

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201790072** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.11.30

(22) Дата подачи заявки
2015.06.23

(51) Int. Cl. **C07D 417/04** (2006.01)
C07D 263/42 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2-АРИЛ-4-ГИДРОКСИ-1,3-ТИАЗОЛА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ
В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TRPM8 В ЛЕЧЕНИИ НЕВРАЛГИИ, БОЛЕЙ,
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ И АСТМЫ**

(31) 14173502.7

(32) 2014.06.23

(33) EP

(86) PCT/EP2015/064146

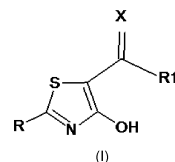
(87) WO 2015/197640 2015.12.30

(71) Заявитель:
**ДОМПЕ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А.
(IT)**

(72) Изобретатель:
**Арамини Андреа, Бианчини Жанлука,
Брандолини Лаура, Беккарди Андреа,
Лиллини Самуэле, Нано Джузеппе
(IT)**

(74) Представитель:
Гончаров В.В. (BY)

(57) Заявленное изобретение относится к соединениям, действующим в качестве селективных антагонистов 8 члена подсемейства М катионного канала Транзиторного Рецепторного Потенциала (TRPM8) и имеющим формулу (I).



Упомянутые соединения применяют в лечении болезней, связанных с активностью TRPM8, таких как боль, воспаление, ишемия, нейродегенерация, инсульт, психические расстройства, зуд, заболевания раздраженной толстой кишки, вызванные простудой и/или обострившиеся респираторные нарушения и урологические расстройства.

A1

201790072

201790072

A1

Производные 2-арил-4-гидрокси-1,3-тиазола для применения в качестве ингибиторов TRPM8 в лечении невралгии, болей, хронической обструктивной болезни лёгких и астмы

Краткое описание изобретения

Заявленное изобретение относится к производным 2-арил-4-гидрокси-1,3-тиазола, которые пригодны при профилактике, уменьшении риска возникновения, уменьшения интенсивности и/или лечении заболеваний, связанных с активностью 8 члена, подсемейства М, катионного канала транзитного рецепторного потенциала (далее по тексту, TRPM8), также известного как холодовой и ментоловый рецептор (CMR-1), и, в частности, для предупреждения, снижения риска, облегчения и/или лечения боли, воспаления, ишемии, нейродегенерации, инсульта, психических расстройств, зуда, заболеваний раздраженной толстой кишки, вызванных простудой и/или обострившихся респираторных нарушений и урологических расстройств. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения.

Предпосылки изобретения

Каналы транзитного рецепторного потенциала (TRP) представляют одну из крупнейших групп ионных каналов, которая, на основе гомологии их последовательности, подразделяется на 6 подсемейств (TRPV, TRPM; TRPA, TRPC, TRPP и TRPML). TRP каналы являются катионселективными каналами, которые активируются некоторыми физическими (температура, осмотическое давление и механические стимулы) и химическими раздражителями. TRPM8, который был клонирован в 2002 году, является неселективным катионным каналом семейства TRP, экспрессируемым на субпопуляции соматических сенсорных нервов в дорсальном корешковом ганглии и ганглии тройничного нерва, что вызывает возбуждение сенсорных нервов. Он активируется умеренно низкими температурами и синтетическими охлаждающими соединениями, такими как ментол, эвкалиптол и ицилин [McKemy D.D. et al., *Nature* (2002) **416**, 52-58; Peier A.M. et al. *Cell* (2002) **108**, 705-715]. Подобно некоторым другим TRP-каналам, TRPM8 также управляется электрическим напряжением [Nilius B. et al., *J. Physiol.* (2005) **567**, 35-44]. Зависимость TRPM8

от напряжения характеризуется сильной наружной ректификацией при деполяризованном трансмембранном потенциале и быстрым потенциалзависимым закрытием при отрицательных мембранных потенциалах. Применение охлаждающих агентов и ментола сдвигает кривую активации в сторону более отрицательных потенциалов, повышая возможность для открытия канала и увеличивая входящие токи при физиологических мембранных потенциалах. В регуляции каналов также участвуют другие эндогенные факторы, такие как продукты фосфолипазы A2 [Vanden Abeele F. et al., J. Biol.Chem. (2006) 281, 40174-40182], эндоканнабиноиды [De Petrocellis L. et al., Exp.Cell. Res. (2007) 313, 1911-1920] и PIP₂ [Rohacs T. et al., Nat. Neurosci. (2005) 8, 626-634].

Существует много прямых и косвенных доказательств роли активности канала TRPM8 при таких заболеваниях, как боль, ишемия, зуд, заболевания раздраженной толстой кишки, вызванные простудой и/или обострившиеся респираторные нарушения. Также показано, что каналы TRP преобразовывают рефлекторные сигналы, которые вовлечены в гиперактивный мочевого пузыря у пациентов с нарушенными или аномальными путями спинномозговых рефлексов [De Groat W.C. et al., Urology (1997) 50, 36-52]. TRPM8 активируется температурой от 8 до 28°C и экспрессируется на первичных ноцицептивных нейронах, включая уротелий мочевого пузыря, ганглии задних корешков, А-дельта-волокна и С-волокна. Внутрипузырное введение ледяной воды или ментола также индуцируют опосредованный С-волокнами спинальный рефлекс мочеиспускания у пациентов со срочностью позывов и недержанием мочи [Everaerts W. et al., Neurol. Urodyn. (2008) 27, 264-73].

Кроме того, известно, что TRPM8 регулирует приток концентрации Ca²⁺ в ответ на низкую температуру или фармакологические раздражители. В заключение, в недавней работе предполагается потенциальная роль TRPM8 при индуцируемой холодом астме и обострении астмы, предлагается также TRPM8 в качестве соответствующего объекта для контроля этих патологий [Xing H. et al., *Molecular Pain* (2008), 4, 22-30].

Экспрессия канала в головном мозге, легких, мочевом пузыре, желудочно-кишечном тракте, кровеносных сосудах, предстательной железе и иммунных клетках обеспечивает дополнительную возможность для терапевтической модуляции активности TRPM8 в широком диапазоне. Расстройства или

заболевания, на которые, как доказано, влияет модуляция TRPM8, представляют собой хроническую боль, невропатическую боль, включая холодовую аллодинию и диабетическую невропатию, послеоперационную боль, боль при остеоартрите, боль при ревматоидном артрите, раковую боль, 5 невралгию, невропатии, повышенную чувствительность к боли, повреждение нерва, мигрень, головные боли, ишемию, нейродегенерацию, фибромиалгию, инсульт, психиатрические расстройства, включая чувство тревоги и депрессию; и воспалительные состояния, такие как зуд, синдром раздраженного кишечника, или респираторные заболевания, такие как астма, ХОБЛ и легочная 10 гипертензия; урологические расстройства, такие как синдром болезненного мочевого пузыря, интерстициальный цистит, гиперактивность детрузора (гиперактивный мочевой пузырь), недержание мочи, нейрогенная детрузорная гиперактивность (гиперрефлексия детрузора), идиопатическая детрузорная гиперактивность (нестабильность детрузора), доброкачественная гиперплазия 15 предстательной железы, расстройства нижних мочевых путей и симптомы нижних мочевых путей [Nilius B. et al. *Science STKE* (2005), **295**, re8; Voets T. et al., *Nat. Chem. Biol.* (2005), **1**, 85-92; Mukerji G. et al., *Urology* (2006), **6**, 31-36; Lazzeri M. et al., *Ther. Adv. Urol.* (2009), **1**, 33-42; Nilius B. et al., *Biochim. Biophys. Acta* (2007), **1772**, 805-12; Wissenbach U. et al., *Biol. Cell.* (2004), **96**, 47-54; Nilius 20 B. et al., *Physiol. Rev.* (2007), **87**, 165-217; Proudfoot C.J. et al., *Curr. Biol.* (2006), **16**, 1591-1605].

За последние несколько лет раскрыто несколько классов непептидных антагонистов TRPM8. В WO 2006/040136, WO 2007/017092, WO 2007/017093, WO 2007/017094 и WO 2007/080109 описаны бензилоксипроизводные в 25 качестве антагонистов TRPM8 для лечения урологических нарушений, в WO 2007/134107 описаны соединения, содержащие фосфор, в качестве антагонистов TRPM8 для лечения TRPM8-связанных расстройств, в WO 2009/012430 описаны сульфонамиды для лечения заболеваний, связанных с TRPM8, в WO 2010/103381 описано применение спироциклических 30 производных пиперидина в качестве модуляторов TRPM8 для предупреждения или лечения TRPM8-связанных расстройств или заболеваний; и в WO 2010/125831 описаны производные сульфамойлбензойной кислоты в качестве модуляторов рецепторов TRPM8 и их применение при лечении воспалительных, болезненных и урологических расстройств, а WO 2013/092711

описывает производные 2-арил оксазола и тиазола в качестве модуляторов рецепторов TRPM8 и их применение в профилактике, уменьшении риска и интенсивности и/или лечении урологических расстройств.

Терапевтической областью, в которой существует особенно высокая потребность в разработке до-полнительных антагонистов TRPM8, является область расстройств, связанных с урологией. Фактически, лекарственные средства и препараты, которые доступны для лечения недержания мочи и расстройств мочевой системы, характеризуются некоторыми побочными эффектами. Например, на данный момент терапия синдрома гиперактивного мочевого пузыря основана на препаратах, влияющих на механизмы периферического нейроконтроля или механизмы, действующие непосредственно на сокращение гладких мышц детрузора мочевого пузыря, при широком применении антихолинергических агентов. Эти препараты ингибируют парасимпатические нервы, оказывая прямое спазмолитическое действие на мышцы мочевого пузыря. Результатом этого действия является уменьшение внутрипузырного давления, увеличение вместимости и снижение частоты сокращений мочевого пузыря. Однако использование антихолинергических агентов связано с серьезными побочными эффектами, такими как сухость во рту, нарушение зрения, запор и расстройства ЦНС, что ухудшает общее соблюдение пациентом схемы лечения. Недостаточность фактического лечения подчеркивает потребность в новых, эффективных и безопасных препаратах с меньшим количеством побочных эффектов.

Краткое содержание изобретения

Целью заявленного изобретения является обеспечение наличия новаторских антагонистов TRPM8 с высокой избирательностью в отношении данного специфического рецептора и адекватным фармакокинетическим профилем для использования в терапии.

Авторы настоящего изобретения обнаружили класс соединений 2-арил-4-гидрокси-1,3-тиазола, действующих в качестве селективных антагонистов катионного канала транзитного рецепторного потенциала, подсемейство М, элемент 8 (далее называемого TRPM8), имеющие хорошую биодоступность для перорального введения и удовлетворяющие вышеупомянутым предпочтениям.

Данные соединения успешно применяют в лечении заболевания, связанного с активностью TRPM8, предпочтительно, заболевания, притекающего из гиперактивности и/или сверхэкспрессии рецептора TRPM8.

Подробное описание чертежей

- 5 Фиг.1 и 2 представляют график с типичным ответом, полученным в ходе эксперимента, описанного в примере 47.

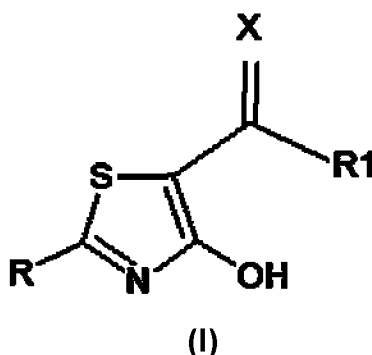
Фиг.1 представляет механический антиаллодинический эффект на крысах, которым ввели соединение 2 (DFL23693os), на 7 день (Фиг.1а) и 14 день (Фиг.1б), после лигандирования, в сравнении с крысами плацебо (Плацебо) и крысами, которым ввели носитель (носитель).

- 10 Фиг.2 представляет механический антиаллодинический эффект на крысах, которым ввели соединение 2 (DFL23693os) на 7 день (Фиг.2а) и 14 день (Фиг.2б), после лигандирования, в сравнении с крысами плацебо (Плацебо) и крысами, которым ввели носитель (носитель).

- 15 На обеих Фиг., знак * обозначает $p < 0,05$; знак ** обозначает $p < 0,01$; знак *** обозначает $p < 0,001$ в сравнении с носителем, измерено при помощи двухфакторного дисперсионного анализа, с последующим тестом Даннетта.

Подробное описание изобретения

- 20 Первым объектом заявленного изобретения являются соединения, имеющие формулу (I):



в котором

X представляет собой кислород, серу, NH, NOH, или NOME;

- 25 R является группой, выбираемой из арила и гетероарила, необязательно замещенных одним или более заместителей, выбираемых из
- водорода,
 - галогена,
 - CF₃,
 - 30 - линейного или разветвленного C₁-C₆ алкила,

- OR5 или

- NR6R7, в котором R5, R6 и R7 являются раздельно водородом, или линейным, или разветвленным C₁-C₆ алкилом;

R1 является группой, выбираемой из

- 5
- линейного или разветвленного C₁-C₆ алкила,
 - (CH₂)_m-OR2, в котором m - целое число от 1 до 3, а R2 выбирают из водорода и линейного C₁-C₃ алкила,
 - C₃-C₆ циклоалкила, и
 - N(R3)OR4, в котором R3 и R4 являются раздельно водородом, или
- 10
- линейным, или разветвленным C₁-C₃ алкилом,
- и их фармацевтически приемлемые соли.

Согласно первому предпочтительному варианту воплощения заявленного изобретения, в упомянутых соединениях формулы (I) R1 выбирают из:

- линейного или разветвленного C₁-C₆ алкила,
- 15
- (CH₂)_m-OR2, в котором m равно 1, а R2 является линейным C₁-C₃ алкилом,
 - C₃-C₆ циклоалкила, или
 - N(R3)OR4, в котором R3 и R4 определены выше.

В особенности, предпочтительны соединения формулы (I) согласно данному варианту воплощения заявленного изобретения, в которых R1 представляет собой:

- 20
- линейный или разветвленный C₁-C₆ алкил,
 - (CH₂)_m-OR2, в котором m равно 1, а R2 является CH₃,
 - циклопропил,
 - или
- 25
- N(R3)OR4, в котором R3 и R4 являются независимо C₁-C₃ алкилом, предпочтительно CH₃.

Согласно второму предпочтительному варианту воплощения заявленного изобретения, также в комбинации с предшествующим воплощением, в вышеупомянутых соединениях формулы (I), R1 не является метилом.

Особенно предпочтительными соединениями согласно заявленному изобретению являются соединения, в которых R1 выбирают из группы, состоящей из этила, изопропила, изобутила, CH₂OCH₃, циклопропила и N(CH₃)OCH₃.

Согласно третьему предпочтительному варианту воплощения заявленного изобретения, также в комбинации с первым воплощением, R1 выбирают из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, изобутила, CH_2OCH_3 , циклопропила и $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$.

- 5 Согласно ещё одному предпочтительному варианту воплощения заявленного изобретения, также в комбинации с первым и третьим воплощениями, в вышеупомянутых соединениях формулы (I), где R1 является метилом, R не входит в группу, включающую 3-пиридил, 4-хлорфенил, 4-трифторметилфенил, 3-тиофенил, 3-тиазолил-(2-метил), фенил, тиазол, 2-4-дифторфенил, 4-метоксифенил и 2-метилтиазол.

Согласно ещё одному предпочтительному варианту воплощения заявленного изобретения, также в комбинации с любыми предшествующими воплощениями, X является кислородом.

- Согласно ещё одному предпочтительному варианту воплощения заявленного изобретения, также в комбинации с любыми предшествующими воплощениями, упомянутый арил является фенилом и упомянутый гетероарил является 5- или 6-членным гетероарилом, состоящим из 1 до 3 гетероатомов, выбираемых из N, O и S. Предпочтительно, упомянутый 5- или 6- членный гетероарил выбирают из группы, состоящей из тиофенила, фуранила, пирролила, имидазола, пиразолила, оксадиазолила, оксазолила и пиридинила.

Согласно ещё одному предпочтительному варианту воплощения заявленного изобретения, также в комбинации с любыми предшествующими воплощениями, в вышеупомянутых соединениях формулы (I), в которых R является арилом, арил является необязательно замещенным группой, выбираемой из:

- 25 - галогена, предпочтительно выбираемого из Br и F,
- линейного или разветвленного $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, предпочтительно CH_3 ;
- OR_5 и NR_6R_7 , в которых R_5 , R_6 и R_7 являются независимо водородом, или линейным $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилом.

Предпочтительно, OR_5 и NR_6R_7 являются OH, NH_2 или NHCH_3 ,

- 30 соответственно.

Согласно ещё одному предпочтительному варианту воплощения заявленного изобретения, также в комбинации с любыми предшествующими воплощениями, в вышеупомянутых соединениях формулы (I), в которых R представляет собой

гетероарил, необязательно замещенный линейным или разветвленным C₁-C₆ алкилом, предпочтительно CH₃.

Особенно предпочтительны соединения формулы (I) согласно заявленному изобретению, в которых R выбирают из группы, состоящей из 3-фторфенила, 4-фторфенила, 2-бромфенила, 3-бромфенила, 2-метилфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила, 2-гидроксифенила, 3-гидроксифенила, 4-гидроксифенила, 3-аминофенила, 4-аминофенила, 3-метиламинофенила, 4-метиламинофенила, тиафен-2-ила, фуран-2-ила, пиррол-2-ила, 1H-имидазол-5-ила, 1-метил-имидазол-5-ила, пиразол-4-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,2-оксазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила и пиридин-4-ила.

Особенно предпочтительны соединения формулы (I) согласно заявленному изобретению, выбираемые из:

1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 1)

натрий 2-(3-фторфенил)-5-пропаноил-1,3-тиазол-4-олат (соединение 2)

2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (соединение 3)

1-(2-(3-фторфенил)-4-гидрокситиазол-5-ил)этанон (соединение 4)

1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-2-метилпропан-1-он (соединение 5)

4-гидрокси-N-метокси-N-метил-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (соединение 6)

1-[4-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 7)

4-гидрокси-N-метокси-N-метил-2-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (соединение 8)

1-[4-гидрокси-2-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 9)

2-(2-бромфенил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (соединение 10)

1-[2-(2-бромфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 11)

4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (соединение 12)

1-[2-(2-гидроксифенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 13)

1-[2-(3-бромфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 14)

1-[2-(фуран-2-ил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 15)

1-[4-гидрокси-2-(1H-пиррол-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 16)

- 1-[4-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он
(соединение 17)
- 1-[4-гидрокси-2-(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он
(соединение 18)
- 5 1-[4-гидрокси-2-(1Н-имидазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 19)
- 1-[4-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он
(соединение 20)
- 1-[4-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]бутан-1-он (соединение 21)
- 10 1-[4-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]-3-метилбутан-1-он (соединение 22)
- 1-[4-гидрокси-2-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он
(соединение 23)
- 1-[4-гидрокси-2-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 24)
- 15 1-[4-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 25)
- 1-[4-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 26)
- 1-[4-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 27)
- 1-[4-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 28)
- 1-[4-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 29)
- 20 1-[4-гидрокси-2-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 30)
- 1-[4-гидрокси-2-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 31)
- 1-[2-(3-аминофенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 32)
- 1-[2-(4-аминофенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 33)
- 1-[4-гидрокси-2-[3-(метиламино)фенил]-1,3-тиазол-5-ил](соединение 34)
- 25 1-[4-гидрокси-2-[4-(метиламино)фенил]-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он
(соединение 35)
- 1-[2-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 36)
- 1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]бутан-1-он (соединение 37)
- 1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-3-метилбутан-1-он (соединение 38)
- 30 1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-2-метоксиэтанон (соединение 39)
- 1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-тион (соединение 40)

2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карботиоамид
(соединение 41)

2-(3-фторфенил)-5-[(1E)-N-метоксипропанимидоил]-1,3-тиазол-4-ол
(соединение 42)

- 5 2-(3-фторфенил)-5-пропанимидоил-1,3-тиазол-4-ол (соединение 43) и
2-(3-фторфенил)-5-[(1E)-N-гидроксипропанимидоил]-1,3-тиазол-4-ол
(соединение 44).

Самые предпочтительные соединения формулы (I) согласно заявленному изобретению выбирают из:

- 10 натрий 2-(3-фторфенил)-5-пропанойл-1,3-тиазол-4-олат (соединение 2)
2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида
(соединение 3)
4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида
(соединение 12) и

- 15 1-[4-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 28).
Как подробно описано в Примере 46, авторы настоящего изобретения обнаружили, что описанные выше соединения 1-45 по изобретению являются сильными антагонистами активности TRPM8.

- Как более подробно описано ниже, все перечисленные выше соединения
20 демонстрируют антагонистическую активность в отношении IC₅₀ ниже 2 мкМ при высокопроизводительном скрининге (HTS) в клеточном исследовании относительно человеческих TRPM8.

- Таким образом, второй целью настоящего изобретения являются описанные выше соединения формулы (I) для применения в качестве антагонистов
25 TRPM8, предпочтительно человеческих TRPM8.

- Пероральный прием соединения формулы (I) согласно данного изобретения значительно уменьшал холодовую и механическую аллодинию через 3 и 5 часов после использования препарата. Максимальная активность была достигнута через 3 часа после лечения (приблизительно 50% ингибирования по
30 обоим параметрам), см. Пример 47 ниже.

Кроме того, то же самое заявленное соединение показало высокую селективность в отношении широкого спектра отобранных GPCRs, а также в отношении TRPV1, TRPV4 и TRPA1, что, таким образом, подтверждает его селективный механизм действия, см. Пример 48 далее по тексту.

Наконец, как сообщается в Примере 49 ниже, испытуемое соединение не оказывает эффекта в отношении ни одной изоформы цитохрома человека, исключая таким образом потенциальное лекарственное взаимодействие препаратов. Кроме того, не наблюдалось никакого эффекта в отношении hERG (гена специфических калиевых каналов сердца), таким образом, исключая возможное кардиотоксическое действие во время клинического исследования. Низкие значения logD испытуемого соединения делают его особенно подходящим, когда требуется внутривенное, внутривентральное и внутримышечное введение, особенно в лечении урологических заболеваний. В то же время, относительно большой период длительности полураспада в плазме и высокая биодоступность при пероральном введении препарата могут сделать его идеальным препаратом для лечения хронических болезней, таких, как воспалительная и невропатическая боль.

Таким образом, раскрытые выше соединения согласно заявленному изобретению в частности предназначены для применения в лечении.

Соответственно, третьей целью настоящего изобретения являются указанные выше соединения формулы (I) для применения в качестве лекарственных препаратов.

Четвертой целью настоящего изобретения являются указанные выше соединения формулы (I) для применения при предупреждении, снижении риска, облегчении и/или лечении заболевания, связанного с активностью TRPM8, предпочтительно с заболеванием, связанным с сверхактивностью/гиперэкспрессией рецептора TRPM8.

Согласно заявленному изобретению, термины «сверхэкспрессия / гиперактивность рецептора TRPM8» подразумевают экспрессию и/или активность рецептора TRPM8 на уровне, превышающем физиологический.

Согласно заявленному изобретению, термин «заболевание, связанное с активностью TRPM8» предпочтительно подразумевает заболевание, входящего в перечень, включающий: боли, зуд, заболевание раздраженной толстой кишки, респираторные нарушения, вызванные холодом и/или обострениями, ишемию, нейродегенерацию, урологические расстройства, инсульт, психические расстройства.

Предпочтительно, упомянутая боль входит в перечень, включающий: хроническую боль, невропатическую боль, послеоперационную боль, боли при

раке, боль при остеоартрите, ревматическую подагрическую боль, невралгию, фибромиалгию, невропатию (вкл.холодовую аллодинию и диабетическую невропатию), повышенную чувствительность к боли, повреждение нерва, мигрень, головную боль.

- 5 Предпочтительно, упомянутые респираторные нарушения, вызванные холодом и/или обострениями, входят в перечень, включающий: вызванную холодом /или обострившуюся легочную гипертензию, хроническую обструктивную болезнь легких и астму.

- Предпочтительно, упомянутые урологические расстройства входят в перечень, включающий: синдром раздраженного мочевого пузыря, интерстициальный цистит, гиперактивность детрузора (гиперактивный мочевой пузырь), недержание мочи, нейрогенную гиперактивность детрузора (гиперрефлексия детрузора), идиопатическую гиперактивность детрузора (нестабильность детрузора), доброкачественную гиперплазию простаты, расстройства и
- 10 симптомы нижних мочевыводящих путей. Предпочтительно, упомянутые психические расстройства входят в перечень, включающий: беспокойство и депрессию.

- Пятой целью настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно из указанных выше соединений формулы (I) в комбинации с фармацевтически приемлемыми
- 20 эксципиентами и/или разбавителями.

- Согласно предпочтительному варианту осуществления, указанная фармацевтическая композиция предназначена для предупреждения, снижения риска, облегчения и/или лечения заболевания, связанного с активностью
- 25 TRPM8, предпочтительно заболевания, связанного с сверхактивностью/гиперэкспрессией рецептора TRPM8.

- Согласно предпочтительному варианту осуществления, указанная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно из указанных выше соединений формулы (I) в качестве единственного активного
- 30 ингредиента(ов). Согласно альтернативному варианту осуществления, указанная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно из указанных выше соединений формулы (I) в сочетании по меньшей мере с одним другим активным ингредиентом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления также в комбинации с предшествующими вариантами осуществления фармацевтические препараты по изобретению могут представлять собой препараты для внутрипузырного (в мочевого пузырь), внутривенного, локального или перорального введения.

- 5 Соединения по изобретению формулы (I) легко составлять в фармацевтические композиции, применяя обычные методики и используя эксципиенты, такие как описано в "Remington Pharmaceutical Sciences Handbook" Mack Publishing, New York 18th ed., 1990.

- 10 Шестой целью настоящего изобретения является терапевтический способ предупреждения, снижения риска, облегчения и/или лечения указанных заболеваний, связанных с активностью TRPM8, предпочтительно заболеваний, связанных с сверхактивностью/гиперэкспрессией рецептора TRPM8, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту указанного выше соединения формулы (I).

- 15 Соединения по изобретению можно вводить в виде единственных активных ингредиентов или в комбинации с другими терапевтически активными соединениями.

- 20 Соединения по изобретению можно вводить посредством внутрипузырной инстилляции, внутривенной инъекции, болюса, в виде дерматологических препаратов (кремов, лосьонов, спреев и мазей), посредством ингаляции, а также перорально в виде капсул, таблеток, сиропов, препаратов с регулируемым высвобождением и т.п.

- 25 Средняя суточная доза зависит от нескольких факторов, таких как тяжесть заболевания, состояние, возраст, пол и масса пациента. Обычно дозу варьируют от 1 до 1500 мг соединений формулы (I) в день, необязательно разделив на несколько введений.

Изобретение проиллюстрировано с помощью приведенных ниже примеров, которые не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения.

Примеры

- 30 **Синтез предпочтительных соединений**

Соединения, перечисленные в табл. I, синтезированы по методикам, описанным в следующих примерах.

Материалы и способы

Все реагенты закупили у компаний Sigma-Aldrich, Fluorochem и Alfa Aesar и использовали без дополнительной очистки. Спектры ЯМР регистрировали в указанном растворителе с тетраметилсиланом (TMC) в качестве внутреннего эталона на спектрометре Bruker Avance3 400 МГц. Химические сдвиги указали в ч./млн. относительно внутреннего эталона. Использовали аббревиатуры: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет, dd = двойные дублеты, bs = уширенный сигнал. Постоянные взаимодействия (J значения) приведены в Гц. Аналитические ВЭЖХ-МС спектры регистрировали на приборе Surveyor (THERMO FINNIGAN) в сочетании с LCQ DECA XP-PLUS (THERMO FINNIGAN), оснащённом колонкой с обращенной фазой C18 (10 мкм, 4,6 мм X 150 мм) Phenomenex Gemini. Элюирующая смесь состояла из буфера формиата аммония/муравьиной кислоты и ацетонитрила 10 мМ с pH 4,2 и использовалась при градиенте от 90:10 до 10:90 со скоростью потока 0,200 мл/мин. Все эксперименты с МС проводили с использованием электрораспылительной ионизации в режиме детекции положительно и отрицательно заряженных ионов.

Все реакции были проверены тонкослойной хроматографией (ТСХ), выполненной на силикагелевых пластинах Grace Resolv Davisil, толщиной 250 мкм, 60 F254, визуализировали при помощи UV (254 нм) или окрасок, таких как KMnO₄, p-анисалдегид, и церий-аммониевый молибдат (CAM). Хроматографические очистки были выполнены на силикагелевых колонках с диоксидом кремния Grace Resolv Davisil silica 60. Все органические растворы были высушены на обезвоженном Na₂SO₄ или MgSO₄ и подвергнуты концентрации на ротационном испарителе. Все соединения, используемые для биологических испытаний, имеют, по крайней мере, 98%-ю чистоту на основе аналитических результатов ВЭЖХ с длинами волны 220 и 254 нм, если не указано иначе.

Общая методика

Пример 1

Синтез 3-фторбензолкарботиоамида (Интермедиат а)

В круглодонную колбу объёмом 100 мл с конденсатором и магнитным смесителем загрузили 3- фторбензоамид (2,0 г, 14,4 ммоль), который растворили в 30 мл ТГФ, затем к раствору добавили реагент Лоусона (3,5 г, 8,64 ммоль). Смесь подогрели до 60 °С и перемешивали в течение ночи;

превращение контролировали при помощи ТСХ (Элюент: n-гексан / EtOAc 7:3). Раствор охладили при комнатной температуре, а растворитель удалили вакуумной дистилляцией.

Неочищенный продукт очистили флэш-хроматографией (Элюент: n-гексан / EtOAc 7:3), с получением 3- фторбензолкарботиоамида в виде желтого твердого вещества (2,0 г, 12,9 ммоль, выход = 89 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7.80-7.55 (bs, 1H, NH_2), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.30-7.00 (bs, 1H, NH_2).

МС (ES^{1+}) m/z : 156.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез этил 2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-карбоксилата (Интермедиат b)

Во флакон для СВЧ печи с магнитным смесителем загрузили 3-фторбензолкарботиоамид (0,5 г, 3,22 ммоль), растворённый в сухом этаноле (8 мл), добавили диэтилбромомалонат (0,055 мл, 3,22 ммоль) и плотно закрыли пробкой флакон. Раствор подвергли облучению в микроволновом приборе при 100°C в течение 30 мин. В виде твердого вещества желтого цвета получили этил 2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-карбоксилат после кристаллизации из этанола (0,439 г, 1,64 ммоль, выход = 51 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 9.94 (bs, 1H, OH), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.2-7.17 (m, 1H), 4.43 (q, 2H, $J=7.1$ Гц), 1.42 (t, 3H, $J=7.1$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 267.81 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез этил 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбоксилата (Интермедиат c)

В круглодонную колбу объёмом 25 мл с магнитным смесителем загрузили этил 2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-карбоксилат (0,100 г, 0,374 ммоль), который растворили в сухом ТГФ (3 мл) и ДМФ (2,5 мл), раствор обработали NaH (60-65 % масляная дисперсия, 0,022 г, 1,5 экв.) и метил иодидом (0,140 мл, 7 экв.) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию остановили в воде и экстрагировали в этилацетате (20 мл, 3 раза), органику собрали и промыли с влажным кислым углекислым натрием и полевым раствором и затем просушили над сухим сернокислым натрием. Неочищенный продукт очистили на силикагеле (Элюент: n-гексан/этилацетат 9:1). В виде твердого вещества желтого цвета получили этил 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбоксилат (0,053 г, 0,19 ммоль, выход = 50 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7.69-7.25 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.36 (q, 2H, $J=7.2$ Гц), 4.25 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, $J=7.2$ Гц).
МС (ES^{1+}) m/z : 282.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

**Синтез 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты
(Интермедиат d)**

В круглодонную колбу объемом 25 мл с магнитным смесителем загрузили этил 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбоксилат (0,097 г, 0,344 ммоль), который растворили в этаноле (3 мл) и воде (0,020 мл). Затем добавили КОН (0,193 г, 3,44 ммоль) и раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавили водой (15 мл), подкислили HCl 2N до pH 2 и экстрагировали в этилацетате (20 мл x 2). Собрали органические слои и промыли с водой и соевым раствором, и затем просушили над сухим сернокислым натрием. В виде твердого вещества желтого цвета получили 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту (0,077 г, 0,304 ммоль, выход = 88 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7.76-7.71 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 4.32 (s, 3H).
МС (ES^{1-}) m/z : 252.25 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Синтез 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-хлористого карбонила (Интермедиат e)

В круглодонную колбу объемом 25 мл с магнитным смесителем и конденсатором с водяным охлаждением загрузили 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту (0,049 г, 0,193 ммоль) и 5 мл сухого ДХМ при комнатной температуре. При этой же температуре, раствор обработали избытком тионилхлорида (0,028 мл, 0,387 ммоль) и каталитическим количеством ДМФ (0,002 мл), затем дефлегмировали в течение 2,5 часов. Раствор охладили, затем удалили летучие компоненты под пониженным давлением. Масляный остаток несколько раз отпарили для дополнительного удаления остаточного тионилхлорида. В виде масляного вещества светло-желтого цвета получили 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-хлористый карбонил (0,052 г, 0,0193 ммоль, выход = 95 %) и использовали без дополнительной очистки.

Синтез 2-(3-фторфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (Интермедиат f)

В круглодонной колбе объёмом 25 мл с магнитным смесителем, 2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-хлористый карбонил (0,052 г, 0,193 ммоль) растворили в сухом ДХМ (5 мл) и охладили до 0°C в ледяной ванне. Данный раствор обработали смесью N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорида (0,038 г, 0,386 ммоль), триэтиламина (0,1 мл) и ДХМ (2 мл), и перемешивали при этой же температуре в течение 45 мин. Как показали результаты ЖХ-МС, реакция полностью завершена, со следующим продуктом: смесь разбавили ДХМ (50 мл) и промыли водой (10 мл x 2) и соляным раствором (10 мл), высадили над обезвоженным сульфатом натрия и вакуум-дистиллировали растворитель. В виде масляного вещества получили 2-(3-фторфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (0,060 г, 0,20 ммоль, выход = 95 %) и использовали для синтеза последующих соединений.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7.79-7.71 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).

МС (ES¹⁺) *m/z*: 297.32 [M+H]⁺.

Синтез 1-[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (Интермедиат g)

В круглодонную колбу объёмом 10 мл с магнитным смесителем загрузили 2-(3-фторфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (0,066 г, 0,223 ммоль) и 2,5 мл сухого ТГФ заморозили до -78°C. Раствор обработали при той же самой температуре с хлоридом этилмагния (0,17 мл, 0,334 ммоль), затем перемешивали -60°C в течение 1,5 часов. Охлаждающую систему удалили и реакцию остановили при комнатной температуре с насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл). Смесь экстрагировали из этилацетата (20 мл x 2), органические компоненты собрали и дважды промыли водой (20 мл x 2) и один раз соляным раствором (20 мл). Органическую фазу затем просушили и удалили вакуумом растворители. Неочищенный продукт очистили на силикагеле при помощи флэш-хроматографии. В виде твердого вещества светло-желтого цвета получили 1-[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (0,056 г, 0,211 ммоль, выход Y = 95 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7.75-7.70 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.95 (q, 2H, J = 7.3 Гц), 1.21 (t, 3H, J = 7.3 Гц).

МС (ES¹⁺) *m/z*: 266.30 [M+H]⁺.

Синтез 1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она

(1)

В круглодонную колбу объёмом 10 мл с магнитным смесителем загрузили 1-[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (0,042 г, 0,158 ммоль) и растворили при комнатной температуре в сухом ДХМ (4 мл), затем заморозили до 0°C в ледяной ванне. Раствор обработали при данной температуре с трибромидом бора 1М в дихлорметане (0,39 мл, 0,390 ммоль), затем перемешивали в течение 30 мин. Реакцию разбавили ДХМ (20 мл) и перемешивали с водой (10 мл) в течение 10 мин. Органический слой отделили и высушили над обезвоженным сульфатом натрия, растворитель затем дистиллировали и не очищенный продукт очистили на силикагеле.

В виде твердого вещества желтого цвета получили 1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (0,029 г, 0,115 ммоль, выход = 73 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11.90 (bs, 1H, OH), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 2.80 (q, 2H, J= 7.3 Гц), 1.30 (t, 3H, J=7.3 Гц).

МС (ES¹⁺) *m/z*: 252.12 [M+H]⁺, МС (ES¹⁻) *m/z*: 250.11 [M-1]⁻.

Пример 2

Синтез натрий 2-(3-фторфенил)-5-пропаноил-1,3-тиазол-4-олата (2)

В круглодонную колбу объёмом 25 мл с магнитным смесителем загрузили 1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (0,034 г, 0,135 ммоль) и растворили при комнатной температуре в метаноле (6 мл). Раствор обработали эквивалентом NaOH (0,135 мл, 0,135 ммоль, 1М в метаноле) и перемешивали в течение 30 мин. Летучие компоненты вакуум-дистиллировали и получили титульное соединение в виде белого с металлическим оттенком твердого вещества с количественным выходом (0,037 г, 0,135 ммоль).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 7.69-7.66 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 2.77 (q, 2H, J= 7.4 Гц), 0.97 (t, 3H, J=7.4 Гц).

МС (ES¹⁺) *m/z*: 252.25 [M+H]⁺.

Пример 3

Синтез 1-(2-(3-фторфенил)-4-гидрокситиазол-5-ил)этанона (4)

Начиная с 3-фторбензинкарботиамида (0,110 г, 0,70 ммоль) приготовленного по Примеру 1 -промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения 2-(3-фторфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (амид Вайнреб). Последний в перечне был

подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида метилмагния для получения 1-(2-(3-фторфенил)-4-метокситиазол-5-ил)этанона, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества делового с металлическим оттенком цвета (0,030 г, 0,13 ммоль, выход = 87 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7.85-7.71 (m, 2H), 7.55-7.40 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

МС (ES^{1+}) m/z : 238.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Пример 4

Синтез 1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-2-метилпропан-1-она (5)

Начиная с 3-фторбензинкарботиамида (0,070 г, 0,45 ммоль), приготовленного по Примеру 1 -промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения 2-(3-фторфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (амид Вайнреба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида изопропилмагния для получения 1-[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]-2-метилпропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,021 г, 0,08 ммоль, выход = 88 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7.85-7.71 (m, 2H), 7.55-7.40 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.30 (d, 6H, $J=7.0$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 266.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Пример 5

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (7)

Начиная с тиофен-2-карботиамида (0,074 г, 0,52 ммоль), приготовленного по Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (амид Вайнреба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия

защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,022 г, 0.09 ммоль, выход = 88 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.70 (q, 2H, $J = 7.1$ Гц), 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Гц).

5 МС (ES^{1+}) m/z : 240.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 6

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (9)

Начиная с 2-метилбензинкарботиоамида (0,152 г, 1,0 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для
10 синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (амид Вайнреба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем
15 обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (0,44 г, 0,18 ммоль, выход = 89 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7.95-7.83 (m, 1H), 7.48-7.21 (m, 3H), 2.78 (q, 2H, $J = 7.1$ Гц), 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Гц).

20 МС (ES^{1+}) m/z : 248.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 7

Синтез 1-[2-(2-бромфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (11)

Начиная с 2-бромбензинкарботиоамида (0,053 г, 0,15 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для
25 синтеза тиазолов применили для получения 2-(2-бромфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (амид Вайнреба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[2-(2-бромфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия
30 защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,018 г, 0,06 ммоль, выход = 87 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 8.35-8.28 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 2.80 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.28 (t, 3H, $J = 7.0$).

МС (ES^{1+}) m/z : 312.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 8

Синтез 1-[2-(2-гидроксифенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (13)

Начиная с 2-метоксибензинкарботиоамида (0,061 г, 0,35 ммоль),
5 приотготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-2-(2-метоксифенил)-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (амид Вайнребa).

Амид Вайнребa был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем
10 обработали для снятия защиты трибромидом бора (4 эквивалента) для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,016 г, 0,07 ммоль, выход = 95 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 12.27 (s, 1H, OH), 11.55 (s, 1H, OH), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 2.77 (q, 2H, $J=7.0$ Гц), 1.26 (t, 3H, $J=7.0$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 250.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 9

Синтез 1-[2-(3-бромфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (14)

Начиная с 3-бромбензинкарботиоамида (0,20 г, 0,92 ммоль), приотготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения 2-(3-бромфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (амид Вайнребa). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с
25 использованием хлорида этилмагния для получения 1-[2-(3-бромфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,055 г, 0,17 ммоль, выход = 95 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.89 (bs, 1H, OH), 8.23-8.18 (m, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 2.80 (q, 2H, $J=7.0$ Гц), 1.30 (t, 3H, $J=7.0$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 312.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 10

Синтез 1-[2-(фуран-2-ил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (15)

Начиная с фуран-2-карботиоамида (0,101 г, 0,79 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения 2-(фуран-2-ил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнреба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[2-(фуран-2-ил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,034 г, 0,15 ммоль, выход = 90 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7.60 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, $J = 3.6$ Гц), 6.52 (d, 1H, $J = 3.6$ Гц), 2.95 (q, 2H, $J = 7.3$ Гц), 1.21 (t, 3H, $J = 7.3$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 224.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 11

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(1H-пиррол-2-или)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (16)

Начиная с 1H-пиррол-2-карботиоамида (0,103 г, 0,82), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(1H-пиррол-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнреба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(1H-пиррол-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,034 г, 0,15 ммоль, выход = 93 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.89 (bs, 1H, OH), 8.10 (vbs, 1H), 7.10-6.80 (m, 2H), 6.20-6.05 (m, 1H), 2.95 (q, 2H, $J = 7.3$ Гц), 1.21 (t, 3H, $J = 7.3$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 223.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 12

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (17)

Начиная с 1-метил-1H-пиррол-2-карботиоамида (0,105 г, 0,75 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнреба).

Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмagnия для получения 1-[4-метокси-2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для

5 получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,034 г, 0,14 ммоль, выход = 91 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.51 (bs, 1H, OH), 7.10-6.95 (m, 1H), 6.95-6.75 (m, 1H), 6.19-6.05 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.95 (q, 2H, $J = 7.3$ Гц), 1.21 (t, 3H, $J = 7.3$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 237.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Пример 13

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (18)

Начиная с 1-метил-1H-имидазол-5-карботиоамида (0,203 г, 1,44 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую

15 методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнреба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмagnия для получения 1-[4-метокси-2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого

20 цвета (0,065 г, 0,27 ммоль, выход = 94 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.65 (bs, 1H, OH), 7.91-7.70 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.95 (q, 2H, $J = 7.3$ Гц), 1.21 (t, 3H, $J = 7.3$ Гц).

25 МС (ES^{1+}) m/z : 238.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 14

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(1H-имидазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (19)

Начиная с 1H-имидазол-5-карботиоамида (0,198 г, 1,56 ммоль),

30 приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения 2-(1H-имидазол-5-ил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнреба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмagnия для

получения 1-[4-метокси-2-(1H-имидазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,062 г, 0,28 ммоль, выход = 89 %).

- 5 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 8.20-8.10 (m, 1H); 7.40 -7.30 (m, 1H), 2.95 (q, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.20 (t, 3H, $J=7.3$ Гц).
МС (ES^{1+}) m/z : 224.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 15

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (20)

- 10 Начиная с 1-метил-1H-пиразол-4-карботиоамида (0,211 г, 1,49 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнребба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,064 г, 0,27 ммоль, выход = 92 %).

20 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.51 (vbs, 1H, OH), 7.90-8.75 (m, 1H); 7.65-7.45 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.95 (q, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.20 (t, 3H, $J=7.3$ Гц).
МС (ES^{1+}) m/z : 238.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 16

- 25 **Синтез 1-[4-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]бутан-1-она (21)**

- Начиная с тиофен-2-карботиоамида (0,20 г, 1,39 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнребба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида пропилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]бутан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,067 г, 0,26 ммоль, выход = 95 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.37 (vbs, 1H, OH), 7.80-7.60 (m, 2H); 7.22-7.09 (m, 1H), 2.51 (t, 2H, $J=7.5$ Гц), 1.71 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, $J=7.4$ Гц).
МС (ES^{1+}) m/z : 254.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 17

5 Синтез 1-[4-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]-3-метилбутан-1-она (22)

Начиная с тиофен-2-карботиоамида (0,150 г, 1,04 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнребса). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида изобутилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]-3-метилбутан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,053 г, 0,20 ммоль, выход = 95 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.45 (vbs, 1H, OH), 7.80-7.60 (m, 2H); 7.22-7.09 (m, 1H), 2.49 (d, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.90-1.70 (m, 1H), 0.89 (d, 6H, $J=7.2$ Гц).
МС (ES^{1+}) m/z : 268.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 18

20 Синтез 1-[4-гидрокси-2-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (23)

Начиная с 1,2,4-оксадиазол-3-карботиоамида (0,151 г, 1,16 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнребса). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,049 г, 0,22 ммоль, выход = 88 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.62 (bs, 1H, OH), 8.45 (s, 1H), 2.95 (q, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.20 (t, 3H, $J=7.3$ Гц).
МС (ES^{1+}) m/z : 226.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 19

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (24)

Начиная с 1,2-оксазол-5-карботиоамида (0,148 г, 1,15 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнребба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,048 г, 0,22 ммоль, выход = 89 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.41 (bs, 1H, OH), 7.51 (d, 1H, $J=3.1$ Гц), 6.80 (d, 1H, $J=3.1$ Гц), 2.96 (q, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.22 (t, 3H, $J=7.3$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 225.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 20

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (25)

Начиная с пиридин-3-карботиоамида (0,186 г, 1,34 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(пиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнребба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(пиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,060 г, 0,26 ммоль, выход = 89 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.56 (bs, 1H, OH), 9.15-9.00 (m, 1H), 8.75-8.65 (m, 1H), 8.35-8.25 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 2.94 (q, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.20 (t, 3H, $J=7.3$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 235.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 21

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (26)

Начиная с пиридин-4-карботиоамида (0,175 г, 1,27 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для

синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(пиридин-4-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнребба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(пиридин-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,054 г, 0,23 ммоль, выход = 92 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.56 (bs, 1H, OH), 9.15-9.00 (m, 2H), 8.55-8.65 (m, 2H), 2.94 (q, 2H, $J = 7.3$ Гц), 1.20 (t, 3H, $J = 7.3$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 235.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 22

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (27)

Начиная с пиридин-2-карботиоамида (0,214 г, 1,55 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнребба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,065 г, 0,28 ммоль, выход = 91 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.56 (bs, 1H, OH), 8.75-8.65 (m, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 2.94 (q, 2H, $J = 7.3$ Гц), 1.20 (t, 3H, $J = 7.3$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 235.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 23

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (28)

Начиная с 3-метоксибензинкарботиоамида (0,105 г, 0,63 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-2-(3-метоксифенил)-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнребба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза,

указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(3-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора (4 эквивалента) для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,029 г, 0,12 ммоль, выход = 91 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 12.37 (s, 1H, OH), 11.45 (s, 1H, OH), 7.70-7.10 (m, 4H), 2.82 (q, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.17 (t, 3H, $J=7.3$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 250.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 24

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (29)

Начиная с 4-метоксибензинкарботиоамида (0,206 г, 1,23 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-2-(4-метоксифенил)-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнреба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(4-метоксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора (4 эквивалента) для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,058 г, 0,23 ммоль, выход = 90 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 12.41 (s, 1H, OH), 11.55 (s, 1H, OH), 7.75-7.10 (m, 4H), 2.82 (q, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.17 (t, 3H, $J=7.3$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 250.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 25

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (30)

Начиная с 3-метилбензинкарботиоамида (0,086 г, 0,57 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнреба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного

соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,027 г, 0,10 ммоль, выход = 96 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ , 11.55 (s, 1H, OH), 7.70-7.47 (m, 2H), 7.45-7.10 (m, 2H), 2.80 (q, 2H, $J=7.3$ Гц), 2.32 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, $J=7.3$ Гц).

5 МС (ES^{1+}) m/z : 248.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 26

Синтез 1-[4-гидрокси-2-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (31)

Начиная с 4-метилбензинкарботиоамида (0,087 г, 0,58 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для
10 синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (амид Вайнреба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем
15 обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,027 г, 0,10 ммоль, выход = 95 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ , 11.55 (bs, 1H, OH), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.35-7.05 (m, 2H), 2.80 (q, 2H, $J=7.3$ Гц), 2.32 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, $J=7.3$ Гц).

20 МС (ES^{1+}) m/z : 248.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 27

Синтез 1-[2-(3-аминофенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (32)

Начиная с 3-нитробензинкарботиоамида (0,235 г, 1,35 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для
25 синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(3-нитрофенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (амид Вайнреба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(3-нитрофенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она.

30 Соединение затем растворили в метаноле и перемешали с 5 эквивалентами дигидрата двухлористого олова изатем подвергли излучению в микроволновом приборе в течение 30 мин при 100°C.

После полного восстановления азотной группы, экстрагирования кислотной основы и выделения продукта реакции, получили чистый 1-[2-(3-аминофенил)-

4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он. Последний затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,033 г, 0,13 ммоль, последние два этапа выход = 51 %).

- 5 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ , 11.72 (vbs, 1H, OH), 7.74 (bs, 1H, NH_2), 7.22 (bs, 1H, NH_2) 7.20-6.89 (m, 3H), 6.72-6.60 (m, 1H), 2.80 (q, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.15 (t, 3H, $J=7.3$ Гц).
МС (ES^{1+}) m/z : 249.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 28

Синтез 1-[2-(4-аминофенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (33)

- 10 Начиная с 4-нитробензинкарботиоамида (0,234 г, 1,35 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(4-нитрофенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (амид Вайнреба). Последний в
- 15 перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[4-метокси-2-(4-нитрофенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она. Соединение затем растворили в метаноле и перемешали с 5 эквивалентами дигидрата двуххлористого олова и затем подвергли излучению в микроволновом приборе в течение 30 мин при 100°C.
- 20 После полного восстановления азотной группы, экстрагирования кислотной основы и выделения продукта реакции, получили чистый 1-[2-(4-аминофенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он и обработали его для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,032 г, 0,12 ммоль, последние два этапа выход = 49
- 25 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ , 11.63 (bs, 1H, OH), 7.75-7.45 (m, 2H; bs 1H, NH_2), 6.89 (vbs, 1H, NH_2) 6.65-6.40 (m, 2H), 2.80 (q, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.15 (t, 3H, $J=7.3$ Гц).
МС (ES^{1+}) m/z : 249.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 29

- 30 **Синтез 1-{4-гидрокси-2-[3-(метиламино)фенил]-1,3-тиазол-5-ил}пропан-1-она (34)**

Начиная с 3-(бром)бензинкарботиоамида (0,429 г, 1,98 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения 2-(3-бромфенил)-N,4-диметокси-N-

метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнребба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[2-(3-бромфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она.

5 Затем производное бром арил тиазола растворили в безводном толуоле и обработали 5 эквивалентами трет-бутоксид натрия, 1,5 эквивалентами метиламина, 0,1 эквивалента 2-(ди-третбутилфосфин)бифенила, 0,05 эквивалентами трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) и запечатали во флакон и подвергли излучению в микроволновом приборе при 100°C в течение 10 1 часа. После хроматографии, получили 1-{4-метокси-2-[3-(метиламино)фенил]-1,3-тиазол-5-ил}пропан-1-он и обработали его для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,020 г, 0,08 ммоль, последние два этапа выход = 21 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ , 11.60 (bs, 1H, OH), 7.25-6.90 (m, 3H), 6.75-6.65 (m, 1H), 4.35 (vbs, 1H, NH), 3.05 (s, 3H), 2.93 (q, 2H, $J = 7.3$ Гц), 1.25 (t, 3H, $J = 7.3$ Гц).

15 MC (ES^{1+}) m/z : 263.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 30

Синтез 1-{4-гидрокси-2-[4-(метиламино)фенил]-1,3-тиазол-5-ил}пропан-1-она (35)

20 Начиная с 4-(бром)бензинкарботиоамида (0,50 г, 2,32 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения 2-(4-бромфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнребба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-[2-(4-бромфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она. Затем производное бром арил тиазола растворили в безводном толуоле и обработали 5 эквивалентами трет-бутоксид натрия, 1,5 эквивалентами метиламина, 0,1 эквивалента 2-(ди-третбутилфосфин)бифенила, 0,05 эквивалентами трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) и запечатали во флакон и подвергли излучению в микроволновом приборе при 100°C в течение 1 часа. После хроматографии, получили 1-{4-метокси-2-[4-(метиламино)фенил]-1,3-тиазол-5-ил}пропан-1-он и затем О-деметиловали воздействием трибромида бора для

получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,015 г, 0,06 ммоль, последние два этапа выход = 13 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ , 11.60 (bs, 1H, OH), 7.72-7.43 (m, 2H), 6.63-6.39 (m, 2H), 4.35 (vbs, 1H, NH), 3.07 (s, 3H), 2.96 (q, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.23 (t, 3H, $J=7.3$ Гц).

5 МС (ES^{1+}) m/z : 263.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 31

Синтез 1-[2-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она (36)

Начиная с 4-фторбензинкарботиоамида (0,122 г, 0,78 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для
10 синтеза тиазолов применили для получения 2-(4-фторфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (амид Вайнреб). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида этилмагния для получения 1-(4-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-она, который затем обработали для снятия
15 защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,037 г, 0,15 ммоль, выход = 91 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.85 (bs, 1H, OH), 7.95-7.80 (m, 2H), 7.29-7.09 (m, 2H), 2.80 (q, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.30 (t, 3H, $J=7.3$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 252.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$, MS (ES^{1-}) m/z : 250.11 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20 Пример 32

Синтез 1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]бутан-1-она (37)

Начиная с 3-фторбензинкарботиоамида (0,124 г, 0,80 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для
25 синтеза тиазолов применили для получения 2-(3-фторфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (амид Вайнреб). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида пропилмагния для получения 1-[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]бутан-1-она, затем обработали для снятия защиты
30 трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,028 г, 0,10 ммоль, выход = 81 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.90 (bs, 1H, OH), 7.85-7.71 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 2.72 (t, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.83 (q, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.05 (t, 3H, $J=7.3$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 266.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 33

Синтез 1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-3-метилбутан-1-она (38)

Начиная с 3-фторбензинкарботиоамида (0,112 г, 0,72 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения 2-(3-фторфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнребба). Последний в перечне был подвергнут тем же самым параметрам синтеза, указанным в общей методике, с использованием хлорида изобутилмагния для получения 1-[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]-3-метилбутан-1-она, затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,033 г, 0,12 ммоль, выход = 73 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 12.10 (bs, 1H, OH), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 2.62 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.34 (m, 1H), 1.05 (d, 6H, $J=7.3$ Гц).

МС (ES^{1+}) m/z : 280.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 34

Синтез 1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-2-метоксиэтанона (39)

1-[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]этанон (0,200 г, 0,79 ммоль), приготовленного согласно Примеру 3, растворили в 10 мл высушенного ДХМ и добавили N-бромсукцинимид (0,142 г, 0,79 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворитель выпарили под вакуумной дистиляцией для получения 2-бром-1-[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]этанон, который использовали без дополнительной очистки. Соединение затем растворили в 5 мл ледяной уксусной кислоты, добавили ацетат натрия (0,65 г, 7,9 ммоль) и подогревали смесь при 120°C в течение 2 часов. Раствор разбавили 30 мл воды и промыли с диэтиловым эфиром (20 мл x 3). 2-[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]-2-оксоэтил очистили при помощи флэш-хроматографии (n-гексан : этилацетат 9:1 в качестве элюента). Последнее в перечне соединение растворили в 10 мл 1,4-диоксана и добавили 2 мл NaOH 2M. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор разбавили 10 мл HCl 2M и экстрагировали соединение с этилацетатом. Получили 1-[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]-2-гидроксиэтанон в виде жёлтого масла на выходе 65%. Последнее в перечне соединение (0,089 г, 0,33 ммоль) растворили в 5 мл

сухого ДМФ и добавили 0,016 г (0,66 ммоль) NaH (60% процента от массы) при 0°C. Затем добавили 41 мкл (0,66 ммоль) метил иодида и перемешивать раствор при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь затем погасили 10 мл насыщенной NH_4Cl и экстрагировали соединение с этилацетатом.

- 5 Продукт очистили при помощи флэш-хроматографии на n-гексане : этилацетат 9:1 в качестве элюента для получения 1-[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]-2-метоксиэтанола в количественном выходе. 1-[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]-2-метоксиэтанол растворили при комнатной температуре в сухом ДХМ (4 мл), затем заморозили до 0°C в ледяной ванне.
- 10 Раствор обработали при данной температуре трибромидом бора 1М в дихлорметане (0,66 мл, 0,66 ммоль), затем перемешивали в течение 30 минут. Реакцию разбавили с ДХМ (10 мл) и перемешали с водой (10 мл) в течение 10 минут. Отделили органический слой и ангидрировали над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали и очистили продукт на
- 15 силикагеле.

1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-2-метоксиэтанол получили как титульное соединение в виде твердого вещества желтого цвета (0,019 г, 0,071 ммоль, выход = 43 %).

- 1H-ЯМР (CDCl_3): δ 7.83-7.71 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).
- 20

МС (ES1+) m/z: 268.21 [M+H]⁺.

Пример 35

Синтез 1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-тиона (40)

- 1-[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (0,120 г, 0,45 ммоль),
- 25 приготовленный согласно Примеру 1 - интермедиат g, растворили 5 мл сухого ТГФ. Добавили реагент Лоусона (0,273 г, 0,675 ммоль) и подогрели полученную смесь при 130°C в запаянной трубке в течение 2 часов. Раствор охладили при комнатной температуре и удалили растворитель вакуумной дистилляцией. Продукт очистили при помощи флэш-хроматографии (n-гексан : этилацетат
- 30 85:15 в качестве элюента) для получения 1-[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-трона в виде жёлтого масла (0,037 мг, 0,13 ммоль, выход = 29 %). Последнее в перечне соединение обработали для снятия защиты с трибромидом бора как описано для соединения 1 для получения титульного

соединения в виде твердого вещества жёлтого цвета (0,030 г, 0,11 ммоль, выход = 86 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 11.81 (bs, 1H, OH), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 2.85 (q, 2H, $J = 7.3$ Гц), 1.51 (t, 3H, $J = 7.3$ Гц).

5 МС (ES^{1+}) m/z : 268.35.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 36

Синтез 2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (3)

Начиная с 3-фторбензинкарботиоамида (0,055 г, 0,35 ммоль), приготовленного
10 аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения 2-(3-фторфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнреба). Последний затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения 2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида в виде
15 твердого вещества желтого цвета (0,019 г, 0,07 ммоль, выход = 95 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7.85-7.70 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

МС (ES^{1+}) m/z : 283.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 37

20 Синтез 4-гидрокси-N-метокси-N-метил-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (6)

Начиная с тиофен-2-карботиоамида (0,081 г, 0,57 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(тиофен-
25 2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнреба). Последний затем обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества белого с металлическим оттенком цвета (0,030 г, 0,11 ммоль, выход = 95 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7.68 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).

30 МС (ES^{1+}) m/z : 271.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 38

Синтез 4-гидрокси-N-метокси-N-метил-2-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (8)

Начиная с 2-метилбензинкарботиоамида (0,103 г, 0,68 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-N-метил-2-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнреба). Последний затем

5 обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества белого с металлическим оттенком цвета (0,037 г, 0,13 ммоль, выход = 95 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 12.10 (s, 1H, OH), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.41-7.20 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

10 MS (ES1+) m/z: 279.9 [M+H]⁺.

Пример 39

Синтез 2-(2-бромфенил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (10)

Начиная с 2-бромбензинкарботиоамида (0,051 г, 0,15 ммоль), приготовленного

15 аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения 2-(2-бромфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнреба). Последний затем напрямую обработали для снятия защиты трибромидом бора для получения титульного

20 соединения в виде твердого вещества белого цвета (0,021 г, 0,06 ммоль, выход = 95 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 12.00 (s, 1H, OH), 8.35-8.21 (m, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 1H), 7.37-7.22 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

MS (ES1+) m/z: 343.04 [M+H]⁺.

Пример 40

Синтез 4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (12)

Начиная с 2-метоксибензинкарботиоамида (0,120 г, 0,72 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения N,4-диметокси-2-(2-метоксифенил)-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнреба).

30

Амид Вайнреба затем напрямую обработали для снятия защиты трибромидом бора (4 эквивалента) для получения титульного соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,040 г, 0,14 ммоль, выход = 95 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 12.29 (s, 1H, OH), 11.60 (s, 1H, OH), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

МС (ES1+) m/z: 281.1 [M+H]⁺.

Пример 41

5 Синтез 2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карботиоамида (41)

2-(3-фторфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (0,100 г, 0,34 ммоль), приготовленный аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение f, растворили в 5 мл сухого ТГФ. Добавили реагент Лоусона (0,361 г, 0,51 ммоль) и подогревали полученную смесь при 70°C в течение 2 часов. Раствор охладили при комнатной температуре и удалили растворитель вакуумной дистилляцией. Продукт очистили при помощи флэш-хроматографии (n-гексан : этилацетат 85:15 в качестве элюента) для получения 2-(3-фторфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карботиоамида в виде жёлтого масла (0,072 г, 0,23 ммоль, выход = 68 %). Последнее в перечне соединения обработали для снятия защиты трибромидом бора как описано для соединения 1 для получения титульного соединения в виде твердого вещества жёлтого цвета (0,057 г, 0,19 ммоль, выход = 85 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7.83-7.69 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

MS (ES1+) m/z: 299.20 [M+H]⁺.

Пример 42

25 Синтез 2-(3-фторфенил)-5-[(1E)-N-метоксипропанимидойл]-1,3-тиазол-4-ола (42)

К раствору метил 2-хлор-3-окзопентаноата (0,200 г, 1,215 ммоль) в 5 мл этанола, добавили гидрохлорид метоксиамины (0,152 г, 1,823 ммоль) и ацетат аммония (0,149 г, 1,823 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали с этиловым эфиром (20 мл). Органическую фазу затем ангидрировали над сухим сульфатом натрия и удалили растворитель вакуумной дистилляцией. Продукт растворили в 5 мл этанола и поместили во флакон для микроволнового прибора; затем добавили 0,093 г (0,60 ммоль) 3-фторбензинкарботиоамида. Флакон запечатали и подвергли излучению при 100 °C в течение 60 минут. Затем охладили раствор при комнатной температуре и

удалили растворитель вакуумной дистилляцией. Продукт очистили при помощи флэш-хроматографии (n-гексан : этилацетат 90:10 в качестве элюента) для получения 2-(3-фторфенил)-5-[(1E)-N-метоксипропанимидойл]-1,3-тиазол-4-ола в виде твердого вещества желтого цвета (0,066 мг, 0,23 ммоль, выход = 39 %).

- 5 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.45 (bs, 1H, OH), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.68 (q, 2H, $J = 7.3$ Гц), 1.22 (t, 3H, $J = 7.3$ Гц).
МС (ES^{1+}) m/z : 281.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 43

Синтез 2-(3-фторфенил)-5-пропанимидойл-1,3-тиазол-4-ола (43)

- 10 К раствору метил 2-хлор-3-окзопентаноата (0.107 г, 0,650 ммоль) в 1,5 мл этанола, добавили О-(Триметилсилил)гидроксиламил (0,120 г, 0,975 ммоль) и ацетат аммония (0,125 г, 1,625 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Продукт поместили во флакон для микроволнового прибора; затем добавили 0,052 г (0,650 ммоль) of 3-фторбензинкарботиоамида. Флакон запечатали и подвергли излучению при 120 °C в течение 50 минут. Затем охладили раствор при комнатной температуре и удалили растворитель вакуумной дистилляцией. Продукт очистили при помощи флэш-хроматографии (дихлорметан : метанол 99:1 в качестве элюента) для получения 2-(3-фторфенил)-5-пропанимидойл-1,3-тиазол-4-ола в виде твердого
15 вещества желтого цвета (0,078 мг, 0,31 ммоль, выход = 48 %).
 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 10.50 (bs, 1H, OH), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 2.60 (q, 2H, $J = 7.3$ Гц), 1.42 (t, 3H, $J = 7.3$ Гц).
МС (ES^{1+}) m/z : 251.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 44

- 25 **Синтез 2-(3-фторфенил)-5-[(1E)-N-гидроксипропанимидойл]-1,3-тиазол-4-ола (44)**

- Раствор 0,040 г (0,143 ммоль) 2-(3-фторфенил)-5-[(1E)-N-метоксипропанимидойл]-1,3-тиазол-4-ола (пример 42) в сухом дихлорметане (5 мл) заморозили до 0°C в ледяной ванне. Раствор обработали при данной
30 температуре трибромидом бора 1М в дихлорметане (0,36 мл, 0,36 ммоль) и затем перемешивали в течение 30 минут. Реакцию разбавили ДХМ (5 мл) и перемешали с водой (5 мл) в течение 10 минут. Органическую фазу затем ангидрировали над сухим сульфатом натрия и удалили растворитель вакуумной дистилляцией, а продукт очистили на силикагеле.

Получили 2-(3-фторфенил)-5-[(1E)-N-гидроксипропанамидойл]-1,3-тиазол-4-ол в виде твердого вещества оранжевого цвета (0,031 г, 0,118 ммоль, выход = 83 %) ¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7.81-7.78 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.50-7.22 (m, 2H), 2.81 (q, 2H, J= 7.3 Гц), 1.54 (t, 3H, J=7.3 Гц).

5 МС (ES¹⁺) *m/z*: 267.22 [M+H]⁺.

Пример 45

Синтез циклопропил[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]метанона (45)

Начиная с 3-фторбензинкарботиоамида (0,085 г, 0,55 ммоль), приготовленного аналогично Примеру 1 - промежуточное соединение а, общую методику для синтеза тиазолов применили для получения 2-(3-фторфенил)-N,4-диметокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамида (амид Вайнребба). Последний подвергли тем же самым условиям синтеза, указанным в общей методике, с использованием бромида циклопропилмагния для получения циклопропил[2-(3-фторфенил)-4-метокси-1,3-тиазол-5-ил]метанона, который затем обработали трибромидом бора для получения титульного соединения в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (0,121 г, 0,46 ммоль, выход = 81 %).

15 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11.50 (bs, 1H, OH), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.53-7.41 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.63-0.55 (m, 2H).

20 МС (ES¹⁺) *m/z*: 264.40 [M+H]⁺.

Пример 46

Оценка *in vivo* активности

а. Клонирование, секвенирование, трансфекция и селекция положительных клонов, экспрессирующих человеческий TRPM8

25 Разработан функциональный клеточный анализ для идентификации антагонистов рецепторов TRPM8, оптимизированный для возможности проведения высокопроизводительного скрининга на FLIPR^{TETRA}, на клетках HEK293 посредством отбора чистых стабильных клонов и функциональной характеристики с использованием флуоресцентного кальций-чувствительного красителя.

30 TRPM8 клонируют в сайт множественного клонирования вектора экспрессии млекопитающего pсDNA3; последовательность полученной конструкции pсDNA3/hTRPM8 полностью подтверждена, и ее используют для трансфекции клеточной линии HEK293. Клетки HEK293, стабильно трансфицированные

геном TRPM8, содержат в минимальной питательной среде. Данные клетки трансфицируют посредством вектора pcDNA3/hTRPM8 путем электропорации и затем производят отбор, используя среду, содержащую 0,8 мг/мл G418, в течение 10-15 дней.

- 5 Следующие коммерческие соединения используют в качестве контрольного соединения канала TRPM8 для тестирования клеточной линии HEK293/hTRPM8 на агонистическую и антагонистическую активность:

Активаторы: ментол (SIGMA кат. №M2772) WS-3, (N-этил-5-метил-2-(1-метилэтил)циклогексанкарбоксамид) (SIGMA кат. №W345501).

- 10 Блокатор: капсазепин (SIGMA кат. №C191).

Экспериментальные действия осуществляют, используя прибор FLIPR.

Функциональные клоны отбирают на FLIPR³⁸⁴ на основании реакции на 1 мМ ментол. Отбирают два лучших клона-респондера, разводят до плотности клеток 1 клетка/лунка и анализируют на FLIPR³⁸⁴ с использованием 1 мМ ментола.

- 15 Анализируют реакцию рецептора TRPM8 на контрольный агонист ментол, используя кальций-зависимый сигнал флуоресценции.

Также проводят пэтч-кламп регистрацию в конфигурации вольт-кламп на клонах HEK/TRPM8 с целью контроля фармакологии рецепторов и определения кривой доза агониста-реакция и значения EC_{50} . Клетки HEK293 содержат при

- 20 комнатной температуре на отполированных огнем пипетках из боросиликатного стекла, имеющего сопротивление 1,5-2,5 МОм, применяемых для регистрации токов, после использования лекарственного препарата. Применение ментола индуцирует дозозависимый внутренний ток в выбранном клоне HEK/hTRPM8 (рассчитанное значение $EC_{50}=58$ мкМ). В нетрансфицированных клетках

- 25 HEK293 не зарегистрировано ментолиндуцированных токов. Для определения капсазепин-антагонистической активности по реакции агониста ментола и для контроля стабильности реакции антагониста на протяжении разных дней экспериментов выбранный клон TRPM8 анализируют через 24 ч на FLIPR³⁸⁴ в присутствии различных концентраций антагониста (от 100 нМ до 316 мкМ).

- 30 Выбранный клон показывает очень хорошую стабильность и воспроизводимость антагонистической активности (рассчитанное значение $IC_{50}=20$ мкМ).

В итоге, лучший клон характеризуют по следующим пунктам:

1 - фармакология: определение EC_{50} агониста и IC_{50} антагониста в различных экспериментах;

2 - оптимальная плотность клеток и время посева;

3 - ДМСО-чувствительность;

5 4 - стабильность лиганда;

5 - пэтч-кламп анализ.

6. Подготовка скрининга для идентификации TRPM8 антагонистов

В качестве лигандов используют следующие коммерческие соединения.

Активатор: охлаждающий агент 10 (Takasago CAS № 87061-04-9).

10 Блокатор: капсазепин (SIGMA кат. № D_5879).

Экспериментальные действия осуществляют с использованием прибора FLIPR^{TETRA}. Клетки HEK293, стабильно трансфицированные геном TRPM8, содержат в минимальной питательной среде. Клеточную линию TRPM8 анализируют в отношении реакции на библиотеку соединений, используя сигнал флуоресценции, зависящий от мобилизации Ca^{2+} , в формате 384-луночного микротитровального планшета. Анализ проводят, используя FLIPR^{TETRA} (MDC) с камерой ICCD.

15

Выполнение анализа включает использование трех микротитровальных планшетов:

20 **1. Аналитический планшет**, содержащий клетки, нагруженные красителем и приготовленные следующим образом:

Клетки высевают с плотностью 15000 клеток/лунка на полную среду (25 мкл/лунка) на 384 луночные микротитровальные планшеты с покрытием из поли-D-лизина.

25 Через 24 ч после посева планшеты с клетками промывают аналитическим буфером Тироде при помощи устройства для промывания микро-планшетов и оставляют в каждой лунке по 10 мкл аналитического буфера Тироде.

Затем клетки загружают раствором красителя Fluo-4 NW, 10 мкл/лунка, при помощи устройства для пипетирования CyBi®-Well. Каждую бутылочку с красителем Fluo-4 NW (каталог Molecular Probes № F36206, компонент А) ресуспендируют в 8 мл аналитического буфера Тироде и дополняют 100 мкл водорастворимого пробенецида (каталог Molecular Probes № F36206, компонент В).

30

Планшеты с загруженным красителем инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре.

2. Планшет с разведениями соединения, содержащий разведенные тестируемые соединения, приготовленные следующим образом.

- 5 Столбец 1: лунки, содержащие аналитический буфер плюс 0,5% ДМСО в конце.
Столбец 2: лунки с чередованием контроля с максимальным сигналом при первой инъекции (максимальная реакция: охлаждающий агент 10 при EC₁₀₀, 100 мкМ) и контроля с минимальным сигналом при первой инъекции (аналитический буфер плюс 0,5% ДМСО в конце).
- 10 Столбцы 3-22: лунки, содержащие аналитический буфер плюс 0,5% ДМСО в конце. В эти лунки добавляют тестируемые соединения при 3 концентрациях.
Столбец 23: лунки с чередованием контроля с максимальным сигналом при второй инъекции (аналитический буфер) и контроля с минимальным сигналом при второй инъекции (антагонист капсазепин IC₁₀₀ 50 мкМ) в аналитическом
- 15 буфере плюс 0,5% ДМСО в конце).
Столбец 24: лунки, содержащие капсазепин (антагонист) при 8 концентрациях с конечными концентрациями 50 мкМ, 25 мкМ, 6,25 мкМ, 3,15 мкМ, 1,56 мкМ, 780 нмоль, 309 нмоль в аналитическом буфере плюс 0,5% ДМСО в конце, в двух экземплярах.

- 20 **3. Планшет с активатором**, содержащий агонист, охлаждающий агент 10, при EC₈₀, приготовленный следующим образом.

- Столбец 1: реакция на дозу охлаждающего агента 10 (агонист) при 8 концентрациях с конечными концентрациями 100 мкМ, 31,6 мкМ, 10 мкМ, 3,16 мкМ, 1 мкМ, 316 нмоль, 100 нмоль, 31,6 нмоль в аналитическом буфере, в двух
- 25 повторах.

Столбцы 2-24: охлаждающий агент 10 (агонист) при EC₈₀ (3-кратно концентрированный, в конце 20 мкМ) в аналитическом буфере.

Тест проводят по методике, включающей следующие стадии:

1. Образцы, содержащиеся в лунках планшета с соединениями, добавляют в
- 30 соответствующие лунки аналитического планшета на FLIPR^{TETRA} с получением, таким образом, в столбцах 3-22 добавку тестируемых соединений при 3-кратной концентрации к клеткам аналитического планшета. В аналитических лунках не производят перемешивания и регистрируют сигнал излучаемой флуоресценции в течение 300 с.

2. Образцы, содержащиеся в лунках планшета с активатором, добавляют в соответствующие лунки аналитического планшета на FLIPR^{TETRA} с получением, таким образом, в столбцах 3-22 аналитического планшета соединение-агонист в дополнение к тестируемым соединениям. Сигнал излучаемой флуоресценции регистрируют в течение 180 с.

Столбцы 1, 2, 23 и 24 используют в качестве контроля. В частности: выражение "контроль с максимальным сигналом при первой инъекции" означает реакцию на охлаждающий агент 10 (агонист) при EC₁₀₀. Выражение "контроль с максимальным сигналом при второй инъекции" означает агонист при EC₈₀ (10 мкМ) в присутствии предварительно введенного аналитического буфера. Выражение "контроль с минимальным сигналом при первой инъекции" соответствует инъекции аналитического буфера, и выражение "контроль с минимальным сигналом при второй инъекции" означает агонист при EC₈₀ (20 мкМ) в присутствии предварительно введенного антагониста сравнения капсазепина при IC₁₀₀ (50 мкМ).

На фазе целевой активации (ТА) инъекция агониста сравнения при EC₈₀ дает увеличение сигнала флуоресценции в лунках, содержащих контроль с максимальным сигналом, в которые предварительно введен аналитический буфер в СА, тогда как в лунках, содержащих контроль с минимальным сигналом, реакция полностью ингибируется, благодаря предварительному введению ингибитора сравнения капсазепина.

Задачей исследования было найти антагонисты TRPM8-активности; с этой целью измеряли изменение сигнала флуоресценции на фазе ТА.

Были рассчитаны и проанализированы некоторые параметры (коэффициент Z', вариабильность между планшетами, вариабильность внутри планшета, вариабильность день ото дня, реакция на дозу антагониста и определение EC₅₀ и IC₅₀).

Что касается реакции на дозу антагониста и определения IC₅₀, капсазепин (антагонист сравнения) включали в качестве контроля и рассчитывали значения IC₅₀ для всех исследуемых соединений.

Все соединения 1-45 по изобретению демонстрируют значения IC₅₀ < 2 мкМ; большинство соединений характеризуются значением IC₅₀ < 0,1 мкМ; некоторые из них имеют значение IC₅₀ < 0,03 мкМ.

Пример 47

Оценка in vivo активности

Модель хронического болевого синдрома сжатием

Модель невропатического болевого синдрома вызвана лигатурой седалищного нерва согласно методу, описанному Bennett GJ et al., Pain. 33: 87-107, 1988.

- 5 Вкратце, крысы линии Спрег-Дули мужского пола обезболены (100 мг/кг кетамина и 10 мг/кг ксилазина и/п) и левый седалищный нерв обнажен на уровне бедра тупой диссекцией через бицепс бедра. Ближайший к седалищной трифуркации участок нерва приблизительно 12 мм освобождают от прилегающих тканей, и четыре лигатуры свободно обвязывают вокруг него с
- 10 интервалом приблизительно 1 мм таким образом, чтобы сохранить эпинеуральную циркуляцию. Длина нерва, обработанного таким образом, составила 6-8 мм. Животным дадут выздороветь для использования после операции. Плацебо животные представляют собой прооперированных крыс, но не лигированных.
- 15 Исследование было выполнено, чтобы определить антиаллодинические эффекты соединения 2. На 7-й и 14-й день после лигатуры, невропатическим крысам ввели единственную дозу соединения 2; через 1, 3 и 5 часов после лечения, оценили механическую и холодовую аллодинию, используя динамический плантарный эстезиометр (ДПЭ) и ацетоновую каплю.
- 20 Все данные были представлены как средние значения $\pm$ стандартная погрешность средней величины. Анализ данных проводили с использованием GraphPad Prism 4.01. Статистический анализ был выполнен при помощи двухфакторного дисперсионного анализа, сопровождаемого тестом Даннетта на многократные сравнения, как приемлемый. Статистическое значение было
- 25 установлено $p < 0.05$.
- Пероральный прием соединения 2 в дозе 10 мг/кг на 7-й и 14-й дни после выполненной на нерве травмы, значительно снизил холодовую и механическую аллодинию через 3 часа и 5 часов после использования препарата. Максимальный эффект был достигнут через 3 часа после лечения
- 30 (приблизительно 50% ингибирования по обоим параметрам, Фиг.1а, 1б, 2а и 2б), согласно его фармакокинетическому профилю.

Пример 48

Анализ селективности

а. Селективность рецепторов, сопряженных с G-белком

Соединение 2 проверено, чтобы оценить эффект в отношении к рецептору клонированного человеческого G-белка (рецептор, сопряженный с G-белком, GPCRs), с использованием анализа радиолигандным связыванием; соединение 5
было проверено на 10 мкм в двойном экземпляре, и результаты обобщены в таблице 1.

Таблица 1

<u>Рецептор</u>	<u>Соединение 2</u>
человеческий мускариновый M ₂	<u>неактивен</u>
человеческий мускариновый M ₃	<u>неактивен</u>
человеческий адренергический β ₁	<u>неактивен</u>
человеческий адренергический β ₂	<u>неактивен</u>
человеческий адренергический α _{1A}	<u>неактивен</u>
человеческий адренергический α _{2A}	<u>неактивен</u>
человеческий серотонинергический 5-HT _{1A}	<u>неактивен</u>
человеческий гистаминовый H ₁	<u>неактивен</u>
человеческий гистаминовый H ₂	<u>неактивен</u>
человеческий каннабиноидный CB ₁	<u>неактивен</u>
человеческий каннабиноидный CB ₂	<u>неактивен</u>
человеческий брадикининовый B ₁	<u>неактивен</u>
человеческий брадикининовый B ₂	<u>неактивен</u>
человеческий допаминовый D _{2S}	<u>неактивен</u>
человеческий допаминовый D ₃	<u>неактивен</u>
человеческий опиоидный δ2 (DOP)	<u>неактивен</u>
человеческий опиоидный κ (KOP)	<u>неактивен</u>
человеческий опиоидный μ (MOP)	<u>неактивен</u>
человеческий опиоидный NOP (ORL1)	<u>неактивен</u>
человеческий NK1	<u>неактивен</u>

Как можно заметить по данным, представленным в Таблице 1, соединение 2
показывает высокую селективность в отношении широкого спектра выбранных
GPCRs (включая мускариновые M₃, CB₂, BK₁, альфа и адренергический бета),
которые, как известно, участвуют в управлении болью. Данные результаты
подтверждают, что наблюдаемая в естественных условиях эффективность

соединения 2 и, в целом, всех соединений по заявленному изобретению, потенциально в большой степени зависят от блокировки TRPM8.

б. Селективность ионного канала.

Чтобы решить более эффективно потенциальные проблемы селективности, каунтер-анализ был выполнен для соединения 2 в отношении ионных каналов TRPV1 и TRPV4, обоих вовлеченных в ноцицепцию (Jhaveri MD, et al 2005. Eur. J. Neurosci. 22 (2): 361–70, Brierley SM et al, 2008, Gastroenterology. 2008 Jun; 134(7):2059-69) и в TRPA1. Результаты представлены в Таблице 2.

Способность соединения 2 действовать как антагонист TRPV1 была оценена при помощи теста кальциевого инфлюкса. Сигнал, выявляемый в присутствии агониста позитивного контроля (капсаицин), был установлен на 100%, и сигнал в присутствии антагониста (рутениевый красный) был установлен на 0. Одновременно, способность соединения 2 действовать как антагонист TRPV4 была оценена при помощи теста кальциевого инфлюкса. Сигнал, выявляемый в присутствии агониста позитивного контроля (GSK1016790A), был установлен на 100%, и сигнал в присутствии антагониста (рутениевый красный) был установлен на 0. Способность соединения 2 действовать как антагонист TRPA1 была оценена при помощи теста кальциевого инфлюкса. Сигнал, выявляемый в присутствии агониста позитивного контроля (аллилоизотиоцианат, AITC), был установлен на 100%, и сигнал в присутствии антагониста (рутениевый красный) был установлен на 0.

Таблица 2

<u>Соединение</u>	<u>IC_{50} (TRPV1)</u>	<u>IC_{50} (TRPV4)</u>	<u>IC_{50} (TRPA1)</u>
<u>2</u>	<u>$> 10^5 M$</u>	<u>$> 10^5 M$</u>	<u>$> 10^5 M$</u>

Данные однозначно подтверждают высокую селективность соединения 2 в отношении TRPV1, TRPV4 и TRPA1, подтверждая, таким образом, селективный механизм его действия.

Пример 49

Оценка ADME и ФК

Провели оценку параметров ADME (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) и фармакокинетического профиля соединения 2. Результаты обобщены в Таблицах 3 и 4:

Таблица 3

Log D _{7.4}	0.440
pKa	4.18
Ген специфических калиевых каналов сердца hERG (IC ₅₀)	> 1 мМ
СYP450 ингибирование (IC ₅₀ при 10 мкМ)	СYP3A4 , СYP1A2, СYP2D6, СYP2C9, СYP2C19 > 30 μМ
Связывание с белками плазмы	человеческий 98,71% - крысиный 97,50%
CL _{int} (rat)	29,4 мкл/мин/мг
Стабильность в плазме крыс (% остаточный)	98,2% при 30 мин, 80,3 при 60 мин

5

Таблица 4

Соединение	внутривенное введение			пероральное введение					
	CL (мл/мин/кг)	Vds (л/кг)	t _{1/2} (ч)	С _{max} (нг/мл)	AUC(нг·ч/мл)	t _{max} (ч)	CL (мл/мин/кг)	t _{1/2} (ч)	F(%)
2^a	6,81	1,78	3,01	10295	26134	0,25	6,41	2,94	100

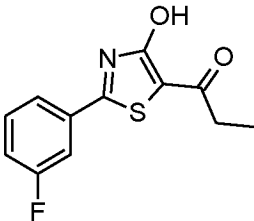
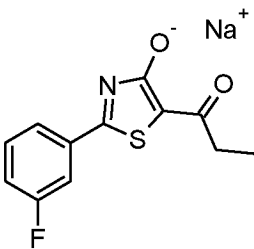
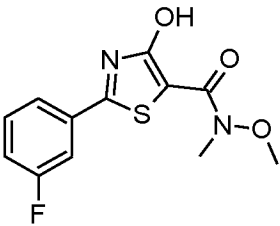
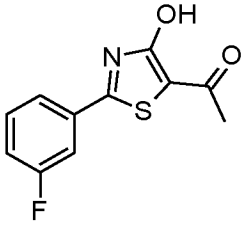
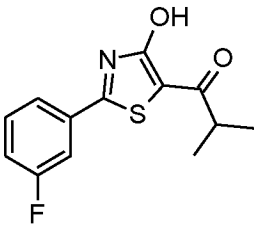
^a ВВ 5 мг/кг; ПВ 10 мг/кг

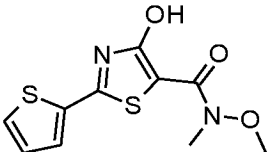
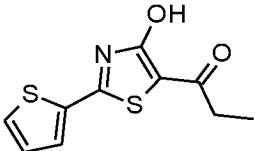
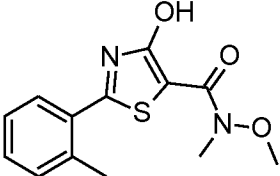
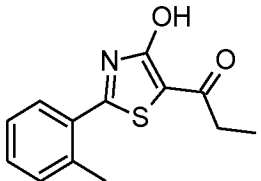
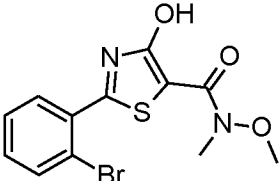
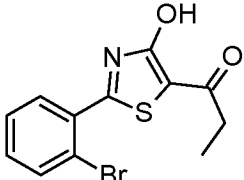
Соединение 2 не оказывает какого-либо действия ни на одну из изоформ человеческого цитохрома при максимальной концентрации 10 мкМ, таким образом, исключая потенциальное лекарственное взаимодействие препарата. Кроме того, ни один эффект не наблюдался в отношении hERG канала, что, таким образом, исключает потенциальное кардиотоксическое действие во время клинических испытаний.

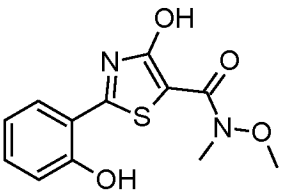
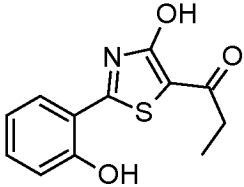
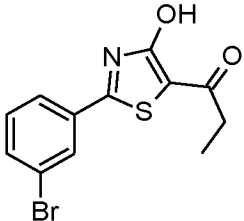
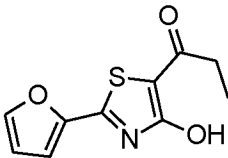
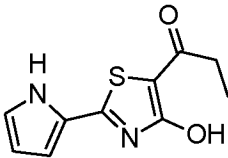
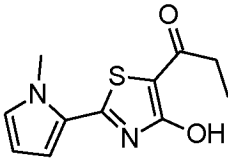
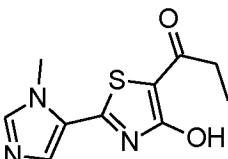
Низкие значения logD соединения 2 позволяют использовать его, особенно при в/п, в/в и в/пузырном введениях при лечении урологических расстройств. В то же время относительно длительное время полужизни в плазме (2,94 ч) и высокая биодоступность при пероральном введении (F = 100%) могут сделать его идеальным препаратом для лечения хронических заболеваний, таких, как воспалительная и невропатическая боль.

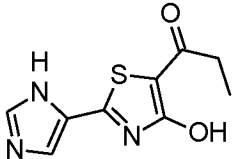
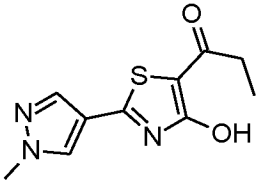
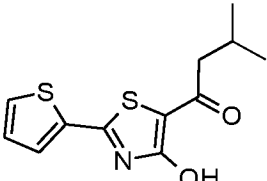
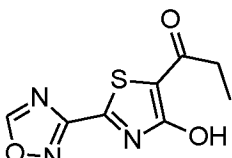
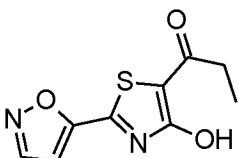
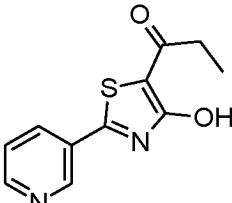
20

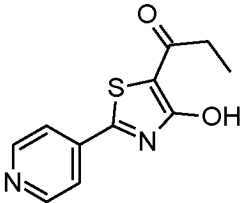
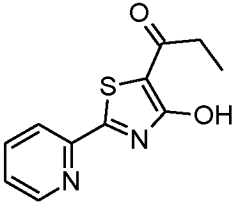
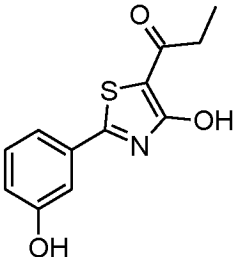
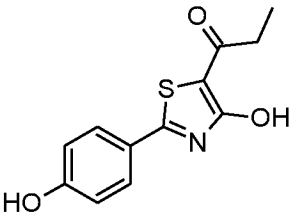
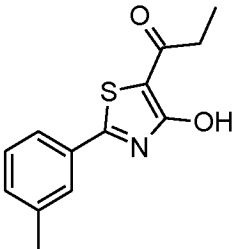
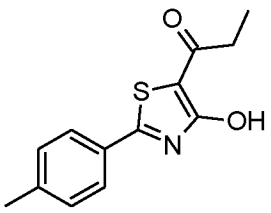
Таблица 5

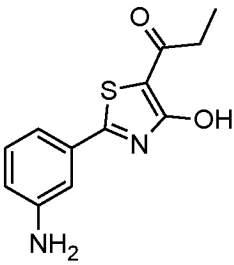
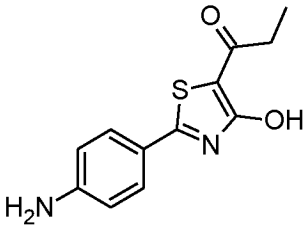
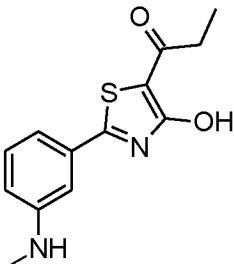
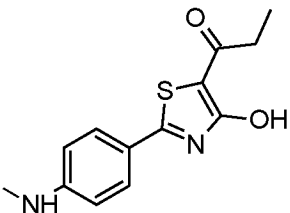
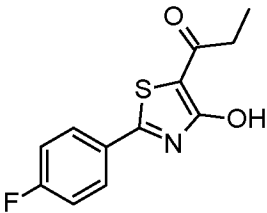
Номер соединения	Строение	Химическое название	IC50 (мкм)
1		1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.032
2		Натрий 2-(3-фторфенил)-5-пропаноил-1,3-тиазол-4-олат	0.028
3		2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид	0.018
4		1-(2-(3-фторфенил)-4-гидрокситиазол-5-ил)этанон	0.958
5		1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-2-метилпропан-1-он	0.299

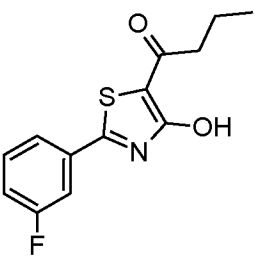
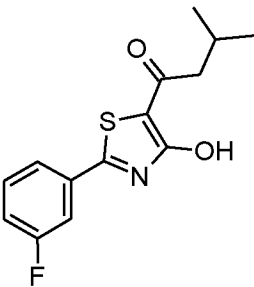
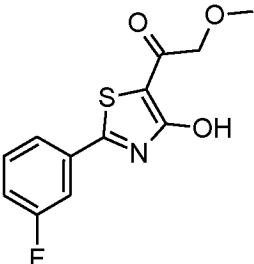
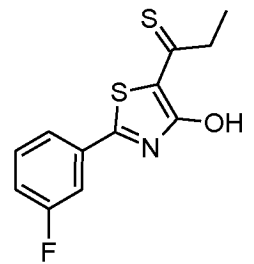
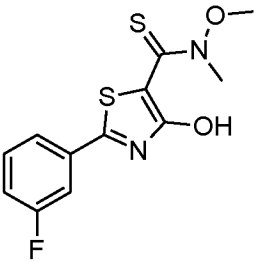
6		4-гидрокси-N-метокси-N-метил-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид	0.156
7		1-[4-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.596
8		4-гидрокси-N-метокси-N-метил-2-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид	0.086
9		1-[4-гидрокси-2-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.411
10		2-(2-бромфенил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид	0.435
11		1-[2-(2-бромфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.912

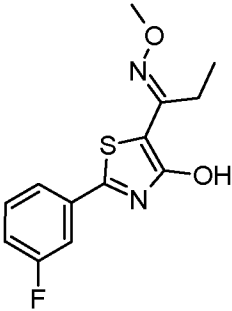
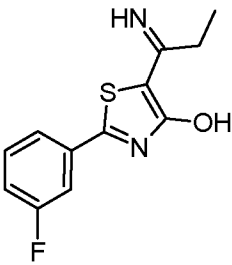
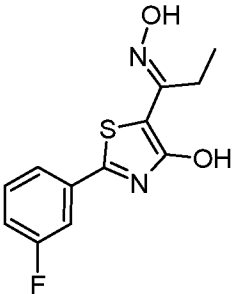
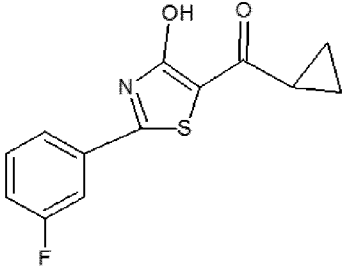
12		4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид	0.006
13		1-[2-(2-гидроксифенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.112
14		1-[2-(3-бромфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	1.73
15		1-[2-(фуран-2-ил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.236
16		1-[4-гидрокси-2-(1H-пиррол-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.123
17		1-[4-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.323
18		1-[4-гидрокси-2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.112

19		1-[4-гидрокси-2-(1H-имидазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.302
20		1-[4-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.089
21		1-[4-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]бутан-1-он	0.064
22		1-[4-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]-3-метилбутан-1-он	0.085
23		1-[4-гидрокси-2-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.099
24		1-[4-гидрокси-2-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.123
25		1-[4-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.356

26		1-[4-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.453
27		1-[4-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.145
28		1-[4-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.023
29		1-[4-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.326
30		1-[4-гидрокси-2-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.231
31		1-[4-гидрокси-2-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.236

32		1-[2-(3-аминофенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.450
33		1-[2-(4-аминофенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.632
34		1-{4-гидрокси-2-[3-(метиламино)фенил]-1,3-тиазол-5-ил}пропан-1-он	0.233
35		1-{4-гидрокси-2-[4-(метиламино)фенил]-1,3-тиазол-5-ил}пропан-1-он	0.789
36		1-[2-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он	0.050

37		1-[2-(3-фторфенил)-4- гидрокси-1,3-тиазол-5- ил]бутан-1-он 1-(2-(3-фторфенил)-4- гидрокситиазол-5-ил]бутан- 1-он	0.142
38		1-[2-(3-фторфенил)-4- гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-3- метилбутан-1-он 1-(2-(3-фторфенил)-4- гидрокситиазол-5- ил)изобутан-1-он	0.331
39		1-[2-(3-фторфенил)-4- гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-2- метоксиэтанон	0.523
40		1-[2-(3-фторфенил)-4- гидрокси-1,3-тиазол-5- ил]пропан-1-тион	0.236
41		2-(3-фторфенил)-4- гидрокси-N-метокси-N- метил-1,3-тиазол-5- карботиоамид	0.388

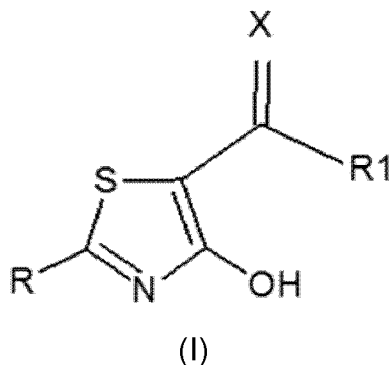
42		2-(3-фторфенил)-5-[(1E)-N-метоксипропанимидоил]-1,3-тиазол-4-ол	0.986
43		2-(3-фторфенил)-5-пропанимидоил-1,3-тиазол-4-ол	1.21
44		2-(3-фторфенил)-5-[(1E)-N-гидроксипропанимидоил]-1,3-тиазол-4-ол	1.36
45		Циклопропил[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]метанон	0.287



Евразийский патентный
поверенный
Владимир В. Гончаров
Регистрационный номер 184

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 5 1. Соединение согласно формуле (I):



в котором

X представляет собой кислород, серу, NH, NOH, или NOMe;

- 10 R является группой, выбираемой из арила и гетероарила, необязательно замещенных одним или более заместителей, выбираемых из

- водорода,
- галогена,
- CF₃,

- 15 - линейного или разветвленного C₁-C₆ алкила,

- OR₅ или

- NR₆R₇, в котором R₅, R₆ и R₇ являются отдельно водородом, или линейным, или разветвленным C₁-C₆ алкилом;

R₁ является группой, выбираемой из

- 20 - линейного или разветвленного C₁-C₆ алкила,

- (CH₂)_m-OR₂, в котором m - целое число от 1 до 3, а R₂ выбирают из водорода и линейного C₁-C₃ алкила,

- C₃-C₆ циклоалкила, и

- N(R₃)OR₄, в котором R₃ и R₄ являются отдельно водородом, или линейным,

- 25 или разветвленным C₁-C₃ алкилом,

и их фармацевтически приемлемых солей, для применения в качестве лекарственного препарата.

2. Применение соединения по п.1, в котором X представляет собой кислород.

3. Применение соединения по п.п.1 или 2, в котором R представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, состоящий от 1 до 3 гетероатомов, выбираемых из N, O и S, предпочтительно, упомянутый 5- или 6-членный гетероарил выбирают из группы, состоящей из тиафенила, фуранила, пирролила, имидазолила, пиразолила, оксадиазолила, оксазолила и пиринидила.
4. Применение соединения по п.п.1-3, в котором R представляет собой арил, необязательно замещенный группой, выбираемой из:
- галогена, предпочтительно выбираемого из Br и F,
 - линейного или разветвленного C_1 - C_3 алкила, предпочтительно CH_3 ,
 - OR_5 и NR_6R_7 , в которых R_5 , R_6 и R_7 являются независимо водородом, или линейным, или разветвленным C_1 - C_3 алкилом, предпочтительно OH, NH_2 или $NHCH_3$, соответственно.
5. Применение соединения по п.п.1-4, в котором R представляет собой гетероарил, необязательно замещенный линейным или разветвленным C_1 - C_6 алкилом, предпочтительно CH_3 .
6. Применение соединения по п.п.1-5, в котором R выбирают из группы, состоящей из 3-фторфенила, 4-фторфенила, 2-бромфенила, 3-бромфенила, 2-метилфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила, 2-гидроксифенила, 3-гидроксифенила, 4-гидроксифенила, 3-аминофенила, 4-аминофенила, 3-метиламинофенила, 4-метиламинофенила, тиафен-2-ила, фуран-2-ила, пиррол-2-ила, 1H-имидазол-5-ила, 1-метил-имидазол-5-ила, пиразол-4-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,2-оксазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила и пиридин-4-ила.
7. Применение соединения по п.п.1-6, в котором R_1 представляет собой
- линейный или разветвленный C_1 - C_6 алкил,
 - $(CH_2)_m-OR_2$, в котором $m = 1$, а R_2 является линейным C_1 - C_3 алкилом,
 - C_3 - C_6 циклоалкил, или
 - $N(R_3)OR_4$, в котором R_3 и R_4 определены п.1.
8. Применение соединения по п.п.1-7, в котором R_1 представляет собой
- линейный или разветвленный C_1 - C_6 алкил,
 - $(CH_2)_m-OR_2$, в котором $m = 1$, а R_2 является CH_3 ,
 - циклопропил, или

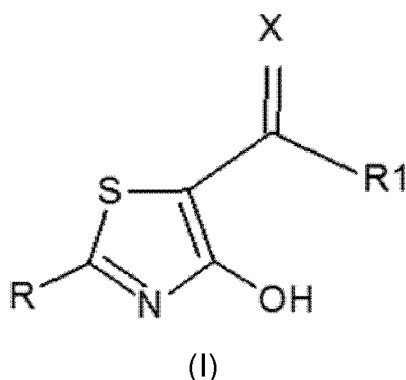
- N(R3)OR4, в котором R3 и R4 являются независимо C₁-C₃ алкилом, предпочтительно CH₃.

9. Применение соединения по п.п.1-8, в котором

5 R1 выбирают из группы, состоящей из:

метила, этила, изопропила, изобутила, CH₂OCH₃, циклопропила или - N(CH₃)OCH₃.

10. Соединение согласно формуле (I):



в котором

X представляет собой кислород, серу, NH, NOH, или NOME;

R является группой, выбираемой из арила и гетероарила, необязательно

15 замещенных одним или более заместителей, выбираемых из

- водорода,

- галогена,

- CF₃,

- линейного или разветвленного C₁-C₆ алкила,

20 - OR5 и

- NR6R7, в котором R5, R6 и R7 являются отдельно водородом, или линейным, или разветвленным C₁-C₆ алкилом;

R1 является группой, выбираемой из

- линейного или разветвленного C₁-C₆ алкила,

25 - (CH₂)_m-OR2, в котором m - целое число от 1 до 3, а R2 выбирают из водорода и линейного C₁-C₃ алкила,

- C₃-C₆ циклоалкила, и

- N(R3)OR4, в котором R3 и R4 являются отдельно водородом, или линейным, или разветвленным C₁-C₃ алкилом,

и их фармацевтически приемлемых солей, при условии, что, если R1 представляет собой метил, то R не относится к выбранным из 3-пиридила, 4-хлорфенила, 4-трифторметилфенила, 3-тиофенила, 2-тиофенила, 3-тиазолил-(2-метила), фенила, тиазола, 2-4-дифторфенила, 4-метоксифенила и 2-метилтиазола.

11. Соединение по п.10, в котором R1 не является метилом.

12. Соединение по п.10, которое выбрано из следующего перечня:

1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 1),

натрий 2-(3-фторфенил)-5-пропаноил-1,3-тиазол-4-олат (соединение 2),

2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (соединение 3),

1-(2-(3-фторфенил)-4-гидрокситиазол-5-ил)этанон (соединение 4),

1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-2-метилпропан-1-он (соединение 5),

4-гидрокси-N-метокси-N-метил-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (соединение 6),

1-[4-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 7),

4-гидрокси-N-метокси-N-метил-2-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (соединение 8),

1-[4-гидрокси-2-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 9)

2-(2-бромфенил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (соединение 10),

1-[2-(2-бромфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 11),

4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (соединение 12),

1-[2-(2-гидроксифенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 13),

1-[2-(3-бромфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 14),

1-[2-(фуран-2-ил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 15),

1-[4-гидрокси-2-(1H-пиррол-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 16),

1-[4-гидрокси-2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 17),

1-[4-гидрокси-2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 18),

1-[4-гидрокси-2-(1H-имидазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 19),

- 1-[4-гидрокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он
(соединение 20),
1-[4-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]бутан-1-он (соединение 21),
1-[4-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]-3-метилбутан-1-он (соединение
5 22),
1-[4-гидрокси-2-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение
23),
1-[4-гидрокси-2-(1,2-оксазол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 24),
1-[4-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 25),
10 1-[4-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 26),
1-[4-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 27),
1-[4-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 28),
1-[4-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 29),
1-[4-гидрокси-2-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 30),
15 1-[4-гидрокси-2-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 31),
1-[2-(3-аминофенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 32),
1-[2-(4-аминофенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 33),
1-[4-гидрокси-2-[3-(метиламино)фенил]-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение
34),
20 1-[4-гидрокси-2-[4-(метиламино)фенил]-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение
35),
1-[2-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 36),
1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]бутан-1-он (соединение 37),
1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-3-метилбутан-1-он (соединение
25 38),
1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-2-метоксиэтанон (соединение
39),
1-[2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-тион (соединение 40),
2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карботиоамид
30 (соединение 41),
2-(3-фторфенил)-5-[(1E)-N-метоксипропанимидоил]-1,3-тиазол-4-ол (соединение
42),
2-(3-фторфенил)-5-пропанимидоил-1,3-тиазол-4-ол (соединение 43) и
2-(3-фторфенил)-5-[(1E)-N-гидроксипропанимидоил]-1,3-тиазол-4-ол (соединение
35 44).

13. Соединение по п.12, которое выбрано из следующего перечня:

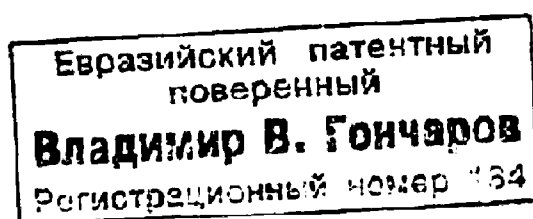
натрий 2-(3-фторфенил)-5-пропанойл-1,3-тиазол-4-олат (соединение 2),
2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид
(соединение 3),

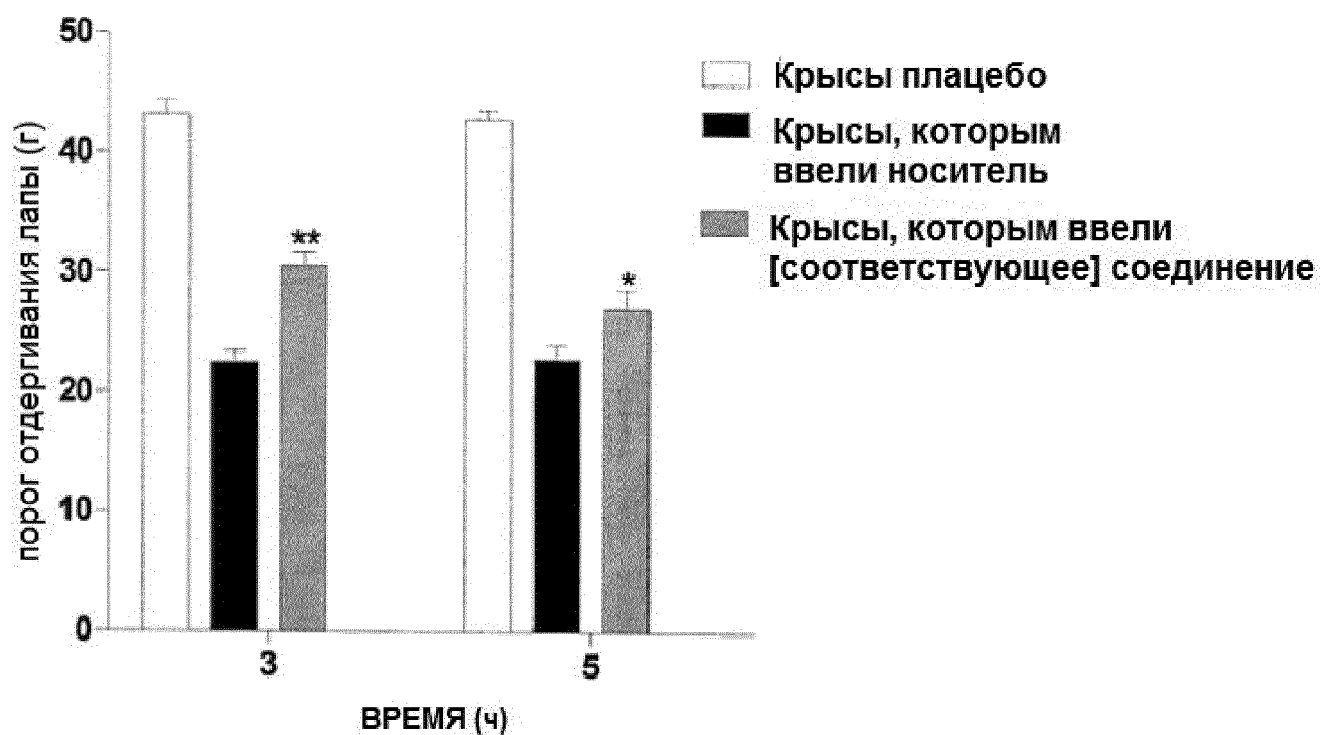
- 5 4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-N-метокси-N-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид
(соединение 12) и
1-[4-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-1,3-тиазол-5-ил]пропан-1-он (соединение 28).

14. Соединение по любому из п.п.1-13 для профилактики и/или лечения
10 заболевания, входящего в перечень, включающий: зуд, заболевание
раздраженной толстой кишки, ишемию, вызванную холодом и/или
респираторными нарушениями, боли, урологические расстройства, инсульт,
психические расстройства и нейродегенерацию.

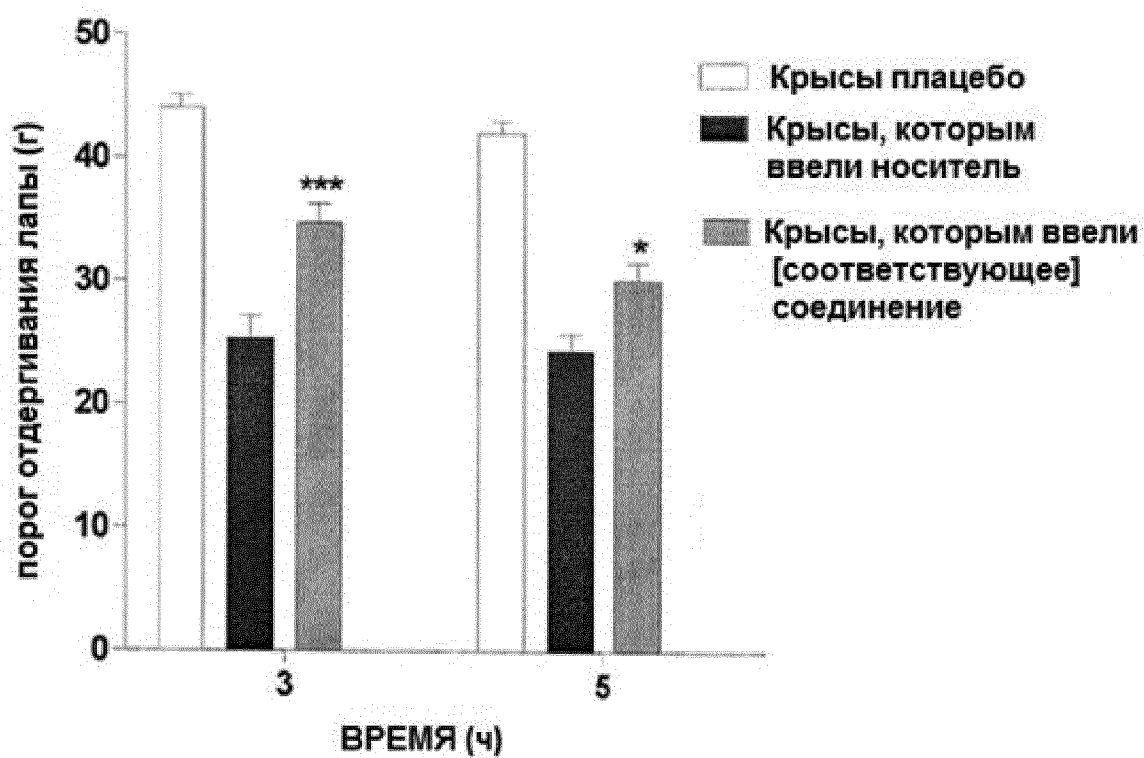
15. Соединение по п.14, отличающееся тем, что упомянутое заболевание входит
15 в перечень, включающий: хроническую боль, невропатическую боль,
послеоперационную боль, боли при раке, боль при остеоартрите, ревматическую
подагрическую боль, невралгию, фибромиалгию, невропатию, повышенную
чувствительность к боли, повреждение нерва, мигрень, головную боль, зуд,
заболевание раздраженной толстой кишки, синдром раздраженного мочевого
20 пузыря, интерстициальный цистит, гиперактивность детрузора, недержание
мочи, нейрогенную гиперактивность детрузора, идиопатическую гиперактивность
детрузора, доброкачественную гиперплазию простаты, расстройства и симптомы
нижних мочевыводящих путей, беспокойство, депрессию и вызванную холодом
/или обострившуюся легочную гипертензию, хроническую обструктивную болезнь
25 легких и астму.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного
ингредиента как минимум одно соединение по любому из п.п.1-13, в сочетании с
фармацевтически приемлемыми эксципиентами и/или растворителями.

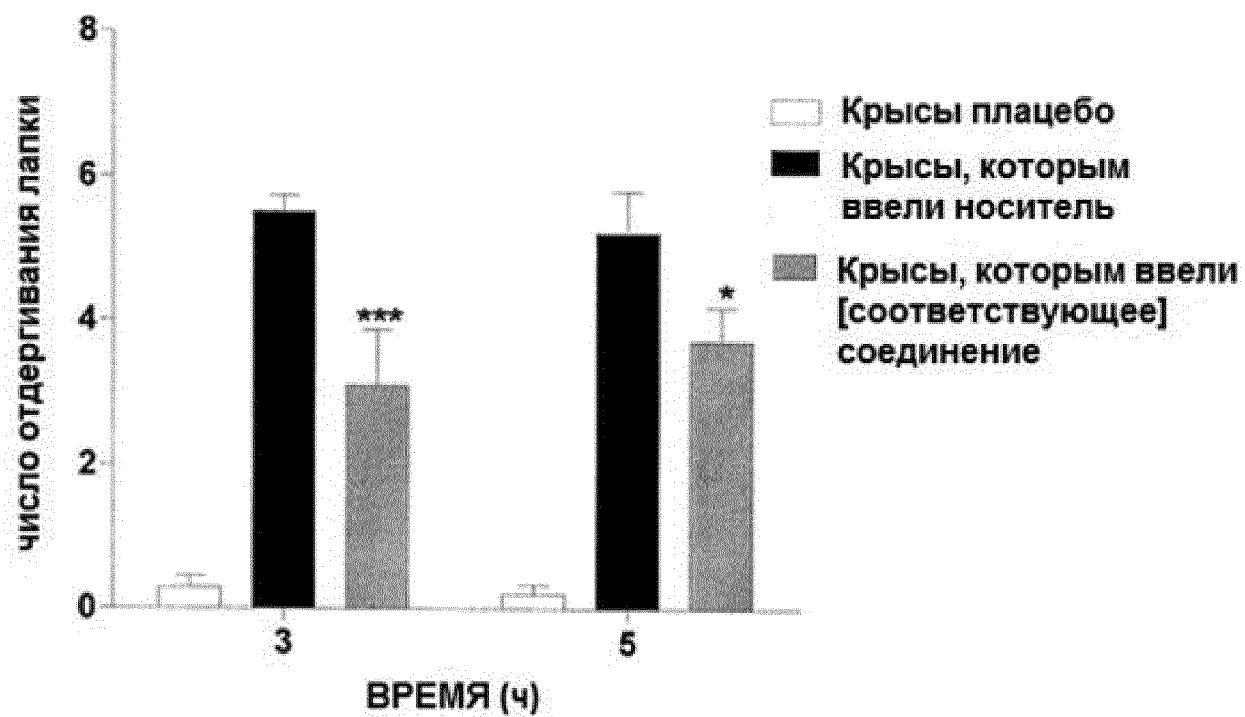




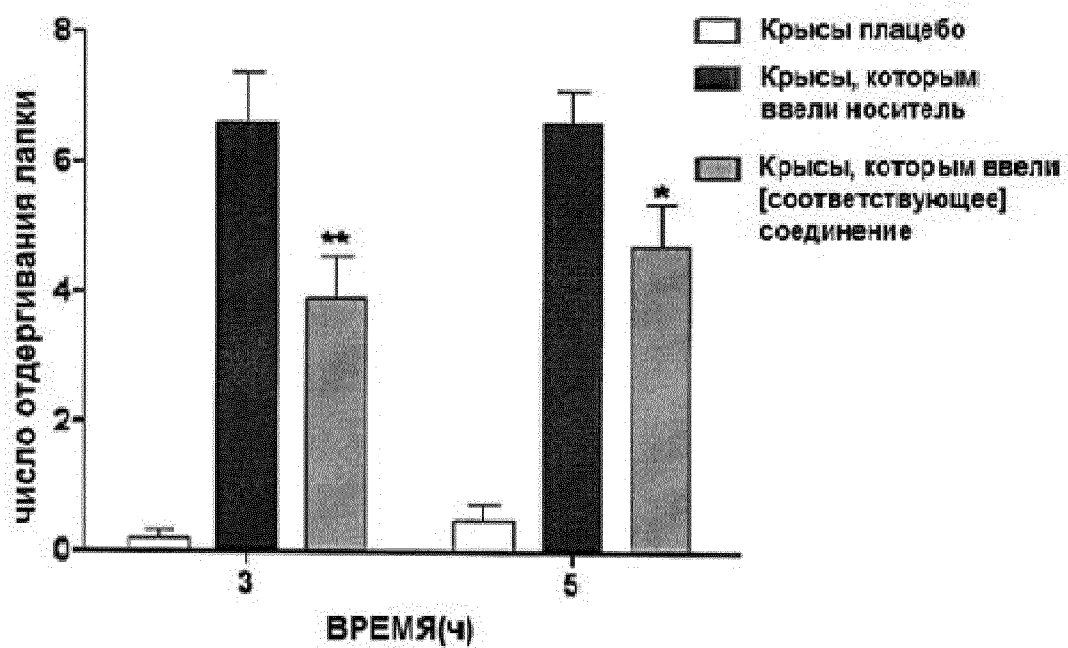
Фиг.1а



Фиг.1б



Фиг.2а



Фиг.2б