



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79955** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**

**A61K 31/437** (2007.01)

**A61K 31/444** (2007.01)

**A61P 9/00**

**A61P 11/00**

**A61P 13/12** (2007.01)

**A61P 25/00**

**A61P 29/00**

**A61P 35/00**

**A61P 37/02** (2007.01)

**A61P 37/06** (2007.01)

**C07B 61/00**

**C07D 215/54** (2007.01)

**C07D 215/56** (2007.01)

**C07D 471/04** (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ТРИАЗОЛОХІНОЛІНУ ЯК ЛІГАНДИ РЕЦЕПТОРІВ АДЕНОЗИНУ

1

2

(21) 20040706067

(22) 17.12.2002

(24) 10.08.2007

(86) PCT/HU02/00143, 17.12.2002

(31) P 0105407

(32) 21.12.2001

(33) HU

(46) 10.08.2007, Бюл. № 12, 2007 р.

(72) Арані Петер, HU, Балаж Ласло, HU, Баторі Шандор, HU, Бенце Юдіт, HU, Боер Кінга, HU, Хайду Фелікс, HU, Капуі Зольтан, HU, Мікуш Ендре, HU, Сабо Тібор, HU, Т. Надь Лайош, HU, Тімарі Геза, HU, Урбан-Сабо Каталін, HU, Валс Ержебет, HU

(73) САНОФІ-АБЕНТИС, FR

(56) US5101028 A 31.03.1992

DD280109 A 27.06.1990

DD280110 A 27.06.1990

POTTS, K. T. ET AL: "1,2,4-Triazoles. XIII. Derivatives of the s-triazoloA1,5-aUpridine ring system" J. ORG. CHEM. (1966), 31(1)

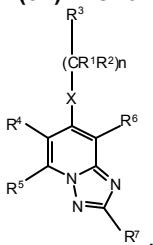
DATABASE CA AOnlineU CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BROWN, ROGER F. C. ET AL: "N-Alkylation and electrophilic substitution reactions of 2-methylpyrazoloA1,5-aUpridin-5-ol and related compounds" retrieved from STN Database accession no. 121:134019 XP002239505 & AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY (1994), 47(6)

DATABASE CA AOnlineU CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BROWN,

ROGER F. C. ET AL: "The pyrolytic rearrangement of 1-alkynoyl-3-methylpyrazoles: synthesis of pyrazoloA1,5-aUpridin-5-ols and related compounds" retrieved from STN Database accession no. 121:108613 XP002239506 & AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY (1994), 47(6)

DATABASE CA AOnlineU CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SELBY, THOMAS P. ET AL: "7-Phenyl-1,2,4-triazoloA1,5-aUprimidines and related heterocycles. A new family of bleaching herbicides" retrieved from STN Database accession no. 118:2390 XP002239507 & ACS SYMPOSIUM SERIES (1992), 504(SYNTH. CHEM. AGROCHEM. III)

(57) 1. Сполуки загальної формули (I)



(I)

де

R<sup>1</sup> означає атом водню або C<sub>1-4</sub> алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом;

R<sub>2</sub> означає атом водню або C<sub>1-4</sub> алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом;

R<sup>3</sup> означає атом водню або C<sub>1-4</sub> алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом або феніль-

(13) **C2**

(11) **79955**

(19) **UA**

ну групу, тієнільну групу або фурильну групу, що необов'язково заміщені однією або декількома  $C_{1-4}$  алкільними групами з лінійним або розгалуженим ланцюгом,  $C_{1-4}$  алкоксигрупами з лінійним або розгалуженим ланцюгом або атомами галогену, або означає 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить один, два або три атоми азоту, або 5-членне гетероароматичне кільце, що містить один атом азоту та один атом кисню або один атом азоту та один атом сірки, які необов'язково заміщені однією або декількома  $C_{1-4}$  алкільними групами з лінійним або розгалуженим ланцюгом або  $C_{1-4}$  алкоксигрупами з лінійним або розгалуженим ланцюгом, або атомами галогену;

$R^4$  і  $R^5$  утворюють разом 1,3-бутадієнільну групу, необов'язково заміщену метилендіоксигрупою або однією або

декількома  $C_{1-4}$  алкільними групами з лінійним або розгалуженим ланцюгом,  $C_{1-4}$  алкоксигрупами з лінійним або розгалуженим ланцюгом, гідроксильними групами, трифторметильними групами, ціаногрупами або атомами галогену;

$R^6$  означає атом водню або ціаногрупу, амінокарбонільну групу,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонільну групу або карбоксильну групу;

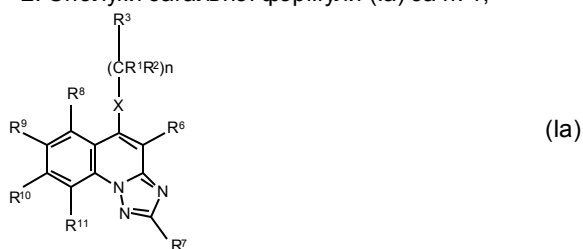
$R^7$  означає атом водню або  $C_{1-4}$  алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, або  $C_{1-4}$  алкіленову групу, необов'язково заміщену фенільною групою, або фенільну групу, бензильну групу, тієнільну групу або фурильну групу, необов'язково заміщену метилендіоксигрупою або однією або декількома  $C_{1-4}$  алкільними групами з лінійним або розгалуженим ланцюгом,  $C_{1-4}$  алкоксигрупами з лінійним або розгалуженим ланцюгом, гідроксильними групами, трифторметильними групами, ціаногрупами або атомами галогену, аміно, моно- або діалкіламіногрупами, або означає 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить один, два або три атоми азоту, або 5-членне гетероароматичне кільце, що містить один атом азоту та один атом кисню або один атом азоту та один атом сірки, які необов'язково заміщені однією або декількома  $C_{1-4}$  алкільними групами з лінійним або розгалуженим ланцюгом або  $C_{1-4}$  алкоксигрупами з лінійним або розгалуженим ланцюгом, або атомами галогену;

X означає  $-CH_2$ -групу,  $-NH$ -групу,  $-NR^{11}$ -групу або атом сірки, або атом кисню, або сульфогрупу, або сульфоксигрупу, де  $R^{11}$  означає лінійну або розгалужену  $C_{1-4}$ -алкільну групу або  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу;

n означає нуль, 1 або 2;

та їх солі, сольвати і оптично активні ізомери та їх солі і сольвати.

2. Сполуки загальної формули (Ia) за п. 1,



де

$R^1$  означає атом водню або  $C_{1-4}$  алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом;

$R_2$  означає атом водню або  $C_{1-4}$  алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом;

$R^3$  означає атом водню або  $C_{1-4}$  алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, або фенільну групу, тієнільну групу або фурильну групу, що необов'язково заміщені однією або декількома  $C_{1-4}$  алкільними групами з лінійним або розгалуженим ланцюгом або атомами галогену, або означає 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить один, два або три атоми азоту, або 5-членне гетероароматичне кільце, що містить один атом азоту та один атом кисню або один атом азоту та один атом сірки, які необов'язково заміщені однією або декількома  $C_{1-4}$  алкільними групами з лінійним або розгалуженим ланцюгом або  $C_{1-4}$  алкоксигрупами з лінійним або розгалуженим ланцюгом, або атомами галогену;

$R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  означають, незалежно один від одного, атом водню,  $C_{1-4}$  алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом,  $C_{1-4}$  алкоксигрупу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, гідроксигрупу або атом галогену, або

$R^8$  і  $R^{11}$  означають атом водню, а  $R^9$  і  $R^{10}$  утворюють разом метилендіоксигрупу,

$R^6$  означає атом водню або ціаногрупу, амінокарбонільну групу,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонільну групу або карбоксильну групу;

$R^7$  означає атом водню або  $C_{1-4}$  алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, або  $C_{1-4}$  алкіленову групу, необов'язково заміщену фенільною групою, або фенільну групу, бензильну групу, тієнільну групу або фурильну групу, необов'язково заміщену метилендіоксигрупою або однією або декількома  $C_{1-4}$  алкільними групами з лінійним або розгалуженим ланцюгом,  $C_{1-4}$  алкоксигрупами з лінійним або розгалуженим ланцюгом, гідроксигрупами, трифторметильними групами, ціаногрупами або атомами галогену, аміно, моно- або діалкіламіногрупами, або означає 5 або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить один, два або три атоми азоту, або 5-членне гетероароматичне кільце, що містить один атом азоту та один атом кисню або один атом азоту та один атом сірки, які необов'язково заміщені однією або декількома  $C_{1-4}$  алкільними групами з лінійним або розгалуженим ланцюгом, або  $C_{1-4}$  алкоксигрупами з лінійним або розгалуженим ланцюгом або атомами галогену;

X означає  $-CH_2$ -групу,  $-NH$ -групу,  $-NR^{12}$ -групу або атом сірки, або атом кисню, або сульфогрупу, або сульфоксигрупу, де  $R^{12}$  означає  $C_{1-4}$  алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом або  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу;

n означає нуль, 1 або 2, та їх солі, сольвати і оптично активні ізомери та їх солі і сольвати.

3. Сполуки загальної формули (Ia) за п. 2, де

$R^1$  означає атом водню або метильну групу;

$R^2$  означає атом водню або метильну групу;

$R^3$  означає фенільну групу, тієнільну групу або фурильну групу;

$R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  означають, незалежно один від одного, атом водню,  $C_{1-4}$  алкільну групу з лінійним

або розгалуженим ланцюгом, C<sub>1-4</sub> алкоксигрупу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, гідроксильну групу або атом галогену; або

R<sup>8</sup> і R<sup>11</sup> означають атом водню, і R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> утворюють разом метилendioксигрупу,

R<sup>6</sup> означає атом водню або ціаногрупу;

R<sup>7</sup> означає 4-метоксифенільну групу, 3-метилфенільну групу, 3-метоксифенільну групу, 3-тієнільну групу, 3-піридиліну групу, 3-гідроксифенільну або 3-фурильну групу;

X означає -NH-групу або атом кисню, і

n означає 1,

та їх солі і сольвати, оптично активні ізомери та їх солі і сольвати.

4. Сполуки за будь-яким з пп. 1-3, що наведені нижче:

2-(4-метоксифеніл)-9-бензиламіно-10-ціано-s-

триазоло[1,5-α]хінолін,

2-(2-фурил)-9-(2-фурилметиламіно)-10-ціано-s-

триазоло[1,5-α]хінолін,

2-(3,4-метилendioксифеніл)-9-(2-

фурилметиламіно)-10-ціано-s-триазоло[1,5-α]хінолін,

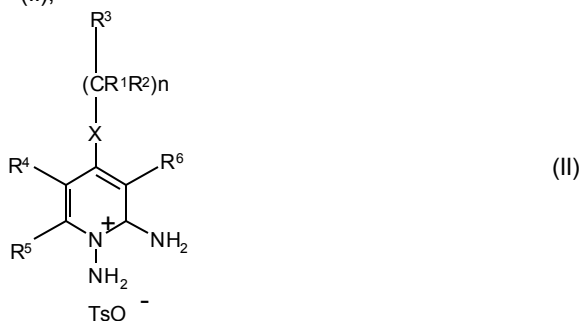
2-(3-піридил)-9-(2-тієнілметиламіно)-10-ціано-s-

триазоло[1,5-α]хінолін,

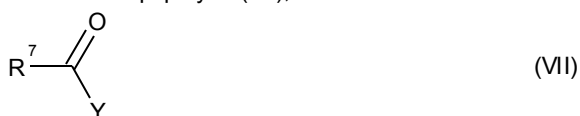
2-(3-гіроксифеніл)-9-(2-тієнілметиламіно)-10-ціано-

s-триазоло[1,5-α]хінолін, та їх солі, сольвати, оптично активні ізомери та їх солі і сольвати.

5. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I), її солей сольватів, оптично активних ізомерів та їх солей і сольватів, де в формулі R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, X та n мають такі ж самі значення, які зазначені в п. 1, який полягає в замиканні кільця 1,2-діамінопіридинієвої солі загальної формули (II),



де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X та n мають такі ж самі значення, які зазначені в п. 1, зі сполукою загальної формули (VI),



де R<sup>7</sup> є таким, як визначено в п. 1, і, при необхідності, перетворенні замісників сполуки загальної формули (I), одержаної таким чином, одного в одний відомими способами та/або перетворенні сполуки загальної формули (I), одержаної таким чином, в її солі або сольвати, або вивільненні її із її солей або сольватів та/або розділенні її на її оптично активні ізомерні форми, або перетворенні оптично активних форм в рацемічну форму.

6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що замикання кільця проводять в диметилформаміді в присутності триетиламіну у випадку сполук формули (VII), де Y означає атом водню.

7. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що замикання кільця проводять в піридині у випадку сполук формули (VII), де Y означає атом галогену.

8. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт одну або декілька сполук загальної формули (I), де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X і n мають такі ж самі значення, які зазначені в п. 1, або їх солі, сольвати або оптично активні ізомери та їх солі і сольвати, в суміші з одним або декількома екципієнтами, використовуваними в фармацевтичній промисловості.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, яка містить як активний інгредієнт одну або декілька сполук загальної формули (Ia), де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X і n мають такі ж самі значення, які зазначені в п. 2, або їх солі, сольвати або оптично активні ізомери та їх солі і сольвати, в суміші з одним або декількома екципієнтами, використовуваними в фармацевтичній промисловості.

10. Фармацевтична композиція за п. 9, яка містить як активний інгредієнт одну або декілька сполук за п. 4.

11. Застосування сполук загальної формули (I), де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X і n мають такі ж самі значення, які зазначені в п. 1, для лікування захворювань в перебігу яких відіграють роль A<sub>3</sub> рецептори.

12. Застосування сполук загальної формули (I), де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X і n мають такі ж самі значення, які зазначені в п. 1, за п. 11 як A<sub>3</sub> лігандів у випадку захворювань серця, нирок, органів дихання та центральної нервової системи, для інгібування захисту аденозину в ракових клітинах, які ростуть, запобігання деградуції тучних клітин, інгібування утворення цитокінів, зменшення інтраокулярного тиску, інгібування вивільнення TNF-α, інгібування міграції еозинофілів, нейтрофілів та інших клітин імунної системи, інгібування бронхоспазму та екстравазації плазми.

13. Застосування сполук загальної формули (I), де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X і n мають такі ж самі значення, які зазначені в п. 1, за п. 11 або 12 як антагоністів A<sub>3</sub> рецепторів у антизапальних, антиастматичних, антиішемічних, антидепресантних, антиаритмічних, ниркозахисних, антипухлинних, антипаркінсонічних та покращуючих когнітивні властивості фармацевтичних композицій та як активного інгредієнта в композиціях для лікування або профілактики міокардіальної реперфузії, хронічних обструктивних захворювань легень (COPD) та респіраторного дистрес-синдрому дорослих (ARDS), включаючи хронічні бронхіти, легенеvu емфізему або задишку, алергійних реакцій (наприклад, ринітів, реакцій, викликаних отруєнням плющем, кропивниці, склеродермії, артрити), інших аутоімунних захворювань, запальних захворювань кишечника, хвороби Едісона, хвороби Крона, псоріазу, ревматизму, гіпертензії, розладів неврологічної функції, глаукоми та діабетів.

14. Застосування сполук загальної формули (I), де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X і n мають такі ж самі

значення, які зазначені в п. 1, за будь-яким з пп. 11, 12 і 13 як антагоністів  $A_3$  рецепторів для лікування захворювань, таких як астма, COPD і ARDS, глаукоми, пухлин, алергійних та запальних захворювань.

Цей винахід стосується лігандів аденозинових  $A_3$  рецепторів загальної формули (I), переважно антагоністів, а також їх солей, сольватів та ізомерів, і фармацевтичних композицій, що їх містять; використання сполук загальної формули (I), а також їх солей, сольватів та ізомерів; та одержання сполук загальної формули (I), а також їх солей, сольватів та ізомерів; крім того, нових проміжних сполук загальних формул (II) та (III) та їх одержання.

Аденозин є добре відомим компонентом декількох ендогенних молекул (ATP, NAD<sup>+</sup>, нуклеїнові кислоти). Крім того, він грає важливу регуляторну дію в багатьох фізіологічних процесах. Вплив аденозину на серцеву діяльність був [описаний ще в 1929 (Drury та Szentgyorgyi, J Physiol 68: 213, 1929)]. Визначення збільшеної кількості фізіологічних функцій, опосередкованих аденозином, та відкриття нових підтипів аденозинових рецепторів надає можливість терапевтичного застосування специфічних лігандів [Poulse, S. A. та Quinn, R. J. Bioorganic and Medicinal Chemistry 6: 619, 1998].

На сьогоднішній день рецептори аденозину підрозділяються на три головні класи:  $A_1$ ,  $A_2$  та  $A_3$ . Підтип  $A_1$  є частково відповідальним за інгібування аденілатциклази шляхом приєднання до G<sub>i</sub>-мембранного протеїну, деякою мірою впливає на інші системи передачі вторинної інформації. Рецептори  $A_2$  підтипу можуть підрозділятися на два додаткових підтипи -  $A_{2a}$  та  $A_{2b}$ , які стимулюють активність аденілатциклази. Нещодавно було ідентифіковано послідовність аденозинових  $A_3$  рецепторів з бібліотеки cDNA яєчок щурів. Пізніше було доведено, що вона відповідає новому функціональному аденозиновому рецептору. Активація  $A_3$  рецепторів пов'язана також з декількома системами передачі вторинної інформації: наприклад, інгібуванням аденілатциклази та стимулюванням фосфоліпази C і D.

Було виявлено, що аденозинові рецептори знаходяться в певних органах та регулюють їх функції. Як  $A_1$ , так і  $A_{2a}$  рецептори грають важливу роль в центральній нервовій системі та серцево-судинній системі. В ЦНС аденозин інгібує вивільнення синаптичних трансмітерів, чий вплив опосередковується  $A_1$  рецепторами. В серці також  $A_1$  рецептори опосередковують негативні інотропний, хронотропний та дромотропний ефекти аденозину. Аденозинові  $A_{2a}$  рецептори, розташовані у відносно великій кількості в смугастому тілі, виявляють функціональну взаємодію з рецепторами допаміну в регулюванні синаптичної передачі сигналу. Аденозинові  $A_{2a}$  рецептори ендотеліальних клітин та клітин гладкої мускулатури є відповідальними за аденозин-індуковану вазодилатацію.

рювань, ішемії, гіпоксії, аритмії та хвороб нирок, як активного інгредієнта.

15. Сполуки загальної формули (II), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , X і n мають такі ж самі значення, які зазначені в п. 1.

На основі ідентифікації мРНК аденозинові  $A_{2b}$  рецептори широко розподіляються в різних тканинах. Їх можна ідентифікувати майже в кожному типі клітин, але їх експресія є найбільшою в кишечнику та сечовому міхурі. Цей підтип, можливо, має також важливу регуляторну функцію в регуляції судинного тонуусу та відіграє роль у функціонуванні тучних клітин.

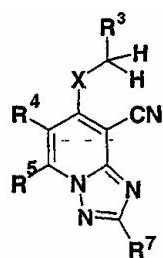
Всупереч  $A_1$  та  $A_{2a}$  рецепторам, розподілення яких в тканинах визначалось за рівнем білка, присутність  $A_{2b}$  та  $A_3$  рецепторів визначалась на основі їх мДНК рівня. Рівні експресії аденозинових  $A_3$  рецепторів є скоріше низькими у порівнянні з іншими підтипами і сильно залежать від виду. Аденозинові  $A_3$  рецептори експресуються, головним чином, у центральній нервовій системі, яєчках, імунній системі і вважається, що вони повинні включатися в модуляцію вивільнення медіатора з тучних клітин в безпосередній реакції гіперчутливості.

Опубліковані на даний час  $A_3$  антагоністи належать до груп флавоноїдів, похідних 1,4-дигідропіридину, триазолохіназолінів, тіазолонафтиридинів та тіазолопіримідинів. Даний винахід стосується нового типу ефективних  $A_3$  антагоністів, які мають структуру триазолохіноліну.

Для терапевтичного використання є важливим забезпечення того, щоб молекула не зв'язувалась або зв'язувалась лише у випадках дуже високих концентрацій з  $A_1$ ,  $A_{2a}$  та  $A_{2b}$  підтипами рецепторів аденозину. Даний винахід стосується сполук загальної формули (I), а також їх солей, сольватів та ізомерів, які мають значну селективність до  $A_3$  рецепторів аденозину.

Нашою задачею було отримати  $A_3$  ліганди, перш за все, з імідазохіноліновою структурою і серед них, переважно, антагоністи, які мають сильну антагоністичну дію та проявляють високу селективність до  $A_3$  рецепторів, тобто, вони інгібують  $A_3$  рецептори в значно нижчій концентрації, ніж вони інгібують  $A_1$ ,  $A_{2a}$  та  $A_{2b}$  рецептори. Подальшими цілями було отримати дані по стабільності, біодоступності, терапевтичному індексу та токсичності, які роблять можливим перетворення нових сполук в лікарські речовини та, завдяки їх сприятливому ентеральному поглинанню, сполуки можуть застосовуватися орально.

Нами було виявлено, що сполуки загальної формули (I)



в якій

$R^1$  означає атом водню або  $C_{1-4}$ алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом;

$R_2$  означає атом водню або  $C_{1-4}$ алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом;

$R^3$  означає атом водню або  $C_{1-4}$ алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом або фенільну групу, тієнільну групу або фурильну групу, що необов'язково заміщені однією або декількома  $C_{1-4}$ алкільними групами з лінійним або розгалуженим ланцюгом,  $C_{1-4}$ алкоксигрупами з лінійним або розгалуженим ланцюгом або атомами галогену, або означає 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить один, два або три атоми азоту, або 5-членне гетероароматичне кільце, що містить один атом азоту та один атом кисню або один атом азоту та один атом сірки, які необов'язково заміщені однією або декількома  $C_{1-4}$ алкільними групами з лінійним або розгалуженим ланцюгом або  $C_{1-4}$ алкоксигрупами з лінійним або розгалуженим ланцюгом або атомами галогену;

$R^4$  і  $R^5$  утворюють разом 1,3-бутадієнільну групу, необов'язково заміщену метилендіоксигрупою або однією або декількома  $C_{1-4}$ алкільними групами з лінійним або розгалуженим ланцюгом,  $C_{1-4}$ алкоксигрупами з лінійним або розгалуженим ланцюгом, гідроксильними групами, трифторметильними групами, ціаногрупами або атомами галогену;

$R^6$  означає атом водню або ціаногрупу, амінокарбонільну групу,  $C_{1-4}$ алкоксикарбонільну групу або карбоксильну групу;

$R^7$  означає атом водню або  $C_{1-4}$ алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, або  $C_{1-4}$ алкіленову групу, необов'язково заміщену фенільною групою, або фенільну групу, бензильну групу, тієнільну групу або фурильну групу, необов'язково заміщену метилендіоксигрупою або однією або декількома  $C_{1-4}$ алкільними групами з лінійним або розгалуженим ланцюгом,  $C_{1-4}$ алкоксигрупами з лінійним або розгалуженим ланцюгом, гідроксильними групами, трифторметильними групами, ціаногрупами або атомами галогену, аміно, моно- або діалкіламіногрупами, або означає 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить один, два або три атоми азоту, або 5-членне гетероароматичне кільце, що містить один атом азоту та один атом кисню або один атом азоту та один атом сірки, які необов'язково заміщені однією або декількома  $C_{1-4}$ алкільними групами з лінійним або розгалуженим ланцюгом або  $C_{1-4}$ алкоксигрупами з лінійним або розгалуженим ланцюгом або атомами галогену;

X означає  $-CH_2$ -групу,  $-NH$ -групу,  $-NR^{11}$ -групу, або атом сірки або атом кисню, або сульфогрупу або сульфогрупу, де  $R^{11}$  означає лінійну або

розгалужену  $C_{1-4}$ алкільну групу або  $C_3$ -циклоалкільну групу;

n означає нуль, 1 або 2;

та їх солі, сольвати, та їх оптично активні ізомери, солі та сольвати, що задовольняють вище наведеним критеріям.

Конкретними значеннями перерахованих вище замісників є наступні:

Під лінійною або розгалуженою  $C_{1-4}$ алкільною групою ми розуміємо метильну, етильну, пропільну, ізопропільну, бутильну, ізобутильну, вторбутильну, трет-бутильну, переважно етильну або метильну групу.

Під лінійною або розгалуженою  $C_{1-4}$ алкоксигрупою ми розуміємо метокси-, етокси-, пропокси-, ізопропокси-, бутокси-, ізобутокси-, втор-бутокси-, трет-бутокси-, переважно етокси- або метоксигрупу.

Гетероароматичне кільце, що містить один, два або три атоми азоту, означає пірольне, імідазольне, піразольне, 1,2,3-триазольне, 1,2,4-триазольне, піридинове, піримідинове, піридазинове, піразинове та 1,3,4-триазинове кільце. Кільце необов'язково заміщене  $C_{1-4}$ алкільною групою.

Гетероароматичне кільце, що містить один атом азоту та один атом кисню або атом сірки, означає оксазольне, ізоксазольне, тіазольне, ізотіазольне кільце. Кільце необов'язково заміщене  $C_{1-4}$ алкільною групою.

Солі сполук загальної формули (I) означають солі, отримані з неорганічними та органічними кислотами та основами. Перевага надається солям, отриманим з фармацевтично прийнятними кислотами, наприклад, хлороводневою кислотою, сірчаною кислотою, етансульфоновою кислотою, винною кислотою, бурштиною кислотою, фумаровою кислотою, яблучною кислотою, лимонною кислотою.

Під сольватами розуміють сольвати, одержані з різними розчинниками, такими як, наприклад, вода або етанол.

Сполуки загальної формули (I) проявляють геометричну та оптичну ізомерію, тому винахід також стосується сумішей геометричних ізомерів, рацемічних або оптично активних геометричних ізомерів, а також їх солей та сольватів.

Переважною групою сполук загальної формули (I) є група, утворена сполуками загальної формули (IA), в якій

$R^1$  означає атом водню або метильну групу;

$R^2$  означає атом водню або метильну групу;

$R^3$  означає фенільну групу, тієнільну групу або фурильну групу;

$R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  означають, незалежно один від іншого, атом водню,  $C_{1-4}$ алкільну групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом,  $C_{1-4}$ алкоксигрупу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, гідроксильну групу або атом галогену; або

$R^8$  і  $R^{11}$  означають атом водню, і  $R^9$  та  $R^{10}$  утворюють разом метилендіоксигрупу,

$R^6$  означає атом водню або ціаногрупу;

$R^7$  означає 4-метоксифенільну групу, 3-метилфенільну групу, 3-метоксифенільну групу, 3-тієнільну групу, 3-піридинільну групу, 3-гідроксифенільну або 3-фурильну групу;

Х означає -NH-групу або атом кисню, і  
п означає 1

та їх солі, сольвати, оптично активні ізомери та їх солі і сольвати.

Особлива перевага надається наступним сполукам, що відповідають вищезазначеним критеріям:

2-(4-Метоксифеніл)-9-бензиламіно-10-ціано-*s*-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін,

2-(2-Фурил)-9-(2-фурилметиламіно)-10-ціано-*s*-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін,

2-(3,4-Метилендіоксифеніл)-9-(2-фурилметиламіно)-10-ціано-*s*-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін,

2-(3-Піридил)-9-(2-тієнілметиламіно)-10-ціано-*s*-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін,

2-(3-Гідроксифеніл)-9-(2-тієнілметиламіно)-10-ціано-*s*-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін,

та їх солі, сольвати, оптично активні ізомери та їх солі і сольвати.

Згідно з іншими аспектами даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять як активні компоненти сполуки загальної формули (I) або їх ізомери солі та сольвати, які є переважно оральними композиціями, але інгальаторні, парентеральні та трансдермальні композиції є також об'єктами винаходу. Зазначені вище фармацевтичні композиції можуть бути твердими або рідкими, такими як таблетки, пілюлі, капсули, пластирі, розчини, суспензії або емульсії. Серед фармацевтичних форм перевага надається твердим композиціям, перш за все, таблеткам та капсулам.

Зазначені вище фармацевтичні композиції готують з використанням звичайних фармацевтичних експіцієнтів і стандартних методик.

Сполуки загальної формули (I) можуть використовуватися для лікування патологій, в перебігу яких відіграють роль  $A_3$  рецептори.

Сполуки даного винаходу, що мають селективну активність по відношенню до  $A_3$  рецепторів, можуть використовуватися в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні порушення діяльності серця, нирок, дихальної системи, центральної нервової системи. Вони інгібують захисний вплив аденозину в пухлинних клітинах, які ростуть, попереджують дегрануляцію тучних клітин, інгібують утворення цитокінів, зменшують інтраокулярний тиск, інгібують вивільнення TNF- $\alpha$ , інгібують міграцію еозинофілів, нейтрофілів та інших імунних клітин, інгібують бронхоспазми та екстравазацію плазми.

Засновуючись на цих ефектах, антагоністи аденозинових  $A_3$  рецепторів даного винаходу можуть бути терапевтично придатними як антизапальні, антиастматичні, антиішемічні, антидепресантні, антиаритмічні, ниркозахисні, антипухлинні, антипаркінсонічні та покращуючі когнітивні властивості лікарські засоби. Вони також можуть використовуватися в лікуванні або профілактиці порушень міокардіальної реперфузії, хронічних обструктивних захворювань легень (COPD) та респіраторного дистрес-синдрому дорослих (ARDS), включаючи хронічні бронхіти, легенеvu емфізему або задишку, алергійні реакції (наприклад, риніти, реакція, викликана отруєнням плющем, кропивни-

ця, склеродермія, артрит), інші аутоімунні захворювання, запальні захворювання кишечника, хвороба Едісона, хвороба Крона, псоріаз, ревматизм, гіпертензія, розлади неврологічної функції, глаукома та діабет [K. N. Klotz, Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. 362: 382, 2000; P.G.Baraldi es P.A.Borea, TIPS 21: 456,2000].

Сполуки даного винаходу можуть переважно використовуватися для лікування захворювань, таких як астма, COPD та ARDS, глаукома, новоутворення, алергійні та запальні захворювання, ішемія, гіпоксія, аритмія та захворювання нирок.

Згідно з іншими аспектами даний винахід стосується застосування сполук загальної формули (I) для лікування вищезгаданих патологій. Приблизна денна доза складає 0,1-1000мг активного інгредієнта в залежності від виду захворювання і серйозності стану та статі, ваги пацієнта і т.д.

Подальшим об'єктом винаходу є одержання сполук загальної формули (I) та проміжних сполук загальних формул (II), (III) і (IV).

Проміжні сполуки загальних формул (II) є новими. Замісники в загальних формулах (II), (III) і (IV) мають значення, наведені вище.

В способі відповідно до запропонованого винаходу 1,2-діаміноазинієву сіль загальної формули (I) піддають взаємодії зі сполукою загальної формули (VII), в якій  $R^7$  і є таким, як визначено вище, а Y означає атом водню, атом галогену або  $C_{1-4}$  алкоксигрупу, переважно з придатним галогенангідридом або естером [D.W.Robertson, J.Med. Chem., 28, 717, (1985)], і сполуку загальної формули (I), отриману таким чином, при необхідності, перетворюють в її сіль, сольват, або виділяють із її солі, сольвату та розділяють на її геометричні або оптичні ізомери.

Замкнення кільця може бути здійснене в присутності триетиламіну в диметилформаміді або в присутності інших сполук, відомих як каталізатори замкнення кільця подібного типу.

Замкнення кільця може бути здійснене в межах широкого температурного інтервалу, переважно в межах між 20°C і 150°C.

Замісники сполук загальної формули (I) можуть бути перетворені один в інший за відомими методами.

Сполуки загальної формули (II), в яких значення  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , X та n є такими, як визначено вище, можуть бути отримані декількома відомими способами, в тому числі способом, що демонструється на Схемі 1, шляхом N-амінування сполук формули (III), використовуючи методики N-амінування, відомі з органічної хімії [E.E. Glover, R.T.Rowbottom, J.Chem. Soc. Perkin. Trans I., 376, (1976), G.Timari, Gy. Hajos, S.Batori та A.Messmer, Chem. Ber., 125, 929 (1992)]. Як N-амінувальний агент переважно застосовують О-тозилгідроксиламін, але можуть також використовуватися й інші речовини, відомі в способах N-амінування.

Сполуки загальної формули (III), в яких значення  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , X та n є такими, як визначено вище, можуть бути отримані із сполук формули (IV), використовуючи по суті відомі способи

[Nan Zhang, Bioorg. and Med. Chem. Lett., 10, 2825, (2000)].

Сполуки загальної формули (IV), в яких значення  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  є такими, як визначено вище, можуть бути одержані із сполук формули (V), використовуючи по суті відомі способи [D.L. Leysen, J. Heterocyclic Chem., 24, 1611, (1987)].

Сполуки загальної формули (V), в яких значення  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  є такими, як визначено вище, можуть бути одержані з використанням по суті відомих способів [Pfizer (Inc), патент США №4 175 193].

Сполуки винаходу загальних формул (I), (II), (III) та (IV), їх одержання та біологічна активність демонструються в наступних прикладах, без обмеження об'єму формули винаходу цими прикладами.

Фіг.1 зображує сполуки формули (I),  
Фіг.2 зображує сполуки формули (Ia),  
Фіг.3 зображує сполуки формули (II),  
Фіг.4 зображує сполуки формули (III),  
Фіг.5 зображує сполуки формули (IV),  
Фіг.6 зображує сполуки формули (V),  
Фіг.7 зображує сполуки формули (VI),  
Фіг.8 зображує сполуки формули (VII).

Приклади

Приклад 1 2-(4-МетоксиФеніл)-9-бензиламіно-10-ціано-8-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін

В загальній формулі (I)  $R^1$  та  $R^2$  означають атом водню,  $R^3$  означає фенільну групу,  $R^4$  та  $R^5$  утворюють разом 1,3-бутадієнільну групу,  $R^6$  означає ціаногрупу,  $R^7$  означає 4-метоксифенільну групу, X означає -NH групу, n дорівнює 1.

а.) 2-Аміно-3-ціано-4-хлорхінолін:

Суміш 10г 2-аміно-3-ціано-4-гідроксхіноліну та 15мл фосфорилхлориду нагрівають при перемішуванні при 110°C. Реакційну суміш охолоджують, виливають в 100мл льодяної води і нейтралізують 60мл 10% розчину гідроксиду натрію. Одержаний жовтий осад відфільтровують, промивають 50мл води. Після висушування одержують 7.5г вказаної в заголовку сполуки. Т.пл.: 210°C.

ЯМР,  $\delta_n$  (400МГц, DMSO- $d_6$ ): 7,21млн.ч. (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,35-7,40млн.ч. (дд, 1H, 6-H), 7,53-7,57млн.ч. (д, 1H, 5-H), 7,70-7,75млн.ч. (дд, 1H, 7-H), 7,93-7,98млн.ч. (д, 1H, 8-H).

б.) 2-Аміно-3-ціано-4-бензиламінохінолін

5г 2-Аміно-3-ціано-4-хлорхінолін та 11мл бензиламіну нагрівають при перемішуванні при температурі 130°C. Реакційну суміш виливають в 50мл води, одержаний осад відфільтровують, промивають 50мл води. Осад блідо-жовтого кольору перекристалізують з диметилформаміду з одержанням 5,2г вказаної у заголовку сполуки. Т.пл.: 206°C.

ЯМР,  $\delta_n$  (400МГц, DMSO- $d_6$ ): 5,02-5,03млн.ч. (д, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 6,22млн.ч. (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,14-7,16млн.ч. (дд, 1H, 6-H), 7,24-7,26млн.ч. (дд, 1H, 5-H), 7,30млн.ч. (с, 5H, Ph), 7,50-7,52млн.ч. (дд, 1H, 7-H), 8,16-8,19млн.ч. (д, 1H, 8-H), 8,30-8,33млн.ч. (т, 1H, NH).

с.) 1,2-Діаміно-3-ціано-4-бензиламінохінолінію тозилат

До розчину 2,0г 2-аміно-3-ціано-4-бензиламінохіноліну в 30мл диметилформаміду

краплями додають 1,78г О-тозилгідроксиламіну в 20мл дихлорметану при 20°C в межах 15 хвилин. Реакційну суміш перемішують протягом 5 годин, потім осад відфільтровують. Одержану білу кристалічну речовину перекристалізують з ацетонітрилу з одержанням 3,1г вказаної у заголовку сполуки, т.пл.: 207°C.

д.) 2-(4-Метоксифеніл)-9-бензиламіно-10-ціано-8-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін

До суміші 2,0г тозилату 1,2-діаміно-3-ціано-4-бензиламінохінолінію та 15мл піридину додають 2г хлорангідриду анісової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 8 годин при 100°C. Суміш виливають в 50мл води, осаджені кристали відфільтровують і перекристалізують з ацетонітрилу з одержанням 1,1г вказаної у заголовку сполуки. Т.пл.: 237°C.

ЯМР,  $\delta_n$  (400МГц, DMSO- $d_6$ ): 8,78млн.ч. (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,10 (д, 2H), 7,98 (т, 1H), 7,39 (м, 5H), 7,07 (д, 2H), 5,14 (д, 2H), 3,82 (с, 3H).

Приклад 2

2-(2-Фурил)-9-(2-фурилметиламіно)-10-ціано-8-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін

В загальній формулі (I)  $R^1$  та  $R^2$  означають атом водню,  $R^3$  означає 2-фурильну групу,  $R^4$  та  $R^5$  утворюють разом 1,3-бутадієнільну групу,  $R^6$  означає ціаногрупу,  $R^7$  означає 2-фурильну групу, X означає -NH-групу, n означає 1.

а.) 2-Аміно-3-ціано-4-(2-фурилметиламіно)хінолін

5г 2-Аміно-3-ціано-4-хлорхіноліну та 1мл фурилметиламіну (фурфуриламін) нагрівають при перемішуванні при 130°C. Реакційну суміш виливають в 50мл води, одержаний осад відфільтровують, промивають 50мл води. Осад блідо-жовтого кольору перекристалізують з 20мл етанолу з одержанням 4,8г вказаної у заголовку сполуки. Т.пл.: 208°C.

б.) 1,2-Діаміно-3-ціано-4-(2-фурилметиламіно)хінолінію тозилат

До розчину 2,0г 2-аміно-3-ціано-4-(2-фурилметиламіно)хіноліну в 30мл диметилформаміду краплями додають 1,78г О-тозилгідроксиламіну в 20мл дихлорметану при 20°C в межах 15 хвилин. Реакційну суміш перемішують протягом 5 годин, потім осаджену білу кристалічну речовину відфільтровують і перекристалізують з ацетонітрилу з одержанням 2,1г вказаної у заголовку сполуки, т.пл.: 211°C.

с.) 2-(2-Фурил)-9-(2-фурилметиламіно)-10-ціано-8-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін

До суміші 2,0г тозилату 1,2-діаміно-3-ціано-4-(2-фурилметиламіно)хінолінію та 15мл піридину додають 2г хлорангідриду фуран-2-карбонової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 8 годин при температурі 100°C. Суміш виливають в 50мл води, осаджені кристали відфільтровують і перекристалізують з ацетонітрилу з одержанням 1,1г вказаної у заголовку сполуки. Т.пл.: 203°C.

ЯМР,  $\delta_n$  (400МГц, DMSO- $d_6$ ): 8,74млн.ч. (т, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,90 (м, 3H), 7,63 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 6,68 (м, 1H), 6,44 (м, 2H), 5,11 (д, 2H).

Приклад 3

2-(3,4-Метилendioксифеніл)-9-(2-фурилметиламіно)-10-ціано-*s*-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін

В загальній формулі (I)  $R^1$  та  $R^2$  означають атом водню,  $R^3$  означає фурильну групу,  $R^4$  та  $R^5$  утворюють разом 1,3-бутадієнільну групу,  $R^6$  означає ціаногрупу,  $R^7$  означає 3,4-метилendioксифенільну групу, X означає -NH-групу, n означає 1.

а.) 2-(3,4-Метилendioксифеніл)-9-(2-фурилметиламіно)-10-ціано-*s*-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін

До суміші 2,0г тозилату 1,2-діаміно-3-ціано-4-(2-фурилметиламіно)хінолінію та 15мл піридину додають 2г хлорангідриду 3,4-метилendioксифенільної кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 8 годин при температурі 100°C. Суміш виливають у 50мл води, осаджені кристали відфільтровують і перекристалізують з ацетонітрилу з одержанням 1,4г вказаної у заголовку сполуки. Т.пл.: 185°C.

ЯМР,  $\delta_H$  (400МГц, DMSO- $d_6$ ): 8,55млн.ч. (м, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,93 (т, 1H), 7,57-7,70 (м, 3H), 7,05 (д, 1H), 6,44 (м, 2H), 6,11 (с, 2H), 5,08 (д, 2H).

Приклад 4

2-(3-Піридил)-9-(2-тієнілметиламіно)-10-ціано-*s*-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін

В загальній формулі (I)  $R^1$  та  $R^2$  означають атом водню,  $R^3$  означає 2-тієнільну групу,  $R^4$  та  $R^5$  утворюють разом 1,3-бутадієнільну групу,  $R^6$  означає ціаногрупу,  $R^7$  означає 3-піридилну групу, X означає -NH-групу, n означає 1.

а.) 2-Аміно-3-ціано-4-(2-тієнілметиламіно)хінолін

5г 2-Аміно-3-ціано-4-хлорхіноліну та 11мл тієнілметиламіну нагрівають при перемішуванні при 130°C. Реакційну суміш виливають у 50мл води, одержаний осад відфільтровують, промивають 50мл води. Біло-жовтий осад перекристалізують з 25мл етанолу з одержанням 5,2г вказаної у заголовку сполуки. Т.пл.: 208°C.

б.) Тозилат 1,2-діаміно-3-ціано-4-(2-тієнілметиламіно)хінолінію

До розчину 2,0г 2-аміно-3-ціано-4-(2-тієнілметиламіно)хіноліну в 30мл диметилформаміду краплями додають 1,78г О-тозилгідроксиламіну в 20мл дихлорметану при 20°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішують протягом 5 годин, потім осаджену кристалічну речовину білого кольору відфільтровують і перекристалізують з ацетонітрилу з одержанням 2,1г вказаної у заголовку сполуки, т.пл.: 198°C.

с.) 2-(3-Піридил)-9-(2-тієнілметиламіно)-10-ціано-*s*-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін

До суміші 2,0г тозилату 1,2-діаміно-3-ціано-4-(2-тієнілметиламіно)хінолінію та 20мл диметилформаміду додають 4мл триетиламіну та 4г піридин-3-карбоксальдегіду. Реакційну суміш перемішують протягом 8 годин при температурі 100°C. Суміш виливають у 50мл води, осаджені кристали відфільтровують і перекристалізують з ацетонітрилу з одержанням 0,8г вказаної у заголовку сполуки. Т.пл.: 249°C.

ЯМР,  $\delta_H$  (400МГц, DMSO- $d_6$ ): 9,25млн.ч. (с, 1H), 8,71 (м, 2H), 8,35 (м, 3H), 7,86 (м, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,17 (м, 1H), 6,98 (м, 1H), 5,25 (д, 2H).

Приклад 5 2-(3-Гідроксифеніл)-9-(2-тієнілметиламіно)-10-ціано-*s*-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін

В загальній формулі (I)  $R^1$  та  $R^2$  означають атом водню,  $R^3$  означає 2-тієнільну групу,  $R^4$  та  $R^5$  утворюють разом 1,3-бутадієнільну групу,  $R^6$  означає ціаногрупу,  $R^7$  означає 3-гідроксифенільну групу, X означає -NH-групу, n означає 1.

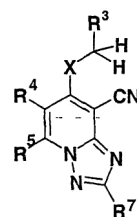
а.) 2-(3-Гідроксифеніл)-9-(2-тієнілметиламіно)-10-ціано-*s*-триазоло[1,5- $\alpha$ ]хінолін

До суміші 2,0г тозилату 1,2-діаміно-3-ціано-4-(2-тієнілметиламіно)хінолінію та 20мл диметилформаміду додають 4мл триетиламіну та 4г 3-гідроксифенільного альдегіду. Реакційну суміш перемішують протягом 8 годин при температурі 100°C. Суміш виливають в 50мл води, осаджені кристали відфільтровують і перекристалізують з ацетонітрилу з одержанням 0,9г вказаної у заголовку сполуки. Т.пл.: 248°C.

ЯМР,  $\delta_H$  (400МГц, DMSO- $d_6$ ): 9,66млн.ч. (с, 1H), 8,81 (м, 1H), 8,52 (м, 1H), 8,35 (м, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,62 (м, 3H), 7,44 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 5,29 (д, 2H).

Структура та фізичні властивості інших сполук загальної формули (I), одержаних за методикою, описаною в Прикладі 1, наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1



(I)

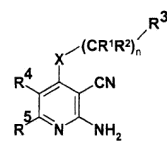
№	X	$R^3$	$R^4$ $R^5$	$R^7$	Тпл. [°C]
6.	NH				160
7.	NH				231
8.	NH				179
9.	NH				250
10.	NH				219



11.	NH				220
12.	NH				250
13.	NH				158
14.	NH				195
15.	NH				298
16.	NH				239
17.	NH				216
18.	NH				217
19.	NH				260
20.	NH				254
21.	O				232
22.	S				207
23.	S=O				248
24.	SO <sub>2</sub>				301
25.	S				160

тодікою, описаною в Прикладі 1, наведені в Таблиці (II)

Таблиця II



(III)

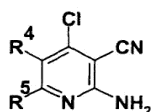
No.:	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	n	Мр: [°C]
26.	H	H				NH	1	192
27.	H	H				NH	1	202
28.	H	H				NH	1	250
29.	H	H				NH	1	167
30.	H					NH	1	183
31.	H					NH	1	182
32.	H	H				NH	2	172
33.	H	H				NH	2	143
34.	H					NH	2	129
35.	H					NH	2	136
36.	H	H				N-Me	1	212
37.	H	H				S	1	168

Структура та фізичні властивості проміжних сполук загальної формули (III), одержаних за ме-

38.	H	H			O	1	213
39.	H	H			NH	1	234
40.	H	H			NH	1	221
41.	H	H			NH	1	198
42.	H	H			NH	1	201
43.					NH	0	214

Структура та фізичні властивості проміжних сполук загальної формули (IV), одержаних за методикою, описаною в Прикладі 1, наведені в Таблиці (III)

Таблиця III



No:	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Мр [°C]
44.			360
45.			250
46.			278
47.			283
48.			360
49.			234

50.		246
51.		267
52.		293

## Приклад 53.

Відомими способами, використовуваними в фармацевтичній промисловості, були зроблені таблетки з наступної композиції

Активний інгредієнт	25мг
Лактоза	50мг
Авісел	21мг
Кросповідон	3мг
Стеарат магнію	1мг

Біологія

Методики

Зв'язування аденозинових A<sub>3</sub> рецепторів людини

Одержання мембранної суспензії: збирають CHO клітини, що експресують hA<sub>3</sub> рецептори, промиваючи тричі крижаним PBS, центрифугують при 1000×g 10 хвилин, гомогенізують протягом 15сек. В буфері (50мМ Тріс, рН7,4), центрифугують при 43000×g 10 хвилин (Sigma 3K30), суспендують мембранний препарат в буфері, згаданому вище, зберігають аліквоти при -80°C.

Протокол зв'язування: інкубують CHO-hA<sub>3</sub> мембранний препарат (містить 2мкг білка) в інкубаційному буфері (50мМ Тріс, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ EDTA, 3Од./мл аденозину деамінази, рН8,0), в присутності 0,5нМ [<sup>125</sup>I]AB-МЕСА (п-амінобензилметилкарбоксамідо аденозин) (100,000імп./хвил.) та 100мкМ R-PIA (N<sup>6</sup>-[L-2-фенілізопропіл]аденозин) для визначення неспецифічного зв'язування або досліджуваної сполуки в загальному об'ємі 50мкл протягом 1 години при кімнатній температурі. Фільтрують через фільтри із скляних волокон Whatman GF/B (попередньо занурені на 3 години в 0,5% поліетиленімін), промивають 4×1мл крижаного 50мМ Тріс, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ EDTA (рН8,0) на 96-луноковий Brandel Cell планшет. Визначення активності: в гамалічильнику (1470 Wizard, Wallac). Інгибування [%]=100-((активність в присутності досліджуваної сполуки - неспецифічна активність)/(загальна активність - неспецифічна активність))·100.

Зв'язування аденозинових A<sub>1</sub> рецепторів людини

Одержання мембранної суспензії: збирають CHO клітини, що експресують hA<sub>1</sub> рецептори, промиваючи тричі крижаним PBS, центрифугують при

1000×g 10 хвилин, гомогенізують протягом 15сек. В буфері (50мМ Tris, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ EDTA, pH8,0), центрифугують при 43000×g 10 хвилин (Sigma 3K30), суспендують мембранний препарат в буфері, згаданому вище, зберігають аліквоти при -80°C.

Протокол зв'язування: інкубують CHO-hA<sub>1</sub> мембранний препарат (містить 50мкг білка) в інкубаційному буфері (50мМ Tris, 3Од./мл аденозину деамінази, pH7,4), 10нМ [<sup>3</sup>H]CCPA (2-хлор-NM<sup>6</sup>-циклопентиладенозин) (80.000розкл./хвил.) і 10мкМ R-PIA (N<sup>6</sup>-[L-2-фенілізопропіл] аденозину) для визначення неспецифічного зв'язування або досліджуваної сполуки в загальному об'ємі 100мкл протягом 3 годин при кімнатній температурі. Фільтрують через фільтри із скляних волокон Whatman GF/B (попередньо занурені на 3 години в 0,5% поліетиленімін), промивають 4×1мл крижаного буфера 50мМ Tris (pH7,4) на 96-лунковий Brandel Cell планшет. Визначення активності: в 96-лунковому планшеті в присутності HiSafe-3 коктейлю в бета-лічильнику (1450 Microbeta, Wallac). Інгібування [%]= 100-((активність в присутності досліджуваної сполуки - неспецифічна активність)/(загальна активність - неспецифічна активність))·100.

Зв'язування аденозинових A<sub>2a</sub> рецепторів людини

Протокол зв'язування: інкубують 7мкг мембран (аденозинових A<sub>2a</sub> рецепторів людини, заражених HEK-293 клітинами, джерело: Receptor Biology, Inc.), буфер (50мМ Tris-HCl, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ EDTA, 2Од./мл аденозіндіамінази, pH7,4), 20нМ [<sup>3</sup>H]CGS-21680 (2-[p-(2-карбонілетил)фенілетиламіно]-5'-N-етилкарбоксамідаденозин) (200 000розкл./хвил) та 50мкМ NECA (5'-N-етилкарбоксамідаденозин) для визначення неспецифічного зв'язування або досліджуваної сполуки в загальному об'ємі 100мкл протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Фільтрують через фільтри із скляних волокон Whatman GF/B (попередньо занурені в 0,5% поліетиленімін), промивають 4×1мл крижаного 50мМ Tris, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ EDTA, 0,9% NaCl (pH7,4) на 96-лунковий Brandel Cell планшет. Визначення активності: в 96-лунковому планшеті в присутності HiSafe-3 коктейлю в бета-лічильнику (1450 Microbeta, Wallac). Інгібування [%]=100-((активність в присутності досліджуваної сполуки - неспецифічна активність)/(загальна активність - неспецифічна активність))·100.

Зв'язування аденозинових A<sub>2b</sub> рецепторів людини

Протокол зв'язування: інкубують 20,8мкг мембран (аденозинових A<sub>2b</sub> рецепторів людини, заражених HEK-293 клітинами, джерело: Receptor Biology, Inc.), буфер (50мМ Tris-HCl, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ EDTA, 0,1мМ бензамідину, 2Од/мл аденозін-

діамінази, pH6,5), 32,4 нМ [<sup>3</sup>H]DPCPX (8-циклопентил-1,3-дипропілксантин) (800.000розкл./хвил.) та 100мкМ NECA (5'-N-етилкарбоксамідаденозин) для визначення неспецифічного зв'язування або досліджуваної сполуки в загальному об'ємі 100мкл протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Фільтрують через фільтри із скляних волокон Whatman GF/B (попередньо занурені в 0,5% поліетиленімін), промивають 4×1мл крижаного 50мМ Tris (pH6,5) на 96-лунковий Brandel Cell планшет. Визначення активності: в 96-лунковому планшеті в присутності HiSafe-3 коктейлю в бета-лічильнику (1450 Microbeta, Wallac). Інгібування [%]=100-((активність в присутності досліджуваної сполуки - неспецифічна активність)/(загальна активність - неспецифічна активність))·100.

#### Результати

Ми вважаємо сполуки біологічно активними, якщо вони інгібують зв'язування радіоліганда аденозинових A<sub>3</sub> рецепторів людини з активністю вище 80% при 1мкМ в наших експериментальних умовах.

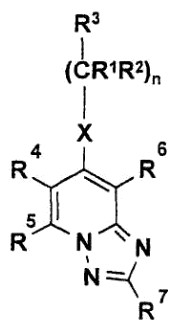
Константа дисоціації (K<sub>d</sub>) [<sup>125</sup>I]AB-MECA на CHO-hA<sub>3</sub> мембранному препараті визначається за дослідженнями ізотопного насичення за допомогою аналізу Scatchard [G. Scatchard, Ann. N. Y. Acad. Sci. 51: 660, 1949]. IC<sub>50</sub> перетворюють в константу афінності (K<sub>i</sub>), використовуючи рівняння Cheng-Prusoff [Y. J. Cheng та W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22: 3099, 1973].

Деякі сполуки загальної формули (I), (II), (III) і (IV) виявляють вражаючі біологічні ефекти. Сполуки загальної формули (IA), визначені в п.2, як підгрупа загальної формули (I), визначеної в п.1, виявляють найбільш важливу активність. За винятком 9 сполук, чий значення K<sub>i</sub> не перевищують 20нМ. Сполуки, наведені в прикладах, є особливо переважними. Їх значення K<sub>i</sub> при дослідженні зв'язування аденозинових A<sub>3</sub> рецепторів людини знаходяться в межах між 3,5 і 0,78нМ. Значення K<sub>i</sub> найбільш переважних сполук складають 0,82 та 0,78нМ.

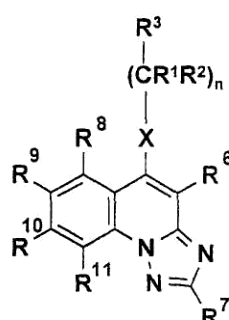
Сполуки мають необхідну біодоступність і проявляють щонайменше 1,000-кратну селективність по відношенню до A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub> та A<sub>2b</sub> підтипів рецепторів аденозину людини.

Крім того, тривалість їхньої дії при внутрішньовенному та оральному введенні є достатньо довгою, їх значення ED<sub>50</sub> є низькими, їх токсикологічний профіль та вплив побічних ефектів є сприятливими.

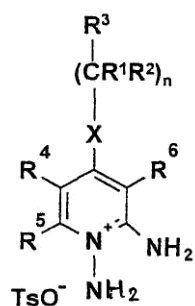
Дані, наведені вище, роблять сполуки загальної формули (I) придатними для терапевтичного використання.



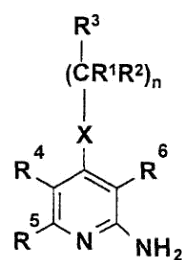
I  
Φir.1



Ia  
Φir.2

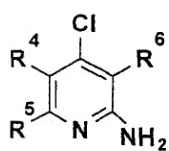


II.  
Φir.3



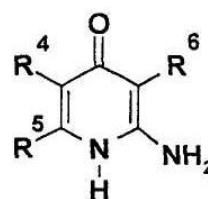
III.

Φir.4



IV.

Φir 5

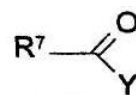


V.

Φir.6



VI.  
Φir.7



VII.  
Φir.8

Схема реакції 1

