



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92330 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

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

(54) ПОХІДНІ 2-АЦИЛАМІНОТІАЗОЛУ

1

2

(21) a200704364

(22) 20.09.2005

(24) 25.10.2010

(86) PCT/DK2005/000591, 20.09.2005

(31) 60/612,236

(32) 22.09.2004

(33) US

(31) PA 2004 01441

(32) 22.09.2004

(33) DK

(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.

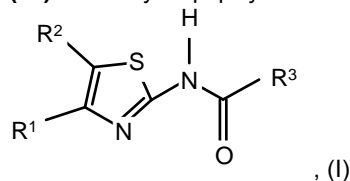
(72) ЛАРСЕН МОГЕНС, ДК, САМС АНЕТТЕ ГРА-
ВЕН, ДК, МІККЕЛЬСЕН ПІТТЕ, ДК, БАН-
АНДЕРСЕН БЕННІ, ДК

(73) Х. ЛУНДБЕКК А/С, ДК

(56) US 2004053982 (A1) 18.03.2004

WO 9964418 (A1) 16.12.1999

(57) 1. Сполука формули I



в якій R^1 являє собою феніл, тієн-2-іл або тієн-3-іл і в якій кожний феніл і тієніл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, C_{1-6} -алкілу і C_{1-6} -алкокси;

R^2 являє собою п'ятичленний гетероарил, вибраний з групи, що складається з фуран-2-ілу, фуран-3-ілу, [1,2,4]-оксадіазол-3-ілу, [1,2,4]-оксадіазол-5-ілу, [1,2,5]-оксадіазол-3-ілу, [1,2,4]-тіадіазол-3-ілу, [1,2,4]-тіадіазол-5-ілу, [1,2,5]-тіадіазол-3-ілу, де гетероарил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, феніл- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкокси і C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу;

або R^2 являє собою тетразол-5-іл, заміщений у положенні 1 або 2 C_{1-6} -алкілом, феніл- C_{1-6} -алкілом або C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілом;

або R^2 являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,3,4]оксадіазол-2-іл;

і R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкілу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілу, фуранілу, фураніл- C_{1-6} -алкілу, тієнілу, тієніл- C_{1-6} -алкілу, фенілу, феніл- C_{2-6} -алкену і феніл- C_{1-6} -алкілу, де феніл- C_{1-6} -алкіл необов'язково заміщений у фенільному кільці одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, C_{1-6} -алкілу і C_{1-6} -алкокси.

2. Сполука за п. 1, в якій R^1 являє собою феніл.

3. Сполука за п. 1, в якій R^1 являє собою тієн-2-іл.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, в якій, якщо R^2 являє собою тетразол-5-іл, то тетразол-5-іл заміщений у положенні 2.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, в якій, якщо R^2 являє собою тетразол-5-іл, то він заміщений у положенні 1.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, в якій, якщо R^2 являє собою тетразол-5-іл, то тетразол-5-іл заміщений метилом, етилом, пропілом, бутилом, ізо-бутилом, циклопропанметилом або фенетилом.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, в якій R^2 являє собою фуран-2-іл або фуран-3-іл, де гетероарил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, феніл- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкокси і C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, в якій R^2 являє собою [1,2,4]оксадіазол-3-іл, де гетероарил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, феніл- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкокси і C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, в якій R^2 являє собою [1,2,4]оксадіазол-3-іл, де гетероарил необов'язково заміщений одним або декількома C_{1-6} -алкілами.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, в якій R^2 являє собою [1,2,4]оксадіазол-5-іл, де гетероарил необо-

(13) C2

(11) 92330

(19) UA

в'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, феніл- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкокси і C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, в якій R^2 являє собою [1,2,5]оксадіазол-3-іл, де гетероарил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, феніл- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкокси і C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, в якій R^2 являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,3,4]оксадіазол-2-іл.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, в якій R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкілу, C_{3-8} -циклоалкілметилу, фуран-2-ілу, фуран-3-ілу, тієн-2-ілу, тієн-2-ілметилу, тієн-3-ілу, фенілметилу, фенетилєну і бензилу, необов'язково заміщеного у фенільному кільці.

14. Сполука будь-яким з пп. 1-12, в якій R^3 означає C_{3-8} -циклоалкіл або бензил, необов'язково заміщений у фенільному кільці.

15. Сполука за п. 13, в якій бензил заміщений в фенільному кільці однією або двома метоксигрупами.

16. Сполука за пп. 13 або 15, де бензил заміщений у положенні 3 і/або 4 фенільного кільця.

17. Сполука за п. 1, в якій R^1 означає феніл; R^2 означає [1,2,4]оксадіазол-3-іл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з C_{1-6} -алкілу, феніл- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкокси і C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу; або R^2 означає 5-оксо-4,5-дигідро-[1,3,4]оксадіазол-2-іл; і R^3 має значення, вказані в п. 1.

18. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:

2-(3,4-диметоксифеніл)-N-[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]ацетаміду,
2-(3,4-диметоксифеніл)-N-(5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-феніліазол-2-іл)ацетаміду,
N-(5-фуран-3-іл-4-феніліазол-2-іл)ізобутирамід,
[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]аміду циклопропанкарбонової кислоти,
[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]аміду фуран-3-карбонової кислоти,
N-[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]ізобутирамід,
[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]аміду фуран-2-карбонової кислоти,
[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]аміду циклогексанкарбонової кислоти,
2-циклопентил-N-[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]ацетаміду,
N-[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]пропіонамід,
(5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-феніліазол-2-іл)аміду циклопропанкарбонової кислоти,
[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]аміду тіофен-3-карбонової кислоти,
2-циклопентил-N-(5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-феніліазол-2-іл)ацетаміду,
[5-(2-фенетил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]аміду фуран-3-карбонової кислоти,
N-(5-фуран-2-іл-4-феніліазол-2-іл)ізобутирамід,

(5-фуран-3-іл-4-феніліазол-2-іл)аміду фуран-2-карбонової кислоти,

2-(3,4-диметоксифеніл)-N-(5-фуран-2-іл-4-феніліазол-2-іл)ацетаміду,

(5-фуран-3-іл-4-феніліазол-2-іл)аміду циклопропанкарбонової кислоти,

2-(3-метоксифеніл)-N-(5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-феніліазол-2-іл)ацетаміду,

2-(3-метоксифеніл)-N-[5-(2-фенетил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]ацетаміду,

N-(5-фуран-2-іл-4-феніліазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід,

N-(5-фуран-3-іл-4-феніліазол-2-іл)пропіонамід,

N-[5-(2-фенетил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]ізобутирамід,

N-(5-фуран-2-іл-4-феніліазол-2-іл)пропіонамід,

[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]аміду фуран-2-карбонової кислоти,

3,3-диметил-N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]бутирамід,

[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]аміду циклопропанкарбонової кислоти,

2-циклопентил-N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]ацетаміду,

N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]ізобутирамід,

3-метил-N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]бутирамід,

N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]пропіонамід,

N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]ацетаміду,

[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]аміду гексанової (капронової) кислоти,

N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід,

N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]ацетамід,

2,2-диметил-N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]пропіонамід,

[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]аміду тіофен-3-карбонової кислоти,

N-[4-феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)тіазол-2-іл]ізобутирамід,

3-метил-N-[4-феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)тіазол-2-іл]бутирамід,

N-[4-феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)тіазол-2-іл]пропіонамід,

2-феніл-N-[4-феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)тіазол-2-іл]ацетамід,

N-[4-феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)тіазол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід,

N-[4-феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)тіазол-2-іл]ацетамід,

2,2-диметил-N-[4-феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)тіазол-2-іл]пропіонамід,

[4-феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)тіазол-2-іл]аміду тіофен-3-карбонової кислоти,

N-[5-(2-бутил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]ізобутирамід,

2-циклопентил-N-[5-(2-ізобутил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]ацетамід,

N-[5-(2-ізобутил-2Н-тетразол-5-іл)-4-феніліазол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід,

N-[5-(2-циклопропілметил-2H-тетразол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]-3-метилбутирамід, [5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]амід фуран-2-карбонової кислоти, 3,3-диметил-N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]бутирамід, N-[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]бензамід, N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]бензамід, N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]бензамід, [5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]амід циклопропанкарбонової кислоти, [5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]амід циклопропанкарбонової кислоти, [5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]амід циклопропанкарбонової кислоти, [5-(5-етил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]амід циклопропанкарбонової кислоти, 2-циклопентил-N-[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]ацетамід, 2-циклопентил-N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]ацетамід, 2-циклопентил-N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]ацетамід, 2-циклопентил-N-[5-(5-етил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]ацетамід, [5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]амід циклогексанкарбонової кислоти, [5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]амід циклогексанкарбонової кислоти, [5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]амід циклогексанкарбонової кислоти, N-[5-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]ізобутирамід, N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]ізобутирамід, 3-метил-N-[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]бутирамід, N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]-3-метилбутирамід, 3-метил-N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]бутирамід, N-[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]пропіонамід, N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]пропіонамід, N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]пропіонамід, N-[5-(5-етил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]-2-фенілацетамід, N-[5-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]-2-фенілацетамід, 2-(3,4-диметоксифеніл)-N-[5-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-4-тіофен-2-ілтіазол-2-іл]ацетамід, N-[5-(5-етил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]-3-фенілакриламід, [5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]амід гексанової (капронової) кислоти,

[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]амід гексанової (капронової) кислоти, N-[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід, N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід, N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід, N-[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]ацетамід, N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]ацетамід, N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]ацетамід, 2,2-диметил-N-[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]пропіонамід, N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]-2,2-диметилпропіонамід, 2,2-диметил-N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]пропіонамід, [5-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-4-тіофен-2-ілтіазол-2-іл]амід фуран-3-карбонової кислоти, [5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]амід тіофен-3-карбонової кислоти, [5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]амід тіофен-3-карбонової кислоти.

19. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:

[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]амід циклопропанкарбонової кислоти, N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]-2-фенілацетамід і N-[5-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-4-фенілітіазол-2-іл]-2-фенілацетамід.

20. Сполука за п. 1, де

R^1 являє собою феніл, тієн-2-іл або тієн-3-іл і в якій кожний феніл і тієніл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену й C_{1-6} -алкілу;

R^2 являє собою п'ятичленний гетероарил, вибраний з групи, що складається з фуран-2-ілу, фуран-3-ілу, [1,2,4]-оксадіазол-3-ілу, [1,2,4]-оксадіазол-5-ілу, [1,2,5]-оксадіазол-3-ілу, [1,2,4]-тіадіазол-3-ілу, [1,2,4]-тіадіазол-5-ілу, [1,2,5]-тіадіазол-3-ілу, де гетероарил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, феніл- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкокси і C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу; або R^2 являє собою тетразол-5-іл, заміщений у положенні 1 або 2 C_{1-6} -алкілом або феніл- C_{1-6} -алкілом; і

R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкілу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілу, фуранілу, фураніл- C_{1-6} -алкілу, тієнілу, тієніл- C_{1-6} -алкілу і феніл- C_{1-6} -алкілу, де феніл- C_{1-6} -алкіл необов'язково заміщений у фенільному кільці одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, C_{1-6} -алкілу і C_{1-6} -алкокси.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, яка являє собою ліганд A_{2A} -рецептора, що має значення спорідненості до зв'язування людського A_{2A} -рецептора (K_i) 210 nM або менше.

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, яка є антагоністом A_{2A} -рецептора.

23. Спосіб лікування захворювання, у яке залучений A_{2A} -рецептор, що включає введення пацієнту

терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-22, в якому захворювання, до якого залучений A_{2A} -рецептор, вибране з групи, що складається з хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, хвороби Гентінгтона, епілепсії, ішемії головного мозку, геморагічного інсульту, ішемії та гіпоксії новонароджених, субарахноїдального крововиливу, черепно-мозкової травми, ушкодження головного мозку після зупинки серцевої діяльності, і лікування депресії і психозів.

24. Спосіб лікування хвороби Паркінсона, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-22.

25. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, визначену за будь-яким з пп. 1-22.

26. Фармацевтична композиція за п. 25, де вказана композиція містить щонайменше один носій, розіджувач або ексципієнт.

Сполуки відповідно до даного винаходу належать до нового класу похідних 2-ациламінотіазолу, що володіють спорідненістю до аденозинового A_{2A} -рецептора (A_{2A} -рецептора). Сполуки є лігандами A_{2A} -рецептора, такими як антагоністи, агоністи, зворотні агоністи або часткові агоністи, і застосовні для лікування неврологічних і психічних розладів, до яких залучений A_{2A} -рецептор. Прикладами захворювань, до яких залучений A_{2A} -рецептор, є хвороба Паркінсона (PD), хвороба Альцгеймера, хвороба Гентінгтона, ішемія головного мозку, геморагічний інсульт, ішемія та гіпоксія новонароджених, субарахноїдальний крововилив, черепно-мозкова травма, зупинка серцевої діяльності, множинний склероз, депресія і психоз.

Аденозин присутній у всіх клітинах організмів ссавців, включаючи нейрони і нейрогліальні клітини, де він модулює ряд важливих фізіологічних процесів. Дія аденозину опосередкована специфічними рецепторами, які належать до сімейства рецепторів, зв'язаних з G-білком. Клоновано і охарактеризовано чотири аденозинових рецептори A_1 , A_{2A} , A_{2B} і A_3 (Fredholm et al., 1994. *Pharmacol. Rev.*, 46, 143-156). Основні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи включають в себе утворення цАМФ з A_1 і A_3 -рецепторами, що викликають інгібування аденілатциклази, і A_{2A} та A_{2B} -рецепторами, що активують її (Olah et al., *Pharmacol. Ther.*, 2000, 85, 55-75).

Всі аденозинові рецептори локалізовані у ЦНС (Impagnatiello et al., *Emerg. Ther. Targets*, 2000, 4, 635-644; Rosin et al., *J. Comp. Neurol.*, 1998, 401, 163-186). A_{2A} -рецептор, що представляє інтерес у даному дослідженні, виявлений у різних ссавців, включаючи людину, головним чином, в областях, багатих на допамін, таких як компоненти базальних гангліїв: стріатум і бліда куля. Базальні ганглії зі стріатумом у вигляді центрального компонента беруть участь в інтеграції кортикальної, таламічної і лімбічної інформації для здійснення рухових функцій (див. огляд Svenningsson et al., *Prog. Neurobiol.*, 1999, 59, 355-396).

Було виявлено, що A_{2A} -рецептори стріатуму і допамінові D_2 -рецептори локалізовані дуже близько на стріатопалідарних ГАМК-ергічних нейронах, утворюючи так званий непрямий шлях виходу зі стріатуму, який бере участь в інгібуванні рухових функцій. A_{2A} -рецептори здійснюють внесок у регулювання рухової поведінки за допомогою модуляції різних шляхів нейротрансмісії ГАМК, допаміну,

ацетилхоліну і глутамату. У наш час взаємодії між A_{2A} - і D_2 -рецепторами і, зокрема, дія антагоністів A_{2A} -рецептора представляють великий інтерес для лікування хвороби Паркінсона (PD). A_{2A} -рецептори тонічно і антагоністично взаємодіють з D_2 -рецепторами, викликаючи зменшення спорідненості D_2 -рецепторів до допаміну після стимуляції. Таким чином, антагоністи A_{2A} -рецептора здатні посилювати дію ендogenous допаміну, а також застосовуваних клінічно агоністів допаміну, і збільшувати часовий інтервал відповіді на допамінергічний лікарський засіб. (Докладний опис і наведені у ньому посилання див., наприклад, у публікаціях: Richardson et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1997, 18, 338-344; Svenningsson et al., *Prog. Neurobiol.*, 1999, 59, 355-396; Fuxe et al., *Parkinson's Dis. Adv.*, 2001, 86, 345-353).

Селективні агоністи і антагоністи A_{2A} -рецептора широко описані у фармакологічних, поведінкових і нейропротективних експериментах на гризунах і приматах крім людини (див. огляд: Richardson et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1997, 18, 338-344; Ribciro et al., *Prog. Neurobiol.*, 2003, 68, 377-392; Ongini et al., *Il Farmaco*, 2001, 56, 87-90; Wardas. *Polish J. Pharmacology*, 2003, 54, 313-326).

Тісну взаємодію D_2 - і A_{2A} -рецепторів можна виразно проілюструвати на моделях каталепсії, де антагоністи D_2 -рецептора, а також агоністи A_{2A} -рецептора індукують каталепсію, яка нейтралізується антагоністами A_{2A} -рецептора і агоністами D_2 -рецептора, відповідно (див. публікацію Svenningsson et al., *Prog. Neurobiol.*, 1999, 59, 355-396 і наведені у ній посилання).

У наш час про антагоністи A_{2A} -рецептора, що обіцяють антипаркінсонічні ефекти, повідомляється багатьма дослідниками. Наприклад, як SCH58261 (2-(2-фураніл)-7-(2-фенілетил)-7Н-піразоло[4,3-е][1,2,4]тріазоло[1,5-с]піримідин-5-амін), так і KW-6002 (8-[(1E)-2-(3,4-диметоксифеніл)еіленіл]-1,3-діетил-3,7-дигідро-7-метил-1Н-пурин-2,6-діон), посилюють контралатеральні ротації, що викликаються підпороговою дозою леводопи у мишей і шурів з одностороннім ураженням під дією 6-OHDA (6-гдроксидопаміну) (див. публікацію Ongini et al., *Drug Dev. Res.*, 2001, 52, 379-386 і наведені у ній посилання). Крім того, KW-6002, який широко описаний для тривалого лікування L-допою - агоністом допаміну, значно поліпшує рухову недостатність, індуковану у приматів, які не належать до людини, під дією МРТР

(1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину). не викликаючи дискінезій (Kanda et al., *Ann. Neurol.*, 1998, 43, 507-513; Grondin et al., *Neurology*, 1999, 52, 1673-1677; Kanda et al., *Exp. Neurol.*, 2000, 162, 321-327).

Таким чином, антагоністи A_{2A} -рецептора володіють великим потенціалом як майбутні лікарські засоби для лікарських препаратів пролонгованої дії для лікування PD-пацієнтів, оскільки вони не тільки анулюють рухову недостатність, але також можуть уповільнювати або зупиняти розвиток захворювання шляхом стимулювання виживаності клітин.

Нещодавно повідомлялося про нейропротективні ефекти, які одержують за допомогою антагоністів A_{2A} -рецептора на моделях різних нейродегенеративних захворювань *in vivo* та *in vitro* (див. огляд: Wardas J., *Pol. J. Pharmacol.*, 2002, 54, 313-26 і Stone TW. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2002, 513, 249-80). Показано, що антагоністи A_{2A} -рецептора є нейропротективними у різних моделях PD, подібних до моделей на мишах, які обробляються MPTP, і на щурах з пошкодженнями під дією 6-OHDA. У вказаному дослідженні KW-6002 запобігав функціональній втраті допамінергічних нервових закінчень у стріатумі, а також запобігав гілізу, що звичайно індукується поблизу дегенеруючих нейронів (Ikeda et al., *J. Neurochem.*, 2002, 80, 262-270; Hirsch et al., *Adv. Neurol.*, 1999, 80, 9-18; Kanda et al., *Ann. Neurology*, 2000, 43 (4), 507-513, Lundblad et al., *J. Neurochem.* 2003, 84(6), 1398-410). Подібні результати були одержані на експериментальних моделях хвороби Еєнтінгтона (HD). У моделях HD на щурах розлади, індуковані хіноліновою кислотою або кайнатом. після застосування антагоністів аденозинового A_{2A} -рецептора зменшувалися зі зменшенням втрати стріарних клітин і змін моторики (Reggio et al., *Brain Res.* 1999, 831, 315-318; Popoli et al., *J. Neurosci.*, 2002, 22, 1967-1975). Крім того, було показано, що антагоністи A_{2A} -рецептора зменшують загибель нервових клітин після ішемії головного мозку у новонароджених і дорослих щурів і піщанок (Gao Y. Phillis JW., *Life Sci.*, 1994, 55(3), PL61-5; Monopoli A. et al., *Neuroreport*, 1998, 9(17), 3955-9). Повідомлялося, що тварин "knockout" за A_{2A} -рецептором захищали від гіпоксичної ішемії новонароджених і транзиторної фокальної ішемії (Bona E. et al., *Neuropharmacology*, 1997, 36(9), 1327-38; Chen J.F. et al., *J. Neurosci.*, 1999, 19(21), 9192-9200) і від індукованого ЗНР (3-нітропропіоновою кислотою) вивільнення пресинаптичного. нейротоксичного глутамату (Blum D. et al., *J. Neurosci.*, 2003, 23, 5361-5369). Захисна дія антагоністів A_{2A} -рецептора проти нейродегенерації шляхом вивільнення глутамату вже була показана у моделі ішемічного ушкодження кори головного мозку у щурів (Simpson RE, *J. Neurochem.* 1992, 58, 1683-1690 і O'Regan M.H. et al., *Brain Res.*, 1992, 582, 22-26).

Також повідомлялося про захист первинних астроцитів за допомогою антагоністів A_{2A} -рецептора у моделі bFGF-індукованого астрогліозу на щурах від нейротоксичності. індукованої бета-амілоїдним пептидом 25-35 у церебральних зернистих клітинах (CGCs), і у моделі QA-індукованої

загибелі нервових клітин у щурячих органотипічних культуральних зрізах (Brambilla R. et al., *Glia.*, 2003, 43, 190-194; Dall'Igna O.P. et al., *Br. J. Pharmacol.* 2003, 138:1207-1209; Tebano M.T., et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2002, 253-257).

У сукупності, антагоністи A_{2A} -рецептора можуть ефективно захищати різні нейрони від нейродегенерації різної форми, індукованої інсультом (Abbracchio M.P., Cattabeni F 1999 *Ann. NY Acad. Sci.* 890: 79-92; Ongini E. et al., *Ann. NY Acad. Sci.*, 1997. 825:30-48).

Аденозин і його аналоги індукують «депресантоподібні» ефекти у моделях психічних розладів у тварин (Minor et al., *Behav. Neurosci.* 1994. 108:265-276; Woodson et al., *Behav. Neurosci.*, 1998, 112: 399-409). Крім того, виявлено, що такі поведінкові розлади оборотні за допомогою антагоністів аденозинового A_{2A} -рецептора (Minor et al., *Behav. Brain Res.* 2001, 120, 230-212). Додаткові дослідження показали, що обробка аденозином або 2-хлораденозином збільшувала період іммобільності у мишей у тесті примусового плавання, іншої тваринної моделі депресії, яка звичайно вважається надійною. (Porsolt et al., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1977, 229: 327-336).

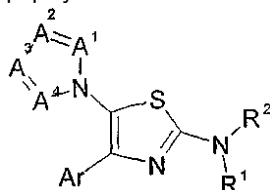
Було показано, що декілька сполук, відомих як 4-аміно[1,2,3]триазоло[4,3-а]хіноксаліни, з подвійною спорідненістю до підтипів A_{2A} - і A_1 -рецептора, є активними відносно щурів у тесті примусового плавання (Sarges et al., *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 2240-2254), вказуючи на антидепресивну активність речовин. Зовсім нещодавно було виявлено, що миші "knockout" за A_{2A} -рецептором були менш чутливі до провокаційних проб «депресанту», ніж однопріплідні з ними тварини дикого типу (El Yacoubi et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2001, 134, 68-77). Відповідно до вказаних даних, антагоністи A_{2A} -рецептора SCH58261 і KW6002 зменшували загальний період іммобільності мишей у тесті підвішування за хвіст (El Yacoubi et al., *Br. J. Pharmacol.* 2001, 134, 68-77). Також виявлено, що антагоністи SCH58261 і ZM241385 4-(2-[7-аміно-2-(2-фурил)[1,2,4]триазоло[2,3-а][1,3,5]-триазин-5-іламіно]етил)фенол зменшують іммобільність при їх введенні мишам, заздалегідь відібраним за ознакою високого періоду іммобільності, у той же час SCH58261 зменшує іммобільність мишей, яких спеціально відбирали за ознакою їх «безпорадності» у даній моделі (El Yacoubi et al., *Br. J. Pharmacol.* 2001, 134,68-77).

Дослідження з використанням мишей "knockout" за A_{2A} -рецептором показують, що вказані тварини володіють ослабленою реакцією на психостимулятори, такі як амфетамін і кокаїн, незважаючи на той факт, що експресія і значення спорідненості до зв'язування D_1 - і D_2 -рецепторів у них залишаються без змін (Chen et al., *Neurosci.*, 2000, 97, 195-204). Крім того, було показано, що інактивація A_{2A} -рецепторів селективно ослаблює амфетамін-індуковану поведінкову чутливість (Chen et al., *Neuropsychopharmacol.* 2003, 28, 1086-1095). Крім того, миші "knockout" за A_{2A} -рецептором демонструють менше заціпеніння і PPI акустичного заціпеніння (Wang et al., *Behav. Brain Res.*, 2003, 143, 201-207), часто застосовува-

ні критерії для визначення антипсихотичної активності. Додаткове підтвердження виявлене у дослідженнях, при яких фармакологічна блокада A_{2A} -рецепторів селективним антагоністом повністю скасовувала заздалегідь викликане інгібування (PPI) (Nagel et al., Synapse, 2003, 49, 279-286). Психостимулятори, такі як МК-801 і амфетамін, були не в змозі вивести мишей із заціпеніння і перервати PPI у мишей "knockout" за A_{2A} -рецептором (Wang et al., Behav. Brain Res., 2003, 143, 201-207).

Таким чином, наявні дані означають, що антагоністи аденозинового A_{2A} -рецептора, завдяки специфічному модулюванню мезостріарних або мезокортиколімбічних допамінергічних шляхів, можуть володіти антидепресивними і/або антипсихотичними властивостями.

У заявці WO 02/42298 описані сполуки формули:

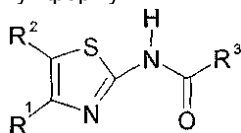


як антагоністи A_{2B} -рецептора, які, як правило, селективно інгібують активацію A_{2B} -рецептора, крім аденозинових A_1 - і A_{2A} -рецепторів. Сполуки описані як сполуки, застосовні для лікування запальних захворювань або непрохідності дихальних шляхів.

Отже, існує потреба у нових лігандах A_{2A} -рецептора, таких як антагоністи, агоністи, зворотні агоністи або часткові агоністи.

Задача, на рішення якої направлений даний винахід, полягає в одержанні сполук, які є лігандами A_{2A} -рецептора, такими як антагоністи, агоністи, зворотні агоністи або часткові агоністи.

У зв'язку з цим даний винахід стосується сполук формули I



в якій R^1 являє собою феніл, тієн-2-іл або тієн-3-іл, і в якій кожний феніл і тієніл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, C_{1-6} -алкілу і C_{1-6} -алкокси;

R^2 являє собою п'ятичленний гетероарил, вибраний з групи, що складається з фуран-2-ілу, фуран-3-ілу, [1,2,4]оксадіазол-3-ілу, [1,2,4]-оксадіазол-5-ілу, [1,2,5]-оксадіазол-3-ілу, [1,2,4]-тіадіазол-3-ілу, [1,2,4]-тіадіазол-5-ілу, [1,2,5]-тіадіазол-3-ілу, де гетероарил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, феніл- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкокси і C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу; або R^2 являє собою тетразол-5-іл, заміщений в 1 або 2-положенні C_{1-6} -алкілом або феніл- C_{1-6} -алкілом, або C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілом; або R^2 являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,3,4]-оксадіазол-2-іл;

і R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкілу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -

алкілу, фуранілу, фураніл- C_{1-6} -алкілу, тієнілу, тієніл- C_{1-6} -алкілу, фенілу, феніл- C_{2-6} -алкену і феніл- C_{1-6} -алкілу, де феніл- C_{1-6} -алкіл необов'язково заміщений у фенільному кільці одним або декількома замісниками, вибраними з галогену. C_{1-6} -алкілу і C_{1-6} -алкокси;

для застосування як лікарській засіб.

У другому аспекті даний винахід стосується застосування сполук формули I, як визначено вище, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання, до якого залучений A_{2A} -рецептор.

У третьому аспекті даний винахід стосується сполук формули I, як визначено вище, за умови, що сполука не є N-[5-(5-нітрофуран-2-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]бензамідом.

Сполуки за винаходом є лігандами A_{2A} -рецептора, такими як антагоністи, агоністи, зворотні агоністи або часткові агоністи, зі значеннями спорідненості до зв'язування людського A_{2A} -рецептора (K_i) 5мкМ або менше, звичайно 1мкМ або менше, переважно 550нМ або менше, більш переважно 200нМ або менше, ще більш переважно 50нМ або менше і найбільш переважно 10нМ або менше.

У конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується застосування сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання, до якого залучений A_{2A} -рецептор, вибраного з групи, що складається з хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, хвороби Гентінгтона, ішемії головного мозку, геморагічного інсульту, ішемії і гіпоксії новонароджених, субарахноїдального крововиливу, черепно-мозкової травми, зупинки серцевої діяльності, множинного склерозу, депресії і психозу. У більш конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується застосування таких сполук для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування хвороби Паркінсона.

У конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук, які є антагоністами A_{2A} -рецептора.

У ще одному конкретному варіанті здійснення сполуки є селективними лігандами A_{2A} -рецептора, крім A_1 - або A_{2B} -рецепторів. У більш конкретному варіанті здійснення сполуки є селективними лігандами A_{2A} -рецептора, крім A_1 -рецептора. У конкретному рівноцінному варіанті здійснення сполуки є селективними лігандами A_{2A} -рецептора, крім A_{2B} -рецептора.

У конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, в якій R^1 являє собою феніл.

У ще одному конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, в якій R^1 являє собою тієн-2-іл.

В іншому конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, в якій якщо R^2 являє собою тетразол-5-іл, то він заміщений у положенні 2.

У ще одному конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, в якій якщо R^2 являє собою тетразол-5-іл, то він заміщений у положенні 1.

У більш конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, в якій якщо R^2 являє собою тетразол-5-іл, то він заміщений метилом, етилом, пропілом, бутилом, ізобутилом, циклопропанметилом або фенетилом.

В іншому конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, в якій R^2 являє собою фуран-2-іл або фуран-3-іл, де гетероарил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, феніл- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкокси і C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу.

У ще одному конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, в якій R^2 являє собою [1,2,4]-оксадіазол-3-іл, де гетероарил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, феніл- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкокси і C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу.

В іншому конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, в якій R^2 являє собою [1,2,4]-оксадіазол-5-іл, де гетероарил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, феніл- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкокси і C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу.

У ще одному конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, в якій R^2 являє собою [1,2,5]-оксадіазол-3-іл, де гетероарил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, феніл- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкокси і C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу.

В іншому конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, в якій R^2 являє собою 5-оксо-4,5-дигідро-[1,3,4]-оксадіазол-2-іл.

У конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, в якій R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкілу, C_{3-8} -циклоалкілметилу, фуран-2-ілу, фуран-3-ілу, тієн-2-ілу, тієн-2-ілметилу, тієн-3-ілу, фенілметилу, фенетилу і бензилу, необов'язково заміщеного у фенільному кільці.

У більш конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, в якій бензил заміщений однією або двома метоксигрупами у фенільному кільці.

У конкретному рівноцінному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, в якій

бензил заміщений у положенні 3 і/або 4 фенільного кільця, для застосування як лікарській засіб.

У конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, відповідно до наведеного вище визначення, вибраних з групи, що складається з:

2-(3,4-диметоксифеніл)-N-[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]ацетаміду,
2-(3,4-диметоксифеніл)-N-(5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-фенілітазол-2-іл)ацетаміду,
N-(5-фуран-3-іл-4-фенілітазол-2-іл)ізобутирамід,
[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]аміду циклопропанкарбонової кислоти,
[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]аміду фуран-3-карбонової кислоти,
N-[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]ізобутирамід,
[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]аміду фуран-2-карбонової кислоти,
[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]аміду циклогексан карбонової кислоти,
2-циклопентил-N-[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]ацетаміду,
N-[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]пропіонамід,
(5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-фенілітазол-2-іл)аміду циклопропан карбонової кислоти,
[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]аміду тіофен-3-карбонової кислоти,
2-циклопентил-N-(5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-фенілітазол-2-іл)ацетаміду,
[5-(2-фенетил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]аміду фуран-3-карбонової кислоти,
N-(5-фуран-2-іл-4-фенілітазол-2-іл)ізобутирамід,
(5-фуран-3-іл-4-фенілітазол-2-іл)аміду фуран-2-карбонової кислоти,
2-(3,4-диметоксифеніл)-N-(5-фуран-2-іл-4-фенілітазол-2-іл)ацетаміду,
(5-фуран-3-іл-4-фенілітазол-2-іл)аміду циклопропанкарбонової кислоти,
2-(3-метоксифеніл)-N-(5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-фенілітазол-2-іл)ацетаміду,
2-(3-метоксифеніл)-N-[5-(2-фенетил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]ацетаміду,
N-(5-фуран-2-іл-4-фенілітазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід,
N-(5-фуран-3-іл-4-фенілітазол-2-іл)пропіонамід,
N-[5-(2-фенетил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]ізобутирамід,
N-(5-фуран-2-іл-4-фенілітазол-2-іл)пропіонамід,
[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]аміду фуран-2-карбонової кислоти,
3,3-диметил-N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]бутирамід,
[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]аміду циклопропан-карбонової кислоти,
2-циклопентил-N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]ацетамід,
N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілітазол-2-іл]ізобутирамід,

2-циклопентил-N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ацетаміду,
2-циклопентил-N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ацетаміду,
2-циклопентил-N-[5-(5-етил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ацетаміду,
[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]аміду циклогексанкарбонової кислоти,
[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]аміду циклогексанкарбонової кислоти,
[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]аміду циклогексанкарбонової кислоти.
N-[5-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ізобутираміду,
N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ізобутираміду,
3-метил-N-[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]бутираміду,
N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-3-метилбутираміду,
3-метил-N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]бутираміду,
N-[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]пропіонаміду,
N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]пропіонаміду,
N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]пропіонаміду,
N-[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2-фенілацетаміду,
N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2-фенілацетаміду,
N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2-фенілацетаміду.
N-[5-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2-фенілацетаміду,
2-(3,4-диметоксифеніл)-N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-тіофен-2-ілтіазол-2-іл]ацетаміду,
N-[5-(5-етил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-3-фенілакриламід,
[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]аміду гексанової (капронової) кислоти,
[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]аміду гексанової (капронової) кислоти,
N-[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетаміду,
N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетаміду,
N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетаміду,
N-[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ацетаміду,
N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ацетаміду,
N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ацетаміду,
2,2-диметил-N-[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]пропіонаміду,
N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2,2-диметилпропіонаміду,

2,2-диметил-N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]пропіонамід,

[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-тіофегі-2-ілтіазол-2-іл]амід фуран-3-карбонової кислоти,

[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]амід тіофен-3-карбонової кислоти,

[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]амід тіофен-3-карбонової кислоти.

Сполуки загальної формули I можуть існувати у вигляді їх оптичних ізомерів, і такі оптичні ізомери також охоплюються винаходом. Скрізь в описі і формулі винаходу, якщо не обумовлено окремо, посилання на конкретні сполуки стосується рацематів.

Термін C_{1-6} -алкіл стосується алкільної групи з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів вуглецю, включаючи такі грґпи. як метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл і 2-метил-1-пропіл.

Термін C_{3-8} -циклоалкіл означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що містить від трьох до восьми С-атомів. такий як циклопропіл, циклопентил, циклогексил і т.д.

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

Використовуваний гут термін ацил стосується формільної, C_{1-6} -алкілкарбонільної, арилкарбонільної, арил- C_{1-6} -алкілкарбонільної, C_{3-8} -циклоалкілкарбонільної або C_{1-6} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілкарбонільної групи.

Терміни C_{1-6} -алкокси, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкіл, феніл- C_{1-6} -алкіл, гетероарил- C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкіламіно, C_{1-6} -алкілкарбоніл і т.п. означають такі групи, в яких C_{1-6} -алкільна, арильна, гетероарильна і C_{1-6} -циклоалкільна група відповідають наведеному вище визначенню.

Термін C_{2-6} -алкен стосується алкенової групи з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом, що містить від двох до шести атомів вуглецю, включаючи такі групи як етилен, 1-пропілен, 2-пропілен, ізопропілен, метилпропілен, 1-бутилен, 2-бутилен і 3-бутилен.

Термін фураніл стосується фуран-2-ілу або фуран-3-ілу.

Термін тієніл стосується тієн-2-ілу або тієн-3-ілу.

Термін арил стосується карбоцикл ічної ароматичної групи, такої як феніл або нафтил, зокрема, фенілу.

Термін гетероарил стосується 5-членних моноциклічних кілець, таких як 1Н-тетразоліл, 3Н-1,2,3-оксатіазоліл, 3Н-1,2,4-оксатіазоліл, 3Н-1,2,5-оксатіазоліл, 1,3,2-оксатіазоліл, 1,3,4-оксатіазоліл, 1,4,2-оксатіазоліл, 3Н-1,2,4-діоксазоліл, 1,3,2-діоксазоліл, 1,4,2-діоксазоліл, 3Н-1,2,3-дитіазоліл, 3Н-1,2,4-дитіазоліл, 1,3,2-дитіазоліл, 1,4,2-дитіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1Н-1,2,3-тріазоліл, 1Н-1,2,4-тріазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, тіазоліл, 1Н-імідазоліл, 1Н-піразоліл, 1Н-піроліл, фураніл, тієніл, 1Н-пентазол; 6-членних моноцикліч-

них кілець, таких як 1,2,3-оксатіазиніл, 1,2,4-оксатіазиніл, 1,2,5-оксатіазиніл, 4Н-1,3,5-оксатіазиніл, 1,4,2-оксатіазиніл, 1,4,3-оксатіазиніл, 1,2,3-діоксазиніл, 1,2,4-діоксазиніл, 4Н-1,3,2-діоксазиніл, 4Н-1,3,5-діоксазиніл, 1,4,2-діоксазиніл, 2Н-1,5,2-діоксазиніл, 1,2,3-дитіазиніл, 1,2,4-дитіазиніл, 4Н-1,3,2-дитіазиніл, 4Н-1,3,5-дитіазиніл, 1,4,2-дитіазиніл, 2Н-1,5,2-дитіазиніл, 2Н-1,2,3-оксадіазиніл, 2Н-1,2,4-оксадіазиніл, 2Н-1,2,5-оксадіазиніл, 2Н-1,2,6-оксадіазиніл, 2Н-1,3,4-оксадіазиніл, 2Н-1,3,5-оксадіазиніл, 2Н-1,2,3-тіадіазиніл, 2Н-1,2,4-тіадіазиніл, 2Н-1,2,5-тіадіазиніл, 2Н-1,2,6-тіадіазиніл, 2Н-1,3,4-тіадіазиніл, 2Н-1,3,5-тіадіазиніл, 1,2,3-тріазиніл, 1,2,4-тріазиніл, 1,3,5-тріазиніл, 2Н-1,2-оксазиніл, 2Н-1,3-оксазиніл, 2Н-1,4-оксазиніл, 2Н-1,2-тіазиніл, 2Н-1,3-тіазиніл, 2Н-1,4-тіазиніл, піразиніл, піридазиніл, піримідил, піридил, 2Н-піраніл, 2Н-тієніл; і біциклічних кілець, таких як 3Н-1,2,3-бензоксатіазоліл, 1,3,2-бензодіоксазоліл, 3Н-1,2,3-бензодитіазоліл, 1,3,2-бензодитіазоліл, бензофуразаніл, 1,2,3-бензоксадіазоліл, 1,2,3-бензотіадіазоліл, 2,1,3-бензотіадіазоліл, 1Н-бензотріазоліл, 1,2-бензизоксазоліл, 2,1-бензизоксазоліл, бензоксазоліл, 1,2-бензизотіазоліл, 2,1-бензизотіазоліл. Бензотіазоліл, 1Н-бензімідазоліл, 1Н-індазоліл, 3Н-1,2-бензоксатіоліл, 1,3-бензоксатіоліл, 3Н-2,1-бензоксатіоліл, 3Н-1,2-бензодіоксоліл, 1,3-бензодіоксоліл, 3Н-1,2-бензодитіоліл, 1,3-бензодитіоліл, 1Н-індоліл, 2Н-ізоіндоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, 1-бензотієніл, 2-бензотієніл, 1Н-2,1-бензоксазиніл, 1Н-2,3-бензоксазиніл, 2Н-1,2-бензоксазиніл, 2Н-1,3-бензоксазиніл, 2Н-1,4-бензоксазиніл, 2Н-3,1-бензоксазиніл, 1Н-2,1-бензотіазиніл, 1Н-2,3-бензотіазиніл, 2Н-1,2-бензотіазиніл, 2Н-1,3-бензотіазиніл, 2Н-1,4-бензотіазиніл, 2Н-3,1-бензотіазиніл, цинолініл, фталазініл, хіназолініл, хіноксалініл, ізохіноліл, хіноліл, 1Н-2-бензопіраніл, 2Н-1-бензопіраніл, 1Н-2-бензотіопіраніл або 2Н-1-бензотіопіраніл.

Термін гас означає рацемічний.

Кислотно-адитивні солі сполук за винаходом являють собою фармацевтично прийнятні солі, утворені з нетоксичними кислотами. Типовими прикладами таких органічних солей є солі з малеїною, фумаровою, бензойною, аскорбіною, бурштиною, щавлевою. біс-метиленсаліциловою, метансульфоною, етандисульфоною, оцтовою, пропіоною, винною, саліциловою, лимонною, глюконою, молочною, яблучною, мигдалевою, коричною, цитраконою, аспарагіною, стеариною, пальмітиною, ітаконою, гліколевою, п-амінобензойною, глутаміною, бензолсульфоною і теофіліноцтовою кислотами, а також 8-галогентеофіліні, наприклад 8-бромтеофілін. Типовими прикладами таких неорганічних солей є солі з хлористоводневою, бромистоводневою, сірчаною, сульфаміною, фосфорною і азотною кислотами.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом, або композиції, які одержують відповідно до даного винаходу, можна вводити будь-яким придатним способом, наприклад, перорально у формі

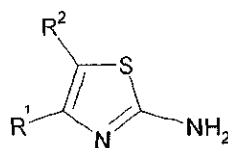
таблеток, капсул, порошків, сиропів і т.д., або парентерально у формі розчинів для ін'єкції. Для одержання таких композицій можна використовувати способи, добре відомі у даній галузі, і можна використовувати будь-які фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, наповнювачі або інші домішки, які звичайно використовуються у даній галузі.

Звичайно сполуки за винаходом вводять у стандартній дозованій формі, що містить згадані сполуки у кількості приблизно від 0,01 до 100мг.

Загальна добова доза звичайно знаходиться у діапазоні приблизно 0,05-500мг і найбільш переважно у діапазоні приблизно від 0,1 до 50мг активної сполуки за винаходом.

Сполуки за винаходом одержують наступними загальними способами:

Взаємодія сполуки формули II, в якій R^1 і R^2 мають описані вище значення, з активованою карбоною кислотою R^3 -COOH або з хлорангідридом карбонової кислоти R^3 -COCl або ангідридом R^3 -CO-O-CO- R^3 , де R^3 відповідає наведеному вище визначенню.

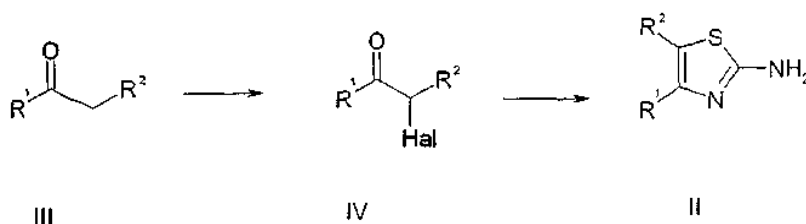


II

Взаємодію сполуки формули II з карбоновими кислотами R^3 -COOH виконують за допомогою стандартних методик, відомих фахівцям у даній галузі, наприклад, у присутності карбодіімідного зв'язувального реагенту при температурах від 20 до 80°C у придатному полярному або неполярному розчиннику, такому як 1-метил-2-піролідінон або 1,2-дихлоретан, або взаємодію вихідної сполуки формули II з хлорангідридами карбонових кислот, R^3 -COCl, або ангідридами R^3 -CO-O-CO- R^3 виконують у присутності придатної основи, такої як піридин, при температурах від 20 до 60°C у придатному розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан.

Сполуки формули II одержують відповідно до методик, відомих фахівцям у даній галузі, або за прикладом, наведеним на схемі А.

Схема А



Сполуки формули III можна одержувати відповідно до методик, описаних у літературі (Aicart et al., J. Heterocycl. Chem., 1985, 22, 921-925; Chakrasali et al., Synthesis, 1988, EN; 6, 453-455) або способами, відомими фахівцям у даній галузі. Аналог фурану 3-(2-феніл-[1,3]дитіан-2-ілметил)фуран, наприклад, може бути одержаний металуванням 2-феніл-[1,3]дитіану (Kamal et al., Tetrahedron Lett. 2002, 43, 1347) придатним металуючим агентом, таким як н-бутиллітій (Lipshutz et al., Tetrahedron Lett., 1990, 31, 7261) і подальшою реакцією з 3-бромметилфураном (Mateos et al., J. Org. Chem., 1995, 60 3580). Зняття захисної групи, наприклад, за допомогою N-бромсукциніміду або $HgO/HgCl_2$ приведе до одержання 3-(2-феніл-[1,3]дитіан-2-ілметил)фурану. Коли R^2 являє собою 1-алкілтетразол або 2-алкілтетразол, сполуку формули III можна синтезувати відповідно до методик, відомих фахівцям у даній галузі. Виходячи з 3-оксо-3-фенілпропіонітрилу, за допомогою стандартних методик нітрил може бути перетворений у тетразол. Вони включають в себе застосування азиду у вигляді азиду натрію і триетиламонійхлориду у придатному розчиннику, наприклад, у толуолі або ДМФА при температурах від 80 до 120°C. Алкілювання тетразолу алкілюючим агентом, таким як етилбромід, у присутності основи, такої як карбонат калію, і розчинника, такого як ацетон, при температурах від 20 до 80°C приводить до одержання суміші 2-(1-алкіл-2H-тетразол-5-іл)-1-

фенілетанону і 2-(2-алкіл-2H-тетразол-5-іл)-1-фенілетанону. Вказані дві сполуки можуть бути розділені хроматографічними способами.

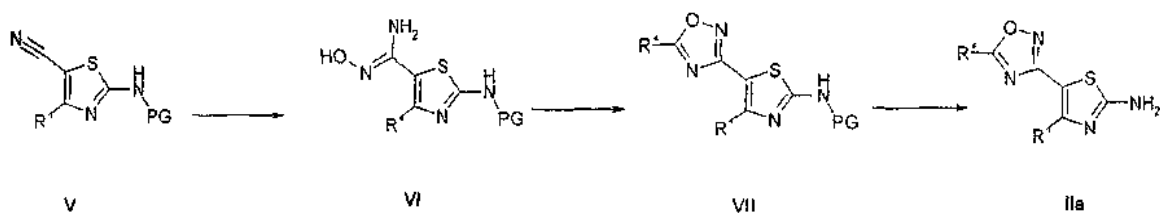
Сполуки формули III галогенують в α -положенні до карбонільної групи шляхом взаємодії з SO_2Cl_2 , BR_2 або I_2 у придатному розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан, простий діетиловий ефір або хлороформ. Потім галогеновані продукти (IV) піддають циклізації з одержанням амініотіазолів формули II шляхом взаємодії з тіосечовиною у розчиннику, такому як етанол, при придатній температурі, наприклад, при 20-100°C.

Сполуки формули IIa можуть бути одержані зі сполуки формули V (схема В). Сполука V може бути одержана відповідно до методик, описаних у літературі (аналогічно до сполуки, одержаної Benjamin et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 100-103) або описаним вище способом, виходячи з 3-оксо-3-фенілпропіонітрилу з подальшим захистом аміну придатною захисною групою. 2-Аміно-4-фенілітіазол-5-карбонітрил можна піддавати взаємодії з гідрохлоридом гідроксиламіну у придатному розчиннику, такому як етанол/вода, у присутності придатної основи, такої як карбонат калію або натрію, при температурі від 50 до 100°C. з одержанням амідоксиму (VI). Потім можуть бути одержані 1,2,4-оксадіазоли (VII) шляхом ацилювання амідоксиму, наприклад, хлорангідридами кислот або ангідридами кислот, або шляхом взаємодії з триметил- або триетилортоформіатом у присутності

сті кислоти Льюїса, такої як $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, з подальшою дегідратацією. Видалення захисної групи приводить до одержання сполуки IIa. Альтернативно, без застосування захисної групи і шляхом ацилювання амідоксиму (наприклад, за допомогою хлорангідридів кислот або ангідридів кислот, або шляхом взаємодії з триметил- або триетилорто-

форміатом у присутності кислоти Льюїса, такої як $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, з подальшою дегідратацією) можна одержувати сполуку VII, де PG являє собою ацильну групу із застосовуваного хлорангідриду кислоти або ангідриду кислоти. Видалення захисної групи (ацильної групи) приводить до одержання сполуки IIa.

Схема В

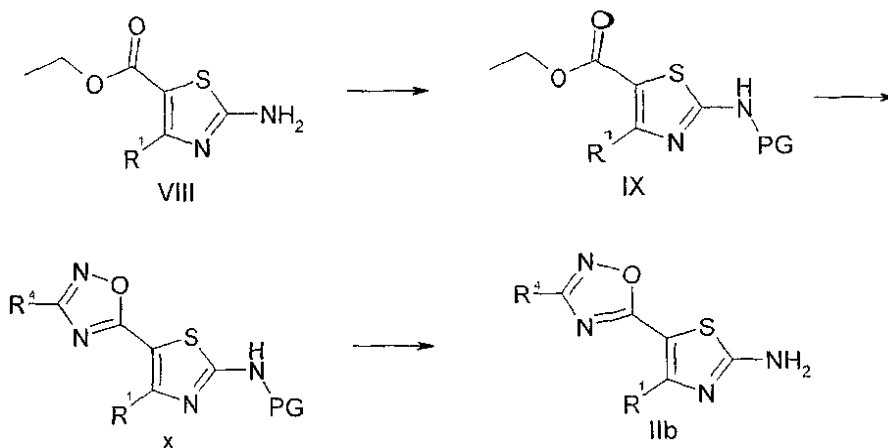


R^4 =алкокси

Сполуки формули IIb можуть бути одержані зі сполуки формули VIII (схема С). Сполуки формули VIII можуть бути одержані відповідно до методик, описаних у літературі (аналогічно до сполуки, одержаної Choudhari et al., J. Indian. Chem. Soc. 1978, 55, 401) або описаного вище способу зі сполук формули II, де R^2 являє собою складний ефір карбонової кислоти. Захист аміну придатною захис-

ною групою (PG), наприклад, такою як бос (трет-бутоксикарбоніл), приводить до одержання сполуки IX. Складний ефір може бути потім перетворений в [1,2,4]оксадіазол способами, відомими фахівцеві у даній галузі, наприклад, шляхом взаємодії з амідоксимами у присутності придатної основи, такої як гідрид натрію або піридин, при температурі від 25°C до 100°C . Видалення захисної групи приводить до одержання сполуки IIb.

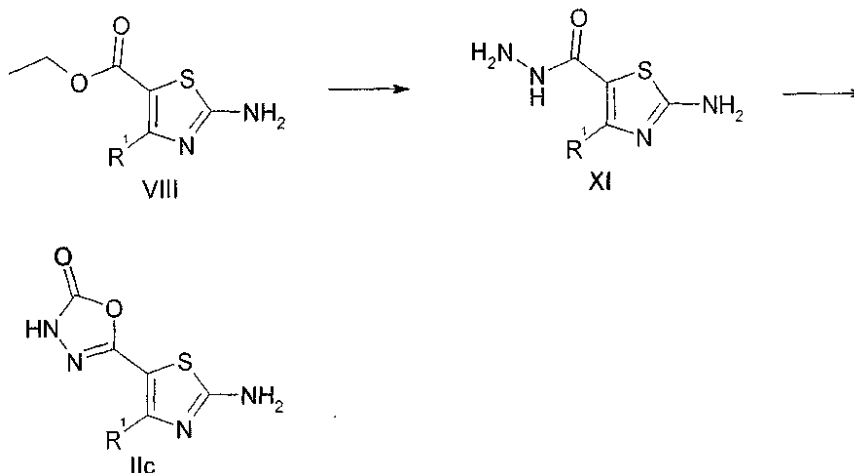
Схема С



Сполуки формули IIc можуть бути одержані зі сполук формули VIII (схема D). Складноефірна група у сполуці формули VIII може бути перетворена у гідразидну групу способами, відомими фахівцеві у даній галузі, наприклад, шляхом взаємодії з гідрaziном у придатному розчиннику, такому як метанол, при придатній температурі від 25 до 65°C , з одержанням сполуки формули XI. Потім

способами, відомими фахівцеві у даній галузі, може бути утворене оксадіазолонове кільце. Такий спосіб включає в себе взаємодію гідразиду формули XI з карбонілдіімідазолом або карбонілдіхлоридом у присутності придатної основи, такої як триетиламін, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і при температурах від 25 до 50°C .

Схема D



Експериментальна частина

Аналітичні дані PX-МС одержували на приладі PE Sciex API 150EX, обладнаному джерелом IonSpray і системою PX Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Колонка: 30×4,6мм Waters Symmetry C18 з розміром частинок 3,5мкм; система розчинників: А=вода/трифтороцтова кислота (100:0,05) і В=вода/ацетонітрил/трифтороцтова кислота (5:95:0,03); спосіб: лінійне градієнтне елювання від 90% А до 100% В протягом 4 хвилин при швидкості потоку 2мл/хв.

Препаративне РХ-МС-очищення виконували на тому ж приладі. Колонка: 10×50мм Waters Symmetry C18 з розміром частинок 5мкм; спосіб: лінійне градієнтне елювання від 30% до 100% В протягом 7 хвилин і потім 30% В протягом 1 хвилини при швидкості потоку 5,7мл/хв. Реєстрацію частинок проводили за допомогою МС-детектування з розділенням потоком.

Ступінь чистоти визначали шляхом інтегрування результатів визначення слідових кількостей методами УФ- (254нм) і ELSD-аналізу. Часи утримування (RT) виражали у хвилинах.

¹H-ЯМР-спектри реєстрували при 500,13МГц на спектрометрі Bruker Avance DRX500, при 250,13МГц на спектрометрі Bruker AC 250 або при 400МГц на спектрометрі Bruker. Як розчинники застосовували дейтерований хлороформ (99,8%D) або диметилсульфоксид (99,8%D). Як внутрішній стандарт застосовували TMS. Величини хімічних зсувів виражали у м.ч. Для позначення мультиплетності ЯМР-сигналів застосовували наступні скорочення: с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв=квартет, квінт=квінтет, гепт=гептет, дд=подвійний дублет, дт=подвійний триплет, дкв=подвійний квартет, тт=триплет з триплетів, м=мультиплет, уш. с=розширений синглет і уш.=розширений сигнал.

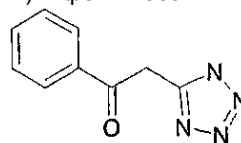
Для хроматографічної колонки використовували силікагель типу Kieselgel 60, 40-60 меш ASTM (або Al₂O₃ (активованій, виробник: Qualigens India Ltd)). Експерименти з нагріванням у мікрохвильовому діапазоні виконували на синтезаторі Personal

Chemistry Emrys Synthesiser або оптимізаторі Personal Chemistry Emrys Optimiser.

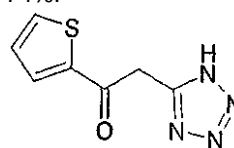
Приклади

Одержання проміжних сполук

1-Феніл-2-(2H-тетразол-5-іл)етанон (проміжна сполука для одержання 5-(2-етил-2H-тетразол-5-іл)-4-фенілітиазол-2-іламіну):

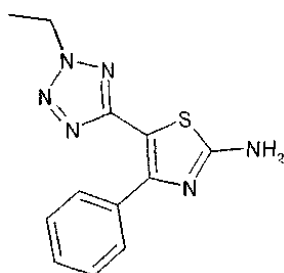


3-Оксо-3-фенілпропіонітрил (6,5г, 45ммоль), азид натрію (3,3г, 50ммоль) і триетиламонійхлорид (6,7г, 50ммоль) перемішували у безводному толуолі (100мл) в атмосфері аргону при 90°C протягом 18 годин. При цьому утворювалася двофазова система. Реакційну суміш охолоджували і екстрагували NaOH (2М, 2×50мл). Водний розчин виливали у розчин хлористоводневої кислоти (4М, 200мл), сирий продукт осаджували, відфільтровували і перекристалізовували з ацетонітрилу. Вихід: 74%.



2-(1H-Тетразол-5-іл)-1-тіофен-2-ілетанон:

Суміш 2-теноїлацетонітрилу (9г, 59.3ммоль), азиду натрію (4,33г, 66,7ммоль) і триетиламонійхлориду (9,14г, 66,9ммоль) перемішували у безводному толуолі (139мл) в атмосфері аргону при 90°C протягом 18 годин. Утворену двофазову систему охолоджували і екстрагували NaOH (2М, 3×500мл), водний розчин виливали у розчин хлористоводневої кислоти (4М, 300мл), сирий тетразол відфільтровували і перекристалізовували з ацетонітрилу. Вихід: 43,5%.



5-(2-Етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламін:

1-Феніл-2-(2Н-тетразол-5-іл)етанон (3,3г, 17,5ммоль), етиліодид (1,4г, 17,5ммоль) і карбонат калію (2,4г, 17,5ммоль) протягом 5 годин нагрівали зі зворотним холодильником в ацетоні (50мл) в атмосфері аргону. Потім реакційну суміш виливали у воду, підкислювали 6М розчином HCl і екстрагували простим діетиловим ефіром. Органічний екстракт сушили і випарювали до утворення червоно-оранжевого масла. Масло розчиняли у простому діетиловому ефірі (100мл) і додавали бром (17,5ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім розчинник видаляли у вакуумі і залишок повторно розчиняли в етанолі (100мл). Додавали тиосечовину (35ммоль) і нагрівали одержану суміш зі зворотним холодильником протягом 10хв., після чого випадала в осад тверда речовина. Реакційну суміш виливали у воду, що містить NaOH (17,5ммоль), і за допомогою фільтрування діставали сирий продукт оранжевого кольору. Сирий продукт перекристалізовували з ацетонітрилу, одержуючи тверду речовину блідо-жовтого кольору. Вихід: 0,6г, 17%.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО) (250МГц): δ 7,65-7,61 (м, 2Н), 7,54 (уш.с, 2Н, NH₂), 7,38-7,32 (м, 3Н), 4,63 (кв, 2Н), 1,48 (т, 3Н).

Наступні сполуки одержували аналогічно:

5-(2-Фенетил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламін

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 7,6-7,5 (м, 4Н); 7,35-7,3 (м, 3Н); 7,25 (т, 2Н); 7,16 (м, 1Н); 7,1 (д, 2Н) 4,90 (т, 2Н); 3,22 (т, 2Н).

5-(2-Метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламін

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО) (400МГц): δ 7,62 (м, 2Н); 7,54 (с, 2Н); 7,36-7,33 (м, 3Н); 4,29 (с, 3Н).

4-Феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)тіазол-2-іламін

^1H -ЯМР (CDCl_3) (400МГц): δ 7,70 (м, 2Н); 7,40 (м, 3Н); 6,20-5,80 (уш., 2Н); 4,51 (т, 2Н); 2,01 (м, 2Н); 0,96 (т, 3Н).

5-(2-Бутил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламін

^1H -ЯМР (CDCl_3) (400МГц): δ 7,70 (м, 2Н); 7,40 (м, 3Н); 6,20-5,80 (уш., 2Н); 4,55 (т, 2Н); 1,99-1,91 (м, 2Н); 1,40-1,31 (м, 2Н); 0,96 (т, 3Н).

5-(2-ізобутил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламін

^1H -ЯМР (MeOD) (400МГц): δ 7,57 (м, 2Н); 7,36 (м, 3Н); 4,41 (д, 2Н); 2,26 (м, 1Н); 0,93 (д, 6Н).

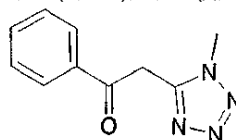
5-(2-Циклопропілметил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламін

^1H -ЯМР (MeOD) (400МГц): δ 7,61 (м, 2Н); 7,37 (м, 3Н); 4,45 (д, 2Н); 1,37 (м, 1Н); 0,67-0,62 (м, 2Н); 0,48-0,44 (м, 2Н).

5-(2-Метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-тіофен-2-ілітіазол-2-іламін

Одержаний з 2-(1Н-тетразол-5-іл)-1-тіофен-2-ілетанону, MeI і тиосечовини.

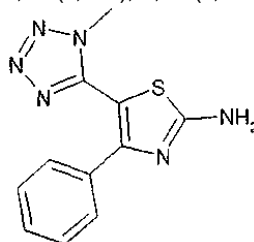
^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО) (400МГц): δ 8,29 (д, 1Н); 7,64 (с, 2Н); 7,57 (д, 1Н); 7,12 (т, 1Н); 4,41 (с, 3Н).



2-(1Метил-1Н-тетразол-5-іл)-1-фенілетанон

1-Феніл-2-(2Н-тетразол-5-іл)етанон (13,24г, 70,4ммоль) розчиняли в ацетоні (300мл). Додавали MeI (4,6мл, 73,9ммоль) і K₂CO₃ (10,68г, 77,4ммоль) і нагрівали реакційну суміш до кипіння зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрували і видаляли розчинник у вакуумі. Сирий продукт містив суміш 2-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-1-фенілетанону і 2-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-1-фенілетанону. Дві сполуки розділяли колонковою флеш-хроматографією, використовуючи як елюент етилацетат/гексан (6/4). 2-(1-Метил-1Н-тетразол-5-іл)-1-фенілетанон одержували у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 34%.

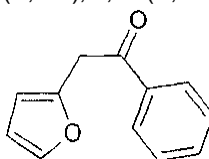
^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО) (500МГц): δ 8,09 (д, 2Н), 7,73 (т, 1Н), 7,60 (т, 2Н), 5,05 (с, 2Н), 4,00 (с, 3Н).



5-(1-Метил-1Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламін

2-(1-Метил-1Н-тетразол-5-іл)-1-фенілетанон (4,9г, 24,2ммоль) розчиняли в 1,2-дихлоретані (150мл) і простому ефірі (100мл). Додавали бром (1,24мл, 24,2ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етанолі (250мл). Додавали тиосечовину (3,67г, 48,5ммоль) і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду з льодом. Додавали концентрований NaOH (водн.) до pH=10. Суміш фільтрували і твердий продукт перекристалізовували з етилацетату/гексану. Вихід: 58%.

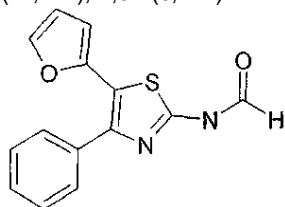
^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО) (500МГц): δ 7,7 (с, 2Н), 7,35 (м, 3Н), 7,25 (м, 2Н), 3,5 (с, 3Н).



2-Фуран-2-іл-1-фенілетанон (проміжна сполука для одержання 5-фуран-2-іл-4-фенілітіазол-2-іламіну)

Етиловий ефір 2-фуран-2-іл-3-оксо-3-фенілпропіонової кислоти, одержаний як описано у публікації Dorsch J. B. і McElvain S. M., J. Am. Chem. Soc 1932, 54, 2960-2963; (10,0г, 39ммоль) розчиняли в N-метилтролідин-2-оні (13мл) і оцтовій кислоті (3,9мл) і додавали хлорид літію (4,7г, 110ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 7 годин, потім додавали насичений водний розчин NaHCO_3 і екстрагували суміш простим діетиловим ефіром. Органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали колонковою флеш-хроматографією, використовуючи як елюент 1%-ний розчин етилацетату у гексані. Вихід: 6,2г, 85%.

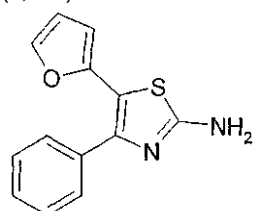
^1H -ЯМР (CDCl_3) (400МГц): δ 8.00 (м, 2H); 7,56 (м, 1H); 7.46 (м, 2H); 7.36 (м, 1H); 6.33 (кв, 1H); 6.23 (кв, 1H); 4.31 (с, 2H).



N-(5-Фуран-2-іл-4-фенілітіазол-2-іл)формамід (проміжна сполука для одержання 5-фуран-2-іл-4-фенілітіазол-2-іламіну)

2-Фуран-2-іл-1-фенілетанон (14,0г, 75ммоль) і тіосечовину (11,5г, 150ммоль) розчиняли у ДМФА (30мл) і додавали йод (19,1г, 75ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом ночі, потім розбавляли водою, підлогували водним розчином NH_4OH і екстрагували простим ефіром. Органічні фази промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували і очищали колонковою флеш-хроматографією, використовуючи як елюент 1%-ний розчин етилацетату у гексані. Вихід: 9,2г, 45%.

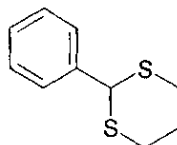
^1H -ЯМР (CDCl_3) (400МГц): δ 7,57 (м, 2H); 7,50 (м, 3H); 7,44 (с, 1H); 7,38 (м, 1H); 6,28 (м, 1H); 6,20 (с, 1H).



5-Фуран-2-іл-4-фенілітіазол-2-іламін

N-(5-Фуран-2-іл-4-фенілітіазол-2-іл)формамід (3,9г, 14,5ммоль) розчиняли у суміші метанолу (45мл) і ТГФ (62мл) і додавали по краплях HCl (конц.) (6мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі і випарювали розчинник. Залишок екстрагували етилацетатом і промивали розчином NaHCO_3 (водн.; насич.), потім промивали водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали на нейтральному Al_2O_3 , використовуючи як елюент 30-35%-ний розчин етилацетату у гексані. Вихід: 2.6г, 76%.

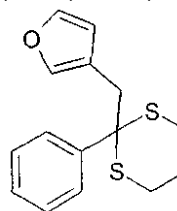
^1H -ЯМР (CDCl_3) (400МГц): δ 7,54 (м, 2H); 7,33 (м, 4H); 6,32 (кв, 1H); 6,17 (кв, 1H); 5,45 (уш.с, 2H).



2-Феніл-[1,3]дитіан (проміжна сполука для одержання 5-фуран-3-іл-4-фенілітіазол-2-іламіну)

До розчину бензальдегіду (15,0г, 141ммоль) у хлороформі (150мл) додавали пропан-1,3-дитіол (16,9г, 155ммоль) і ефірат трифториду бору (26,1г, 183ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин і потім виливали в охолоджуваний льодом водний розчин гідроксиду натрію (10%) і екстрагували хлороформом. Об'єднані екстракти хлороформу промивали водою, сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали колонковою флеш-хроматографією, використовуючи як елюент 1%-ний розчин етилацетату у гексані. Вихід: 21,2г, 77%.

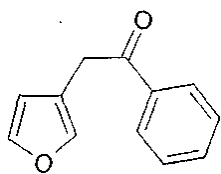
^1H -ЯМР (CDCl_3) (400МГц): δ 7,46 (м, 2H); 7,30 (м, 3H); 5.16 (с, 1H); 3,06 (м, 2H); 2,0 (м, 2H); 2,17 (м, 1H); 1,93 (м, 1H).



3-(2-Феніл-[1,3]дитіан-2-ілметил)фуран (проміжна сполука для одержання 5-фуран-3-іл-4-фенілітіазол-2-іламіну)

До суспензії трет-бутоксиду натрію (5,16г, 54ммоль) у безводному гексані (120мл) додавали н-бутиллітій (34мл, 51ммоль) при 0°C і перемішували протягом 1 години при 0°C, а потім протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш охолоджували до -78°C і переносили у заздалегідь підготовану суміш 2-феніл-[1,3]дитіану (10,0г, 51ммоль), розчиненого у безводному ТГФ (120мл) при -78°C, і н-бутиллітій (34мл, 51ммоль) і витримували протягом 15 хвилин. Спостерігалось утворення розчину темно-коричневого кольору. Після перемішування при -78°C протягом 1 години через порожнисту голку додавали 3-бромметилфуран (Danse-Danquahr, E. and Scott A. I. Tetrahedron, 1993, 49, 8195-8210; New D.G. et al., J. Org. Chem., 1996, 61, 1578-1598) (10,7г, 66ммоль). Через 30 хвилин реакційну суміш гасили водою і давали нагрітися до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш екстрагували простим діетиловим ефіром, органічні екстракти сушили над сульфатом натрію і концентрували. Сирий продукт очищали колонковою флеш-хроматографією, використовуючи як елюент 0,2-0,5%-ний розчин етилацетату у гексані. Вихід: 5,6г, 32%.

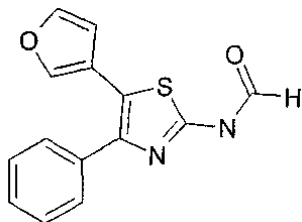
^1H -ЯМР (CDCl_3) (400МГц): δ 7,79 (м, 2H); 7,33 (м, 2H); 7.26 (м, 1H); 7.17 (м, 1H); 6.92 (м, 1H); 5,73 (с, 1H); 3,11 (с, 2H); 2,68 (м, 4H); 1,93 (м, 2H).



2-Фуран-3-іл-1-фенілетанон (проміжна сполука для одержання 5-фуран-3-іл-4-фенілтіазол-2-іламіну)

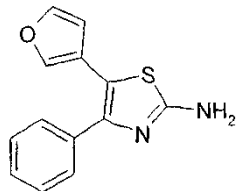
3-(2-Феніл-[1,3]дитіан-2-ілметил)фуран (11,5г, 41ммоль) суспендували у суміші метанол/вода 9:1 (об./об.) (150мл) при слабкому нагріванні. Додавали розчин HgCl_2 (22,3г, 82ммоль) у суміші метанол/вода (50мл) і твердий HgO (8,0г, 36,9ммоль) і нагрівали суміш зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 6-7 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт для видалення твердих речовин і потім концентрували. Одержану водну суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили над сульфатом натрію і випарювали. Сирий продукт очищали колонковою флеш-хроматографією, використовуючи як елюент 2%-ний розчин етилацетату у гексані. Вихід: 5,7г, 75%.

^1H -ЯМР (CDCl_3) (400МГц): δ 8.00 (м, 2H); 7,57 (с, 1H); 7.47 (м, 2H); 7,39 (м, 2H); 6,36 (с, 1H); 4,11 (с, 2H).



N-(5-Фуран-3-іл-4-фенілтіазол-2-іл)формамід (проміжна сполука для одержання 5-фуран-3-іл-4-фенілтіазол-2-іламіну)

До розчину 2-фуран-3-іл-1-фенілетанону (5,7г, 31ммоль) і тіосечовини (4,7г, 61ммоль) у ДМФА (57мл) додавали йод (7,8г, 31ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом ночі, потім її розбавляли водою, підлюговували насиченим водним розчином NH_4OH і екстрагували простим ефіром. Органічні фази промивали водою, сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали на нейтральному Al_2O_3 , використовуючи як елюент 50%-ний розчин етилацетату у гексані. Вихід: 5,7г, 69%. GC-MS(M^+) 270.

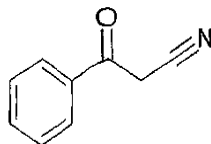


5-Фуран-3-іл-4-фенілтіазол-2-іламін

N-(5-Фуран-3-іл-4-фенілтіазол-2-іл)формамід (5,7г, 21ммоль) розчиняли у суміші метанолу (210мл) і ТГФ (90мл) і при кімнатній температурі додавали по краплях концентровану водну хлористоводневу кислоту (8,7мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі і випарюванням видаляли розчинник. Залишок екстрагували

етилацетатом, промивали розчином NaHCO_3 (водн.; насич.) і водою і сушили над сульфатом натрію. Видаляли розчинник і очищали сирий продукт на нейтральному Al_2O_3 , використовуючи як елюент 30-35%-ний розчин етилацетату у гексані. Вихід: 2,5г, 49%.

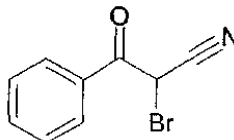
^1H -ЯМР (CDCl_3) (400МГц): δ 7,53 (м, 2H); 7,38 (кВ, 1H); 7,31 (м, 4H); 6,19 (м, 1H); 5,26 (уш.с, 2H).



3-Оксо-3-фенілпропіонітрил (проміжна сполука для одержання 5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-фенілтіазол-2-іламіну)

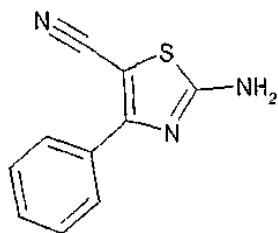
Етилбензоат (20г, 133ммоль) і NaOMe (133ммоль, з 3г Na) у метанолі перемішували і нагрівали до 80°C при перемішуванні до утворення гомогенної гелеподібної маси. Потім повільно більше 30 хвилин під поверхню одержаної маси додавали ацетонітрил (6,8г, 165ммоль). Температуру підвищували до 120°C і нагрівали суміш зі зворотним холодильником протягом 24 годин, потім реакційну суміш охолоджували на бані з льодом і обробляли водою і простим діетиловим ефіром до розчинення твердої речовини. Водний шар відділяли і підкислювали 5%-ним розчином H_2SO_4 , промивали розчином NaHCO_3 (водн.; насич.), сушили над сульфатом натрію і концентрували. Сирий продукт використовували у наступній реакції без якого-небудь додаткового очищення. Вихід: 7,3г, 37,8%.

^1H -ЯМР (CDCl_3) (400МГц): δ 7,91 (м, 2H); 7,66 (м, 1H); 7,51 (м, 2H); 4.08 (с, 2H).



2-Бром-3-оксо-3-фенілпропіонітрил (проміжна сполука для одержання 5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-фенілтіазол-2-іламіну)

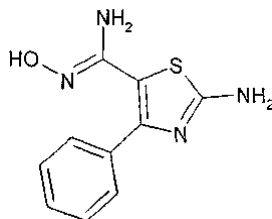
3-Оксо-3-фенілпропіонітрил (1,5г, 10ммоль) розчиняли у безводному хлороформі (10мл) при 0°C і додавали піридин (0,81мл, 10ммоль). По краплях більше однієї години додавали бром (4,7мл, 10ммоль), розчинений у хлороформі (4,7мл), потім реакційну суміш нагрівали при 45°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли хлороформом і промивали водою. Органічні фази сушили над сульфатом натрію і випарювали, одержуючи сирий продукт, який використовували у наступній реакції без якого-небудь додаткового очищення.



2-Аміно-4-фенілтіазол-5-карбонітрил (проміжна сполука для одержання 5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-фенілтіазол-2-іламіну)

2-Бром-3-оксо-3-фенілпропіонітрил (0,5г, 3,4ммоль) змішували з тіосечовиною (0,52г, 6,8ммоль) і йодом (0,43г, 3,4ммоль) і нагрівали суміш на паровій бані протягом 12 годин. Потім суміш розбавляли водою, підлугувували насиченим водним NH_4OH і екстрагували етилацетатом. Органічні фази промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію і випарювали досуха, одержуючи сирий продукт, який використовували у наступній реакції без якого-небудь додаткового очищення. Вихід: 0,2г, 29%.

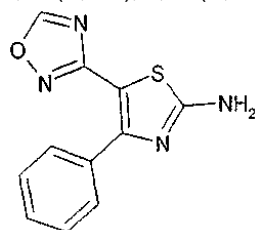
^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО) (400МГц): δ 8,26 (с, 2H); 7,91 (м, 2H); 7,50 (м, 3H).



2-Аміно-N-гідрокси-4-фенілтіазол-5-карбоксамідин (проміжна сполука для одержання 5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-фенілтіазол-2-іламіну)

2-Аміно-4-фенілтіазол-5-карбонітрил (0,13г, 0,6ммоль) суспендували у суміші вода/етанол 1:1 (об./об.) (24мл) і додавали гідрохлорид гідроксиламіну (1,47г, 21ммоль) і карбонат калію (1,86г, 13ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 днів, потім розчинник видаляли і водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином солі і сушили над сульфатом натрію. Розчинник випарювали, одержуючи тверду речовину жовтого кольору. Вихід: 0,1г, 66%.

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО) (400МГц): δ 9,52 (с, 1H); 7,64 (м, 2H); 7,31 (м, 3H); 7,14 (с, 2H); 5,50 (с, 2H).



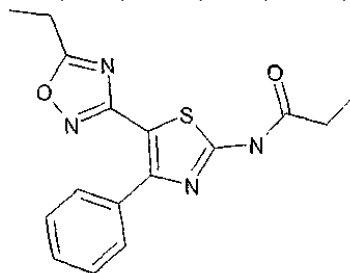
5-[1,2,4]Оксадіазол-3-іл-4-фенілтіазол-2-іламін

2-Аміно-N-гідрокси-4-фенілтіазол-5-

карбоксамідин (1,0г, 4,3ммоль) розчиняли у метанолі (20мл), додавали триметилортоформат (1,2мл, 11ммоль), що містить ефірат трифториду бору (0,2мл, 1,6ммоль), і нагрівали суміш зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували і видаляли розчинник при зниженому тиску при 20°C. Залишок екстрагували етилацетатом і розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , сушили над сульфатом натрію і випарювали. Сирий продукт очищали колонковою флеш-хроматографією, елюючи із застосуванням градієнта 10-18% етилацетату у гексанах, з одержанням вказаного продукту (продукт

елюювали 18%-ним розчином етилацетату у гексанах). Вихід: 0,1г, 10%

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО) (400МГц): δ 9,47 (с, 1H); 7,72 (с, 2H); 7,63 (м, 2H); 7,38 (м, 3H).



N-[5-(5-Етил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]пропіонамід

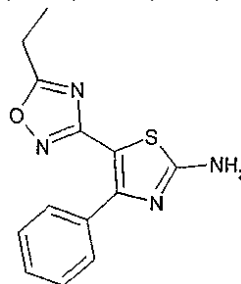
2-Аміно-N-гідрокси-4-фенілтіазол-5-карбоксамідин (1,5г, 6,4ммоль) розчиняли у безводному ТГФ (50мл). Додавали етилдіізопропіламін (2,5мл) і пропіонілхлорид (2,8мл, 5екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Доводили рН до ~2 додаванням розчину HCl в етанолі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали, одержуючи масло жовтого кольору. Сирий продукт очищали колонковою флеш-хроматографією, елюючи 30% розчином етилацетату у гексані, з одержанням продукту у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 49%.

Наступну сполуку одержували аналогічно:

N-[5-(5-Метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ацетамід

Одержаний з 2-аміно-N-гідрокси-4-фенілтіазол-5-карбоксамідинацетил-хлориду.

^1H -ЯМР (CDCl_3) (500МГц): δ 11,55 (с, 1H); 7,75 (м, 2H); 7,43 (м, 3H); 2,59 (с, 3H); 1,5 (с, 3H).



5-(5-Етил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іламін

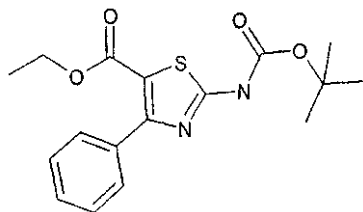
N-[5-(5-Етил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]пропіонамід (1,02г, 3,1ммоль) суспендували у MeOH (40мл), додавали концентрований HCl (водн.) і нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин NaHCO_3 (100мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (2x75мл). Органічну фазу сушили за допомогою MgSO_4 і випарювали розчинник, одержуючи тверду речовину білого кольору. Вихід: 91%.

Наступну сполуку одержували аналогічно:

5-(5-Метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іламін

Одержаний з N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ацетаміду.

¹H-ЯМР (CDCl₃) (500МГц): δ 7,7 (м, 2H); 7,4 (м, 3H); 5,3 (с, 2H); 2,55 (с, 3H).



Етиловий ефір 2-трет-бутоксикарбоніламіно-4-фенілтіазол-5-карбонової кислоти

Етиловий ефір 2-аміно-4-фенілтіазол-5-карбонової кислоти (2г, 8,1ммоль) розчиняли у ТГФ (50мл). Додавали триетиламін (25мл), диметилпіридин-4-іламін (0,1г, 0,8ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (2г, 9,2ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували і видаляли розчинники у вакуумі. Сирий продукт очищали колонковою флеш-хроматографією, елюючи із застосуванням градієнта 0-10% етилацетату у гексані(ах). з одержанням продукту у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 53%.

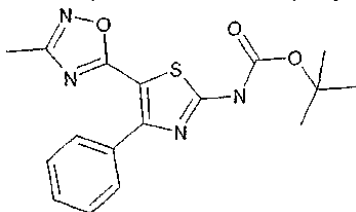
N-Гідроксипропіонамідин

Гідроксиламоніхлорид (69,5мл, 1моль) розчиняли в етанолі. Додавали NaOH (водн., 28%, 110мл) і пропіонітрил (71мл, 1моль). Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 48 годин. Реакційну суміш фільтрували. Розчинник видаляли з фільтрату випарюванням у вакуумі. Сирий продукт очищали колонковою флеш-хроматографією, елюючи із застосуванням градієнта етилацетат/етанол 9/1, з одержанням вказаного продукту. Вихід: 52%.

Наступну сполуку одержували аналогічно:

N-Гідроксіяцетамідин

Одержаний з ацетонітрилу.



трет-Бутиловий ефір [5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]карбаїмінової кислоти

Етиловий ефір 2-трет-бутоксикарбоніламіно-4-фенілтіазол-5-карбоїнової кислоти (1,9г, 5,6ммоль) розчиняли у безводному ТГФ (60мл). Додавали гідрід натрію (60% у маслі) і N-гідроксіяцетамідин (0,83г, 11,2ммоль), розчинений у ТГФ (30мл). Реакційну суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували і додавали етилацетат (75мл) і льодяну оцтову кислоту (0,43г). Органічну суміш промивали насиченим розчином солі (75мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином солі (50мл), сушили за допомогою MgSO₄ і вида-

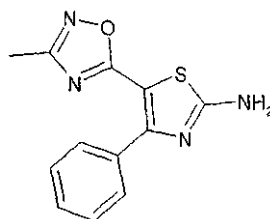
ляли розчинники у вакуумі, одержуючи тверду речовину. Вихід: 36%.

¹H-ЯМР (CDCl₃) (500МГц): δ 8,55 (уш., 1H); 7,72 (м, 2H); 7,43 (м, 3H); 2,4 (с, 3H); 1,5 (с, 9H).

Наступну сполуку одержували аналогічно:

трет-Бутиловий ефір [5-(3-етил-[1,2,4] оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]карбаїмінової кислоти

Одержаний з етилового ефіру 2-трет-бутоксикарбоніламіно-4-фенілтіазол-5-карбонової кислоти і N-гідроксипропіонамідину.



5-(3-Метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламін

трет-Бутиловий ефір [5-(3-метил-

[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]карбаїмінової кислоти суспендували у льодяній оцтовій кислоті (20мл). Додавали ТФОК (20мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш додавали до насиченого розчину солі (100мл) і аміаком доводили рН до -10. Суміш екстрагували EtOAc (2×75мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином солі (50мл). сушили за допомогою MgSO₄ і видаляли розчинники у вакуумі, одержуючи тверду речовину білого кольору. Вихід 98%.

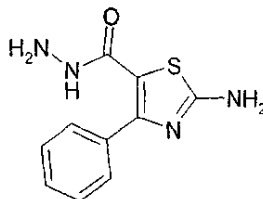
¹H-ЯМР (d₆-DMCO) (500МГц): δ 8,03 (уш., 2H); 7,64 (м, 2H); 7,43 (м, 3H); 2,25 (с, 3H).

Наступну сполуку одержували аналогічно:

5-(3-Етил-[1,2,4] оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламін

Одержаний з трет-бутилового ефіру [5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]карбаїмінової кислоти

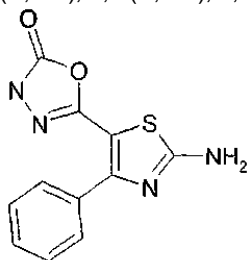
¹H-ЯМР (d₆-DMCO) (500МГц): δ 8,03 (уш., 2H); 7,64 (м, 2H); 7,43 (м, 3H); 2,67 (кв, 2H); 1,18 (т, 3H).



Гідразид 2-аміно-4-фенілтіазол-5-карбонової кислоти

Етиловий ефір 2-аміно-4-фенілтіазол-5-карбонової кислоти (5,0г, 20ммоль) суспендували у метанолі. Додавали моногідрат гідразину (5мл, 100ммоль) і нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Додавали моногідрат гідразину (10мл) і нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 48 годин. До реакційної суміші додавали воду (100мл) і видаляли метанол випарюванням у вакуумі. Продукт випадав в осад і твердий продукт збирали фільтруванням. Вихід: 70%.

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО) (500МГц): δ 8,9 (с, 1H); 7,6 (м, 2H); 7,3 (м, 5H); 4,35 (с, 2H).



5-(2-Аміно-4-фенілтіазол-5-іл)-3Н-[1,3,4]оксодіазол-2-он

Гідразид 2-аміно-4-фенілтіазол-5-карбонової кислоти (1г, 4,3ммоль) суспендували у тетрагідрофурані (50мл). Додавали триетиламін (5мл, 40ммоль) і карбонілдімідазол (0,83г, 5,1ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляли у вакуумі. Сирий продукт очищали колонковою флеш-хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/гексан (1/1), з одержанням продукту у вигляді твердої речовини. Вихід: 20%.

(3,4-Диметоксифеніл) ацетилхлорид

(3,4-Диметоксифеніл)оцтову кислоту розчиняли в 1,2-дихлоретані (7мл) і ДМФА (0,07мл). По краплях додавали оксалілхлорид і реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі. Сирий продукт використовували без додаткового очищення.

Одержання сполук за винаходом

1: 2-(3,4-Диметоксифеніл)-N-[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ацетамід

200мкл 0,6М маточного розчину (3,4-диметоксифеніл)оцтової кислоти змішували з 200мкл 0,3М маточного розчину EDC, що містить 1екв. етилдіізопропіламіну. Потім додавали 100мкл 0,3М маточного розчину 5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну, що містить 1екв. DMAP. Реакційну суміш перемішували шляхом струшування протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Очищення здійснювали препаративною РХ-МС. Вихід: 13%.

РХ/МС (m/z) 452,0 (МН⁺); RT=2,82; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 97%; 100%.

Наступні сполуки одержують аналогічно:

2: 2-(3,4-Диметоксифеніл)-N-(5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-фенілтіазол-2-іл)ацетамід
РХ/МС (m/z) 422,9 (МН⁺); RT=2,75; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 98%; 99%.

3: N-(5-Фуран-3-іл-4-фенілтіазол-2-іл)ізобутирамід
РХ/МС (m/z) 313,1 (МН⁺); RT=3,15; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 92%; 99%.

4: [5-(2-Етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]амід циклопропан-карбонової кислоти
РХ/МС (m/z) 341,1 (МН⁺); RT=2,70; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 98%; 100%.

5: [5-(2-Етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]амід фуран-3-карбонової кислоти
РХ/МС (m/z) 367,1 (МН⁺); RT=2,89; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 72%; 92%.

6: N-[5-(2-Етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ізобутирамід
РХ/МС (m/z) 343,0 (МН⁺); RT=2,81; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 98%; 99%.

7: [5-(2-Етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]амід фуран-2-карбонової кислоти
РХ/МС (m/z) 367,2 (МН⁺); RT=2,79; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 97%; 99%.

8: [5-(2-Етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]амід циклогексанкарбонової кислоти
РХ/МС (m/z) 383,2 (МН⁺); RT=3,31; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 93%; 99%.

9: 2-Циклопентил-N-[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ацетамід
РХ/МС (m/z) 383,2 (МН⁺); RT=3,34; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 99%; 100%.

10: N-[5-(2-етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]пропіонамід
РХ/МС (m/z) 329,1 (МН⁺); RT=2,63; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 99%; 100%.

11: (5-[1,2,4]Оксадіазол-3-іл-4-фенілтіазол-2-іл)амід циклопропанкарбонової кислоти
РХ/МС (m/z) 312,9 (МН⁺); RT=2,55; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 95%; 100%.

12: [5-(2-Етил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]амід тіофен-3-карбонової кислоти
РХ/МС (m/z) 383,1 (МН⁺); RT=3,03; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 90%; 99%.

13: 2-Циклопентил-N-(5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-фенілтіазол-2-іл)ацетамід
РХ/МС (m/z) 355,1 (МН⁺); RT=3,18; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 97%; 99%.

14: [5-(2-Фенетил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]амід фуран-3-карбонової кислоти
РХ/МС (m/z) 443,0 (МН⁺); RT=3,38; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 70%; 93%.

15: N-(5-Фуран-2-іл-4-фенілтіазол-2-іл)ізобутирамід
РХ/МС (m/z) 313,1 (МН⁺); RT=3,12; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 98%; 97%.

16: (5-Фуран-3-іл-4-фенілтіазол-2-іл)амід фуран-2-карбонової кислоти
РХ/МС (m/z) 337,0 (МН⁺); RT=3,14; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 96%; 99%.

17: 2-(3,4-Диметоксифеніл)-N-(5-фуран-2-іл-4-фенілтіазол-2-іл)ацетамід
РХ/МС (m/z) 421,1 (МН⁺); RT=3,02; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 98%; 98%.

18: (5-Фуран-3-іл-4-фенілтіазол-2-іл)амід циклопропанкарбонової кислоти

100мкл 0,3М маточного розчину 5-фуран-3-іл-4-фенілтіазол-2-іламіну і 120мкл 0,3М маточного розчину піридину змішували з 120мкл 0,3М маточного розчину циклопропанкарбонілхлориду. Реакційну суміш перемішували шляхом струшування протягом ночі при кімнатній температурі. Очищення виконували за допомогою препаративної РХ-МС. Вихід: 1,1мг(12%).

РХ/МС (m/z) 311,1 (МН⁺); RT=3,11; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 80%; 97%.

Наступні сполуки одержують аналогічно:

19: 2-(3-Метоксифеніл)-N-(5-[1,2,4]оксадіазол-3-іл-4-фенілтіазол-2-іл)ацетамід
РХ/МС (m/z) 393,1 (МН⁺); RT=2,95; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 96%; 100%.

20: 2-(3-Метоксифеніл)-N-[5-(2-фенетил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]ацетамід
PX/MC (m/z) 497,1 (MH⁺); RT=3,58; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 77%; 99%.

21: N-(5-Фуран-2-іл-4-фенілтiazол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід

PX/MC (m/z) 327,2 (MH⁺); RT=3,48; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 77%; 99%.

22: N-(5-Фуран-3-іл-4-фенілтiazол-2-іл)пропіонамід

PX/MC (m/z) 299,1 (MH⁺); RT=2,95; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 96%; 99%.

23: N-[5-(2-Фенетил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]ізобутирамід

PX/MC (m/z) 419,3 (MH⁺); RT=3,33; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 97%; 99%.

24: N-(5-Фуран-2-іл-4-фенілтiazол-2-іл)пропіонамід

PX/MC (m/z) 299,1 (MH⁺); RT=2,99; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 99%; 99%.

25: [5-(2-Метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]амід фуран-2-карбонової кислоти

PX/MC (m/z) 353,1 (MH⁺); RT=2,62; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 96%; 99%.

26: 3,3-Диметил-N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]бутирамід

PX/MC (m/z) 357,1 (MH⁺); RT=3,06; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 98%; 99%.

27: [5-(2-Метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]амід циклопропанкарбонової кислоти

PX/MC (m/z) 327,2 (MH⁺); RT=2,49; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 77%; 95%.

28: 2-Циклопентил-N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]ацетамід

PX/MC (m/z) 369,1 (MH⁺); RT=3,13; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 94%; 99%.

29: N-[5-(2-Метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]ізобутирамід

PX/MC (m/z) 329,1 (MH⁺); RT=2,63; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 96%; 99%.

30: 3-Метил-N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]бутирамід

PX/MC (m/z) 343,1 (MH⁺); RT=2,86; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 96%; 99%.

31: N-[5-(2-Метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]пропіонамід

PX/MC (m/z) 315,0 (MH⁺); RT=2,40; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 90%; 99%.

32: N-[5-(2-Метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]-2-фенілацетамід

PX/MC (m/z) 377,1 (MH⁺); RT=2,85; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 90%; 99%.

33: [5-(2-Метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]амід гексанової (капронової) кислоти

PX/MC (m/z) 357,1 (MH⁺); RT=3,13; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 99%; 99%.

34: N-[5-(2-Метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід

PX/MC (m/z) 383,1 (MH⁺); RT=2,83; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 80%; 95%.

35: N-[5-(2-Метил-2Н-тепіразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]ацетамід

PX/MC (m/z) 301,0 (MH⁺); RT=2,13; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 94%; 99%.

36: 2,2-Диметил-N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]пропіонамід

PX/MC (m/z) 343,1 (MH⁺); RT=2,92; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 95%; 99%.

37: [5-(2-Метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]амід тіофен-3-карбонової кислоти

PX/MC (m/z) 369,1 (MH⁺); RT=2,85; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 85%; 99%.

38: N-[4-Феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)tiazол-2-іл]ізобутирамід

PX/MC (m/z) 357,1 (MH⁺); RT=3,08; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 99%; 99%.

39: 3-Метил-N-[4-феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)tiazол-2-іл]бутирамід

PX/MC (m/z) 371,2 (MH⁺); RT=3,28; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 97%; 99%.

40: N-[4-Феніл-5-(2-іропіл-2Н-тетразол-5-іл)tiazол-2-іл]пропіонамід

PX/MC (m/z) 343,1 (MH⁺); RT=2,87; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 90%; 97%.

41: 2-Феніл-N-[4-феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)tiazол-2-іл]ацетамід

PX/MC (m/z) 405,1 (MH⁺); RT=3,29; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 94%; 99%.

42: N-[4-Феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)tiazол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід

PX/MC (m/z) 411,1 (MH⁺); RT=3,22; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 88%; 97%.

43: N-[4-Феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)tiazол-2-іл]ацетамід

PX/MC (m/z) 329,1 (MH⁺); RT=2,65; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 98%; 99%.

44: 2,2-Диметил-N-[4-феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)tiazол-2-іл]пропіонамід

PX/MC (m/z) 371,2 (MH⁺); RT=3,34; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 95%; 99%.

45: [4-Феніл-5-(2-пропіл-2Н-тетразол-5-іл)tiazол-2-іл]амід тіофен-3-карбонової кислоти

PX/MC (m/z) 397,1 (MH⁺); RT=3,29; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 93%; 99%.

46: N-[5-(2-Бутил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]ізобутирамід

PX/MC (m/z) 371,2 (MH⁺); RT=3,31; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 97%; 99%.

47: 2-Циклопентил-N-[5-(2-ізобутил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]ацетамід

PX/MC (m/z) 411,2 (MH⁺); RT=3,73; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 98%; 99%.

48: N-[5-(2-ізобутил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід

PX/MC (m/z) 425,1 (MH⁺); RT=3,40; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 84%; 95%.

49: N-[5-(2-Циклопропілметил-2Н-тетразол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]-3-метилбутирамід

PX/MC (m/z) 383,2 (MH⁺); RT=3,32; ступінь чистоти (УФ, ELSD): 86%; 98%.

50: [5-(3-Метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іл]амід фуран-2-карбонової кислоти

Одержаний з 5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтiazол-2-іламіну і фуран-2-карбонілхлориду.

PX/MC (m/z) 353,4 (MH⁺); RT=2,84

бенілтіазол-2-іламіну і пропіонілхло

73: N-[5-(5-Метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]пропіонамід

Одержаний з 5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і пропіонілхлориду.

PX/MC (m/z) 315,4 (MH⁺); RT=2,52

74: N-[5-(3-Метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2-фенілацетамід

Одержаний з 5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і фенілацетилхлориду.

PX/MC (m/z) 377,4 (MH⁺); RT=3,15

75: N-[5-(3-Етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2-фенілацетамід

Одержаний з 5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і фенілацетилхлориду.

PX/MC (m/z) 391,5 (MH⁺); RT=3,39

76: N-[5-(5-Метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2-фенілацетамід

Одержаний з 5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і фенілацетилхлориду.

PX/MC (m/z) 377,4 (MH⁺); RT=3,04

77: N-[5-(5-Оксо-4,5-дигідро-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2-фенілацетамід

Одержаний з 5-(2-аміно-4-фенілтіазол-5-іл)-3Н-[1,3,4]оксадіазол-2-ону і фенілацетилхлориду.

PX/MC (m/z) 379,4 (MH⁺); RT=2,59

78: N-[5-(5-Етил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-3-фенілакриламід

Одержаний з 5-етил-3-(4-фенілтіазол-5-іл)-[1,2,4]оксадіазолу і 3-фенілакрилоїлхлориду.

PX/MC (m/z) 403,5 (MH⁺); RT=3,54

79: [5-(3-Метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]амід гексанової (капронової) кислоти

Одержаний з 5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і гексаноїлхлориду.

PX/MC (m/z) 357,4 (MH⁺); RT=3,41

80: [5-(5-Метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]амід гексанової (капронової) кислоти

Одержаний з 5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і гексаноїлхлориду.

PX/MC (m/z) 357,4 (MH⁺); RT=3,29

81: N-[5-(3-Метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід

Одержаний з 5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і тіофен-2-ілацетилхлориду.

PX/MC (m/z) 383,5 (MH⁺); RT=3,06

82: N-[5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід

Одержаний з 5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і тіофен-2-ілацетилхлориду.

PX/MC (m/z) 397,5 (MH⁺); RT=3,31

83: N-[5-(5-Метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід

Одержаний з 5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і тіофен-2-ілацетилхлориду.

PX/MC (m/z) 383,5 (MH⁺); RT=2,97

84: N-[5-(3-Метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ацетамід

Одержаний з 5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і ацетилхлориду.

PX/MC (m/z) 301,3 (MH⁺); RT=2,38

85: N-[5-(3-Етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ацетамід

Одержаний з 5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і ацетилхлориду.

PX/MC (m/z) 315,4 (MH⁺); RT=2,65

86: N-[5-(5-Метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]ацетамід

Одержаний з 5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і ацетилхлориду.

PX/MC (m/z) 301,3 (MH⁺); RT=2,28

87: 2,2-Диметил-N-[5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]пропіонамід

Одержаний з 5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і 2,2-диметилпропіонілхлориду.

PX/MC (m/z) 343,4 (MH⁺); RT=3,27

88: N-[5-(3-Етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]-2,2-диметилпропіонамід

Одержаний з 5-(3-етил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і 2,2-диметилпропіонілхлориду.

PX/MC (m/z) 357,4 (MH⁺); RT=3,46

89: 2,2-Диметил-N-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]пропіонамід

Одержаний з 5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і 2,2-диметилпропіонілхлориду.

PX/MC (m/z) 343,4 (MH⁺); RT=3,07

90: [5-(2-Метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-тіофен-2-ілтіазол-2-іл]амід фуран-3-карбонової кислоти

Одержаний з 5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-тіофен-2-ілтіазол-2-іламіну і фуран-3-карбонілхлориду.

PX/MC (m/z) 361,4 (MH⁺); RT=2,75

91: [5-(3-Метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]амід тіофен-3-карбонової кислоти

Одержаний з 5-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і тіофен-3-карбонілхлориду.

PX/MC (m/z) 369,4 (MH⁺); RT=3,18

92: [5-(5-Метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іл]амід тіофен-3-карбонової кислоти

Одержаний з 5-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-4-фенілтіазол-2-іламіну і тіофен-3-карбонілхлориду.

PX/MC (m/z) 369,4 (MH⁺); RT=3,01

93: 2-(3,4-Диметоксифеніл)-N-[5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-тіофен-2-ілтіазол-2-іл]ацетамід

Одержаний з 5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-4-тіофен-2-ілтіазол-2-іламіну і (3,4-диметоксифеніл)ацетилхлориду.

PX/MC (m/z) 445,5 (MH⁺); RT=2,69

№	Структура	№	Структура	№	Структура	№	Структура
1		13		25		37	
2		14		26		38	
3		15		27		39	
4		16		28		40	
5		17		29		41	
6		18		30		42	
7		19		31		43	
8		20		32		44	
9		21		33		45	
10		22		34		46	
11		23		35		47	
12		24		36		48	

№	Структура	№	Структура	№	Структура	№	Структура
49		61		73		85	
50		62		74		86	
51		63		75		87	
52		64		76		88	
53		65		77		89	
54		66		78		90	
55		67		79		91	
56		68		80		92	
57		69		81		93	
58		70		82			
59		71		83			
60		72		84			

Фармакологічне випробування

Сполуки за винаходом піддавалися випробуванню наступними способами:

Перевірка ефективності відносно A_{2A} -рецептора

Клонування кДНК людини, що кодує A_{2A} -рецептор.

кДНК одержували за допомогою зворотної транскрипції РНК ембріонального мозку людини з використанням випадкових праймерів (Clontech). Подальшу полімеразну ланцюгову реакцію (PCR) виконували, використовуючи кДНК як матрицю і олігонуклеотиди

TTTACGCGTGGCCATGCCCATCATGGGCTCCTC і TTTCTAGAATCAGGACACTCTGCTCCATC як праймери для ампліфікації. Ампліфікацію виконували, використовуючи Pfu-полімеразу (Stratagene), відповідно до рекомендації виробників з температурою відпалу 54°C . Реакційну суміш аналізували за допомогою електрофорезу в агарозному гелі, вирізали смужку 1,2 т.н. та елювали ДНК. Елюовану ДНК обробляли рестриктазами MluI і XbaI та лігували у вектор pCIneo, вирізавши за допомогою тих самих ферментів. ДНК виділяли і секвенували. Клітини CHO трансфікували клоном pCIneo, що експресує A_{2A} -рецептор, і після 2-3 тижнів росту виділяли клітини зі стабільно інтегрованими плазмідами у присутності або 5 мг/мл, або 10 мг/мл G418.

Клітини CHO, трансфіковані A_{2A} -рецепторами, як описано вище, вирощували у поживній суміші F12 (модифікація kaighs. Life technologies) з 10% FCS, 1% глутаміну, 1% пеніциліну/стрептоміцину і 1 мг/мл G418.

За 24 години перед проведенням аналізу 10000 клітин/ямку висівали у костаровські 96-ямкові планшети у середовище без G418 до 60-80% конфлюентності. Клітини стимулювали за допомогою NECA (00-9498, кінцева концентрація 75 нМ), що відповідає приблизно 80% ефективності агоніста.

Клітинне середовище видалляли і клітини 3 рази промивали заздалегідь підготовленим PBS при 37°C та інкубували (на шейкері) у темряві при 25°C протягом 30 хвилин з 10 мкл суспензії акцепторних кульок і 10 мкл розчину випробовуваної сполуки або стандартної сполуки (0-10 мкМ) перед додаванням 30 мкл суспензії донорних кульок і додаткової інкубації протягом 60-120 хвилин у темряві. Планшети аналізували відповідно до інструкції виробника (Alpha screen, Perkin Elmer (Pachard Bioscience)).

Акцепторні кульки суспендували у стимулюючому буфері (5 мМ HEPES, 0,1% BSA у збалансованому сольовому розчині Хенкса, pH 7,4, в/м феноловий червоний (Gibco)). Донорні кульки суспендували у лізуючому буфері (стимулюючий буфер з 0,3% Tween 20 і біотинільованим цАМФ) відповідно до інструкції виробника (Alpha screen, Perkin Elmer (Pachard Bioscience)).

Данні апроксимували з нелінійною регресією і розраховували значення IC_{50} і K_i з рівнянь:

$$IC_{50} = ([I] / (100 / (100 - \%INH))) / (1 + ([ag] / EC_{50}))$$

і

$$K_i = IC_{50} / (1 - [ag] / EC_{50}).$$

де [I] являє собою концентрацію інгібітору, [ag] являє собою концентрацію випробовуваного агоніста, і EC_{50} являє собою концентрацію агоніста, необхідну для прояву половини максимального ефекту.

Аналіз A_{2A} -зв'язування:

Мембранні препарати для аналізу зв'язування A_{2A} -рецептора:

Експресія у клітинах комах

ДНК, що кодує A_{2A} людини, вирізали з pCIneo-конструкцій за допомогою MluI і XbaI і субклонували у вектор pFASTBAC2, вирізавши за допомогою XbaI і BssHII. Вставки рекомбінували у бакуловірусний вектор, використовуючи систему Bac-to-Bac® (Invitrogen). Генерацию і виділення бакуловірусу здійснювали, як описано дистриб'ютором (Invitrogen). Клітини High-Five (Invitrogen) вирощували при 27°C у суспензії до щільності 1×10^6 та інфікували MOI 0,5. Клітини збирали через 72 години після інфекції і готували мембрани. Клітини High-Five, що експресують A_{2A} -рецептори, гомогенізували у 50 мМ трис-буфері з pH 7,4 в ультратомогенізаторі Turrax. Мембрани розбавляли до концентрації 0,6 мг/мл і додавали 20д. аденозиндеамінази (Roche)/мл мембранної суспензії. Перед застосуванням розчин заздалегідь інкубували 30 хвилин при 37°C .

Аналіз зв'язування A_{2A} :

Аналіз зв'язування виконували у 96-ямковому плоскодонному планшеті, зв'язування ініціювали шляхом змішування (10,6 мкг білка/ямку) з розчинами стандартних сполук або випробовуваних сполук (при кінцевих концентраціях 0-10 мкМ) і ^3H -ZM241385 (R1036 від Tocris) з кінцевою концентрацією 1 нМ. Всі випробовувані сполуки розбавляли 50 нМ трис-буфером з ДМСО-маточних розчинів (2 мМ або 10 мМ). Реакційні суміші (кінцевий об'єм=200 мкл) інкубували протягом 30 хвилин при 25°C і промивали водою на фільтрі Unifilter-GF/B. Фільтри сушили протягом 20 хвилин (37°C) перед додаванням 35 мкл розчину Microscint-0 або Optiphase supermix і зчитували дані на детекторі Trilux counter протягом 1 хвилини.

Дані апроксимували з нелінійною регресією і розраховували значення IC_{50} і K_i з рівнянь:

$$IC_{50} = ([I] / (100 / (100 - \%INH))) / (1 + [L] / (K_D))$$

і

$$K_i = IC_{50} / (1 - [L] / (K_D)),$$

де [I] являє собою концентрацію інгібітору, [L] і K_D являють собою, відповідно, концентрацію радіоактивної мітки і константу рівноваги реакції дисоціації радіоактивної мітки.

Наведені як приклад сполуки 1-93 за винаходом є лігандами A_{2A} -рецептора, такими як антагоністи, агоністи, зворотні агоністи або часткові агоністи, що володіють зв'язувальною спорідненістю до A_{2A} -рецептора людини з (K_i) 210 нМ або менше.

Приклади препаратів

Фармацевтичні препарати за винаходом можуть бути одержані загальноприйнятими у даній галузі способами.

Наприклад: таблетки можна одержувати змішуванням активного інгредієнта зі звичайними допоміжними речовинами і/або розріджувачами і подальшим пресуванням суміші у звичайній таб-

летувальній машині. Приклади допоміжних речовин або розріджувачів включають в себе: кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, камеді і т.п. Можна використовувати будь-які інші допоміжні речовини або домішки, що звичайно застосовуються для таких цілей, такі як барвники, коригенти, консерванти і т.д., за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можна одержувати шляхом розчинення активного інгредієнта і можливих домішок у частині розчинника для ін'єкції, переважно у стерильній воді, доводячи розчин до необхідного об'єму, стерилізації розчину і заповнення ним придатних ампул або флаконів. Можна додавати будь-які придатні домішки, що звичайно застосовуються у даній галузі, такі як агенти для надання розчину тонічності, консерванти, антиоксиданти і т.д.

Типові приклади рецептур препаратів за винаходом наступні:

1) Таблетки, що містять 5,0мг сполуки за винаходом, у перерахунку на вільну основу:

сполука 1	5,0мг
лактоза	60мг
кукурудзяний крохмаль	30мг
гідроксипропілцелюлоза	2,4мг
мікрокристалічна целюлоза	19,2мг
кроскармелоза натрію типу А	2,4мг

стеарат магнію 0,84мг.
2) Таблетки, що містять 0,5мг сполуки за винаходом, у перерахунку на вільну основу:

сполука 1	0,5мг
лактоза	46,9мг
кукурудзяний крохмаль	23,5мг
повідон	1,8мг
мікрокристалічна целюлоза	14,4мг
кроскармелоза натрію типу А	1,8мг
стеарат магнію	0,63мг

3) Сироп, що містить на мілілітр:

сполука 1	25мг
сорбіт	500мг
гідроксипропілцелюлоза	15мг
гліцерин	50мг
метилпарабен	1мг
пропілпарабен	0,1мг
етанол	0,005 мл
ароматизатор	0,05мг
натрієва сіль сахарину	0,5мг
вода	до 1мл.

4) Розчин для ін'єкції, що містить на мілілітр:

сполука 1	0,5мг
сорбіт	5,1мг
оцтова кислота	0,05мг
натрієва сіль сахарину	0,5мг
вода	до 1мл.