



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87142

(13) C2

(51) МПК

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

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

(54) 4-ГІДРОКСИ-4-МЕТИЛПІПЕРИДИН-1-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ (4-МЕТОКСИ-7-МОРФОЛІН-4-ІЛБЕНЗОТІАЗОЛ-2-ІЛ)-АМІД

1

2

(21) а200613530

(22) 17.05.2005

(24) 25.06.2009

(86) PCT/EP2005/005329, 17.05.2005

(31) 04102262.5

(32) 24.05.2004

(33) EP

(46) 25.06.2009, Бюл.№ 12, 2009 р.

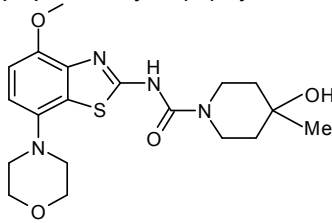
(72) ФЛОР АЛЕКСАНДЕР, СН, МОРО ЖАН-ЛЮК,
FR, ПОЛІ СОНЯ МАРІЯ, СН, РІМЕР КЛАУС, DE,
СТЮАРД ЛЮСІНДА, СН

(73) Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, СН

(56) WO 01/97786 A2

WO 03/049741 A1

(57) 1. Сполука формули



що є 4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-карбонОВОЇ
кислоти (4-метокси-7-морфолін-4-ілбензотіазол-2-
іл)-амідом, і її фармацевтично прийнятні кислотнo-
адитивні солі.

2. Медикамент, що містить сполуку за п.1 і фарма-
цевтично прийнятні наповнювачі.

3. Медикамент за п.2 для лікування або попере-
дження захворювань, які пов'язані з аденозинови-
ми рецепторами.

4. Медикамент за п.3 для лікування або попере-
дження захворювань, які пов'язані з аденозиновим
рецептором A_{2A}.

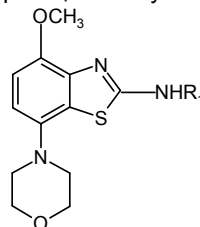
5. Медикамент за п.4 для лікування або попере-
дження хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсо-
на, хвороби Гентингтона, нейропротективної дії,
шизофренії, тривожності, болю, порушень дихаль-
ної функції, депресії, ADHD (гіперактивність, пов'я-
зана з дефіцитом уваги), залежності від амфета-
мінів, кокаїну, опіоїдів, етилового спирту, нікотину,
канабіноїдів або для лік

ування астми, алергічних реакцій, гіпоксії, ішемії,
епілептичного нападу, зловживання алкоголем або
наркотиками, або для використання як м'язових
релаксантів, нейролептиків, антиепілептиків, анти-
конвульсантів і кардіопротекторних агентів.

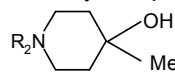
6. Медикамент за п.5 для лікування або попере-
дження хвороби Паркінсона, ADHD (гіперактив-
ність, пов'язана з дефіцитом уваги), депресивних
розладів і наркоманії.

7. Спосіб для отримання сполуки формули I за п.1,
при якому проводять

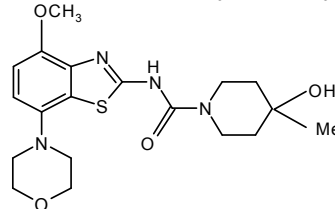
реакцію сполуки формули



зі сполукою формули



з отриманням сполуки формули



де R₁ являє собою H або COL, причому L є відхід-
ною групою, такою як галоген, -O-феніл, -O-
нітрофеніл або -O-нижчий алкіл,

R₂ являє собою H або COCl,

і, необов'язково, перетворення отриманих сполук у
фармацевтично прийнятні кислотнo-адитивні солі.

8. Сполука за п.1, що отримана способом за п.7
або рівноцінним способом.

(13) C2

(11) 87142

(19) UA

9. Застосування сполуки за п.1 для лікування або попередження захворювань, які пов'язані з аденозиновим рецептором A_{2A} .

10. Застосування сполуки за п.1 для виготовлення відповідних медикаментів для лікування або попередження хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хвороби Гентингтона, нейропротективної дії, шизофренії, тривожності, болю, порушень дихальної функції, депресії, ADHD (гіперактивність, пов'язана з дефіцитом уваги), залежності від амфетамінів, кокаїну, опіоїдів, етилового спирту, нікотину, канабіноїдів або для лікування астми, алергічних реакцій, гіпоксії, ішемії, епілептичного нападу, зловживання алкоголем або наркотиками, або для використання як м'язових релаксантів, нейролеп-

тиків, антиепілептиків, антиконвульсантів і кардіопротекторних агентів.

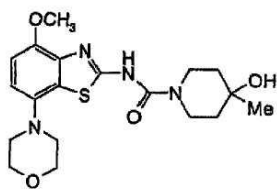
11. Застосування за п.10 для виготовлення відповідних медикаментів для лікування хвороби Паркінсона.

12. Застосування за п.10 для виготовлення відповідних медикаментів для лікування ADHD (гіперактивність, пов'язана з дефіцитом уваги).

13. Застосування за п.10 для виготовлення відповідних медикаментів для лікування депресії.

14. Застосування за п.10 для виготовлення відповідних медикаментів для лікування залежності від амфетамінів, кокаїну, опіоїдів, етилового спирту, нікотину і канабіноїдів.

Даний винахід має відношення до 4-гідрокси-4-метил-піперидин-1-карбонової кислоти (4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-аміду, який являє собою сполуку формули



I

і її фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі.

Було з'ясовано, що сполука формули I є високо спорідненим, високо селективним антагоністом аденозинового рецептору A_{2A} , що проявляє сильний і пролонгований антагонізм при пероральному введенні *in vivo* по відношенню до стану, що спричинений агоністом рецептору A_{2A} .

Дана сполука в основному включена в заявку [WO 01/097786].

Аденозин модулює широкий ряд фізіологічних функцій за допомогою взаємодії зі специфічними рецепторами на поверхні клітини. Можливість того, що аденозинові рецептори виступають в якості мішеней для лікарських засобів, вперше була розглянута в 1982р. Аденозин відносять як за структурою, так і метаболізмом до біоактивних нуклеотидів трифосфату аденозину (ATP), дифосфату аденозину (ADP), монофосфату аденозину (AMP) і циклічного монофосфату аденозину (сAMP); до біохімічного агенту S-аденозил-L-метіону (SAM), що метилює; і за структурою відносять до коензимів NAD (нікотинамідаденіндинуклеотид), FAD (флавінаденіндинуклеотид) і коензиму A, а також до РНК. Аденозин разом з даними зв'язаними сполуками є важливим у регуляції багатьох аспектів клітинного метаболізму та в модуляції різних видів активності центральної нервової системи.

Аденозинові рецептори були класифіковані як A_1 , A_{2A} , A_{2B} і A_3 рецептори, що належать до родини рецепторів, зв'язаних з G-білком. Активація аденозинових рецепторів аденозином ініціює механізми передачі сигналу. Дані механізми залежать від G білка, зв'язаного з рецептором. Кожен з підтипів аденозинового рецептору є типовим для аденілат-

циклазної ефекторної системи, яка використовує сAMP як вторинний месенджер. Рецептори A_1 і A_3 , зв'язані з білками G_i , інгібують аденілат-циклазу, що приводить до зниження клітинних рівнів сAMP, в той час, як рецептори A_{2A} і A_2 зв'язуються з білками G_s і активують аденілат-циклазу, що приводить до підвищення клітинних рівнів сAMP. Відомо, що система рецептору A_1 активує фосфоліпазу C і модулює як калієві, так і кальцієві іонні канали. Підтип A_3 , крім своєї асоціації з аденілат-циклазою, також симулює фосфоліпазу C і активує кальцієві іонні канали.

Рецептор A_1 (амінокислоти 326-328) був клонований з різних видів (представник родини собачих, людини, щур, собака, курка, корова, морська свинка) з 90-95% ідентифікацією послідовності у цих видів ссавців. Рецептор A_{2A} (амінокислоти 409-412) був клонований з представника родини собачих, щура, людини, морської свинки і миші. Рецептор A_{2B} (амінокислоти 332) був клонований з людини і миші і демонструє 45% гомології з рецепторами A_1 і A_{2A} людини. Рецептор A_3 (амінокислоти 317-320) був клонований з людини, щура, собаки, кроля і вівці.

Припускають, що підтипи рецепторів A_1 і A_2 грають взаємодоповнюючі ролі у аденозиновій регуляції постачання енергії. Аденозин, що є продуктом метаболізму АТФ, дифундує з клітини і діє локально для активації аденозинових рецепторів для того, щоб знизити потребу у кисні (A_1) або підвищити надходження кисню (A_{2A}), і, таким чином, відновлює баланс постачання енергії: потребу в межах тканини. Дії обох підтипів направлені на збільшення кількості доступного до тканини кисню і захист клітини від порушень, спричинених короткочасним дисбалансом кисню. Однією з важливих функцій ендogenous аденозину є попередження порушень при таких пошкодженнях, як гіпоксія, ішемія, гіпотонія і епілептичний напад.

Крім того, відомо, що зв'язування агоніста аденозинового рецептору з тучними клітинами, що експресують A_3 рецептор щура, приводить до підвищення концентрацій інозитол трифосфату і внутрішньоклітинного кальцію, що підсилює індуковану антигеном секрецію медіаторів запалення. Таким чином, рецептор A_3 відіграє роль в опосе-

редкуванні нападів астми та інших алергічних реакцій.

Аденозин являє собою нейромедіатор, що здатний модулювати багато аспектів психологічної функції мозку. Ендогенний аденозин, центральна ланка між енергетичним метаболізмом і нейрональною активністю, змінюється згідно з формою поведінки і (пато)фізіологічними умовами. За умов підвищеної потреби і зниженої доступності енергії (наприклад, при гіпоксії, гіпоглікемії та/або надмірній нервовій активності), аденозин забезпечує сильний захисний зворотній механізм. Взаємодія з аденозиновими рецепторами представляє перспективу мішень для терапевтичного втручання при деяких неврологічних і психіатричних захворюваннях, таких як епілепсія, порушення сну, руху (хвороби Паркінсона або Гентингтона), хвороба Альцгеймера, депресія, шизофренія або згубні звички. Підвищення вивільнення нейромедіатору спостерігається після таких пошкоджень, як гіпоксія, ішемія і епілептичні напади. Дані нейромедіатори зрештою є відповідальними за нервову дегенерацію і відмирання нервової системи, що спричиняють пошкодження мозку або смерть індивідууму. Агоністи аденозину A_1 відтворюють центральні інгібіторні ефекти аденозину і можуть, таким чином, використовуватись як нейропротекторні агенти. Аденозин був запропонований як ендогенний протиконвульсивний агент, що інгібує вивільнення глутамату зі збуджуючих нейронів і інгібує нейрональне запалення. Таким чином, агоністи аденозину можуть застосовуватись як анти-епілептичні агенти. Більш того, доведено, що антагоністи є ефективними в якості підсилюючих агентів у процесі пізнання. Селективні антагоністи A_{2A} мають терапевтичну здатність лікувати різні форми деменції, наприклад, хворобу Альцгеймера і нейродегенеративні захворювання, наприклад, параліч. Антагоністи аденозинового рецептору A_{2A} модулюють активність стріарних ГАМК-ергічних нейронів і регулюють повільні і добре координовані рухи, таким чином ці антагоністи пропонують потенційну терапію симптомів паркінсонізму. Аденозин також бере участь у певній кількості фізіологічних процесів, що пов'язані із заспокоєнням, гіпнозом, шизофренією, тривожністю, болем, диханням, депресією і наркоманією (залежністю від амфетаміну, кокаїну, опіоїдів, етанолу, нікотину, канабіноїдів). Таким чином, дія лікарських засобів на рецептори аденозину має терапевтичну активність в якості седативних засобів, м'язових релаксантів, нейролептиків, анксиолітиків, анальгетиків, стимуляторів дихання, антидепресантів і для лікування станів при наркотичній залежності. Також вони можуть використовуватись у лікуванні ADHD (гіперактивність, пов'язана з дефіцитом уваги).

Аденозин відіграє важливу роль у серцево-судинній системі в якості кардіопротекторного агента. Рівні ендогенного аденозину підвищуються у відповідь на ішемію та гіпоксію і захищають серцеву тканину протягом і після травми (попередня адаптація). Дія на рецептор A_1 агоністи аденозину A_1 можуть захищати від пошкодження, спричиненого міокардальною ішемією і реперфузією.

Модулюючий вплив рецепторів A_{2A} на адренергічну функцію може мати наслідки для різних порушень, таких як захворювання коронарної артерії та серцева недостатність. Антагоністи A_{2A} можуть бути терапевтично вигідними у ситуаціях, де необхідна посилена антиадренергічна відповідь, наприклад протягом гострої міокардальної ішемії. Селективні антагоністи A_{2A} рецепторів можуть також підсилювати ефективність аденозину наприкінці суправентрикулярної аритмії.

Аденозин модулює багато аспектів ниркової функції, включаючи вивільнення реніну, швидкість клубочкової фільтрації і нирковий кровотік. Сполуки, що протидіють нирковим порушенням, спричиненим аденозином, можуть бути використані в якості ниркових захисних агентів. Більш того, антагоністи аденозину A_3 та/або A_{2B} можуть використовуватись для лікування астми та інших алергічних реакцій, а також для лікування цукрового діабету та ожиріння.

Значна кількість документів описують рівень техніки щодо аденозинових рецепторів, наприклад, наступні публікації:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Об'єктами даного винаходу є сполука формули I по суті, використання даної сполуки та її фармацевтично прийнятих солей для виготовлення медикаментів для лікування захворювань, пов'язаних з аденозиновим рецептором A_{2A} , її виготовлення, медикаменти, основані на сполуці згідно винаходу та її виготовлення, а також використання сполуки формули I у контролі або попередженні хвороб, що основані на модуляції аденозинової системи, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Гентингтона, нейропротективна дія, шизофренія, тривожність, біль, порушення дихальної функції, депресія, наркоманія, а саме, амфетамінова, кокаїнова, опіоїдна, алкогольна, нікотинова, канабіноїдна, або проти астми, алергічних реакцій, гіпоксії, ішемії, нападу і зловживання алкоголем або наркотиками. Більш того, сполуки за даним винаходом можуть використовуватись як седативні засоби, м'язові релаксанти, нейролептики, антиепілептики, антиконвульсанти і кардіопротекторні агенти для таких порушень, як захворювання коронарної артерії та серцева недостатність. Більш переважними показаннями згідно даного винаходу є ті, що основані на антагоністичній активності рецептора A_{2A} і які включають порушення центральної нервової системи, наприклад лікування або попередження хвороби Альцгеймера, депресивних розладів, наркоманії,

нейропротективної дії і хвороби Паркінсона, а також ADHD.

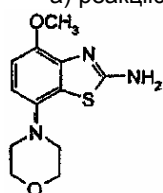
Як тут зазначено, термін "нижчий алкіл" означає насичену нерозгалужену або розгалужену алкільну групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад метил, етил, пропіл, ізопропіл, n-бутил, i-бутил, 2-бутил, t-бутил і подібне. Переважно, нижчі алкільні групи - це групи з 1-4 атомами вуглецю.

Термін "галоген" означає хлор, йод, фтор і бром.

Термін "фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі" охоплює солі неорганічних і органічних кислот, таких як соляна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, оцтова кислота, бурштинова кислота, винна кислота, метансульфонова кислота, p-толуолсульфонова кислота і подібне.

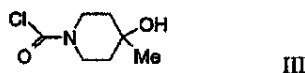
Дана сполука формули I та її фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані способами, що відомі у техніці, наприклад, способами, що описані нижче, де спосіб включає:

a) реакцію сполуки формули



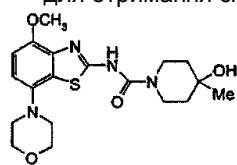
II

зі сполукою формули



III

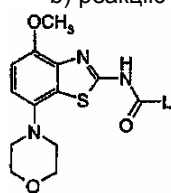
для отримання сполуки формули



I

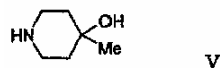
або

b) реакцію сполуки формули



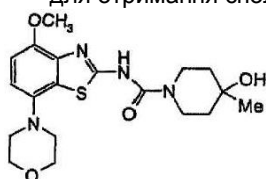
IV

зі сполукою формули



V

для отримання сполуки формули



I

де L являє собою відхідну групу, таку як галоген, -O-феніл, -O-нітрофеніл або -O-нижчий алкіл, і,

якщо необхідно, перетворення отриманих сполук у фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі.

Сполуки формули I можуть бути отримані згідно варіантів процесу a) або b).

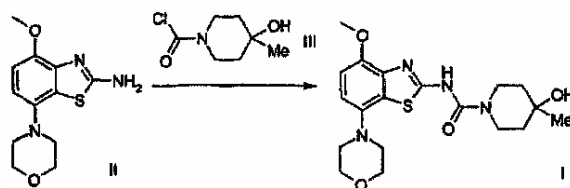
Більш того, у прикладах 1-7 і у наступних схемах 1, 2 і 3 отримання сполуки формули I описано більш детально.

Вихідними матеріалами є відомі сполуки або вони можуть бути отримані згідно способів, відомих із рівня техніки.

Отримання сполук формули I

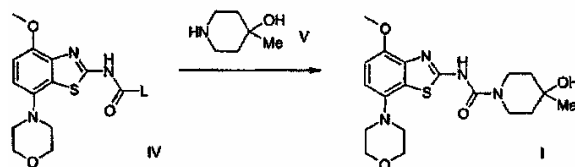
Одним способом отримання сполуки формули (I) згідно наступної схеми 1, є наступний: до розчину проміжної речовини 7-(морфолін-4-іл)-4-метокси-бензотіазол-2-іламін (II), яка може бути отримана згідно схеми 3, у дихлорметані, послідовно додають основу, наприклад піридин або діізопропіл-етиламін і сполуку формули (III), отриманий розчин перемішують приблизно протягом 45 хвилин при температурі зовнішнього середовища. Додають насичений водний гідрокарбонат натрію, органічну фазу відділяють і висушують.

Схема 1



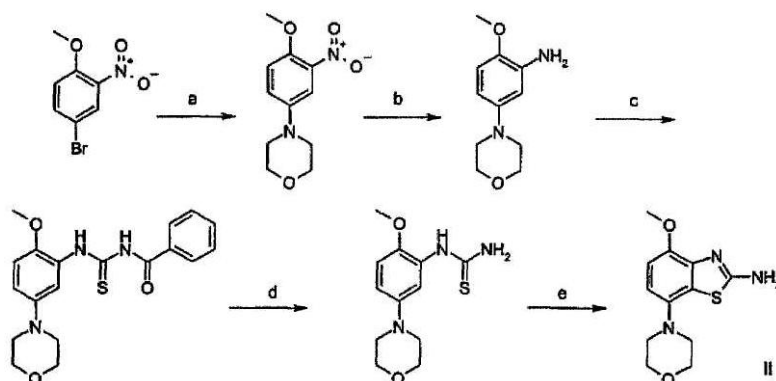
Інший спосіб отримання сполуки формули (I) є наступний: до розчину сполуки формули (IV), яка може бути отриманий згідно способів, що добре відомі з рівня техніки, і яка описана у [WO 01/97786], в інертному розчиннику, наприклад у дихлорметані, послідовно додають основу, наприклад, піридин або діізопропілетиламін і сполуку формули (V), отриманий розчин перемішують приблизно протягом 45 хвилин при 45°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища додають насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, органічну фазу відділяють і висушують.

Схема 2



де L являє собою відхідну групу, таку як галоген, -O-феніл, -O-нітрофеніл або -O-нижчий алкіл.

Схема 3



а являє собою морфолін, $\text{Pd}(\text{Ac})_2$, 2-біфеніл-дициклогексил фосфін, K_3PO_4 , DME (диметоксіетан);

б являє собою H_2 , Pd на вуглецю, метанол;

с являє собою бензоїл ізотіоціанат, ацетон;

д являє собою метанольний метанолат натрію;

е являє собою бром у трихлорметані;

Ізоляція і очищення сполук

Ізоляція і очищення сполуки і проміжних речовин, що описані тут, можуть бути здійснені, якщо бажано, за будь-якою необхідною процедурою розділення і очищення, такою як, наприклад, фільтрація, екстракція, кристалізація, колонкова хроматографія, тонкошарова хроматографія, товстошарова хроматографія, хроматографія під низьким або високим тиском або комбінацією даних процедур. Специфічні ілюстрації відповідних процедур розділення та ізоляції можуть бути отримані з посиланням на виготовлення і приклади, викладені нижче. Проте, звичайно, також може застосовуватись інший еквівалент процедур розділення і очищення.

Солі сполук формули I

Перетворення на відповідну кислотно-адитивну сіль завершується обробкою щонайменше стехіометричною кількістю відповідної кислоти, такої як соляна кислота, бромоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і подібне, та органічними кислотами, такими як оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавелева кислота, яблучна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, р-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота і подібне. Типово вільна основа розчиняється в інертному органічному розчиннику, такому як діетиловий ефір, етилацетат, хлороформ, етанол або метанол і у подібному, а кислота додана у подібний розчинник. Температуру підтримують між 0°C і 50°C . Отримана сіль спонтанно випадає в осад або цю сіль можна видалити з розчину менш полярним розчинником.

Кислотно-адитивні солі основних сполук формули I можуть перетворюватись у відповідні вільні основи за допомогою обробки щонайменше стехіометричним еквівалентом відповідної основи, такої як гідроксид натрію або калію, карбонат калію, бікарбонат натрію, аміак і подібне.

Сполука формули I та її фармацевтично придатні адитивні солі володіють цінними фармакологічними властивостями. Головним чином, було з'ясовано, що сполука за даним винаходом являє собою ліганд аденозинового рецептору і має високу спорідненість до аденозинового рецептору $\text{A}_{2\text{A}}$.

Сполуки досліджувались згідно з тестами, що представлені нижче.

Спорідненість 4-гідрокси-4-метил-піперидин-1-карбоксильної кислоти (4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-аміду до рецептору $\text{A}_{2\text{A}}$ оцінювалась на рецепторах $\text{A}_{2\text{A}}$ людини, рекомбінантно експресованих у клітинах яєчника китайського хомяка (CHO), застосовуючи системи експресії вірусу лісу Семліки. Клітини зібрали, двічі відмили центрифугуванням, гомогенізували і знову відмили центрифугуванням. Осад після центрифугування суспендували у трис-буфері (50 mM), що містить 120mM NaCl, 5mM CaCl_2 і 10mM MgCl_2 (pH 7,4) (буфер A). ^3H SCH-58261 (Dionisotti et al., 1997, Br J Pharmacol 121, 353; 1nM) аналіз зв'язування проводився у 96-лункових планшетах у присутності приблизно 2,5мкг мембранного білку, 0,5мг мікрокульок Ysi-полі-L-лізіну для проведення SPA-аналізу і 0,1 одиниці деамінази аденозину в кінцевому об'ємі буферу 200мкл. За допомогою застосування представника групи аміна ксантина (ХАС; 2мкМ) були виявлені неспецифічні компоненти, що зв'язують. Сполуки досліджувались при 10 концентраціях від 10мкМ до 0,3нМ. Усі аналізи проводились в двох паралелях і повторювались щонайменше двічі. Планшети аналізу інкубувались протягом 1 години при кімнатній температурі до центрифугування, і потім зв'язаний ліганд досліджувався, застосовуючи сцинтиляторний лічильник Packard Tricount. Значення IC_{50} були розраховані, використовуючи відповідну програму нелінійної кривої, і значення K_i були розраховані, використовуючи рівняння Ченга-Прюссоса.

Результати тесту

Було з'ясовано, що 4-гідрокси-4-метил-піперидин-1-карбоксильної кислоти (4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-амід є високо спорідненим, сильним і селективним антагоністом рекомбінантних рецепторів аденозину A_{2A} людини. Він має спорідненість (pK_i) 8,3 для A_{2A} рецептора людини зі значенням селективності вище на два порядки для рецептору A_{2A} порівняно з рецепторами A_1 , A_{2B} і A_3 . Подальші дослідження визначили селективність 4-гідрокси-4-метил-піперидин-1-карбоксильної кислоти (4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-аміду по відношенню до численних нейротрансмедіаторних транспортерів, іонних каналів і мішеней ферментів. 4-Гідрокси-4-метил-піперидин-1-карбоксильної кислоти (4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-амід проявляє більш ніж у 1000 разів вищу селективність для рецептору A_{2A} , ніж для інших мішеней, що були проаналізовані.

Активність *in vitro* була встановлена вивченням здатності сполуки протидіяти NECA-стимульованому (неспецифічний агоніст аденозинового рецептору) потоку Ca^{2+} у клітинах CHO, що експресують рецептори A_{2A} людини, зв'язані з G білком $G_{\alpha 16}$. 4-гідрокси-4-метил-піперидин-1-карбоксильної кислоти (4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-амід інгібував Агдопосередковані реакції при pIC_{50} 8,83 (коефіцієнт Хілла 0,6). 4-гідрокси-4-метил-піперидин-1-карбоксильної кислоти (4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-амід протидіяв NECA-стимульованому потоку Ca^{2+} у клітинах CHO, що експресують рецептори A_1 людини, зв'язані з G протеїном $G_{\alpha 16}$ при pIC_{50} 5,22 (коефіцієнт Хілла 0,7). Таким чином, у даному функціональному аналізі, 4-гідрокси-4-метил-піперидин-1-карбоксильної кислоти (4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-амід проявляє селективність більш ніж у 4000 разів вищу для A_{2A} рецептору людини, ніж для A_1 рецептору людини.

Було з'ясовано, що *in vivo* 4-гідрокси-4-метил-піперидин-1-карбоксильної кислоти (4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-амід є сильним антагоністом пролонгованої дії, активним при пероральному введенні. Він протидіє зниженій локомоції, індукованій у щурів з підшкірними ін'єкціями 0,01 мг/кг АРЕС (2-[(2-аміноетиламіно) карбонілетилфенілетиламіно]-5'-N-етилкарбоксамідоаденозин), агоніста аденозинового рецептора A_{2A} - Доза цієї сполуки для перорального введення, розрахована для інгібування 50% АРЕС-індукованої зниженої локомоції, складала 0,5 мг/кг. Концентрація сполуки в плазмі, що становила 290 нг/мл, була необхідною для повної протидії даній АРЕС-індукованій зниженій локомоції. Такий антагонізм утримувався декілька годин і мав функціональний період напіврозпаду приблизно 8 годин у даній моделі.

Фармакокінетичні параметри оцінювались у щурів і собак. Після внутрішньовенного введення щурам період напіврозпаду сполуки складав 4 години, кліренс - 11 мл/хв/кг, об'єм розподілення 1,4 л/кг; пероральна біодоступність при введенні щурам 5 мг/кг складає 77%. Після внутрішньовенного введення собакам період напіврозпаду моле-

кули складає 2,2 години, кліренс - 8 мл/хв/кг, об'єм розподілення 1,2 л/кг; пероральна біодоступність при введенні 5 мг/кг складає 88%.

З'ясовано, що 4-гідрокси-4-метил-піперидин-1-карбоксильної кислоти (4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-амід є високо спорідненим, високо селективним антагоністом аденозинового рецептору A_{2A} , що проявляє сильний і пролонгований антагонізм при пероральному введенні *in vivo* по відношенню до реакції, яка спричинена агоністом рецептору A_{2A} .

Сполука формули I і фармацевтично прийнятні солі сполуки формули I можуть застосовуватися як медикаменти, наприклад, у формі фармацевтичних препаратів. Фармацевтичні препарати можуть бути введені перорально, наприклад, у формі таблеток, покритих таблеток, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Проте, введення може здійснюватися також ректально, наприклад, у формі супозиторіїв, а також парентально, наприклад, у формі розчинів для ін'єкцій.

Сполуки формули I можуть бути оброблені фармацевтично інертними, неорганічними або органічними носіями для виготовлення фармацевтичних препаратів. Лактоза, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринові кислоти або їх солі і подібне можуть використовуватись, наприклад, як носії для таблеток, покритих таблеток, драже, твердих желатинових капсул. Відповідними носіями для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, воски, жири, напівтверді і рідкі поліолі і подібне. Проте, у випадку м'яких желатинових капсул в залежності від природи активної речовини звичайно немає потреби в будь-якому носії. Відповідними носіями для виготовлення розчинів і сиропів є, наприклад, вода, поліолі, гліцерин, рослинна олія і подібне. Відповідними носіями для супозиторіїв є, наприклад, природні і гідрогенізовані олії, воски, жири, напіврідкі і рідкі поліолі і подібне.

Крім того, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солубілізатори, стабілізатори, зволожуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для зміни осмотичного тиску, буфери, агенти, що маскують смак та запах, або антиоксиданти. Також вони можуть містити ще інші терапевтично корисні речовини.

Медикаменти, що містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятні солі і терапевтично інертні носії, також є об'єктом даного винаходу, як і спосіб їх виготовлення, що включає введення однієї або декількох сполук формули I і/або фармацевтично прийнятих кислотно-адитивних солей і, якщо необхідно, однієї або декількох терапевтичних активних речовин до галенового препарату з одним або декількома терапевтично інертними носіями.

Згідно винаходу сполука формули I, а також її фармацевтично прийнятні солі корисні для лікування або попередження хвороб, що у своїй основі мають активність антагоністу аденозинового рецептору A_{2A} , таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Гентингтона, нейропротекти-

вна дія, шизофренія, тривожність, біль, порушення дихальної функції, депресія, ADHD (гіперактивність, пов'язана з дефіцитом уваги), наркотична залежності від амфетамінів, кокаїну, опіоїдів, етилового спирту, нікотину, канабіноїдів, або для лікування астми, алергічних реакцій, гіпоксії, ішемії, епілептичного нападу і зловживання алкоголем або наркотиками, або для використання в якості м'язових релаксантів, нейролептиків, антиепілептиків, антиконвульсантів і кардіопротекторних агентів.

Більш переважними показаннями згідно даного винаходу є ті, що включають порушення центральної нервової системи, наприклад, лікування або попередження хвороби Паркінсона, ADHD, депресивних порушень і наркоманії.

Дозування може варіювати у широких межах і буде, звичайно, підібрано згідно індивідуальної необхідності у кожному окремому випадку. У випадку перорального введення дозування для дорослих може варіювати приблизно від приблизно 0,01мг до приблизно 1000мг на день сполуки загальної формули I або відповідної кількості її фармацевтично прийнятної солі. Щоденне дозування може бути введено у формі однієї дози або поділених доз, і, до того ж, може бути перевищена зазначена верхня межа, якщо це було показано.

Наступні виготовлення і приклади ілюструють винахід, але не направлені на обмеження його обсягу.

Приклад 1

4-Гідрокси-4-метил-піперидин-1-карбоксильної кислоти (4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-амід (I)

До розчину (4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-карбамінової кислоти фенільного ефіру (3,2г, 8,3ммоль) і N-етил-діізопропіламіну (4,4мл, 25ммоль) у трихлорметані (50мл) додають розчин 4-гідрокси-4-метил-піперидину у трихлорметані (3мл) і тетрагідрофурані (3мл) і отриману суміш дефлегмують протягом 1 години. Потім реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища і екстрагують насиченим водним карбонатом натрію (15 мл) і водою (2 по 5мл). Залишок висушують сульфатом магнію, і за допомогою випарювання розчинника і перекристалізації з етанолу отримують зазначену сполуку у вигляді білих кристалів (вихід 78%), т.пл. 236°C. MS (мас-спектрометрія): m/e=407(M+H⁺).

Приклад 2

(4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл)-карбамінової кислоти фенільний ефір (VI)

Суспензію 4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іламіну (26,5г, 100ммоль) у дихлорметані (56мл) і піридині (56мл, 700ммоль) додають до фенілхлорформіату (15,7мл, 125ммоль) при 0-5°C і реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища. Після 1 години додають воду (7,2мл, 400ммоль) і реакційну суміш нагрівають протягом 1 години до 45°C. Потім додають етилацетат (250мл) і 2M HCL (125мл) і відділяють органічну фазу. Після видалення розчинника і перекристалізації з трет-

бутилметилового ефіру і наприкінці з етанолу була отримана зазначена сполука у вигляді білої твердої речовини (80% виходу), т.пл. 166-168°C. MS: m/e=386(M+H⁺).

Приклад 3

4-метокси-7-морфолін-4-іл-бензотіазол-2-іл-амін(II)

(2-Метокси-5-морфолін-4-іл-феніл)-тіосечовину (5,0г, 19ммоль) у хлороформі (130мл) обробляють бромом (960мкл) і суміш дефлегмують протягом 18 годин. Після видалення летких компонентів під вакуумом, продукт рекристалізують з THF (тетрагідрофуран) (2,8г, 57%). MS: m/e=266 (M⁺).

Приклад 4

(2-метокси-5-морфолін-4-іл-феніл)-тіосечовина

1-бензоіл-3-(2-метокси-5-морфолін-4-іл-феніл)-тіосечовину (8,0г, 21ммоль), суспендований у метанолі (260 мл), обробляють 6мл метанолату натрію (5,4М у метанолі) і суміш перемішують до утворення білого осаду. Суміш концентрують під вакуумом, кристали відділяють фільтрацією і промивають метанолом і гексаном (5,0г, 86%). MS: m/e=268 (M⁺).

Приклад 5

1-бензоіл-3-(2-метокси-5-морфолін-4-іл-феніл)-тіосечовина

До розчину 2-метокси-5-морфолін-4-іл-феніламіну (4,6г, 22ммоль) в ацетоні (140мл) додають розчин бензоїлізотіоціанату (3,4мл, 25ммоль) в ацетоні (80мл) і реакційну суміш перемішують наступні 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Після видалення летких компонентів під вакуумом, продукт відділяють флеш-хроматографією (кремнезем, елюент - ацетат/н-гексан 1:4, потім 1:2) у вигляді жовтої твердої речовини (8,0г, 97%). MS: m/e=272 (M⁺).

Приклад 6

2-метокси-5-морфолін-4-іл-феніламін

4-(4-метокси-3-нітрофеніл)-морфолін (6г) гідрогенізують у дихлорметані (100мл) і метанолі (600мл), використовуючи паладій на вуглецю (10%, 600мг) протягом 12 годин. Каталізатор видаляють фільтрацією і розчин випаровують під вакуумом. Очищенням хроматографією (кремнезем, елюент - етилацетат/н-гексан 1:1) отримують продукт у вигляді брудно-білої твердої речовини (4,6г, 88%). MS: m/e=209 (M+H⁺).

Приклад 7

4-(4-метокси-3-нітро-феніл)-морфолін

4-бром-2-нітроанізол (8,5г, 36ммоль), морфолін (3,8мл, 44ммоль), фосфат калію (11г, 51ммоль), 2-біфеніл-дициклогексил фосфін (960мг, 2,7ммоль) і паладій (II) ацетат (411мг, 1,8ммоль) розчиняють у диметоксетані (80мл) і перемішують при 80°C протягом 96 годин. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом (50мл) і відфільтровують крізь дикаліт. Флеш-хроматографією на кремнеземі (елюент дихлорметан/метанол 99:1) отримують продукт у вигляді червоної твердої речовини (6,0г, 69%). MS: m/e= 238 (M⁺).

Приготування таблетки (волога грануляція)

Пункт	Інгредієнти	мг/таблетка			
		5мг	25мг	100мг	500мг
1	Сполука формули I	5	25	100	500
2	Безводна лактоза DTG	125	105	30	150
3	Sta-Rx 1500 (крохмаль)	6	6	6	30
4	Мікрокристалічна целюлоза	30	30	30	150
5	Стеарат магнію	1	1	1	1
	Загальна кількість	167	167	167	831

Методика виготовлення

- Змішати інгредієнти пунктів 1, 2, 3 і 4 і гранулювати з очищеною водою.
- Висушити гранули при 50°C.
- Пропустити гранули крізь помольне обладнання.
- Додати інгредієнт пункту 5 і змішувати протягом трьох хвилин; стиснути під відповідним тиском.

Приготування капсули

Пункт	Інгредієнти	мг/капсула			
		5мг	25мг	100мг	500мг
1	Сполука формули I	5	25	100	500
2	Водна лактоза	159	123	148	-
3	Кукурудзяний крохмаль	25	35	40	70
4	Тальк	10	15	10	25
5	Стеарат магнію	1	2	2	5
	Загальна кількість	200	200	300	600

Методика виготовлення

- Змішати інгредієнти пунктів 1, 2 і 3 у відповідному змішувачі протягом 30хвилин.
- Додати інгредієнти пунктів 4 і 5 і змішувати протягом 3 хвилин.
- Заповнити у відповідну капсулу.