



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77462 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

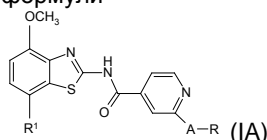
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) НІКОТИНОВІ ПОХІДНІ БЕНЗОТІАЗОЛУ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ, ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

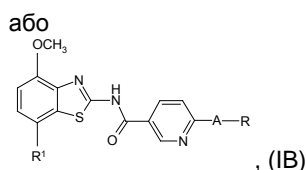
1

- (21) 20040604552
(22) 11.11.2002
(24) 15.12.2006
(86) РСТ/ЕР02/12562, 11.11.2002
(31) 01127312.5
(32) 19.11.2001
(33) ЕР
(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.
(72) Флор Олександр, СН, Якоб-Роетне Роланд, DE, Норкросс Роджер Дейвід, СН, Рімер Клаус, DE
(73) Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, СН
(56) WO 0197786 A, 27.12.2001
ЕР 0295656 A, 21.12.1988
(57) 1. Нікотиніві похідні бензотіазолу загальної формули



(IA)

2



(IB)

де
R¹ являє собою феніл, піперидин-1-іл або морфолініл;
А являє собою -O- і
R являє собою -(CH₂)_n-N(R'')-C(O)-нижчий алкіл, -(CH₂)_n-O-нижчий алкіл, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-O-нижчий алкіл, нижчий алкіл, -(CH₂)_n-морфолініл, -(CH₂)_n-феніл, -(CH₂)_n-N(R'')₂, -(CH₂)_n-піридиніл, -(CH₂)_n-CF₃, -(CH₂)_n-2-окспіролідиніл або C₄₋₆-циклоалкіл;
R'' незалежно один від одного являє собою водень або нижчий алкіл, і n = 1 або 2; або
А являє собою -N(R')-, і
R являє собою нижчий алкіл, C₄₋₆-циклоалкіл, -(CH₂)_n-O-нижчий алкіл,

(13) C2

(11) 77462

(19) UA

$-(CH_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n$ -піперидиніл, $-(CH_2)_n$ -феніл,
 $-(CH_2)_n-N(R'')-C(O)$ -нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -морфолініл або $-(CH_2)_n-N(R'')_2$;
 R' і R'' незалежно один від одного являють собою водень або нижчий алкіл, і $n = 1$ або 2 ; або
 A являє собою $-CH_2-$, і
 R являє собою $-N(R'')-(CH_2)_m-O$ -нижчий алкіл, $-N(R'')_2$, S -нижчий алкіл, або являє собою ацетидиніл, піролідиніл або піперидиніл, які можуть бути заміщені гідроксигрупою або нижчою алкоксигрупою, або являє собою морфолініл, $-N(R'')-(CH_2)_m-C_4-6$ -циклоалкіл,
 $-N(R'')-(CH_2)_m-C(O)O$ -нижчий алкіл, $-N(R'')-(CH_2)_m-C(O)OH$, -2 -оксопіролідиніл,
 $-N(R'')-C(O)O$ -нижчий алкіл, $-O(CH_2)_m-O$ -нижчий алкіл або алкоксигрупу; R'' незалежно один від одного являє собою водень або нижчий алкіл, і $m = 1, 2$ або 3 ;
 або
 A являє собою $-S-$, і
 R являє собою нижчий алкіл;
 або
 $A-R$ разом являють собою
 $-$ піперазиніл, заміщений нижчим алкілом, $-C(O)$ -нижчим алкілом або оксогрупою, або являють собою піперидиніл, заміщений нижчою алкоксигрупою або гідроксигрупою, або являють собою морфолініл, заміщений нижчим алкілом, або являють собою $-C_4-6$ -циклоалкіл, $-$ азетидин-1-іл, можливо, заміщений гідроксигрупою або нижчою алкоксигрупою, тіоморфолін-1,1-діоксо,
 $-$ тетрагідропіран або 2 -окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил;
 і їх фармацевтично прийнятні солі з кислотами.
 2. Сполуки формули ІА за п.1.
 3. Сполуки за п.2, де R^1 являє собою морфолініл.
 4. Сполуки за п.3, де A являє собою $-O-$.
 5. Сполуки за п.4, де R являє собою циклоалкіл, $-(CH_2)_n-NHC(O)CH_3$, $-(CH_2)_n-N(R'')_2$, $-(CH_2)_n-O$ -нижчий алкіл або нижчий алкіл.
 6. Сполуки за п.5, при цьому сполуки являють собою 2 -(2-метоксіетокси)- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -етокси- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -метокси- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -ізопропокси- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -циклогексилокси- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -циклопентилокси- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -(2-диметиламіноетокси)- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід або
 2 -(2-ацетиламіноетокси)- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід.
 7. Сполуки за п.4, де R являє собою $-(CH_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n$ -морфолініл або $-(CH_2)_n$ -2-оксопіролідиніл.
 8. Сполуки за п.7, при цьому сполуки являють собою 2 -бензилокси- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-(піридин-2-ілметоксі)-ізонікотинамід,
 N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-[2-(2-оксопіролідин-1-іл)-етокси]-ізонікотинамід або
 N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-(2-морфолін-4-іл-етоксі)-ізонікотинамід.
 9. Сполуки за п.3, де A являє собою $-N(R')$.
 10. Сполуки за п.9, де R являє собою $-(CH_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n$ -піперидиніл, $-(CH_2)_n$ -феніл або $-(CH_2)_n$ -морфолідиніл.
 11. Сполуки за п.10, при цьому сполуки являють собою
 N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-[метил-(2-піридин-2-іл-етил)-аміно]-ізонікотинамід,
 N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-(2-піридин-2-іл-етиламіно)-ізонікотинамід,
 N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-[(піридин-2-ілметил)-аміно]-ізонікотинамід,
 2 -[етил-(2-піридин-2-іл-етил)-аміно]- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-(2-морфолін-4-іл-етиламіно)-ізонікотинамід,
 N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-[метил-(2-піперидин-1-іл-етил)-аміно]-ізонікотинамід,
 N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-(2-піперидин-1-іл-етиламіно)-ізонікотинамід,
 2 -бензиламіно- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -(бензил-метил-аміно)- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-(метилфенетиламіно)-ізонікотинамід або
 N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-фенетиламіноізонікотинамід.
 12. Сполуки за п.9, де R являє собою нижчий алкіл, циклоалкіл, $-(CH_2)_n-N(R'')_2$, $-(CH_2)_n-O$ -нижчий алкіл або $-(CH_2)_n-NR''-C(O)$ -нижчий алкіл.
 13. Сполуки за п.12, при цьому сполуки являють собою
 2 -[(2-метоксіетил)-метил-аміно]- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -(2-метоксіетиламіно)- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -[етил-(2-метоксіетил)-аміно]- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -(2-етоксіетиламіно)- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -(2-ацетиламіноетиламіно)- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -циклогексиламіно- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -циклопентиламіно- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -циклобутиламіно- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2 -(2-диметиламіноетиламіно)- N -(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-пропіламіноізонікотинамід,
 N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-(метилпропіламіно)-ізонікотинамід,
 2-(циклогексилметиламіно)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід або
 2-[(2-диметиламіноетил)-метиламіно]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід.
 14. Сполуки за п.3, де А являє собою $-\text{CH}_2-$.
 15. Сполуки за п.14, де R являє собою -N(R')-(CH₂)_m-O-нижчий алкіл, -N(R'')₂, -N(R''')-(CH₂)_m-циклоалкіл, S-нижчий алкіл або -N(R''')-(CH₂)_m-C(O)O-нижчий алкіл.
 16. Сполуки за п.15, при цьому сполуки являють собою
 2-[(2-метоксіетиламіно)-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2-[(2-етоксіетиламіно)-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2-[(бутилметиламіно)-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2-бутиламінометил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2-діетиламінометил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-метиламінометилізонікотинамід,
 2-етиламінометил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2-[(циклопропілметил-аміно)-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 4-[[4-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-ілкарбамоїл)-піридин-2-іл-метил]-аміно]-масляної кислоти трет-бутиловий ефір,
 [4-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-ілкарбамоїл)-піридин-2-ілметил]-метилкарбамоїнової кислоти метиловий ефір,
 2-етилсульфанілметил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2-[[2-етоксіетил]-метиламіно]-метил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2-етилсульфанілметил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2-[[2-етоксіетил]-метиламіно]-метил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід.
 17. Сполуки за п.14, де R являє собою піролідиніл, -2-оксопіролідиніл, піперидиніл, можливо, заміщений нижчою алкокси- або гідроксигрупою, або являє собою морфолініл або алкоксигрупу.
 18. Сполуки за п.17, при цьому сполуки являють собою
 N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-піролідин-1-ілметилізонікотинамід,
 N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-(2-оксопіролідин-1-іл-метил)-ізонікотинамід,
 N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-(4-метоксіпіперидин-1-ілметил)-ізонікотинамід,
 N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-піперидин-1-ілметилізонікотинамід,
 2-(4-гідроксіпіперидин-1-ілметил)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-морфолін-4-ілметилізонікотинамід,

2-метоксиметил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
 або
 2-(4-гідроксіпіперидин-1-ілметил)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід.
 19. Сполуки за п.3, де А являє собою -S-.
 20. Сполуки за п.19, при цьому сполуки являють собою
 N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-метилсульфаніл
 ізонікотинамід або 2-етилсульфаніл-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід.
 21. Сполуки за п.3, де А-R разом являють собою -піперазиніл, заміщений нижчим алкілом, -C(O)-нижчим алкілом або оксогрупою, або являють собою піперидиніл, заміщений нижчою алкокси- або гідроксигрупою, або являють собою морфолініл, заміщений нижчим алкілом, або являють собою -циклогексил, -азетидин-1-іл, можливо, заміщений гідрокси- або нижчою алкоксигрупою, або являють собою -тетрагідропіран, або являють собою 1,1-діоксотіоморфолініл або 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил.
 22. Сполуки за п.21, при цьому сполуки являють собою
 N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-ізонікотинамід,
 2-(4-ацетил-піперазин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)-ізонікотинамід,
 2-(4-етил-3-оксопіперазин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2-циклогексил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2-азетидин-1-іл-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-(4-метоксіпіперидин-1-іл)-ізонікотинамід,
 N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-(3-метоксіпіперидин-1-іл)-ізонікотинамід,
 2-(3-гідроксіпіперидин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 N-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-(тетрагідропіран-4-іл)-ізонікотинамід,
 N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-2-[(15,45)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил]-ізонікотинамід,
 2-(1,1-діоксо-1,6-тіоморфолін-4-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2-(3-гідроксіазетидин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
 2-(3-метоксіазетидин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід або
 2-(3-етоксіазетидин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід.
 23. Сполуки за п.2, де R¹ являє собою піперидиніл.
 24. Сполуки за п.23, де А являє собою -CH₂- і R являє собою піролідиніл або морфолідиніл.
 25. Сполуки за п.24, при цьому сполуки являють собою
 N-(4-метокси-7-піперидин-1-ілбензотіазол-2-іл)-2-піролідин-1-ілметилізонікотинамід або

N-(4-метокси-7-піперидин-1-ілбензотіазол-2-іл)-2-морфолін-4-ілметилізонікотинамід.

26. Сполуки формули IB за п.1.

27. Сполуки за п.26, де R^1 являє собою морфолініл.

28. Сполуки за п.27, де А являє собою -О- і R являє собою нижчий алкіл, $-(CH_2)_2$ -О-нижчий алкіл або циклоалкіл.

29. Сполуки за п.28, при цьому сполуки являють собою

6-метокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-нікотинамід,
6-ізопропокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-нікотинамід,
6-(2-метоксіетокси)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-нікотинамід або 6-циклогексилокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-іл)-нікотинамід.

30. Сполуки за п.32, де А-Р разом являють собою піперазиніл, заміщений нижчим алкілом.

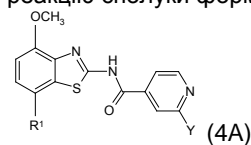
31. Сполуки за п.30, при цьому сполука являє собою

N-(4-метокси-7-піперидин-1-ілбензотіазол-2-іл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-ізонікотинамід.

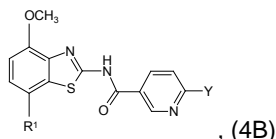
32. Сполуки за п.2, де R^1 являє собою феніл, А являє собою -О- і R являє собою нижчий алкіл.

33. Сполуки за п.32, при цьому сполука являє собою 2-метокси-N-(4-метокси-7-фенілбензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід.

34. Спосіб отримання сполук формули IA або IB, що визначені у п.1, в якому проводять реакцію сполуки формули



або

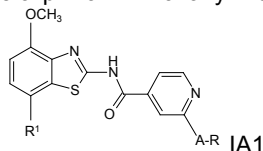


зі сполукою формули

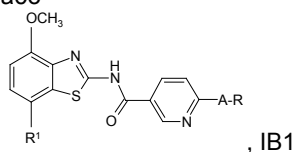
H-A-R (5)

у присутності основи

з отриманням сполуки формули



або



де R являє собою $-(CH_2)_n$ -N(R'')-C(O)-нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -О-нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -О- $(CH_2)_n$ -О-нижчий алкіл, нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -морфолініл, $-(CH_2)_n$ -феніл, $-(CH_2)_n$ -N(R'')₂, $-(CH_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n$ -CF₃, $-(CH_2)_n$ -2-оксопіролідиніл або C₄₋₆-циклоалкіл, Y являє собою хлор або бром, А являє собою кисень або сірку, і n = 1 або 2.

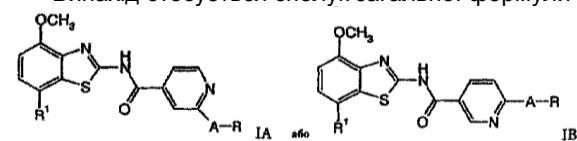
35. Лікарський засіб, що містить одну або більше сполук за будь-яким з пп.1-33 і фармацевтично прийнятні наповнювачі.

36. Лікарський засіб за п.35 для лікування захворювань, пов'язаних з аденозиновим рецептором.

37. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-33 для лікування захворювань.

38. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-33 для вироблення відповідних лікарських засобів для лікування захворювань, пов'язаних з аденозиновим рецептором A_{2A}.

Винахід стосується сполук загальної формули



де R^1 являє собою феніл, піперидин-1-іл або морфолініл;

А являє собою -О-, і

R являє собою $-(CH_2)_n$ -N(R'')-C(O)-нижній алкіл, $-(CH_2)_n$ -О-нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -О- $(CH_2)_n$ -О-нижчий алкіл, нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -морфолініл, $-(CH_2)_n$ -феніл, $-(CH_2)_n$ -N(R'')₂, $-(CH_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n$ -CF₃,

$-(CH_2)_n$ -2-оксопіролідиніл або C₄₋₆-циклоалкіл;

R'' незалежно один від одного являє собою водень або нижчий алкіл, і n=1 або 2; або

А являє собою -N(R')-, і

R являє собою нижчий алкіл, C₄₋₆-циклоалкіл, $-(CH_2)_n$ -О-нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n$ -піперидиніл, $-(CH_2)_n$ -феніл, $-(CH_2)_n$ -N(R'')-C(O)-

нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -морфолініл або $-(CH_2)_n$ -N(R'')₂;

R' і R'' незалежно один від одного являють собою водень або нижчий алкіл і n=1 або 2; або

А являє собою -CH₂-, і

R являє собою -N(R'')-(CH₂)_m-О-нижчий алкіл, -N(R'')₂, S-нижчий алкіл, або являє собою ацетидиніл, піролідиніл або піперидиніл, які можуть бути заміщені гідроксигрупою або нижчою алкоксигрупою, або являє собою морфолініл, -N(R'')-(CH₂)_m-C₄₋₆-циклоалкіл, -N(R'')-(CH₂)_m-C(O)-нижчий алкіл, -N(R'')-(CH₂)_m-C(O)OH, 2-оксопіролідиніл, N(R'')-C(O)O-нижчий алкіл, -O(CH₂)_m-О-нижчий алкіл або алкоксигрупу; R'' незалежно один від одного являє собою водень або нижчий алкіл і m=1, 2 або 3;

або

А являє собою -S- і

R являє собою нижчий алкіл;

або

А-Р разом являють собою

-піперазиніл, заміщений нижчим алкілом, -C(O)-нижчим алкілом або оксогрупою, або являє

ють собою піперидиніл, заміщений нижчою алкоксигрупою або гідроксигрупою, або являють собою морфолініл, заміщений нижчим алкілом, або являють собою -C₄₋₆-циклоалкіл, -азетидин-1-іл, можливо, заміщений гідроксигрупою або нижчою алкоксигрупою, тіоморфолін-1,1-діоксо-, -тетрагідропіран або 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-іл; і їх фармацевтично прийнятних солей з кислотами.

Несподівано було виявлено, що сполуки загальної формули I є лігандами аденозинових рецепторів. Зокрема, сполуки за цим винаходом мають високу афінність до A_{2A}-рецептора і високу селективність до рецепторів A₁ і A₃.

Аденозин модулює фізіологічні функції у широкому діапазоні шляхом взаємодії зі специфічними рецепторами клітинної поверхні. Потенціал аденозинових рецепторів у якості мішеней для лікарських засобів уперше був описаний у 1982 році. За структурою і метаболізмом аденозин споріднений з біоактивними нуклеотидами аденозин трифосфатом (АТФ), аденозин дифосфатом (АДФ), аденозин монофосфатом (АМФ) і циклічним аденозин монофосфатом (цАМФ); з біохімічним метилуючим засобом S-аденозил-1-метионом (SAM); і за структурою - з коензимами NAD, FAD і коензимом A; а також з РНК. Разом із цими спорідненими сполуками аденозин відіграє важливу роль у регуляції багатьох аспектів клітинного метаболізму і у модуляції різних функцій центральної нервової системи.

Рецептори аденозину класифіковані як рецептори A₁, A_{2A}, A_{2B} і A₃, які належать до сімейства G-протеїн-зчеплених рецепторів. Активація аденозинових рецепторів аденозином ініціює механізм трансдукції сигналу. Ці механізми залежать від асоційованого з рецептором G-протеїну. Кожний з підтипів аденозинових рецепторів був класично описаний за ефекторною системою аденілат-циклази, яка використовує цАМФ у якості другого месенджера. Рецептори A₁ і A₃, зчеплені з G_i-протеїнами, інгібують аденілат-циклазу, що приводить до зниження клітинних рівней цАМФ, а зчеплення рецепторів A_{2A} і A_{2B} з G_i-протеїнами активують аденілат-циклазу, що приводить до підвищення клітинних рівней цАМФ. Відомо, що рецепторна система A₁ включає активацію фосфоліпази C і модуляцію кальцієвого і кальцієвого іонних каналів. Підтип A₃, на додаток до його зв'язку з аденілат-циклазою, також стимулює фосфоліпазу C і, таким чином, активує кальцієві іонні канали.

Рецептор A₁ (326-328 амінокислот) клонували з різних видів (тварин сімейства псових, людини, щура, собаки, курки, корови, морської свинки) з 90-95% ідентифікації послідовності серед різних видів ссавців. Рецептор A_{2A} (409-412 амінокислот) клонували з псових, щура, людини, морської свинки і миші. Рецептор A_{2B} (332 амінокислот) клонували з людини і миші з 45% гомологічності людського рецептора A_{2B} з людськими рецепторами A₁ і A_{2A}. Рецептор A₃ (317-320 амінокислот) клонували з людини, щура, собаки, кролика і вівці.

Підтипи рецептора A₁ і A_{2A}, за припущеннями, виконують додаткові функції у регуляції аденозином енергопостачання. Аденозин, що є продуктом

метаболізму АТФ, дифундує з клітини і виявляє місцеву дію, активуючи аденозинові рецептори, що знижують потребу у кисні (АО або підвищують постачання кисню (A_{2A}) і, таким чином, відновлює рівновагу у енергопостачанні, тобто, потребу всередині тканини. Дія обох підтипів складається у підвищенні кількості кисню, доступної для поглинання тканиною, і захисті клітин від пошкодження, викликаного короточасним дисбалансом кисню. Одна з важливих функцій ендogenous аденозину - це запобігання пошкодженню під час травм, таких як гіпоксія, ішемія, гіпотонія і випадкова активність.

Крім того, відомо, що зв'язування агоніста аденозинових рецепторів із щогловими клітинами, що експресують рецептор A₃ щура, приводить до підвищення концентрацій інозитол-трифосфату і внутрішньоклітинних концентрацій кальцію, які потенціюють антиген-індуковану секрецію медіаторів запалення. Таким чином, рецептор A₃ приймає участь у опосередкованих астматичних нападів та інших алергічних реакцій.

Аденозин є нейромодулятором, здатним модулювати різноманітні аспекти фізіологічної діяльності мозку. Ендogenous аденозин, що є центральним зв'язком між енергетичним метаболізмом і нейронною активністю, змінюється відповідно до поведінкового стану і (пато)фізіологічних умов. В умовах підвищеної потреби і зниженої доступності енергії (наприклад, при гіпоксії, гіпоглікемії і/або надлишковій нейронній активності) аденозин забезпечує потужний захисний механізм зворотного зв'язку. Взаємодія з аденозиновими рецепторами являє собою багатообіцяючу ціль для терапевтичного втручання при багатьох неврологічних та психіатричних захворюваннях, таких як епілепсія, розлади сну, руху (хвороба Паркінсона або Хантінгтона), хвороба Альцгеймера, депресія, шизофренія або наркотична залежність. Після таких травм, як гіпоксія, ішемія і напади, спостерігається підвищене вивільнення нейротрансмітерів. Ці нейротрансмітери у кінцевому рахунку відповідальні за дегенерацію і смерть нейронів, що викликає пошкодження мозку або смерть суб'єкта. Таким чином, агоністи аденозинового рецептора A₁, які імітують центральні інгібіторні ефекти аденозину, можуть бути корисні у якості нейрозахисних засобів. Аденозин був запропонований у якості ендogenous протисудорожного засобу, що інгібує вивільнення глутамату зі стимуляторних нейронів і інгібує нейронне запалення. Таким чином, агоністи аденозину можуть використовуватися у якості протіепілептичних засобів. Антагоністи аденозину стимулюють діяльність ЦНС і виявилися ефективними у якості засобів, посилюючих когнитивну функцію. Селективні антагоністи A_{2A} мають терапевтичний потенціал у лікуванні різних форм деменції, наприклад, хвороби Альцгеймера, і нейродегенеративних розладів, таких як параліч. Антагоністи аденозинового рецептора A_{2A} модулюють активність стріарних GABA(гамма-аміномасляна кислота)ергічних нейронів і регулюють плавний і скоординований рух, пропонуючи потенціально спосіб лікування симптомів хвороби Паркінсона. Аденозин також задіяний у ряді фізіологічних процесів, що приймають участь у механізмах заспокоєння,

гіпнозу, шизофренії, неспокою, болю, дихання, депресії і наркотичної залежності (амфетамін, кокаїн, опіоїди, етанол, нікотин, каннабіноїди). Таким чином, лікарські засоби, що діють на аденозинові рецептори, мають терапевтичний потенціал у якості седативних засобів, м'язових релаксантів, антипсихотичних засобів, транквілізаторів, анальгетиків, стимуляторів дихання, антидепресантів і засобів для лікування наркотичної залежності. Вони також можуть використовуватися у лікуванні ADHD (синдрому дефіциту уваги і гіперактивності).

Аденозин відіграє важливу роль у серцево-судинній системі у якості кардіозахисного засобу. Рівні ендogenous аденозину підвищуються у відповідь на ішемію і гіпоксію і захищають серцеву тканину під час і після травми (передобробка). Діючи на рецептор A_1 , агоністи аденозинового рецептора A_1 можуть забезпечувати захист від пошкоджень, викликаних ішемією і реперфузією міокарда. Модуючий вплив рецепторів A_{2a} на адренергічну функцію може приймати участь у різноманітних захворюваннях, таких як захворювання коронарної артерії і серцева недостатність. Антагоністи A_{2a} можуть мати терапевтичну користь у тих випадках, коли потрібна посилена антиадренергічна відповідь, наприклад, при гострій ішемії міокарда. Селективні антагоністи рецепторів A_{2a} також можуть посилювати ефективність аденозину у припиненні суправентрикулярних аритмій.

Аденозин модулює різні аспекти ниркової функції, включаючи вивільнення реніну, швидкість гломерулярної фільтрації і нирковий кровообіг. Сполуки, що антагонізують шкідливі впливи аденозину у нирках, мають потенціал у якості ниркових захисних засобів. Крім того, антагоністи аденозинових рецепторів A_3 і/або A_{2b} можуть бути корисні у лікуванні астми та інших алергічних реакцій або у лікуванні цукрового діабету і ожиріння.

Численні документи містять відому на цей час інформацію стосовно аденозинових рецепторів, наприклад, такі публікації:

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619-641,

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707-719,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2835-2845,

J. Med. Chem., (1998), 41, 3186-3201,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2126-2133,

J. Med. Chem., (1999), 42, 706-721,

J. Med. Chem., (1996), 39, 1164-1171,

Arch. Pharm. Med. Chem., 332, 39-41, (1999),

Am. J. Physiol., 276, H1 113-1116, (1999) або

Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol. 362, 375-381, (2000).

Цей винахід стосується самих сполук формули IA і IB, застосування сполук формули IA і IB і їх фармацевтично прийнятних солей для виготовлення лікарських засобів для лікування захворювань, пов'язаних з аденозиновим рецептором A_2 , їх отримання, лікарських засобів на основі сполук за винаходом і їх виготовлення, а також застосування сполук формули IA і IB для контролю або профілактики захворювань на основі модуляції аденозинової системи, включаючи хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, нейропротекцію, шизофренію, неспокій, біль,

дефіцит дихання, депресію, наркотичну залежність, наприклад, від амфетаміну, кокаїну, опіоїдів, етанолу, нікотину, каннабіноїдів, або для лікуванні астми, алергічних реакцій, гіпоксії, ішемії, нападів і зловживання речовинами. Крім того, сполуки за винаходом можуть бути корисними у якості седативних засобів, м'язових релаксантів, антипсихотичних засобів, протиепілептичних засобів, протисудорожних засобів і кардіозахисних засобів при таких розладах, як захворювання коронарної артерії і серцева недостатність. Найбільш переважними показаннями за винаходом є такі, що основані на антагоністичній активності до A_{2a} -рецептора і включають розлади центральної нервової системи, наприклад, лікування і профілактика хвороби Альцгеймера, деяких депресивних розладів, наркотичної залежності, хвороби Паркінсона, нейропротекція, а також лікування ADHD.

Вираз «нижчий алкіл» тут означає насичену алکیلну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, 2-бутил, трет-бутил і т.п. Переважні нижчі алکیلні групи містять 1-4 атомів вуглецю.

Вираз «циклоалкіл» означає насичену карбоциклічну групу, що містить 4-6 атомів вуглецю.

Вираз «галоген» означає хлор, йод, фтор і бром.

Вираз «нижча алкоксигрупа» означає групу, що включає алکیلний залишок, визначений вище, приєднаний через атом кисню.

Вираз «фармацевтично прийнятні солі з кислотами» включає солі з неорганічними і органічними кислотами, такими як соляна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, оцтова кислота, сукцинова кислота, винна кислота, метансульфо кислота, р-толуолсульфо кислота і т.п.

Переважними сполуками за винаходом є сполуки формули IA, де R^1 являє собою морфолініл і A являє собою -O-. Особливо переважними є сполуки, де R являє собою циклоалкіл, $-(CH_2)_n$ -NHC(O)CH₃, $-(CH_2)_n$ -N(R)₂, $-(CH_2)_n$ -O-нижчий алкіл або нижчий алкіл, наприклад, такі сполуки:

2-(2-метокси-етокси)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
2-етокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
2-метокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
2-ізопропокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
2-циклогексилокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
2-циклопентилокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
2-(2-диметиламіно-етокси)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід або
2-(2-ацетиламіно-етокси)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід.

Інші переважні сполуки формули IA включають такі, де R^1 являє собою морфолініл, A являє собою -O-, і R являє собою $-(CH_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n$ -

морфолініл або $-(CH_2)_n$ -2-оксо-піролідиніл, наприклад, такі сполуки:

2-бензилокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(піридин-2-ілметокси)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-[2-(2-оксо-піролідин-1-іл)-етокси]-ізонікотинамід або

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(2-морфолін-4-іл-етокси)-ізонікотинамід.

Інші переважні сполуки формули ІА включають такі, де R^1 являє собою морфолініл, А являє собою $-NR^1$, і R являє собою $-(CH_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n$ -піперидиніл, $-(CH_2)_n$ -феніл або $-(CH_2)_n$ -морфолідиніл, наприклад, такі сполуки:

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-[метил-(2-піридин-2-іл-етил)-аміно]-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(2-піридин-2-іл-етиламіно)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-[(піридин-2-ілметил)-аміно]-ізонікотинамід,

2-[етил-(2-піридин-2-іл-етил)-аміно]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(2-морфолін-4-іл-етиламіно)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-[метил-(2-піперидин-1-іл-етил)-аміно]-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(2-піперидин-1-іл-етиламіно)-ізонікотинамід,

2-бензиламіно-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-(бензил-метил-аміно)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(метил-фенетил-аміно)-ізонікотинамід або

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-фенетиламіно-ізонікотинамід.

Інші переважні сполуки формули ІА включають такі, де R^1 являє собою морфолініл, А являє собою $-NR^1$, і R являє собою нижчий алкіл, циклоалкіл, $-(CH_2)_n$ -О-нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -N(R")₂ або $-(CH_2)_n$ -NR"-C(O)-нижчий алкіл, наприклад, такі сполуки:

2-[(2-метокси-етил)-метил-аміно]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-(2-метокси-етиламіно)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-[етил-(2-метокси-етил)-аміно]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-(2-етокси-етиламіно)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-(2-ацетиламіно-етиламіно)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-циклогексиламіно-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-циклопентиламіно-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-циклобутиламіно-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-(2-диметиламіно-етиламіно)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-

іл)-2-пропіламіно-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(метил-пропіл-аміно)-ізонікотинамід,

2-(циклогексил-метил-аміно)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід або

2-[(2-диметиламіно-етил)-метил-аміно]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід.

Інші переважні сполуки формули ІА включають такі, де R^1 являє собою морфолініл, А являє собою $-CH_2-$, і R являє собою $-N(R'')-(CH_2)_m$ -О-нижчий алкіл, S-нижчий алкіл, $-N(R'')_2$, $-N(R'')-(CH_2)_m$ -циклоалкіл або $-N(R'')-(CH_2)_m$ -C(O)-нижчий алкіл, наприклад, такі сполуки:

2-[(2-метокси-етиламіно)-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-[(2-етокси-етиламіно)-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-[(бутил-метил-аміно)-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-бутиламінометил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-діетиламінометил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-метиламінометил-ізонікотинамід,

2-етиламінометил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-[(циклопропілметил-аміно)-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

4-[[4-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл-карбамоїл)-піридин-2-іл-метил]-аміно]-

масляної кислоти трет-бутиловий ефір,

[4-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл-карбамоїл)-піридин-2-ілметил]-метил-карбаминової кислоти метиловий ефір,

2-етилсульфанілметил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-[[2-етокси-етил)-метил-аміно]-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-Етилсульфанілметил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-[[2-Етоксид-етил)-метил-аміно]-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Переважними також є сполуки формули ІА, де R^1 являє собою морфолініл, А являє собою $-CH_2-$, і R являє собою піролідиніл, -2-оксо-піролідиніл, піперидиніл, можливо, заміщений нижчою алкокси- або гідроксигрупою, або являє собою морфолініл або алкоксигрупу, наприклад, такі сполуки:

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-піролідин-1-ілметил-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(2-оксо-піролідин-1-іл-метил)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(4-метокси-піперидин-1-ілметил)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-піперидин-1-ілметил-ізонікотинамід,

2-(4-гідрокси-піперидин-1-ілметил)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-

іл)-2-морфолін-4-ілметил-ізонікотинамід,
2-метоксиметил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід або
2-(4-гідрокси-піперидин-1-іл-метил)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Переважаючими сполуками за винаходом є сполуки формули IA, де R¹ являє собою морфолініл, а A являє собою -S-, наприклад, такі сполуки:

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-метилсульфаніл-ізонікотинамід або 2-етилсульфаніл-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід.

Переважаючими сполуками за винаходом є сполуки формули IA, де R¹ являє собою морфолініл, а A-R разом являють собою -піперазиніл, заміщений нижчим алкілом, -C(O)-нижчим алкілом або оксогрупою, або являють собою піперидиніл, заміщений нижчою алкокси- або гідроксигрупою, або являють собою морфолініл, заміщений нижчим алкілом, або являють собою -циклогексил, -азетидин-1-іл, можливо, заміщений гідрокси- або нижчою алкоксигрупою, або являють собою -тетрагідропіран, або являють собою 1,1-діоксо-тіоморфолініл або 2-окса-5-аза-біцикло[2.2.1]гепт-5-іл, наприклад, такі сполуки:

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(4-метил-піперазин-1-іл)-ізонікотинамід,

2-(4-ацетил-піперазин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(4-метил-3-оксо-піперазин-1-іл)-ізонікотинамід,

2-(4-етил-3-оксо-піперазин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,
2-[(2R,6S)-2,6-диметил-морфолін-4-іл]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-циклогексил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-азетидин-1-іл-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(4-метокси-піперидин-1-іл)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(3-метокси-піперидин-1-іл)-ізонікотинамід,

2-(3-гідрокси-піперидин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(тетрагідропіран-4-іл)-ізонікотинамід,

N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-[(1S,4S)-2-окса-5-аза-біцикло[2.2.1]гепт-5-іл]-ізонікотинамід,

2-(1,1-діоксо-6-тіоморфолін-4-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-(3-гідрокси-азетидин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід,

2-(3-метокси-азетидин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід або

2-(3-етокси-азетидин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід.

Переважаючими сполуками за винаходом є сполуки формули IA, де R¹ являє собою піперидиніл, а A-R разом являють собою піперазиніл, заміщений нижчим алкілом, наприклад, така сполука

N-(4-метокси-7-піперидин-1-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(4-метил-піперазин-1-іл)-ізонікотинамід.

Переважаючими сполуками за винаходом є сполуки формули IA, де R¹ являє собою феніл, A являє собою -O-, і R являє собою нижчий алкіл, наприклад, така сполука 2-метокси-N-(4-метокси-7-феніл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід.

Переважаючими є також сполуки формули IA, де R¹ являє собою піперидиніл. Особливо переважними є такі сполуки, де A являє собою -CH₂-, і R являє собою піролідиніл або морфолідиніл, наприклад, такі сполуки:

N-(4-метокси-7-піперидин-1-іл-бензотіазол-2-іл)-2-піролідин-1-іл-метил-ізонікотинамід або

N-(4-метокси-7-піперидин-1-іл-бензотіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-метил-ізонікотинамід.

Сполуки формули IB також є переважними, наприклад, такі, де R¹ являє собою морфолініл, A являє собою -O-, і R являє собою нижчий алкіл, -(CH₂)₂-O-нижчий алкіл або циклоалкіл, наприклад,

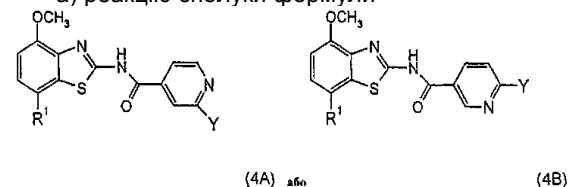
6-метокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід, 6-ізопропокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід,

6-(2-метокси-етокси)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід або

6-циклогексилокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід.

Вказані сполуки формул IA і IB і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані способами, відомими у науці, наприклад, способами, описаними нижче, які включають

a) реакцію сполуки формули

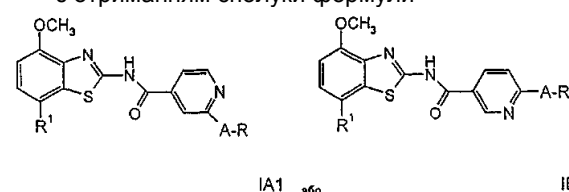


зі сполукою формули

H-A-R (5)

у присутності основи

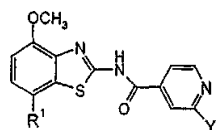
з отриманням сполуки формули



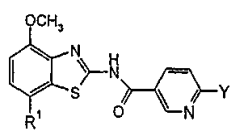
де R являє собою -(CH₂)_n-N(R'')-C(O)-нижчий алкіл, -(CH₂)_n-O-нижчий алкіл, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-O-нижчий алкіл, нижчий алкіл, -(CH₂)_n-морфолініл, -(CH₂)_n-феніл, -(CH₂)_n-N(R'')₂, -(CH₂)_n-піридиніл, -(CH₂)_n-CF₃, -(CH₂)_n-2-оксо-піролідиніл або C₄₋₆-циклоалкіл, Y являє собою хлор або бром, A являє собою O або S, і n=1 або 2;

b) реакцію сполуки формули

17



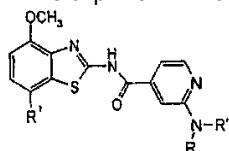
(4A) або



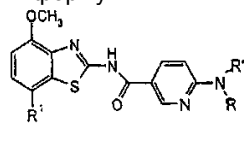
(4B)

зі сполукою формули
HNRR' (6)

з отриманням сполуки формули



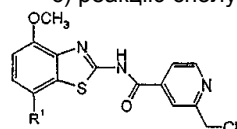
IA2 або



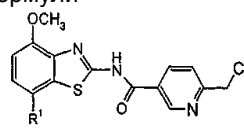
IB2

де R являє собою нижчий алкіл, С₄₋₆-циклоалкіл, $-(CH_2)_n$ -О-нижчий алкіл, $-(C_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n$ -піперидиніл, $-(CH_2)_n$ -феніл, $-(CH_2)_n$ -N(R'')-C(O)-нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -морфолініл або $-(CH_2)_n$ -N(R'')₂, або R і R' разом з атомом N утворюють такі групи: піперазиніл, можливо, заміщений нижчим алкілом, C(O)-нижчим алкілом або оксо-групою, піперидиніл, можливо, заміщений нижчою алкокси- або гідроксигрупою, морфолініл, можливо, заміщений нижчим алкілом, азетидин-1-іл, можливо, заміщений гідрокси- або нижчою алкоксигрупою, або тіоморфолін-1,1-діоксо або 2-окса-біцикло[2.2.1]гепт-5-іл, R' і R'' незалежно один від одного являють собою водень або нижчий алкіл, Y являє собою хлор або бром, і n=1 або 2; або

с) реакцію сполуки формули



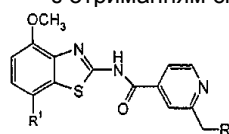
4A1 або



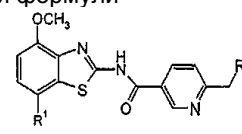
4B1

зі сполукою формули
H-R (9)

з отриманням сполуки формули



IA3-1 або



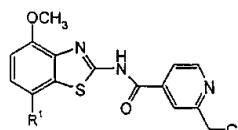
IB3-1

де R являє собою $-N(R'')-(CH_2)_m$ -О-нижчий алкіл, $-N(R'')$, $-S$ -нижчий алкіл або являє собою ацетидиніл, піролідиніл або піперидиніл, можливо, заміщені гідрокси- або нижчою алкоксигрупою, або являє собою морфолініл, $-N(R'')-(CH_2)_m$ -С₄₋₆-циклоалкіл, $N(R'')-(CH_2)_m$ -C(O)-нижчий алкіл, $-N(R'')-(CH_2)_m$ -C(O)OH, 2-оксо-піролідиніл, $-N(R'')-C(O)-$ нижчий алкіл, $-O(CH_2)_m$ -О-нижчий алкіл або алкокси,

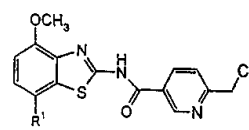
R'' являє собою незалежно один від одного водень або нижчий алкіл, n=1, 2 або 3, або

d) реакцію сполуки формули

77462



4A1 або

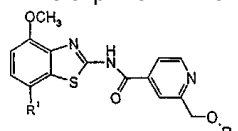


4B1

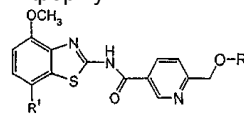
зі сполукою формули

H-A-R (5)

з отриманням сполуки формули



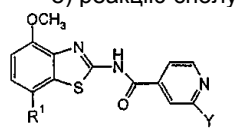
IA3-2 або



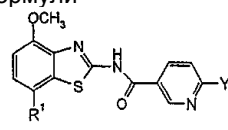
IB3-2

де R являє собою $-(CH_2)_m$ -О-нижчий алкіл або являє собою нижчий алкіл, і m=1, 2 або 3, або

е) реакцію сполуки формули



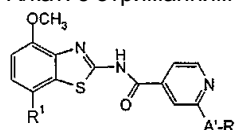
(4A) або



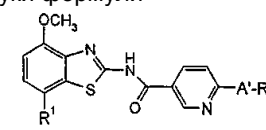
(4B)

зі сполукою формули

Bu₃Sn-A'-R/кат.(каталізатор) або з B(OH)₂-A'-R/кат. з отриманням сполуки формули



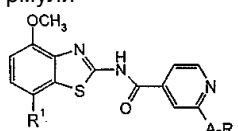
IA4 або



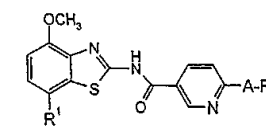
IB4

де A'-R разом утворюють С₄₋₆-циклоалкеніл або дигідропіран, і Y являє собою бром,

і потім реакцію сполуки формули IA4 або IB4 з воднем і каталізатором з отриманням сполуки формули



IA5 або



IB5

де A-R разом утворюють С₄₋₆-циклоалкіл або тетрагідропіран, і,

якщо бажано, перетворення отриманих сполук на фармацевтично прийнятні солі з кислотами.

Сполуки формул IA і IB можуть бути отримані згідно з варіантами способів а)-е) і з наступними схемами 1-10.

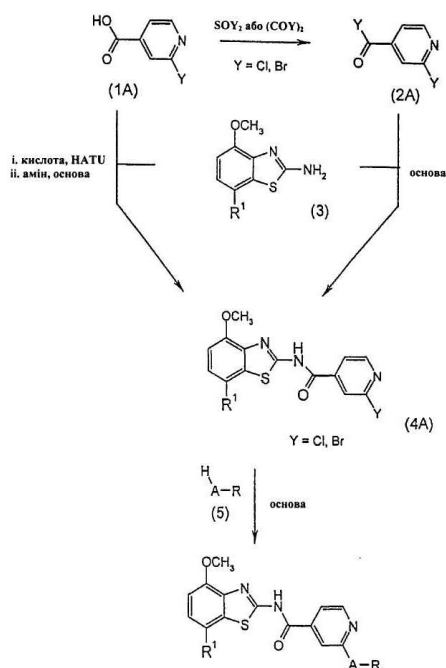
Отримання сполук формули IA або IB, де A являє собою -O- або -S-, і R являє собою $-(CH_2)_n$ -N(R'')-C(O)-нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -О-нижчий алкіл, $-(C_2)_n$ -О-CC₂-О-нижчий алкіл, нижчий алкіл, $-(C_2)_n$ -морфолініл, $-(CH_2)_n$ -феніл, $-(CH_2)_n$ -N(R'')₂, $-(CH_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n$ -CF₃-, $-(CH_2)_n$ -2-оксо-піролідиніл або С₄₋₆-циклоалкіл. і n=1 або 2

Один зі способів отримання сполук формули IA1 або IB1, де A являє собою кисень або сірку, включає отримання з 2-хлор- або 2-бром-ізонікотинамідних напівпродуктів формули (4A) або з 2-хлор- або 2-бром-нікотинамідних напівпро-

дуктів формули (4B), отримання яких показано

нижче на схемах реакцій 1 і 2.

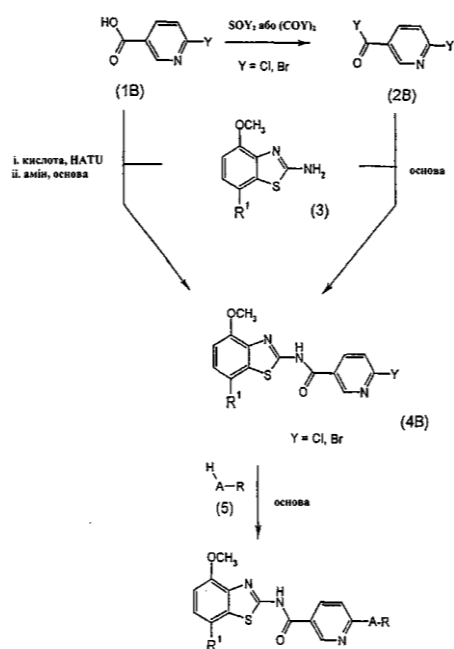
Схема 1



де R являє собою $-(CH_2)_n-N(R'')-C(O)-$ нижчий алкіл, $-(CH_2)_n-O-$ нижчий алкіл, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-O-$ нижчий алкіл, нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -морфолініл, $-(CH_2)_n$ -феніл, $-(CH_2)_n-N(R'')_2$, $-(CH_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_n-2$ -оксо-піролідиніл або C_{4-6} -циклоалкіл, A являє собою O або S, i n=1 або 2.

HATU являє собою O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат.

Схема 2



де R являє собою $-(CH_2)_n-N(R'')-C(O)-$ нижчий алкіл, $-(CH_2)_n-O-$ нижчий алкіл, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-O-$

нижчий алкіл, нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -морфолініл, $-(CH_2)_n$ -феніл, $-(CH_2)_n-N(R'')_2$, $-(CH_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_n-2$ -оксо-піролідиніл або C_{4-6} -циклоалкіл, A являє собою O або S, i n=1 або 2.

HATU являє собою O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат.

Отримання сполук формули (2A) або (2B)

Початкова 2-хлорізонікотинова кислота або 2-бромнікотинова кислота формули (1A) або 2-хлорнікотинова кислота або 2-бромнікотинова кислота формули (1B) може бути придбана, наприклад, у Maybridge Chemicals, або може бути отримана способами, добре відомими у науці.

2-галоізонікотинова кислота формули (1A) або 2-галонікотинова кислота формули (1B) може бути перетворена на відповідне ацил-галідне похідне формули (2A) або (2B) шляхом реакції сполуки формули (1A) або (1B) з надлишком галогенуючого засобу, такого як оксаліл-хлорид або оксаліл-бромід, або тіоніл-хлорид або тіоніл-бромід, з використанням каталізатора, такого як N,N-диметилформамід або піридин, в органічному розчиннику, переважно дихлорметані або дихлоретані, при кімнатній температурі, протягом 2-16 годин, переважно 16 годин. Продукт формули (2) виділяють звичайними способами і переважно піддають реакції на наступному етапі без додаткової очистки.

Отримання сполук формули (4A) або (4B)

Початкові 2-аміно-бензотіазольні сполуки формули (3) можуть бути отримані способами, [описаними у EP 00113219.0].

Сполуки формули (4A) або (4B) отримують шляхом обробки 2-аміно-бензотіазольних сполук формули (3) малим надлишком ацил-галідних сполук формули (2A) або (2B) в апротонному органічному розчиннику, переважно суміші дихлорметану і тетрагідрофурану, що містить основу, переважно N-етилдіізопропіламін або триетиламін, при кімнатній температурі, протягом 2-24 годин, переважно 24 годин. Продукт формули (4A) або (4B) виділяють звичайними способами і переважно очищають за допомогою хроматографії або перекристалізації.

Альтернативний спосіб отримання сполук формули (4A) або (4B)

Сполуки формули (4A) або (4B) можуть бути також отримані безпосередньо зі сполук формули (2A) або (2B). У цьому способі сполуку формули (2A) або (2B) обробляють стехіометрично еквівалентною кількістю пептидо-приєднуючого реагенту, переважно O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфату (HATU), в ефірному розчиннику, переважно тетрагідрофурани, що містить основу, переважно N-етилдіізопропіламін, при кімнатній температурі, протягом 30-90 хвилин. Потім цю суміш обробляють 2-аміно-бензотіазольною сполукою формули (3) у суміші розчинників, переважно суміші тетрагідрофурану, діоксану і N,N-диметилформаміду, при кімнатній температурі, протягом 16-24 годин, переважно 24 годин. Продукт формули (4) виділяють звичайними способами і переважно очищають за допомогою хроматографії або перекристалізації.

Отримання сполук формули IA1 або IB1 (A яв-

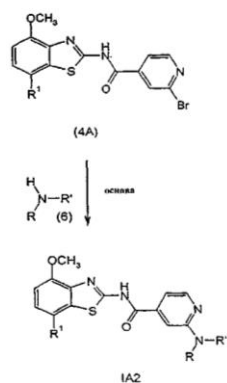
ляє собою кисень або сірку)

Один зі способів отримання сполук формули IA1 або IB1 складається в обробці сполуки формули (4A) або (4B) надлишком відповідного спирту або тіолу формули (5), який може серійно випускатися або може бути отриманий способами, добре відомими у науці, і який може бути вибраний з первинного або вторинного аліфатичного спирту або тіолу, або ароматичного спирту або тіолу, і у будь-якому випадку використовується разом із метало-гібридною основою, переважно гібридом натрію або гібридом калію. Ці реакції можуть бути проведені у ефірному розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран або 1,2-диметоксиетан, переважно у діоксані, який може містити спільний розчинник, такий як N,N-диметилформамід, при температурі між кімнатною температурою і температурою дефлегмації розчинника, переважно близько 100°C, протягом 2-72 годин, переважно 16 годин. Продукт Формули I, в якій A являє собою кисень або сірку, виділяють звичайними засобами і переважно очищають за допомогою хроматографії або перекристалізації.

Отримання сполук формули IA2 і IB2, де A являє собою $-N(R')$ -, і R являє собою нижчий алкіл, C₄₋₆-циклоалкіл, $-(CH_2)_n$ -О-нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n$ -піперидиніл, $-(CH_2)_n$ -феніл, $-(CH_2)_n$ -N(R'')-(O)-нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -морфолініл або -, $-(CH_2)_n$ -N(R'')₂ або R і R' разом з атомом N утворюють такі групи: піперазиніл, можливо, замішений нижчим алкілом, C(O)-нижчим алкілом або оксо-групою. Піперидиніл, можливо, замішений нижчою алкокси- або гідроксигрупою, морфолініл, можливо, замішений нижчим алкілом, азетидин-1-іл, можливо, замішений гідрокси- або нижчою алкоксигрупою, або тіоморфолін-1,1-діоксо або 2-окса-біцикло[2.2.1]гепт-5-іл, R' і R'' незалежно один від одного являють собою водень або нижчий алкіл, Y являє собою бром, і n=1 або 2

Один зі способів отримання сполук формули IA1 і IB1 включає отримання з 2-бром-ізонікотинамідних напівпродуктів формули (4A) або з 2-хлор- або 2-бромнікотинамідних напівпродуктів формули (4B), як показано нижче на схемах реакцій 3 і 4.

Схема 3

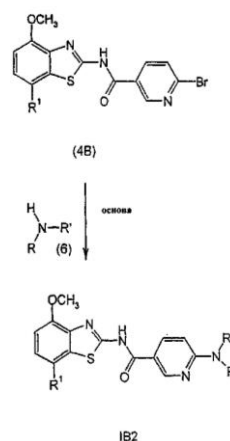


R являє собою нижчий алкіл, C₄₋₆-циклоалкіл, $-(CH_2)_n$ -О-нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n$ -піперидиніл, $-(CH_2)_n$ -феніл, $-(CH_2)_n$ -N(R'')-C(O)-нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -морфолініл або $-(CH_2)_n$ -N(R'')₂, або R і R' разом з атомом N утворюють такі групи: піперазиніл, можливо, замішений нижчим

алкілом, C(O)-нижчим алкілом або оксо-групою, піперидиніл, можливо, замішений нижчою алкокси- або гідроксигрупою, морфолініл, можливо, замішений нижчим алкілом, азетидин-1-іл, можливо, замішений гідрокси- або нижчою алкоксигрупою, або тіоморфолін-1,1-діоксо або 2-окса-біцикло[2.2.1]гепт-5-іл.

R' і R'' незалежно один від одного являють собою водень або нижчий алкіл, Y являє собою бром, R' і R'' незалежно один від одного являють собою водень або нижчий алкіл, і n=1 або 2.

Схема 4



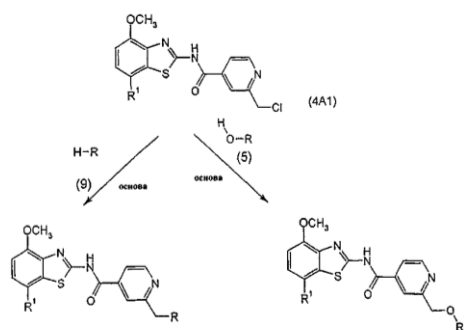
R являє собою нижчий алкіл, C₄₋₆-циклоалкіл, $-(CH_2)_n$ -О-нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -піридиніл, $-(CH_2)_n$ -піперидиніл, $-(CH_2)_n$ -феніл, $-(CH_2)_n$ -N(R'')-C(O)-нижчий алкіл, $-(CH_2)_n$ -морфолініл або $-(CH_2)_n$ -N(R'')₂, або R і R' разом з атомом N утворюють такі групи: піперазиніл, можливо, замішений нижчим алкілом, C(O)-нижчим алкілом або оксо-групою, піперидиніл, можливо, замішений нижчою алкокси- або гідроксигрупою, морфолініл, можливо, замішений нижчим алкілом, азетидин-1-іл, можливо, замішений гідрокси- або нижчою алкоксигрупою, або тіоморфолін-1,1-діоксо або 2-окса-біцикло[2.2.1]гепт-5-іл, R' і R'' незалежно один від одного являють собою водень або нижчий алкіл, Y являє собою хлор або бром, R' і R'' незалежно один від одного являють собою водень або нижчий алкіл, і n=1 або 2.

Для отримання сполук формули IA2 або IB2 2-бром-ізонікотинамідний напівпродукт формули (4A) або 2-хлор- або 2-бромнікотинамідний напівпродукт формули (4B) обробляють великим надлишком відповідного аміну формули (6), який може серійно випускатися або може бути отриманий способами, добре відомими у науці, і який може бути вибраний з первинного або вторинного аліфатичного аміну або ароматичного аміну і у будь-якому випадку використовується разом із металокарбонатною основою, переважно карбонатом цезію. Ці реакції можуть бути проведені без додавання розчинника, або, можливо, з додаванням розчинника, такого як N,N-диметилформамід або N-метилпіролідон, при підвищеній температурі, переважно близько 140°C, протягом 2-48 годин, переважно 24 годин. Продукт формули IA2 або IB2, де A являє собою азот, виділяють звичайними засобами і переважно очищають за допомогою хроматографії або перекристалізації.

Отримання сполук формули IA або IB, де A являє собою $-\text{CH}_2-$, і R являє собою $-\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m-$ -O-нижчий алкіл, $-\text{N}(\text{R}')_2$, -S-нижчий алкіл або являє собою аетидиніл, піролідиніл або піперидиніл, можливо, заміщені гідрокси- або нижчою алкоксигрупою, або являє собою морфолініл, $-\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{4-6}$ -циклоалкіл, $\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ -нижчий алкіл, $\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, -2-оксо-піролідиніл, $-\text{N}(\text{R}')-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -нижчий алкіл, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ -O-нижчий алкіл або алкокси, R" незалежно один від одного являє собою водень або нижчий алкіл, і $m=1, 2$ або 3 .

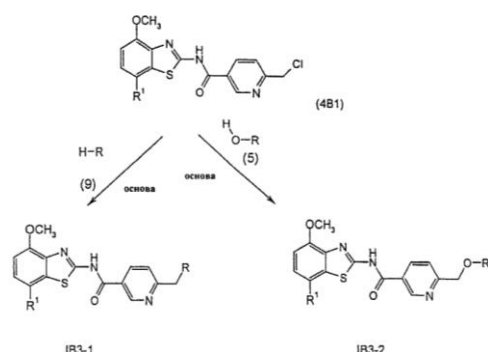
Один зі способів отримання сполук формули IA або IB, де A являє собою CH_2 , включає отримання з 2-хлорметил-ізонікотинамідних напівпродуктів формули (4A1) або з 2-хлорметил-нікотинамідних напівпродуктів формули (4B1), як показано нижче на реакційних схемах 5 і 6.

Схема 5



У цій схемі R для сполук формули IA3-1 являє собою $-\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m$ -O-нижчий алкіл, $-\text{N}(\text{R}')_2$, -S-нижчий алкіл або являє собою аетидиніл, піролідиніл або піперидиніл, можливо, заміщені гідрокси- або нижчою алкоксигрупою, або являє собою морфолініл, $-\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{4-6}$ -циклоалкіл, $-\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -нижчий алкіл, $-\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, -2-оксо-піролідиніл або $-\text{N}(\text{R}')-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -нижчий алкіл, R" незалежно один від одного являє собою водень або нижчий алкіл і $m=1, 2$ або 3 , і R у цій схемі для сполук формули IA3-2 являє собою $-(\text{CH}_2)_m$ -O-нижчий алкіл або алкіл;

Схема 6



У цій схемі R для сполук формули IB3-1 являє собою $-\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m$ -O-нижчий алкіл, $-\text{N}(\text{R}')_2$, -S-нижчий алкіл або являє собою аетидиніл, піролідиніл або піперидиніл, можливо, заміщені гідрокси- або нижчою алкоксигрупою, або являє собою морфолініл, $-\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{4-6}$ -циклоалкіл, $-\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -нижчий алкіл, $-\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, -2-оксо-піролідиніл, $-\text{N}(\text{R}')-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -нижчий алкіл, R" незалежно один від одного являє собою водень або нижчий алкіл, і $m=1, 2$ або 3 .

незалежно один від одного являє собою водень або нижчий алкіл і $m=1, 2$ або 3 , і R на цій схемі для сполук формули IB3-2 являє собою $-(\text{CH}_2)_m$ -O-нижчий алкіл або алкіл, R" являє собою водень або нижчий алкіл, і $m=1, 2$ або 3 .

Один зі способів отримання сполук формул IA3-1 або IA3-2 і IB3-1 або IB3-2 включає отримання з відповідним чином заміщеного бензотіазол-2-іл-аміну (3) і 2-хлорметил-ізонікотинамід-хлориду (4A1) або 2-хлорметил-нікотинамід-хлориду (4B1), як показано нижче на реакційних схемах 7 і 8.

Схема 7

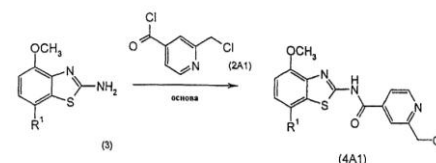
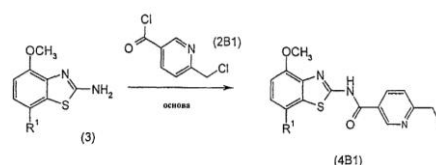


Схема 8



Отримання сполук формули IA або IB, де A являє собою $-\text{CH}_2-$, і R являє собою $-\text{O}(\text{CH}_2)_m$ -O-нижчий алкіл або алкокси

Один зі способів отримання сполук формули IA3-1, IA3-2, IB3-1 або IB3-2 включає обробку сполуку формули (4A1) або (4B1) надлишком відповідного спирту формули (5), який може серійно випускатися або може бути отриманий способами, добре відомими у науці, і який може бути вибраний з первинного або вторинного аліфатичного спирту або ароматичного спирту і у будь-якому випадку використовується разом із металогібридною основою, переважно гібридом натрію або гібридом калію. Ці реакції можуть бути проведені у ефірному розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран або 1,2-диметоксиетан, переважно у діоксані, який може містити спільний розчинник, такий як N,N-диметилформамід, при температурі між кімнатною температурою і температурою дефлегмації розчинника, переважно близько 100°C , протягом 2-72 годин, переважно 16 годин. Продукт Формули I, в якій A являє собою CH_2O , виділяють звичайними засобами і переважно очищають за допомогою хроматографії або перекристалізації.

Отримання сполук формули IA або IB, де A являє собою $-\text{CH}_2-$, і R являє собою $-\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m$ -O-нижчий алкіл, $-\text{N}(\text{R}')_2$ або являє собою аетидиніл, піролідиніл або піперидиніл, можливо, заміщені гідрокси- або нижчою алкоксигрупою, або являє собою морфолініл, $\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{4-6}$ -циклоалкіл, $-\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -нижчий алкіл, $-\text{N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, -2-оксо-піролідиніл, $-\text{N}(\text{R}')-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -нижчий алкіл, R" незалежно один від одного являє собою водень або нижчий алкіл, і $m=1, 2$ або 3 .

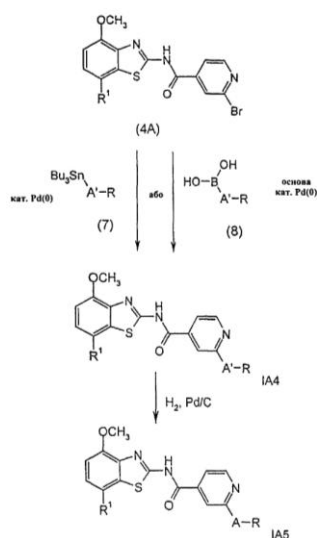
Для отримання сполук формули IA або IB, де A являє собою $-\text{CH}_2-$, 2-хлор-ізонікотинамідний напівпродукт формули (4A1) або (4B1) обробляють великим надлишком відповідного аміну формули (9), який може серійно випускатися або може

бути отриманий способами, добре відомими у науці, і який може бути вибраний з первинного або вторинного аліфатичного аміну або ароматичного аміну. Ці реакції можуть бути проведені без додання розчинника, або, можливо, з доданням розчинника, такого як N,N-диметилформамід або N-метилпіролідон, при підвищеній температурі, переважно близько 60°C, протягом 2-48 годин, переважно 4 годин. Продукт формули I, де А являє собою -CH₂-, виділяють звичайними засобами і переважно очищають за допомогою хроматографії або перекристалізації.

Отримання сполук формули I, де A-R разом утворюють C₄₋₆-циклоалкіл або тетрагідропіран.

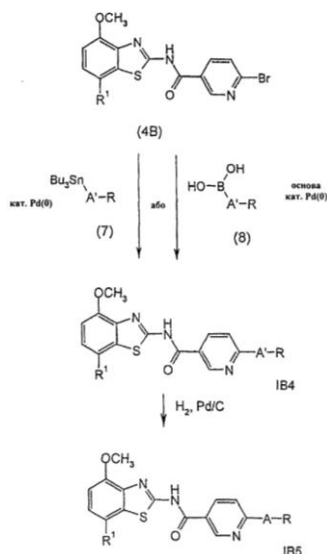
Один зі способів отримання сполук формули IA4 або IB4 і IA5 або IB5 показаний нижче на схемах реакцій 9 і 10.

Схема 9



де A'-R разом утворюють C₄₋₆-циклоалкеніл або дигідропіран, а A-R разом утворюють C₄₋₆-циклоалкіл або тетрагідропіран.

Схема 10



де A'-R разом утворюють C₄₋₆-циклоалкеніл або дигідропіран, а A-R разом утворюють C₄₋₆-циклоалкіл або тетрагідропіран.

Отримання сполук формули IA4 і IB4

Початкові сполуки трибутилолова формули (7) можуть бути придбані, наприклад, у Fluka, або можуть бути отримані способами, добре відомими у науці.

Сполуки формули IA4 або IB4 отримують обробкою 2-бром-ізонікотинамідних напівпродуктів формули (4A) або 2-бром-нікотинамідних напівпродуктів формули (4B) надлишком сполуки трибутилолова формули (7) в органічному розчиннику, переважно N,N-диметилформаміді, що містить паладієвий каталізатор, переважно біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлорид, і у присутності інших добавок, таких як трифенілфосфін, хлорид літію і 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол. Реакцію проводять при підвищеній температурі, переважно близько 100°C, протягом близько 16-96 годин, переважно близько 72 годин. Продукт формули IA4 або IB4 виділяють звичайними засобами і переважно очищають за допомогою хроматографії або перекристалізації.

Альтернативне отримання сполук формули IA4 або IB4

Початкові сполуки борної кислоти формули (8) можуть бути придбані, наприклад, у Fluka, або можуть бути отримані способами, добре відомими у науці.

Сполуки формули IA4 або IB4 можуть бути отримані альтернативним способом, що включає обробку 2-бром-ізонікотинамідних напівпродуктів формули (4A) або 2-бром-нікотинамідних напівпродуктів формули (4B) надлишком сполуки борної кислоти формули (8). Реакцію проводять у водному розчиннику, переважно суміші води і діоксану, що містить паладієвий каталізатор, переважно біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлорид, і неорганічну основу, переважно карбонат натрію. Реакцію переважно проводять у присутності інших добавок, таких як трифенілфосфін, хлорид літію і 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол. Реакцію переважно проводять при температурі дефлегмації розчинника, переважно близько 100°C, протягом близько 16-96 годин, переважно близько 48 годин. Продукт формули IA4 або IB4 виділяють звичайними засобами і переважно очищають за допомогою хроматографії або перекристалізації.

Отримання сполук формули IA5 і IB5

Один зі способів отримання сполук формули IA5 або IB5 - шляхом гідрогенізації сполуки формули IA4 або IB4 у присутності каталізатора гідрогенізації, переважно 10% паладію на вугіллі. Ці реакції можуть бути проведені у суміші органічних розчинників, переважно суміші метанолу і дихлорметану, при кімнатній температурі і тиску 1атм. або вище, переважно при 1атм., протягом 2-48 годин, переважно близько 16 годин. Продукт формули IA5 або IB5, де А являє собою вуглець, виділяють звичайними засобами і переважно очищають за допомогою хроматографії або перекристалізації.

Виділення і очистка сполук

Виділення і очистка сполук і напівпродуктів, описаних тут, можуть бути проведені, якщо це бажано, за будь-якою придатною методикою відокремлення або очистки, наприклад, фільтрацією, екстракцією, кристалізацією, колоночною хромато-

графією, тонкошаровою хроматографією, товстошаровою хроматографією, препаративною рідинною хроматографією низького або високого тиску, або за допомогою комбінації цих методик. Окремі ілюстрації придатних методик відокремлення і виділення наведені нижче у розділах Отримання і Прикладів. Проте, безумовно, можуть бути застосовані й інші еквівалентні способи відокремлення або виділення.

Солі сполук формули IA і IB

Сполуки Формули IA або IB можуть бути основними, наприклад, у випадках, коли залишок A-R містить основну групу, таку як група аліфатичного або ароматичного аміну. У таких випадках сполуки Формули IA або IB можуть бути перетворені на відповідну сіль з кислотою.

Перетворення здійснюють шляхом обробки щонайменше стехіометричною кількістю відповідної кислоти, такої як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т.п., або органічної кислоти, такої як оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, яблучна кислота, малінова кислота, сукцинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, метансульфокислота, етансульфокислота, р-толуолсульфокислота, саліцилова кислота і т.п. Звичайно вільну основу розчиняють в інертному органічному розчиннику, такому як діетиловий ефір, етилацетат, хлороформ, етанол або метанол і т.п., і додають кислоту у подібному розчиннику. Температуру підтримують від 0°C до 50°C. Утворена сіль осаджується самочинно або може бути витягнута з розчину менш полярним розчинником.

Солі з кислотами основних сполук Формули IA і IB можуть бути перетворені на відповідні вільні основи шляхом обробки щонайменше стехіометрично еквівалентною кількістю придатної основи, такої як гідроксид натрію або калію, карбонат калію, бікарбонат натрію, аміак і т.п.

Сполуки формул IA і IB і їх фармацевтично придатні солі з кислотами мають цінні фармакологічні властивості. Зокрема, було виявлено, що сполуки за винаходом є лігандами аденозинових рецепторів і мають високу афінність до аденозинового рецептора A_{2A}.

Вказані сполуки досліджували згідно з методикою випробування, описаною нижче.

Людський аденозиновий рецептор A_{2A}

Людський аденозиновий рецептор A_{2A} піддали рекомбінантній експресії у клітинах яєчника китайського хом'яка (CHO) з використанням системи експресії вірусу Semliki Forest. Клітини зібрали, двічі промили шляхом центрифугування, гомогенізували і знову промили шляхом центрифугування. Кінцеву промиту мембранну краплю осадку суспендували у буфері Tris (50mM), що містив 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl і 10mM MgCl (pH7,4) (буфер A). Аналіз зв'язування з [³H]-SCH-58261 (Dionisotti et al., 1997, Br J Pharmacol 121, 353; 1nM) проводили у 96-чарункових пластинах у присутності 2,5мкг мембранного протеїну, 0,5мг гранул Ysi-полі-L-лізину SPA і 0,1 одиниць аденозин-

деамінази у кінцевому об'ємі 200мкл буфера A. Неспецифічне зв'язування визначали з використанням ксантин-амінного конгенеру (ХАС; 2мкМ). Сполуки випробували при 10 концентраціях від 10мкМ до 0,3нМ. Усі аналізи проводили у двох екземплярах і повторювали щонайменше двічі. Аналітичні пластини інкубували 1 годину при кімнатній температурі перед центрифугуванням і тоді визначали кількість зв'язаного ліганду з використанням сцинтиляційного лічильника Packard Topcount Величини IC₅₀ обчислювали з використанням програми нелінійної апроксимації кривої, а величини K_i обчислювали з використанням рівняння Ченга-Прусса.

Переважаючі сполуки показують pK_i>8,5. У наведеній нижче таблиці показані деякі дані афінності до людського рецептора hA₂:

Таблиця

Приклад №	HA ₂ (pK _i)	Приклад №	HA ₂ (pK _i)
1	8,50	73	8,74
3	8,51	74	8,87
4	8,58	75	8,72
5	8,58	76	8,76
6	8,94	77	8,54
8	8,75	80	8,68
10	9,14	81	8,62
13	8,81	83	8,76
15	8,72	85	8,53
17	8,63	86	9,30
18	9,21	87	9,07
24	8,65	88	9,34
26	9,02	89	8,83
31	9,00	90	8,76
35	8,70	92	8,80
40	8,99	93	8,97
44	8,52	94	8,92
47	8,6	95	8,72
52	8,8	96	8,79
54	8,7	97	8,65
56	8,8	99	9,22
58	8,7	100	8,81
62	8,8	101	8,90
65	8,5	102	8,70
70	8,9	103	8,80
71	8,7	104	8,50

Сполуки формули IA і IB і фармацевтично прийнятні солі сполук формули IA і IB можуть бути застосовані у якості лікарських засобів, наприклад, у формі фармацевтичних препаратів. Фармацевтичні препарати можуть застосовуватися пероральним шляхом, наприклад, у формі таблеток, таблеток із покриттям, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Проте застосування може також бути здійснене ректальним шляхом, наприклад, у формі супозиторіїв, або парентерально, наприклад, у формі розчинів для ін'єкцій.

Для вироблення фармацевтичних препаратів сполуки формули IA і IB можуть бути піддані обробці з фармацевтично інертними, неорганічними або органічними носіями. У якості таких носіїв для таблеток, таблеток із покриттям, драже і твердих желатинових капсул можуть бути використані, наприклад, лактоза, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринова кислота або її солі і

т.п. Придатні носії для м'яких желатинових капсул включають, наприклад, рослинні олії, воски, жири, напівтверді та рідкі полііоли і т.п. Проте, у залежності від природи діючої речовини, у випадку м'яких желатинових капсул носії можуть бути не потрібні. Придатні носії для вироблення розчинів і сиропів включають, наприклад, воду, полііоли, гліцерин, рослинну олію і т.п. Придатні носії для супозиторіїв включають, наприклад, природні або отверджені олії, воски, жири, напівтверді або рідкі полііоли і т.п.

Крім того, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солюбілізатори, стабілізатори, зволожувачі, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для регулювання осмотичного тиску, буфери, маскуючі засоби або антиоксиданти. Вони також можуть містити інші терапевтично цінні речовини.

Винахід стосується лікарських засобів, що містять сполуку формули IA і IB або її фармацевтично прийнятну сіль і терапевтично інертний носій, а також способу їх виготовлення, який включає надання одній або більше сполукам формули IA і IB і/або їх фармацевтично прийнятним солям з кислотами, можливо, у комбінації з однією або більше терапевтично цінними речовинами, форми галенового препарату разом з одним або більше терапевтично інертними носіями.

За винаходом, сполуки формули IA і IB, а також їх фармацевтично прийнятні солі, є корисними для контролю або профілактики захворювань на основі антагоністичної активності до аденозинових рецепторів, включаючи хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, нейропротекцію, шизофренію, неспокій, біль, дефіцит дихання, депресію, астму, алергічні реакції, гіпоксію, ішемію, напади і зловживання речовинами. Крім того, сполуки за винаходом можуть бути корисні у якості седативних засобів, м'язових релаксантів, антипсихотичних засобів, протиепілептичних засобів, протисудорожних засобів і кардіозахисних засобів, а також для виготовлення відповідних лікарських засобів.

Найбільш переважними показаннями за винаходом є такі, що включають розлади центральної нервової системи, наприклад, лікування або профілактика деяких депресивних розладів, нейропротекція і лікування хвороби Паркінсона.

Дозування може варіюватися у широких межах і, безумовно, буде регулюватися відповідно до індивідуальних потреб у кожному конкретному випадку. При пероральному застосуванні доза для дорослих може змінюватися від 0,01 мг до ~1000 мг на день сполуки загальної формули I або відповідної кількості її фармацевтично прийнятної солі. Щоденна доза може бути застосована як одноразова доза або може бути розділена на декілька прийомів, а крім того, верхня межа може бути перевищена, якщо, на думку лікаря, пацієнту це показано.

Склад таблетки (волога грануляція)

№	Інгредієнти	мг/таблетку			
		5мг	25мг	100мг	500мг
1	Сполука формули IA або IB	5	25	100	500
2	Лактоза безводна DTG	125	105	30	150
3	Sta-Rx 1500	6	6	6	30

4	Мікрокристалічна целюлоза	30	30	30	150
5	Стеарат магнію	1	1	1	1
	Усього	167	167	167	831

Спосіб виготовлення

1. Змішують номери 1, 2, 3 і 4 і гранулюють з очищеною водою.

2. Висушують гранули при 50°C.

3. Пропускають гранули через придатне розмілююче обладнання.

4. Додають номер 5 і перемішують протягом 3 хвилин; пресують на придатному пресі.

Склад капсули

№	Інгредієнти	мг/капсулу			
		5мг	25мг	100мг	500мг
1	Сполука формули IA або IB	5	25	100	500
2	Водна лактоза	159	123	148	---
3	Кукурудзяний крохмаль	25	35	40	70
4	Тальк	10	15	10	25
5	Стеарат магнію	1	2	2	5
	Усього	200	200	300	600

Спосіб виготовлення

1. Змішують номери 1, 2 і 3 у придатному змішувачі протягом 30 хвилин.

2. Додають номери 4 і 5 і перемішують протягом 3 хвилин.

3. Заповнюють придатну капсулу.

Наступні способи отримання і приклади лише ілюструють винахід і не повинні розглядатися як обмежуючі його область.

Приклад 1

2-(2-Метокси-етокси)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

а) 2-Хлор-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

До розчину 10,8г (40,8ммоль) 4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іламіну і 17,3мл (102ммоль) N-етилдіізопропіламіну у 500мл THF при 5°C при перемішуванні додали по краплях за 90 хвилин розчин 7,90г (44,9ммоль) 2-хлор-ізонікотиніол-хлориду у 250мл дихлорметану і продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин. Тоді реакційну суміш погасили 30мл метанолу і концентрували під вакуумом. Залишок пересушували в етилацетаті і промили по черзі насиченим розчином бікарбонату натрію, 0,5M соляної кислоти і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу висушили на сульфаті натрію і концентрували під вакуумом приблизно до 100мл. Отриману суспензію відстоювали при кімнатній температурі 72 години, потім додали 100мл діетилового ефіру і перемішували суспензію протягом 1 години при кімнатній температурі. Кристали зібрали шляхом фільтрації і висушили під вакуумом з отриманням 9,79г (59%) 2-хлор-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинаміду у вигляді кристалічної речовини. ЕС-МС (електронна спектроскопія - мас-спектрометрія) m/e (%): 429 (M³⁷Cl)+Na⁺, 11), 427 (M³⁷Cl)+Na⁺, 30), 407 (M³⁷C1)+H⁺, 30), 405 (M³⁵C1)+H⁺, 100).

б) 2-(2-Метокси-етокси)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

До розчину 0,058мл (0,74ммоль) 2-

метоксиетанола у 2мл діоксану, що перемішувався, при кімнатній температурі додали 49мг (1,24ммоль) гідриду натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі) і продовжували перемішування протягом 10 хвилин. Тоді додали 200мг (0,49ммоль) 2-хлор-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинаміду і суміш нагрівали при 115°C протягом 16 годин. Тоді реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили етилацетатом і промили по черзі 1М соляною кислотою і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу висушили на сульфаті натрію і концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографією (2/1 етилацетат/толуол) отримали 109мг (50%) 2-(2-метокси-етокси)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинаміду у вигляді кристалічної речовини. ES-MS m/e (%): 467 (M+Na⁺, 16), 445 (M+H⁺, 100).

Аналогічним способом отримували:

Приклад 2

2-[2-(2-Метокси-етокси)-етокси]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-хлор-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинаміду з використанням гідриду натрію і діетиленгліколю монометилового ефіру у діоксані. ES-MS m/e (%): 511 (M+Na⁺, 13), 489 (M+H⁺, 100).

Приклад 3

2-Етоксид-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

а) 2-Бром-ізонікотинова кислота

До розчину 29,0г (169ммоль) 2-бром-4-метилпіридину у 150мл концентрованої сірчаної кислоти при перемішуванні додали порціями 67,9г (231ммоль) дихромату калію і реакційну суміш охолодили у льодяній бані таким чином, щоб температура залишалася між 20 і 50°C. Після завершення додання перемішування продовжували при кімнатній температурі ще 2 години. Реакційну суміш повільно вилили у 2л льодяної води і перемішували суміш 1 годину при кімнатній температурі. Утворені кристали зібрали шляхом фільтрації, промили водою, доки промивальна рідина не стала безбарвною, і висушили під вакуумом з отриманням 30,0г (88%) 2-бром-ізонікотинової кислоти у вигляді білої кристалічної речовини. EI-MS m/e (%): 203 (M⁺Br⁺, 100), 201 (M⁺Br⁺, 93), 122 ([M-Br]⁺, 98).

б) 2-Бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

До розчину 3,81г (18,8ммоль) 2-бром-ізонікотинової кислоти у 50мл THF при перемішуванні додали 7,16г (18,8ммоль) HATU і 3,21мл (18,8ммоль) N-етилдіізопропіламіну і продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Тоді додали розчин 5,00г (18,8ммоль) 4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іламіну у 50мл діоксані і 10мл DMF і продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш вилили у 300мл 1М соляної кислоти і суміш перемішували 20 хвилин. Утворені кристали зібрали шляхом фільтрації, промили водою, а потім діетиловим ефіром, і висушили під вакуумом з отриманням 7,53г (89%) 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинаміду у

вигляді жовтої кристалічної речовини. ES-MS m/e (%): 473 (M⁺Br⁺+Na⁺, 30), 471 (M⁺Br⁺+Na⁺, 34), 451 (M⁺Br⁺+H⁺, 100), 449 (M⁺Br⁺+H⁺, 80).

С) 2-Етоксид-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

До розчину 0,52мл (8,90ммоль) етанолу у 30мл діоксану, що перемішувався, при кімнатній температурі додали 486мг (11,1ммоль) гідриду натрію (55% дисперсія у мінеральному маслі) і суміш нагрівали при 50°C протягом 30 хвилин. Тоді додали 1,00г (2,23ммоль) 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинаміду і нагрівали суміш при 115°C протягом 72 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і концентрували під вакуумом. Залишок пересушували у дихлорметані і промили по черзі водою і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу висушили на сульфаті натрію і концентрували під вакуумом. Залишок пересушували у метанолі і концентрували під вакуумом до 2мл, додали 20мл діетилового ефіру і утворені кристали зібрали шляхом фільтрації і висушили під вакуумом з отриманням 410мг (44%) 2-етоксид-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинаміду у вигляді світло-жовтої кристалічної речовини. ES-MS m/e (%): 437 (M+Na⁺, 24), 414 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 1 отримували:

Приклад 4

2-Бензилоксид-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-хлор-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинаміду з використанням гідриду натрію і бензилового спирту у діоксані. ES-MS m/e (%): 499 (M+Na⁺, 40), 477 (M+H⁺, 100).

Приклад 5

2-Метоксид-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-хлор-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинаміду з використанням гідриду натрію і метанолу у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 423 (M+Na⁺, 31), 401 (M+H⁺, 100).

Приклад 6

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(піридин-2-ілметокси)-ізонікотинамід

Із 2-хлор-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинаміду з використанням гідриду натрію і 2-гідроксиметилпіридину у діоксані. ES-MS m/e (%): 500 (M+Na⁺, 23), 478 (M+H⁺, 100).

Приклад 7

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-[метил-(2-піридин-2-іл-етил)-аміно]-ізонікотинамід

Суспензію 200мг (0,45ммоль) 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинаміду, 1,23мл (8,90ммоль) 2-(2-метиламіноетил) піридину і 290мг (0,89ммоль) карбонату цезію, при перемішуванні, нагрівали у товстостінній скляній трубці високого тиску із тефлоновим ковпачком при 140°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і вилили у воду. Суміш тричі екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні фази промили насиченим сольовим розчином, висушили на сульфаті натрію і концентрували під вакуумом.

Флеш-хроматографією (0/100-2,5/97,5 метанол/дихлорметан) з наступним розтиранням у діетиловому ефірі отримали 160мг (71%) N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-[метил-(2-піридин-2-іл-етил)-аміно]-ізонікотинамід у вигляді світло-жовтої кристалічної речовини. ES-MS m/e (%): 505 (M+H⁺, 100).

Аналогічним способом отримували:

Приклад 8

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(2-піридин-2-іл-етиламіно)-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 2-(2-аміноетил)-піридину у NMP (N-метилпіролідон). ES-MS m/e (%): 491 (M+H⁺, 100).

Приклад 9

2-[(2-Метокси-етил)-метил-аміно]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і N-(2-метоксиетил)-метиламіну. ES-MS m/e (%): 458 (M+H⁺, 100).

Приклад 10

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(4-метил-піперазин-1-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 1-метилпіперазину. ES-MS m/e (%): 469 (M+H⁺, 100).

Приклад 11

2-(2-Метокси-етиламіно)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 2-метоксиетиламіну. ES-MS m/e (%): 444 (M+H⁺, 100).

Приклад 12

2-(4-Ацетил-піперазин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 1-ацетилпіперазину. ES-MS m/e (%): 519 (M+Na⁺, 32), 497 (M+H⁺, 100).

Приклад 13

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-[(піридин-2-ілметил)-аміно]-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 2-піколіламіну. ES-MS m/e (%): 477 (M+H⁺, 100).

Приклад 14

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-[метил-(2-піперидин-1-іл-етил)-аміно]-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і метил-(2-піперидин-1-іл-етил)-аміну. ES-MS m/e (%): 511 (M+H⁺, 100).

Приклад 15

2-(2-Ацетиламіно-етиламіно)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і N-ацетил-етилендіаміну. ES-MS

m/e (%): 493 (M+Na⁺, 19), 471 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 1 отримували:

Приклад 16

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(2,2,2-трифтор-етокси)-ізонікотинамід

Із 2-хлор-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням гідриду натрію і 2,2,2-трифторетанолу у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 491 (M+Na⁺, 81), 469 (M+H⁺, 100).

Приклад 17

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-[2-(2-оксо-піролідин-1-іл)-етокси]-ізонікотинамід

Із 2-хлор-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням гідриду натрію і 1-(2-гідроксиетил)-2-піролідону у діоксані. ES-MS m/e (%): 520 (M+Na⁺, 47), 498 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 7 отримували:

Приклад 18

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(2-морфолін-4-іл-етиламіно)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 4-(2-аміноетил)-морфоліну. ES-MS m/e (%): 499 (M+H⁺, 100).

Приклад 19

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(2-піперидин-1-іл-етиламіно)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 1-(2-аміноетил)-піперидину. ES-MS m/e (%): 497 (M+H⁺, 100).

Приклад 20

2-[Етил-(2-піридин-2-іл-етил)-аміно]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 2-[2-(етиламіно)етил]піридину. ES-MS m/e (%): 519 (M+H⁺, 100).

Приклад 21

2-[Етил-(2-метокси-етил)-аміно]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і N-(2-метоксиетил)етиламіну. ES-MS m/e (%): 472 (M+H⁺, 100).

Приклад 22

2-(2-Етокси-етиламіно)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 2-етоксиетиламіну. ES-MS m/e (%): 458 (M+H⁺, 100).

Приклад 23

2-[(2R,6S)-2,6-Диметил-морфолін-4-іл]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і цис-2,6-диметилморфоліну. ES-MS m/e (%):

Приклад 24

2-Циклогексил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-

бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

а) 2-Циклогекс-1-еніл-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

До розчину 400мг (0,89ммоль) 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід у 10мл DMF додали 661мг (1,78ммоль) три-н-бутил-циклогекс-1-еніл-олова, 75мг (0,11ммоль) біс (трифенілфосфін) паладію(II) хлориду, 140мг (0,53ммоль) трифенілфосфіну, 317мг (7,48ммоль) хлориду літію і на кінці шпателя 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенолу. Суміш нагрівали при 100°C протягом 72 годин і тоді концентрували під вакуумом. Грубою флеш-хроматографією (2/98 метанол/дихлорметан) отримали 520мг оранжевої твердої речовини, що містила в основному 2-циклогекс-1-еніл-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід, який використали у наступному реакційному етапі без додаткової очистки. ES-MS m/e (%): 451 (M+H⁺, 100).

б) 2-циклогексил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

До розчину 585мг (теоретично максимум 1,30ммоль) неочищеного 2-циклогекс-1-еніл-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід у 5мл метанолу і 10мл дихлорметану додали 500мг 10% паладію на вугіллі і суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі у атмосфері водню. Суміш профільтрували, промили дихлорметаном і фільтрат концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографією (1/19 метанол/дихлорметан) з наступним розтиранням у діетиловому ефірі і пентані отримали 125мг (21%) 2-циклогексил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід у вигляді брудно-білої кристалічної речовини. ES-MS m/e (%): 475 (M+Na⁺, 26), 453 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 7 отримували:

Приклад 25

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(4-метил-3-оксо-піперазин-1-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 1-метил-піперазин-2-ону. ES-MS m/e (%): 505 (M+Na⁺, 31), 483 (M+H⁺, 100).

Приклад 26

2-Азетидин-1-іл-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і азетидину. ES-MS m/e (%): 426 (M+H⁺, 100).

Приклад 27

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(4-метокси-піперидин-1-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 4-метокси-піперидину. ES-MS m/e (%): 484 (M+H⁺, 100).

Приклад 28

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(3-метокси-піперидин-1-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 3-метокси-піперидину. ES-MS m/e (%): 484 (M+H⁺, 100).

Приклад 29

2-(4-Етил-3-оксо-піперазин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 1-етил-піперазин-2-ону. ES-MS m/e (%): 519 (M+Na⁺, 28), 497 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 24 отримували:

Приклад 30

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(тетрагідро-піран-4-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням три-н-бутил-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-олова, біс (трифенілфосфін) паладію(II) хлориду, трифенілфосфіну, хлориду літію і 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенолу у DMF. Потім гідрогенізація з використанням паладію на вугіллі у метанолі і дихлорметані. ES-MS m/e (%): 477 (M+Na⁺, 16), 455 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 7 отримували:

Приклад 31

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-((1S,4S)-2-окса-5-аза-біцикло[2.2.1]гепт-5-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і (1S,4S)-(+)-2-аза-5-оксабіцикло[2.2.1] гептангідрохлориду. ES-MS m/e (%): 590 (M+Na⁺, 17), 468 (M+H⁺, 100).

Приклад 32

2-(3-гідрокси-піперидин-4-іл)-N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 3-гідрокси-піперидину. ES-MS m/e (%): 470 (M+H⁺, 100).

Приклад 33

2-(4-гідрокси-піперидин-1-іл)-N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 4-гідрокси-піперидину. ES-MS m/e (%): 470 (M+H⁺, 100).

Приклад 34

6-Етокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід

а) 6-Хлор-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід

До розчину 1,89г (7,54ммоль) 6-хлорнікотинової кислоти у 20мл THF при перемішуванні додали 2,87г (7,54ммоль) НАТУ і 1,28мл (7,54ммоль) N-етилдіізопропіламіну і продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Тоді додали розчин 2,00г (7,54ммоль) 4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іламіну у 20мл діоксану і 4мл DMF і продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш вилили у 350мл води і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Утворені кристали зібрали шляхом фільтрації, промили метанолом і потім ефіром і вишили під вакуумом з отриманням 3,03г (99%) 6-хлор-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід у вигляді жовтої кристалічної речовини. ES-MS m/e (%): 429 (M{³⁷Cl}+Na⁺, 15), 427 (M{³⁵Cl}+Na⁺, 38), 407 (M{³⁷C1}+H⁺, 40), 405

(M{³⁵C1}+H⁺, 100).

б) 6-Етоксид-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід

До розчину 0,24мл (4,94ммоль) етанолу у 5мл діоксану, що перемішувався, при кімнатній температурі додали 270мг (6,18ммоль) гідриду натрію (55% дисперсія у мінеральному маслі) і нагрівали суміш при 50°C протягом 30 хвилин. Тоді додали 500мг (1,23ммоль) 6-хлор-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід і нагрівали суміш при 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і вилили у воду. Суміш тричі екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні фази висушили на сульфаті натрію і концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографією (1/99 метанол/дихлорметан) з наступним розтиранням у діетиловому ефірі отримали 270мг (53%) 6-етоксид-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід у вигляді білої кристалічної речовини. ES-MS m/e (%): 437 (M+Na⁺, 26), 415 (M+H⁺, 100).

Аналогічним способом отримували:

Приклад 35

6-Метоксид-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід

Із 6-хлор-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід з використанням гідриду натрію і метанолу у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 423 (M+Na⁺, 15), 401 (M+H⁺, 100).

Приклад 36

6-(4-Ацетил-піперазин-1-іл)-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід

Суспензію 200мг (0,49ммоль) 6-хлор-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід, 2,53г (19,8ммоль) 1-ацетилпіперазину і 290мг (0,89ммоль) карбонату цезію у 4мл NMP, при перемішуванні, нагрівали у товстостінній скляній трубці високого тиску із тефлоновим ковпачком при 120°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і вилили у воду. Суміш тричі екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні фази промили насиченим сольовим розчином, висушили на сульфаті натрію і концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографією (0/99-4/96 метанол/дихлорметан) з наступним розтиранням у діетиловому ефірі отримали 77мг (31%) 6-(4-ацетил-піперазин-1-іл)-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід у вигляді білої кристалічної речовини. ES-MS m/e (%): 519 (M+Na⁺, 26), 417 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 34 отримували:

Приклад 37

6-(2-Метоксид-етоксид)-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід

Із 6-хлор-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід з використанням гідриду натрію і 2-метоксиетанолу у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 467 (M+Na⁺, 24), 445 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 36 отримували:

Приклад 38

N-(4-Метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-нікотинамід

Із 6-хлор-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід з використанням карбонату цезію і 1-метил-піперазину у NMP. ES-

MS m/e (%): 469(M+H⁺, 100).

Приклад 39

6-[(2R,6S)-2,6-Диметил-морфолін-4-іл]-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід

Із 6-хлор-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід з використанням карбонату цезію і цис-5-2,6-диметил-морфоліну у NMP. ES-MS m/e (%): 506 (M+Na⁺, 31), 484 (M+H⁺, 100).

Приклад 40

N-(4-Метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-6-[(піридин-2-ілметил)-аміно]-нікотинамід

Із 6-хлор-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід з використанням карбонату цезію і 2-піколіламіну. ES-MS m/e (%): 499 (M+Na⁺, 19), 477 (M+H⁺, 100).

Приклад 41

6-(2-Метоксид-етиламіно)-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід

Із 6-хлор-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід з використанням карбонату цезію і 2-метоксиетиламіну. ES-MS m/e (%): 444 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 34 отримували:

Приклад 42

N-(4-Метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-6-пропокси-нікотинамід

Із 6-хлор-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід з використанням гідриду натрію і пропанолу у діоксані і DMP. ES-MS m/e (%): 429 (M+H⁺, 100).

Приклад 43

6-Бутоксид-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід

Із 6-хлор-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід з використанням гідриду натрію і бутанолу у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 465 (M+Na⁺, 40), 443 (M+H⁺, 100).

Приклад 44

6-Ізопропокси-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід

Із 6-хлор-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід з використанням гідриду натрію і ізопропанолу у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 451 (M+Na⁺, 20), 429 (M+H⁺, 100).

Приклад 45

6-Циклогексидоксид-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід

Із 6-хлор-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід з використанням гідриду натрію і циклогексанолу у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 491 (M+Na⁺, 24), 469 (M+H⁺, 100).

Приклад 46

2-[(2-Метоксид-етил)-метил-аміно]-метил-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

2-Хлорметил-N-(4-метоксид-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід (240мг, 0,55ммоль) розчинили у N-(2-метоксиетил)-метиламіні (1,0г, 12ммоль) і нагрівали суміш до 60°C протягом 1 години. Леткі компоненти видалили під вакуумом, а залишок піддали хроматографії на SiO₂ при елюванні дихлорметаном/метанолом 19/1. Вказану сполуку отримали у вигляді жовтих кристалів (170мг, вихід 71%). MS: m/e=472(M+H⁺).

За загальною методикою прикладу 46 отримували сполуки прикладів 47-62.

Приклад 47

2-[(2-Метокси-етиламіно)-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням 2-метокси-етиламіну отримали вказану сполуку у вигляді жовтих кристалів (вихід 68%). MS: m/e=458 (M+H⁺).

Приклад 48

2-[[Етил-(2-метокси-етил)-аміно]-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням N-етил-(2-метокси-етил)-аміну отримали вказану сполуку у вигляді брудно-білої твердої речовини (вихід 76%). MS: m/e=486 (M+H⁺).

Приклад 49

2-[[2-Етокси-етил]-етил-аміно]-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням N-(2-етокси-етил)-етил-аміну отримали вказану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (вихід 67%). MS: m/e=500 (M+H⁺).

Приклад 50

2-[(2-Етокси-етиламіно)-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням 2-етокси-етиламіну отримали вказану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 44%). MS: m/e=472 (M+H⁺).

Приклад 51

2-[(Бутил-метил-аміно)-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням N-бутил-метиламіну отримали вказану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 70%). MS: m/e=470 (M+H⁺).

Приклад 52

2-Бутиламінометил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням бутиламіну отримали вказану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 58%). MS: m/e=456 (M+H⁺).

Приклад 53

2-Діетиламінометил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням діетиламіну отримали вказану сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (вихід 55%). MS: m/e=456 (M+H⁺).

Приклад 54

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-піролідін-1-ілметил-ізонікотинамід

З використанням піролідину отримали вказану сполуку у вигляді жовтих кристалів (вихід 63%). MS: m/e=454 (M+H⁺).

Приклад 55

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-піперидин-1-ілметил-ізонікотинамід

З використанням піперидину отримали вказану сполуку у вигляді брудно-білої твердої речовини (вихід 56%). MS: m/e=468 (M+H⁺).

Приклад 56

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-морфолін-4-ілметил-ізонікотинамід

З використанням морфоліну отримали вказану сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини (вихід 76%). MS: m/e=470 (M+H⁺).

Приклад 57

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(4-метокси-піперидин-1-ілметил)-ізонікотинамід

З використанням 4-метокси-піперидину отримали вказану сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини (вихід 99%). MS: m/e=498 (M+H⁺).

Приклад 58

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-метиламінометил-ізонікотинамід

З використанням метиламіну отримали вказану сполуку у вигляді жовтих кристалів (вихід 30%). MS: m/e=414 (M+H⁺).

Приклад 59

2-Етиламінометил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням етиламіну отримали вказану сполуку у вигляді жовтих кристалів (вихід 70%). MS: m/e=428 (M+H⁺).

Приклад 60

2-[(Циклопропілметил-аміно)-ііетил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням С-циклопропіл-метиламіну отримали вказану сполуку у вигляді жовтих кристалів (вихід 70%). MS: m/e=454 (M+H⁺).

Приклад 61

2-Азетидин-1-іл-метил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням азетидину отримали вказану сполуку у вигляді жовтих кристалів (вихід 24%). MS: m/e=440 (M+H⁺).

Приклад 62

4-[[4-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл-карбамоїл)-піридин-2-іл-метил]-аміно]-масляної кислоти трет-бутиловий ефір

З використанням 4-аміно-масляної кислоти трет-бутилового ефіру у 10 частинах тетрагідрофурану отримали вказану сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини (вихід 43%). MS: m/e=542 (M+H⁺).

Приклад 63

4-[[4-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл-карбамоїл)-піридин-2-іл-метил]-аміно]-масляна кислота

Обробкою 4-[[4-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл-карбамоїл)-піридин-2-іл-метил]-аміно]-масляної кислоти трет-бутилового ефіру (214мг, 0,40ммоль) трифтороцтовою кислотою (1,0мл, 13ммоль) отримують вказану сполуку з виходом >95% у вигляді світло-коричневої твердої речовини. MS: m/e=486 (M+H⁺).

Приклад 64

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(2-оксо-піролідін-1-іл-метил)-ізонікотинамід

До 2-піролідинону (2,0мл, 26ммоль) додають гідрід натрію (45мг, 1,1ммоль, 60% у мінеральному маслі), а через 15 хвилин - 2-хлорметил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід (210мг, 0,50ммоль) і перемішують суміш протягом 3 годин при 80°C. Суміш обробляють водою (15мл) і випарюють до сухого стану. Флеш-хроматографією (SiO₂, елюент: дихлорметан/метанол 19:1) і наступною перекристалізацією з дихлорметану/етанолу отримують вказану спо-

луку у вигляді жовтих кристалів (129мг, вихід 55%). MS: m/e=468 (M+H⁺).

Приклад 65

[4-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл-карбамоїл)-піридин-2-ілметил]-метил-карбамінової кислоти метиловий ефір

Розчин N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-метиламінометил-ізонікотинамід (180мг, 0,44ммоль) у тетрагідрофурані (15мл) обробляють по черзі піридином (52мкл, 0,65ммоль) і метилхлорформатом (43мкл, 0,57ммоль) і перемішують при навколишній температурі протягом 15 годин. Додають додаткову кількість піридину (25мкл, 0,31ммоль) і метилхлорформату (20мкл, 0,26ммоль) і перемішують суміш ще протягом години. Додають насичений розчин гідрокарбонату натрію (15мл) і суміш чотири рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушують на сульфаті магнію і випарюють до сухого стану. Флеш-хроматографією (SiO₂, елюент: дихлорметан/метанол 19:1) отримують вказану сполуку у вигляді жовтих кристалів (115мг, вихід 56%). MS: m/e=472 (M+H⁺).

Приклад 66

2-(2-Метокси-етоксиметил)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
2-Метоксietанол (2,6мл, 48ммоль) обробляють при 0°C гідридом натрію (38мг, 0,95ммоль, 60% у мінеральному маслі) і дають утвореному розчину нагрітися до навколишньої температури протягом 1 години. Додають N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-метиламінометил-ізонікотинамід (200мг, 0,48ммоль), розчинений у тетрагідрофурані (2,0мл) і суміш перемішують при 80°C протягом 15 годин. Тоді суміш випарюють до сухого стану, обробляють насиченим розчином карбонату натрію (20мл) і екстрагують 4×20мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази висушують і випарюють. Флеш-хроматографією (SiO₂, елюент: дихлорметан/метанол 20:0 - 19:1) отримують вказану сполуку у вигляді світло-жовтих кристалів (104мг, вихід 48%). MS: m/e=459 (M+H⁺).

Приклад 67

2-Метоксиметил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-метиламінометил-ізонікотинамід (200мг, 0,48ммоль), розчинений у тетрагідрофурані (5,0мл), обробляють метоксидом натрію (81мг, 1,4ммоль) при 0°C і нагрівають суміш до 50°C протягом 15 годин. Суміш гасять насиченим розчином карбонату натрію (4,0мл), екстрагують 4×15мл дихлорметану і об'єднані органічні фази висушують і випарюють. Флеш-хроматографією (спочатку SiO₂, елюент: дихлорметан/метанол 0-5% і потім дихлорметан/етилацетат 30%-60%) отримують вказану сполуку у вигляді світло-жовтих кристалів (49мг, вихід 25%). MS: m/e=415 (M+H⁺).

Отримання напівпродуктів для прикладів 46-67

Приклад 68 (напівпродукт)

2-Хлорметил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

До розчину 4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл-аміну (2,3г, 8,7ммоль) у тетрагідрофурані (80мл) додають N-етилдіізопропіламін

(6,0мл, 35ммоль) і розчин охолоджують до 0°C. Через 15 хвилин додають 2-хлорметил-ізонікотиноїл-хлорид (2,4г, 10,5ммоль), розчинений у тетрагідрофурані (50мл), і суміш нагрівають до 70°C протягом 1 години. Після випарювання летких компонентів залишок розчиняють в етилацетаті і воді, фільтрують і об'єднують залишок з висушеною і випареною органічною фазою. Перекристалізацією з дихлорметану/етилацетату отримують вказану сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини (2,9г, вихід 81%). MS: m/e=420 (M+H⁺).

Приклад 69

(2-Хлорметил-ізонікотиноїл-хлорид (напівпродукт)

Гідролізом 2-хлорметил-ізонікотинової кислоти метилового ефіру [отриманого як описано у Scopes et al, J. Med. Chem. 1992, 35, 492] гідроксидом літію у MeOH і воді і наступним утворенням хлорангідриду за допомогою оксаліл-хлориду/диметилформаміду у дихлорметані отримують вказану сполуку у вигляді світло-коричневого масла з виходом близько 80%, яку використовують без додаткової очистки.

Приклад 70

N-(4-Метокси-7-піперидин-1-іл-бензотіазол-2-іл)-2-піролідин-1-іл-метил-ізонікотинамід

З використанням 2-хлорметил-N-(4-метокси-7-піперидин-1-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід і піролідину вказану сполуку отримували, як описано у прикладі 46, у вигляді світло-жовтих кристалів (вихід 67%). MS: m/e=452 (M+H⁺).

Приклад 71

N-(4-Метокси-7-піперидин-1-іл-бензотіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-метил-ізонікотинамід

З використанням 2-хлорметил-N-(4-метокси-7-піперидин-1-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід і морфоліну вказану сполуку отримували, як описано у прикладі 1, у вигляді світло-жовтих кристалів (вихід 54%). MS: m/e=468 (M+H⁺).

Отримання напівпродуктів для прикладів 70 і 71.

Приклад 72

2-Хлорметил-N-(4-метокси-7-піперидин-1-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід (напівпродукт)

З використанням 4-метокси-7-піперидин-1-іл-бензотіазол-2-іл-аміну вказану сполуку отримували, як описано для 2-хлорметил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід, у вигляді жовтих кристалів (вихід 70%). MS: m/e=417 (M+H⁺).

Приклад 73

2-(1,1-Діоксо-11 6-тіоморфолін-4-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

а) N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-тіоморфолін-4-іл-ізонікотинамід

Суспензію 500мг (1,11ммоль) 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід, 1,15г (11,1ммоль) тіоморфоліну і 725мг (2,23ммоль) карбонату цезію, при перемішуванні, нагрівали у товстостінній скляній трубці високого тиску із тефлоновим ковпачком при 140°C протягом 48 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і вилили у воду. Суміш тричі екстрагували етилацетатом і об'єднані

органічні фази промили насиченим сольовим розчином, висушили на сульфаті натрію і концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографією (1/99 метанол/дихлорметан) з наступним розтиранням у діетиловому ефірі/етилацетаті/гексані отримали 290мг (55%) N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-тіоморфолін-4-іл-ізонікотинамід у вигляді брудно-білої кристалічної речовини. ES-MS m/e (%): 472 (M+H⁺, 100).

b) 2-(1,1-Діоксо-11 6-тіоморфолін-4-іл)-N-Г4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

До розчину 500мг (1,06ммоль) N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-тіоморфолін-4-іл-ізонікотинамід у 5мл метанолу і 5мл дихлорметану, що перемішувався, при кімнатній температурі додали 652мг (1,06ммоль) оксону і продовжували перемішування протягом 60 годин. Тоді реакцію погасили обережним доданням 5мл насиченого водного розчину гідросульфату натрію і рН утвореної суміші довели до рН шляхом додання водного розчину бікарбонату натрію. Суміш тричі екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні фази висушили на сульфаті натрію і концентрували під вакуумом. Флеш-хроматографією (0,5/99,5 метанол/дихлорметан) з наступним розтиранням у діетиловому ефірі отримали 90мг (17%) 2-(1,1-Діоксо-11 6-тіоморфолін-4-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід у вигляді жовтої кристалічної речовини. ES-MS m/e (%): 504 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 7 отримували:

Приклад 74

2-(3-Гідрокси-азетидин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і азетидин-3-олу у NMP. ES-MS m/e (%): 442 (M+H⁺, 100).

Приклад 75

2-(3-Метокси-азетидин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 3-метокси-азетидину гідрохлориду у NMP. ES-MS m/e (%): 456 (M+H⁺, 100).

Приклад 76

2-(3-Етоксид-азетидин-1-іл)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 3-етоксид-азетидину гідрохлориду у NMP. ES-MS m/e (%): 470 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 1 отримували:

Приклад 77

2-Ізопропокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням гідриду натрію і ізопропанолу у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 429 (M+H⁺, 100).

Приклад 78

2-Циклогексилокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням

гідриду натрію і циклогексанолу у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 469 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 7 отримували:

Приклад 79

2-Циклогексиламіно-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і циклогексиламіну у NMP. ES-MS m/e (%): 468 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 1 отримували:

Приклад 80

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-метилсульфаніл-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням метантиолату натрію у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 417 (M+H⁺, 100).

Приклад 81

2-Етилсульфаніл-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням етантиолату натрію у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 431 (M+H⁺, 100).

Приклад 82

2-Бутилсульфаніл-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням гідриду натрію і бутантиолу у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 459 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 7 отримували:

Приклад 83

2-Бензиламіно-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і бензиламіну. ES-MS m/e (%): 476 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 1 отримували:

Приклад 84

2-Ізобутоксид-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням гідриду натрію і 2-метил-пропанолу у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 443 (M+H⁺, 100).

Приклад 85

2-Циклопентилокси-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням гідриду натрію і циклопентанолу у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 455 (M+H⁺, 100).

Приклад 86

2-(2-Диметиламіно-етокси)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням гідриду натрію і 2-диметиламіноетанолу у діоксані і DMF. ES-MS m/e (%): 458 (M+H⁺, 100).

Приклад 87

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(2-морфолін-4-іл-етокси)-ізонікотинамід
Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-

бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням гідриду натрію і N-(2-гідроксиетил)морфоліну у діоксані і DMF. ES-MS m/e 15 (%): 500 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 7 отримували:

Приклад 88

2-(2-Диметиламіно-етиламіно)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і 2-диметиламіноетиламіну. ES-MS m/e (%): 457 (M+H⁺, 100).

Приклад 89

2-Циклопентиламіно-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і циклопентиламіну. ES-MS m/e (%): 454 (M+H⁺, 100).

Приклад 90

2-Циклобутиламіно-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і циклобутиламіну. ES-MS m/e (%): 440 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 36 отримували:

Приклад 91

6-[Етил-(2-метокси-етил)-аміно]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід

Із 6-хлор-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-нікотинамід з використанням карбонату цезію і N-(2-метоксиетил)етиламіну. ES-MS m/e (%): 472 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 1 отримували:

Приклад 92

2-(2-Ацетиламіно-етокси)-N-(4-інетокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням гідриду натрію і N-ацетилетаноламіну у діоксані. ES-MS m/e (%): 472 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 7 отримували:

Приклад 93

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-2-пропіламіно-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і пропіламіну. ES-MS m/e (%): 428 (M+H⁺, 100).

Приклад 94

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-2-(метил-пропіл-аміно)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і N-метил-N-пропіламіну у DMF. ES-MS m/e (%): 442 (M+H⁺, 100).

Приклад 95

2-(Циклогексил-метил-аміно)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і N-метилциклогексиламіну. ES-MS m/e (%): 482 (M+H⁺, 100).

Приклад 96

2-(Бензил-метил-аміно)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і N-метилбензиламіну. ES-MS m/e (%): 490 (M+H⁺, 100).

Приклад 97

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-2-(метил-фенетил-аміно)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і N-метил-2-фенілетиламіну. ES-MS m/e (%): 504 (M+H⁺, 100).

Приклад 98

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-2-фенетиламіно-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і фенілетиламіну. ES-MS m/e (%): 490 (M+H⁺, 100).

Приклад 99

2-[(2-Диметиламіно-етил)-метил-аміно]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і N,N,N'-триметилетилендіаміну. ES-MS m/e (%): 471 (M+H⁺, 100).

Приклад 100

N-(4-Метокси-7-піперидин-1-іл)-бензотіазол-2-іл)-2-(4-метил-піперазин-1-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-піперидин-1-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням карбонату цезію і N-метилпіперазину. ES-MS m/e (%): 467 (M+H⁺, 100).

Аналогічно Прикладу 1 отримували:

Приклад 101

2-Метокси-N-(4-метокси-7-феніл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

Із 2-бром-N-(4-метокси-7-феніл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід з використанням гідриду натрію і метанолу у діоксані. ES-MS m/e (%): 392 (M+H⁺, 100).

Сполуки наступних прикладів отримували з напівпродукту 68 (2-хлорметил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід) способом, описаним для прикладу 46:

Приклад 102

2-(4-Гідрокси-піперидин-1-іл)-метил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням 4-гідрокси-піперидину отримали вказану сполуку у вигляді жовтих кристалів (вихід 68%), т.пл. 125°C. MS: m/e=484 (M+H⁺).

Приклад 103

2-Етилсульфанілметил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням етантіолу і N-етилдіізопропіламіну (1,1екв.) і метанолату натрію (1екв.) отримали вказану сполуку у вигляді світло-коричневих кристалів (вихід 41%), т.пл. 158-159°C. MS: m/e=445 (M+H⁺).

Приклад 104

2-[(2-Етокси-етил)-метил-аміно]-метил-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл)-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням N-(2-етокси)-метилетиламіну отримали вказану сполуку у вигляді жовтих кри-

талів (вихід 41%), т.пл. 159-160°C. MS: m/e=486 (M+H⁺).

Приклад 105

(S)-2-(2-Метоксиметил-піролідін-1-ілметил)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням (S)-2-метоксиметилпіролідину отримали вказану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 45%), т.пл. 110-113°C. MS: m/e=498 (M+H⁺).

Приклад 106

(S)-2-(3-Метоксиметил-піролідін-1-ілметил)-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням (S)-3-метоксиметилпіролідину отримали вказану сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (вихід 30%), т.пл. 93-96°C. MS: m/e=498 (M+H⁺).

Приклад 107

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-(2-метил-імідазол-1-ілметил)-ізонікотинамід

З використанням 2-метил-імідазолу і діоксану отримали вказану сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини (вихід 87%), т.пл. 264-265°C. MS: m/e=465 (M+H⁺).

Приклад 108

2-[(Ацетил-метил-аміно)-метил]-N-(4-метокси-

7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

N-(4-Метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-2-метиламінометил-ізонікотинамід (207мг, 0,5ммоль) розчиняють у дихлорметані (10мл) і обробляють піридином (0,07мл, 0,85ммоль) і ацетил-хлоридом (0,05мл, 0,7ммоль) і перемішують протягом 16 годин при навколишній температурі. Додають насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (10мл), шари відокремлюють і водну фазу екстрагують 2×10мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази висушують сульфатом магнію і випарюють. Перекристалізацією з етилацетату отримують вказану сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (вихід 80%), т.пл. 228-230°C. MS: m/e=456 (M+H⁺).

За методикою прикладу 108 отримували сполуку 109.

Приклад 109

2-[(Метоксиацетил-метил-аміно)-метил]-N-(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-ізонікотинамід

З використанням метоксиацетил-хлориду отримали вказану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 73%), т.пл. 210°C. MS: m/e=486 (M+H⁺).