

(21), (22) Заявка: 20040705600 , 28.11.2002  
(24) Дата начала действия патента: 15.01.2007  
(30) Приоритет: 11.12.2001 DE 101 60 661.3  
21.08.2002 DE 102 38 113.5

(46) Дата публикации: 15.01.2007 A61K  
31/454  
20070101AFI20070115RMUA  
A61K 31/4545  
20070101ALI20070115RMUA  
A61K 31/5377  
20070101ALI20070115RMUA  
A61K 45/00  
20070101CLI20070115RMUA  
A61P 3/10  
20070101ALI20070115RMUA  
A61P 9/00  
20070101CLI20070115RMUA  
A61P 9/06  
20070101ALI20070115RMUA  
A61P 9/10  
20070101ALI20070115RMUA  
A61P 9/12  
20070101ALI20070115RMUA  
A61P 11/00  
20070101CLI20070115RMUA  
A61P 11/06  
20070101ALI20070115RMUA  
A61P 13/00  
20070101CLI20070115RMUA  
A61P 13/10  
20070101ALI20070115RMUA  
A61P 15/00  
20070101CLI20070115RMUA  
A61P 15/10  
20070101ALI20070115RMUA  
A61P 17/00  
20070101CLI20070115RMUA  
A61P 25/00  
20070101CLI20070115RMUA  
A61P 25/04  
20070101ALI20070115RMUA  
A61P 25/28  
20070101ALI20070115RMUA  
A61P 29/00  
20070101CLI20070115RMUA  
A61P 29/02  
20070101ALI20070115RMUA  
A61P 35/00  
20070101CLI20070115RMUA  
A61P 43/00  
20070101CLI20070115RMUA  
C07D 213/85  
20070101ALI20070115RMUA  
C07D 417/12  
20070101ALI20070115RMUA  
C07D 417/14  
20070101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:

(72) Изобретатель:  
Розентрер Ульрих, DE,  
Кремер Томас, DE,  
Шимада Мицуюки, JP,  
Хюбш Вальтер, DE,  
Дидрихс Николь, DE,  
Кран Томас, DE,  
Хеннингер Керстин, DE,  
Шташ Йоханнес-Петер, DE,  
Вишнат Ральф, DE

(73) Патентовладелец:  
БАЙЕР ХЕЛСКЕР АГ, DE



(19) **UA** (11) **77 730** (13) **C2**

(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

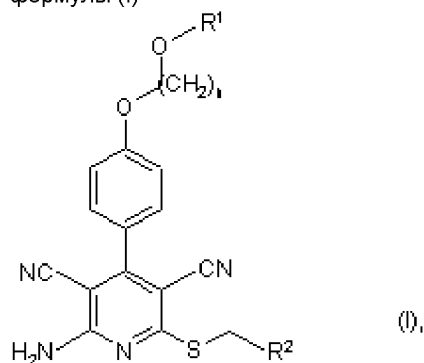
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

PCT/EP02/13432, 20021128

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ 2-ТИО-3,5-ДИЦИАНО-4-ФЕНИЛ-6-АМИНОПИРИДИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям формулы (I)



способу их получения, а также их применению в качестве селективных лигандов A1 рецепторов аденозина.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 1, 15.01.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA  
77730  
C2

UA  
77730  
C2



(19) **UA** (11) **77 730** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE  
OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20040705600 , 28.11.2002

(24) Effective date for property rights: 15.01.2007

(30) Priority: 11.12.2001 DE 101 60 661.3  
21.08.2002 DE 102 38 113.5

(46) Publication date: 15.01.2007 **A61K 31/454**

20070101AFI20070115RMUA

**A61K 31/4545**

20070101ALI20070115RMUA

**A61K 31/5377**

20070101ALI20070115RMUA

**A61K 45/00**

20070101CLI20070115RMUA

**A61P 3/10**

20070101ALI20070115RMUA

**A61P 9/00**

20070101CLI20070115RMUA

**A61P 9/06**

20070101ALI20070115RMUA

**A61P 9/10**

20070101ALI20070115RMUA

**A61P 9/12**

20070101ALI20070115RMUA

**A61P 11/00**

20070101CLI20070115RMUA

**A61P 11/06**

20070101ALI20070115RMUA

**A61P 13/00**

20070101CLI20070115RMUA

**A61P 13/10**

20070101ALI20070115RMUA

**A61P 15/00**

20070101CLI20070115RMUA

**A61P 15/10**

20070101ALI20070115RMUA

**A61P 17/00**

20070101CLI20070115RMUA

**A61P 25/00**

20070101CLI20070115RMUA

**A61P 25/04**

20070101ALI20070115RMUA

**A61P 25/28**

20070101ALI20070115RMUA

(72) Inventor:

Rosentreter Ulrich, DE,

Kramer Thomas, DE,

Shimada Mitsuyuki, JP,

Hubsch Walter, DE,

Diedrichs Nicole, DE,

Crahn Thomas, DE,

Henninger Kerstin, DE,

Shtach Johannes-Peter, DE,

Vishnat Ralf, DE

(73) Proprietor:

BAYER HEALTHCARE AG, DE

UA 77730 C2

UA 77730 C2

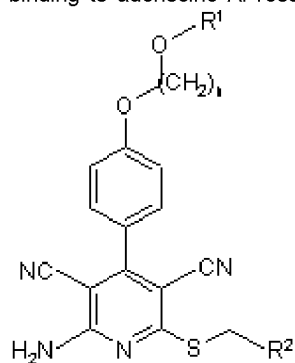
A61P 29/00  
20070101CLI20070115RMUA  
A61P 29/02  
20070101ALI20070115RMUA  
A61P 35/00  
20070101CLI20070115RMUA  
A61P 43/00  
20070101CLI20070115RMUA  
C07D 213/85  
20070101ALI20070115RMUA  
C07D 417/12  
20070101ALI20070115RMUA  
C07D 417/14  
20070101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:  
PCT/EP02/13432, 20021128

(54) SUBSTITUTED 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINES AND USE THEREOF

(57) Abstract:

The invention relates to compounds of formula (I), to a method for the production thereof, and to the use of the same as selective ligands binding to adenosine A1 receptors.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 1, 15.01.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 77730 C2

UA 77730 C2

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
20040705600 , 28.11.2002

(24) Дата набуття чинності: 15.01.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 11.12.2001 DE 101 60 661.3  
21.08.2002 DE 102 38 113.5

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.01.2007A61K

31/454

20070101AFI20070115RMUA

A61K 31/4545

20070101ALI20070115RMUA

A61K 31/5377

20070101ALI20070115RMUA

A61K 45/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 3/10

20070101ALI20070115RMUA

A61P 9/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 9/06

20070101ALI20070115RMUA

A61P 9/10

20070101ALI20070115RMUA

A61P 9/12

20070101ALI20070115RMUA

A61P 11/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 11/06

20070101ALI20070115RMUA

A61P 13/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 13/10

20070101ALI20070115RMUA

A61P 15/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 15/10

20070101ALI20070115RMUA

A61P 17/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 25/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 25/04

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/28

20070101ALI20070115RMUA

A61P 29/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 29/02

20070101ALI20070115RMUA

A61P 35/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA

C07D 213/85

20070101ALI20070115RMUA

C07D 417/12

20070101ALI20070115RMUA

C07D 417/14

U A 7 7 7 3 0 C 2

U A 7 7 7 3 0 C 2



(19) **UA** (11) **77 730** (13) **C2**  
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

20070101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки  
відповідно до договору РСТ:  
РСТ/EP02/13432, 20021128

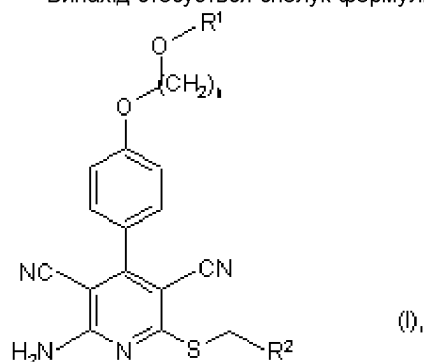
(72) Винахідник(и):  
Розентретер Ульріх , DE,  
Кремер Томас , DE,  
Шімада Міцуюкі , JP,  
Хюбш Вальтер , DE,  
Дідрікс Ніколь , DE,  
Кран Томас , DE,  
Хеннінгер Керстін , DE,  
Шташ Йоханнес-Петер , DE,  
Вішнат Ральф , DE

(73) Власник(и):  
БАСР ХЕЛСКЕР АГ, DE

(54) ЗАМІЩЕНІ 2-ТІО-3,5-ДИЦІАНО-4-ФЕНІЛ-6-АМІНОПІРИДИНИ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

(57) Реферат:  
Винахід стосується сполук формули (I)

способу їх одержання, а також їх застосування  
як селективних лігандів A1 рецепторів аденозину.



UA  
77730  
C2

UA  
77730  
C2

## Опис винаходу

Даний винахід стосується заміщених 2-тіо-3,5-диціано-4-феніл-6-амінопіридинів, способу їх одержання та їх застосування як лікарських засобів.

Аденозин, нуклеозид з аденіну та D-рібози, ендogenous фактор, який проявляє відновлювальну клітинну активність, зокрема за умов пошкодження клітин при обмеженому постачанні кисню та субстрату, наприклад, при ішемії в різних органах (наприклад, серці або мозку).

Аденозин утворюється внутрішньоклітинно при розпаді 5'-монофосфату аденозину (AMP) та S-аденозилгомоцистину як проміжного продукту, хоча він може також бути вивільнений з клітини, та внаслідок приєднання до специфічних рецепторів виконує роль гормональної речовини або медіатора.

За нормальних умов концентрація вільного аденозину в позаклітинному просторі є низькою. Хоча концентрація аденозину у вражених органах значно підвищується за умов ішемії та гіпоксії. Так, наприклад, відомо, що аденозин інгібує агрегацію тромбоцитів та підвищує кровопостачання серцевих судин. Крім того він впливає на частоту серцевих скорочень, на вироблення медіаторів та на диференціювання лімфоцитів.

Така активність аденозину націлена на підвищення вмісту кисню в певних органах або обмеження обміну речовин цих органів, щоб за умов ішемії або гіпоксії узгодити обмін речовин та кровопостачання певних органів.

Дія аденозину передається через специфічні рецептори. Відомими до цього часу рецепторами є рецептори підтипів A1, A2a, A2b та A3. Дія цих рецепторів аденозину внутрішньоклітинно передається через речовину cAMP. У випадку приєднання аденозину до A2a- або A2b-рецепторів активування аденілатциклази приводить до підвищення внутрішньоклітинної вмісту cAMP, в той час як приєднання аденозину до A1- або A3-рецепторів внаслідок інгібування аденілатциклази приводить до зменшення внутрішньоклітинного вмісту cAMP.

"Селективними лігандами рецепторів аденозину" згідно з винаходом є такі речовини, які вибірково приєднують до речовини до одного або кількох підтипів рецепторів аденозину та при цьому можуть наслідувати дію аденозину (агеністи аденозину) або блокувати цю дію (антагоністи аденозину).

"Селективними" в рамках даного винаходу є такі ліганди рецепторів аденозину, при яких, з одного боку, спостерігається значний вплив на один або кілька підтипів рецепторів аденозину, а з іншого боку, не спостерігається ніякий або значно зменшений вплив (фактор 10 або менше) на один або кілька підтипів рецепторів аденозину, причому щодо методів дослідження селективності посилаються на описані у розділі А. II. Методи дослідження.

Селективні ліганди рецепторів аденозину за селективністю їх рецепторів поділяють на різні класи, такі як, наприклад, ліганди, що селективно приєднують речовину до A1- або A2 рецепторів аденозину, в другому випадку також, наприклад, на такі, що селективно приєднують речовину до A2a- або A2b-рецепторів аденозину. Можливими є також ліганди рецепторів аденозину, які приєднують речовину до кількох підтипів рецепторів аденозину, так, наприклад, ліганди, які селективно приєднують речовину до A1- та A2-, але не до A3-рецепторів аденозину.

Вказану вище селективність рецептора можна визначити на основі дії речовини на лінії клітин, які після стабільної трансфекції відповідним кДНК експримують певні підтипи рецепторів [див. видання М. Е. Olah, Н. Ren, J. Ostrowski, К. А. Jacobson, G. L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis." in J. Biol. Chem. 267 (1992) стор.10764-10770, яке завдяки посиланню на нього в повному обсязі є частиною даного опису].

Дію речовин на такі лінії клітин можна визначити шляхом біохімічного вимірювання внутрішньоклітинної інформційної речовини cAMP [див. видання К. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B. V. Fredholm, M. J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" in Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 357 (1998) стор.1-9, яке завдяки посиланню на нього в повному обсязі є частиною даного опису].

У випадку A1-агоністів (приєднання переважно через G<sub>i</sub>-протеїнів) спостерігається зниження внутрішньоклітинного вмісту cAMP (переважно після безпосередньої попередньої стимуляції аденілатциклази форсколіном), а у випадку A1-антагоністів спостерігається підвищення внутрішньоклітинного вмісту cAMP (переважно після попередньої стимуляції аденозином або речовинами, схожими на аденозин, а також безпосередньої попередньої стимуляції аденілатциклази форсколіном). Відповідно A2a- та A2b-агоністи (приєднання переважно через G<sub>s</sub>-протеїни) приводять до підвищення, а A2a- та A2b-антагоністи до зниження вмісту cAMP клітин. У випадку A2-рецепторів безпосередня попередня стимуляція аденілатциклази форсколіном неефективна.

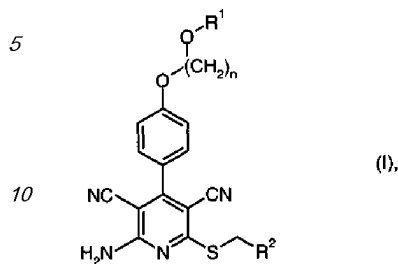
У випадку відомих з рівня техніки лігандів, які вважаються "аденозин-рецептор-специфічними", йдеться переважно про похідні на основі природного аденозину [S.-A. Poulsen und R. J. Quinn, "Adenosine receptors: new opportunities for future drugs" in Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998) стор.619-641]. Хоча ці відомі з рівня техніки ліганди аденозину мають принаймні один недолік: насправді вони не проявляють рецептор-специфічну дію, є менш активними у порівнянні з природним аденозином або після перорального застосування проявляють досить низьку активність. Тому їх переважно застосовують лише для експериментальних цілей.

Крім того з WO 00/125210 відомі 2-тіо-3,5-диціано-4-арил-6-амінопіридини, які за своєю структурою подібні до сполук згідно з винаходом. Описані там сполуки все-таки мають менш вигідні фармакокінетичні властивості, зокрема обмежену біодоступність після перорального прийому.

Задача даного винаходу полягає в тому, щоб виявити або одержати сполуки, які запобігають виникненню

недоліків згідно з рівнем техніки або мають покращену біодоступність.

Таким чином даний винахід стосується сполук формули (I)



в якій

n означає число 2, 3 або 4,

R<sup>1</sup> означає водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл

та

R<sup>2</sup> означає піридин або тіазоліл, який в свою чергу може бути заміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, галогеном, аміно, диметиламіно, ацетиламіно, гуанідино, піридиламіно, тієнілом, фурилом, імідазолілом, піридилілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперидинілом, піперазинілом, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілпіперазинілом, піролідінілом, оксазолілом, ізоксазолілом, піримідинілом, піразинілом, в разі необхідності, заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом тіазолілом або фенілом, в разі необхідності, до трьох разів заміщеним галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси,

та їх солей, гідратів, гідратів солей та сольватів.

Сполуки формули (I) залежно від способу заміщення можуть існувати в стереоізомерних формах, які ведуть себе як відображення та дзеркальне відображення (енантіомери) або які не ведуть себе як відображення та дзеркальне відображення (діастереомери). Винахід стосується як енантіомерів, так і діастереомерів, а також їх відповідних сумішей. Рацемічні форми, як і діастереомери, можуть бути відомим способом розділені на типові стереоізомерні компоненти. Так само даний винахід стосується також інших таутомерів сполук формули (I) та їх солей.

Солями сполук формули (I) можуть бути фізіологічно прийнятні солі речовин згідно з винаходом з мінеральними, карбоновими або сульфоновими солями. Особливу перевагу надають, наприклад, солям соляної, бромоводневої, сірчаної, фосфорної, метансульфонові, етансульфонові, толуолсульфонові, бензолсульфонові, нафталіндисульфонові, трифтороцтової, оцтової, пропіонової, молочної, винної, лимонної, фумарові, малеїнової або бензойної кислот.

Як солі можуть також бути застосовані солі звичайних основ, такі як, наприклад, солі лужних металів (наприклад, солі натрію або калію), солі лужноземельних металів (наприклад, солі кальцію або магнію) або солі амонію, похідні від аміаку або органічних амінів, таких як, наприклад, діетиламін, триетиламін, етилдіізопропіламін, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, дигідроабетиламін, 1-ефенамін або метилпіперидин.

Як гідрати або сольвати згідно з винаходом застосовують такі форми сполук формули (I), які в твердому або рідкому стані шляхом гідратації водою або координації молекулами розчинника утворюють молекулярну сполуку або комплекс. Прикладами гідратів є полуторні гідрати, моногідрати, дигідрати або тригідрати. Крім того можуть також бути використані гідрати або сольвати солей сполук згідно з винаходом.

Винахід охоплює також проліки сполук згідно з винаходом. Як проліки згідно з винаходом застосовують такі групи сполук формули (I), які самі можуть бути біологічно активними або неактивними та при відповідних фізіологічних умовах можуть бути перетворені на відповідну біологічно активну форму (наприклад, метаболічну або сольволітичну).

В рамках даного винаходу замісники, якщо не вказано нічого іншого, мають такі значення:

галоген загалом означає фтор, хлор, бром або йод. Перевагу надають фтору, хлору або бромові. Особливу перевагу надають фтору або хлору.

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл загалом означає нерозгалужений або розгалужений алкільний залишок, що містить 1-4 атоми вуглецю, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, в-бутил, ізобутил та трет.-бутил.

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси загалом означає нерозгалужений або розгалужений алкоксизалишок, що містить 1-4 атомів вуглецю, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, в-бутокси, ізобутокси та трет.-бутокси.

Перевагу надають сполукам формули (I),

в якій

n означає число 2,

R<sup>1</sup> означає водень, метил або етил

та

R<sup>2</sup> означає піридил або тіазоліл, який в свою чергу може бути заміщений метилом, етилом, фтором, хлором, аміно, диметиламіно, ацетиламіно, гуанідино, 2-піридиламіно, 4-піридиламіно, тієнілом, піридилілом, морфолінілом, піперидинілом, тіазолілом, в разі необхідності, заміщеним метилом, або фенілом, в разі необхідності, до трьох разів заміщеним хлором або метокси,

та їх солям, гідратам, гідратам солей та сольватам.

Особливу перевагу надають сполукам формули (I), в якій R<sup>1</sup> означає водень або метил.



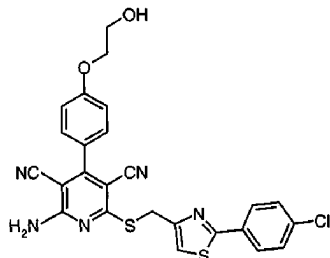
Особливу перевагу надають також сполукам формули (I), в якій  
п означає число 2,

R<sup>1</sup> означає водень або метил

та

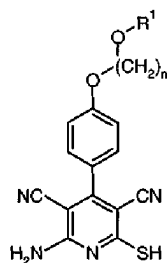
R<sup>2</sup> означає піридил або тiazоліл, який в свою чергу може бути заміщений метилом, хлором, аміно, диметиламіно, ацетиламіно, гуанідино, 2-піридиламіно, 4-піридиламіно, тієнілом, піридилом, морфолінілом, 2-метилtiazол-5-ілом, фенілом, 4-хлорфенілом або 3,4,5-триметоксифенілом, та їх солям, гідратам, гідратам солей та сольватам.

Найбільшу перевагу надають сполуці з прикладу 6, яка має таку структуру



та її солям, гідратам, гідратам солей та сольватам.

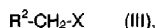
Об'єктом даного винаходу є також спосіб одержання сполук формули (I), який відрізняється тим, що сполуки формули (II)



(II),

в якій

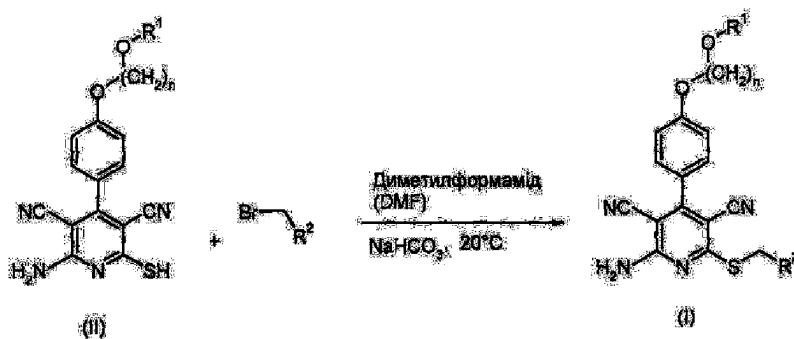
п та R<sup>1</sup> мають вказані вище значення, піддають взаємодії зі сполуками формули (III)



в якій

R<sup>2</sup> має вказані вище значення та X означає придатну відхідну групу, наприклад, та переважно галоген, зокрема хлор, бром або йод, або мезилат, тозилат, трифлат або 1-імідазоліл, в разі необхідності, в присутності основи.

Здійснення описаного вище способу демонструє така схема:



Придатними розчинниками для здійснення способу згідно з винаходом є всі органічні розчинники, які за умов здійснення реакції є інертними. Сюди належать спирти, такі як метанол, етанол та ізопропанол, кетони, такі як ацетон та метилетилкетон, ациклічні та циклічні етери, такі як діетиловий етер та тетрагідрофуран, естери, такі як етиловий естер оцтової кислоти або бутило вий естер оцтової кислоти, вуглеводні, такі як бензол, ксилол, толуол, гексан або циклогексан, хлоровані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлорбензол або дихлоретан, або інші розчинники, такі як диметилформамід, ацетонітрил, піридин або диметилсульфоксид (DMSO). Вода також є придатною як розчинник. Перевагу надають диметилформаміду. Крім того можливим є застосування сумішей названих вище розчинників.

Придатними основами є звичайні неорганічні або органічні основи. При цьому перевагу надають гідроксидам лужних металів, таким як, наприклад, гідроксид натрію або калію, або карбонатам лужних металів, таким як карбонат натрію або калію, або гідрокарбонатам лужних металів, таким як гідрокарбонат натрію або калію, або

алкоголятам лужних металів, таким як метанолат натрію або калію, етанолат натрію або калію або трет.-бутилат калію, або амідам, таким як амід натрію, біс-(триметилсиліл)амід літію або діізопропіламід літію, або металоорганічним сполукам, таким як бутиллітій або феніл літій, або 1,8-діазабіцикло-[5.4.0]-ундец-7-ену (DBU), або 1,5-діазабіцикло-[4.3.0]-нон-5-ену (DBN), або амінам, таким як триетиламін та піридин. Перевагу надають карбонатам та гідрокарбонатам лужних металів.

При цьому основа може бути застосована у кількості від 1 до 10моль, переважно від 1 до 5моль, зокрема від 1 до 4моль, на 1моль сполук формули (II).

Реакція відбувається загалом при температурі від -78°C до +140°C, переважно від -78°C до +40°C, зокрема при кімнатній температурі.

Взаємодія може відбуватися при нормальному, підвищеному або пониженому тиску (наприклад, від 0,5 до 5бар). Загалом працюють при нормальному тиску.

Сполуки формули (II) відомі спеціалістам або можуть бути одержані звичайними способами, описаними в літературних джерелах, наприклад, шляхом взаємодії відповідних бензальдегідів з ціанітоацетамідом. Зокрема можна посилатися на такі документи, які є частиною опису:

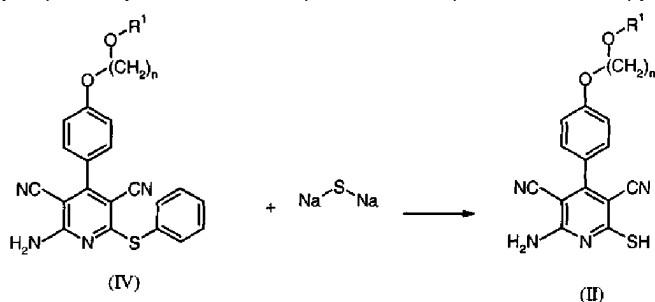
- Dyachenko et al., Russian Journal of Chemistry, том 33, №7, 1997, стор.1014-1017 та том 34, №4, 1998, стор.557-563;

- Dyachenko et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds, том 34, №2, 1998, стор.188-194;

- Qintela et al., European Journal of Medicinal Chemistry, том 33, 1998, стор.887-897;

- Kandeel et al., Zeitschrift für Naturforschung 42b, 107-111 (1987).

Так, сполуки формули (II) можуть, наприклад, бути одержані шляхом взаємодії сполук формули (IV) з сульфідом лужних металів. Цей спосіб одержання демонструє така схема:



Сульфідом лужних металів є переважно сульфід натрію в кількості від 1 до 10моль, переважно від 1 до 5моль, зокрема від 1 до 4моль, на 1моль сполук формули (IV).

Придатними розчинниками є всі органічні розчинники, які при реакційних умовах є інертними. Сюди належать, наприклад, N,N-диметилформамід, N-метилпіролідион, піридин та ацетонітрил. Перевагу надають N,N-диметилформаміду. Крім того можливим є застосування сумішей названих вище розчинників.

Реакцію здійснюють загалом при температурі від +20°C до +140°C, переважно від +20°C до +120°C, зокрема від +60°C до +100°C.

Взаємодія може відбуватися при нормальному, підвищеному або пониженому тиску (наприклад, від 0,5 до 5бар). Загалом працюють при нормальному тиску.

Сполуки формули (III) є комерційно доступними або відомими фахівцям, або можуть бути одержані звичайними способами.

Сполуки формули (IV) є комерційно доступними або відомими фахівцям, або можуть бути одержані звичайними способами. Зокрема можна посилатися на такі документи, які є частиною опису:

- Kambe et al., Synthesis, 531-533 (1981);

- Elnagdi et al., Z. Naturforsch.47b, 572-578 (1991).

Фармацевтична ефективність сполук формули (I) пояснюється їх активністю як селективного ліганду по відношенню до A1 рецепторів аденозин. При цьому вони виконують роль A1-агоністів.

Несподіваним чином з'ясували, що сполуки формули (I) проявляють широкий вигідний фармакологічний спектр дії і тому є особливо придатними для профілактики та/або лікування захворювань.

У порівнянні з рівнем техніки сполуки формули (I) згідно з винаходом проявляють покращені фармакокінетичні властивості, зокрема вищу біодоступність після перорального прийому.

Сполуки формули (I) самі або у комбінації з однією або кількома активними речовинами придатні для профілактики та/або лікування різних захворювань, зокрема, захворювань серцево-судинної системи (серцево-судинні захворювання). Придатними активними речовинами для комбінування є зокрема активні речовини для лікування коронарних хвороб серця, таких як, наприклад, нітрати, бета-блокатори, антагоністи кальцію або діуретики.

В рамках даного винаходу під захворюваннями серцево-судинної системи або серцево-судинними захворюваннями слід, наприклад, розуміти такі захворювання: коронарний рестеноз, такий як, наприклад, рестеноз після балонної дилатації периферичних кровоносних судин, тахікардії, аритмії; захворювання периферійних та кардіальних судин, стабільна та нестабільна стенокардія та мерехтіння передсердя та шлуночків.

Крім того сполуки формули (I) є зокрема придатними для відновлення області міокарда, враженої інфарктом.

Крім того сполуки формули (I) є, наприклад, придатними для профілактики та/або лікування тромбоемболічних захворювань та ішемії, таких як інфаркт міокарда, крововилив у мозок та перехідні ішемічні напади.

До інших сфер використання, для яких придатні сполуки формули (I), належать, наприклад, профілактика та/або лікування захворювань сечостатевої системи, як, наприклад, гіперестезія сечового міхура, еректильні дисфункції та сексуальні дисфункції жінок, а також профілактика та/або лікування запальних хвороб, таких як, наприклад, астма та запальні дерматози, нейрозапальних захворювань центральної нервової системи, таких як, наприклад, стани після інфаркту головного мозку, хвороба Альцгеймера, а також нейродегенеративних захворювань, а також станів болю та раку.

До інших сфер використання належать, наприклад, профілактика та/або лікування захворювань дихальних шляхів, таких як астма, хронічний бронхіт, емфізема легенів, бронхоектазія, кістозний фіброз (муковісцидоз) та легенева гіпертонія.

Крім того сполуки формули (I) є, наприклад, придатними для профілактики та/або лікування діабетів, зокрема цукрового діабету.

Даних винахід стосується також застосування сполук формул (I) для одержання лікарських засобів для профілактики та/або лікування вказаних вище картин захворювань.

Крім того даний винахід стосується способу профілактики та/або лікування вказаних вище картин захворювань за допомогою сполук формули (I).

Іншим об'єктом даного винаходу є лікарські засоби, які містять принаймні одну сполуку формули (I), переважно разом з однією або кількома фармакологічно неприйнятними допоміжними речовинами або носіями, а також їх застосування для зазначених вище цілей.

Для застосування сполук формули (I) використовують всі звичайні форми застосування, тобто пероральну, парентеральну, інгаляційну, назальну, під'язичну, ректальну, локальну, наприклад, при застосуванні імплантатів або стентів, або зовнішню, наприклад, трансдермальну. Під парентеральним застосуванням слід розуміти зокрема внутрішньовенне, внутрішньом'язове, підшкірне застосування, наприклад, як підшкірне депо. Перевагу надають пероральному або парентеральному застосуванню. Особливу перевагу надають пероральному застосуванню.

При цьому активні речовини можуть бути застосовані як такі або у формі композицій. Для перорального застосування придатними композиціями є таблетки, капсули, гранули, драже, пілюлі, грануляти, тверді та рідкі аерозолі, сиропи, емульсії, суспензії та розчини. При цьому активна речовина повинна бути представлена в такій формі, за допомогою якої досягається терапевтичний ефект. Загалом активну речовину застосовують у концентрації від 0,1 до 100ваг.%, зокрема від 0,5 до 90ваг.%, переважно від 5 до 80ваг.%. Загалом концентрації активної речовини повинні становити від 0,5 до 90ваг.%, тобто активна речовина повинна бути представлена у кількості, достатній для досягнення вказаного дозування.

З цією метою активні речовини відомим способом можуть бути перетворені у звичайні препаративні форми. Це відбувається із застосуванням інертних, нетоксичних, фармацевтично прийнятних носіїв, допоміжних речовин, розчинників, лікарських основ, емульгаторів та/або диспергаторів.

Придатними допоміжними речовинами є, наприклад: вода, нетоксичні органічні розчинники, такі як парафіни, рослинні масла (наприклад, кунжутне масло), спирти (наприклад, етанол, гліцерин), гліколи (наприклад, поліетиленгліколь), тверді носії, такі як природні або синтетичні помели гірських порід (наприклад, тальк або силікати), цукор (наприклад, лактоза), емульгатори, диспергатори (наприклад, полівінілпіролідон) та змазки (наприклад, сульфат магнію).

У випадку перорального застосування таблетки само собою зрозуміло можуть містити добавки, такі як цитрат натрію, разом з домішками, такими як крохмаль, желатин і т.п. Водні композиції для перорального застосування можуть також містити смакові добавки або барвники.

Загалом при парентеральному застосуванні для досягнення ефективного результату переважні кількості становлять приблизно від 0,1 до приблизно 10,000мкг/кг, переважно приблизно від 1 до приблизно 1,000мкг/кг, зокрема від приблизно 1мкг/кг до приблизно 100мкг/кг ваги тіла. При пероральному застосуванні кількості становлять від приблизно 0,05 до приблизно 5мг/кг, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 5мг/кг, зокрема від приблизно 0,1 до приблизно 1мг/кг ваги тіла.

Незважаючи на це, в разі необхідності, можна відступати від вказаних кількостей, а саме в залежності від ваги тіла, виду застосування, індивідуальної реакції на активну речовину, виду композиції та часу або інтервалу між застосуваннями.

Наведені нижче приклади ілюструють даний винахід, в жодному разі не обмежуючи обсяг його охорони.  
Дані в %, якщо не вказано нічого іншого, стосуються ваги, частини означають вагові частини.

A. Оцінка фізіологічної ефективності  
I. Підтвердження серцево-судинної дії

У приспаних щурів після відкриття грудної клітини швидко виймають серце та поміщають у звичайну апаратуру Langendorff. Коронарні артерії в постійному об'ємі (10мл/хв) перфундують, а перфузійний тиск, який при цьому виникає реєструють за допомогою відповідного датчика тиску. Зниження перфузійного тиску в цьому пристрої відповідає релаксації коронарних артерій. Одночасно за допомогою введеного в лівий шлуночок серця балону та за допомогою іншого датчика тиску вимірюють тиск, який встановлюється під час кожного скорочення серця. Частоту серця, що б'ється ізольовано, вираховують з кількості скорочень на одиницю часу.

При проведенні даного експерименту одержали такі показники зниження частоти серцевих скорочень (значення в % стосуються процентного зниження частоти серцевих скорочень при відповідній концентрації):

Сполука з прикладу	Процентне зниження частоти серцевих скорочень при концентрації	
	10 <sup>-7</sup> г/мл	10 <sup>-6</sup> г/мл

1	15,0%	17,5%
6	15,5%	20,0%

II. Визначення агонізму аденозину A1, A2a, A2b та A3

а) Непряме визначення агонізму аденозину за допомогою експресії ген

Перманентну лінію клітин CHO (яєчник китайського хом'ячка) стабільно трансфікують кДНК рецепторів аденозину підтипів A1, A2a, A2b. A1 рецептори аденозину приєднуються до аденілатциклази через  $C_i$ -протеїни, а A2a та A2b рецептори аденозину приєднуються до аденілатциклази через  $G_s$ -протеїни. Таким чином, утворення cAMP в клітині інгібується та стимулюється. Промотор, залежний від cAMP, модулює експресію люциферази. Тест на люциферазу оптимізують з метою підвищення чутливості та відтворюваності, зменшення відхилень від норми та підвищення придатності на основі автоматизованої системи шляхом зміни різних параметрів, таких як, наприклад, щільність клітини, тривалість фази вирощування та періоду інкубації, концентрація форсколіну, склад середовища. Для фармакологічної характеристики клітин та для автоматизованого скрінінга субстрату нижче наведений такий протокол дослідження:

Основні культури вирощують в середовищі DMEM/F12 з 10% FCS (фетальна сироватка теляти) при температурі 37°C при 5% CO<sub>2</sub> та відповідно через 2-3 дні 1:10 розділяють. Піддослідні культури 1000-3000 клітин на горщик висівають на планшет, що містять 384 комірки, та залишають приблизно на 48 годин при температурі 37°C. Після цього середовище заміняють на фізіологічний розчин хлористого натрію (130мМ хлориду натрію, 5мМ хлориду калію, 2мМ хлориду кальцію, 20мМ HEPES, 1мМ хлориду магнію.6H<sub>2</sub>O, 5мМ NaHCO<sub>3</sub>, pH 7,4). Розчинені в DMSO субстанції трічі розріджують 1:10 цим фізіологічним розчином хлористого натрію та піпеткою капають на тестові культури (максимальна кінцева концентрація DMSO в суміші: 0,5%). Таким чином одержують кінцеві концентрації речовини, наприклад, від 5мкМ до 5нМ. Через 10 хвилин до A1 клітин додають форс колін та після цього всі культури протягом 4 годин інкубують при температурі 37 °C. Потім до культур додають 35мкл розчину, що на 50% складається з реагенту для лізису (30мМ гідрофосфату натрію, 10% гліцину, 3% TritonX100, 25мМ тріс-НСІ, 2мМ дитіотретолу (ДТТ), pH 7,8) та на 50% складається з розчину субстрату люциферази (2,5мМ АТР, 0,5мМ люциферину, 0,1мМ Скоферменту А, 10мМ трицину, 1,35мМ сульфату магнію, 15мМ ДТТ, pH 7,8), струшують протягом приблизно однієї хвилини та за допомогою камери вимірюють активність люциферази. Як вихідну сполуки в цих експериментах застосовують аналогічну аденозину сполуку NECA (5-N-етилкарбоксамідо-аденозин), яка з високим ступенем схожості приєднує до всіх підтипів рецептора аденозину та проявляє агоністичну дію [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C, Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9].

У таблиці 1 наведені показники стимуляції рецепторів сполук з прикладу 1 та 6 при різних концентраціях різних підтипів рецепторів аденозину.

Таблиця 1						
Стимуляція рецепторів аденозину сполук з прикладів 1 та 6 при різних концентраціях						
Підтип рецептора	Приклад 1			Приклад 6		
	10нмоль	1нмоль	3нмоль	10нмоль	1нмоль	0,3нмоль
A1	4%	11%	56%	7%	25%	45%
A2a	-2%	2%	-1%	2%	4%	0%
A2b	8%	6%	2%	29%	3%	0

В % вказані значення відповідного стимулу. Підраховані значення для A2a- та A2b-рецепторів є показниками максимальної стимуляції NECA в %; значення для A1-рецептора - це показники після безпосередньої попередньої стимуляції аденілатциклази 1 мкмольним форсколіном в % (відповідає 100%-значенню). A1-агоністи відповідно проявляють зниження активності люциферази (виміряна величина менше 100%).

б) Безпосереднє визначення агонізму аденозину через cAMP

Перманентну лінію клітин CHO (яєчник китайського хом'ячка) стабільно трансфікують кДНК рецепторів аденозину підтипів A1, A2a, A2b. Приєднання речовин до рецепторів підтипів A2a або A2b визначається шляхом вимірювання внутрішньоклітинного вмісту cAMP в цих клітинах за допомогою звичайного радіоімунологічного аналізу (cAMP-RIA, IBL GmbH, Hamburg, Німеччина).

Якщо речовини проявляють дію агоністів, то як доказ приєднання речовин внутрішньоклітинний вміст cAMP підвищується. Як вихідну сполуку в цих експериментах застосовують аналогічну аденозину сполуку NECA (5-N-етилкарбоксамідо-аденозин), яка не селективно, але з високим ступенем схожості приєднує до всіх підтипів рецептора аденозину та проявляє агоністичну дію [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C, Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiede-bergs Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9].

A1 та A3 рецептори аденозину приєднані до G<sub>i</sub>-протеїну, тобто стимуляція цих рецепторів приводить до інгібування аденілатциклази та таким чином до зниження внутрішньоклітинного рівня cAMP. Для ідентифікації агоністів A1/A3-рецепторів аденілатциклазу стимулюють форсколіном. Хоча додаткова стимуляція A1/A3-рецепторів інгібує аденілатциклазу таким чином, що агоністи A1/A3-рецепторів можуть бути виявлені через порівняно незначний вміст cAMP в клітині.

Для визначення антагоністичної дії рецепторів аденозину трансфіковані відповідним рецептором, рекомбінантні клітини попередньо стимулюють NECA та досліджують вплив речовин на зниження

внутрішньоклітинного вмісту cAMP через їх попередню стимуляцію. Як вихідну сполуку в цих експериментах застосовують ХАС (ксантинамін), який приєднує речовини до всіх підтипів рецептора аденозину та проявляє антагоністичну дію [Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: Structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501-530].

### III. Фармакологічні дослідження

Фармакокінетичні показники визначають після внутрішньовенного, а також після перорального застосування різних речовин у вигляді розчину на мишах, щурах та собаках. Для цього через 24 години після застосування збирають кров для проведення дослідження. В одержаних пробах плазми за допомогою біоаналітичних методів (HPLC або HPLC-MS) визначають концентрації незміненої речовини. Після цього на основі показників концентрації плазми по відношенню до певного періоду часу визначають фармакокінетичні параметри. В таблиці 2 наведені показники біодоступності у різних видів.

Біодоступність після перорального прийому			
	миша	щур	собака
Приклад 22 в	не визначено*	не визначено*	1,47%
WO 00/125210	(при 3мг/кг ор.)	(при 10мг/кг ор.)	(при 1мг/кг ор.)
Сполука з	31,5%	5,0%	32,6%
прикладу 1	(при 1мг/кг ор.)	(при 3мг/кг ор.)	(при 3мг/кг ор.)
Сполука з	41,3%	42,3%	28,5%
прикладу 6	(при 3мг/кг ор.)	(при 3мг/кг ор.)	(при 1мг/кг ор.)

\* Рівень в плазмі в різний період часу нижче граничного значення (<1мкг/л)

### В. Приклади виконання

Використані скорочення:

DBU	1,8-діазабіцикло-[5.4.0]-ундец-7-ен
DMF	диметилформамід
ESI	електроспрей-іонізація (при MS)
HEPES	2-[4-(2-гідроксиетил)піперазин]етансульфонова кислота
HPLC	рідинна хроматографія при високому тиску, вискоєфективна рідинна хроматографія
Тк.	температура кипіння
MS	спектроскопія вимірювання
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
на досл.	на одне дослідження
КТ	кімнатна температура
у вак.	у вакуумі
від теор.	від теоретичного (на виході)
тріс	2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол

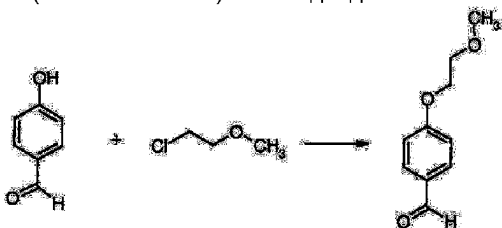
Приклади одержання

Приклад 1

2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-[(3-піридинілметил)сульфаніл]-3,5-піридиндикарбонітрил

1 стадія:

4-(2-метоксиетокси)бензальдегід



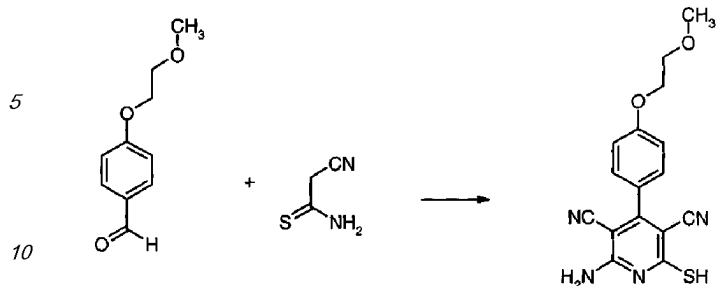
146,5г (1,2моль) 4-гідроксибензальдегіду розчиняють в DMF та додають 20г (0,12моль) йодиду калію, 134,6г (1,2моль) трет.-бутилату калію та 170,2г (1,8моль) (2-хлоретил)метилового етеру. Реакційну суміш протягом 16 годин перемішують при температурі 80°C. Для переробки реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок поміщають у 1л етилацетату та екстрагують 0,5л розчину натрієвого лугу. Фазу етилацетату висушують сульфатом магнію та випарюють у вакуумі. Залишок дистилують у високому вакуумі (Тк.=100°C при 0,45мбар). Одержують 184,2г (85% від теор.) речовини.

MS (ESI<sup>pos</sup>): m/z=181 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,5 (с, 3H); 3,8 (т, 2H); 4,2 (т, 2H); 7,0 (д, 2H); 7,8 (д, 1H); 9,9 (с, 1H).

2. стадія:

2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндикарбонітрил



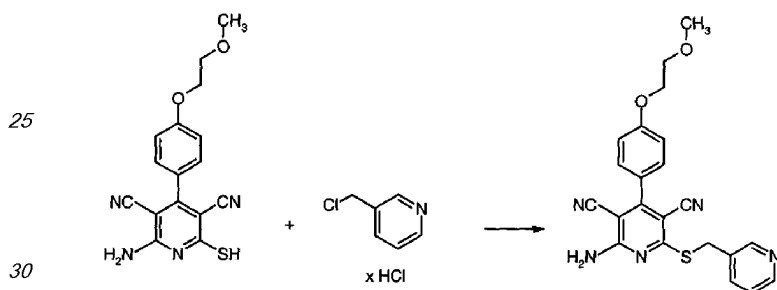
15 18г (100ммоль) 4-(2-метоксиетокси)бензальдегіду, 10г (200ммоль) ціанотіоацетаміду та 20,2г (200ммоль) N-метилморфоліну в 100мл етанолу протягом 3 годин нагрівають при кипінні. Після охолодження кристали, що випадають в осад, відсмоктують, промивають невеликою кількістю етанолу та висушують у вак. Одержують 12г (31% від теор.) речовини, що містить 0,5 еквівалентних молю одиниць N-метилморфоліну.

MS (ESIpoz): m/z=327 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,8 (т, 4Н, N-метилморфолін-сигнал); 3,3 (с, 3Н); 3,7 (м, 2Н, + 4Н N-метилморфолін-сигнал); 4,2 (т, 2Н); 7,1 (д, 2Н); 7,4 (д, 2Н); 7,6 (с, широкий, 2Н).

3. стадія:

2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-[[3-(піридинілметил)сульфаніл]-3,5-піридиндикарбонітрил



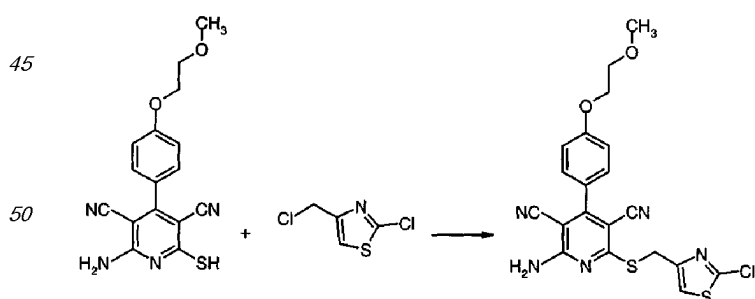
35 4,28г (11,36ммоль; едукт містить 0,5 еквівалентних молю одиниць N-метилморфоліну, чистота 86,6%) 2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндикарбонітрилу розчиняють в 40мл DMF на досл. Потім додають 3,34г (39,75ммоль) гідрокарбонату натрію та 2,48г (15,1ммоль) гідрохлориду 3-піколілхлориду. Суспензію всю ніч перемішують при кімнатній температурі, додають 40мл етанолу та нагрівають приблизно на 40°C. Після цього по краплях додають 19мл води. Осад відсмоктують та висушують у вак. Одержують 3,70г (78% від теор.) речовини.

MS (ESIpoz): m/z=418 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,3 (с, 3Н); 3,7 (т, 2Н); 4,2 (т, 2Н); 4,5 (с, 2Н); 7,1 (д, 2Н); 7,35 (дд, 1Н); 7,45 (д, 2Н); 7,9 (д т, 1Н); 8.1 (с, широкий, 2Н); 8,45 (дд, 1Н); 8,75 (д, 1Н).

Приклад 2

2-аміно-6-[[2-хлор-1,3-тіазол-4-іл)метилсульфаніл]-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-3,5-піридиндикарбонітрил



55 100мг (0,31ммоль) 2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндикарбонітрилу розчиняють в 1мл DMF. Потім додають 103мг (1,23ммоль) гідрокарбонату натрію та 77,2мг (0,46ммоль) 4-хлорметил-2-хлор-1,3-тіазолу. Суспензію протягом ночі струшують при кімнатній температурі та додають воду. Осад відсмоктують, промивають етанолом та діетиловим етером та висушують при температурі 40°C у вак. Одержують 123мг (88 % від теор.) речовини.

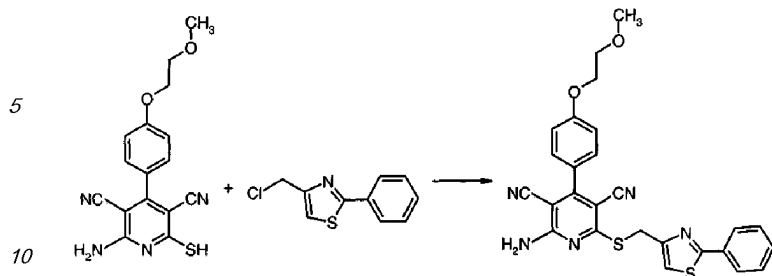
MS (ESIpoz): m/z=458 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,3 (с, 3Н); 3,7 (т, 2Н); 4,2 (т, 2Н); 4,5 (с, 2Н); 7,1 (д, 2Н); 7,45 (д, 2Н); 7,8 (с, 1Н); 8,05 (с, широкий, 2Н).

Приклад 3

2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-[[2-феніл-1,3-тіазол-4-іл)метилсульфаніл]-3,5-піридиндикарбонітрил

65



100мг (0,31ммоль) 2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндикарбонітрилу розчиняють в 1мл DMF. Потім додають 103мг (1,23ммоль) гідрокарбонату натрію та 96,4мг (0,46ммоль) 4-хлорметил-2-феніл-1,3-тіазолу. Суспензію протягом ночі струшують при кімнатній температурі та додають воду. Осад відсмоктують, промивають етанолом та діетиловим етером та при температурі 40°C висушують у вак.

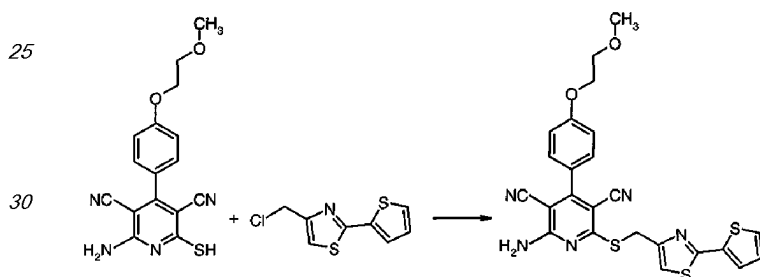
Одержують 149мг (97% від теор.) речовини.

MS (ESIpoz): m/z=500 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,3 (с, 3H); 3,7 (т, 2H); 4,2 (т, 2H); 4,5 (с, 2H); 7,1 (д, 2H); 7,5 (м, 5H); 7,8 (с, 1H); 7,9 (м, 2H); 8,05 (с, широкий, 2H).

Приклад 4

2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-[(2-(тіофен-2-іл)-1,3-тіазол-4-іл)метилсульфаніл]-3,5-піридиндикарбонітрил



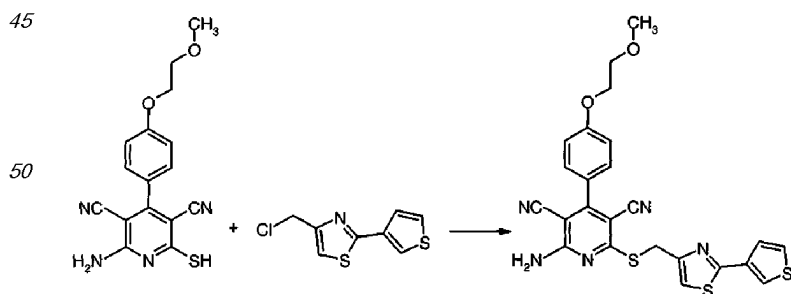
100мг (0,31ммоль) 2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндикарбонітрилу розчиняють в 1мл DMF. Потім додають 103мг (1,23ммоль) гідрокарбонату натрію та 96,4мг (0,46ммоль) 4-хлорметил-2-(тіофен-2-іл)-1,3-тіазолу. Суспензію протягом ночі струшують при кімнатній температурі та додають воду. Осад відсмоктують, промивають етанолом та діетиловим етером та при температурі 40°C висушують у вак. Одержують 146мг (84 % від теор.) речовини.

MS (ESIpoz): m/z=506 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,3 (с, 3H); 3,7 (т, 2H); 4,2 (т, 2H); 4,6 (с, 2H); 7,15 (м, 3H); 7,5 (д, 2H); 7,65 (д, 1H); 7,75 (д, 1H); 7,8 (с, 1H); 8,1 (с, широкий, 2H).

Приклад 5

2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-[(2-(тіофен-3-іл)-1,3-тіазол-4-іл)метилсульфаніл]-3,5-піридиндикарбонітрил



100мг (0,31ммоль) 2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндикарбонітрил розчиняють в 1мл DMF. Потім додають 103мг (1,23ммоль) гідрокарбонату натрію та 96,4мг (0,46ммоль) 4-хлорметил-2-(тіофен-3-іл)-1,3-тіазолу. Суспензію протягом ночі струшують при кімнатній температурі та додають воду. Осад відсмоктують, промивають етанолом та діетиловим етером та при температурі 40°C висушують у вак. Одержують 141мг (82 % від теор.) речовини.

MS (ESIpos): m/z=506 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,3 (с, 3H); 3,7 (т, 2H); 4,2 (т, 2H); 4,6 (с, 2H); 7,15 (д, 2H); 7,5 (д, 2H); 7,55 (д, 1H); 7,7 (дд, 1H); 7,8 (с, 1H); 8,1 (с, широкий, 2H); 8,15 (д, 1H).

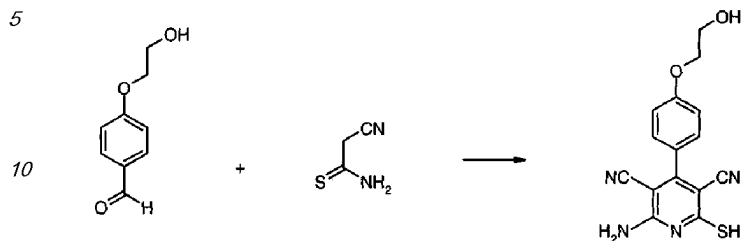
Приклад 6

2-аміно-6-[(2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл)метилсульфаніл]-4-[4-(2-гідроксиетокси)феніл]-3,5-піридиндикарбонітрил

Спосіб 1:

1. стадія:

2-аміно-4-[4-(2-гідроксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндикарбонітрил



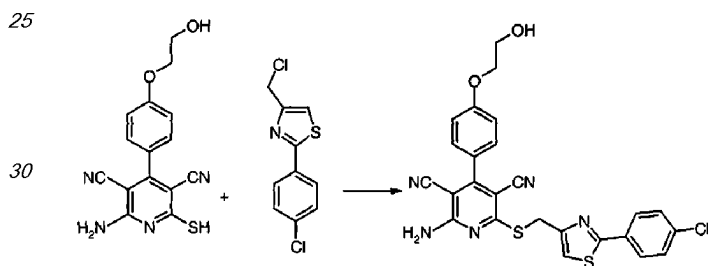
12,46г (75ммоль) 4-(2-гідроксиетокси)бензальдегіду, 15,02г (150ммоль) ціанотіоацетаміду та 15,15г (150ммоль) N-метилморфоліну поміщають у 75мл етанолу та протягом 3 годин нагрівають до кипіння. Реакційний розчин після охолодження випаровують у вак. Залишок розчиняють в нормальному розчині натрієвого лугу та двічі промивають етиловим естером оцтової кислоти. Фазу натрієвого лугу підкислюють розчином соляної кислоти, кристали, що випадають в осад, відсмоктують та висушують при температурі 45°C у вак. Одержують 12,05г (51% від теор.) речовини.

MS (ESIpos): m/z=313 (M+H)<sup>+</sup>, 330 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,7 (т, 2H); 4,1 (т, 2H); 7,1 (д, 2H); 7,4 (д, 2H); 8,0 (бр с, 2H).

2. стадія:

2-аміно-6-([2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]метил)сульфаніл-4-[4-(2-гідрокси-етокси)феніл]-3,5-піридиндикарбонітрил



6,91г (22,12ммоль) 2-аміно-4-[4-(2-гідроксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндикарбонітрилу розчиняють в 150мл DMF. Потім додають 7,44г (66,35ммоль) 1,8-діазабіцикло-[5.4.0]-ундец-7-ену та 10,8г (44,24ммоль) 4-хлорметил-2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазолу. Суспензію протягом ночі перемішують при кімнатній температурі, додають 50г силікагелю та випаровують у вак. Одержану суміш речовин очищують методом хроматографії на силікагелі (розчинник: толуол - толуол/етиловий естер оцтової кислоти 1:1-суміш). Одержують 5,5г (47% від теор.) речовини.

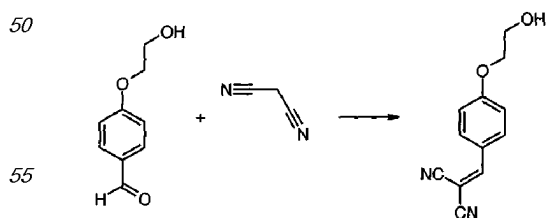
MS (ESIpos): m/z=521 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,7 (дт, 2H); 4,1 (Т, 2H); 4,6 (с, 2H); 4,9 (Т, 1H); 7,1 (д, 2H); 7,4 (д, 2H); 7,5 (д, 2H); 7,9 (м, 3H); 8,1 (бр с, 2H).

Спосіб 2:

Альтернативно одержання може також відбуватися без ізолювання 2-аміно-4-[4-(2-гідроксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндикарбонітрилу шляхом взаємодії 2-[4-(2-гідроксиетокси)бензиліден]малонітрилу з 2-ціанотіоацетамідом та 4-хлорметил-2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазолом:

1. стадія: 2-[4-(2-гідроксиетокси)бензиліден]малонітрил



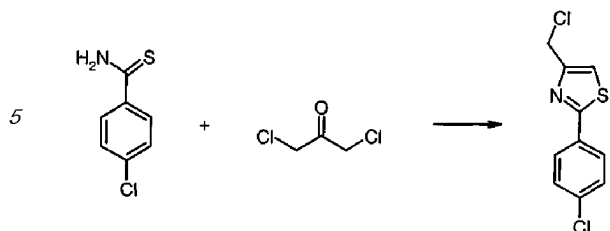
1000г (5,85ммоль) 4-(2-гідроксиетокси)бензальдегіду та 425г (6,43ммоль) малонітрилу розчиняють в 5000мл ізопропілового спирту та додають 5г (0,059ммоль) піридину. Суміш протягом 16 годин нагрівають на 80°C та для ізолювання речовини після цього охолоджують на 3 °С. Речовину відфільтровують та промивають 400мл крижаного ізопропілового спирту. Після цього висушують у вакуумі (40мбар) протягом 45 годин при температурі 50°C.

Вихід: 1206г (94,6% від теор.) світло-жовтих кристалів

<sup>1</sup>H (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): 3,95-4,32 м (4H), 6,95-7,15 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,85-7,95 (м, 1H).

2. стадія: 4-хлорметил-2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол





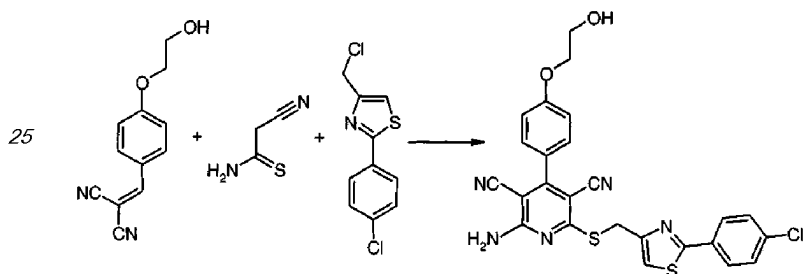
10 171,65г (1,0моль) 4-хлортиобензаміду розчиняють в 550мл ізопропілового спирту та протягом 3 годин максимум при 30°C додають 133,3г (1,05моль) 1,3-дихлорацетону. Протягом 5,5 годин перемішують при температурі 40°C та 10 годин при температурі 20°C. Для завершення реакції протягом 7,5 годин нагрівають на 55°C. Для ізолювання речовини суміш охолоджують на 10 °С та додають 950мл води. За допомогою натрієвого лугу встановлюють рівень рН від 4 до 5, а продукт відсмоктують.

15 Вихід: 220,9г (91% від теор.) білих - світло-жовтих кристалів

<sup>1</sup>H (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): 4,90 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,5-7,55 (м, 2H), 7,85 (с, 1H, тiazол), 7,9-7,95 (м, 2H).

3. стадія:

20 2-аміно-6-((2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-4-іл)метил)сульфаніл-4-[4-(2-гідрокси-етокси)феніл]-3,5-піридинди карбонітрил



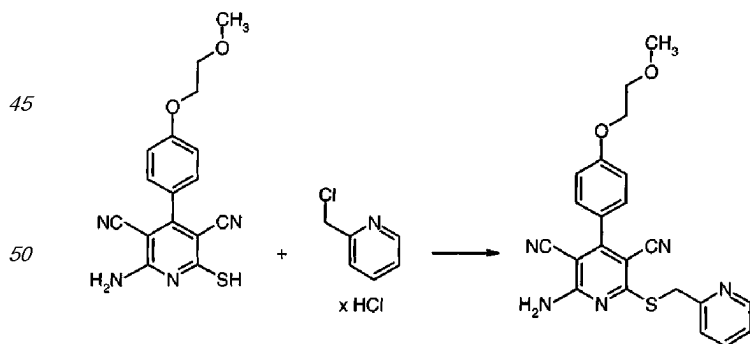
30 428,4г (2,0моль) 2-[4-(2-гідроксиетокси)бензиліден]малононітрилу, 108,4г (1,05моль) 2-ціантіоацетаміду та 244,1г (1,0моль) 4-хлорметил-2-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазолу суспендують в 3,4 літрах метанолу та протягом 60 хвилин додають 556,1г (3,0моль) трибутиламіну. Протягом 20 годин перемішують при кімнатній температурі, а продукт відфільтровують. Після висушування у вакуумі сировину (360,8г, вихід 70% від теор.) суспендують в 3 літрах дихлорметану та при температурі 35°C перемішують протягом 2 годин. Речовину відфільтровують та висушують у високому вакуумі. Білі кристали для подальшого очищення можуть бути перекристалізовані з суміші тетрагідрофуран/вода (1:1).

35 Вихід: 353,5г (68 % від теор.) білі кристали

MS(EI): m/z=520,00

40 Приклад 7

2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-[(2-піридинілметил)сульфаніл]-3,5-піридиндидикарбонітрил



55 100мг (0,31ммоль) 2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндидикарбонітрилу розчиняють в 1мл DMF. Потім додають 103мг (1,23ммоль) гідрокарбонату натрію та 75,4мг (0,46ммоль) гідрохлориду 2-піколілхлориду. Суспензію протягом ночі струшують при кімнатній температурі та додають воду. Осад відсмоктують, промивають етанолом та діетиловим етером та при температурі 40°C висушують у вак. Одержують 104мг (81% від теор.) речовини.

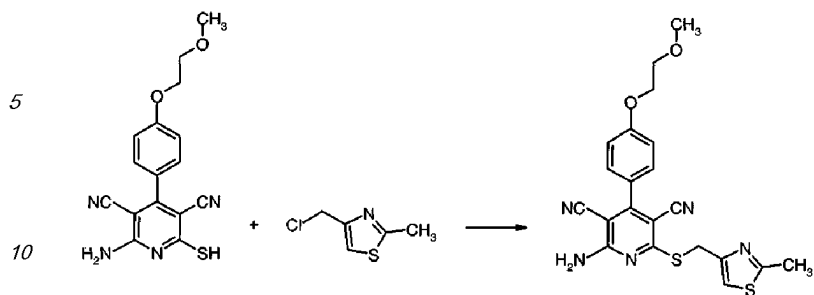
60 MS (ESI<sup>pos</sup>): m/z=418 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,3 (с, 3H); 3,7 (т, 2H); 4,2 (т, 2H); 4,6 (с, 2H); 7,1 (д, 2H); 7,4 (дд, 1H); 7,45 (д, 2H); 7,65 (д, 1H); 7,75 (тр, 1H); 8,0 (с, широкий, 2H); 8,5 (д, 1H).

Приклад 8

2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-[(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метилсульфаніл]-3,5-піридиндидикарбонітрил

65

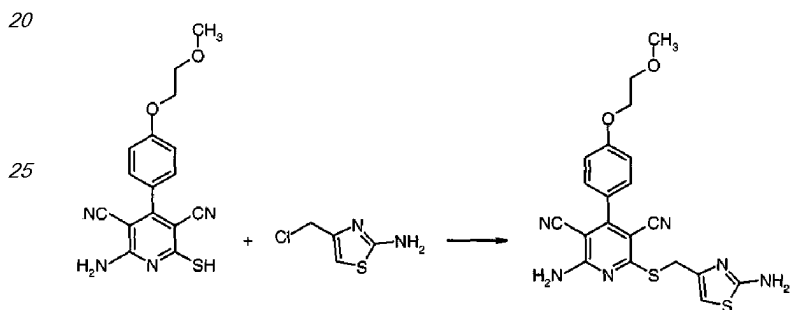


100мг (0,31ммоль) 2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндикарбонітрилу розчиняють в 1мл DMF. Потім додають 103мг (1,23ммоль) гідрокарбонату натрію та 90,5мг (0,61ммоль) 4-хлорметил-2-метил-1,3-тіазолу. Суспензію протягом ночі струшують при кімнатній температурі та додають воду. Осад відсмоктують та при температурі 40°C висушують у вак. Одержують 88,8мг (66,2% від теор.) речовини.

MS (ESIpoz): m/z=438 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 9

2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-[(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)метилсульфаніл]-3,5-піридиндикарбонітрил



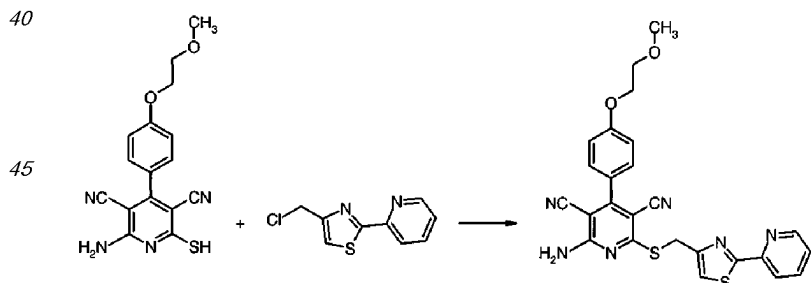
100мг (0,31ммоль) 2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндикарбонітрилу розчиняють в 1мл DMF. Потім додають 103мг (1,23ммоль) гідрокарбонату натрію та 68,3мг (0,46ммоль) 4-хлорметил-2-аміно-1,3-тіазолу. Суспензію протягом ночі струшують при кімнатній температурі та додають воду. Осад відсмоктують, промивають етанолом та діетиловим етером та при температурі 40°C висушують у вак.

Одержують 115,9мг (86,2% від теор.) речовини.

MS (ESIpoz): m/z=439 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 10

2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-[(2-(2-піридил)-1,3-тіазол-4-іл)метил-сульфаніл]-3,5-піридиндикарбонітрил



50мг (0,15ммоль) 2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндикарбонітрилу розчиняють в 1мл DMF. Потім додають 51,5мг (0,61ммоль) гідрокарбонату натрію та 58,6мг (0,23ммоль) 4-хлорметил-2-(2-піридил)-1,3-тіазолу. Суспензію протягом ночі струшують при кімнатній температурі та додають воду. Осад відсмоктують, промивають етанолом та діетиловим етером та при температурі 40°C висушують у вак. Одержують 67,4мг (87,9 % від теор.) речовини.

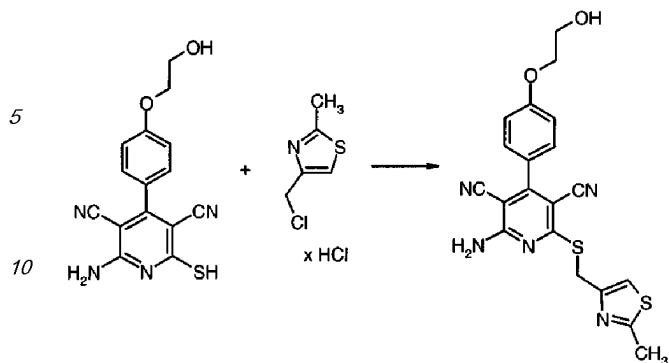
MS (ESIpoz): m/z=501 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 11

2-аміно-4-[4-(2-гідроксиетокси)феніл]-6-[(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метил]сульфаніл]-3,5-піридиндикарбонітрил

60

65

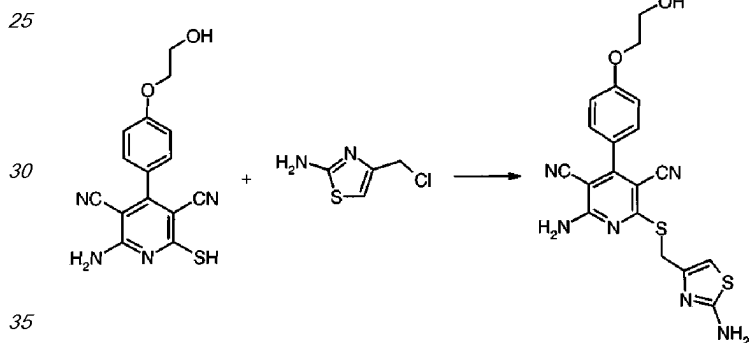


15 31,2мг (0,1ммоль) 2-аміно-4-[4-(2-гідроксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндикарбонітрилу розчиняють в 0,3мл DMF. Потім додають 33,6мг (0,4ммоль) гідрокарбонату натрію та 27,6мг (0,15ммоль) гідрохлориду 4-метил-2-хлор-1,3-тіазолу. Суспензію протягом ночі струшують при кімнатній температурі, фільтрують та очищують за допомогою препаративної HPLC [колонка: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20x50мм; швидкість потоку: 25мл/хв; градієнт (A = ацетонітрил, B = вода + 0,3% трифтороцтової кислоти): 0хв. 10% A; 2,0хв. 10% A; 6,0хв. 90% A; 7,0хв. 90% A; 7,1хв. 10% A; 8,0хв. 10% A; визначення: 220нм]. Після випаровування відповідної фракції одержують 20,2мг (47,7% від теор.) речовини.

20 MS (ESIпоз): m/z=424 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 12

2-аміно-6-[[2-аміно-1,3-тіазол-4-іл]метил]сульфаніл]-4-[4-(2-гідроксиетокси)феніл]-3,5-піридиндикарбонітрил



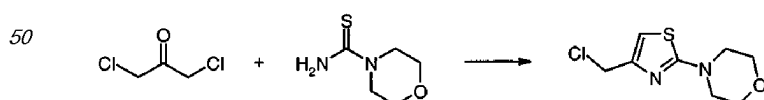
40 31,2мг (0,1ммоль) 2-аміно-4-[4-(2-гідроксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридиндикарбонітрилу помішають в 0,3мл DMF. Потім додають 33,6мг (0,4ммоль) гідрокарбонату натрію та 22,3мг (0,15ммоль) 4-аміно-2-хлор-1,3-тіазолу. Суспензію протягом ночі струшують при кімнатній температурі, фільтрують та очищують за допомогою препаративної HPLC [колонка: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20x50мм; швидкість потоку: 25мл/хв.; градієнт (A = ацетонітрил, B = вода + 0,3% трифтороцтової кислоти): 0хв. 10% A; 2,0хв. 10% A; 6,0хв. 90% A; 7,0хв. 90% A; 7,1хв. 10% A; 8,0хв. 10% A; визначення: 220нм]. Після випаровування відповідної фракції одержують 35,7мг (84,1% від теор.) речовини.

45 MS (ESIпоз): m/z=425 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 13

2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-[[2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]метил]-сульфаніл]-3,5-піридиндикарбонітрил

1. стадія: 4-[4-(хлорметил)-1,3-тіазол-2-іл]морфолін



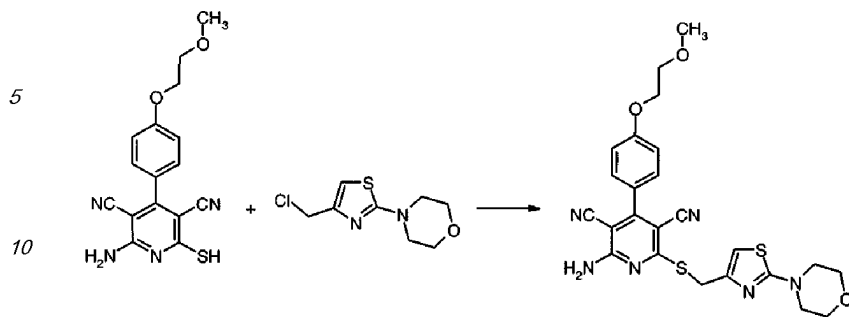
55 11,51г (78,76ммоль) 4-морфолінкарботіоаміду та 10,00г (78,76ммоль) дихлорацетону протягом однієї години в 100мл етанолу нагрівають до кипіння. Безбарвну тверду речовину, яка випадає в осад з розчину рожевого кольору, після охолодження відсмоктують та двічі промивають етанолом. Одержують 12,96г (75% від теор.) речовини.

MS (ESIпоз): m/z=219 (M+H)<sup>+</sup>

2. стадія:

60 2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-[[2-(4-морфолініл)-1,3-тіазол-4-іл]метил]-сульфаніл]-3,5-піридиндикарбонітрил

65



15 2г (6,13ммоль) 2-аміно-4-[4-(2-метоксиетокси)феніл]-6-сульфаніл-3,5-піридин-дикарбонітрилу та 2,68г (12,26ммоль) 4-[4-(хлорметил)-1,3-тіазол-2-іл]морфоліну розчиняють в сухому DMF (50мл) та додають 1,83мл (12,26ммоль) DBU. Через 3 години перемішування при кімнатній температурі розчинник видаляють на ротаційному випарному пристрої, а залишок очищують за допомогою препаративної HPLC (колонка: Kromasil 100 C18 250x20мм, 10мкм; градієнт ацетонітрил-вода: 3 хвилини 10% ацетонітрилу, після цього протягом 30 хвилин на 80% ацетонітрилу; швидкість потоку: 25мл/хв.). Одержують 1,70г (55% від теор.) речовини.

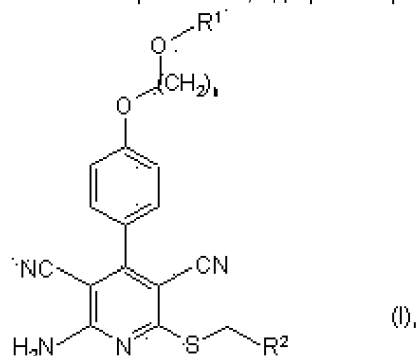
20 MS (ESIпоз): m/z=509 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,3 (м, 7H); 3,7 (м, 6H); 4,2 (т, 2H); 4,4 (с, 2H); 6,95 (с, 1H); 7,15 (д, 2H); 7,45 (д, 2H); 8,0 (с, широкий, 2H).

Аналогічно до прикладу 13 одержують наведені в таблиці 3 приклади. Хлорметилтіазоли, застосовувані як окремі речовини, є комерційно доступними або можуть бути одержані аналогічно до стадії 1 прикладу 13.

25 **Формула винаходу**

30 1. Заміщені 2-тіо-3,5-диціано-4-феніл-6-амінопіридини загальної формули (I)



в якій

p означає число 2, 3 або 4,

R<sup>1</sup> означає водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл

та

45 R<sup>2</sup> означає піридил або тіазоліл, який, в свою чергу, може бути заміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, галогеном, аміно, диметиламіно, ацетиламіно, гуанідино, піридиламіно, тієнілом, фурилом, імідазолілом, піридилілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, піперидинілом, піперазинілом, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілпіперазинілом, піролідинілом, оксазолілом, ізоксазолілом, піримідинілом, піразинілом, тіазолілом, в разі необхідності, заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом, або фенілом, в разі необхідності, до трьох разів заміщеним галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, та їх солі, гідрати, гідрати солей та сольвати.

50 2. Заміщені 2-тіо-3,5-диціано-4-феніл-6-амінопіридини загальної формули (I) за п. 1, в якій

p означає число 2,

R<sup>1</sup> означає водень, метил або етил

та

55 R<sup>2</sup> означає піридил або тіазоліл, який, в свою чергу, може бути заміщений метилом, етилом, фтором, хлором, аміно, диметиламіно, ацетиламіно, гуанідино, 2-піридиламіно, 4-піридиламіно, тієнілом, піридилілом, морфолінілом, піперидинілом, тіазолілом, в разі необхідності, заміщеним метилом, або фенілом, в разі необхідності, до трьох разів заміщеним хлором або метокси, та їх солі, гідрати, гідрати солей та сольвати.

60 3. Заміщені 2-тіо-3,5-диціано-4-феніл-6-амінопіридини загальної формули (I) за п. 1,

в якій

p означає число 2,

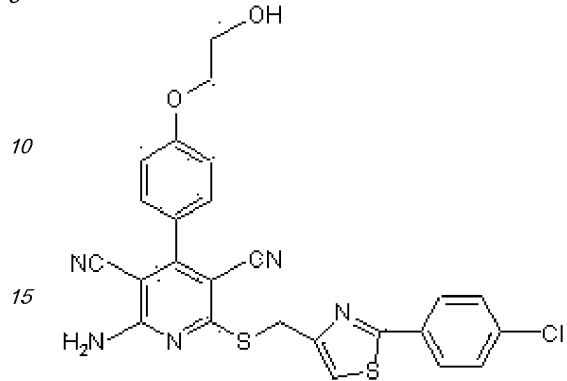
R<sup>1</sup> означає водень або метил

та

65 R<sup>2</sup> означає піридил або тіазоліл, який, в свою чергу, може бути заміщений метилом, хлором, аміно,

диметиламіно, ацетиламіно, гуанідино, 2-піридиламіно, 4-піридиламіно, тієнілом, піридиллом, морфолінілом, 2-метилтіазол-5-ілом, фенілом, 4-хлорфенілом або 3,4,5-триметоксифенілом, та їх солі, гідрати, солі гідратів та сольвати.

5 4. Заміщений 2-тіо-3,5-диціано-4-феніл-6-амінопіридин загальної формули (I) за п. 1, який є сполукою структури



та його солі, гідрати, гідрати солей та сольвати.

20 5. Похідні 2-тіо-3,5-диціано-4-феніл-6-амінопіридину загальної формули (I) за п. 1, які мають властивості агоніста рецептора A1 аденозину

6. Лікарський засіб, який має властивості агоніста рецептора A1 аденозину, що містить щонайменше одну сполуку формули (I) за п. 1 та щонайменше одну допоміжну речовину.

25 7. Лікарський засіб за п. 6, який відрізняється тим, що він додатково містить щонайменше ще одну активну речовину.

30

35

40

45

50

55

60

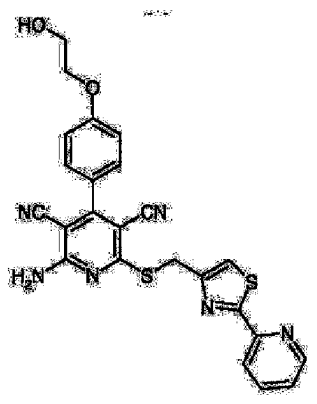
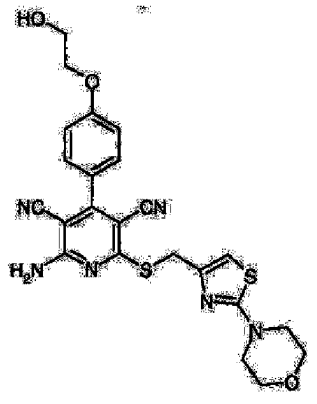
65

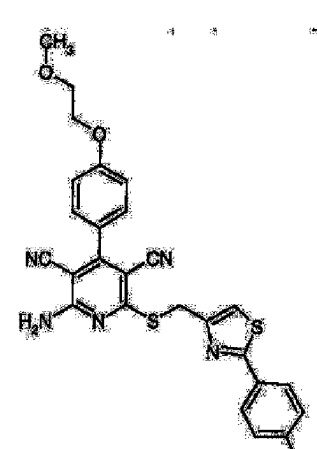
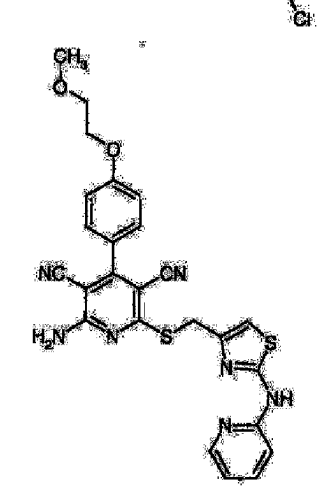
U A 7 7 7 3 0 C 2

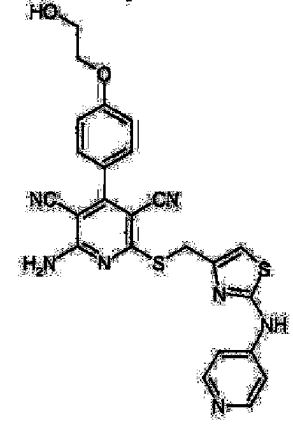
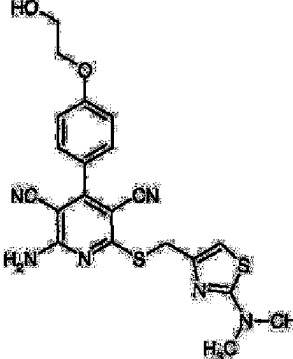
U A 7 7 7 3 0 C 2

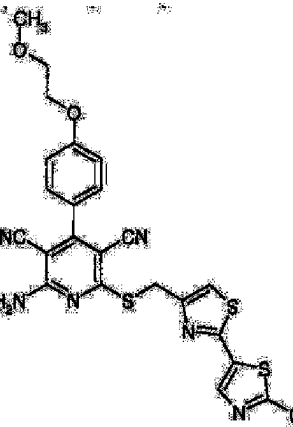
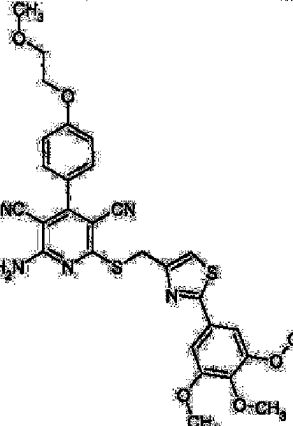
Таблиця 3

Приклад №	Структура	Шукана молярна маса	Підраховано [M+H] <sup>+</sup>
14		467	466
15		492	493
18		467	468
17		444	445

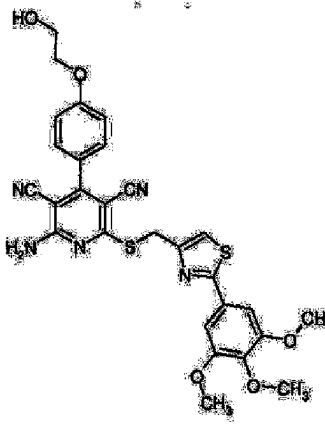
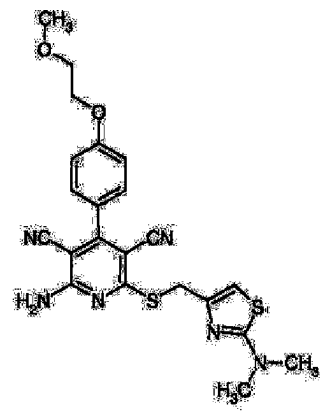
Приклад №	Структура	Шукана молярна маса	Підраховано [M+H] <sup>+</sup>
18		487	488
19		485	486

Приклад №	Структура	Шукана молярна маса	Підраховано [M+H] <sup>+</sup>
20		534	535
21		516	517

Приклад №	Структура	Шукана молярна маса	Підраховано [M+H] <sup>+</sup>
22		502	503
23		468	464

Приклад №	Структура	Шукана молярна маса	Підраховано [M+H] <sup>+</sup>
24		521	522
25		590	591



Приклад №	Структура	Шукана мольна маса	Підраховано [M+H] <sup>+</sup>
26		576	577
27		487	488

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 1, 15.01.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.