



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 77183

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 215/54 (2006.01)

A61K 31/4706

A61K 31/4709

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 11/00

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 25/00

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 35/00

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 43/00

C07D 213/85 (2006.01)

C07D 215/46 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАР-  
ТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУА-  
ЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ АМІНОХІНОЛІНУ І АМІНОПІРИДИНУ І ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ЯК ЛІГАНДІВ АЗ АДЕНОЗИНУ

1

2

(21) 20031213198

(22) 29.05.2002

(24) 15.11.2006

(86) PCT/HU02/00048, 29.05.2002

(31) P01 02279

(32) 31.05.2001

(33) HU

(31) P02 00774

(32) 01.03.2002

(33) HU

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Арані Петер , HU, Балаж Ласло , HU, Балог  
Марія , HU, Бата Імре , HU, Баторі Шандор , HU, Т.  
Нагі Лайош , HU, Тімарі Геза , HU, Боер Кінга , HU,  
Фенонс Олів'є , FR, Капуі Зольтан , HU, Мікуш Ен-  
дре , HU, Самошвільгі Сюзанна , HU, Селецкі Га-  
бор , HU, Урбан-Сабо Каталін , HU

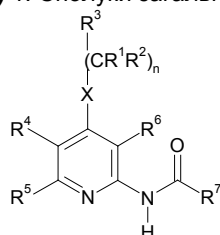
(73) САНОФІ-АБЕНТИС, FR

(56) XP002214324, SARHAN ABD EL-WARETH  
A.O.; ET AL, CHEMICAL ABSTRACTS + INDEXES,  
2001, Vol: 136, 136-69693x  
XP002214323, GEWALD K.; ET AL, CHEMICAL  
ABSTRACTS + INDEXES, 1992, Vol: 116, Nr. 25,  
116-255453f

EP, 1 180 518, A1, 2000

WO, 95/11244, A1, 1995

(57) 1. Сполуки загальної формули (I)



(I)

в якій

R<sup>1</sup> означає атом водню або нерозгалужений або  
розгалужений C<sub>1-4</sub> алкіл;R<sup>2</sup> означає атом водню або нерозгалужений або  
розгалужений C<sub>1-4</sub> алкіл;R<sup>3</sup> означає атом водню або нерозгалужений або  
розгалужений C<sub>1-4</sub> алкіл, або феніл, тієніл або фу-  
рил, необов'язково, заміщений однією або біль-  
шою кількістю нерозгалужених або розгалужених  
C<sub>1-4</sub> алкільних груп, нерозгалужених або розгалу-  
жених C<sub>1-4</sub> алкоксигруп або атомів галогену, або  
для 5- або 6-членного гетероароматичного кільця  
містить один, два або три атоми азоту, або один  
атом азоту і один атом кисню, або один атом азоту  
і один атом сірки, необов'язково, заміщений одні-  
єю або більшою кількістю нерозгалужених або  
розгалужених C<sub>1-4</sub> алкільних груп, нерозгалужених  
або розгалужених C<sub>1-4</sub> алкоксигруп або атомів га-  
логену;R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> утворюють разом 1,3-бутадієнільну групу,  
необов'язково, заміщену метилendioксигрупою або  
однією або більшою кількістю нерозгалужених або  
розгалужених C<sub>1-4</sub> алкільних груп, нерозгалужених  
або розгалужених C<sub>1-4</sub> алкоксигруп, гідроксигруп  
або атомів галогену;R<sup>6</sup> означає атом водню або ціано, амінокарбоніл,  
C<sub>1-4</sub> алкоксикарбоніл або карбокси;R<sup>7</sup> означає атом водню або нерозгалужений або  
розгалужений C<sub>1-4</sub> алкіл, або феніл, бензил, тієніл  
або фурил, необов'язково, заміщений метилendio-  
ксигрупою або однією або більшою кількістю не-  
розгалужених або розгалужених C<sub>1-4</sub> алкільних  
груп, нерозгалужених або розгалужених C<sub>1-4</sub> алко-  
ксигруп, гідроксигруп, трифторметильних груп,  
ціаногруп або атомів галогену, або для 5- або 6-  
членного гетероароматичного кільця містить один,

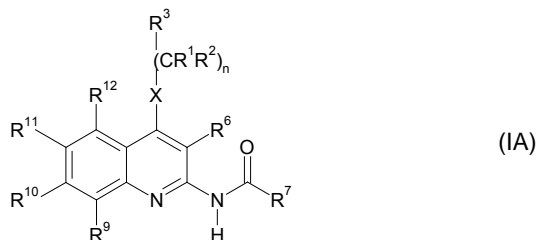
(13) C2

(11) 77183

(19) UA

два або три атоми азоту, або один атом азоту і один атом кисню, або один атом азоту і один атом сірки, необов'язково, заміщений однією або більшою кількістю нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкільних груп, нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкоксигруп або атомів галогену; X означає  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^8-$  або атом сірки, або атом кисню, або сульфогрупу, або сульфоксигрупу, де  $R^8$  означає нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл або  $C_{3-6}$  циклоалкіл; n означає нуль, 1 або 2, і їх солі і сольвати, ізомери і їх солі і сольвати.

2. Сполуки загальної формули (IA) згідно з пунктом 1



де  $R^1$  означає атом водню або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл;  $R^2$  означає атом водню або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл;  $R^3$  означає атом водню або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл, або феніл, тієніл або фурил, необов'язково, заміщений однією або більшою кількістю нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкільних груп, нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкоксигруп або атомів галогену, або для 5- або 6-членного гетероароматичного кільця містить один, два або три атоми азоту, або один атом азоту і один атом кисню, або один атом азоту і один атом сірки, необов'язково, заміщений однією або більшою кількістю нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкільних груп, нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкоксигруп або атомів галогену;  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  і  $R^{12}$ , незалежно, означають атом водню або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл, або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкокси, або гідрокси або атом галогену, або  $R^9$  і  $R^{12}$  означають атом водню і  $R^{10}$  і  $R^{11}$  утворюють разом метилендіоксигрупу;  $R^6$  означає атом водню або ціано, амінокарбоніл,  $C_{1-4}$  алкоксикарбоніл або карбокси;  $R^7$  означає атом водню або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл, або феніл, бензил, тієніл або фурил, необов'язково, заміщений метилендіоксигрупою або однією або більшою кількістю нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкільних груп, нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкоксигруп, гідроксигруп, трифторметильних груп, ціаногруп або атомів галогену, або для 5- або 6-членного гетероароматичного кільця містить один, два або три атоми азоту, або один атом азоту і один атом кисню, або один атом азоту і один атом сірки, необов'язково, заміщений однією або більшою кількістю нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкільних груп, нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкоксигруп або атомів галогену,

X означає  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^8-$  або атом сірки, або атом кисню, або сульфогрупу, або сульфоксигрупу, де  $R^8$  означає нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл або  $C_{3-6}$  циклоалкіл; n означає нуль, 1 або 2, і їх солі і сольвати, ізомери і їх солі і сольвати.

3. Сполуки формули (IA) згідно з пунктом 2, в якій  $R^1$  означає атом водню або метил;  $R^2$  означає атом водню або метил;  $R^3$  означає феніл, тієніл або фурил;  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  і  $R^{12}$  означають, незалежно, атом водню або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл, або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкокси, або гідрокси, або атом галогену, або  $R^9$  і  $R^{12}$  означають атом водню і  $R^{10}$  і  $R^{11}$  утворюють разом метилендіоксигрупу;  $R^6$  означає атом водню або ціано;  $R^7$  означає 4-метоксифеніл, 3-метилфеніл, 3-метоксифеніл, 3-тієніл або 3-фурил, X означає  $-NH-$  або атом кисню, і n означає 1, і їх солі, сольвати, ізомери і їх солі і сольвати.

4. Сполуки згідно з пунктами 1-3, які є наступними:

3-метил-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід;

4-метокси-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід;

3-метокси-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід;

3,4-метилендіокси-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід;

N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)тіофен-3-карбоксамід;

N-(4-[2-тієнілметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)тіофен-3-карбоксамід;

4-метокси-N-(4-[2-тієнілметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід;

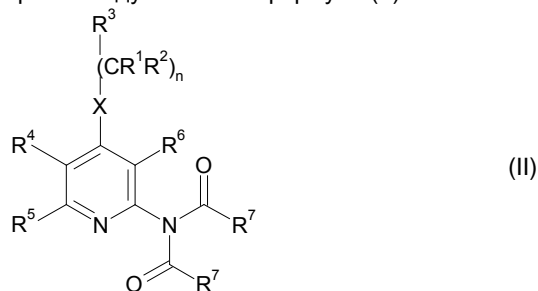
3,4-метилендіокси-N-(4-[2-тієнілметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід;

N-(4-[2-фурилметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)фуран-2-карбоксамід;

N-(4-[2-фурилметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)тіофен-2-карбоксамід

і їх солі, сольвати, ізомери і їх солі і сольвати.

5. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I), її солей, сольватів, ізомерів і їх солей і сольватів, де в формулі  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , X і n мають значення, вказані в пункті 1, який характеризується тим, що проводять селективний гідроліз біскарбоксаміду загальної формули (II)



в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , X і n мають значення вказані в пункті 1, і, при бажанні, трансформують замісники сполуки загальної формули (I), одержаної таким чином, один в одній за допомо-

гою способів відомих *per se*, і/або трансформують сполуку загальної формули (I), одержану таким чином, в її солі або сольвати, або вивільнюють сполуку з її солей або сольватів, і/або розділяють сполуку на її ізомерні форми, або трансформують оптично активні форми в рацемічну форму.

6. Спосіб згідно з пунктом 5, який характеризується тим, що селективний гідроліз проводять в спиртовому середовищі в присутності гідроксиду лужного металу, переважно гідроксиду натрію або калію.

7. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт одну або більшу кількість сполук загальної формули (I), в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X$  і  $n$  мають значення, вказані в пункті 1, або їх солей, сольватів або ізомерів і їх солей, сольватів, у поєднанні з одним або більшою кількістю екціпієнтів, що використовуються в фармацевтичній промисловості.

8. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 7, що містить як активний інгредієнт одну або більшу кількість сполук загальної формули (IA), в якій  $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, X$  і  $n$  мають значення, вказані в пункті 2, або їх солей, сольватів або ізомерів і їх солей, сольватів, у поєднанні з одним або більшою кількістю екціпієнтів, що використовуються в фармацевтичній промисловості.

9. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 8, що містить як активний інгредієнт одну або більшу кількість сполук згідно з пунктом 4.

10. Застосування сполук загальної формули (I), в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X$  і  $n$  мають значення, вказані в пункті 1, для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування захворювань, у розвитку яких приймає участь рецептор  $A_3$ .

11. Застосування сполук загальної формули (I), в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X$  і  $n$  мають значення, вказані в пункті 1, згідно з пунктом 10 як  $A_3$  лігандів для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування захворювань серця, нирок, респіраторних органів і центральної нервової системи, для інгібування захисної дії аденозину на ракові клітини, що ростуть, попередження дегрануляції стовбурових клітин, інгібування продукування цитокіну, зменшення внутрішньоокулярного тиску, інгібування вивільнення  $TNF\alpha$ , інгібування міграції еозинофілів, нейтрофілів і інших імунних клітин, інгібування бронхостенозу і екстравазації плазми.

12. Застосування сполук загальної формули (I), в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X$  і  $n$  мають значення вказані в пункті 1, згідно з пунктами 10 або 11 як антагоністів  $A_3$  рецептора для виготовлення протизапальних, протиастматичних, протиішемічних, антидепресантних, антиаритмічних фармацевтичних композицій, фармацевтичних композицій для захисту нирок, протиракових фармацевтичних композицій, фармацевтичних композицій для лікування хвороби Паркінсона і фармацевтичних композицій, що підвищують когнітивні функції, і композицій для лікування або попередження ушкодження внаслідок реперфузії міокарда, хронічного обструктивного захворювання легень (COPD) і респіраторного дистрессиндрому повнолітніх (ARDS), включаючи хронічний бронхіт, легенеvu емфізему або ядуху, алергічних реакцій (напри-

клад, риніт, відповіді на отруєння плющем, кропивниця, склеродерма, артрит), інші аутоімунні захворювання, запального захворювання кишечника, хвороби Аддісона, хвороби Крона, псоріазу, ревматизму, гіпертензії, розладів нейрогенних функцій, глаукоми і діабету.

13. Застосування сполук загальної формули (I), в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X$  і  $n$  мають значення, вказані в пункті 1, згідно з будь-яким з пунктів 10, 11 і 12 як антагоністів  $A_3$  рецептора для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування захворювання, такого як астма, COPD і ARDS, глаукома, рак, алергічні і запальні захворювання, ішемія, гіпоксія, аритмія і захворювання нирок.

14. Застосування сполук загальної формули (IA), в якій  $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, X$  і  $n$  мають значення, вказані в пункті 2, для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування захворювань, у розвитку яких приймає участь рецептор  $A_3$ .

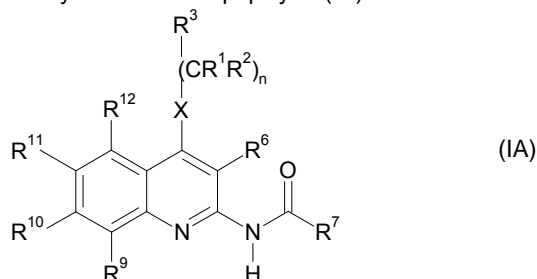
15. Застосування сполук загальної формули (IA), в якій  $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, X$  і  $n$  мають значення, вказані в пункті 2, згідно з пунктом 14 як  $A_3$  лігандів для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування захворювань серця, нирок, респіраторних органів і центральної нервової системи, для інгібування захисної дії аденозину на ракові клітини, що ростуть, попередження дегрануляції стовбурових клітин, інгібування продукування цитокіну, зменшення внутрішньоокулярного тиску, інгібування вивільнення  $TNF\alpha$ , інгібування міграції еозинофілів, нейтрофілів і інших імунних клітин, інгібування бронхостенозу і екстравазації плазми.

16. Застосування сполук загальної формули (IA), в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, X$  і  $n$  мають значення, вказані в пункті 2, згідно з пунктами 14 або 15 як антагоністів  $A_3$  рецептора для виготовлення протизапальних, протиастматичних, протиішемічних, антидепресантних, антиаритмічних фармацевтичних композицій, фармацевтичних композицій для захисту нирок, протиракових фармацевтичних композицій, фармацевтичних композицій для лікування хвороби Паркінсона і фармацевтичних композицій, що підвищують когнітивні функції, і композицій для лікування або попередження ушкодження внаслідок реперфузії міокарда, хронічного обструктивного захворювання легень (COPD) і респіраторного дистрессиндрому повнолітніх (ARDS), включаючи хронічний бронхіт, легенеvu емфізему або ядуху, алергічних реакцій (наприклад, риніт, відповіді, індуковані на отруту плюща, кропивниця, склеродерма, артрит), інші аутоімунні захворювання, запального захворювання кишечника, хвороби Аддісона, хвороби Крона, псоріазу, ревматизму, гіпертензії, розладів нейрогенних функцій, глаукоми і діабету.

17. Застосування сполук загальної формули (IA), в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X$  і  $n$  мають значення, вказані в пункті 1, згідно з будь-яким з пунктів 14, 15 і 16 як антагоністів  $A_3$  рецептора, для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування захворювання, такого як астма, COPD і ARDS, глаукома, рак, алергічні і запальні захворю-

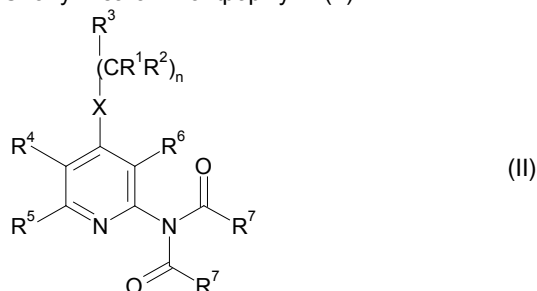
вання, ішемія, гіпоксія, аритмія і захворювання нирок.

18. Сполуки загальної формули (IA)



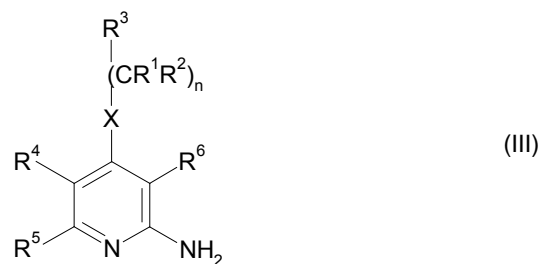
і їх солі, сольвати, ізомери і їх солі і сольвати, в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $X$  і  $n$  мають значення, вказані в пункті 1.

19. Сполуки загальної формули (II)



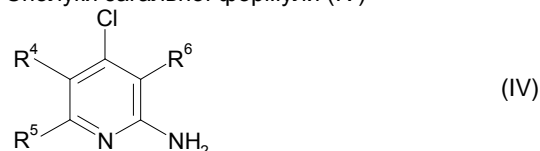
в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $X$  і  $n$  мають значення, вказані в пункті 1.

20. Сполуки загальної формули (III)



в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $X$  і  $n$  мають значення, вказані в пункті 1, за умови, що  $R^3$  не може означати феніл, якщо  $R^1$  і  $R^2$  означають атоми водню,  $n = 1$ ,  $X$  означає  $-NH-$ ,  $R^4$  і  $R^5$  утворюють разом 1,3-бутадієнільну групу, і  $R^6$  означає ціано, і за наступної умови, що  $R^3$  не може означати нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл або феніл, заміщений нерозгалуженим або розгалуженим  $C_{1-4}$  алкокси, якщо  $n = 0$ ,  $X$  означає  $-NH-$  або  $-NR^8-$ ,  $R^8$  має значення, вказані в пункті 1,  $R^4$  і  $R^5$  утворюють разом 1,3-бутадієнільну групу, і  $R^6$  означає ціано, і за наступної умови, що  $R^3$  не може означати атом водню, якщо  $n = 0$ ,  $X$  означає  $-CH_2-$ ,  $R^4$  і  $R^5$  утворюють разом 1,3-бутадієнільну групу, і  $R^6$  означає ціано або амінокарбоніл.

21. Сполуки загальної формули (IV)



в якій  $R^4$ ,  $R^5$ , і  $R^6$  мають значення, вказані в пункті 1, за умови, що  $R^6$  не може означати атом водню, якщо  $R^4$  і  $R^5$  означають атом водню.

Представлений винахід стосується лігандів рецептору  $A_3$  аденозину загальної формули (I), в межах цих переважних антагоністів, також як і їх солей, сольватів і ізомерів, і фармацевтичних композицій, що їх містять, використання сполук загальної формули (I), також як і їх солей, сольватів і ізомерів, одержання сполук загальної формули (I) і їх солей, сольватів і ізомерів, крім того, нових проміжних сполук загальних формул (II), (III) і (IV) і їх одержання.

Аденозин є добре відомим компонентом декількох ендогенних молекул (ATP,  $NAD^+$ , нуклеїнові кислоти). Крім того, він відіграє важливу регуляторну роль у багатьох фізіологічних процесах. Вплив аденозину на функції серця був досліджений ще в 1929 році. [Drury and Szentgyorgyi, J Physiol 68:213, 1929]. Ідентифікування збільшення кількості фізіологічних функцій медіованих аденозином і відкриття нових підтипів рецептору аденозину дало можливість терапевтичного використання специфічних лігандів [Poulse, S. A. і Quinn, R. J. Bioorganic and Medicinal Chemistry 6:619, 1998].

На даний час, рецептори аденозину розділені на три основні класи:  $A_1$ ,  $A_2$  і  $A_3$ . Підтип  $A_1$  частково відповідає за інгібування аденілатциклази шляхом зв'язування з  $G_i$  протеїном мембрани, частково

впливає на інші системи месенджерів. Підтип  $A_2$  рецептору може в свою чергу розділений на два наступні підтипи -  $A_{2a}$  і  $A_{2b}$ , які є рецепторами стимулювання активності аденілатциклази. Послідовність рецепторів аденозину  $A_3$  була нещодавно встановлена з бібліотеки кДНК яєчків щурів. Пізніше було доказано, що він відповідає новому функціональному рецептору аденозину. Активування  $A_3$  рецепторів також підключено до декількох систем вторинних месенджерів: інгібування аденілатциклази, стимулювання фосфоліпази C і D.

Рецептори аденозину знайдені в ряді органів і регулюють їх функції. І  $A_1$ , і  $A_{2a}$  рецептори відіграють важливу роль і центральній нервовій системі і кардіоваскулярній системі. В ЦНС, аденозин інгібує вивільнення синаптичних трансмітерів, дія яких опосередковується  $A_1$  рецепторами. В серці, рецептори  $A_1$  медіують негативний інотропний, хронотропний і дромотропний ефекти аденозину. Рецептори аденозину  $A_{2a}$  зосереджені у відносно високій кількості в стріатумі, проявляючи функціональну взаємодію з рецепторами допаміну у регулюванні синаптичної трансмісії. Рецептори  $A_{2a}$  аденозину на ендотеліальних клітинах і клітинах гладких м'язів відповідають за аденозин-індуковану вазодилатацію.

На основі встановленої мРНК, рецептори  $A_{2b}$  аденозину широко розповсюджені в різних тканинах. Вони були знайдені майже в кожному типі клітин, але їх експресія є найвищою в кишечнику і міхурі. Цей підтип також можливо має важливу регуляторну функцію у регулюванні васкулярного тону і відіграє роль у функціонуванні стоволових клітин.

На противагу  $A_1$  і  $A_{2a}$  рецепторам, розподілення в тканинах яких визначали по рівню протеїну, присутність  $A_{2b}$  і  $A_3$  рецепторів визначалась на основі рівнів їх мРНК. Виражені рівні для рецепторів  $A_3$  аденозину є досить низьким порівняно з іншими підтипами і високозалежним видами. Рецептори  $A_3$  аденозину зустрічають перш за все центральній нервовій системі, яєчках, імунній системі і здається є включеним у модулювання вивільнення медіатора з стоволових клітин в реакції негайної гіперчутливості.

$A_3$  антагоністи описані в літературі і належать до групи флаваноїдів, похідних 1,4-дигідропіридинів, триазолохіназолінів, тіазолонфтіридинів і тіазолопіримідинів. Представлений винахід стосується нових типів активних як антагоністи, які мають амінохінолінову структуру.

Для терапевтичного використання, по суті, гарантується, що молекула не зв'язується, або зв'язується тільки у випадку дуже високої концентрації підтипів  $A_1$ ,  $A_{2a}$  і  $A_{2b}$  рецептору аденозину. Представлений винахід стосується сполук загальної формули (I), також як і їх солей, сольватів і ізомерів, які мають високу селективність до підтипу рецептору  $A_3$  аденозину.

Нашою ціллю було одержання  $A_3$  лігандів по перше з хіноліновою структурою і в межах цих переважних антагоністів, які мають сильну антагоністичну активність і проявляють високу селективність до  $A_3$  рецептору, тобто, вони інгібують  $A_3$  рецептор в набагато нижчій концентрації, ніж вони інгібують  $A_1$ ,  $A_{2a}$  і  $A_{2b}$  рецептори. Крім того, ціллю було одержання даних стабільності, біодоступності, терапевтичного індексу і токсичності, які роблять можливим розробку нових сполук для використання як лікарських засобів і які завдяки прийнятній кишковій абсорбції сполук можуть вводитись перорально.

Ми встановили, що сполуки загальної формули (I) - в якій

$R^1$  означає атом водню або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^2$  означає атом водню або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^3$  означає атом водню або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл, або феніл, тієніл або фурил, необов'язково, заміщений однією або більшою кількістю нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкільних груп, нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкоксигруп або атомів галогену, або для 5- або 6 членного гетероароматичного кільця - містить один, два або три атоми азоту, або один атом азоту і один атом кисню, або один атом азоту і один атом сірки - необов'язково, заміщений однією або більшою кількістю нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкільних груп, нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкоксигруп або атомів галогену;

$R^4$  і  $R^5$  утворюють разом 1,3-бутадієнільну групу, необов'язково, заміщену метилендіоксигрупою або однією або більшою кількістю нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкільних груп, нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкоксигруп, гідроксигруп або атомів галогену;

$R^6$  означає атом водню або ціано, амінокарбоніл,  $C_{1-4}$  алкоксикарбоніл або карбокси;

$R^7$  означає атом водню, або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл, або феніл, бензил, тієніл або фурил, необов'язково, заміщений метилендіоксигрупою, або однією або більшою кількістю нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкільних груп, нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкоксигруп, гідроксигруп, трифторметильних груп, ціаногруп або атомів галогену, або для 5- або 6 членного гетероароматичного кільця - містить один, два або три атоми азоту, або один атом азоту і один атом кисню, або один атом азоту і один атом сірки - необов'язково, заміщений однією або більшою кількістю нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкільних груп, нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкоксигруп або атомів галогену;

X означає  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^8-$ , або атом сірки, або атом кисню, або сульфогрупу, або сульфоксигрупу - де  $R^8$  означає нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл або  $C_{3-6}$  циклоалкіл;

n означає нуль, 1 або 2 - і їх солі, сольвати і ізомери і солі, сольвати останніх, задовольняють згаданому вище критерію.

Детальні значення приведених вище замісників приведені далі:

Виразом нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл ми позначили метил-, етил-, пропіл-, ізопропіл-, бутіл-, ізобутіл-, вторинний-бутіл-, третинний-бутіл-, переважно етил- або метил-.

Виразом нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкокси ми позначили метокси-, етокси-, пропокси-, ізопропокси-, бутокси-, ізобутокси-, вторинний-бутокси-, третинний-бутокси-, переважно етокси- або метокси-.

Виразом  $C_{3-6}$  циклоалкіл ми позначили циклопропіл-, циклобутіл-, циклопентил-або циклогексил-.

Виразом 1,3-бутадієніл ми позначили  $(-CH=CH-CH=CH-)$ -групу, тобто піридинове кільце заміщене  $R^4$  і  $R^5$  замісниками утворюючи бензопіридинове кільце або його тривіальна назва хінолінове кільце.

Гетероароматичне кільце, що містить один, або два, або три атоми азоту, означає пірол, імідазол, піразол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, піридин, піримідин, піридазин, піразин і 1,3,4-триазин. Кільця є, необов'язково, заміщеними  $C_{1-4}$  алкілом, або алкоксигрупою, або атомом галогену.

Гетероароматичне кільце, що містить один атом азоту і один атом кисню або сірки, означає оксазол, ізоксазол, тіазол, ізотіазол. Кільця є, необов'язково, заміщеними  $C_{1-4}$  алкілом, або алкоксигрупою, або атомом галогену.

Вираз солі сполук загальної формули (I) означає солі одержані з неорганічних і органічних кислот і основ. Переважними солями є такі, що одержуються з фармацевтично прийнятних кислот, як наприклад, хлорводнева кислота, сірчана кислота, етансульфонова кислота, винна кислота, буршти-

нова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, лимонна кислота, і основ, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, етаноламін.

Сольвати означає сольвати одержані з різних розчинників, наприклад, з води або етанолу.

Сполуки загальної формули (I) мають геометричну і оптичну ізомерію, тому винахід стосується сумішей геометричних ізомерів, рацемічних або оптичноактивних геометричних ізомерів, також як і їх солей і сольватів.

Переважна група сполук загальної формули (I) формується сполуками загальної формули (IA), в якій

$R^1$  означає атом водню або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^2$  означає атом водню або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^3$  означає атом водню або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл, або феніл, тієніл або фурил, необов'язково, заміщений однією або більшою кількістю нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкільних груп, нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкоксигруп або атомів галогену, або для 5- або 6 членного гетероароматичного кільця - містить один, два або три атоми азоту, або один атом азоту і один атом кисню, або один атом азоту і один атом сірки - необов'язково, заміщеного однією або більшою кількістю нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкільних груп, нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкоксигруп або атомів галогену;

$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  і  $R^{12}$ , незалежно, означають атом водню або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл, або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкокси, або гідрокси або атом галогену, або

$R^9$  і  $R^{12}$  означають атом водню і  $R^{10}$  і  $R^{11}$  утворюють разом метилендіоксигрупу;

$R^6$  означає атом водню або ціано, амінокарбоніл,  $C_{1-4}$  алкоксикарбоніл або карбокси;

$R^7$  означає атом водню або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл, або феніл, бензил, тієніл або фурил, необов'язково, заміщений метилендіоксигрупою, або однією або більшою кількістю нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкільних груп, нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкоксигруп, гідроксигруп, трифторметильних груп, ціаногруп або атомів галогену, або для 5 або 6 членного гетероароматичного кільця - містить один, два або три атоми азоту, або один атом азоту і один атом кисню, або один атом азоту і один атом сірки - необов'язково, заміщений однією або більшою кількістю нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкільних груп, нерозгалужених або розгалужених  $C_{1-4}$  алкоксигруп або атомів галогену,

X означає  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^8-$  або атом сірки, або атом кисню, або сульфогрупу, або сульфоксигрупу - де  $R^8$  означає нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл або  $C_{3-6}$  циклоалкіл -;

n означає нуль, 1 або 2 -

і їх солі, сольвати, ізомери і їх солі, сольвати.

Переважна група сполук загальної формули (I) формується сполуками загальної формули (IA), в якій

$R^1$  означає атом водню або метил;

$R^2$  означає атом водню або метил;

$R^3$  означає феніл, або тієніл, або фурил;

$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  і  $R^{12}$  означають, незалежно, атом водню, або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкіл, або нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-4}$  алкокси, або гідрокси, або атом галогену,

або  $R^9$  і  $R^{12}$  означають атом водню і  $R^{10}$  і  $R^{11}$  утворюють разом метилендіоксигрупу;

$R^6$  означає атом водню або ціано;

$R^7$  означає 4-метоксифеніл, 3-метилфеніл, 3-метоксифеніл, 3-тієніл або 3-фурил,

X означає  $-NH-$  або атом кисню і

n означає 1 -

і їх солі, сольвати, ізомери і їх солі, сольвати.

Особливо переважними є наступні сполуки, що відповідають приведеним вище критеріям:

3-метил-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід;

4-метокси-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід;

3-метокси-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід;

3,4-метилендіокси-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід;

N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)тіофен-2-карбоксамід;

N-(4-[2-тієнілметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)тіофен-3-карбоксамід;

4-метокси-N-(4-[2-тієнілметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід;

3,4-метилендіокси-N-(4-[2-тієнілметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід;

N-(4-[2-фурилметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)фуран-2-карбоксамід;

N-(4-[2-фурилметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)тіофен-3-карбоксамід,

і їх солі, сольвати, ізомери і їх солі, сольвати.

Згідно з іншими його аспектами, представлений винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять активний агент сполуки загальної формули (I) або їх ізомери, солі і сольвати, які переважно є пероральними композиціями, але рецептури для введення шляхом інгаляції, парентеральні і трансдермальні рецептури також є предметом винаходу. Згадані вище фармацевтичні композиції можуть бути твердими або рідкими, такими як таблетки, пілюлі, капсули, пластри, розчини, суспензії або емульсії. Тверді композиції, перш за все таблетки і капсули є переважними фармацевтичними формами.

Згадані вище фармацевтичні композиції одержують використовуючи звичайні фармацевтичні експієнти і використовуючи стандартні методики.

Сполуки загальної формули (I) можуть бути використані для лікування патологій, у розвитку яких приймає участь рецептор  $A_3$ .

Сполуки представленого винаходу, що мають селективну активність по відношенню до  $A_3$  рецептора, можуть бути використані в терапевтичному і/або превентивному лікуванні дисфункцій серця, нирок, респіраторної системи, центральної нервової системи. Вони інгібують захисну дію аденозину на ракові клітини, що ростуть, попереджають граювання ствових клітин, інгібують продукування цитокіну, зменшують внутрішньоокрулярний тиск, інгібують вивільнення TNF, інгібують міграцію еозинофілів, нейтрофілів і інших імунних клітин, інгібують бронхостеноз і екстравазацію плазми.

Виходячи з цієї дії, антагоністи  $A_3$  рецептору аденозину представленого винаходу можуть бути терапевтично корисні як протизапальні, протиасматичні, антиішемічні засоби, антидепресанти, антиаритміки, засоби для захисту нирок, протиракові засоби, агенти для лікування хвороби Паркінсона і лікарські засоби, що підвищують когнітивні функції. Вони можуть бути корисні при лікуванні або попередженні ушкодження в наслідок реперфузії міокарду, хронічного обструктивного захворювання легені (COPD) і респіраторного дистрессиндрому повнолітніх (ARDS), включаючи хронічний бронхіт, легеневу емфізему або задуха, алергічних реакцій (наприклад, риніт, відповіді індуковані на отруту плюща, кропивниця, склеродерма, артрит), інші аутоімунні захворювання, запальне захворювання кишечника, хвороба Аддісона, хвороба Крона, псоріаз, ревматизм, гіпертензія, розлади нейрогенних функцій, глаукома і діабет [K. N. Klotz, Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. 362:382, 2000; P. G. Baraldi es P. A. Borea, TiPS 21:456, 2000].

Сполуки представленого винаходу переважно можуть бути використані для лікування захворювань, таких як астма, COPD і ARDS, глаукома, рак, алергічні і запальні захворювання, ішемія, гіпоксія, аритмія і захворювання нирок.

Згідно з наступними його аспектами, представлений винахід стосується використання сполук загальної формули (I) при лікуванні згаданих вище патологій. Середня добова доза становить 1-100мг активного інгредієнту в залежності від природи і складності захворювання і статі, ваги і т.і. пацієнту.

Наступним об'єктом винаходу є одержання сполук загальної формули (I) і проміжні сполуки загальних формул (II) (III) і (IV).

Проміжні сполуки загальних формул (II) (III) і (IV), які використовуються в способі одержання винаходу, є частково новими. Замісники сполук загальних формул (II), (III) і (IV) мають значення приведені вище.

В способі згідно з нашим винаходом біс-карбоксамід загальної формули (II) селективно гідролізують і одержану сполуку загальної формули (I), при бажанні, трансформують у її солі, сольвати або, вивільнюють з її солі, сольвату і розділяють на її геометричні або оптичні ізомери.

Замісники сполук загальної формули (I) можуть бути трансформовані в інші за допомогою відомих методик.

Селективний гідроліз проводять використовуючи спиртовий, переважно метанольний розчин гідроксиду лугу, переважно розчини гідроксиду калію і/або натрію, але можуть бути використані і інші агенти, що сприяють гідролізу амідів.

Селективний гідроліз можна провести в широкому інтервалі температур, переважно від 20°C до 100°C.

Сполуки загальної формули (II) - де значення  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , X і n є такими як визначено вище - можна одержати за допомогою декількох відомих методик, в тому числі одна показана на Схемі 1 (Фігура 6), шляхом ацилювання сполук формули (III), використовуючи способи ацилювання відомі в органічній хімії. Ацилюючим

агентом переважно є ацилхлорид, для зв'язування кислоти може бути використаний зв'язувальний агент, такий як триетиламін і/або піридин, але можуть бути використані і інші кислотозв'язувальні агенти.

Сполуки загальної формули (III) - де значення  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ , X і n є такими як визначено вище - можна одержати з сполук формули (IV) - використовуючи методики відомі per se [Nan Zhang, Bioorg. and Med. Chem. Lett., 10, 2825, 2000].

Сполуки загальної формули (IV) - де значення  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є такими як визначено вище - можна одержати з сполук формули (V), використовуючи методики відомі per se [D.L. Leysen, J. Heterocyclic Chem., 24, 1611, 1987].

Сполуки загальної формули (V) - де значення  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  є такими як визначено вище - можна одержати з сполук формули (VI), використовуючи методики відомі per se [Pfizer (Inc)USP 4, 175, 193].

Сполуки винаходу загальних формул (I), (II), (III) і (IV), їх одержання і біологічна активність показані в наступних Прикладах, без обмеження границь формули винаходу Прикладами.

Фігура 1 представляє загальну формулу (I),

Фігура 2 представляє загальну формулу (IA),

Фігура 3 представляє загальну формулу (II),

Фігура 4 представляє загальну формулу (III) і

Фігура 5 представляє загальну формулу (IV).

Фігура 6 представляє Схему 1, шлях одержання сполук загальної формули (I).

Приклади

Приклад 1

3-Метил-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід:

В загальній формулі (I)  $R^1$  і  $R^2$  означають атоми водню,  $R^3$  означає феніл,  $R^4$  і  $R^5$  утворюють разом 1,3-бутадієнільну групу,  $R^6$  означає ціано,  $R^7$  означає 3-метилфеніл, X означає -NH, n є 1.

а.) 2-Аміно-3-іано-4-хлорхінолін:

Суміш 10г 2-аміно-3-ціано-4-гідроксихіноліну і 15мл фосфорилхлориду нагрівали при перемішуванні при 110°C. Реакційну суміш охолоджували, виливали в 100 л лід-вода і нейтралізували 60мл 10% розчину гідроксиду натрію. Одержаний жовтий осад відфільтровували, промивали 50мл води. Після висушування одержували 7,5г вказаної в заголовку сполуки, Тпл.: 210°C.

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

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

5г 2-аміно-3-ціано-4-хлорхіноліну і 11мл бензиламіну нагрівали при перемішуванні при 130°C. Реакційну суміш виливали в 50мл води, одержаний осад відфільтровували, промивали 50мл води. Біло-жовтий осад перекристалізували з диметилформаміду одержуючи 5,2г вказаної в заголовку сполуки.

Тпл.: 206°C,

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

Використовуючи 2-амінометилпіридин, або 3-амінометилпіридин, або 4-амінометилпіридин замість бензиламіну, можна одержати прийнятні сполуки загальної формули III.

в.) 3-Метил-N-(3-метилбензоїл)-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід:

До розчину 5г 2-аміно-3-ціано-4-бензиламінохіноліну в 30мл піридину по краплям при перемішуванні при 0°C додавали 6мл 3-метилбензоїлхлориду. Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 8 годин, потім її виливали в 150мл лід-вода. Осад відфільтровували, двічі промивали 40мл води. Одержаний білий кристалічний матеріал перекристалізували з 200мл етанолу одержуючи 9,2г вказаної в заголовку сполуки, Тпл.: 234°C.

Використовуючи піридин-3-карбонілхлорид як ацилюючий агент, можна одержати прийнятну сполуку загальної формули II.

г.) 3-Метил-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід

До розчину 5г 3-метил-N-(3-метилбензоїл)-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензаміду в 80мл ацетонітрилу додавали 20мл 1N метального розчину гідроксиду калію. Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 хвилин, потім до неї додавали 3мл льодяної оцтової кислоти, потім її нейтралізували 50мл 1M розчину гідрокарбонату натрію і одержані кристали відфільтровували. Білий кристалічний матеріал перекристалізували з 130мл ацетонітрилу одержуючи 3,1г вказаної в заголовку сполуки загальної формули (I). Тпл.: 230°C.

Приклад 2

4-Метокси-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід

В загальній формулі (I),  $R^1$  і  $R^2$  означають атоми водню,  $R^3$  є фенілом,  $R^4$  і  $R^5$  разом означають 1,3-бутадієнільну групу,  $R^6$  означає ціано,  $R^7$  означає 4-метоксифеніл, X означає -NH-, n є 1.

2-аміно-3-ціано-4-бензиламінохінолін, одержували як описано в Прикладі 1, перетворювали 4-метоксибензоїлхлоридом, аналогічно як описано в Прикладі 1, в 4-метокси-N-(4-метоксибензоїл)-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід, який після селективного гідролізу, за способом описаним в Прикладі 1, давав вказану в заголовку сполуку загальної формули (I). Температура плавлення вказаної в заголовку сполуки: 188°C.

Натрієву сіль вказаної в заголовку сполуки одержували наступним чином:

4-метокси-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід розчиняли в метанолі і до нього додавали еквівалентну кількість гідроксиду натрію в метанолі. Білий кристалічний матеріал, що випадав в осад, відфільтровували. Тпл.: 255°C.

Етансульфонатну сіль вказаної в заголовку сполуки одержували наступним чином: 4-метокси-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід розчиняли в метанолі і до неї додавали еквівалентну кількість етансульфонової кислоти. Білий кристалічний матеріал, що випадав в осад, відфільтровували. Тпл.: 223°C.

Приклад 3

3-Метокси-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід

В загальній формулі (I),  $R^1$  і  $R^2$  є атомом водню,  $R^3$  є фенілом,  $R^4$  і  $R^5$  разом означають 1,3-бутадієнільну групу,  $R^6$  означає ціано,  $R^7$  означає 3-метоксифеніл, X означає -NH-, n є 1.

2-аміно-3-ціано-4-бензиламінохінолін, одержували як описано в Прикладі 1, перетворювали 3-метоксибензоїлхлоридом, аналогічно як описано в Прикладі 1, в 3-метокси-N-(3-метоксибензоїл)-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід, який після селективного гідролізу за способом описаним в Прикладі 1, давав вказану в заголовку сполуку загальної формули (I). Температура плавлення вказаної в заголовку сполуки: 186°C.

Приклад 4

3,4-Метилendioкси-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід

В загальній формулі (I),  $R^1$  і  $R^2$  є атомом водню,  $R^3$  є фенілом,  $R^4$  і  $R^5$  разом означають 1,3-бутадієнільну групу,  $R^6$  означає ціано,  $R^7$  означає 3,4-метилendioксифеніл, X означає -NH-, n є 1.

2-аміно-3-ціано-4-бензиламінохінолін одержували як описано в Прикладі 1, перетворювали 4-метоксибензоїлхлоридом аналогічно як описано в Прикладі 1, в 3,4-метилendioкси-N-(3,4-метилendioксибензоїл)-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід, який після селективного гідролізу за способом описаним в Прикладі 1, давав вказану в заголовку сполуку загальної формули (I). Температура плавлення вказаної в заголовку сполуки: 231°C.

Приклад 5

N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)тіофен-2-карбоксамід

В загальній формулі (I),  $R^1$  і  $R^2$  є атомом водню,  $R^3$  є фенілом,  $R^4$  і  $R^5$  разом означають 1,3-бутадієнільну групу,  $R^6$  означає ціано,  $R^7$  означає 2-тієніл, X означає -NH-, n є 1.

2-аміно-3-ціано-4-бензиламінохінолін одержували як описано в Прикладі 1, перетворювали у тіофен-2-карбонілхлорид, аналогічно як описано в Прикладі 1, в N-(2-тіофенкарбоніл)-N-(4-бензиламіно-3-ціанохінолін-2-іл)тіофен-2-карбоксамід, який після селективного гідролізу, за способом описаним в Прикладі 1, давав вказану в заголовку сполуку загальної формули (I).

Температура плавлення вказаної в заголовку сполуки: 197°C.

Приклад 6

N-(4-[2-тієнілметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)тіофен-3-карбоксамід

В загальній формулі (I),  $R^1$  і  $R^2$  є атомом водню,  $R^3$  є 2-тієнілом,  $R^4$  і  $R^5$  разом означають 1,3-бутадієнільну групу,  $R^6$  означає ціано,  $R^7$  означає 3-тієніл, X означає -NH-, n є 1.

а.) 2-аміно-3-ііано-4-(2-тієнілметиламіно)хінолін

5г 2-аміно-3-ціано-4-хлорхіноліну, одержували як описано в Прикладі 1, перемішували з 11мл 2-тієнілметиламіну при 130°C протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в 50мл води, одержаний осад відфільтровували, промивали 50мл води. Біло-жовтий матеріал перекристалізували з 25мл етанолу одержуючи 5,2г вказаної в заголовку сполуки, Тпл.: 208°C.

2-аміно-3-ціано-4-(2-тієнілметиламіно)хінолін, одержували як описано вище, перетворювали ті-



офен-3-карбонілхлоридом, аналогічно як описано в Прикладі 1, в N-(3-тіофенкарбоніл)-N-(4-[2-тієнілметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)тіофен-3-карбоксамід, який після селективного гідролізу, за способом описаним в Прикладі 1, давав вказану в заголовку сполуку загальної формули (I). Температура плавлення вказаної в заголовку сполуки: 223°C.

#### Приклад 7

4-метокси-N-(4-[2-тієнілметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід

В загальній формулі (I),  $R^1$  і  $R^2$  є атомом водню,  $R^3$  є 2-тієнілом,  $R^4$  і  $R^5$  разом означають 1,3-бутадієнільну групу,  $R^6$  означає ціано,  $R^7$  означає 4-метоксифеніл, X означає -NH-, n є 1.

2-аміно-3-ціано-4-(2-тієнілметиламіно)хінолін, одержували як описано в Прикладі 6, перетворювали 4-метоксибензоїлхлоридом у 4-метокси-N-(4-[2-тієнілметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід за способом описаним в Прикладі 1, який після селективного гідролізу давав вказану в заголовку сполуку загальної формули (I). Температура плавлення вказаної в заголовку сполуки: 173°C.

#### Приклад 8

364-метилендіокси-N-(4-[2-тієнілметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)-бензамід

В загальній формулі (I),  $R^1$  і  $R^2$  є атомом водню,  $R^3$  є 2-тієнілом,  $R^4$  і  $R^5$  разом означають 1,3-бутадієнільну групу,  $R^6$  означає ціано,  $R^7$  означає 3,4-метилендіоксифеніл, X означає -NH-, n є 1.

2-аміно-3-ціано-4-(2-тієнілметиламіно)хінолін, одержували як описано в Прикладі 6, перетворювали 3,4-метилендіоксибензоїлхлоридом в 3,4-метилендіокси-N-(3,4-метилендіоксибензоїл)-N-(4-[2-тієнілметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)бензамід за способом описаним в Прикладі 1, який після селективного гідролізу давав вказану в заголовку сполуку загальної формули (I). Температура плавлення вказаної в заголовку сполуки: 241°C.

#### Приклад 9

N-(4-[2-фурилметиламіно]-1-3-ціанохінолін-2-іл)фуран-2-карбоксамід

В загальній формулі (I),  $R^1$  і  $R^2$  є атомом водню,  $R^3$  є 2-фурилом,  $R^4$  і  $R^5$  разом означають 1,3-бутадієнільну групу, R означає ціано,  $R^7$  означає 2-фурил, X означає -NH-, n є 1.

а.)

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

5г 2-аміно-3-ціано-4-хлорхіноліну, одержували як описано в Прикладі 1, перемішували з 1мл 2-фурилметиламіну (фурфуриламін) при 130°C протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в 50мл води, одержаний осад відфільтровували, промивали 50мл води. Біло-жовтий матеріал перекристалізували з 20мл етанолу одержуючи 4,8г вказаної в заголовку сполуки, Тпл.: 208°C.

2-аміно-3-ціано-4-(2-фурилметиламіно)хінолін одержували, як описано вище, перетворювали фуран-2-карбонілхлоридом, за способом описаним в Прикладі 1, в N-(2-фуранкарбоніл)-N-(4-[2-

фурилметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)фуран-2-карбоксамід, який після селективного гідролізу давав вказану в заголовку сполуку загальної формули (I). Температура плавлення вказаної в заголовку сполуки: 196°C.

#### Приклад 10

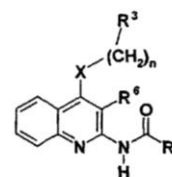
N-(4-[2-фурилметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)тіофен-3-карбоксамід

В загальній формулі (I),  $R^1$  і  $R^2$  є атомом водню,  $R^3$  є 2-фурилом,  $R^4$  і  $R^5$  разом означають 1,3-бутадієнільну групу,  $R^6$  означає ціано,  $R^7$  означає 3-тієніл, X означає -NH-, n є 1.

2-Аміно-3-ціано-4-(2-фурилметиламіно)хінолін, одержували аналогічно способу описаному в Прикладі 6, перетворювали тіофен-3-карбонілхлоридом за способом описаним в Прикладі 1, в N-(3-тіофенкарбоніл)-N-(4-[2-фурилметиламіно]-3-ціанохінолін-2-іл)тіофен-3-карбоксамід, який після селективного гідролізу, одержували аналогічно способу описаному в Прикладі 1, давав вказану в заголовку сполуку загальної формули (I). Температура плавлення вказаної в заголовку сполуки: 118°C.

Структури і фізичні характеристики наступних сполук загальної формули (I) одержували за способом описаним в Прикладі 1 показані в Таблиці I і II.

ТАБЛИЦЯ I.

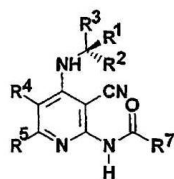


№	X	$R^3$	$R^6$	$R^7$	n	Тпл. [°C]
11.	NH		CN		1	237
12.	NH		CN		1	128
13.	NH		CN		1	116
14.	NH		CN		1	100,5
15.	NH		CN		1	223

16.	NH		CN		1	193,5
17.	NH		CN		1	193
18.	NH		CN		1	208
19.	NH		CN		1	215
20.	NH		CN		1	250
21.	NH		CN		1	205
22.	NH		CN		1	238
23.	NH		CN		1	212
24.	NH		CN		1	215
25.	NH		CN		1	234
26.	NH		CN		1	160,5
27.	NH		CN		1	184
28.	NH		CN		1	141,5
29.	NH		CN		1	194
30.	NH		CN		1	203
31.	NH		CN		1	152
32.	NH		CN		1	190
33.	NH		CN		1	202
34.	NH		CN		1	207
35.	NH		CN		1	159
36.	NH		CN		1	200

37.	NH		CN		1	206
38.	NH		CN		1	221
39.	NH		CN		1	198
40.	NH		CN		1	158
41.	NH		CN		1	178
42.	NH		CN		1	198,5
43.	NH		CN		1	197,5
44.	NH		CN		1	191
45.	NH		CN		1	168,5
46.	N-Me		CN		1	155
47.	NH		H		1	172
48.	NH		H		1	250
49.	NH		H		1	264
50.	NH		H		1	265
51.	NH		H		1	163
52.	O		CN		1	157
53.	S		CN		1	196
54.	S=O		CN		1	205
55.	NH		CN		0	266
56.	NH		CN		1	154
57.	NH		CN		1	145

ТАБЛИЦА II.



№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	T <sub>пл.</sub> [°C]
58.	Me	H					165
59.	H	Me					145
60.	H	H					119
61.	H	H					119
62.	H	H					243
63.	H	H					176
64.	H	H					171
65.	H	H					199
66.	H	H					203
67.	H	H					180
68.	H	H					117
70.	H	H					153
71.	H	H					215

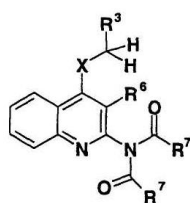
72.	H	H				237
73.	H	H				275
74.	H	H				245
75.	H	H				247
76.	H	H				222
77.	H	H				218
78.	H	H				214
79.	H	H				252
80.	H	H				178
81.	H	H				173
82.	H	H				212
83.	H	H				184
84.	H	H				150
85.	H	H				195
86.	H	H				171
87.	H	H				217
88.	H	H				149
89.	H	H				135

23

90.	H	H				127
91.	H	H				257
92.	H	H				260
93.	H	H				153
94.	H	H				145
95.	H	H				214

Структура і фізичні характеристики проміжних сполук загальної формули (I) одержаних за способом описаним в Прикладі 1 показані в Таблиці III.

ТАБЛИЦЯ III.



№	X	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Тпл. [°C]
97	NH		CN		213
98	NH		CN		208

77183

24

99	NH		CN		178s
100	NH		CN		158
101	NH		CN		210
102	NH		CN		223
103	NH		CN		224
104	NH		CN		212
105	NH		CN		198
106	NH		CN		208
107	NH		CN		168
108	NH		CN		168
109	NH		CN		225
110	NH		CN	Me	152
111	NH		CN	Et	192
112	NH		CN		177
113	NH		CN		169
114	NH		CN		151
115	NH		CN		218
116	NH		CN		194
117	NH		CN		188

25

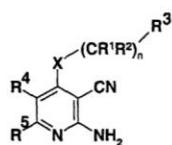
77183

26

118	NH		CN		179
119	NH		CN		239
120	NH		H		162
121	NH		H		262
122	S		CN		170
123			CN		228

Структура і фізичні характеристики проміжних сполук загальної формули (III) і (IIIa) одержаних за способом описаним в Прикладі 1 показані в Таблиці IV.

ТАБЛИЦЯ IV.



№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	n	Тпл. [°C]
124	H	H				NH	1	192
125	H	H				NH	1	202
126	H	H				NH	1	250
127	H	H				NH	1	167
128	H					NH	1	183

129	H				NH	1	182
130	H	H			NH	2	172
131	H	H			NH	2	143
132	H				NH	2	129
133	H				NH	2	136
134	H	H			N-Me	1	212
135	H	H			S	1	168
136	H	H			O	1	213
137	H	H			NH	1	234

138	H	H			NH	1	221
139	H	H			NH	1	198
140	H	H			NH	1	201
141	H	H			NH	1	213
142	H	H			NH	1	198
143	H	H			NH	1	201
144	H	H			NH	1	167
145	H	H			NH	1	156
146	H	H			NH	1	187

27

77183

28

147	H	H			NH	1	178
148	H	H			NH	1	207
149	H	H			NH	1	217
150	H	H			NH	1	204
151	H	H			NH	1	216
152	H	H			NH	1	205
153	H	H			NH	1	213
154	H	H			NH	1	200
155					NH	0	214

Структура і фізичні характеристики проміжних сполук загальної формули (V) одержаних за способом описаним в Прикладі 1 показані в Таблиці V.

ТАБЛИЦЯ V.

№	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Тпл. [°C]
156.			360
157.			250
158			278
159			283

160		360
161		234
162		246
163		267
164		293
165		289
166		307

## Приклад 167

Таблетки наступного складу одержували за відомими методиками, що використовуються в промисловості

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

Біологія  
Способи

Зв'язування рецептору A<sub>3</sub> аденозину

Одержання суспензії мембран: збирали СНО клітини, що експресують hA<sub>3</sub> рецептори шляхом промивання три рази охолодженим льодом ЕСТ, центрифугуванням при 1000об/хв протягом 10хв, гомогенізуванням протягом 15сек у буфері (50мМ Tris, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ ЕДТО, рН 8,0), центрифугуванням при 43000об/хв протягом 10хв (Sigma 3К30), суспензію мембран одержують в згаданому вище буфері, зберігають аліквати при -80°C.

Протокол зв'язування: інкубують одержані СНО-hA<sub>3</sub> мембрани (містить 2мкг протеїну) в інкубаційному буфері (50мМ Tris, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ ЕДТО, 3U/мл аденозіндеамінази, рН 8,0), в присутності 0,5нМ [<sup>125</sup>I]АВ-МЕСА (п-амінобензилметилкарбохамідоаденозин) (100000

c/x) і 100мкМ R-PIA ( $N^6$ -[L-2-фенілізопропіл]аденозин) для визначення неспецифічного зв'язування або сполуки, що тестується, в загальному об'ємі 50мкл протягом 1г при кімнатній температурі. Фільтрували крізь скляноволокнистий фільтр Whatman GF/B (вимочений в 0,5% поліетиленіміні протягом 3 годин), промивали 4×1мл охолодженого льодом 50мМ Tris, 10мМ  $MgCl_2$ , 1мМ EDTO (pH 8,0) на 96-луночному Brandel Cell Harvester. Визначення активності: в гамалічильнику (1470 Wizard, Wallac). Інгібування [%] =  $100 - ((\text{активність в присутності сполуки, що тестується,} - \text{неспецифічна активність}) / (\text{загальна активність} - \text{неспецифічна активність})) * 100$

Зв'язування рецептору  $A_1$  аденозину людини

Одержання суспензії мембран: збирали СНО клітини, що експресують  $Na_1$  рецептори шляхом промивання три рази охолодженою льодом СТЕ, центрифугували при 1000об/хв протягом 10хв, гомогенізували фільтр Whatman GF/B (вимочений 50мМ Tris, pH 7,4), центрифугували при 43000об/хв протягом 10хв (Sigma 3K30), одержували суспензію мембран в буфері згаданому вище, зберігали аліквати при  $-80^{\circ}C$ .

Протокол зв'язування: інкубують одержані СНО- $hA_1$  мембрани (містять 50мкг протеїну) в інкубаційному буфері (50мМ Tris, 3U/мл аденозиндеамінази, pH 7,4), 10нМ  $[^3H]CCPA$  (2-хлор- $N^6$ -циклопентиладенозин) (80000с/х) і 10мкМ R-PIA ( $N^6$ -[L-2-фенілізопропіл]аденозин) для визначення неспецифічного зв'язування або сполуки, що тестується, в загальному об'ємі 100мкл протягом 3г при кімнатній температурі. Фільтрували крізь скляноволокнистий фільтр Whatman GF/B (вимочений в 0,5% поліетиленіміні протягом 3 годин), промивали 4×1мл охолодженого льодом 50мМ Tris на 96-луночному Brandel Cell Harvester. Визначення активності: в 96 луночному планшеті в присутності HiSafe-3 суміші в гамалічильнику (1450 Microbeta, Wallac). Інгібування [%] =  $100 - ((\text{активність в присутності сполуки, що тестується,} - \text{неспецифічна активність}) / (\text{загальна активність} - \text{неспецифічна активність})) * 100$

Зв'язування рецептору  $A_{2a}$  аденозину людини

Протокол зв'язування: інкубують 7мкг мембран (рецепторів  $A_{2a}$  аденозину людини трансфікованих в HEK-293 клітини, джерело: Receptor Biology, Inc.), буфер (50мМ Tris, 10мМ  $MgCl_2$ , 1мМ EDTO, 2U/мл аденозиндеамінази, pH 7,4), 20нМ  $[^3H]CGS-21680$  (2-[п-(2-карбонілетил)фенілетиламіно]-5'-N-етилкарбоксамідоаденозин) (200000с/х) і 50кМ NECA (5-N'-етилкарбоксамідоаденозин) для визначення неспецифічного зв'язування або сполуки, що тестується, в загальному об'ємі 100мкл протягом 90хв при кімнатній температурі. Фільтрували крізь скляноволокнистий фільтр Whatman GF/B (вимочений в 0,5% поліетиленіміні протягом 3 годин), промивали 4×1мл охолодженого льодом 50мМ Tris, 10мМ  $MgCl_2$ , 1мМ EDTO, 0,9 NaCl (pH 7,4) на 96-луночному Brandel Cell Harvester. Визначення активності: в 96 луночному планшеті в присутності HiSafe-3 суміші в гамалічильнику (1450 Microbeta, Wallac). Інгібування [%] =  $100 - ((\text{активність в присутності сполуки, що тестується,} - \text{неспецифічна активність}) / (\text{загальна активність} - \text{неспецифічна активність})) * 100$

неспецифічна активність))\*100

Зв'язування рецептору  $A_{2b}$  аденозину людини

Протокол зв'язування: інкубують 20,8мкг мембран (рецепторів  $A_{2b}$  аденозину людини трансфікованих в HEK-293 клітини, джерело: Receptor Biology, Inc.), буфер (50мМ Tris, 10мМ  $MgCl_2$ , 1мМ EDTO, 1мМ бензамідину, 2U/мл аденозиндеамінази, pH 6,5), 32,4нМ  $[^3H]DPCPX$  (8-циклопентил-1,3-дипропілксантин) (800000с/х) і 100мкМ NECA (5-N'-етилкарбоксамідоаденозин) для визначення неспецифічного зв'язування або сполуки, що тестується, в загальному об'ємі 100мкл протягом 30хв при кімнатній температурі. Фільтрували крізь скляноволокнистий фільтр Whatman GF/C (вимочений в 0,5% поліетиленіміні протягом 3 годин), промивали 4×1мл охолодженого льодом 50мМ Tris, (pH 6,5) на 96-луночному Brandel Cell Harvester. Визначення активності: в 96 луночному планшеті в присутності HiSafe-3 суміші в гамалічильнику (1450 Microbeta, Wallac). Визначення активності: в 96 луночному планшеті в присутності HiSafe-3 суміші в гамалічильнику (1450 Microbeta, Wallac). Інгібування [%] =  $100 - ((\text{активність в присутності сполуки, що тестується,} - \text{неспецифічна активність}) / (\text{загальна активність} - \text{неспецифічна активність})) * 100$

Результати

Ми встановили, що сполуки є біологічно активними, якщо вони інгібують зв'язування радіоліганду рецепторами  $A_3$  аденозину людини з активністю вище 80% при 1мкМ в їх еспериментальних умовах.

Константу дисоціації ( $K_d$ )  $[^{125}I]AB-MECA$  на СНО- $hA_3$  одержаній мембрані визначали за допомогою дослідження з насиченням ізотопом використовуючи аналіз Scatchard [G. Scatchard, Ann. N. Y. Acad. Sci. 51:660, 1949].  $IC_{50}$  переводили в константу спорідненості ( $K_i$ ) використовуючи рівняння Ченга-Пруссофа (Cheng-Prusoff) [Y. J. Cheng і W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22:3099, 1973].

Деякі сполуки загальної формули (I), (II), (III) і (IV) мають значну біологічну активність. Сполуки загальної формули (IA), зазначені в пункті 2, як підгрупа сполук загальної формули (I), зазначених в пункті 1, проявляють найбільш сильну активність. За винятком 5 сполук, значення їх  $K_i$  не перевищують 20нМ. Сполуки приведені як приклади є особливо переважними. Їх значення  $K_i$  в дослідженнях зв'язування рецептору  $A_3$  аденозину людини знаходяться в межах від 0,19 до 0,69нМ. Значення  $K_i$  найбільш переважних сполук становлять 0,14 і 0,15нМ.

Сполуки мають пристойну біодоступність і мають, принаймні, 10000-кратну селективність по відношенню до  $A_1$ ,  $A_{2a}$  і  $A_{2b}$ , підтипів рецептору аденозину людини.

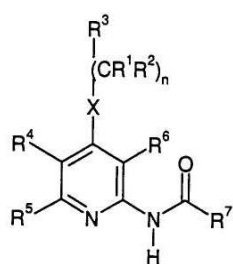
Крім того, тривалість їх дії при внутрішньовенному і оральному введенні є достатньо довгою, їх значення  $ED_{50}$  є низьким, їх токсикологічні і сторонні проявлення є прийнятними.

Дані приведені вище для сполук загальної формули (I) роблять їх прийнятними для терапевтичного застосування.

31

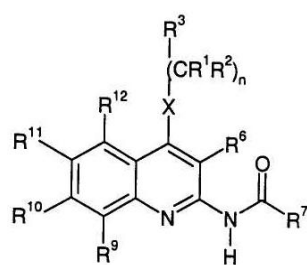
77183

32



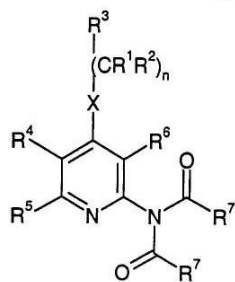
(I)

Фігура 1



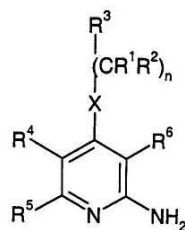
(IA)

Фігура 2

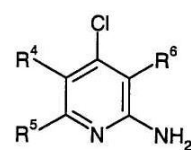


(II)

Фігура 3



(III)

Фігура 4  
Фігура 6

(IV)

Фігура 5

Схема реакції 1.

