інгібування розраховували за наступним рівнянням.
[Рівняння 1]

$$\text{Рівень інгібування (\%)} = \left(1 - \frac{\text{рівень зв'язування в присутності ліків} - \text{рівень неспецифічного зв'язування}}{\text{загальна кількість зв'язування} - \text{рівень неспецифічного зв'язування}} \right) \times 100$$

У цьому рівнянні, загальна кількість зв'язування стосується зв'язаної радіоактивності ³H-CGS21680 у відсутності тестованої сполуки. Рівень неспецифічного зв'язування стосується зв'язаної радіоактивності ³H-CGS21680 у присутності 50 мкмоль/л 5'-N-етилкарбоксамідаденозину (NECA) або 100 мкмоль/л цикlopентиладенозину (CPA). Кількість зв'язування у присутності лікарського засобу стосується зв'язаної радіоактивності ³H-CGS21680 у присутності тестованої сполуки.

У вищенаведеному тесті, можна розрахувати рівень інгібування рецептора аденозину A_{2A} при різних концентраціях тестованої сполуки або її фармацевтично прийнятної солі та концентрацію тестованої сполуки, при якій тестована сполука інгібує зв'язування на 50 % (IC₅₀), шляхом відповідного регулювання концентрації тестованої сполуки.

Константу інгібування (значення Ki) зв'язування тестованої сполуки з рецептором аденозину A_{2A} розраховували за наступним рівнянням.

$$[\text{Рівняння 2}]$$

$$Ki = IC_{50} / (1 + L / Kd)$$

У цьому рівнянні, L означає концентрація ³H-CGS21680, використану у тесті, та Kd означає константу дисоціації ³H-CGS21680, використаного у тесті.

Замість ³H-CGS21680, можна використовувати ³H-SCH58261 (³H-5-аміно-7-(2-фенілетил)-2-(2-фурил)піразоло[4,3-е]-1,2,4-тріазоло[1,5-с]піримідин), тощо.

(2) Тест на зв'язування рецептора аденозину A₁

Константу інгібування (значення Ki) зв'язування тестованої сполуки з рецептором аденозину A₁ розраховували таким же чином як і в (1), використовуючи вищенаведені матеріали.

Зокрема, наприклад, використовували мембрани CHO клітин людини, що експресують рецептор A₁, та, як мічену сполуку, наприклад, мічений тритієм DPCPX (1,3-дипропіл-8-циклопентилксантин). Рівень неспецифічного зв'язування визначали шляхом вимірювання ³H-DPCPX зв'язаної радіоактивності в присутності, наприклад, 100 мкмоль/л R(-)-PIA((-)-N⁶-2-фенілізопропіладенозину). Таким чином підтверджується спорідненість тестової сполуки до рецепторів аденозину A₁ людини.

Альтернативно, використовували, наприклад, мембрани клітин пацюків, що експресують A₁ рецептор (PerkinElmer), та як мічену сполуку використовували, наприклад, мічений тритієм CHA (N⁶-циклогексиладенозин). Для вимірювання рівню неспецифічного зв'язування, вимірювали ³H-CHA зв'язану радіоактивність в присутності, наприклад, 10 мкмоль/л DPCPX, та підтверджували спорідненість тестованої сполуки до рецептора аденозину A₁ пацюка.

За допомогою вищевказаних тестів (1) та (2), можна підтвердити селективну спорідненість похідної тіазолу або її фармацевтично прийнятної солі, використаних у даному винаході, до рецептора аденозину A_{2A}.

(3) Спорідненість сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі до рецепторів аденозину

Деякі приклади спорідненості сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі до рецепторів аденозину A₁ та аденозину A_{2A} показані нижче. Звертаємо увагу, що результати тестів приведених нижче виміряні за допомогою MDS Pharma Services Inc. за вищевказаними способами.

[Таблиця 1]

спорідненість до рецепторів аденозину

сполука №	Рівень інгібування зв'язування з рецепторами аденозину A _{2A} людини (³ H-CGS21680 зв'язування)*	Рівень інгібування зв'язування з рецепторами аденозину A ₁ людини (³ H-DPCPX зв'язування)*
(IA)	92 %	14 %
(IB)	98 %	4 %
(IC)	88 %	29 %
(ID)	100 %	28 %

* Рівень інгібування сполуки 100 нмоль/л

5 Згаданий вище тест підтвердив, що сполука (I) проявляє селективну спорідненість до рецепторів аденозину A_{2A}.

Тест Приклад 2 Активність зв'язування з рецепторами аденозину (2)

Таким же чином як і у вищезгаданому Тест Прикладі 1, підтверджували спорідненість сполуки (IE) - (IAA) до рецепторів аденозину (результати тесту вимірювали за допомогою Ricerca Biosciences, LLC за вищевказаними способами).

10

[Таблиця 2]

Спорідненість до рецепторів аденозину

Сполука №	Рівень інгібування зв'язування з рецепторами аденозину A _{2A} людини (³ H-CGS21680 зв'язування)*	Рівень інгібування зв'язування з рецепторами аденозину A ₁ людини (³ H-DPCPX зв'язування)*	Сполука №	Рівень інгібування зв'язування з рецепторами аденозину A _{2A} людини (³ H-CGS21680 зв'язування)*	Рівень інгібування зв'язування з рецепторами аденозину A ₁ людини (³ H-DPCPX зв'язування)*
(IE)	93 %	33 %	(IF)	107 %	50 %
(IG)	102 %	91 %	(IH)	98 %	67 %
(II)	85 %	19 %	(IJ)	93 %	21 %
(IK)	92 %	24 %	(IL)	85 %	20 %
(IM)	98 %	47 %	(IN)	93 %	21 %
(IO)	97 %	56 %	(IP)	98 %	18 %
(IQ)	100 %	18 %	(IR)	107 %	30 %
(IS)	90 %	10 %	(IT)	91 %	37 %
(IU)	110 %	36 %	(IV)	98 %	23 %
(IW)	98 %	23 %	(IX)	101 %	18 %
(IY)	97 %	8 %	(IZ)	102 %	21 %
(IAA)	98 %	9 %			

* Рівень інгібування для сполуки 100 нмоль/л

Приведені вище тести підтверджують, що сполука (I) проявляє селективну спорідненість до рецепторів аденозину A_{2A}.

15 Тест Приклад 3: Дія сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі на тест примусового плавання

Тест примусового плавання у щурів і мишей широко використовується як тест система для оцінки антидепресантної дії (Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 229, p, 327 (1977)). Тест примусового плавання призначений для оцінки депресивного стану використовуючи проміжок часу протягом якого тварина припиняє рухатись внаслідок почуття безпорадності (час нерухомості), що є показовим, при розташуванні миші або щура у воді в циліндрі, з якого нема виходу. Оскільки час нерухомості скорочується при вживанні антидепресантів, цей тест відомий як тваринна модель депресії.

20

Оцінка використовуваних мишей

В цьому дослідженні використовували самців мишей штаму ddY (20-29 г; Japan SLC, Inc.). Прозору акрилову водну ванну діаметром 10 см і висотою 25 см наповнювали водою температури $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ до глибини 10 см. Кожну мишу повільно поміщали у ванну з водою. Через 2 хвилини після поміщення у ванну вимірювали час нерухомості (час протягом якого не спостерігався рух) протягом 4 хвилин.

Оцінка використовуваних щурів

В цьому дослідженні використовували самців щурів штаму SD (200-270 г; Charles River Japan Inc.). Прозору акрилову водну ванну діаметром 18 см і висотою 40 см наповнювали водою температури $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ до глибини 19 см. Кожного щура повільно поміщали у ванну з водою, залишали стояти 15 хвилин, потім виймали з ванни і сушили за допомогою паперового рушника. Тварин потім сушили на освітленому столі 15 хвилин і повертали до відповідної клітки (викликання патологічного стану). На наступний день, щурів повільно поміщали у ту ж саму ванну з водою. негайно вимірювали час нерухомості протягом 5 хвилин.

Результати

Оцінка використовуваних мишей

Тестовану сполуку використовували для тесту у вигляді суспензії в дистильованій воді для ін'єкції (виготовляється Otsuka Pharmaceutical Co.), що містить 0,5 мас/об% МЦ (метилцелюлоза). Суспензію, що містить тестовану сполуку, перорально вводили за 1 годину до тесту (0,1 мл на 10 г маси тіла миші) (група, якій вводили тестовану сполуку). Для контрольної групи з розчинником, за 1 годину до тесту перорально вводили розчин, що не містить тестовану сполуку [дистильована вода для ін'єкцій (виготовляється Otsuka Pharmaceutical Co.), що містить 0,5 мас/об% МЦ] (0,1 мл на 10 г маси тіла миші).

Оцінювали антидепресантну дію тестованої сполуки з часу нерухомості для контрольної групи з розчинником і групи, якій вводили тестовану сполуку, шляхом індексації. Проводили розрахунок значних відмінностей між групами, яким вводили сполуку, використовуючи тест Стіла після проведення тесту Крускал-Уолліса між контрольною групою з розчинником і групою, якій вводили тестовану сполуку, використовуючи програмне забезпечення для статистичного аналізу SAS. В Таблиці 3 показаний час нерухомості для сполуки (IC) 0,1 мг/кг групи, що лікували, і контрольної групи з розчинником.

[Таблиця 3]

Дія сполуки (IC) на час нерухомості в тесті примусового плавання у мишей

лікування	час нерухомості (сек)	кількість тварин
розчинник	$179,0 \pm 15,2$	10
сполука (IC) 0,1 мг/кг	$53,1 \pm 11,0$	10

Оцінка використовуваних щурів

Тестовану сполуку використовували для тесту у вигляді суспензії в дистильованій воді для ін'єкції (виготовляється Otsuka Pharmaceutical Co.), що містить 0,5 мас/об% МЦ (метилцелюлоза). Суспензію, що містить тестовану сполуку, перорально вводили за 1 годину до тесту (0,5 мл на 100 г маси тіла щура) (група, якій вводили тестовану сполуку). Для контрольної групи з розчинником, за 1 годину до тесту перорально вводили розчин, що не містить тестовану сполуку [дистильована вода для ін'єкцій (виготовляється Otsuka Pharmaceutical Co.), що містить 0,5 мас/об% МЦ] (0,5 мл на 100 г маси тіла щура).

Оцінювали антидепресантну дію тестованої сполуки з часу нерухомості для контрольної групи з розчинником і групи, якій вводили тестовану сполуку, шляхом індексації. Проводили розрахунок значних відмінностей між групами, яким вводили сполуку, використовуючи тест Стіла після проведення тесту Крускал-Уолліса між контрольною групою з розчинником і групою, якій вводили тестовану сполуку, використовуючи програмне забезпечення для статистичного аналізу SAS. В Таблиці 4 показаний час нерухомості для сполуки (IC) 0,1 мг/кг групи, що лікували, і контрольної групи з розчинником.

[Таблиця 4]

Дія сполуки (IC) на час нерухомості в тесті примусового плавання у щурів

лікування	час нерухомості (сек)	кількість тварин
розчинник	204,0±21,0	10
сполука (IC) 0,1 мг/кг	81,5±15,1	10

В групі, що отримувала сполуку (IC), час нерухомості у мишей і щурів скорочувався порівняно з контрольною групою з розчинником. З викладеного вище випливає, що сполука (I) має селективну спорідненість до рецепторів аденозину A_{2A} , або сполука (I) або її фармацевтично прийнятні солі корисні при лікуванні і/або профілактиці депресивних розладів.

Тест Приклад 4: Дія сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі на модель вивченої безпорадності при депресії у щурів

Цей тест є тваринною моделлю депресії, що базується на гіпотезі, що феномен при якому щурі не тікають, не дивлячись на неприпустимі умови в тому ж самому апараті, коли подається ноцицептивний стимул (електричний шок і т.і.) в неминучій ситуації (стан відсутності волі у тварини внаслідок вивченої безпорадності в стресовій ситуації) пов'язано із втратою і відсутністю бажання, що спостерігається у людей з депресивними розладами (Drug Dev. Res., 29, р. 48 (1993)). При дії існуючих антидепресантів і т.і. на цю систему, цей тест вважається вищим рівнем тваринної моделі у гризунів.

В цьому дослідженні використовували самців щурів SD (190-260 г; Charles River Japan Inc.). В 1 день експерименту, розділювальну дошку поміщали в центр човникової коробки створюючи дві відсіки, так що тварини можуть переходити з одного відсіку до іншого (220 × 200 × 260 мм). В кожному відсіку, поміщали по одному щуру. Тварин утримували у човникової коробки протягом 50 хвилин і вражали електричним струмом (IES), що подавали через сталюу сітчасту долівку з підсвіткою. IES проводили з інтенсивністю електричного струму 2,5 мА і контролювали за допомогою комп'ютера і використовуючи випадкову тривалість (10-90 секунд) і випадкове увімкнення-вимкнення і вимкнення-увімкнення так що тварини отримували IES протягом 25 хвилин при загальній тривалості тесту 50 хвилин. Тварини що не зазнавали IES також піддавали тій же самій процедурі використовуючи електричний струм 0 мА.

На 2 день експерименту, розділювальну дошку в центрі човникової коробки видаляли і замінювали перетинкою висотою 2 см створюючи дві відсіки, так що тварини можуть переходити з одного відсіку до іншого. Послідовно проводили дві сесії FR1 і FR2. оцінювали поведінку тварин згідно з наступними методиками.

FR1: Гудок активували на 10 секунд. Протягом останніх 5 секунд, до щурів використовували електричний подразник (0,5 мА) через сітчасту підлогу у відсіку, де знаходились тварина. Якщо тварина уникала подразника або рухалась до іншого відсіку тікаючи від подразника, в той час, коли гудок гудів (міжкімнатний рух), тварині давали 10 секунд після втечі (інтервал часу). Якщо щур не рухався до іншого відсіку, тварині давали 10 секунд після закінчення гудка (тобто, електричний подразник). Цю процедуру вважали як одну спробу і безперервно повторювали 15 разів.

FR2: До щурів використовували електричний подразник (0,5 мА) протягом 10 секунд через сітчасту підлогу у відсіку, де знаходились тварина. Якщо тварина рухалась до іншого відсіку уникаючи подразника, тварині давали 0,5 секунд після втечі. Якщо щур не рухався до іншого відсіку, тварині давали 0,5 секунд після закінчення електричного подразника. Через 0,5 секунд, прикладали електричний подразник (0,5 мА) на 10 секунд до тварини через сітчасту підлогу у відсіку, де знаходилась тварина. Якщо щур рухався до іншого відсіку уникаючи подразника, тварині давали 15 секунд після втечі. Якщо щур не рухався до іншого відсіку, тварині давали 15 секунд після закінчення електричного подразника. Цю процедуру вважали як одну спробу і безперервно повторювали 15 разів.

Визначали успішну втечу як дві затримки втечі в одній спробі в FR2, які були менше ніж 10 секунд. Розраховували коефіцієнт втечі (% реакції втечі) за наступним рівнянням оцінюючи реакцію втечі.

[Рівняння 3]

Коефіцієнт втечі (%) = 100 X

кількість успішних
спроб втечі

загальна кількість

спроб в FR2

(загальна кількість спроб в FR2=15)

Також, розраховували коефіцієнт руху між спробами (відповідь між спробами %) використовуючи наступне рівняння із загальної частоти міжкімнатних переміщень протягом часу в FR1 і використовуючи як міру психостимуляторної активності.

[Рівняння 4]

$$\text{коефіцієнт руху між спробами (\%)} = 100X \frac{\text{загальна кількість міжкімнатних переміщень}}{\text{загальна кількість спроб в FR1}}$$

(загальна кількість спроб в FR1=15)

Тестовану сполуку використовували для тесту у вигляді суспензії в дистильованій воді для ін'єкцій (виготовляється Otsuka Pharmaceutical Co.,) що містить 0,5 мас/об% МЦ. Суспензію, що містить тестовану сполуку, перорально вводили за 1 годину до FR1 сесії (0,5 мл на 100 г маси тіла щура) (група, якій вводили тестовану сполуку). Для контрольної групи з розчинником, перорально вводили розчин [дистильована вода для ін'єкції (виготовляється Otsuka Pharmaceutical Co.,) що містить 0,5 мас/об% МЦ], що не містить тестовану сполуку за 1 годину до тесту (0,5 мл на 100 г маси тіла щура).

Результати

Введення сполуки (IC) спричиняє значну покращуючу дію зменшуючи коефіцієнт втечі при IES в FR2 сесії (коефіцієнт втечі $88,7 \pm 6,7$ % проявлявся при дозі 0,3 мг/кг).

З викладеного вище випливає, що сполука (I) або її фармацевтично прийнятні солі мають селективну спорідненість до рецепторів аденозину A_{2A} і є корисними при лікуванні і/або профілактиці депресивних розладів. Зокрема, оскільки дія проявлялась при одноразовому введенні в описаному вище тесті, очевидно, що сполука (IC) проявляє свою дію негайно після введення.

В той час як сполука (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть вводитись окремо як є, зазвичай вони переважно одержуються у формі різних фармацевтичних рецептур. Такі фармацевтичні рецептури можуть використовуватись для тварин і людини.

Фармацевтична рецептура згідно з представленим винаходом може містити як активний інгредієнт сполуку (I) або її фармацевтично прийнятна сіль як саму по собі, або як суміш з будь-яким іншим терапевтично активним інгредієнтом. Більш того, ці фармацевтичні рецептури готують шляхом змішування активного інгредієнта з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями (наприклад, розбавники, розчинники, наповнювачі, тощо), та після цього обробкою суміші за будь-яким відомим у фармацевтиці способом.

Що стосується шляху введення, то переважно вибирають найбільш ефективний шлях введення для лікування. Приклади шляху введення включають оральне введення та парентеральне введення, наприклад, таке як внутрішньовенне або трансдермальне введення і т.і...

Приклади дозованої форми включають таблетки, ін'єкції, зовнішні рецептури і т.і.

Придатні дозовані форми для орального введення, наприклад, таблетки, одержують, використовуючи наповнювачі, такі як лактоза, дезінтегратори, такі як крохмаль, лубриканти, такі як стеарат магнію, або зв'язувальні речовини, такі як гідроксипропілцелюлоза і т.і.

Придатні дозовані форми для парентерального введення, наприклад, ін'єкції, одержують, використовуючи розбавники або розчинники, такі як сольовий розчин, розчин глюкози або суміш сольового розчину та розчину глюкози, тощо.

Дозована форма, придатна для зовнішньої рецептури не є обмеженою та включає, наприклад, мазь, крем, лінімент, лосьйон, катаплазма, пластр, пов'язка, тощо. Наприклад, мазь, крем тощо одержують, шляхом розчинення або змішування-диспергування активного інгредієнту у основі, такий як медичний вазелін і т.і...

Дозування та частота введення сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі змінюється в залежності від ефективності, дози та/або форми введення, віку та маси тіла пацієнтів, характеристики або важкості симптомів що лікують тощо. Для звичайного орального введення вводять 0,001-1000 мг, переважно 0,05-100 мг одному дорослому за одну або декілька доз на добу. Для парентерального введення, такого як внутрішньовенне введення тощо, зазвичай вводять 0,001-1000 мг, переважно 0,01-100 мг одному дорослому за одну або декілька доз на добу. Для трансдермального введення, зовнішню лікарську форму, що містить 0,001-10 % сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі, зазвичай наносять один або

декілька раз на добу. Однак, ці дози та частота введення дуже залежать від вищенаведених умов.

Комбінація сполуки (I) або її фармацевтично прийнятної солі і одного або більше інших фармацевтичних компонентів також може застосовуватись як агент представленого винаходу для лікування і/або профілактики розладу настрою.

Прикладами іншого фармацевтичного компонента використовуваного в комбінації є трициклічні або тетрациклічні антидепресанти, такі як амітриптиліну гідрохлорид, іміпраміну гідрохлорид, кломіпраміну гідрохлорид, амоксапін, міансерну гідрохлорид, мапротиліну гідрохлорид і т.і.; селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну (SSRI), такі як пароксетин, флувоксамін, флуоксетин і т.і.; інгібітори поглинання серотонін-норадреналін (SNRI), такі як мілнаципран, дулоксетин, венлафаксин і т.і.; есциталопрам або його оксалат; сульпірид; тразодону гідрохлорид і т.і....

Коли сполука (I) або її фармацевтично прийнятну сіль використовують в комбінації із згаданим вище іншим фармацевтичним компонентом, сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і інший фармацевтичний компонент можна вводити пацієнтові, що цього потребує, як одну рецептуру або комбінацію декількох рецептур, доки ці компоненти можуть бути сформульовані як рецептури і комбінація двох або більше рецептур є переважною. Крім того, коли сполука (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і інший фармацевтичний компонент використовуються або вводяться як комбінація декількох рецептур, ці рецептури можуть використовуватись або вводиться одночасно або окремо.

Коли сполука (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і інший фармацевтичний компонент вводяться як комбінація декількох рецептур, наприклад, перший компонент (а) містить сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, і другий компонент (b) містить інший фармацевтичний компонент(и) сформульовані окремо, і одержуються у формі набору. Використання набору, кожен компонент може вводиться тому ж самому суб'єкту тим же самим шляхом або різними шляхами одночасно або окремо.

Як набір використовують, наприклад, набір, що містить два або більше контейнерів (наприклад, ампули, пакетики, тощо) чий матеріал, форма, тощо, не є обмеженими, доки контейнери не викликають розкладання компонентів, які в них містяться, внаслідок зовнішньої температури або світла, а також не трапляється елюювання хімічних компонентів з контейнерів протягом зберігання, та мають форму, що дозволяє введення вищенаведених першого та другого компонентів, що вводять по різному (наприклад, трубки, тощо) або однаково. Їх конкретні приклади включають набори таблеток, набори ін'єкцій і т.і....

Представлений винахід далі більш детально описується за допомогою Прикладів. Однак, слід відзначити, що рамки представленого винаходу не обмежуються наступними Прикладами.

[Приклад 1]

Таблетки наступного складу виготовляли звичайним чином. Сполуку (IA) (40 г), лактозу (286,8 г) та картопляний крохмаль (60 г) змішують та потім додають 10 % водний розчин гідроксипропілцелюлози (120 г). Отриману суміш розтирають звичайним способом, гранулюють та висушують з утворенням гранул для таблетування. Після додавання 1,2 г стеарату магнію, перемішують, суміш пресують використовуючи таблетувальну машину з діаметром пуансону 8 мм (Model RT-15; Kikusui) з одержанням таблеток (що містять 20 мг активного інгредієнта на таблетку).

[Таблиця 5]

Склад

сполука (IA)	20 мг
лактоза	143,4 мг
кукурудзяний крохмаль	30 мг
гідроксипропілцелюлоза	6 мг
стеарат магнію	0,6 мг
	200 мг

Приклад 2

Таблетки наступного складу виготовляли таким же чином як і у Прикладі 1.

[Таблиця 6]

Склад

сполука (IB)	20 мг
лактоза	143,4 мг
кукурудзяний крохмаль	30 мг
гідроксипропілцелюлоза	6 мг
стеарат магнію	0,6 мг
	200 мг

Приклад 3

Таблетки наступного складу виготовляли таким же чином як і у Прикладі 1.

5

[Таблиця 7]

Склад

сполука (IC)	20 мг
лактоза	143,4 мг
кукурудзяний крохмаль	30 мг
гідроксипропілцелюлоза	6 мг
стеарат магнію	0,6 мг
	200 мг

Приклад 4

Ін'єкції наступного складу виготовляли звичайним шляхом. Сполуку (IA) (1 г) додають до дистильованої води для ін'єкцій і потім перемішують. Після доведення рН суміші до 7 додаванням хлорводневої кислоти та водного розчину гідроксиду натрію, загальний об'єм доводять до 1000 мл дистильованою водою для ін'єкцій. Отриману суміш асептично розливають у скляні колбочки порціями по 2 мл, одержуючи ін'єкцію (що містить 2 мг активного інгредієнта на колбочку).

10

[Таблиця 8]

Склад

сполука (IA)	2 мг
хлорводнева кислота	Прийнятна кількість
водний розчин гідроксиду натрію	Прийнятна кількість
Дистильована вода для ін'єкцій	Прийнятна кількість
	2,00 мл

15

Приклад 5

Ін'єкції наступного складу виготовляли таким же чином як і у Прикладі 4.

[Таблиця 9]

Склад

сполука (IB)	2 мг
хлорводнева кислота	Прийнятна кількість
водний розчин гідроксиду натрію	Прийнятна кількість
Дистильована вода для ін'єкцій	Прийнятна кількість
	2,00 мл

20

Приклад 6

Ін'єкції наступного складу виготовляли таким же чином як і у Прикладі 4.

Склад

сполука (IC)	2 мг
хлорводнева кислота	Прийнятна кількість
водний розчин гідроксиду натрію	Прийнятна кількість
Дистильована вода для ін'єкцій	Прийнятна кількість
	2,00 мл

Допоміжний приклад 1

Сполуки (IA) - (ID) одержували згідно із способом описаним в WO2005/063743.

5 Допоміжний приклад 2

N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-6-вінілпіридин-3-карбоксамід (сполука (IE))

стадія 1 Метил 6-хлорнікотинат (1,51 г, 8,79 ммоль) розчиняли в ДМФА (35 мл), додавали вінілтрибутилолово (3,32 мл, 11,4 ммоль), дихлорбіс(три-о-толілфосфін)паладій (206 мг, 0,262 ммоль) і хлорид літію (554 мг, 13,1 ммоль) і суміш перемішували при 100°C протягом 2 г. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і до неї додавали водний розчин фториду калію. Суміш фільтрували через Целіт і залишок промивали етилацетатом. До одержаного фільтрату додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=70:30) одержуючи метил 6-вінілнікотинат (1,22 г, 85 %) як безбарвне прозоре масло.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 3,95 (с, 3H), 5,63 (дд, J=1,1, 10,8 Гц, 1H), 6,35 (дд, J=1,1, 17,4 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=10,8, 17,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=2,1, 8,2 Гц, 1H), 9,15-9,18 (м, 1H).

стадія 2 Метил 6-вінілнікотинат (491 мг, 2,97 ммоль) одержаний вище розчиняли в 50 % водному метанолі (8 мл). Додавали моногідрат гідроксиду літію (276 мг, 6,57 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш охолоджували до 0°C, потім додавали 3 моль/л хлорводневу кислоту (3 мл) і твердий осад збирали фільтруванням одержуючи 6-вінілнікотинову кислоту (309 мг, 70 %) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, δ м.ч.): 5,61 (дд, J=1,5, 10,8 Гц, 1H), 6,37 (дд, J=1,5, 17,4 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=10,8, 17,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=2,2, 8,2 Гц, 1H), 9,01 (д, J=2,2 Гц, 1H), 13,35 (шс, 1H).

стадія 3 2-Аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетон (301 мг, 1,08 ммоль) описаний в WO2005/063743 розчиняли в ДМФА (1,5 мл), додавали гідрохлорид EDC (412 мг, 2,15 ммоль), DMAP (66 мг, 0,54 ммоль) і 6-вінілнікотинову кислоту (306 мг, 1,65 ммоль) і суміш перемішували при 50°C протягом 5 г. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, додавали воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=50:50) і перекристалізували з етанол-вода одержуючи сполуку (IE) (1,22 г, 85 %) як білі кристали.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-2,01 (м, 4H), 3,11-3,25 (м, 1H), 3,51 (ддд, J=3,1, 11,4, 11,4 Гц, 2H), 4,02-4,11 (м, 2H), 5,71 (дд, J=0,8, 10,7 Гц, 1H), 6,43 (дд, J=0,8, 17,5 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=1,7, 3,8 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=10,7, 17,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=0,5, 1,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=2,4, 8,2 Гц, 1H), 9,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,84 (шс, 1H). ESI MS m/z: [M+H]⁺ 410.

Допоміжний приклад 3

N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-2-(піридин-3-іл)ацетамід (сполука (IF))

2-Аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетон (105 мг, 0,377 ммоль) описаний в WO2005/063743 розчиняли в ДМФА (2,0 мл), додавали гідрохлорид EDC (421 мг, 2,20 ммоль), моногідрат HOBt (340 мг, 2,21 ммоль) і гідрохлорид 3-піридилоцтової кислоти (370 мг, 2,14 ммоль) і суміш перемішували при 80°C протягом ночі. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і додавали воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Твердий осад збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску. Одержану тверду

речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=50:50) і перекристалізували з етанол-вода одержуючи сполука (IF) (112 мг, 75 %) як білі кристали.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-2,01 (м, 4H), 3,05-3,16 (м, 1H), 3,45 (ддд, J=2,8, 11,4, 11,4 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,97-4,06 (м, 2H), 6,54 (дд, J=1,8, 3,6 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,52-7,54 (м, 1H), 7,62-7,68 (м, 2H), 8,55-8,64 (м, 2H), 9,21 (с, 1H). ХІАТ МС m/z: [M+H]⁺ 398.

Допоміжний приклад 4

N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-1H-пірол-2-карбоксамід (сполука (IG))

Таким же самим чином як в Допоміжному прикладі 3, одержували сполуку (IG) (86,0 мг, 65 %) як блідо-коричневі кристали з 2-аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетону (100 мг, 0,360 ммоль) описаного в WO2005/063743 і пірол-2-карбонової кислоти (240 мг, 2,18 ммоль).

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-2,01(м, 4H), 3,08-3,24 (м, 1H), 3,47 (ддд, J=2,7, 11,5, 11,5 Гц, 2H), 4,00-4,09 (м, 2H), 6,34-6,36 (м, 1H), 6,56 (дд, J=1,8, 3,6 Гц, 1H), 6,86-6,88 (м, 1H), 7,06-7,10 (м, 1H), 7,55-7,57 (м, 1H), 7,71 (дд, J=0,7, 3,7 Гц, 1H), 9,49 (шс, 1H), 9,65 (шс, 1H). ХІАТ МС m/z: [M+H]⁺ 372.

Допоміжний приклад 5

N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-1H-індол-4-карбоксамід (сполука (IH))

Таким же самим чином як в Допоміжному прикладі 3, сполуку (IH) (97,6 мг, 63 %) одержували як молочно-білі кристали з 2-аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетону (102 мг, 0,367 ммоль) описаного в WO2005/063743 і індол-4-карбонової кислоти (331 мг, 2,05 ммоль).

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-2,01 (м, 4H), 3,17-3,28 (м, 1H), 3,50 (ддд, J=3,0, 11,2, 11,2 Гц, 2H), 4,02-4,11 (м, 2H), 6,58 (дд, J=1,7, 3,5 Гц, 1H), 7,23-7,36 (м, 2H), 7,43-7,48 (м, 1H), 7,58-7,60 (м, 1H), 7,67 (дд, J=4,2, 7,7 Гц, 2H), 7,76 (дд, J=0,7, 3,5 Гц, 1H), 8,46 (шс, 1H), 9,70 (шс, 1H). ХІАТ МС m/z: [M+H]⁺ 422.

Допоміжний приклад 6

N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-2-(морфолін-4-ілметил)піридин-4-карбоксамід (сполука (II))

стадія 1 2-Аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетон (2,00 г, 7,19 ммоль) описаний в WO2005/063743 розчиняли в ДМФА (35 мл), додавали гідрохлорид EDC (5,50 г, 28,6 ммоль), моногідрат HOBt (4,40 г, 28,8 ммоль) і 2-(хлорметил)ізонікотинову кислоту (4,93 г, 28,7 ммоль) одержану за способом описаним в WO03/043636 і суміш перемішували при 80°C протягом ночі. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і додавали воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Твердий осад збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску. Одержану тверду речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=50:50) одержуючи 2-(хлорметил)-N-[4-(2-фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]піридин-4-карбоксамід (700 мг, 23 %) як блідо-коричневу тверду речовину.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,84-1,97 (м, 4H), 3,12-3,23 (м, 1H), 3,46-3,57 (м, 2H), 4,02-4,11 (м, 2H), 4,75 (с, 2H), 6,52 (дд, J=3,6, 1,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=1,7, 0,7 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=5,1, 1,7 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=3,6, 0,7 Гц, 1H), 7,92-7,95 (м, 1H), 8,79 (дд, J=5,1, 0,7 Гц, 1H).

стадія 2 2-(Хлорметил)-N-[4-(2-фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]піридин-4-карбоксамід (70,0 мг, 0,162 ммоль) одержаний на стадії 1 розчиняли в ацетонітрилі (2,0 мл), потім додавали морфолін (70,0 мкл, 2,15 ммоль) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 1 г. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, додавали воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом магнезії і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ:метанол=95:5), і ресуспендували з гексан-етилацетат одержуючи сполуку (II) (54,6 мг, 71 %) як блідо-коричневу тверду речовину.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-2,01 (м, 4H), 2,51-2,59 (м, 4H), 3,10-3,24 (м, 1H), 3,51 (ддд, J=3,0, 11,3, 11,3 Гц, 2H), 3,75-3,82 (м, 6H), 4,01-4,13 (м, 2H), 6,59 (дд, J=1,8, 3,6 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=0,7, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=1,8, 5,1 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=0,7, 3,6 Гц, 1H), 7,93-7,95 (м, 1H), 8,82 (дд, J=0,7, 5,1 Гц, 1H). ESI МС m/z: [M+H]⁺ 483.

Допоміжний приклад 7

N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-2-метоксиметилпіридин-4-карбоксамід (сполука (IJ))

При охолодженні льодом, 60 % гідрид натрію (10,0 мг, 0,250 ммоль) розчиняли в ДМФА (1,0 мл), повільно по краплям додавали метанол (110 мкл, 2,72 ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 10 хв. Потім, повільно по краплям повільно додавали 2-(хлорметил)-N-[4-(2-фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]піридин-4-карбоксамід (81,0 мг, 0,189 ммоль) одержаний на стадії 1 Допоміжного прикладу 6, розчинений в ДМФА (1,0 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г. До суміші додавали воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=50:50) і перекристалізували з етанол-вода одержуючи сполуку (IJ) (45,0 мг, 56 %) як білі кристали.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-2,01 (м, 4H), 3,14-3,23 (м, 1H), 3,52 (ddd, J=3,0, 11,2, 11,2 Гц, 2H), 3,53 (с, 3H), 4,02-4,18 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 6,52 (дд, J=1,8, 3,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=1,3, 5,1 Гц, 1H), 7,79 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,1 Гц, 1H), 10,41 (шс, 1H). ХІАТ МС m/z: [M+H]⁺ 428.

Допоміжний приклад 8

2-Етоксиметил-N-[4-(2-фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]піридин-4-карбоксамід (сполука (IK))

Таким же самим чином як в Допоміжному прикладі 7, сполуку (IK) (47,0 мг, 57 %) одержували як білі кристали з 2-(хлорметил)-N-[4-(2-фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]піридин-4-карбоксаміду (80,0 мг, 0,185 ммоль) і етанолу (200 мкл, 3,54 ммоль).

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,80-2,01 (м, 4H), 3,11-3,28 (м, 1H), 3,51 (ddd, J=3,2, 11,4, 11,4 Гц, 2H), 3,72 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,00-4,12 (м, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,58 (дд, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=0,7, 1,7 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=1,7, 5,0Hz, 1H), 7,84 (дд, J=0,7, 3,6 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=0,7, 1,7Hz, 1H), 8,80 (д, J=5,0 Гц, 1H), 9,95 (шс, 1H). ХІАТ МС m/z: [M+H]⁺ 442.

Допоміжний приклад 9

N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-2-ізопропоксиметилпіридин-4-карбоксамід (сполука (IL))

Таким же самим чином як в Допоміжному прикладі 7, сполуку (IL) (30,2 мг, 36 %) одержували як білі кристали з 2-(хлорметил)-N-[4-(2-фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]піридин-4-карбоксаміду (80,1 мг, 0,185 ммоль) і 2-пропанолу (350 мкл, 4,60 ммоль).

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,31 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,80-2,01 (м, 4H), 3,15-3,22 (м, 1H), 3,51 (ddd, J=2,8, 11,4, 11,4 Гц, 2H), 3,78-3,86 (кк, J=6,0, 6,0 Гц, 1H), 4,01-4,11 (м, 2H), 4,73 (с, 2H), 6,58 (дд, J=1,8, 3,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=0,6, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=1,5, 5,1 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=0,4, 3,5 Гц, 1H), 7,93 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,79 (дд, J=0,4, 5,1 Гц, 1H), 9,91 (шс, 1H). ХІАТ МС m/z: [M+H]⁺ 456.

Допоміжний приклад 10

N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]фууро[2,3-b]піридин-5-карбоксамід (сполука (IM))

2-Аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетон (125 мг, 0,450 ммоль) описаний в WO2005/063743 розчиняли в ДМФА (2,2 мл), додавали гідрохлорид EDC (173 мг, 0,900 ммоль), моногідрат НОВт (138 мг, 0,900 ммоль) і фууро[2,3-b]піридин-5-карбонову кислоту (147 мг, 0,900 ммоль), одержану за способом описаним в Tetrahedron Letters, vol. 35, p, 9355 (1994), і суміш перемішували при 50°C протягом 2 г, потім при 70°C протягом 1 г. До суміші додавали гідрохлорид EDC (173 мг, 0,900 ммоль), моногідрат НОВт (138 мг, 0,900 ммоль) і фууро[2,3-b]піридин-5-карбонову кислоту (147 мг, 0,900 ммоль) і суміш перемішували при 70°C протягом 1,5 г. Суміш додавали до води і насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію (1:1) і твердий осад збирали фільтруванням і сушили. Одержану тверду речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=50:50) і перекристалізували з етанол-вода одержуючи сполуку (IM) (81,2 мг, 43 %).

¹H ЯМР (DMCO-d₆, δ м.ч.): 1,56-1,77 (м, 4H), 3,16-3,26 (м, 1H), 3,37-3,47 (м, 2H), 3,87-3,92 (м, 2H), 6,71 (дд, J=1,9, 3,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=0,9, 3,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=0,9, 1,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,04 (д, J=2,4 Гц, 1H). ECI МС m/z: [M+H]⁺ 424.

Допоміжний приклад 11

N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-2-(піридин-2-іл)ацетамід (сполука (IN))

Таким же самим чином як на стадії 3 Допоміжного прикладу 2, сполуку (IN) (125 мг, 58 %) одержували як білі кристали з 2-аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетону (154

мг, 0,553 ммоль) описаного в WO2005/063743 і гідрохлориду 2-піридилоцтової кислоти (196 мг, 1,13 ммоль).

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,78-1,95 (м, 4H), 3,01-3,21 (м, 1H), 3,47 (ддд, J=2,6, 11,4, 11,4 Гц, 2H), 3,98-4,09 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 6,57 (дд, J=1,8, 3,6 Гц, 1H), 7,25-7,34 (м, 2H), 7,59 (дд, J=0,7, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=0,7, 3,5 Гц, 1H), 7,74 (ддд, J=1,8, 7,7, 7,7 Гц, 1H), 8,69-8,73 (м, 1H), 12,09 (шс, 1H). ХІАТ МС m/z: [M+H]⁺ 398.

Допоміжний приклад 12

N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-6-метоксипіридин-3-карбоксамід (сполука (IO))

Таким же самим чином як на стадії 3 Допоміжного прикладу 2, сполуку (IO) (121 мг, 54 %) одержували як білі кристали з 2-аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетону (150 мг, 0,539 ммоль) описаного в WO2005/063743 і 6-метоксинікотинової кислоти (101 мг, 0,659 ммоль).

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-2,01 (м, 4H), 3,10-3,25 (м, 1H), 3,51 (ддд, J=2,9, 11,4, 11,4 Гц, 2H), 4,02-4,11 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 6,55 (дд, J=1,7, 3,5 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,53-7,57 (м, 1H), 7,83 (дд, J=0,6, 3,5 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=2,6, 8,8 Гц, 1H), 8,77 (дд, J=0,6, 2,6 Гц, 1H), 9,93 (шс, 1H). ХІАТ МС m/z: [M+H]⁺ 414.

Допоміжний приклад 13

N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]хінолін-3-карбоксамід (сполука (IP))

Таким же самим чином як на стадії 3 Допоміжного прикладу 2, сполуку (IP) (178 мг, 76 %) одержували як блідо-жовті кристали з 2-аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетону (151 мг, 0,543 ммоль) описаного в WO2005/063743 і хінолін-3-карбонової кислоти (142 мг, 0,820 ммоль).

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-2,01 (м, 4H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,52 (ддд, J=2,9, 11,4, 11,4 Гц, 2H), 4,06-4,10 (м, 2H), 6,47 (дд, J=1,7, 3,5 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=0,7, 1,6 Гц, 1H), 7,66-7,74 (м, 2H), 7,87-7,95 (м, 2H), 8,20 (дд, J=0,9, 8,4 Гц, 1H), 8,71 (д, J=1,8 Гц, 1H), 9,43 (д, J=2,4 Гц, 1H), 10,55 (с, 1H). ХІАТ МС m/z: [M+H]⁺ 434.

Допоміжний приклад 14

N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-5,6-диметилпіридин-3-карбоксамід (сполука (IQ))

стадія 1 5,6-Диметилпіридин-3-карбонітрил (502 мг, 3,79 ммоль), одержаний за способом описаним в J. Heterocyclic Chem., vol. 24, p. 351 (1987), суспендували в 70 % водному етанолі (4,5 мл), додавали гідроксид натрію (444 мг, 11,1 ммоль) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 3 г. Суміш охолоджували льодом до 0°C і додавали 6 моль/л хлорводневу кислоту (1,9 мл). Суміш концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок суспендували в хлороформ-метанол. Неорганічну сіль видаляли фільтруванням і одержаний фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи 5,6-диметилпіридин-3-карбонову кислоту (569 мг, 99 %) як блідо-рожеву тверду речовину.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, δ м.ч.): 2,23 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 7,83 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,64 (д, J=1,7 Гц, 1H).

стадія 2 Таким же самим чином як на стадії 3 Допоміжного прикладу 2, сполуку (IQ) (112 мг, 49 %) одержували як білі кристали з 2-аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетону (151 мг, 0,550 ммоль) описаного в WO2005/063743 і 5,6-диметилпіридин-3-карбонової кислоти (166 мг, 1,10 ммоль) одержаної вище.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-2,01 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 3,12-3,23 (м, 1H), 3,51 (ддд, J=2,9, 11,3, 11,3 Гц, 2H), 4,04-4,09 (м, 2H), 6,49 (дд, J=2,0, 3,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=0,5, 3,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1H). ЕСІ МС m/z: [M+H]⁺ 412.

Допоміжний приклад 15

5-Етил-N-[4-(2-фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]піридин-3-карбоксамід (сполука (IR))

Таким же самим чином як на стадії 3 Допоміжного прикладу 2, сполуку (IR) (145 мг, 65 %) одержували як білі кристали з 2-аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетону (151 мг, 0,543 ммоль) описаного в WO2005/063743 і 5-етилнікотинової кислоти (128 мг, 0,814 ммоль).

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,32 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,83-2,01 (м, 4H), 2,77 (к, J=7,6 Гц, 2H), 3,11-3,26 (м, 1H), 3,51 (ддд, J=2,9, 11,4, 11,4 Гц, 2H), 4,01-4,11 (м, 2H), 6,54 (дд, J=1,8, 3,6 Гц, 1H), 7,51-7,53 (м, 1H), 7,80 (дд, J=0,7, 3,6 Гц, 1H), 8,03-8,06 (м, 1H), 8,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 10,24 (шс, 1H). ЕСІ МС m/z: [M+H]⁺ 412.

Допоміжний приклад 16

N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-7,8-дигідро-5Н-пірано[4,3-*b*]піридин-3-карбоксамід (сполука (IS))

стадія 1 Гідрид натрію (2,06 г, 51,5 ммоль) суспендували в діетиловому етері (40 мл) і повільно при -5°C додавали метанол (2,1 мл, 51,8 ммоль). До суміші додавали етанол (6 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв і охолоджували до 0°C. До неї додавали суміш тетрагідро-4Н-піран-4-ону (4,61 мл, 49,9 ммоль) і етилформіату (4,11 мл, 51,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і одержаний продукт екстрагували водою (30 мл) (водний розчин А).

Потім, одержували водний розчин піперидин - оцтова кислота шляхом розчинення оцтової кислоти (1,5 мл) у воді (3,5 мл) і додаючи піперидин (2,6 мл) і до згаданого вище розчину А додавали 2-ціаноацетамід (4,62 г, 54,9 ммоль) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 4 г. До суміші додавали оцтову кислоту (3,6 мл) і, після охолодження 0°C, твердий осад збирали фільтруванням одержуючи 2-оксо-1,5,7,8-тетрагідро-2Н-пірано[4,3-*b*]піридин-3-карбонітрил (1,72 г, 20 %) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 2,89 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,99 (т, J=5,6 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 7,59 (с, 1H). ХІАТ MS m/z: [M-H]⁻ 175.

стадія 2 2-Оксо-1,5,7,8-тетрагідро-2Н-пірано[4,3-*b*]піридин-3-карбонітрил (2,50 г, 14,4 ммоль) одержаний на стадії 1 розчиняли в фосфорилхлориді (20 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 4 г. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, і повільно додавали до насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію при 0°C, потім суміш екстрагували хлороформом. Органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=50:50) одержуючи 2-хлор-7,8-дигідро-5Н-пірано[4,3-*b*]піридин-3-карбонітрил (1,85 г, 66 %) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 3,07 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,07 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,75-4,76 (м, 2H), 7,63 (с, 1H).

стадія 3 2-Хлор-7,8-дигідро-5Н-пірано[4,3-*b*]піридин-3-карбонітрил (1,77 г, 9,09 ммоль) одержаний на стадії 2 розчиняли в етанолі (30 мл), додавали оцтову кислоту (9 мл) і цинк (2,60 г) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 4 г. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, потім фільтрували через Целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До одержаного залишку додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували хлороформом. Органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=50:50) одержуючи 7,8-дигідро-5Н-пірано[4,3-*b*]піридин-3-карбонітрил (1,06 г, 73 %) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 3,10 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,10 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,79 (с, 2H), 7,59 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,71 (д, J=1,7 Гц, 1H). ХІАТ MS m/z: [M+H]⁺ 161.

стадія 4 Таким же самим чином як на стадії 1 Допоміжного прикладу 14, 7,8-дигідро-5Н-пірано[4,3-*b*]піридин-3-карбонову кислоту (318 мг, 47 %) одержували як білу тверду речовину з 7,8-дигідро-5Н-пірано[4,3-*b*]піридин-3-карбонітрилу (609 мг, 3,80 ммоль) одержаного вище.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, δ м.ч.): 2,86 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,95 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 7,80 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,76(д, J=1,7 Гц, 1H). ECI MS m/z: [M-H]⁻ 178.

стадія 5 Таким же самим чином як на стадії 3 Допоміжного прикладу 2, сполуку (IS) (178 мг, 74 %) одержували як білі кристали з 2-аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетону (152 мг, 0,546 ммоль) описаного в WO2005/063743 і 7,8-дигідро-5Н-пірано[4,3-*b*]піридин-3-карбонової кислоти (432 мг, 2,00 ммоль) одержаної вище.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.ч.): 1,80-2,01 (м, 4H), 3,10 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,13-3,24 (м, 1H), 3,51 (дд, J=2,8, 11,4, 11,4 Гц, 2H), 4,03-4,14 (м, 4H), 4,79 (с, 2H), 6,50 (дд, J=1,7, 3,6 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=0,6, 1,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=0,6, 3,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 10,58 (с, 1H). ECI MS m/z: [M+H]⁺ 440.

Допоміжний приклад 17

N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-6,7-дигідро-5Н-циклопента[*b*]піридин-3-карбоксамід (сполука (IT))

стадія 1 6,7-Дигідро-5Н-циклопента[*b*]піридин-3-карбонітрил (901 мг, 6,25 ммоль), одержаний за способом описаним в J. Heterocyclic Chem., vol. 24, p. 351 (1987), суспендували в 6 моль/л хлорводневій кислоті (9 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 5 г. Суміш охолоджували льодом до 0°C і твердий осад збирали фільтруванням

одержуючи гідрохлорид 6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-карбонової кислоти (543 мг, 44 %) як біло-коричневу тверду речовину.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , δ м.ч.): 2,16 (тт, $J=7,4$, 7,8 Гц, 2Н), 3,02 (т, $J=7,4$ Гц, 2Н), 3,10 (т, $J=7,8$ Гц, 2Н), 8,34 (с, 1Н), 8,92 (с, 1Н).

5 стадія 2 Таким же самим чином як на стадії 3 Допоміжного прикладу 2, сполука (IT) (134 мг, 58 %) одержували як білі кристали з 2-аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетону (152 мг, 0,546 ммоль) описаного в WO2005/063743 і гідрохлориду 6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-3-карбонової кислоти (165 мг, 0,827 ммоль) одержаної вище.

10 ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.ч.): 1,78-2,01 (м, 4Н), 2,16-2,28 (м, 2Н), 3,01 (т, $J=7,6$ Гц, 2Н), 3,10 (т, $J=7,7$ Гц, 2Н), 3,11-3,25 (м, 1Н), 3,51 (ддд, $J=3,0$, 11,4, 11,4 Гц, 2Н), 4,00-4,10 (м, 2Н), 6,52 (дд, $J=1,8$, 3,6 Гц, 1Н), 7,51 (дд, $J=0,7$, 1,7 Гц, 1Н), 7,80 (дд, $J=0,7$, 3,6 Гц, 1Н), 7,95-8,00 (м, 1Н), 8,87-8,91 (м, 1Н), 10,20 (шс, 1Н). ESI MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.

Допоміжний приклад 18

15 N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-1Н-індол-2-карбоксамід (сполука (IU))

Таким же самим чином як в Допоміжному прикладі 3, сполуку (IU) (97,5 мг, 63 %) одержували як біло-коричневі кристали з 2-аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетону (102 мг, 0,366 ммоль) описаного в WO2005/063743 і індол-2-карбонової кислоти (350 мг, 2,17 ммоль).

20 ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.ч.): 1,80-2,01 (м, 4Н), 3,10-3,24 (м, 1Н), 3,50 (ддд, $J=2,7$, 11,5, 11,5 Гц, 2Н), 4,01-4,11 (м, 2Н), 6,59 (дд, $J=1,7$, 3,5 Гц, 1Н), 7,14 (дд, $J=0,9$, 2,2 Гц, 1Н), 7,19-7,25 (м, 1Н), 7,36-7,43 (м, 1Н), 7,46-7,52 (м, 1Н), 7,60 (дд, $J=0,7$, 1,7 Гц, 1Н), 7,72-7,77 (м, 1Н), 7,83 (дд, $J=0,7$, 3,5 Гц, 1Н), 9,21 (шс, 1Н), 9,66 (шс, 1Н). XIAT MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.

Допоміжний приклад 19

25 6-Етил-N-[4-(2-фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]піридин-3-карбоксамід (сполука (IV))

Сполуку (IE) (90,0 мг, 0,220 ммоль) одержану в Допоміжному прикладі 2 розчиняли в етанолі (10 мл) в атмосфері аргону, додавали 10 % паладій на вугіллі (10 %-Pd/C; містить воду) (88,9 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері водню. Суміш фільтрували через Целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали препаративною тонкошаровою хроматографією (гексан:етилацетат=30:70) і перекристалізували з етанол-вода одержуючи сполуку (IV) (70,0 мг, 77 %) як білі кристали.

35 ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.ч.): 1,36 (т, $J=7,6$ Гц, 3Н), 1,80-2,01 (м, 4Н), 2,94 (к, $J=7,6$ Гц, 2Н), 3,11-3,27 (м, 1Н), 3,51 (ддд, $J=3,0$, 11,3, 11,3 Гц, 2Н), 3,99-4,13 (м, 2Н), 6,54 (дд, $J=1,7$, 3,5 Гц, 1Н), 7,35 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,52 (дд, $J=0,7$, 1,7 Гц, 1Н), 7,81 (дд, $J=0,7$, 3,6 Гц, 1Н), 8,15 (дд, $J=2,2$, 8,2 Гц, 1Н), 9,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 10,13 (шс, 1Н). ESI MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.

Допоміжний приклад 20

40 N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-6-пропілпіридин-3-карбоксамід (сполука (IW))

стадія 1 Таким же самим чином як на стадії 1 Допоміжного прикладу 2, метил 6-(1-пропеніл)нікотинат (327 мг, 37 %) одержували як безбарвне прозоре масло з метил 6-хлорнікотинату (862 мг, 6,48 ммоль) і алілтрибутилолова (2,20 мл, 7,09 ммоль).

45 ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.ч.): 1,97 (дд, $J=1,7$, 6,8 Гц, 3Н), 3,95 (с, 3Н), 6,55 (дк, $J=1,7$, 15,7 Гц, 1Н), 6,92 (дк, $J=6,8$, 15,7 Гц, 1Н), 7,25-7,30 (м, 1Н), 8,19 (дд, $J=2,2$, 8,2 Гц, 1Н), 9,11 (дд, $J=0,5$, 2,2 Гц, 1Н).

стадія 2 Таким же самим чином як на стадії 2 Допоміжного прикладу 2, 6-(1-пропеніл)нікотинову кислоту (251 мг, 84 %) одержували як молочно-білі кристали з метил 6-(1-пропеніл)нікотинату (326 мг, 1,84 ммоль) одержаного вище.

50 ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , δ м.ч.): 1,91 (дд, $J=1,8$, 6,8 Гц, 3Н), 6,58 (дк, $J=1,8$, 15,5 Гц, 1Н), 6,91 (дк, $J=6,8$, 15,5 Гц, 1Н), 7,48 (дд, $J=0,5$, 8,3 Гц, 1Н), 8,15 (дд, $J=2,2$, 8,3 Гц, 1Н), 8,95 (дд, $J=0,5$, 2,2 Гц, 1Н), 13,24 (шс, 1Н). ESI MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 164.

стадія 3 Таким же самим чином як на стадії 3 Допоміжного прикладу 2, N-[4-(2-фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-6-(1-пропеніл)піридин-3-карбоксамід (125 мг, 33 %) одержували як білі кристали з 2-аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетону (257 мг, 0,908 ммоль) описаного в WO2005/063743 і 6-(1-пропеніл)нікотинової кислоти (251 мг, 1,26 ммоль) одержаної вище.

60 ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.ч.): 1,82-1,96 (м, 4Н), 2,01 (дд, $J=1,4$, 6,8 Гц, 3Н), 3,12-3,23 (м, 1Н), 3,52 (ддд, $J=3,0$, 11,2, 11,2 Гц, 2Н), 4,02-4,11 (м, 2Н), 6,54-6,62 (м, 2Н), 7,00 (дд, $J=6,8$, 15,5 Гц, 1Н), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,55 (дд, $J=0,8$, 1,6 Гц, 1Н), 7,82 (д, $J=3,6$ Гц, 1Н), 8,15 (дд, $J=2,4$, 8,3 Гц, 1Н), 9,08 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 10,00 (шс, 1Н). ESI MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.

стадія 4 Таким же самим чином як в Допоміжному прикладі 19, вказану в заголовку сполуку (IW) (96,0 мг, 76 %) одержували як білі кристали з N-[4-(2-фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-6-(1-пропеніл)піридин-3-карбоксаміду (125 мг, 0,296 ммоль) одержаного вище.

5 ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.ч.): 1,00 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,75-1,97 (м, 6H), 2,88 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,13-3,24 (м, 1H), 3,51 (ддд, $J=3,1, 11,4, 11,4$ Гц, 2H), 4,02-4,11 (м, 2H), 6,55 (дд, $J=1,8, 3,6$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,53-7,55 (м, 1H), 7,81 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,15 (дд, $J=2,5, 8,2$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 10,14 (с, 1H). ESI MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.

Допоміжний приклад 21

10 N-[4-(2-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-7,8-дигідро-5H-тіопірано[4,3-b]піридин-3-карбоксамід (сполука (IX))

стадія 1 Таким же самим чином як на стадії 1 Допоміжного прикладу 16, 2-оксо-1,5,7,8-тетрагідро-5H-тіопірано[4,3-b]піридин-3-карбонітрил (3,06 г, 37 %) одержували як блідо-жовту тверду речовину з тетрагідро-4H-тіопіран-4-ону (5,00 г, 43,0 ммоль).

15 ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.ч.): 2,93 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,11 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 7,67 (с, 1H), 13,4 (шс, 1H).

стадія 2 Таким же самим чином як на стадії 2 Допоміжного прикладу 16, 2-хлор-7,8-дигідро-5H-тіопірано[4,3-b]піридин-3-карбонітрил (1,75 г, 58 %) одержували з 2-оксо-1,5,7,8-тетрагідро-5H-тіопірано[4,3-b]піридин-3-карбонітрилу (2,78 г, 14,4 ммоль) одержаного вище.

20 ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.ч.): 3,01 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,27 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 7,71 (с, 1H).

стадія 3 Таким же самим чином як на стадії 3 Допоміжного прикладу 16, 7,8-дигідро-5H-тіопірано[4,3-b]піридин-3-карбонітрил (804 мг, 55 %) одержували з 2-хлор-7,8-дигідро-5H-тіопірано[4,3-b]піридин-3-карбонітрилу (1,75 г, 8,31 ммоль) одержаного вище.

25 ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.ч.): 3,04 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,30 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 7,68 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H).

стадія 4 Таким же самим чином як на стадії 1 Допоміжного прикладу 17, гідрохлорид 7,8-дигідро-5H-тіопірано[4,3-b]піридин-3-карбонової кислоти (901 мг, 78 %) одержували з 7,8-дигідро-5H-тіопірано[4,3-b]піридин-3-карбонітрилу (874 мг, 4,96 ммоль) одержаного вище.

30 ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , δ м.ч.): 3,01 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,24 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 8,27-8,36 (м, 1H), 8,92 (д, $J=1,8$ Гц, 1H). ESI MS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 194.

стадія 5 Таким же самим чином як на стадії 3 Допоміжного прикладу 2, сполуку (IX) (79,0 мг, 68 %) одержували як блідо-коричневі кристали з 2-аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетону (70,7 мг, 0,254 ммоль) описаного в WO2005/063743 і гідрохлориду 7,8-дигідро-5H-тіопірано[4,3-b]піридин-3-карбонової кислоти (90,9 мг, 0,392 ммоль) одержаної вище.

35 ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.ч.): 1,81-2,01 (м, 4H), 3,05 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,15-3,22 (м, 1H), 3,33 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,51 (ддд, $J=2,9, 11,4, 11,4$ Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 4,03-4,10 (м, 2H), 6,53 (дд, $J=1,8, 3,5$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=0,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=0,7, 3,5$ Гц, 1H), 7,94-7,96 (м, 1H), 8,95 (д, $J=2,2$ Гц, 1H). ESI MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.

40 Допоміжний приклад 22

5-Ацетил-N-[4-(2-фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-6-метилпіридин-3-карбоксамід (сполука (IY))

45 стадія 1 Таким же самим чином як на стадії 2 Допоміжного прикладу 2, 5-ацетил-6-метилпіридин-3-карбонову кислоту (462 мг, кількісно) одержували як жовту тверду речовину з етил 5-ацетил-6-метилпіридин-3-карбоксилату (561 мг, 2,71 ммоль), одержаного за способом описаним в Synthesis, vol. 5, p.400 (1986).

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , δ м.ч.): 2,63 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 8,54 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,01 (д, $J=2,0$ Гц, 1H).

50 стадія 2 2-Аміно-4-(2-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетон (71,2 мг, 0,256 ммоль) описаний в WO2005/063743 розчиняли в ДМФА (0,5 мл), додавали (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію гексафторфосфат (PyBOP) (262 мг, 0,510 ммоль), діізопропілетиламін (DIPEA) (150 мкл, 0,860 ммоль) і 5-ацетил-6-метилпіридин-3-карбонову кислоту (93,2 мг, 0,520 ммоль) одержану вище і суміш перемішували при 80°C протягом ночі. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, додавали воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=50:50) і ресуспендували з етанол-вода одержуючи сполуку (IY) (87,4 мг, 77 %) як блідо-жовту тверду речовину.

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.ч.): 1,81-2,01 (м, 4H), 2,67 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 3,13-3,23 (м, 1H), 3,51 (ddd, $J=2,9, 11,4, 11,4$ Гц, 2H), 4,03-4,10 (м, 2H), 6,56 (дд, $J=1,7, 3,5$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=0,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=0,6, 3,5$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,4$ Гц, 1H). ESI MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440.

5 Допоміжний приклад 23

5-Етил-N-[4-(3-фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]піридин-3-карбоксамід (сполука (IZ))

Таким же самим чином як на стадії 3 Допоміжного прикладу 2, сполуку (IZ) (177 мг, 79 %) одержували як білі кристали з 2-аміно-4-(3-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетону (151 мг, 0,541 ммоль) одержаного за способом описаним в WO2005/063743 і 5-етилнікотинової кислоти (249 мг, 1,64 ммоль).

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.ч.): 1,34 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,80-2,01 (м, 4H), 2,80 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,11-3,18 (м, 1H), 3,51 (ddd, $J=2,8, 11,4, 11,4$ Гц, 2H), 4,01-4,10 (м, 2H), 7,01 (дд, $J=0,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,45-7,48 (м, 1H), 8,10-8,13 (м, 1H), 8,63 (дд, $J=0,7, 1,5$ Гц, 1H), 8,71-8,76 (м, 1H), 9,02-9,05 (м, 1H). ESI MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.

15 Допоміжний приклад 24

N-[4-(3-Фурил)-5-(тетрагідропіран-4-карбоніл)тіазол-2-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-карбоксамід (сполука (IAA))

Таким же самим чином як на стадії 3 Допоміжного прикладу 2, одержували сполуку (IAA) (71,1 мг, 39 %) як білі кристали з 2-аміно-4-(3-фурил)тіазол-5-іл=тетрагідропіран-4-іл=кетону (120 мг, 0,432 ммоль) і гідрохлориду 6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-3-карбонової кислоти (172 мг, 0,870 ммоль).

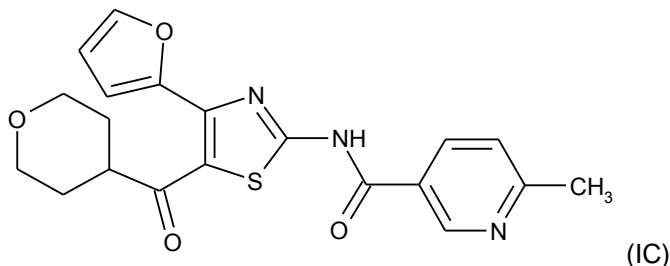
^1H ЯМР (CDCl_3 , δ м.ч.): 1,80-2,01 (м, 4H), 2,18-2,30 (м, 2H), 3,03-3,20 (м, 5H), 3,52 (ddd, $J=2,9, 11,3, 11,3$ Гц, 2H), 4,01-4,10 (м, 2H), 7,03 (дд, $J=0,6, 2,0$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=1,7, 1,7$ Гц, 1H), 8,08-8,10 (м, 1H), 8,68-8,70 (м, 1H), 8,95-8,97 (м, 1H). ESI MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.

25 Промислова придатність

Представлений винахід може бути використаний для лікування і/або профілактики розладу настрою, такого як депресивний розлад (наприклад, глибока депресія, дистимія, депресивнозалежний синдром або т.і.), симптом депресії внаслідок фізичного розладу, симптом депресії викликаний лікарським засобом або т.і...

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Похідна тіазолу формули (IC)



35

або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні і/або профілактиці розладу настрою.

2. Похідна тіазолу за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні і/або профілактиці депресивного розладу.

40 3. Похідна тіазолу за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні і/або профілактиці розладу настрою, що вибирають з глибокої депресії, дистимії, депресивнозалежного синдрому, симптому депресії внаслідок фізичного розладу і симптому депресії, викликаного лікарським засобом.

45 4. Похідна тіазолу за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні і/або профілактиці глибокої депресії.

5. Застосування похідної тіазолу за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення агента для лікування і/або профілактики розладу настрою.

6. Застосування за пунктом 5, де розладом настрою є депресивний розлад.

50 7. Застосування за пунктом 5, де розладом настрою є глибока депресія, дистимія, депресивнозалежний синдром, симптом депресії внаслідок фізичного розладу або симптом депресії, викликаного лікарським засобом.

8. Застосування за пунктом 5, де розладом настрою є глибока депресія.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601