



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82435 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 487/00

A61K 31/4188 (2007.01)

A61P 1/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОНДЕНСОВАНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК МЕТАБОТРОПНИХ АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ ГЛУТАМАТУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) а200608820

(22) 17.02.2005

(24) 10.04.2008

(86) РСТ/US2005/005218, 17.02.2005

(31) 60/545,288

(32) 18.02.2004

(33) US

(31) 60/545,580

(32) 19.02.2004

(33) US

(46) 10.04.2008, Бюл.№ 7, 2008 рік

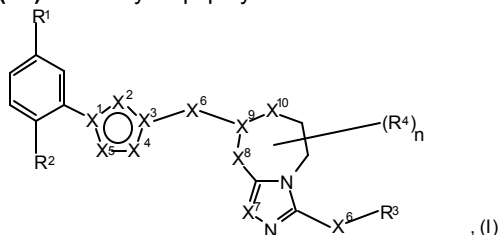
(72) ЙОХАНСОН МАРТІН, ВЕНСБО ДЕЙВІД,
МІНІДІС АЛЕКСАНДЕР, СТААФ КАРІН, КЕРС
АННІКА, ЕДВАРДС ЛУІЗ, АЙЗЕК МЕТВІН,
СТЕФАНІК ТОМІСЛАВ, СЛЕССИ АБДЕЛЬМАЛІК,
МАКЛЕОД ДОНАЛД, СІНЬ ТАО(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, НПС ФАРМАСУТИКАЛЗ,
ІНК.

(56) WO 01/12627 A, 22.02.2001

WO 2004/014902 A, 19.02.2004

EP 1210344 A, 05.06.2002

(57) 1. Сполука формули I:



де

 X^1, X^2, X^3, X^4 та X^5 незалежно вибрані з групи: С, CR^5 , N, O та S, де принаймні один з X^1, X^2, X^3, X^4 та X^5 не є N; X^6 вибрано з групи: зв'язок та CR^5R^6 ; X^7 - CR^5 чи N; X^8 вибрано з групи: зв'язок, CR^5R^6 , NR^5 , O, S, SO та SO_2 ; X^9 - CR^5 чи N; X^{10} вибрано з групи: зв'язок, CR^5R^6 , $(CR^5R^6)_2$, O, S та NR^5 ; R^1 вибрано з групи: гідроксил, галоген, нітро, C_{1-6} алкілгалоген, OC_{1-6} алкілгалоген, C_{1-6} алкіл, OC_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, OC_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, OC_{2-6}

алкініл, C_{0-6} алкіл C_{3-6} циклоалкіл, OC_{0-6} алкіл C_{3-6} циклоалкіл, C_{0-6} алкіларил, OC_{0-6} алкіларил, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, C_{1-6} алкіл OR^5 , OC_{2-6} алкіл OR^5 , C_{1-6} алкіл $(CO)R^5$, OC_{1-6} алкіл $(CO)R^5$, C_{0-6} алкіл CO_2R^5 , OC_{1-6} алкіл CO_2R^5 , C_{0-6} алкілціано, OC_{2-6} алкілціано, C_{0-6} алкіл NR^5R^6 , OC_{2-6} алкіл NR^5R^6 , C_{1-6} алкіл $(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6} алкіл $(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} алкіл SR^5 , OC_{2-6} алкіл SR^5 , C_{0-6} алкіл $(SO)R^5$, OC_{2-6} алкіл $(SO)R^5$, C_{0-6} алкіл SO_2R^5 , OC_{2-6} алкіл SO_2R^5 , C_{0-6} алкіл $(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} алкіл $(SO_2)NR^5R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(SO_2)R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)OR^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 та 5- або 6-членне кільце, що містить атоми, незалежно вибрані з групи: С, N, O та S, де вказане кільце може бути заміщеним одним або більше А; R^2 вибрано з групи: гідроген, гідроксил, галоген, нітро, C_{1-6} алкілгалоген, OC_{1-6} алкілгалоген, C_{1-6} алкіл, OC_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, OC_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, OC_{2-6} алкініл, C_{0-6} алкіл C_{3-6} циклоалкіл, OC_{0-6} алкіл C_{3-6} циклоалкіл, C_{0-6} алкіларил, OC_{0-6} алкіларил, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, C_{1-6} алкіл OR^5 , OC_{2-6} алкіл OR^5 , C_{1-6} алкіл $(CO)R^5$, OC_{1-6} алкіл $(CO)R^5$, C_{0-6} алкіл CO_2R^5 , OC_{1-6} алкіл CO_2R^5 , C_{0-6} алкілціано, OC_{2-6} алкілціано, C_{0-6} алкіл NR^5R^6 , OC_{2-6} алкіл NR^5R^6 , C_{1-6} алкіл $(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6} алкіл $(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} алкіл SR^5 , OC_{2-6} алкіл SR^5 , C_{0-6} алкіл $(SO)R^5$, OC_{2-6} алкіл $(SO)R^5$, C_{0-6} алкіл SO_2R^5 , OC_{2-6} алкіл SO_2R^5 , C_{0-6} алкіл $(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} алкіл $(SO_2)NR^5R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(SO_2)R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)OR^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 та 5- або 6-членне кільце, що містить атоми, незалежно вибрані з групи: С, N, O та S, де вказане кільце може бути заміщеним одним або більше А; R^3 - 5- або 6-членне кільце, що містить атоми, незалежно вибрані з групи: С, N, O та S, де вказане кільце може бути заміщеним одним або більше А;

(13) C2

(11) 82435

(19) UA

R^4 вибрано з групи: гідроксил, галоген, нітро, C_{1-6} алкілгалоген, OC_{1-6} алкілгалоген, C_{1-6} алкіл, OC_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, OC_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, OC_{2-6} алкініл, C_{0-6} алкіл C_{3-6} циклоалкіл, OC_{0-6} алкіл C_{3-6} циклоалкіл, C_{0-6} алкіларил, CHO , $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, C_{1-6} алкіл OR^5 , OC_{2-6} алкіл OR^5 , C_{1-6} алкіл $(CO)R^5$, OC_{1-6} алкіл $(CO)R^5$, C_{0-6} алкіл CO_2R^5 , OC_{1-6} алкіл CO_2R^5 , C_{0-6} алкілціано, OC_{2-6} алкілціано, C_{0-6} алкіл NR^5R^6 , OC_{2-6} алкіл NR^5R^6 , C_{1-6} алкіл $(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6} алкіл $(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6} алкіл SR^5 , OC_{2-6} алкіл SR^5 , C_{0-6} алкіл $(SO)R^5$, OC_{2-6} алкіл $(SO)R^5$, C_{0-6} алкіл SO_2R^5 , OC_{2-6} алкіл SO_2R^5 , C_{0-6} алкіл $(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} алкіл $(SO_2)NR^5R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(SO_2)R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(SO_2)NR^6R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(SO_2)NR^6R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)OR^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 та 5- або 6-членне кільце, що містить атоми, незалежно вибрані з групи: C, N, O та S, де вказане кільце може бути заміщеним одним або більше A; R^5 та R^6 незалежно вибрані з групи: гідроген, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл та арил;

A вибрано з групи: гідроген, гідроксил, галоген, нітро, C_{1-6} алкілгалоген, OC_{1-6} алкілгалоген, C_{1-6} алкіл, OC_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, OC_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, OC_{2-6} алкініл, C_{0-6} алкіл C_{3-6} циклоалкіл, OC_{0-6} алкіл C_{3-6} циклоалкіл, C_{0-6} алкіларил, CHO , $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, C_{1-6} алкіл OR^5 , OC_{2-6} алкіл OR^5 , C_{1-6} алкіл $(CO)R^5$, OC_{1-6} алкіл $(CO)R^5$, C_{0-6} алкіл CO_2R^5 , OC_{1-6} алкіл CO_2R^5 , C_{0-6} алкілціано, OC_{2-6} алкілціано, C_{0-6} алкіл NR^5R^8 , OC_{2-6} алкіл NR^5R^8 , C_{1-6} алкіл $(CO)NR^5R^8$, OC_{1-6} алкіл $(CO)NR^5R^8$, C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)R^8$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(CO)R^8$, C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)NR^5R^8$, C_{0-6} алкіл SR^5 , OC_{2-6} алкіл SR^5 , C_{0-6} алкіл $(SO)R^5$, OC_{2-6} алкіл $(SO)R^5$, C_{0-6} алкіл SO_2R^5 , OC_{2-6} алкіл SO_2R^5 , C_{0-6} алкіл $(SO_2)NR^5R^8$, OC_{2-6} алкіл $(SO_2)NR^5R^8$, C_{0-6} алкіл $NR^5(SO_2)R^8$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(SO_2)R^8$, C_{0-6} алкіл $NR^5(SO_2)NR^5R^8$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(SO_2)NR^5R^8$, $(CO)NR^5R^8$, $O(CO)NR^5R^8$, NR^5OR^8 , C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)OR^8$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(CO)OR^8$, SO_3R^5 та 5- або 6-членне кільце, що містить атоми, незалежно вибрані з групи: C, N, O та S;

$n = 0, 1, 2, 3$, або 4; або

її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат;

за умови, що:

а) коли $X^2 = X^4 = X^5 = N$, а будь-який з X^8 або X^{10} є зв'язком, тоді X^9 не є N,

б) коли $X^7 = N$, принаймні два з X^1 , X^2 , X^3 , X^4 та X^5 не є N,

с) X^1 та X^3 не є O;

та за умови, що сполукою не є:

8-[5-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]-3-піридин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин,

8-[5-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]-3-тіофен-2-іл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин,

8-[5-(5-хлор-2-флуорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]-3-піридин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин,

8-[5-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]-3-піридин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин,

8-[5-(5-хлор-2-флуорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]-3-піридин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-

[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин,

8-[5-(3-хлорфеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілметил]-3-піридин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин,

8-[1-[5-(3-хлорфеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-етил]-3-піридин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-

[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин,

8-[5-(5-хлор-2-флуорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]-3-фуран-2-іл-5,6,7,8-тетрагідро-

[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин,

8-[1-[5-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-етил]-3-піридин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-

[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин,

3-піридин-4-іл-8-[1-(5-м-толіл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-етил]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин,

(+)-8-[(1S)-1-[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]етил]-3-піридин-4-іл-5,6,7,8-

тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин,

(-)-8-[(1R)-1-[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]етил]-3-піридин-4-іл-5,6,7,8-

тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин,

3-[5-(3-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-

[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-8-

ілметил][1,3,4]оксадіазол-2-іл]бензонітрил,

3-[5-[3-(2-метоксипіридин-4-іл)-6,7-дигідро-5H-

[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-8-

ілметил][1,3,4]оксадіазол-2-іл]бензонітрил,

3-[5-[3-(2-метоксипіридин-4-іл)-6,7-дигідро-5H-

[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-8-

ілметил][1,2,4]оксадіазол-3-іл]бензонітрил,

3-[3-[(3-піридин-4-іл-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-8(5H)-іл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-

іл]бензонітрил,

3-(3-[(3-(2-метоксипіридин-4-іл)-6,7-

дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-8(5H)-

іл]метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бензонітрил,

3-[5-[(3-піридин-4-іл)-6,7-

дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-8(5H)-

іл]метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бензонітрил та

3-[5-[3-(2-гідроксипіридин-4-іл)-6,7-дигідро-5H-

[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-8-ілметил]-

[1,2,4]оксадіазол-3-іл]бензонітрил.

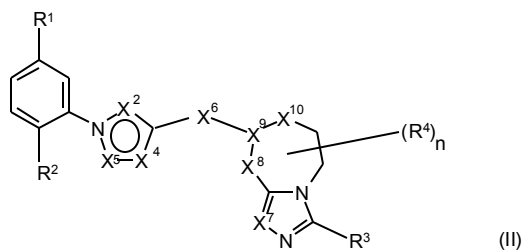
2. Сполука за п. 1, за умови, що нею не є 8-[5-(5-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-ілметил]-3-фуран-2-іл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин,

3. Сполука за п. 1, де R^1 - галоген, C_{1-6} алкілгалоген, C_{1-6} алкіл, OC_{1-6} алкіл або C_{0-6} алкілціано.

4. Сполука за п. 1, де R^2 - гідроген або галоген.

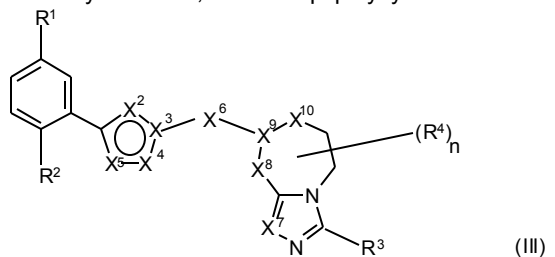
5. Сполука за п. 1, де R^2 - флуор.

6. Сполука за п. 1, яка має формулу II:



7. Сполука за п. 6, де X^7 - N.

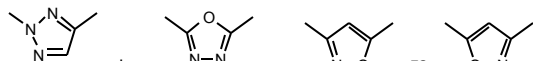
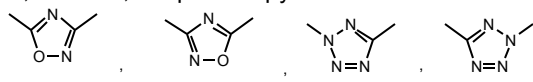
8. Сполука за п. 1, яка має формулу III:



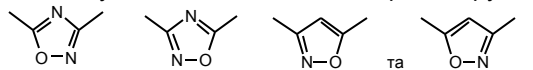
9. Сполука за п. 8, де X^3 - C.

10. Сполука за п. 8, де X^3 - N.

11. Сполука за п. 1, де кільце, що містить X^1 , X^2 , X^3 , X^4 та X^5 , вибрано з групи:



12. Сполука за п. 11, де кільце вибрано з групи:



13. Сполука за п. 11, де X^7 - N.

14. Сполука за п. 13, де X^8 є зв'язком.

15. Сполука за п. 13, де X^8 - S.

16. Сполука за п. 14, де X^9 - CR^5 .

17. Сполука за п. 16, де X^{10} - NR^5 .

18. Сполука за п. 16, де X^{10} - O.

19. Сполука за п. 16, де X^{10} - CR^5R^6 .

20. Сполука за п. 16, де X^{10} - $(CR^5R^6)_2$.

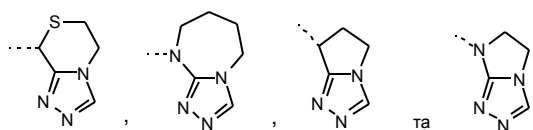
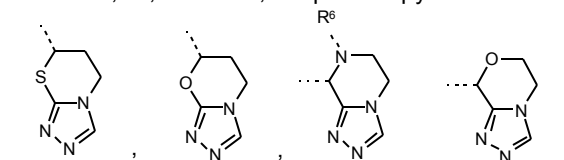
21. Сполука за п. 16, де X^{10} є зв'язком.

22. Сполука за п. 15, де X^9 - CR^5 .

23. Сполука за п. 22, де X^{10} є зв'язком.

24. Сполука за п. 14, де X^9 - N.

25. Сполука за п. 11, де конденсоване кільце, що містить X^7 , X^8 , X^9 та X^{10} , вибрано з групи:



26. Сполука за п. 1, яку вибрано з групи:

7-[5-(5-хлор-2-флуорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-3-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло [3,4-b][1,3]піазин,

9-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,3]діазепін,

9-{1-[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]етил}-3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,3]діазепін,

7-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол,

9-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-(трифлуорметил)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,3]діазепін,

8-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-(4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразин,

8-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-(4-метоксифеніл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразин,

9-[[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]метил]-3-(3,5-дифлуорфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,3]діазепін,

9-[[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]метил]-3-(4-метоксифеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,3]діазепін,

9-[[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]метил]-3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,3]діазепін,

9-[[5-(5-хлор-2-флуорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,3]діазепін,

9-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-(3,5-дифлуорфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,3]діазепін,

9-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-(4-метоксифеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,3]діазепін та їх фармацевтично прийнятні солі.

27. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-26 та один або більше фармацевтично прийнятних розріджувачів, наповнювачів та/або інертних носіїв.

28. Фармацевтична композиція за п. 27 для застосування у лікуванні опосередкованих mGluR5 розладів.

29. Сполука за будь-яким з пп. 1-26 для застосування у терапії.

30. Сполука за будь-яким з пп. 1-26 для застосування у лікуванні опосередкованих mGluR5 розладів.

31. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-26 у виробництві медикаменту для лікування опосередкованих mGluR5 розладів.

32. Спосіб лікування опосередкованих mGluR5 розладів, в якому вводять ссавцю терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-26.

33. Спосіб за п. 32, де ссавцем є людина.

34. Спосіб за п. 32, де розладом є неврологічний розлад.

35. Спосіб за п. 32, де розладом є психіатричний розлад.

36. Спосіб за п. 32, де розлади вибрані з гострих та хронічних больових розладів.

37. Спосіб за п. 32, де розладом є шлунково-кишковий розлад.

38. Спосіб інгібування активації рецепторів mGluR5, в якому обробляють клітини, що містять вказані рецептори, ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-26.

Заявлений винахід стосується нового класу сполук, фармацевтичних композицій, що містять вказані сполуки, та застосування вказаних сполук у терапіях, що стосуються опосередкованих метаботропічним рецептором глутамату станів. Заявлений винахід крім того стосується способу отримання вказаних сполук та нових інтермедіатів, застосовуваних при їх отриманні.

Глутамат є головним збуджувальним нейротрансмітером у центральній нервовій системі (ЦНС) ссавців. Глутамат діє на центральні нейрони зв'язуванням з рецепторами поверхні клітин та тим їх активуванням. Ці рецептори поділено на два головних класи, іонотропічні та метаботропічні рецептори глутамату, на основі структурних особливостей рецепторних білків, засобів, якими рецептори перетворюють сигнали у клітині, та фармакологічних профілів.

Метаботропічні рецептори глутамату (mGluR) є сполученими з білком G рецепторами, що активують кілька внутрішньоклітинних вторинних месенджерних систем після зв'язування глутамату. Активація mGluR у інтактних нейронах ссавців викликає один або більше з наступних відгуків: активація фосфоліпази C; збільшення гідролізу фосфоінозитиду (PI); вивільнення внутрішньоклітинного кальцію; активація фосфоліпази D; активація або інгібування аденілат-циклази; збільшення або зменшення утворення циклічного аденозин-монофосфату (цАМФ); активація гуаніліл-циклази; збільшення утворення циклічного гуанозин-монофосфату (цГМФ); активація фосфоліпази A₂; збільшення вивільнення арахідонової кислоти; та збільшення або зменшення активності керованих потенціалом та лігандами іонних каналів. [Schoepp et al., Trends Pharmacol. Sci. 14:13 (1993), Schoepp, Neurochem. Int. 24:439 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34:1 (1995), Bordini et al., Prog. Neurobiol. 59:55 (1999)].

Молекулярним клонуванням ідентифіковано вісім відмінних підтипів mGluR, під назвами mGluR1-mGluR8. [Nakanishi, Neuron 13:1031 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34:1 (1995), Knopfel et al., J. Med. Chem. 38:1417 (1995)].

Наступна різноманітність рецепторів відбувається експресією альтернативно сплайсованих форм деяких підтипів mGluR. [Pin et al., PNAS 89:10331 (1992), Minakami et al., BBRC 199:1136 (1994), Joly et al., J. Neurosci. 15:3970 (1995)].

Підтипи метаботропічних рецепторів глутамату можна підрозділити на три групи, групу I, групу II та групу III mGluR, на основі гомології амінокислотних послідовностей, вторинних месенджерних систем, використовуваних рецепторами, та за їх фармакологічними характеристиками. Група I mGluR охоплює mGluR1, mGluR5 та їх альтернативно сплайсовані варіанти. Приєднання агоністів

до цих рецепторів призводить до активації фосфоліпази C та наступної мобілізації внутрішньоклітинного кальцію.

Неврологічні, психіатричні та больові розлади

Спроби пояснити фізіологічну роль mGluR групи I наводять на думку, що активація цих рецепторів викликає нейронне збудження. Різні дослідження продемонстрували, що група I агоністів mGluR може продукувати постсинаптичне збудження при дії на нейрони у гіпокампі, корі головного мозку, мозочку та зоровому бугрі, а також інших регіонах ЦНС. Є дані, що це збудження є наслідком безпосередньої активації постсинаптичних mGluR, але також припускають, що активація пресинаптичного mGluR відбувається, призводячи до збільшеного вивільнення нейротрансмітеру. [Baskys, Trends Pharmacol. Sci. 15:92 (1992), Schoepp, Neurochem. Int. 24:439 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34:1(1995), Watkins et al., Trends Pharmacol. Sci. 15:33 (1994)].

Метаботропічні рецептори глутамату залучені у ряд нормальних процесів у ЦНС ссавців. Активація mGluR, як показано, є потрібною для індукції гіпокампального довготермінового потенціювання та мозочкової довготермінової депресії. [Bashir et al., Nature 363:347 (1993), Bortolotto et al., Nature 368:740 (1994), Aiba et al., Cell 79:365 (1994), Aiba et al., Cell 79:377 (1994)]. Роль активації mGluR у ноцицепції та анальгезії також продемонстровано, [Meller et al., Neuroreport 4: 879 (1993), Bordini et al., Brain Res. 871:223 (1999)]. На додаток, активація mGluR, як припускають, грає модуляторну роль у багатьох інших нормальних процесів, охоплюючи синаптичну передачу, розвиток нейронів, апоптотичну загибель нейронів, синаптичну пластичність, просторове навчання, нюхову пам'ять, центральне регулювання серцевої активності, свідомість, моторний контроль та контроль вегетативно-окулярного рефлексу. [Nakanishi, Neuron 13: 1031 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34:1, Knopfel et al., J. Med. Chem. 38:1417 (1995)].

Крім того, група I метаботропічних рецепторів глутамату та зокрема mGluR5, як припускають, грає роль у багатьох патофізіологічних процесах та розладах, що уражують ЦНС. Це охоплює інсульт, травму голови, анемію, анемію та ішемічні поранення, гіпоглікемію, епілепсію, нейродегенеративні розлади, як-то хвороба Альцгеймера, та біль. [Schoepp et al., Trends Pharmacol. Sci. 14:13 (1993), Cunningham et al., Life Sci. 54:135 (1994), Hollman et al., Ann. Rev. Neurosci. 17:31 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34:1 (1995), Knopfel et al., J. Med. Chem. 38:1417 (1995), Spooren et al., Trends Pharmacol. Sci. 22:331 (2001), Gasparini et al. Curr. Opin. Pharmacol. 2:43 (2002), Neugebauer Pain 98:1 (2002)]. Багато патологій у цих станах, можна ду-

мати, обумовлені надлишковим індукованим глутаматом збудженням нейронів ЦНС. Оскільки група I mGluR виявляє збільшення опосередкованого глутаматом нейронного збудження за постсинаптичними механізмами та посилює пресинаптичне вивільнення глутамат, їх активація ймовірно робить внесок у патологію. Відповідно, селективні антагоністи рецепторів групи I mGluR могли б бути терапевтично корисними, особливо як нейрозахисні агенти, аналгетики або антиконвульсанти.

Сучасні досягнення у поясненні нейрофізіологічної ролі метаботропічних рецепторів глутамату загалом та група I зокрема, встановили ці рецептори як багатообіцяючі цілі для ліків у терапії гострих та хронічних неврологічних та психіатричних розладів та гострих та хронічних больових розладів. Внаслідок їх фізіологічного та патофізіологічного значення, є необхідність у нових потужних агоністах та антагоністах mGluR, що виявляють високу селективність стосовно підтипів mGluR, особливо підтипу рецепторів групи I, найособливіше підтипу mGluR5.

Шлунково-кишкові розлади

Нижчий стравохідний сфінктер (НСС) схильний до періодичної релаксації. Як наслідок, рідина зі шлунку може проходити у стравохід, оскільки механічний бар'єр є тимчасово відсутнім у цей час, цей випадок тут далі позначено як "Ш.-С. рефлюкс".

Хвороба шлунково-стравохідний рефлюкс (ХШСР) є найпоширенішою хворобою верхнього шлунково-кишкового тракту. Сучасна фармакотерапія спрямована на зменшення секреції шлункової кислоти, або на нейтралізацію кислоти у стравоході. The головний механізм Ш.-С. рефлюксу, як вважають, залежить від гіпотонічного нижчого стравохідного сфінктера. Однак, наприклад, [Holloway & Dent (1990) *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* 19, pp.517-535], показано, що більшість епізодів рефлюксу відбуваються при тимчасовій релаксації нижчого стравохідного сфінктера (ТРНСС), тобто релаксацію не ініційовано ковтками. Також показано, що секреція шлункової кислоти звичайно є нормальною у пацієнтів з ХШСР.

Нові сполуки згідно з заявленим винаходом, як вважають, будуть корисними для інгібування тимчасової релаксації нижчого стравохідного сфінктера (ТРНСС), а тим для лікування розладу шлунково-стравохідний рефлюкс (ХШСР).

Вираз "ТРНСС", тимчасова релаксація нижчого стравохідного сфінктера, тут визначено згідно з [Mittal, R.K., Holloway, R.H., Penagini, R., Blackshaw, L.A., Dent, J., 1995; *Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology* 109, pp.601-610].

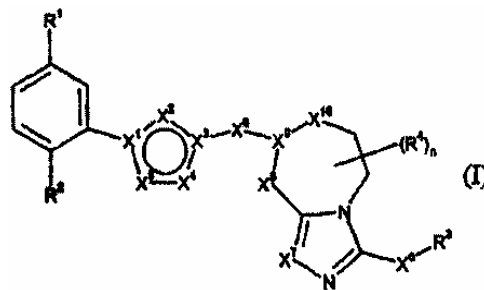
Вираз "Ш.-С. рефлюкс" тут визначено як можливість рідині зі шлунку проходити у стравохід, оскільки механічний бар'єр є тимчасово відсутнім у цей час.

Вираз "ХШСР", хвороба шлунково-стравохідний рефлюкс, тут визначено згідно з [van Heerwaarden, M.A., Smout A.J.P.M., 2000; *Diagnosis of reflux disease. Baillière's Clin. Gastroenterol.* 14, pp.759-774].

Фізіологічні та патофізіологічні властивості агоністів та антагоністів mGluR, що виявляють

високу селективність стосовно підтипів mGluR, особливо підтипу рецепторів групи I, підтверджує необхідність у нових агоністах та антагоністах.

Заявлений винахід стосується сполуки формули I:



У формулі I X^1 , X^2 , X^3 , X^4 та X^5 незалежно вибрано з групи: C, CR^5 , N, O та S, де щонайменше один з X^1 , X^2 , X^3 , X^4 та X^5 не є N, X^6 вибрано з групи: зв'язок та CR^5R^6 , X^7 - CR^5 або N; X^8 вибрано з групи: зв'язок, CR^5R^6 , NR^5 , O, S, SO, та SO_2 ; X^9 - CR^5 або N; а X^{10} вибрано з групи: зв'язок, CR^5R^6 , $(CR^5R^6)_2$, O, S, та NR^5 .

R^1 вибрано з групи: гідроксил, галоген, нітро, C_{1-6} алкілгалоген, OC_{1-6} алкілгалоген, C_{1-6} алкіл, OC_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, OC_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, OC_{2-6} алкініл, C_{0-6} алкіл C_{3-6} циклоалкіл, OC_{0-6} алкіл C_{3-6} циклоалкіл, C_{0-6} алкіларил, OC_{0-6} алкіларил, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, C_{1-6} алкіл CR^5 , OC_{2-6} алкіл OR^5 , C_{1-6} алкіл $(CO)R^5$, OC_{1-6} алкіл $(CO)R^5$, C_{0-6} алкіл CO_2R^5 , OC_{1-6} алкіл CO_2R^5 , C_{0-6} алкілціано, OC_{2-6} алкілціано, C_{0-6} алкіл NR^5R^6 , OC_{2-6} алкіл NR^5R^6 , C_{1-6} алкіл $(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6} алкіл $(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6} алкіл SR^5 , OC_{2-6} алкіл SR^5 , C_{0-6} алкіл $(SO)R^5$, OC_{2-6} алкіл $(SO)R^5$, C_{0-6} алкіл SO_2R^5 , OC_{2-6} алкіл SO_2R^5 , C_{0-6} алкіл $(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} алкіл $(SO_2)NR^5R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(SO_2)R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)OR^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 та 5- або 6-членне кільце, що містить атоми, незалежно вибрані з групи: C, N, O та S, де вказане кільце може бути заміщеним одним або більше A, як визначено нижче.

R^2 вибрано з групи: гідроген, гідроксил, галоген, нітро, C_{1-6} алкілгалоген, OC_{1-6} алкілгалоген, C_{1-6} алкіл, OC_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, OC_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, OC_{2-6} алкініл, C_{0-6} алкіл C_{3-6} циклоалкіл, OC_{0-6} алкіл C_{3-6} циклоалкіл, C_{0-6} алкіларил, OC_{0-6} алкіларил, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, C_{1-6} алкіл OR^5 , OC_{2-6} алкіл OR^5 , C_{1-6} алкіл $(CO)R^5$, OC_{1-6} алкіл $(CO)R^5$, C_{0-6} алкіл CO_2R^5 , OC_{1-6} алкіл CO_2R^5 , C_{0-6} алкілціано, OC_{2-6} алкілціано, C_{0-6} алкіл NR^5R^6 , OC_{2-6} алкіл NR^5R^6 , C_{1-6} алкіл $(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6} алкіл $(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6} алкіл SR^5 , OC_{2-6} алкіл SR^5 , C_{0-6} алкіл $(SO)R^5$, OC_{2-6} алкіл $(SO)R^5$, C_{0-6} алкіл SO_2R^5 , OC_{2-6} алкіл SO_2R^5 , C_{0-6} алкіл $(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} алкіл $(SO_2)NR^5R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(SO_2)R^6$, C_{0-6} алкіл $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , C_{0-6} алкіл $NR^5(CO)OR^6$, OC_{2-6} алкіл $NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 та 5- або 6-членне кільце, що містить атоми, незалежно вибрані з групи: C, N, O та S, де вказане кільце може бути заміщеним одним або більше A, як визначено нижче.

(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀-алкілNR⁵(CO)OR⁶, OC₂-алкілNR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ та 5- або 6-членне кільце, що містить атоми, незалежно вибрані з групи: C, N, O та S, де вказане кільце може бути заміщеним одним або більше A.

R³ - 5- або 6-членне кільце, що містить атоми, незалежно вибрані з групи: C, N, O та S, де вказане кільце може бути заміщеним одним або більше A.

R⁴ вибрано з групи: гідроксил, галоген, нітро, C₁-алкілгалоген, OC₁-алкілгалоген, C₁-алкіл, OC₁-алкіл, C₂-алкеніл, OC₂-алкеніл, C₂-алкініл, OC₂-алкініл, C₀-алкілC₃-циклоалкіл, OC₀-алкілC₃-циклоалкіл, C₀-алкіларил, OC₀-алкіларил, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CN)OR⁵, C₁-алкілOR⁵, OC₂-алкілOR⁵, C₁-алкіл(CO)R⁵, OC₁-алкіл(CO)R⁵, C₀-алкілCO₂R⁵, OC₁-алкілCO₂R⁵, C₀-алкілціано, OC₂-алкілціано, C₀-алкілNR⁵R⁶, OC₂-алкілNR⁵R⁶, C₁-алкіл(CO)NR⁵R⁶, OC₁-алкіл(CO)NR⁵R⁶, C₀-алкілNR⁵(CO)R⁶, OC₂-алкілNR⁵(CO)R⁶, C₀-алкілNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C₀-алкілSR⁵, OC₂-алкілSR⁵, C₀-алкіл(SO)R⁵, OC₂-алкіл(SO)R⁵, C₀-алкілSO₂R⁵, OC₂-алкілSO₂R⁵, C₀-алкіл(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂-алкіл(SO₂)NR⁵R⁶, C₀-алкілNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂-алкілNR⁵(SO₂)R⁶, C₀-алкілNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂-алкілNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, (CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀-алкілNR⁵(CO)OR⁶, OC₂-алкілNR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ та 5- або 6-членне кільце, що містить атоми, незалежно вибрані з групи: C, N, O та S, де вказане кільце може бути заміщеним одним або більше A.

R⁵ та R⁶ незалежно вибрані з групи: гідроген, C₁-алкіл, C₃-циклоалкіл та арил.

A вибрано з групи: гідроген, гідроксил, галоген, нітро, C₁-алкілгалоген, OC₁-алкілгалоген, C₁-алкіл, OC₁-алкіл, C₂-алкеніл, OC₂-алкеніл, C₂-алкініл, OC₂-алкініл, C₀-алкілC₃-циклоалкіл, OC₀-алкілC₃-циклоалкіл, C₀-алкіларил, OC₀-алкіларил, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CN)OR⁵, C₁-алкілOR⁵, OC₂-алкілOR⁵, C₁-алкіл(CO)R⁵, OC₁-алкіл(CO)R⁵, C₀-алкілCO₂R⁵, OC₁-алкілCO₂R⁵, C₀-алкілціано, OC₂-алкілціано, C₀-алкілNR⁵R⁸, OC₂-алкілNR⁵R⁸, C₁-алкіл(CO)NR⁵R⁸, OC₁-алкіл(CO)NR⁵R⁸, C₀-алкілNR⁵(CO)R⁸, OC₂-алкілNR⁵(CO)R⁸, C₀-алкілNR⁵(CO)NR⁵R⁸, C₀-алкілSR⁵, OC₂-алкілSR⁵, C₀-алкіл(SO)R⁵, OC₂-алкіл(SO)R⁵, C₀-алкілSO₂R⁵, OC₂-алкілSO₂R⁵, C₀-алкіл(SO₂)NR⁵R⁸, OC₂-алкіл(SO₂)NR⁵R⁸, C₀-алкілNR⁵(SO₂)R⁸, OC₂-алкілNR⁵(SO₂)R⁸, C₀-алкілNR⁵(SO₂)NR⁵R⁸, OC₂-алкілNR⁵(SO₂)NR⁵R⁸, (CO)NR⁵R⁸, O(CO)NR⁵R⁸, NR⁵OR⁸, C₀-алкілNR⁵(CO)OR⁸, OC₂-алкілNR⁵(CO)OR⁸, SO₃R⁵ та 5- або 6-членне кільце, що містить атоми, незалежно вибрані з групи: C, N, O та S.

Змінна n = 0, 1, 2, 3, або 4.

У наступному аспекті винаходу запропоновано фармацевтичні композиції, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I та фармацевтично прийнятний розріджувач, наповнювач та/або інертний носій.

У ще одному аспекті винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I, для застосування у лікуванні опосередкованих рецептором mGluR5 розладів та для застосування у лікуванні неврологічних розладів,

психіатричних розладів, шлунково-кишкових розладів та больових розладів.

У наступному аспекті винаходу запропоновано сполуку формули I для застосування у терапії, особливо для лікування опосередкованих рецептором mGluR5 розладів та для лікування неврологічних розладів, психіатричних розладів, шлунково-кишкових розладів та больових розладів.

Наступним аспектом винаходу є застосування сполуки формули для виробництва медикаменту для лікування або попередження ожиріння та споріднених з ожирінням станів, а також лікування розладів харчування інгібуванням надлишкового поглинання їжі, а в результаті ожиріння та асоційованих з ним ускладнень.

У ще одному аспекті винаходу запропоновано способи отримання сполук формули I та інтермедіатів, застосованих у їх отриманні.

Ці та інші аспекти заявленого винаходу детальніше описані нижче.

Метою заявленого винаходу є сполуки, що виявляють активність стосовно метаболітичних рецепторів глутамату (mGluR), особливо стосовно рецептору mGluR5.

Нижче наведені визначення різних термінів, застосованих в описі та формулі винаходу для опису заявленого винаходу.

Для запобігання невизначеності слід розуміти, що де у цьому описі групу 'визначено вище', вказана груп охоплює першу появу та ширше визначення а також кожне та усі з інших визначень для цієї групи.

Для запобігання невизначеності слід розуміти, що у цьому описі 'C₁₋₆' означає карбонову групу, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атоми карбону. Подібним чином 'C₁₋₃' означає карбонову групу, що має 1, 2, або 3 атоми карбону.

У випадку, де нижній індекс дорівнює 0 (нуль), група, якої стосується нижній індекс, відсутня.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "алкіл" охоплює алкілі з лінійними та розгалуженими ланцюгами та може представляти, але без обмеження, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, т-бутил, н-пентил, ізопентил, т-пентил, нео-пентил, н-гексил або ізогексил, т-гексил. Термін Смалкій означає 1-3 атоми карбону та може представляти метил, етил, н-пропіл або ізопропіл.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "циклоалкіл" стосується, як варіант, заміщеної, насиченої циклічної вуглеводневої кільцевої системи. Термін "C₃₋₇циклоалкіл" може представляти циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "алкокси" охоплює алкоксили з лінійними та розгалуженими ланцюгами. C₁-залкоксил може представляти, але без обмеження, метоксил, етоксил, н-пропоксил або ізопропоксил.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "зв'язок" може представляти насичений або ненасичений зв'язок.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "галоген" може представляти флуор, хлор, бром або йод.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "алкілгалоген" означає алкіл, який визначено вище, який заміщено галогеном, як описано вище. Термін "C₁₋₆алкілгалоген" охоплює, але без обмеження, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, флуоретил, дифлуоретил або бромпропіл. Термін "OC₁₋₆алкілгалоген" охоплює, але без обмеження, флуорметоксил, дифлуорметоксил, трифлуорметоксил, флуоретоксил або дифлуоретоксил.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "алкеніл" охоплює алкеніли з лінійними та розгалуженими ланцюгами. Термін "C₂₋₆алкеніл" стосується алкенілу, що має 2-6 атомів карбону та один або два подвійні зв'язки, та може представляти, але без обмеження, вініл, аліл, пропеніл, ізопропеніл, бутеніл, ізобутеніл, кротил, пентеніл, ізопентеніл та гексеніл.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "алкініл" охоплює алкініли з лінійними та розгалуженими ланцюгами. Термін "C₂₋₆алкініл" стосується алкінілу, що має 2-6 атомів карбону та один або два потрійні зв'язки, та може представляти, але без обмеження, етиніл, пропаргіл, бутиніл, ізобутиніл, пентиніл, ізопентиніл та гексиніл.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "арил" стосується, як варіант, заміщеної моноциклічної або дициклічної вуглеводневої кільцевої системи, що містить принаймні одне ненасичене ароматичне кільце. Прикладами та придатними значеннями терміну "арил" є феніл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, індил та інденіл.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "гетероарил" стосується, як варіант, заміщеної моноциклічної або дициклічної ненасиченої кільцевої системи, що містить принаймні один гетероатом, незалежно вибраний з групи: N, O або S. Приклади "гетероарилу" можуть представляти, але без обмеження, тіофен-, тієніл, піридил, тіазоліл, фурил, піроліл, триазоліл, імідазоліл, оксадіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, імідазолоніл, оксазолоніл, тіазолоніл, тетразоліл та тіадіазоліл, бензоімідазоліл, бензооксазоліл, тетрагідротриазолопіридил, тетрагідротриазолопіримідиніл, бензофурил, індоліл, ізоіндоліл, піридоніл, піридазиніл, піримідиніл, імідазопіридил, оксазоліпіридил, тіазолопіридил, піридил, імідазопіридазиніл, оксазоліпіридазиніл, тіазолопіридазиніл та пуриніл.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "алкіларил", "алкілгетероарил" та "алкілциклоалкіл" стосуються замісника, що приєднаний через алкіл до арилу, гетероарилу та циклоалкілу.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "гетероциклоалкіл" стосується, як варіант, заміщеної насиченої циклічної вуглеводневої кільцевої системи, де один або більше атомів карбону заміщені гетероатомом. Термін "гетероциклоалкіл" охоплює, але без обмеження, піролідін, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, тетрагідропіран, тетрагідротіопіран.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "5- або 6-членне кільце, що містить атоми, незалежно вибрані з групи: C, N, O або S", охоплює ароматичні та гетероароматичні кільця, а також

карбоциклічні та гетероциклічні кільця, які можуть бути насиченими, частково насиченими або ненасиченими. Приклади таких кілець можуть представляти, але без обмеження, фурил, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридил, піримідил, піроліл, тіазоліл, тієніл, імідазоліл, імідазолідиніл, імідазолініл, триазоліл, морфолініл, піперазиніл, піперидил, піперидоніл, піразолідиніл, піразолініл, піролідініл, піролініл, тетрагідропіраніл, тіоморфолініл, феніл, циклогексил, циклопентил та циклогексеніл.

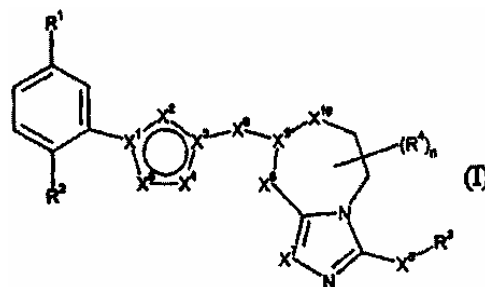
У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "=NR⁵" та "-NOR⁵" охоплюють іміно- та оксимсгрупи із замісником R⁵ та можуть представляти, або бути частиною груп, охоплюючих, але без обмеження, іміноалкіл, іміногідроксил, іміноалкоксил, амідин, гідроксіамідин та алкоксіамідин.

У випадку, де нижній індекс дорівнює 0 (нуль), група, якої стосується нижній індекс, відсутня, тобто є безпосередній зв'язок між групами.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "конденсовані кільця" стосується двох кілець, які мають 2 спільних атоми.

У цьому описі, якщо не визначено інше, термін "місток" означає молекулярний фрагмент, що містить один або більше атомів, або зв'язок, який з'єднує два віддалених атоми у кільці, утворюючи цим ди- або трициклічні системи.

Одне втілення винаходу стосується сполук формули I та їх фармацевтично прийнятних солей та гідратів:



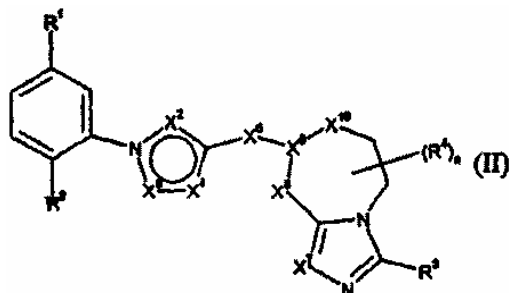
У формулі I X¹, X², X³, X⁴ та X⁵ незалежно вибрано з групи: C, CR⁵, N, O та S, де щонайменше один з X¹, X², X³, X⁴ та X⁵ не є N, X⁶ вибрано з групи: зв'язок та CR⁵R⁶; X⁷ - CR⁵ або N; X⁸ вибрано з групи: зв'язок, CR⁵R⁶, NR⁵, O, S, SO, та SO₂; X⁹ - CR⁵ або N; а X¹⁰ вибрано з групи: зв'язок, CR⁵R⁶, (CR⁵R⁶)₂O, S, та NR⁵.

R¹ вибрано з групи: гідроксил, галоген, нітро, C₁₋₆алкілгалоген, OC₁₋₆алкілгалоген, C₁₋₆алкіл, OC₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, OC₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, OC₂₋₆алкініл, C₀₋₆алкілC₃₋₆циклоалкіл, OC₀₋₆алкілC₃₋₆циклоалкіл, C₀₋₆алкіларил, OC₀₋₆алкіларил, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CN)OR⁵, C₁₋₆алкілCR⁵, OC₂₋₆алкілOR⁵, C₁₋₆алкіл(CO)R⁵, OC₁₋₆алкіл(CO)R⁵, C₀₋₆алкілCO₂R⁵, OC₁₋₆алкілCO₂R⁵, C₀₋₆алкілціано, OC₂₋₆алкілціано, C₀₋₆алкілNR⁵R⁶, OC₂₋₆алкілNR⁵R⁶, C₁₋₆алкіл(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆алкіл(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(CO)R⁶, OC₂₋₆алкілNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆алкілSR⁵, OC₂₋₆алкілSR⁵, C₀₋₆алкіл(SO)R⁵, OC₂₋₆алкіл(SO)R⁵, C₀₋₆алкілSO₂R⁵, OC₂₋₆алкілSO₂R⁵, C₀₋₆алкіл(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆алкіл(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆алкілNR⁵(SO₂)R⁶, C₀₋

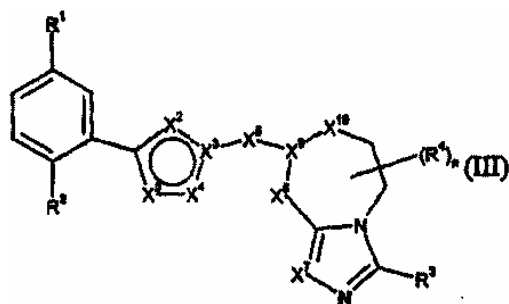
3-[5-[3-(2-Метокси-піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-8-ілметил]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-бензонітрил.

3-{3-[(3-піридин-4-іл-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-8(5H)-іл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}бензонітрил,
 3-{3-[(3-(2-метоксипіридин-4-іл)-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-8(5H)-іл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}бензонітрил,
 3-{5-[(3-(піридин-4-іл)-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-8-ілметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл}-бензонітрил, та
 3-{5-[3-(2-Гідрокси-піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-8-ілметил)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл}-бензонітрил.

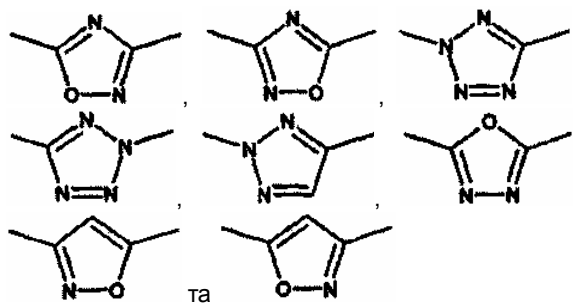
Підмножина переважних сполук формули II:



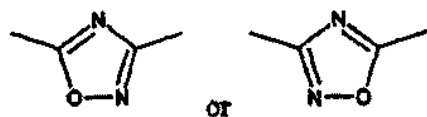
У формулі II структурні змінні визначені у формулі I. У цьому контексті X переважно - N, ще одна підмножина переважних сполук формули III:



У формулі III, структурні змінні визначені у формулі I. Переважно, X³ - C або N. В інших втіленнях винаходу, кільце, що містить X¹, X², X³, X⁴ та X⁵ вибране з групи:



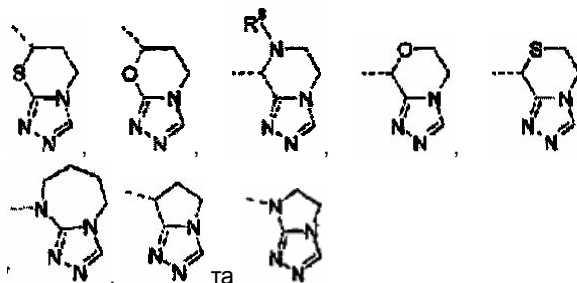
Переважно, кільцем є:



У цих втіленнях X⁷ переважно, - N, а X⁸ переважно, - зв'язок. В одній підмножині сполук, X⁹ - CR⁵ та X¹⁰ - NR⁵, 0, CR⁵R⁶, або (CR⁵R⁶)₂.

У ще одній підмножині сполук, X⁸ переважно, - S. У цьому сценарії X⁹ переважно, - CR⁵, а X¹⁰ є зв'язком. В інших втіленнях, X⁹ - N.

У ще одному втіленні винаходу, конденсоване кільце, що містить X⁷, X⁸, X⁹ та X¹⁰ вибране з групи:



Деякі інші втілення винаходу представлені наступними сполуками:

7-[5-(5-Хлор-2-флуорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-3-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3]піазин,

9-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін,

9-{1-[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]етил}-3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін,

7-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол,

9-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-(трифлуорметил)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін,

8-[3-(3-Хлор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин,

8-[3-(3-Хлор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-(4-метокси-феніл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин,

9-[[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]метил]-3-(3,5-дифлуорфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін,

9-[[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]метил]-3-(4-метоксифеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін,

9-[[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]метил]-3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін,

9-[[5-(5-хлор-2-флуорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін,

9-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-(3,5-дифлуорфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін,

9-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-(4-метоксифеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін та

їх фармацевтично прийнятні солі.

Втілення винаходу охоплюють сольові форми сполук формули I. Солі для застосування у фармацевтичних композиціях повинні бути фармацевтично прийнятними солями, але інші солі можуть

представляти користь в отриманні сполук формули I. Придатною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки винаходу є, наприклад, кислотна адитивна сіль, наприклад, з неорганічною або органічною кислотою. На додаток, придатною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки винаходу є сіль лужного металу, сіль лужноземельного металу або сіль з органічною основою. Інші фармацевтично прийнятні солі та способи отримання цих солей можна знайти, наприклад, у [Remington's Pharmaceutical Sciences (18th Edition, Mack Publishing Co.) 1990].

Деякі сполуки формули I можуть мати хіральні центри та/або центри геометричної ізомери (E- та Z- ізомери), та слід розуміти, що винахід охоплює усі так оптичні, діастереоізомерні та геометричні ізомери.

Винахід також стосується будь-яких та усіх та-утомерних форм сполуки формули I.

Винахід крім того стосується гідратів та сольватів сполуки формули I.

Фармацевтична композиція

Згідно з одним аспектом заявленого винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що містить як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, або її солі, сольвату або сольватованої солі, в асоціації з одним або більше фармацевтично прийнятним розріджувачем, наповнювачем та/або інертним носієм.

Композицію можна представляти у формі, придатній для перорального застосування, наприклад, як таблетку, пілюлю, сироп, порошок, гранулу чи капсулу, для парентеральної ін'єкції (охоплюючи внутрішньовенну, підшкірну, внутрішньом'язову, внутрішньосудинну або інфузію) як стерильний розчин, суспензію або емульсію, для місцевого застосування наприклад, як мазь, пластр чи крем або для ректального застосування наприклад, як супозиторій.

Взагалі вищенаведені композиції можна отримувати у звичайними способами з одним або більше звичайними наповнювачами, фармацевтично прийнятними розріджувачами, та/або інертними носіями.

Придатними добовими дозами сполук формули I у лікуванні ссавця, охоплюючи людину, є приблизно 0,01-250мг/кг мас тіла при пероральному застосуванні та приблизно 0,001-250мг/кг мас тіла при парентеральному застосуванні. Типова добова доза активних інгредієнтів варіює у широких межах та залежатиме від різних факторів, як-то доречні показання, суворість хвороби, яку лікують, шлях застосування, вік, маса та стать пацієнта та конкретна застосована сполука, та може бути визначена лікарем.

Медичне застосування

Виявлено, що сполуки згідно з заявленим винаходом, виявляють високий ступінь потужності та селективності стосовно індивідуальних підтипів метаболічного рецептору глутамату (mGluR). Відповідно, сполуки заявленого винаходу, як можна очікувати, будуть корисними у лікуванні станів асоційованих зі збуджувальною активацією mGluR5, та для інгібування нейронних пошкоджень, викликаних збуджувальною активацією mGluR5. Сполуки можна застосовувати для проду-

кування інгібувальної дії mGluR5 у ссавців, охоплюючи людину.

Група I рецепторів mGluR, охоплюючи mGluR5, є високо експресованою у центральній та периферійній нервовій системі та в інших тканинах. Отже, можна очікувати, що сполуки винаходу є добре придатними для лікування опосередкованих mGluR5 розладів, як-то гострі та хронічні неврологічні та психіатричні розлади, шлунково-кишкові розлади, та хронічні та гострі больові розлади.

Винахід стосується сполук формули I, які визначено вище, для застосування у терапії.

Винахід стосується сполук формули I, які визначено вище, для застосування у лікуванні опосередкованих mGluR5 розладів.

Винахід стосується сполук формули I, які визначено вище, для застосування у лікуванні сенільної деменції при хворобі Альцгеймера, індукованої СНІД деменції, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, хореї Хантингтона, мігрені, епілепсії, шизофренії, депресії, тривожності, гострої тривожності, офтальмологічних розладів, як-то ретинопатії, діабетичної ретинопатії, глаукоми, слухових невропатичних розладів, як-то дзенькіт у вухах, індукованої хемотерапією невропатії, постгерпетичної невралгії та тригемінальної невралгії, толерантності, залежності, крижкості X, аутизму, затримки психічного розвитку, шизофренії та синдрому Дауна.

Винахід стосується сполук формули I, які визначено вище, для застосування у лікуванні болю при мігрені, болю при запаленні, невропатичних больових розладів, як-то діабетичної невропатії, артрити та ревматоїдних хвороб, поперекового болю, постоперативного болю та болю, асоційованого з різними станами, охоплюючими стенокардію, ниркові та біліарні кольки, менструацію, мігрень та подагру.

Винахід стосується сполук формули I як визначено вище, для застосування у лікуванні інсульту, травми голови, аноксичних та ішемічних поранень, гіпоглікемії, серцево-судинних хвороб та епілепсії.

Наступним аспектом винаходу є застосування сполуки формули для виробництва медикаменту для лікування або попередження ожиріння та споріднених з ожирінням станів, а також лікування розладів харчування інгібуванням надлишкового поглинання їжі, а в результаті ожиріння та асоційованих з ним ускладнень.

Заявлений винахід також стосується застосування сполук формули I, які визначено вище, у виробництві медикаменту для лікування опосередкованих групою I рецепторів mGluR5 розладів та будь-якого розладу, наведеного вище. Одне втілення винаходу стосується застосування сполуки формули у лікуванні шлунково-кишкових розладів.

Ще одне втілення винаходу стосується застосування сполуки формули для виробництва медикаменту для інгібування тимчасової релаксації нижчого стравохідного сфінктера, для лікування ХШСР, для попередження Ш.-С. рефлюксу, для лікування репрігутації, лікування астми, лікування ларингіту, лікування хвороби легень та для терапії поганої додачі ваги. Наступне втілення винаходу

стосується застосування сполуки формули для виробництва медикаменту для лікування або попередження функціональних шлунково-кишкових розладів, як-то функціональна диспепсія (ФД). Ще одним аспектом винаходу є застосування сполуки формули для виробництва медикаменту для лікування або попередження синдрому подразненої товстої кишки (СПТК), як-то СПТК з перевагою запору, СПТК з перевагою діареї або СПТК з перевагою змінного випорожнення.

Винахід також стосується способу лікування опосередкованих mGluR5 розладів та будь-якого розладу, наведеного вище, у пацієнта, який потерпає від вказаного стану чи має його ризик, який полягає у застосуванні до пацієнта ефективної кількості сполуки формули I, яку визначено вище.

Доза, потрібна для терапевтичного або попереджувального лікування конкретного розладу обов'язково варіюватиме залежно від особи, яку лікують, шляху застосування та суворості хвороби, яку лікують.

У контексті представленого опису, термін "терапія" та "лікування" охоплює попередження чи профілактику, якщо не визначене інше. Терміни "терапевтичний" та "терапевтично" слід розуміти відповідно.

У цьому описі, якщо не визначене інше, термін "антагоніст" та "інгібітор" означає сполуку, що будь-яким чином, частково або повністю, блокує шлях переносу, що призводить до реакції з лігандом.

Термін "розлад", якщо не визначене інше, означає будь-які стан та хворобу, асоційовані з активністю метаболічних рецепторів глутамату.

Немедичне застосування

На додаток до їх застосування у терапевтичній медицині, сполуки формули I, їх солі та гідрати, є також корисними як фармакологічні засоби у розробці та стандартизації тест-систем *in vitro* та *in vivo* для оцінки дії інгібіторів mGluR стосовно активності у лабораторних тваринах, як-то кішки, собаки, кролі, мавпи, щури та миші, як частини дослідження нових терапевтичних агентів.

Способи отримання

Ще один аспект заявленого винаходу стосується способів отримання сполук формули I або їх солей та гідратів. Способи отримання сполук у заявленому винаході описані тут.

У наступному описі таких способів слід розуміти, що там, де прийнятно, придатні захисні групи слід додавати до різних реактивів та інтермедіатів, а потім видаляти з них, таким чином, як розуміє фахівець з органічного синтезу. Звичайні способи застосування таких захисних груп, а також приклади придатних захисних груп описані, наприклад, у ["Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, RGM. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999)]. Слід також розуміти, що перетворення групи або замісника в іншу групу або замісник хімічним перетворенням можна проводити на будь-якому інтермедіаті або кінцевому продукті на шляху синтезу кінцевого продукту, у якому можливий тип перетворення обмежено тільки несумісністю з іншими функціональними групами у молекулі на цьому етапі умов або реагентів застосовуваних у перетворенні. Такі несумісності, та шляхи їх обхо-

ду проведенням прийнятних перетворень та етапів синтезу у придатному порядку, зрозуміє фахівець з органічного синтезу. Приклади перетворень надані нижче, і слід розуміти, що описані перетворення не обмежені тільки загальними групами або замісниками, для яких показані перетворення. Посилання на інші придатні перетворення надані у ["Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989)]. Посилання та описи інших придатних реакцій описані у підручниках органічної хімії, наприклад, ["Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGrawHill (1992) чи "Organic Synthesis", Smith, McGrawHill, (1994)]. Способи очистки інтермедіатів та кінцевих продуктів охоплюють, наприклад, пряму та зворотно-фазову хроматографію на колонці або обертовому планшеті, перекристалізацію, перегонку та екстракцію рідина-рідина або тверда фаза-рідина, які зрозуміє фахівець. Визначення замісників та груп є такими, яку формулі I, за винятком визначених окремо. Термін "кімнатна температура" та "зовнішня температура" означає, якщо не визначене інше, температуру між 16 та 25°C.

Термін "рефлюкс" означає, якщо не визначене інше, посилання на температуру кипіння або вище застосовуваного розчинника.

Скорочення

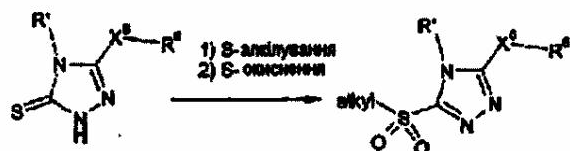
BINAP 2,2'-Біс(дифенілфосфіно)-1,1'-динафтил
Boc трет-бутоксикарбоніл
CDI N,N'-Карбонілдіімідазол
dba Дибензиліденацетон
DCC N,N'-Діциклогексилкарбодіімід
DXM Дихлорметан
DEA N,N'-Діізопропілетиламін
DIBAL-H Діізобутилалюмогідрид
DIC N,N'-Діізопропілкарбодіімід
DMAP N,N'-Диметил-4-амінопіридин
DMF Диметилформамід
DMCO Диметилсульфоксид
DPPF 1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен
EA або EtOAc Етилацетат
EDC, EDC1 N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид
Et Етил
Et₂O Діетиловий етер
EtI Йодетан
EtOH Етанол
Et₃N Триетиламін
Fmoc, FMOC 9-Флуоренілметоксикарбоніл
HBTU O-Сбензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат
HetAr Гетероарил
HOBT N-Гідроксibenзотриазол
BEPX високоефективна рідинна хроматографія
LAN літій алюмогідрид
PX/MC BEPX мас-спектроскопія
MHPBK м-хлорбензойна кислота
Me Метил
MeCN Ацетонітрил
MeI Йодметан
MeMgCl метилмагній хлорид
MeOH Метанол
NaOAc натрій ацетат
nBu нормальний бутіл

nBuLi, n-BuLi 1-бутиллітій
 NCS N-хлорсукцинімід
 ЯМР ядерний магнітний резонанс
 OAc ацетат
 OMs мезилат або метансульфонат
 OTs тозилат, толуолсульфонат або 4-метилбензолсульфонат
 PPTS піридин p-толуолсульфонат
 pTsOH p-толуолсульфонова кислота
 ТФЕ твердо-фазна екстракція
 TBAF тетрабутиламоній флуорид
 tBu, t-Bu трет-бутил
 tBuOH, t-BuOH трет-бутанол
 TEA Триетиламін
 ТГФ Тетрагідрофуран
 Отримання інтермедіатів

Сполуки та відповідні інтермедіати, необмежувальні шляхи синтезу яких надані нижче, є корисними для наступного отримання сполук формули I або можуть бути ними. Інші вихідні матеріали є комерційно доступними або їх можна отримувати способами, описаними у літературі.

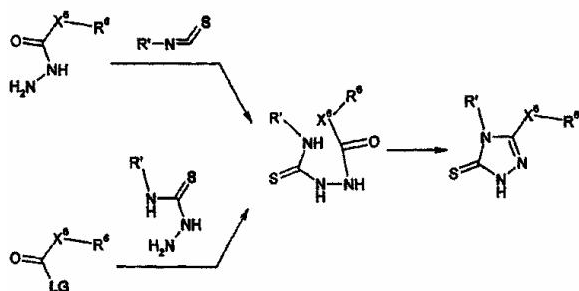
[1,2,4]триазоліони та алкілсульфоніл[1,2,4]триазоли

Схема 1a



На схемі 1a, алкілсульфоніл[1,2,4]триазоли можна отримувати з відповідних [1,2,4]триазоліонів спочатку алкілюванням атому сульфуру первинними алкілгалогенідами, як-то MeI та EtI (алкілом є Me та Et, відповідно) у MeOH, EtOH, ТГФ, ацетоні тощо при -30-100°C, а потім окисненням атому сульфуру, наприклад, KMnO₄ у суміші води та оцтової кислоти, або мХПБК у ДХМ, при -20-120°C, або застосуванням будь-якого іншого придатного окиснику.

Схема 1b

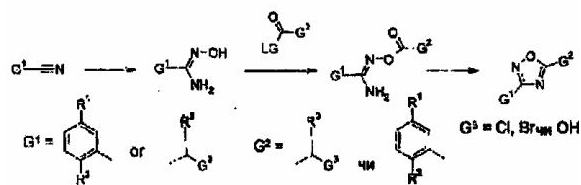


На схемі 1b, [1,2,4]триазоліони, де R¹ є придатним бічним ланцюгом, який може бути або не бути захищеним, є, наприклад, отриманими N-ацилюванням тіосемікарбазиду, будь-яким придатним засобом ацилювання, як-то хлорангідридами, бромангідридами або флуорангідридами (LG - Cl, Br або F), наприклад, у піридині, або кислотами (LG - OH), що активовані обробкою стандартними активувальними реагентами, які описано тут ниж-

че, у ДМФ, ТГФ, ДХМ тощо при -20-120°C, а потім замиканням кільця утвореного спочатку ациклічного інтермедіату спонтанно в умовах ацилювання, або нагріванням при 50-150°C у піридині або у водних розчинниках у присутності основи, як-то натрій гідрокарбонат чи карбонат, зі співрозчинниками або без них, як-то діоксан, ТГФ, MeOH, EtOH або ДМФ. Цей ациклічний інтермедіат можна також утворювати обробкою підходящого ацилгідрзиду придатним ізотіоціанатом, наприклад, у 2-пропанолі, ДХМ, ТГФ тощо при -20-120°C.

[1,2,4]оксадіазоли

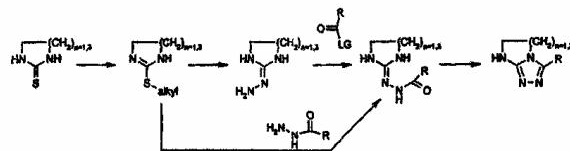
Схема 2



На схемі 2, [1,2,4]оксадіазоли з альфа-карбонем стосовно гетероциклу, де G¹, G² та G³ визначені, як описано у схемі 2, утворюють циклізацією G¹- та C²-заміщених ацилоксимідамідів у розчинниках, як-то піридин, ДМФ, або вода, що містить їх суміші, при 40-140°C, альтернативно у водно-спиртових розчинниках у присутності натрій ацетату при температурах 40-140°C, останній спосіб є переважним, якщо одна група G¹ або G² містить хіральний стереоцентр. Ацилоксимідаміди утворюють сполученням з підходящим засобом ацилювання, що несе відщеплювану групу LG з C¹-заміщеним гідроксамідином. Відщеплюваною групою LG може бути хлор або будь-яка інша придатна відщеплювана група як, наприклад, створена обробкою на місці відповідної кислоти (LG - OH) стандартними активувальними реагентами, як описано тут нижче. G-заміщені гідроксамідини утворюють реакцією відповідного нітрилу з вільною основою гідроксиламіну, або гідроксиламін гідрохлориду у присутності основи, як-то триетиламін, піридин або натрій карбонат, у розчинниках, як-то етанол, вода або піридин, при температурах -20-120°C

Циклічні аміно[1,2,4]триазоли

Схема 3

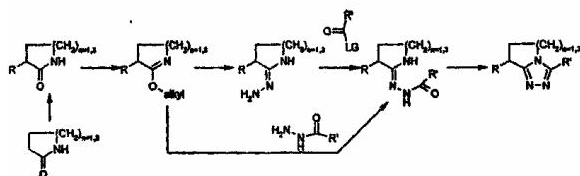


На схемі 3, циклічні аміно[1,2,4]триазоли, де R¹ - X⁶-R³, як визначено у формулі I, отримують обробкою циклічних карбоно-2-он-гідразонів (наприклад, 1,3-діазепан-2-он-гідразон для n=3 або подібний) з підходящим засобом ацилювання, що несе відщеплювану групу LG, у придатному розчиннику, як-то ТГФ, піридин або ДМФ при -20-100°C. Реакція спочатку призводить до відкритого інтермедіату, що утворює триазол кільце спонтанно, або можна зробити так звичайним або мікрохвильовим нагріванням при 50-200°C, наприклад, у піридині

або ДМФ. Відщеплюваною групою LG може бути хлор, бром або флуор (LG - Cl, Br або F), відповідний ангідрид (LG - O-C(=O)R) або будь-яка інша придатна відщеплювана група як, наприклад, створена обробкою на місці відповідної кислоти (LG - OH) стандартними активувальними реагентами, як описано тут вище. Циклічні карбоно-2-онгідрозони можна створювати з ізотіосечовин, у яких S-алкіл (наприклад, S-Me або S-Et) діє, як відщеплювана група при обробці гідрaziном у розчинниках, як-то піридин, метанол, етанол, 2-пропанол, ТГФ тощо при -20-180°C. Відкритий інтермедіат можна також безпосередньо створювати обробкою ізотіосечовин ацилгідрзидами у тих же умовах, як описано для реакції з гідрaziном. Циклічні ізотіосечовини отримують S-алкілованих відповідних тіосечовин, як є комерційно доступними або отримані стандартними способами, відомими фахівцю, наприклад, з MeI або EtI в ацетоні, EtOH, ТГФ, ДХМ тощо при -100-100°C.

Карбоциклічні [1,2,4]триазиоли

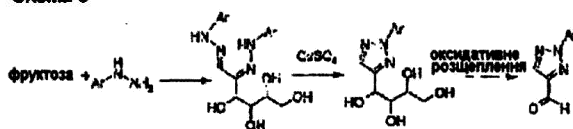
Схема 4



На схемі 4, де R - H або алкіл (Me, Et), а R¹ - X⁶-R³, як визначено у формулі I, карбоциклічні [1,2,4]триазиоли отримують обробкою циклічних лактам-гідразонів підходящим засобом ацилювання для отримання інтермедіату з відкритим ланцюгом, який утворює триазольне кільце спонтанно або нафіванням, як описано тут вище. Такі циклічні лактам-гідразони створюють з циклічного енольного етеру, у якому O-алкіл (алкіл - Me) діє, як відщеплювана група при обробці гідрaziном, як описано тут вище. Такі інтермедіати з відкритим ланцюгом можна також утворювати безпосередньо обробкою лактам-енольних етерів обробкою ацилгідрзидами, як описано тут вище. Лактам-енольні етери отримують з їх відповідних лактамів обробкою Me₃OBf₄ або диметилсульфатом [Org.Preproced.Int;24, 1992, pp.147-158 або Tetrahedron Lett. 42, 2001, pp.173-1776]. R-заміщені лактами є комерційно доступними або їх можна отримувати алкілюванням в альфа позиції обробкою 2 еквівалентами сильною основи, як-то n-BuLi, а потім додаванням 1 еквіваленту алкілювального засобу, як-то алкілгалогенід, мезилат або трифлат, в апротонних розчинниках, як-то ТГФ [J.Org. Chem. 64,1999, pp.6041-6048] або, альтернативно, N-захисним лактамом, наприклад, триметилсиліл-валеролактамом, де тільки один еквівалент основи необхідний для створення аніону для алкілювання [J.Org. Chem. 65, 2000, pp.2684-2695]. Алкілювання призводить до утворення рацемічного продукту, який можна розділяти на енантіості форми, або на останньому етапі шляху синтезу, наприклад, хіральною хроматографією.

2-Арил-2Н-[1,2,3]триазол-4-карбальдегіди

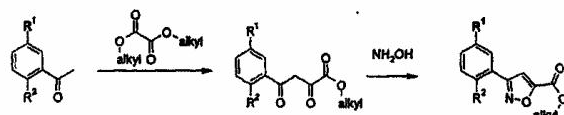
Схема 5



На схемі 5, де Ar - 5-R¹, 2-R²-феніл, як визначено у формулі I, [1,2,3]триазол-4-карбальдегіди можна отримувати з арил-глюкозатриазоли оксидативним розщепленням, застосовуючи, наприклад, періодатну кислоту у водних сумішах діоксану або ТГФ при -20-120°C. Арил-глюкозатриазоли можна отримувати циклізацією інтермедіату арил-глюкозасону у присутності купрум(II) сульфату у водних сумішах, наприклад, діоксану або ТГФ при -20-120°C. Арил глюкозасон у свою чергу отримують сполученням арилгідразинів з фруктозою в оцтовій кислоті та воді при -20-120°C. [Buckler,R.;Hartzler, H.; Kurchacova, E.; Nichols, G; Phillips, B.; J. Med. Chem.; 1978; 21(12); 1254-1260, та Riebsomer, J.; Sumrell, G; J. Org. Chem.; 1948; 13(6); 807-814].

Ізоксазол-5-карбонової кислоти естери

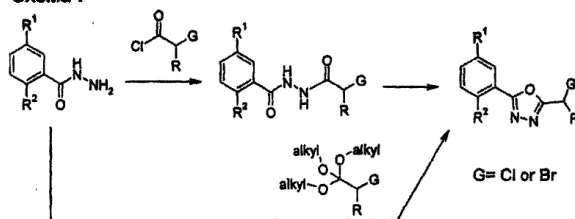
Схема 6



На схемі 6 ізоксазоли утворюють реакцією та циклізацією на місці похідних діоксобутиратних естерів з гідроксиламіном гідрохлоридом у розчинниках, як-то етанол, 2-пропанол або ДМФ при температурах 40-140°C. Діоксобутиратні естери утворюють реакцією ацетофенонів з діалкілоксолатами (алкілом є, наприклад, Me або Et) у присутності сильною основи, як-то натрій гідрид, у розчинниках, як-то ДМФ або толуол, при -20-120°C.

[1,3,4]оксадіазиоли

Схема 7

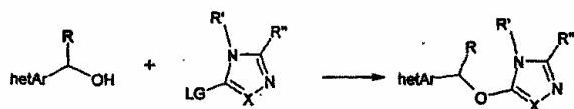


На схемі 7, де R - H або алкіл (Me, Et), починаючи з гідразидів кислот, сполучення з аліфатичним хлорангідридним похідним у ТГФ, ДМФ, толуол тощо, як варіант, у присутності основи, як-то триетиламін або карбонат, призводить до утворення похідного ацилбензогідразиду, який циклізують при підвищених температурах у присутності засобу дегідратування, як-то фосфор пентоксид у розчинниках, як-то толуол або ДМФ або їх суміші, з отриманням [1,3,4]оксадіазолу продукт. Альтернативно, [1,3,4]оксадіазиоли можна отримувати безпосередньо з гідразиду кислоти, застосовуючи триалкіл-ортоестери чистими або у розчинниках,

як-то толуол або ксилоли при підвищених температурах.

Триазолові етери

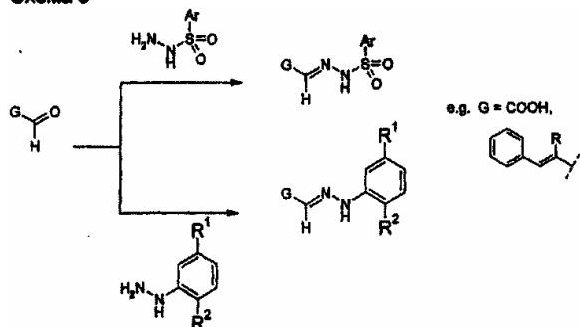
Схема 8



На схемі 8, де R - H або алкіл (Me, Et), R' є придатним бічним ланцюгом, який може бути або не бути захищеним, як треба, а R'' - X⁶-R³, як визначено у формулі I, зв'язані з киснем триазолі можна отримувати утворенням зв'язку нуклеофілним заміщенням відщеплюваної групи (LG), у якому спирт діє, як O-нуклеофіл в основних умовах. Застосованою основою є, наприклад, NaN або цезій карбонат, при температурах 0-80°C у полярних апротонних некіслотних розчинниках, як-то ДМФ або ацетонітрил. Прикладами придатних відщеплюваних груп є алкілсульфоніли, як-то метансульфоніл та етансульфоніл, та галогени, як-то хлор.

Арилгідазони та Арилсульфонілгідазони

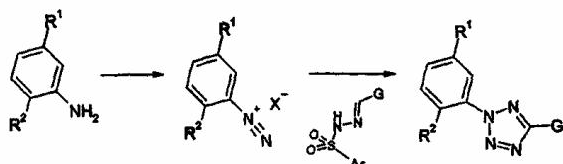
Схема 9



На схемі 9, арилсульфонілгідазони отримують конденсацією між альдегідом, наприклад, коричним альдегідом або гліоксапєвою кислотою, з арилсульфонілгідазинами, як-то 4-толуолсульфонілгідазин, у придатному розчиннику, наприклад метанол, етанол, ДМФ або діалкілтери, при температурі між 0-100°C, альтернативно без розчиннику під мікрохвильовим опромінюванням. Подібним чином, арилгідазони можна утворювати реакцією арилгідазинів, з альдегіди. [J. Med. Chem, 1980, 23, 631-634; Monatshefte fuer Chemie 2001, 403-406; J. Med. Chem. 2000, 43, 953-970; J. Med Chem. 1978, 21, 1254-60]

Утворення тетразолів

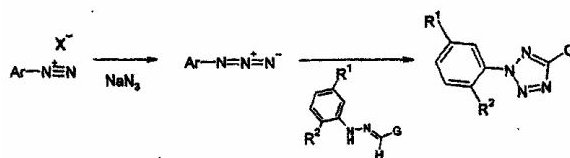
Схема 10a



На схемі 10a, тетразоли, де G - електрофільна група, як-то олефін, карбоніл або арил, можна

отримувати 1,3-диполярним циклододаванням солі діазонію до арил-сульфоніл-гідазону, а потім елімінацією арилсульфінової кислоти для створення тетразольного кільця, у протонних розчинниках, як-то вода, та спирт або їх суміші, в основних апротонних розчинниках, як-то піридин, або сумішах цих розчинників з протонними розчинниками, застосованими для створення солі діазонію. [J. Med. Chem. 2000, 43, 953-970]. Солі діазонію у свою чергу є доступними з відповідно заміщеного арил- або гетероарил-аміну добре відомими способами, діазотуванням, застосовуючи нітрит, як-то натрій нітрит або ізоамілітрит у присутності придатного джерела кислоти, як-то хлоридна кислота або тетрафлуорборна кислота у розчиннику, як-то вода, при температурі -10-0°C. У випадку, де є застосовуваним менш розчинний протіон X'', як-то тетрафлуорборат, так утворену сіль діазонію можна збирати осадженням та застосовувати у наступних реакціях у неводних умовах. Розчинні солі діазонію, утворені застосовуючи інші джерела кислот, можна осаджувати додаванням придатного реагенту, як-то тетрафлуорборна кислота або натрій тетрафлуорборат.

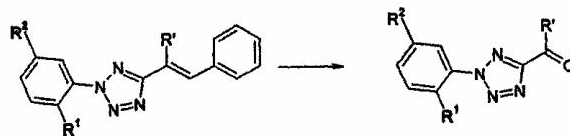
Схема 10b



На схемі 10и, тетразоли можна також отримувати реакцією арилгідазону, де G є визначено у схемі 9 та 10, з арилазидом у придатному розчиннику, як-то етанол або піридин. [J. Med. Chem. 1978, 21, 1254-60]. Арилазида можна утворювати, наприклад, застосуванням натрій азида з сіллю арилдіазонію, яку можна, у свою чергу, отримувати, як описано вище з ариламином, наприклад, аніліну або 2,4,6-триброманіліну. Арилазид можна вважати реагентом переносу нітрогену, оскільки циклододавання до гідазону супроводжується елімінацією для регенерації ариламинового попередника до солі діазонію.

Отримання 2-арил-тетразол-5-карбонілів

Схема 11

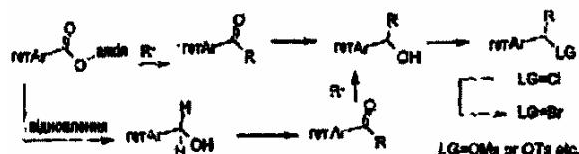


Звичайно, G, як на схемі 10a та 10b, є групою, яка може бути застосовуваною як попередник групи X⁶ у сполуках формули I, як-то олефін або карбонова кислота або похідне кислоти. На схемі 11, коли G - арилолефін, похідний, наприклад, від коричного альдегіду, де R - H, олефін можна розщепити з утворенням альдегіду безпосередньо в одній посудині, застосовуючи реагент, як-то озон або через діол, застосовуючи реагент дигідроксилування, як-то осмії тетроксид, як відомо фахівцю, а потім наступним розщепленням, застосовуючи

реагент, як-то плюмбум(IV) ацетат. Коли є застосовуваним заміщений коричний альдегід, як-то α -метилкоричний альдегід, де R - метил, результатом розщеплення олефіну є кетон. [J. Med. Chem. 2000, 43, 953-970].

Перетворення функціональних груп

Схема 12



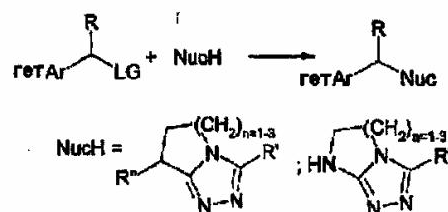
На схемі 12, аліфатичні спирти можна, наприклад, перетворити стандартними способами у відповідні галогеніди застосуванням, наприклад, трифенілфосфіну у комбінації з йодом, N-бромсукцинімідом або N-хлорсукцинімідом, або альтернативно обробкою трибромфосфіном або тіонілхлоридом. Спирти можна перетворити в інші відщеплювані групи, як-то мезилати або тозилати, застосуванням прийнятного сульфонілгалогеніду або сульфонілангідриду у присутності нуклеофільної основи разом зі спиртом для отримання відповідних сульфонатів. Хлориди або сульфонати можна перетворити у відповідні броміди або йодиди обробкою бромідом, наприклад, LiBr, або йодидом, як-то LiI. Наступні стандартні способи отримання спиртів охоплюють відновлення відповідної групи з карбонілом, як-то метиловий або етиловий естери, альдегіди або кетони, застосуванням звичайних відновників, як-то борани, літій борогідрид, літій алюмогідрид або водень у присутності каталізатору перехідного металу, як-то комплекси, наприклад, рутенію або іридію, або альтернативно паладію на вугіллі. Кетони та вторинні спирти можна отримувати обробкою естерів карбонової кислоти та альдегідів, відповідно, прийнятим карбон-нуклеофілом, як-то алкіл-реагенти Гриньяра або алкіл-літій стандартними способами. Гетероароматичні альдегіди можна отримувати з відповідних первинних спиртів способами окислення, добре відомими фахівцю, як-то застосуванням MnO_2 , як окиснику, або окисленням Свема.

Отримання кінцевих сполук

Наступні описані необмежувальні способи отримання кінцевих сполук ілюстровані та показані на схемах, у яких загальні групи, або інші структурні елементи інтермедіатів відповідні формулі I. Слід розуміти, що інтермедіат, що містить будь-які інші загальні групи або структурні елементи, ніж у формулі I, можна застосовувати у показаній реакції, за умови, що ця група або елемент не заважає реакції та, що її можна хімічно перетворити у відповідну групу або елемент формули I на останньому етапі, як це відомо фахівцю.

Нуклеофільним внутрішньомолекулярним заміщенням

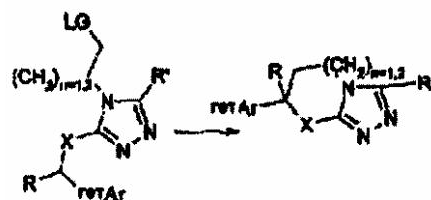
Схема 13



На схемі 13, де R - H або алкіл (Me, Et), R - H або алкіл (Me, Et) та R¹ є X⁶-R³, як визначено у формулі I, сполуки формули I можна, наприклад, отримувати утворенням зв'язку нуклеофільним заміщенням відщеплюваної групи (LG), у якій нуклеофільний атом може бути атомом амінонітрогену гетероциклічного аміну, альфа-карбоном заміщеного алкілом гетероароматичного кільця. Атоми амінонітрогену гетероциклічних амінів, та альфа-карбон заміщених алкілом гетероароматичних кілець, загалом не є реакційними у нейтральній протонованій формі та тому переважно повністю або частково перетворюються у більш нуклеофільні аніонні форми обробкою основи у придатних розчинниках, як-то LDA, HMDS-лужний, або n-BuLi у ТГФ, діетиловому етері або толуолі, або NaN, наприклад, у ДМФ, або калій карбонат або цезій карбонаті в ацетонітрилі або кетонах, як-то 2-бутанон, на місці або безпосередньо перед реакцією з придатним електрофілом, що несе відщеплювану групу, при температурі -100-150°C. Атоми нітрогену вторинних аліфатичних амінів є загалом достатньо нуклеофільними для заміщення відщеплюваної групи у відповідних нейтральних формах, але переважно для полегшення реакції додають основу, як-то калій карбонат, цезій карбонат, TEA, DEA тощо, у розчинниках, як-то ацетонітрил, ДМФ або ДХМ при 0-150°C. Для карбонових нуклеофілів відщеплювана група, переважно, - бром, для нітрогенових нуклеофілів приклади придатних відщеплюваних груп LG охоплюють хлор, бром, OMs та OTs. Як варіант, каталітичні або стехіометричні кількості йодиду лужного металу, як-то LiI можуть бути присутніми у реакції для її полегшення нуклеофільним заміщенням на місці відщеплюваної групи на йод.

Нуклеофільним внутрішньомолекулярним заміщенням

Схема 14

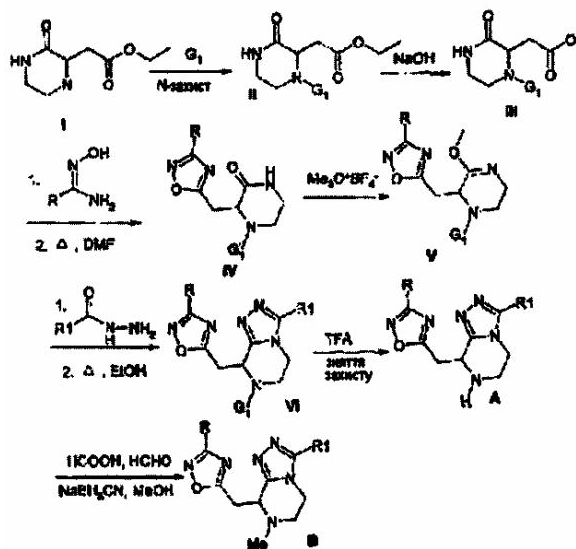


На схемі 14, де R - H або алкіл (Me, Et), а X - S або O, сполуки формули I можна, наприклад, отримувати утворенням внутрішньомолекулярного зв'язку нуклеофільним заміщенням відщеплюваної групи (LG), у якій нуклеофільний атом може бути альфа-карбоном заміщеного алкілом гетероароматичного кільця в умовах, які описано тут вище для

внутрішньомолекулярних заміщень, де переважними основами є, наприклад, LDA, FDVIDS-лужний, або NaH, як описано тут вище.

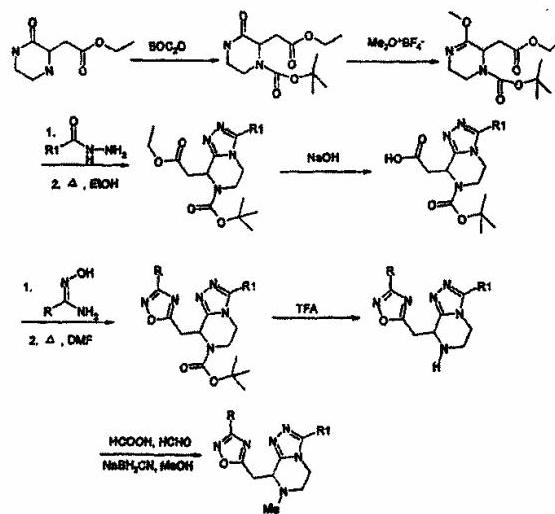
Отримання конденсованих піперазин-триазолів

Схема 15а



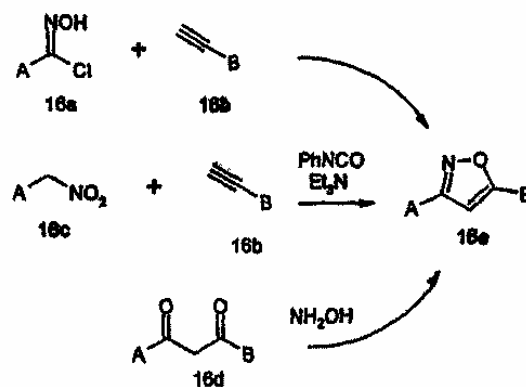
На схемі 15а, триазолопіперазини можна отримувати з похідних піперазинону спочатку N-захистом для отримання інтермедиату II. Інтермедиат можна тоді гідролізувати до кислоти III. Відповідний 1,2,4-оксадіазол IV можна тоді створювати, як описано вище. Триазолопіперазиновий інтермедиат VI можна тоді отримувати спершу перетворенням IV у циклічний імідоат реагентом, як-то $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ або диметилсульфат [(ref. a) Sheu, Jennline; Smith, Michael B.; Oeschger, Thomas R.; Satchell, Jacqueline; Org. Prep. Proced. Int.; 24; 2; 1992; 147-158; b) Hutchinson, Ian S.; Matlin, Stephen A.; Mete, Antonio, Tetrahedron Lett.; 42; 9; 2001; 1773-1776). Алкоксил можна тоді заміщати ацилгідрозом (або гідразинном із засобом ацилювання, як описано у схемі 4), а потім конденсувати із замиканням кільця для утворення триазолгетероциклу. Це можна робити в етанолі, толуолі, ДМФ або піридині при нагріванні або під мікрохвильовим опромінюванням [ref. Lawson, Edward C; Hoekstra, William I; Addo, Michael R; Andrade-Gordon, Patricia; Damiano, Bruce P.; Kauffman, Jack A.; Mitchell, John A.; Maryanoff, Bruce E.; Bioorg. Med. Chem. Lett; EN; 11; 19; 2001; 2619-2622]. Захисну групу можна тоді видаляти, отримуючи сполуки формули А. Сполук А можна тоді піддавати відновному алкілюванню для вивільнення сполуки формули В. Альтернативно, сполуки формули А та В також можна отримувати згідно з послідовністю реакцій, ілюстрованою у схемі 15b, як показано нижче.

Схема 15b



Ізоксазолні сполуки винаходу можна отримувати, як показано у схемі 16, нижче. Одна груп А та В представляє заміщений феніл, а інша представляє дициклічну кільцеву систему сполук формули I; альтернативно, А та В представляють попередники цих груп:

Схема 16



Детальніше, сполуки формули 16е можна отримувати 1,3-дипольним циклододаванням між сполуками формул 16а та 16б в основних умовах, застосовуючи придатну основу, як-то натрій гідроксид або триетиламін, при придатній температурі (0°C-100°C) у розчинниках, як-то толуол. Синтез сполуки типу 16а раніше описано у літературі, наприклад, [Kim, Jae Nyoung; Ryu, Eung K; J. Org. Chem. (1992), 57, 6649-50]. 1,3-Дипольне циклододавання з ацетиленами типу 16б можна також виконати, застосовуючи заміщені нітрометани типу 16с активацією з електрофільним реагентом, як-то PhNCO, у присутності основи, як-то триетиламін при підвищених температурах (50-100°C). [Li, C-S.; Lacasse, E.; Tetrahedron Lett. (2002) 43; 3565-3568]. Деякі сполуки типу 16с є комерційно доступними, або їх можна синтезувати стандартними способами, відомими фахівцю.

Альтернативно, сполуки формули 16d, які є доступними конденсацією Клаузена метилкетону та естеру, застосовуючи основні умови, застосо-

вуючи так основи, як натрій гідрид або калій трет-бутоксид, можуть давати сполуки формули 16е конденсацією та наступною циклізацією, застосовуючи гідроксиламін, наприклад, у формі хлориду, при підвищених температурах (60-120°C).

Слід розуміти, що для обох способів може бути необхідним захист інтермедіатів та/або наступне перетворення функціональних груп, як зрозуміло фахівцям. У випадку естерних груп, ці перетворення можуть охоплювати, але без обмеження, будь-який з наступних трьох способів: а) Повне відновлення, застосовуючи придатний відновник, як-то ЛАН у розчинниках, як-то ТГФ. б) Часткове відновлення, застосовуючи придатний селективний відновник, як-то DIBAL, а потім алкілювання алкілгалогенідом. с) Алкілювання, застосовуючи алкілметалевий реагент, як-то алкіл-магній галогенід у розчинниках, як-то толуол або ТГФ, а потім відновлення, наприклад, натрій борогідридом у метанол.

Винахід далі ілюстровано наступними необхідувальними прикладами.

Загальні способи

Усі вихідні матеріали є комерційно доступними або описані у літературі. ^1H та ^{13}C спектри ЯМР реєстрували на спектрометрах Bruker 300, Bruker DPX400 або Varian +400 при 300, 400 та 400 МГц для ^1H ЯМР відповідно, застосовуючи сигнал ТМС або залишкового розчинника як внутрішній стандарт, у дейтерованому хлороформі як розчиннику, якщо не визначене інше. Усі хімічні зсуви наведено у млн^{-1} на дельта-шкалі, та розщеплення сигналів позначено як s: синглет, br s: широкий синглет, d: дублет, t: триплет, q: кuartет, m: мультиплет. Аналітичне розділення рідинною хроматографією, а потім мас-спектроскопією, реєстрували на PXC Waters з Alliance 2795 (PX) та одинично-квадрупольному мас-спектрометрі ZQ. Мас-спектрометр було опоряджено джерелом електророзпилення іонів з позитивним та негативним режимом. Потенціал розпилення іонів був $\pm 3\text{кВ}$ та мас-спектрометр сканував m/z 100-700 при часі сканування 0,8с. До колонки X-TerraMS, Waters, C8, 2,1x50мм, 3,5мм, застосовували лінійний градієнт від 5% до 100% ацетонітрилу у 10мМ амоній ацетаті (водн.), або у 0,1% ТФОК (водн.).

Препаративну зворотно-фазову хроматографію проводили автопрепаративною ВЕРХ на Gilson з детектором з сукупності діодів, застосовуючи XTerra MS C8, 19x300мм, 7мм, як колонку. Очищення хроматографією проводили на покритих силікагелем/гіпсом (Merck, 60 PF-254 з кальцій сульфатом) скляних пластинах, з шаром покриття 1, 2 або 4мм, застосовуючи хроматотрон TC Research 7924T. Очищення продуктів також робили, застосовуючи екстракційні ТФЕ-колонки Chem Elut (Varian, cat #1219-8002), Mega BE-SI (Bond Elut Silica) (Varian, cat # 12256018; 12256026; 12256034), або флеш-хроматографією у заповнених силікагелем скляних колонках. Мікрохвильове нагрівання проводили у мікрохвильовому резонаторі Smith Synthesizer, що дає постійне опромінювання при 2450 МГц (Personal Chemistry AB, Uppsala, Sweden).

Отримання інтермедіатів

Приклад

1 [3-(2-Тієніл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]оцтова кислота

Метил N-(тіоксометил)гліцинат (2,06г) та тіофен-2-карбонілід (2,57г) в ізопропанолі (50мл) нагрівали при 70°C при перемішуванні протягом 16 годин. Суміші давали досягти кімнатної температури та утворений осад збирали та нагрівали при кипінні під зворотним холодильником в 1,0М водн натрій гідрокарбонат розчин протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури та підкислення концентрованою HCl (водн.) продукт екстрагували етилацетатом, який промивали розсолем та тоді сушили безводним магній сульфатом та концентрували до сухого стану з отриманням сирової заголовної сполуки, яку застосовували безпосередньо на наступному етапі.

Приклад 2

4-(2-Гідроксіетил)-5-(2-тієніл)-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-іон

Сиру [3-(2-тієніл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]оцтову кислоту з попереднього етапу розчиняли у ТГФ (20мл). Цей розчин додавали краплями при 0°C до кашки літій алюмогідриду (2г) у ТГФ (80мл) при перемішуванні і давали досягти кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш тоді гасили насиченим водним натрій сульфатом при 0°C та pH доводили до 3-4 перед фільтрування через броунмілерит. ТГФ видаляли з фільтрату концентруванням та продукт екстрагували етилацетатом із залишкової водної суміші. Етилацетатну фазу тоді промивали розсолем та сушили безводним магній сульфатом та концентрували до сухого стану з отриманням сирової матеріалу, що перекристалізовували з MeOH з утворенням 485мг заголовної сполуки. ^1H ЯМР (DMSO-d6): 13,94 (br.s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,09 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,76 (q, 2H)

Приклад 3

2-[3-({[5-(5-Хлор-2-флуорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил}тіо)-5-(2-тієніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]етанол

4-(2-Гідроксіетил)-5-(2-тієніл)-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-іон (101мг), 5-(5-хлор-2-флуорфеніл)-3-(хлорметил)-1,2,4-оксадіазол (116мг) та калій карбонат (86мг) перемішували у суміші ДМФ (2мл) та MeCN (15мл) при кімнатній температурі протягом 3 годин та концентрували до сухого стану та промивали залишок водою, а тоді EtOAc, з утворенням 122мг заголовної сполуки, як білого твердого матеріалу. ^1H ЯМР (DMSO-d6): 8,04 (dd, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 5,16 (t, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,64 (q, 2H)

Приклад 4

2-[3-({[5-(5-Хлор-2-флуорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил}тіо)-5-(2-тієніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]етил метансульфонат

У розчин 2-[3-({[5-(5-хлор-2-флуорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил}тіо)-5-(2-тієніл)-4Н-1,2,4-тіазол-4-іл]етанол у суміші ДМФ (1мл) та піридину (0,5мл) додавали метансульфонілхлорид (20мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин і виливали у воду (10мл). Сирий продукт відфільтровували та очищали хроматографією на силікагелі, застосовуючи 0-5% MeOH у ДХМ як елюент для отримання 43мг заголовної

сполуки, яку, застосовували безпосередньо на наступному етапі.

Приклад 5

а) 3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін

Суміш 1,3-діазепан-2-он-гідрозон гідройодиду (1,00г, 3,9ммоль) та ізонікотиніолхлорид гідрохлориду (695мг, 3,9ммоль) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 160°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш виливали у насичений розчин натрій карбонату та екстрагували ДХМ. Органічну фазу сушили та концентрували. Флеш-хроматографія (ДХМ/МеОН 20:1) дала 1,74г сирової заголовної сполуки, яку, застосовували безпосередньо на наступному етапі. ¹Н ЯМР: 1,89 (s, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 8,66 (d, 2H).

Наступні сполуки отримували аналогічним чином:

б) 3-(3,5-дифлуорфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін; 180мг (20%) жовто-коричневий твердий матеріал; ¹Н ЯМР CDCl₃: 1,88-1,99 (m, 4H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 5,76 (bs, 1H) 6,95 (m, 1H), 7,10 (m, 2H).

с) 3-(4-метоксифеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін; 300мг (34%) білий твердий матеріал; ¹Н ЯМР CDCl₃: 2,03 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 5,33 (s, 3H), 6,96 (d, 2H), 7,87 (d, 2H).

Приклад 6

3-(трисфлуорметил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін

Трифлуороцтової кислоти ангідрид (0,24мл, 1,71ммоль) додавали у розчин 1,3-діазепан-2-он гідрозон гідройодиду у ДХМ (10мл). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Летючі домішки видаляли та залишок гріли при кипінні під зворотним холодильником у водному насиченому натрій гідрокарбонаті протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури продукт збирали фільтруванням, промивали водою та сушили, отримуючи 101мг (31%) заголовної сполуки. ¹Н ЯМР: 1,85-1,96 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 5,04 (s, 1H).

Приклад 7

1,3-діазепан-2-он гідрозон гідройодид

Гідрозин гідрат (0,44мл, 7,23ммоль) додавали у розчин 2-(метилтіо)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-1,3-діазепін гідройодиду (1,79г, 6,58ммоль) у EtOH (12мл). Реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 5 годин та охолоджували до кімнатної температури. Додавали етер та продукт збирали фільтруванням, промивали етером та сушили у вакуумі для отримання 1,46г (100%) сирової заголовної сполуки, яку застосовували безпосередньо на наступному етапі.

Приклад 8

2-(метилтіо)-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-1,3-діазепін

Метил йодид (0,55мл, 1,15ммоль) додавали у розчин 1,3-діазепан-2-тіону (1,00г, 7,68ммоль) в ацетоні (8мл). Реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 15 хвилин. EtOH додавали до гарячого розчину для розчинення твердих продуктів. Після охолодження до кімнатної температури додавали гексан та осад збирали фільтруванням, промивали гексаном та сушили для отримання 1,79г (86%) сирової заголов-

ної сполуки, яку застосовували безпосередньо на наступному етапі.

Приклад 9

3-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,2,4]триазол

Me₃OBf₄ (2,66г, 18ммоль) додавали у розчин 2-піролідинону у ДХМ (150мл) та реакційну суміш перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш промивали водним насиченим натрій гідрокарбонатом, сушили та концентрували. Залишок розчиняли у EtOH (4мл) та додавали ізонікотиніловий гідрозид (1,37г, 10ммоль). Суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі протягом 1 години при 120°C. Летючі домішки видаляли та сирий продукт очищали колонковою хроматографією (ДХМ/МеОН 20:1) для отримання 319мг (11%) заголовної сполуки. ¹Н ЯМР: 2,87 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,72 (d, 2H), 8,72 (d, 2H).

Приклад 10

3-(Хлорметил)-5-(3-хлор-феніл)-1,2,4-оксадіазол

Етап А. Ациклічний інтермедіат отримували з 3-хлорбензойної кислоти (2,82г, 18ммоль), EDCI (3,46г, 18ммоль), HOBt (2,76г, 18ммоль) та 2-хлор-N-гідрокси-ацетамідин (1,75г, 16,2ммоль) [Chem. Ber. 1907, 40, 1639] у ДМФ (40мл). Етап В: Циклічну сполуку отримували нагріванням у ДМФ (40мл) та очищали ТФЕ-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 2% ацетон у гексанах, отримуючи заголовну сполуку (1,46г, 39% виходу за 2 етапи). ¹Н ЯМР: 8,17 (m, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 4,69 (s, 2H).

Приклад 11

3-(Бромметил)-5-(3-хлор-феніл)-1,2,4-оксадіазол

3-(хлорметил)-5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол (1,38г, 6,0ммоль) та LiBr (0,90г, 10,3ммоль) у ТГФ (50мл) нагрівали до кипіння під зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури ЕА додавали та органічну фазу промивали водою та розсоллом, сушили та випарювали для отримання заголовної сполуки (1,40г, 85%). МС (M+1 275

Приклад 12

3-(1-хлоретил)-5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол

5 крапель ДМФ додавали до 1-[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]етанол (12,3г, 54,9ммоль) у SOCl₂ (150мл) та реакційну суміш нагрівали при 70 °C протягом 5 годин. Надлишок SOCl₂ випарювали та залишок очищали колонковою хроматографією (гептан→гептан-ЕА 5:1) для отримання 12,4г (93%) заголовної сполуки. ¹Н ЯМР: 1,96 (d, 3H) 5,20 (q, 1H) 7,46 (t, 1H) 7,59 (m, 1H) 8,04 (m, 1H) 8,17 (t, 1H)

Приклад 13

1-[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]етилметансульфонат

Метан сульфонілхлорид (40мкл, 0,49ммоль) додавали до суміші TEA (95мкл, 0,67ммоль) та 1-[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]етанол (100мг, 0,45ммоль) у ДХМ (5мл). Після перемішування протягом 15 хвилин суміш промивали водою та розсоллом, сушили та концентрували та заголовну сполуку отримували з 135мг виходу. ¹Н ЯМР:

1,9 (d, 3H), 3,1 (s, 3H), 5,9 (q, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (t, 1H)

Приклад 14

1-[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]етанол 27,2г сирого N'-[(3-хлорбензоїл)окси]-2-гідроксипропанімідаміду розчиняли в етанолі (250мл) та гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 1 години, а потім додавали 14,0г (170ммоль) натрій ацетату у воді (40мл). Нагрівання при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі, охолодження до кімнатної температури та додавання води (250мл) концентрування суміші у вакуумі до приблизно половини її об'єму, дали осад, який відфільтровували та перекристалізовували з суміші етилацетат/гептан з отриманням 6,45г (25%) заголовної сполуки. ^1H ЯМР: 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 5,04-5,14 (m, 1H), 2,51 (d, 1H), 1,67 (d, 3H)

Приклад 15

N'-[(3-хлорбензоїл)окси]-2-гідроксипропанімідамід 6,45г сирого N',2-дигідроксипропанімідаміду охолоджували на льодяній бані з 23,5мл DEA у ТГФ (200мл). До цієї кашки додавали 21,94г 3-хлорбензоїлхлориду. Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Додавання етеру (200мл), промивка водним насиченим розчином амоній хлориду та реекстракція водного шару дали після комбінування та концентрування органічних шарів, а потім сушки у вакуумі 27,24г сирого заголовної сполуки, яку безпосередньо застосовували на наступному етапі. PX/MC ($M^+ + 1$): 243.

Приклад 16

N',2-дигідроксипропанімідамід 44,2г (0,64моль) гідроксиламіну гідрохлорид та 25,5г (0,64моль) натрій гідроксид розчиняли в етанолі (500мл) при кімнатній температурі та перемішували протягом 3 годин. Після фільтрування, 8,11г (0,11моль) 2-гідроксипропаннітрил додавали до фільтрату, а потім перемішували протягом 4 годин. Після концентрування до сухого стану отримували заголовну сполуку, яку безпосередньо застосовували на наступному етапі. ^1H ЯМР (DMCO-D6): 8,88 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,00 (q, 1H), 1,19 (d, 3H).

Приклад 17

2-Етоксикарбонілметил-3-оксо-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер Триетиламін (9,0мл, 64,4ммоль) та ді-трет-бутил-дикарбонат (7,0г, 32,2ммоль) додавали до (3-оксо-піперазин-2-іл)-оцтової кислоти етилов естер (4,0г, 21,5ммоль) у 1,4-діоксан (4,0мл) та вод (2мл) при кімнатній температурі та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували та тоді залишок розбавляли дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували. Залишок розтирали з гексанами, фільтрували, та сушили, отримуючи заголовну сполуку (5,66г, 92% як білий твердий матеріал). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (млн $^{-1}$): 6,29 (bs, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,16 (m, 3H), 3,40 (m, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,28 (t, 3H).

Приклад 18

2-Карбоксиметил-3-оксо-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

1H Натрій гідроксид (11,4мл, 11,4ммоль) додавали до 2-етоксикарбонілметил-3-оксо-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (2,5г, 8,73ммоль) у метанолі (20мл) при кімнатній температурі та тоді перемішували протягом 2,5 годин. Реакційну суміш концентрували, підкислювали 2H HCl до pH-2 та екстрагували дихлорметаном (3 рази). Органічний шар промивали розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували, отримуючи заголовну сполуку (1,87г, 83%, як білу тверду піну). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (млн $^{-1}$): 7,68 (bs, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Приклад 19

2-[3-(3-Хлор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-оксо-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

2-Карбоксиметил-3-оксо-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (1,87г, 7,25ммоль), 3-хлор-N-гідрокси-бензамідин (1,36г, 7,98ммоль), HOBT (1,08г, 7,98ммоль) та EDCI (1,53г, 7,98ммоль) у ДМФ (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою (3 рази), насиченим натрій гідрокарбонатом (2 рази) та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували. Залишок розчиняли у ДМФ (20мл) та тоді нагрівали при 135°C протягом 4 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою (3 рази) та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували. Очистку проводили флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи гексани:дихлорметан (1:1), отримуючи заголовну сполуку (1,48г, 52%, як білу тверду піну). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (млн $^{-1}$): 8,08 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 1,35 (bs, 9H).

Приклад 20

6-[3-(3-Хлор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-5-метокси-3,6-дигідро-2H-піразин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Триметилкоксоній тетрафлуорборат (169,4мг, 1,15ммоль) додавали до 2-[3-(3-хлор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-оксо-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (450мг, 1,15ммоль) у дихлорметані (3мл) під аргонном при кімнатній температурі та тоді перемішували протягом ночі. Реакційну суміш безпосередньо очищали флеш-хроматографією на основному алюміній оксиді, застосовуючи 30% етилацетат у гексанах, отримуючи заголовну сполуку (284,6мг, 61%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (млн $^{-1}$): 8,09 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,51 (m, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,34 (m, 9H).

Приклад 21

8-[3-Хлор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-(4-метокси-феніл)-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразин-7-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

6-[3-(3-Хлор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-5-метокси-3,6-дигідро-2Н-піразин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (284,6мг, 0,70ммоль) та 4-метокси-бензойної кислоти гідрозид (116,2мг, 0,70ммоль) під аргеном у метанолі (10мл) нагрівали при кипінні під зворотним холодильником протягом 3 діб. Після охолодження реакційну суміш розбавляли етилацетатом та тоді промивали водою (3 рази) та розсолом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували. Очистка флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 40-85% етилацетат у гексанах дала заголовну сполуку (72,5мг, 20%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (млн. $^{-1}$): 8,07 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 1,28 (bs, 9H).

Приклад 22

[5-(3-Хлор-феніл)-ізоксазол-3-іл]-метанол

а) 4-(3-Хлор-феніл)-2,4-діоксо-масляної кислоти етиловий естер:

Натрій гідрид (60% дисперсія у маслі, 1,24г, 31,1ммоль) додавали порціями у розчин 3-хлорацетофенону (4,0г, 25,9ммоль) та діетилоксалату (4,54г, 31,1ммоль) у ДМФ (32мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та тоді нагрівали при 80°C протягом півгодини. Після охолодження суміш обробляли 3Н HCl та тоді розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою (3X) та насиченим розсолом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували. Утворений залишок тоді очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 0-10% етилацетат у гексанах, отримуючи 4-(3-хлор-феніл)-2,4-діоксо-масляної кислоти етиловий естер (4,43г, 67%, жовтий твердий матеріал). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (млн. $^{-1}$): 15,12 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,39 (m, 2H), 1,41 (m, 3H).

б) 5-(3-хлор-феніл)-ізоксазол-3-карбонової кислоти етиловий естер:

Розчин 4-(3-хлор-феніл)-2,4-діоксо-масляної кислоти етилового естеру (3,0г, 11,8ммоль) та гідроксиламін гідрохлориду (2,46г, 35,4ммоль) у метанолі (60мл) нагрівали при 80°C протягом 4 годин. Після охолодження суміш фільтрували та промивали холодним метанолом, отримуючи 5-(3-хлор-феніл)-ізоксазол-3-карбонової кислоти етиловий естер (2,0г, 71%, білий твердий матеріал). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (млн. $^{-1}$): 7,82 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,03 (s, 3H). Суміш метилового та етилового естерів (головним чином метилового).

[5-(3-хлор-феніл)-ізоксазол-3-іл]-метанол;

Літій алюмогідрид (320мг, 8,4ммоль) повільно додавали у розчин 5-(3-хлор-феніл)-ізоксазол-3-карбонової кислоти етилового естеру (2,0г, 8,4) у ТГФ (100мл) при кімнатній температурі. Після 1 години реакційну суміш гасили водою та тоді екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим розсолом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували, та концентрували. Утворений залишок тоді очищали колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи 15-40% етилацетат у гексані, отримуючи [5-(3-хлор-феніл)-ізоксазол-3-іл]-метанол (1,32г, 75%,

жовтий твердий матеріал). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (млн. $^{-1}$): 7,78 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,84 (d, 2H), 2,23 (t, 1H).

Приклад 23

Метансульфонової кислоти 5-(3-хлор-феніл)-ізоксазол-3-ілметиловий естер

Триетиламін (965мг, 9,5ммоль) та метансульфонілхлорид (820мг, 7,2ммоль) додавали у розчин [5-(3-хлор-феніл)-ізоксазол-3-іл]-метанолу (1,0г, 4,8ммоль) у дихлорметані (50мл) при 0°C. Після 1 години реакційну суміш гасили холодним насиченим натрій гідрокарбонатом та тоді органічний шар промивали насиченим розсолом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи метансульфонової кислоти 5-(3-хлор-феніл)-ізоксазол-3-ілметиловий естер (1,4г, 100%, світло-коричневий твердий матеріал). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (млн. $^{-1}$): 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,37 (β, 2H), 3,16 (s, 3H).

Приклад 24

5-(5-Хлор-2-флуор-феніл)-3-хлорметил-[1,2,4]оксадіазол

Ациклічний інтермедіат отримували з 2-флуор-5-хлорбензойної кислоти (550мг, 3,15ммоль), EDCI (665мг, 3,47ммоль), НОВТ (469мг, 3,47ммоль) та 2-хлор-N-гідрокси-ацетамідин (377мг, 3,47ммоль) у ДМФ (10мл). Для виконання циклізації до оксадіазолу, ДМФ (15мл) додавали до проміжного залишку та суміш нагрівали протягом 1 години. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи 10% етилацетат у гексані дала заголовну сполуку (438мг, 56% виходу за 2 етапи, білий твердий матеріал). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (млн. $^{-1}$): 8,16 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,72 (s, 3H).

Отримання кінцевих сполук

Приклад 25

7-[5-(5-Хлор-2-флуор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-3-(2-тієніл)-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3]тіазин

У розчин 2-[3-({[5-(5-хлор-2-флуор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил}тіо)-5-(2-тієніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]етилметансульфонат (43мг) у ДМФ (2мл) додавали натрій гідрид (10мг) при -78°C при перемішуванні. Суміші давали досягти кімнатної температури та перемішували протягом ще 3 годин перед додаванням MeOH (1мл) та концентрування на силікагелі. Очистка хроматографією на силікагелі, застосовуючи ДХМ:ЕА:MeOH 70:30:2 як елюент дала 2,8мг заголовної сполуки. ^1H ЯМР: 8,07 (dd, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 4,86 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 2,82 (m, 2H)

Приклад 26

а) 9-([5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил)-3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін

NaN (65мг, 0,28ммоль) додавали у розчин 3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепіну (54мг, 0,25ммоль) у ДМФ (5мл). Після 10 хвилин 3-хлорметил-5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол (65мг, 0,28ммоль) додавали при кімнатній температурі. Перемішували протягом ночі та додавали водний насичений розчин амоній хлориду та суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу су-

шили та концентрували. Флеш-хроматографія (ДХМ/MeOH 20:1) дала 56мг (54%) заголовної сполуки. ^1H ЯМР: 1,89-2,01 (m, 4H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,42-7,49 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,71 (d, 2H).

Наступні сполуки отримували аналогічним чином:

b) 9-[[5-(3-хлорфеніл)ізоксазю-3-іл]метил]-3-(3,5-дифлуорсфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін; вихід 31,8мг (61%) жовтий твердий матеріал; ^1H ЯМР CDCl_3 : 7,95 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 1,93 (br, 4H)

c) 9-[[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]метил]-3-(4-меоксифеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін; вихід 17,2мг (45%) жовтий твердий матеріал; ^1H ЯМР CDCl_3 : 7,52 (br, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,01 (m, 4H)

d) 9-[[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]метил]-3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін; 47,4мг (65%) жовтий твердий матеріал; ^1H ЯМР CDCl_3 : 8,79 (br, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 1,94 (m, 4H)

e) 9-[[5-(5-хлор-2-флуорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін; 28мг (33%) білий твердий матеріал; ^1H ЯМР CDCl_3 : 1,90-2,01 (m, 4H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,95-3,998 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,49-7,59 (m, 3H), 8,11 (q, 1H), 8,76 (q, 2H).

f) 9-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-(3,5-дифлуорфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін; 10мг (10%) білий твердий матеріал; ^1H ЯМР CDCl_3 : 1,89-2,01 (m, 4H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,85-6,95 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,14 (m, 1H).

g) 9-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-(4-метоксифеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін; 8мг (6%) жовто-коричневий твердий матеріал; ^1H ЯМР CDCl_3 : 1,64 (bs, 4H), 3,18 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,88 (m, 1H).

Приклад 27

9-[[1-[5-(3-)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]етил]-3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін

Заголовну сполуку отримували аналогічно 9-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепіну з 1-[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]етил метансульфонату (186мг, 0,61ммоль), 3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепіну (200мг, 0,56ммоль) для отримання 8,1мг (4%) заголовної сполуки. ^1H ЯМР: 1,83 (d, 3H), 1,86-1,95 (m, 4H), 3,16-3,27 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 3,75-3,87 (m, 1H), 3,95-4,07 (m, 1H), 5,54 (q, 1H), 7,41-7,52 (m, 3H), 7,52-7,58 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,73 (m, 2H).

Приклад 28

7-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,1-с][1,2,4]триазол

n-BuLi (2,5M, гексан, 600мкл) додавали у розчин 3-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,1-с][1,2,4]триазол (250мг, 1,33ммоль) у ТГФ (13мл) при 0°C. Після 10 хвилин реакційну суміш охолоджували до -78°C та додавали 3-(бромметил)-5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол (400мг, 1,46ммоль) у ТГФ (10мл). Після перемішування при 0°C і давали досягти кімнатної температури протягом ночі. Додавали водний насичений амоній хлорид та суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та розсоллом, сушили та концентрували. Флеш-хроматографія (ДХМ/MeOH 40:1), а потім препаративна ВЕРХ дали 6,5мг (1%) заголовної сполуки. ^1H ЯМР: 2,72 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,98 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,74 (m, 2H).

Приклад 29

9-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-(трифлуорметил)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепін

Заголовну сполуку отримували аналогічно 9-[[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил]-3-піридин-4-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепіну з 3-(хлорметил)-5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазолу (89мг, 0,39ммоль), 3-(трифлуорметил)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3]діазепіну (73мг, 0,35ммоль). Колонкова хроматографія (гептан/етилацетат 1:1) дала 85мг (61%) заголовної сполуки. ^1H ЯМР: 1,88 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 3,26-3,35 (m, 2H), 3,98-4,07 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,09 (m, 1H)

Приклад 30

8-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-(4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин

Трифлуороцтову кислоту (0,5мл) додавали у розчин 8-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-(4-метоксифеніл)-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (72,5мг, 0,14ммоль) у дихлорметані (1мл) при 0°C. Реакційну суміш тоді розбавляли дихлорметаном. Через 15 хвилин, реакційну суміш гріли до кімнатної температури та перемішували ще годину, промивали насиченим натрій гідрокарбонатом, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували. Очистку проводили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 85-90% етилацетат у гексанах до 2% аміаку у метанолі у дихлорметані, а потім розтиранням з діетиловим етером, отримуючи заголовну сполуку (40,6мг, 69%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (млн. $^{-1}$): 8,10 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 4,09 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,83 (bs, 1H).

Приклад 31

8-[3-(3-Хлор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-(4-метокси-феніл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин

Мурашину кислоту (0,1мл), формальдегід (37мас.% розчин у воді, 0,1мл) та натрій ціаноборогідрид (1,0М у ТГФ, 0,1мл) додавали у розчин 8-[3-(3-хлор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-3-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразину (30мг, 0,071ммоль) у метанолі (0,8мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 30 хвилин реакційну суміш розбавляли водою та тоді екстрагували хлороформом (4 рази), сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували. Очистка флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 50% етилацетат у гексанах, етилацетат та 4% 2М аміак у метанолі у дихлорметані дала заголовну сполуку (23,8мг, 77 %), ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (млн. 1): 8,04 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,89 (m, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).

Фармакологія

Фармакологічні властивості сполук винаходу можна аналізувати, застосовуючи стандартні випробування функціональної активності. Приклади випробувань рецепторів глутамату добре відомі у рівні техніки, як описано, наприклад, [Aramori et al, Neuron 8:757 (1992), Tanabe et al., Neuron 8:169 (1992), Miller et al, J. Neuroscience 15: 6103 (1995), Balazs, et al, J. Neurochemistry 69:151 (1997)]. Методологія, описана у цих публікаціях, уведена тут як посилання. Зручно можна досліджувати сполуки винаходу вимірюванням мобілізації внутрішньоклітинного кальцію, $[\text{Ca}^{2+}]$; у клітинах, експресуючих mGluR5. Для аналізу FLIPR клітини, експресуючі mGluR5d людини, як описано у [WO97/05252], засівали на покриті колагеном 96-коміркові планшети з прозорим дном з чорними стінками та аналіз мобілізації $[\text{Ca}^{2+}]$; робили через 24 годин після засівання.

FLIPR-експерименти робили, застосовуючи лазерне обладнання 0,800W та швидкістю дії затвора камери CCD 0,4с. Кожний FLIPR-експеримент починали з 160мкл буферу у кожній комірці клітинного планшета. Після кожного додавання сполуки, сигнал флуоресценції отримували 50 разів з інтервалами 1с, а потім 3 зразками з інтервалами 5с. Реакції вимірювали, як висоту піка реакції у період зразку.

Визначення EK_{50} та IK_{50} отримували з даних 8-точкових кривих концентрація - реакція (ККР), отриманих у подвоєнні. ККР агоністу створювали перерахунком усіх реакцій відносно максимальної реакції, спостереженої для планшета. Блокування антагоністом провокаційної проби агоністу нормалізували до середньої реакції провокаційної проби агоністу у 14 контрольних комірках на одному планшеті. Ми підтвердили вторинні функціональні випробування для mGluR5d, як описано у [WO97/05252] на основі обороту інозитол-фосфату (IP_3). Акумуляцію IP_3 вимірюють, як індекс опосередкованого рецептором обороту фосфоліпази С. Клітини GHEK, стабільно експресуючі рецептори mGluR5d людини інкубували з $[\text{^3H}]$ міо-інозитолом протягом ночі, промивали 3 рази у буферованому

ГЕПЕСом фізіологічному розчині та попередньо інкубували протягом 10 хвилин з 10мМ LiCl. Сполуки (агоністи) додавали та інкубували протягом 30 хвилин при 37°C. Активність антагоністів визначали попереднім інкубуванням тест-сполуки протягом 15 хвилин, тоді інкубуванням у присутності глутамату (80мкМ) або DHPG (30мкМ) протягом 30 хвилин. Реакції зупиняли додаванням хлорної кислоти (5%). Зразки збирали та нейтралізували, та інозитол-фосфати розділяли, застосовуючи іонообмінні колонки Gravity-Fed.

Детальніший протокол для тестування сполуки винаходу запропоновано у випробуванні нижче.

Випробування активності антагоністів рецепторів групи I

Для FLIPR-аналізу клітини, експресуючі mGluR5d людини, як описано у [WO97/05252] засівали на покриті колагеном 96-коміркові планшети з прозорим дном з чорними стінками та аналіз мобілізації $[\text{Ca}^{2+}]$ проводили через 24 години після засівання. Культури клітин у 96-коміркових планшетах завантажували з 4мкМ розчином ацетоксиметилової естерної форми флуоресцентного індикатора кальцію fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) у 0,01% пліуроніку. Усі випробування проводили у буфері, що містить 127мМ NaCl, 5мМ KCl, 2мМ MgCl_2 , 0,7мМ NaH_2PO_4 , 2мМ CaCl_2 , 0,422мг/мл натрій гідрокарбонату, 2,4мг/мл ГЕПЕС, 1,8мг/мл глюкози та 1мг/мл фракції IV бичачого сироваточного альбуміну (BSA)(pH 7,4). FLIPR-експерименти робили, застосовуючи лазерне обладнання 0,800W та швидкістю дії затвора камери 0,4с CCD з довжинами хвиль збудження та емісії 488нм та 562нм, відповідно. Кожний FLIPR-експеримент починали з 160мкл буферу у кожній комірці клітинного планшета. 40мкл добавки з планшета антагоністів супроводжували 50мкл добавки планшета агоністів. Після кожного додавання сигнал флуоресценції отримували 50 разів з інтервалами 1с, а потім 3 зразками з інтервалами 5с. Реакції вимірювали, як висоту піка реакції у період зразку.

Визначення $\text{EK}_{50}/\text{IK}_{50}$ отримували з даних 8-точкових кривих концентрація - реакція (ККР), отриманих у подвоєнні. ККР агоністу створювали перерахунком усіх реакцій відносно максимальної реакції, спостереженої для планшета. Блокування антагоністом провокаційної проби агоністу нормалізували до середньої реакції провокаційної проби агоністу у 14 контрольних комірках на одному планшеті.

Вимір обороту інозитол-фосфату в інтактних цілих клітинах

GHEK, стабільно експресуючі рецептор mGluR5d людини, засівали у 24-коміркові покриті полі-L-лізином планшети при 40×10^4 клітини/комірку у середовищі, що містить 1нКі/комірку $[\text{^3H}]$ міо-інозитолу. Клітини інкубували протягом ночі (16 годин), тоді промивали 3 рази та інкубували протягом 1 години при 37°C у буферованому ГЕПЕСом фізіологічному розчині (146мМ NaCl, 4,2мМ KCl, 0,5мМ MgCl_2 , 0,1% глюкози, 20мМ ГЕПЕС, pH 7,4) доповненому 1од./мл глутамат-піруват-трансамінази та 2мМ пірувату. Клітини промивали один раз у буферованому ГЕПЕСом фізіологічному розчині та попередньо інкубували

протягом 10 хвилин у буферованому ГЕПЕСом фізіологічному розчині, що містить 10мМ LiCl. Сполуки (агоністи) додавали та інкубували при 37°C протягом 30 хвилин. Активність антагоністів визначали попереднім інкубуванням тест-сполуки протягом 15 хвилин, тоді інкубуванням у присутності глутамату (80мкМ) або DHPG (30мкМ) протягом 30 хвилин. Реакцію припиняли додаванням 0,5мл хлорної кислоти (5%) на льоді, з інкубуванням при 4°C протягом принаймні 30 хвилин. Зразки збирали у 15мл Фалкон-туби та інозитол-фосфати розділяли, застосовуючи колонки Dowex, як описано нижче.

Випробування стосовно інозитол-фосфатів, застосовуючи іонообмінні колонки Gravity-Fed

Отримання іонообмінних колонок

Іон-іонообмінну смолу (Dowex AG1-X8 у формі форміату, 200-400меш, BIORAD) промивали 3 рази дистильованою водою та зберігали при 4°C. 1,6мл смоли додавали до кожної колонки, та промивали 3мл 2,5мМ ГЕПЕС, 0,5мМ ЕДТА, pH 7,4.

а) Обробка зразків

Зразки збирали у 15мл Фалкон-туби та нейтралізували 0,375М ГЕПЕС, 0,75М КОН. 4мл ГЕПЕС/ЕДТА (2,5/0,5мМ, pH 7,4) додавали до осаду калій перхлорату. Надосадковий шар додавали до отриманої колонки Dowex.

б) Розділення інозитол-фосфатів

Елюють гліцерио-фосфатидил-інозитолу 8мл 30мМ амоній форміату.

Елюють загальні інозитол-фосфати 8мл 700мМ амоній форміату/100мМ мурашиної кислот та збирають елюат у сцинтиляційні склянки. Для підрахунку елюат змішували з 8мл сцинтилянту.

Один аспект винаходу стосується способу інгібування активації mGluR5, що полягає в обробці клітин, що містять вказаний рецептор ефективною кількістю сполуки формули I.

Скринування сполук, активних проти tlesr

Застосовували дорослих лабрадорів обох статей, привчених до петлі Павлова. Утворюють езофагостомію слизова-до-шкіри та собакам дають повністю прийти до себе перед будь-якими експериментами.

Вимір рухомості

Коротенько, після голодування протягом приблизно 17 годин з вільною подачею води, багато-канальний набір рукав/відгалуження (Dentsleeve, Adelaide, South Australia) вводять через езофагостомію для вимірювання тисків у шлунку, нижчому стравохідному сфінктері (НСС) та стравоході. Набір обприскують водою, застосовуючи манометричний перфузійний насос з низькою піддатливістю (Dentsleeve, Adelaide, South Australia). Продуту повітрям трубку пропускають в оральному напрямі для вимірювання ковтків, а стибієвий електрод контролює pH, 3см вище НСС. Усі сигнали посилюють та подають на персональний комп'ютер при 10Гц.

Коли вихідний вимір вільний від моторної активності шлункової/НСС фази III, отриманої при голодуванні, плацебо (0,9% NaCl) або тест-сполуку вводять внутрішньовенно (0,5мл/кг) у вену передньої лапи. Через 10 хвилин після внутрішньовенного введення харчове борошно (10% пептону, 5% D-глюкози, 5% інтраліпиду, pH 3,0) уво-

дять у шлунок через центральний просвіт набору при 100мл/хвилин до кінцевого об'єму 30мл/кг. Уведення харчового борошна супроводжують введенням повітря при швидкості 500мл/хвилин доки не отримують внутрішньошлунковий тиск 10 ± 1 мм Hg. Тиск тоді тримають на цьому рівні протягом експерименту, застосовуючи інфузійний насос для наступного введення повітря або для випуску повітря зі шлунку. Час експерименту від початку введення харчового борошна до кінця вдування повітря складає 45 хвилин. Спосіб підтверджено як надійний засіб ініціювання ТРНСС.

ТРНСС визначено, як зменшення тиску у нижчому стравохідному сфінктері (з посиленням на внутрішньошлунковий тиск) при швидкості більше 1ммHg/с. Релаксація повинна не бути попередженою фарингеальним сигналом за 2с перед її початком, у цьому випадку релаксацію класифікують, як індуковану ковтками. Різниця тиску між НСС та шлунком повинна бути менше 2мм Hg, а тривалість повної релаксації довше 1с.

Скорочення

ВОС трет-бутоксикарбоніл

Ви нормальний бутіл

МХПБК мета-хлорпероксибензойна кислота

ККР Крива концентрація - реакція

ДХМ дихлорметан

DEAD діетил азодикарбоксилат

DHPG 3,5-дигідроксифенілглїцин

DMAP 4(N,N-диметиламіно)піридин

ДМФ N,N-диметилформамід

ЕА етилацетат

EDC

1-Етил-3-(3-

диметиламінопропіл)карбодіїмід

ЕДТА Етилендіамін тетраоцтова кислота

FLIPR Планшетний зчитувач флуориметричного відображення

GHEK Нирки ембріону з вмістом транспортеру глутамату/аспартату

GLAST транспортер глутамату/аспартату

HBTU О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-

тетраметилуроній гексафлуорфосфат

ГЕПЕС4-(2-гідроксїетил)-1-

піперазинетансульфонова кислота (буфер)

ІФ₃ інозитол три фосфат

LAN літій алюмогідрид

Novozyme 435® Полімер, доповнений ліпазою Candida Antartica (Novozymes, Bagsvaerd, Denmark)

PCC піридиній хлорхромат

PPTS піридиній п-толуолсульфонат

TBAF тетрабутиламоній флуорид

ТГФ тетрагідрофуран

nTsOH п-толуолсульфонова кислота

Результати

Типові значення, які вимірювали у випробуваннях, описаних вище є 10мкМ або менш. В одному аспекті винаходу ІК₅ нижче 2мкМ. У ще одному аспекті винаходу ІК₅ нижче 0,2мкМ. У наступному аспекті винаходу ІК₅ нижче 0,05мкМ.

Приклади значень ІК₅ для індивідуальних сполук надані нижче:

Сполука	FLIPRI
7-([5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]метил)-3-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,2,4]триазол	49нМ

