

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

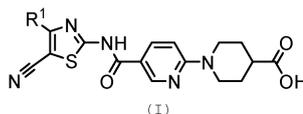
(11) **038011**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.22</p> <p>(21) Номер заявки
201991728</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2018.01.19</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(54) **МОДУЛЯТОРЫ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ A₃**

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(31) P201730065</p> <p>(32) 2017.01.20</p> <p>(33) ES</p> <p>(43) 2019.12.30</p> <p>(86) PCT/ES2018/070039</p> <p>(87) WO 2018/134464 2018.07.26</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПАЛОБИОФАРМА, С.Л. (ES)</p> <p>(72) Изобретатель:
Кастро Паломино Лария Хулио,
Камачо Гомес Хуан, Эль Маатуги
Абделаиз (ES)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-9964418
WO-A1-2016116652
EP-A1-1180518
WO-A1-2009044250
ANTIPAS AMY S. ET AL.: "Structure-activity relationships and hepatic safety risks of thiazole agonists of the thrombopoietin receptor", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 20, no. 14, 15 de julio de 2010 (15.07.2010), páginas 4069-4072, XP029121060, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2010.05.087, tabla 2; compuesto 10
WO-A1-2007116106</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- (57) Изобретение относится к модуляторам аденозиновых рецепторов A
- ₃
- формулы (I)



и к способу получения указанных соединений. Другие аспекты настоящего изобретения включают фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество указанных соединений, и применение соединений для получения лекарственного средства для лечения патологических состояний или заболеваний, которые можно облегчить модуляцией аденозинового рецептора A₃.

B1**038011****038011****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производным 1-(5-(тиазол-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты в качестве модуляторов аденозиновых рецепторов A_3 . Другие аспекты настоящего изобретения представляют собой процедуру для получения этих соединений; фармацевтические композиции, включающие эффективное количество этих соединений; применение соединений для получения лекарственного средства для лечения патологических состояний или заболеваний, которые можно облегчить путем модуляции аденозинового рецептора A_3 .

Предшествующий уровень техники

Эффекты аденозина опосредуются по меньшей мере через четыре специфических мембранных рецептора, которые классифицируются как A_1 , A_{2A} , A_{2B} и A_3 рецепторы и относятся к семейству связанных с G-белком рецепторов. A_1 и A_3 рецепторы снижают внутриклеточные уровни циклического аденозинмонофосфата (сАМФ) путем связывания с ингибиторными G белками (G_i) для ингибирования фермента аденилатциклазы. В отличие от этого A_{2A} и A_{2B} рецепторы связываются со стимуляторными G-белками (G_s) для активирования аденилатциклазы и повышения уровней внутриклеточного сАМФ. Через эти рецепторы аденозин регулирует широкий ряд физиологических функций.

Аденозиновые рецепторы A_3 в желудочно-кишечных расстройствах.

Язвенный колит и болезнь Крона, вместе известные как воспалительные заболевания кишечника, представляют собой тяжелые и изнурительные расстройства, и их распространенность увеличивается как в развивающихся, так и в развитых странах. (Hanauer, S.B.; Present, D.H. The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. *Rev. Gastroenterol. Disord.* 2003, 3, 81-92).

Оба заболевания характеризуются серьезным воспалением слизистой оболочки кишечника на разных уровнях желудочно-кишечного тракта, ассоциированным со значительными изменениями желудочно-кишечной моторной, секреторной и сенсорной функций. (De Schepper, H.U.; De Man, J.G.; Moreels, T.G.; Pelckmans, P.A.; De Winter, B.Y. Review article: gastrointestinal sensory and motor disturbances in inflammatory bowel disease: clinical relevance and pathophysiological mechanisms. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008, 27, 621-637).

Модуляторы аденозиновых рецепторов A_3 изучаются в качестве новых методов лечения воспаления кишечника.

Недавно было подтверждено, что аденозиновые рецепторы A_3 (A_3AR) активированы при различных аутоиммунных заболеваниях, таких как болезнь Крона, ревматоидный артрит и псориаз, по сравнению со здоровыми субъектами, поэтому указанный рецептор считается важной мишенью для лечения таких аутоиммунных воспалительных заболеваний. (Ochaion, A. et al. The anti-inflammatory target A_3 adenosine receptor is over-expressed in rheumatoid arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Cell Immunol.* 2009; 258 (2):115-22. doi: 10.1016/j.cellimm.2009.03.020. Epub 2009 May 7).

Известный агонист A_3AR , ИВ-МЕСА, вводили мышам для уменьшения воспаления кишечника и спонтанного колита. Кроме того, стимуляция A_3AR может заметно снижать уровни провоспалительных цитокинов в толстой кишке, таких как IL-1, IL-6 и IL-12 (Mabley, J. et al., The adenosine A_3 receptor agonist, N6-(3-iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methyluronamide, is protective in two murine models of colitis. *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 466, 323-329).

Кроме того, недавнее исследование продемонстрировало роль A_3AR в сократительной способности толстой кишки и прогрессировании колита в мышинной модели заболевания, индуцированного декстрансульфатом натрия (DSS), показав, что в мышинной модели с A_3AR нокаутом ($A_3^{-/-}AR$) развивается меньше симптомов или выздоровление быстрее, чем у мышей, которые имеют рецептор (дикого типа). Полученные данные свидетельствуют о том, что активация A_3AR эндогенным аденозином замедляет кишечный транзит, опорожнение толстой кишки и движение масс у мышей, подтверждая гипотезу, что активация этого рецептора способствует развитию колита. (Tianhua Ren, M.D., et al. Impact of Disrupting Adenosine A_3 Receptors ($A_3^{-/-}AR$) on Colonic Motility or Progression of Colitis in the Mouse. *Inflamm Bowel Dis.* 2011, August; 17(8): 1698-1713).

Впоследствии другие исследования показали, что у мышей с дефицитом аденозинового рецептора A_3 наблюдалась уменьшенная патология толстой кишки и снижение уровня фермента миелопероксидазы, а также подтвердили роль A_3AR в миграции нейтрофилов, показав, что изменение этой функции может отрицательно влиять на врожденный иммунный ответ. (Butler, M. et al. Impairment of adenosine A_3 receptor activity disrupts neutrophil migratory capacity and impacts innate immune function in vivo. *European Journal of Immunology.* September 26, 2012).

Аденозиновые рецепторы A_3 в центральной нервной системе.

A_3AR широко распространены в центральной нервной системе, но на низких уровнях и с пониженной аффинностью. Роль A_3AR в некоторых патофизиологических состояниях часто противоречива, хотя есть признаки, которые указывают на важную роль этих рецепторов в нейротрансмиссии. (Boison, D. Adenosine as a modulator of brain activity. *Drug News Perspect.* 2007, 20, 607-611; Burnstock, G. et al., Adenosine and ATP receptors in the brain. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011, 11, 973-1011).

Сообщалось, что агонисты A_3AR имеют подавляющие эффекты на двигательную активность, что предполагает возможное ингибирование возбуждающей нейротрансмиссии в кортикальных нейронах.

(Boison, D. Adenosine as a modulator of brain activity. *Drug News Perspect.* 2007, 20, 607-611).

Кроме того, особое внимание обращено на ноцицептивную роль A_3AR , включающего как эффекты на центральную нервную систему, так и провоспалительные эффекты в периферических тканях. (Yoon, M.H. et al., Roles of adenosine receptor subtypes in the antinociceptive effect of intrathecal adenosine in a rat formalin test. *Pharmacology*, 2006, 78, 21-26).

Роль A_3AR в нейродегенеративных явлениях выясняется в исследованиях, осуществленных *in vivo* и *in vitro* на моделях гипоксии/ишемии. Было сделано предположение, что A_3AR играют защитную роль в первой фазе ишемии путем уменьшения синаптической трансмиссии. (Pugliese, A.M. et al., Brief, repeated, oxygen-glucose deprivation episodes protect neurotransmission from a longer ischemic episode in the *in vitro* hippocampus: role of adenosine receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2003, 140, 305-314).

Кроме того, сообщалось о повышенной экспрессии A_3AR в гиппокампе в модели болезни Альцгеймера у трансгенных мышей, где было обнаружено измененное окислительное фосфорилирование перед отложением амилоида. (von Arnim, C.A. et al., GGA1 acts as a spatial switch altering amyloid precursor protein trafficking and processing. *J. Neurosci.* 2006, 26, 9913-9922).

Наконец, различные исследования оценивали роль аденозинового рецептора A_3 на стадиях боли. Некоторые из них продемонстрировали ноцицептивный и провоспалительный ответ, который вызывает образование отеков вследствие активации этого рецептора. Однако в более поздних исследованиях наблюдалась противоположная активность в модуляции боли; это предполагает потенциальное применение агонистов аденозинового рецептора A_3 в лечении хронической невропатической боли, поскольку агонисты указанного рецептора блокируют развитие невропатической боли, индуцированной механически и химиотерапией, дозозависимым образом и значительно усиливают анальгетический эффект используемых в настоящее время различных анальгетических препаратов. (Borea, P.A. et al., The A_3 Adenosine Receptor: History and Perspectives, *Pharmacol. Rev.* 67:74-102, January 2015 и ссылки, указанные в этом документе).

Аденозиновые рецепторы A_3 в почечных расстройствах.

Есть опубликованные исследования, показывающие вредные эффекты, которые может вызывать активация A_3AR при почечной ишемии. В исследовании на модели индуцированной почечной недостаточности у мышей было показано, что антагонист A_3AR улучшает показатели крови, такие как мочевина в крови и креатинин, а также уменьшает морфологические повреждения в почках по сравнению с эффектами, полученными при использовании ИВ-МЕСА, который оказался вредным. (Kocsó, B. et al. Investigational A_3 adenosine receptor targeting agents. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011 June; 20(6):757-768. doi: 10.1517/13543784.2011.573785 и указанные в этом документе ссылки).

В другом исследовании на мышинной модели почечной ишемии были получены аналогичные результаты, отмечающие, что почечная недостаточность ослаблена как у мышей с дефицитом рецептора A_3AR , так и у мышей (дикого типа), ранее получавших антагонист указанного аденозинового A_3 рецептора. (Thomas Lee, H. et al. A_3 adenosine receptor knockout mice are protected against ischemia- and myoglobinuria-induced renal failure. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2003. 284:F267-F273).

Аденозиновые рецепторы A_3 в сердечно-сосудистой системе.

Сообщается также, что A_3AR опосредуют защиту сосудов и способствуют ограничению размера инфаркта и в постишемическом миокарде посредством механизма, который включает активацию PKC, КАТР канала, фосфорилирование p38 MAPK и киназу гликогенсинтазы. (Maddock, H.L. et al., Adenosine A_3 receptor activation protects the myocardium from reperfusion/reoxygenation injury. *Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol.* 2002, 283, H1307-H1313).

Атеросклероз, многофакторное заболевание крупных артерий, является основной причиной сердечных заболеваний и инсульта во всем мире. Эпидемиологические исследования выявили несколько соответствующих экологических и генетических факторов риска, связанных с этой патологией. Совсем недавно было показано, что аденозин через активацию A_3AR стимулирует секрецию VEGF и стимулирует образование ксантомных клеток, и этот эффект сильно снижается антагонистами A_3AR .

Таким образом, как следствие, потенциальное использование антагонистов A_3AR может представлять интерес для блокирования важных стадий развития атеросклеротической бляшки (Gessi, S.; Foet et al., Adenosine modulates HIF-1 α , VEGF, IL-8, and foam cell formation in a human model of hypoxic foam cells. *Arterioscler., Thromb., Vase. Biol.* 2010, 30, 90-97).

Аденозиновые рецепторы A_3 в иммунной системе.

A_3AR присутствуют в иммунных клетках и вовлечены в патофизиологическую регуляцию воспалительных и иммунных процессов. Некоторые результаты исследований *in vitro* и *in vivo* дают основание предположить, что активация A_3AR может быть как про-, так и противовоспалительной, в зависимости от типа исследуемых клеток или рассматриваемого вида животных. (Baraldi P.G. et al., Medicinal Chemistry of A_3 Adenosine Receptor Modulators: Pharmacological Activities and Therapeutic Implications, *J. Med. Chem.* 2012, 55,5676-5703, и указанные в этом документе ссылки).

Функциональные исследования показали, что человеческие нейтрофилы экспрессируют A_3AR , опосредуя ингибирование окислительного взрыва (van der Hoeven, D. et al., Activation of the A_3 adenosine receptor suppresses superoxide production and chemotaxis of mouse bone marrow neutrophils. *Mol. Pharmacol.*

2008, 74, 685-696).

Существуют доказательства того, что A₃AR присутствуют в эозинофилах человека, связанных с сигнальными путями клеточной активации, и способны защищать эозинофилы от апоптоза и ингибировать процесс хемотаксиса. Сверхэкспрессия A₃AR также была обнаружена в лимфоцитах и клетках Jurkat, линии лейкозных клеток человека, что связано с ингибированием активности фермента аденилатциклазы и модуляции кальция. В макрофагах активация A₃AR, по-видимому, указывает на такой же противовоспалительный эффект (Baraldi P.G. et al., *Medicinal Chemistry of A3 Adenosine Receptor Modulators: Pharmacological Activities and Therapeutic Implications*, J. Med. Chem. 2012, 55, 5676-5703 и указанные в этом документе ссылки).

Кроме того, другие свидетельства указывают на то, что A₃AR вовлечены в аутоиммунные заболевания, где наблюдается чрезмерная экспрессия этих рецепторов при некоторых патологиях такого типа.

Из этих заболеваний, можно указать ревматоидный артрит, болезнь Крона и псориаз, среди прочих. (Braselmann S. et al., R406, an Orally Available Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor Blocks Fc Receptor Signaling and Reduces Immune Complex-Mediated Inflammation, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 319, No. 3).

Другие исследования указывают на роль A₃AR в таких заболеваниях, как иммунная тромбоцитопения (ИТ), поскольку было доказано, что пролекарство фостаматиниб, которое является ингибитором тирозинкиназы SYK и находится в клинической фазе III для лечения ИТ, обладает имеющей важное значение аффинностью к рецептору A₃AR (IC₅₀=81 нМ), в дополнение к активности в других путях иммунной сигнализации, объясняет, почему считается, что этот ингибитор тирозинкиназы SYK осуществляет свои клинические эффекты через другие пути передачи сигналов, независимые от тирозинкиназы SYK, как и путь рецептора A₃AR (Mocsai A. et al., *The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions*, Nature Reviews – Immunology, Volume 10, June 2010).

Аденозиновые рецепторы A₃ в ревматоидном артрите

Клинические данные пациентов с ревматоидным артритом (РА) показывают, что лечение агонистом аденозинового A₃ рецептора приводит к улучшению признаков и симптомов заболевания (Silverman, M.H. et al., *Clinical evidence for utilization of the A3 adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial*. J. Rheumatol. 2008, 35, 41-48).

Сверхэкспрессия A₃AR в РА непосредственно соотносится с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, действуя через активацию NF-κB, который является ключевым игроком в патогенезе артритных заболеваний. (Bar-Yehuda, S. et al., *The anti-inflammatory effect of A3 adenosine receptor agonists: a novel targeted therapy for rheumatoid arthritis*. Expert Opin. Invest. Drugs 2007, 16, 1601-1613).

В фазе II клинического исследования пациентов с РА было показано, что пероральное введение ИВ-МЕСА (1-дезоксигуанидин-1-β-D-рибофурануридина) два раза в день в течение 12 недель является безопасным, хорошо переносимым и может способствовать улучшению признаков и симптомов заболевания, что предполагает разработку модуляторов аденозиновых рецепторов A₃ в качестве противоревматических средств.

Аденозиновые рецепторы A₃ в респираторном тракте.

Роль аденозина в регуляции дыхательной системы хорошо известна, и повышенные уровни аденозина были обнаружены в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), крови и конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

A₃AR вовлечены в воспалительные процессы, играя важную роль как в про-, так и в противовоспалительных ответах, строго в зависимости от разных типов клеток, вовлеченных в эти процессы (Salvatore, C.A. et al., *Disruption of the A3 adenosine receptor gene in mice and its effect on stimulated inflammatory cells*. J. Biol.Chem. 2000, 275, 4429-4434).

В частности, наиболее убедительное доказательство функциональной роли A₃AR в активации тучных клеток получено при использовании мышей с генетическим нокаутом, у которых дегрануляция тучных клеток в отсутствие или в присутствии аллергена, по-видимому, зависит от активации аденозинового рецептора (Zhong, H. et al., *Activation of murine lung mast cells by the adenosine A3 receptor*. J. Immunol. 2003, 171, 338-345).

Гиперчувствительность дыхательных путей уменьшается у мышей с дефицитом A₃AR, поэтому мыши, получавшие селективные антагонисты A₃AR, показывали заметное ослабление воспаления легких, уменьшение инфильтрации эозинофилов в дыхательные пути и уменьшение образования слизи в дыхательных путях (Young, H.W. et al., *A3 adenosine receptor signalling contributes to airway inflammation and mucus production in adenosine deaminase-deficient mice*. J. Immunol. 2004, 173, 1380-1389).

Эти данные предполагают потенциальное использование антагонистов аденозиновых рецепторов A₃ при состояниях, связанных с заболеваниями легких, где важным признаком является воспаление.

Аденозиновые рецепторы A₃ в глазном заболевании.

Сообщалось о модуляции аденозиновых рецепторов A₃ в качестве потенциальной терапевтической мишени для лечения различных заболеваний глаз, таких как синдром сухого глаза, глаукома или увеит (Y. Zhong, et al., *Adenosine, adenosine receptors and glaucoma: An updated overview*, Biochim. Biophys. Acta,

2013).

Более ранние исследования продемонстрировали, что делеция аденозиновых A_3 рецепторов у мышей показала снижение внутриглазного давления, что позволяет предположить, что антагонисты A_3AR могут представлять собой новую терапию глаукомы (Yang, H. et al., The cross-species adenosine-receptor antagonist MRS 1292 inhibits adenosine-triggered human nonpigmented ciliary epithelial cell fluid release and reduces mouse intraocular pressure. *Curr. Eye Res.* 2005, 30, 747-754).

Кроме того, было обнаружено, что уровни мРНК и белка A_3AR постоянно увеличиваются в непигментированном цилиарном эпителии глаза при псевдоэкзофолитивном синдроме с глаукомой по сравнению с нормальным глазом (Schlotzer-Schrehardt, U. et al., Selective upregulation of the A_3 adenosine receptor in eyes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 2005, 46, 2023-2034).

Также сообщалось о сверхэкспрессии A_3AR в ганглионарных клетках сетчатки. (Zhang, M.; et al., The A_3 adenosine receptor attenuates the calcium rise triggered by NMDA receptors in retinal ganglion cells. *Neurochem. Int.* 2010, 56, 35-41).

Противовоспалительные и защитные эффекты, опосредуемые через A_3AR , подсказали идею исследовать эффект ИВ-МЕСА в модели экспериментального аутоиммунного увеита, которая представляет собой увеит человека с аутоиммунной этиологией. В этой модели ИВ-МЕСА ингибировал клинические и патологические проявления увеита (Bar-Yehuda, S. et al., Inhibition of experimental autoimmune uveitis by the A_3 adenosine receptor agonist CF101. *Int. J. Mol. Med.* 2011, 28, 727-731).

Аденозиновые рецепторы A_3 в онкологическом заболевании.

A_3AR присутствуют в различных типах опухолевых клеток, таких как HL60 и K562 клетки лейкоза человека, лимфомы, глиобластомы человека и клетки предстательной железы человека.

A_3AR участвуют в росте опухоли и регуляции клеточного цикла (Gessi, S. et al., Adenosine receptors in colon carcinoma tissues and colon tumoral cell lines: focus on the A_3 adenosine subtype. *J. Cell. Physiol.* 2007, 211, 826-836).

В частности, сообщалось, что активация A_3AR в клетках рака предстательной железы снижает РКА-опосредованную стимуляцию ERK1/2 и приводит к уменьшению рака (Jajoo, S. et al., Adenosine A_3 receptor suppresses prostate cancer metastasis by inhibiting NADPH oxidase activity. *Neoplasia* 2009, 11, 1132-1145).

Эти данные предполагают, что A_3AR могут быть биологическим маркером и что модуляцию A_3AR можно использовать при лечении рака.

В патентной литературе также описаны различные применения, связанные с модуляторами аденозиновых рецепторов A_3 . Например, US 2003203897 раскрывает производные 2,4-дизамещенного тиазола, обладающие ингибиторным эффектом на продукцию провоспалительных цитокинов и ингибированием указанного аденозинового A_3 рецептора.

Патентная заявка WO 99/21555 раскрывает соединения, являющиеся 1,3-азольными производными, в качестве антагонистов аденозинового рецептора A_3 и их применение в качестве профилактических или терапевтических средств для лечения астмы, аллергии и воспаления, среди прочего.

Документ WO 99/64418 раскрывает пиридиларилтиазол в качестве ингибитора аденозинового рецептора A_3 и его применение в качестве противовоспалительного средства.

Патентная заявка США 2012134945 раскрывает применение антагонистов аденозинового рецептора A_3 в модуляции продукции, секреции и/или аккумуляции меланина, а также способы лечения таких состояний, как гиперпигментация кожи.

Патентная заявка США 2011190324 раскрывает применение антагонистов аденозинового рецептора A_3 для лечения атеросклероза и комбинацию таких антагонистов с другими антиатеросклеротическими средствами.

Патентная заявка США 2011171130 раскрывает применение антагонистов и/или частичных агонистов аденозиновых рецепторов A_3 для лечения множества различных заболеваний, включая рак, воспалительные заболевания, астму и глаукому, среди прочих.

Более того, что касается лечения глаукомы и снижения внутриглазного давления в целом, несколько патентных документов раскрывают различные типы антагонистов аденозинового рецептора A_3 , например, WO 00/03741, WO 2008/045330 и US 2012/053176.

Другие патентные документы, содержащиеся в предшествующем уровне техники, такие как WO 2009/052310, WO 2008/006369, EP 1180518, ES 2360632 и ES 2204262, раскрывают применение различных типов антагонистов аденозиновых рецепторов A_3 для лечения состояний, таких как неврологическая и сердечная ишемия, лейкопения, нейтропения, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, желудочно-кишечные расстройства, респираторные расстройства, такие как астма, и заболевания нервной системы, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона и болезнь Паркинсона, среди прочих.

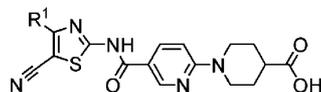
В частности, в патентной заявке WO 2005/009969 указано, что многие антагонисты аденозиновых рецепторов A_3 , раскрытые в литературе, относятся к группам флавоноидов, 1,4-дигидропиридиновых производных, триазолохиназолонов, тиазолпиримидинов тиазолонафтиридинов и имеют сильную липофильность, что делает их плохо растворимыми в воде. Эта особенность препятствует применимости таких соединений *in vivo*. Следовательно, соединения-модуляторы аденозинового рецептора A_3 , раство-

римые в воде, являются желательными.

Авторы настоящего изобретения обнаружили новые производные 1-(5-(тиазол-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты в качестве сильных и селективных модуляторов аденозинового рецептора A_3 . Поэтому настоящая патентная заявка раскрывает новые карбоновокислотные производные в качестве сильных и селективных модуляторов аденозинового рецептора A_3 .

Сущность изобретения

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к производным 1-(5-(тиазол-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты формулы (I)



(I)

где R^1 представляет собой фенильную группу или 5- или 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, линейного или разветвленного C_1 - C_6 -галогеналкила, линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкила, линейного или разветвленного C_1 - C_6 -алкокси и цианогруппы,

другие аспекты настоящего изобретения включают:

a) их фармацевтически приемлемые соли;
b) фармацевтическую композицию, включающую эффективное количество указанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей;

c) применение указанных соединений для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, которые можно облегчить модуляцией аденозинового A_3 рецептора, выбранных из группы, состоящей из атеросклероза, астмы, рака предстательной железы, острой почечной недостаточности, ревматоидного артрита, псориаза, иммунной тромбоцитопении, болезни Крона, колита, синдрома раздраженной толстой кишки, глаукомы, синдрома сухого глаза, увеита и невропатической боли;

d) процедуры для лечения заболевания, которое можно облегчить модуляцией аденозинового A_3 рецептора, например сердечно-сосудистого заболевания, такого как атеросклероз, астмы, рака предстательной железы, острой почечной недостаточности, ревматоидного артрита, псориаза, иммунной тромбоцитопении, болезни Крона, колита, синдрома раздраженной толстой кишки, глаукомы, синдрома сухого глаза, увеита и невропатической боли, при этом указанные процедуры включают введение соединений по настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в лечении; и

e) комбинацию, включающую соединение формулы (I) в соответствии с изобретением и другое терапевтическое средство, где указанное терапевтическое средство выбрано из средств для лечения атеросклероза, астмы, рака предстательной железы, острой почечной недостаточности, ревматоидного артрита, псориаза, иммунной тромбоцитопении, болезни Крона, колита, синдрома раздраженной толстой кишки, глаукомы, синдрома сухого глаза, увеита и невропатической боли. Терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA редуктазы (HMG-CoA редуктазы), также известных как статины, включая аторвастатин, розувастатин и симвастатин, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, таких как Монтелукаст, агониста гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), такого как Бикалутамид, антиандрогеновых лекарственных средств, таких как Флутамид, ингибиторов ферментов Janus-киназа 1 и 3 (JAK 1 и 3), таких как Тофацитиниб, диуретиков, таких как Гидрохлортиазид, и активаторов секреции кишечного сока, таких как Лубипростон. Предпочтительно дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из аторвастатина, розувастатина, симвастатина, Монтелукаста, Бикалутамида, Флутамида, Тофацитиниба, Гидрохлортиазида и Лубипростона.

В контексте настоящего изобретения термин " C_1 - C_6 -алкильная группа" используется для обозначения (C_nH_{2n+1}) углеводородных радикалов, линейных или разветвленных, необязательно замещенных, содержащих 1-6 атомов углерода. В одном варианте осуществления настоящего изобретения алкильные группы предпочтительно содержат 1-4 атома углерода. Примеры включают следующие радикалы: метил, этил, н-пропил, н-бутил, втор-бутил и трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, изопентил, 1-этилпропил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, н-гексил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 2-метилпентил и изогексил.

В контексте настоящего изобретения термин " C_1 - C_6 -алкоксигруппа" используется для обозначения радикалов, содержащих C_1 - C_6 -алкильную группу, связанную с атомом кислорода ($C_2H_{2n+1}-O-$), линейную или разветвленную, необязательно замещенную, содержащую 1-6 атомов углерода. В одном варианте осуществления настоящего изобретения алкоксигруппы предпочтительно содержат 1-4 атомов углерода. Предпочтительными алкоксирадикалами являются метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, трифторметокси, дифторметокси, гидроксиметокси, 2-гидроксиэтокси или 2-гидроксипропокси.

В контексте настоящего изобретения термин "гетероарильная группа" используется для обозначения

ния 5- или 6-членного кольца с одним, двумя или тремя гетероатомами, выбранными из O, S и N. Гетероарильная группа в настоящем изобретении может быть необязательно замещенной. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предпочтительные гетероарильные группы включают тиенил, фурил, пиридил и тиазолил. Когда гетероарильная группа содержит два или более заместителя, они могут быть одинаковыми или отличными друг от друга. Другие предпочтительные гетероарильные группы, необязательно замещенные, включают пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, фурил, оксадиазолил, оксазолил, имидазолил, 1,3-тиазолил, тиадиазолил и пиразолил.

В контексте настоящего изобретения термин "C₁-C₆-галогеналкил" означает алкильную группу, определенную выше, связанную с 1, 2 или 3 атомами галогена, такого как хлор, фтор, бром или йод. Предпочтительными атомами галогена являются хлор и фтор.

В контексте настоящего изобретения некоторые из атомов, радикалов, цепей или циклов, присутствующих в общих структурах по изобретению, "необязательно замещены". Это означает, что эти атомы, радикалы, цепи или циклы могут быть либо незамещенными, либо замещенными в любом положении одним или несколькими, например 1, 2, 3 или 4, заместителями, при этом атомы водорода, связанные с незамещенными атомами, радикалами, цепями или циклами, замещены атомом галогена, C₃-C₁₂-циклоалкилом, гидроксидом, линейным или разветвленным C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилтио, амино, моно- или диалкиламино, C₁-C₆-алкоксиалкилом, гидроксикарбонилем и C₂-C₆-алкоксикарбонилем. Когда присутствуют два или более заместителя, каждый из заместителей может иметь одинаковое значение или они могут быть отличными друг от друга.

В контексте настоящего изобретения термин "фармацевтически приемлемая соль" охватывает соли с кислотой или основанием, которые являются приемлемыми с фармацевтической точки зрения. Фармацевтически приемлемые кислоты включают неорганические кислоты, например хлористоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, дифосфорную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту и азотную кислоту, и органические кислоты, такие как лимонная, малеиновая, яблочная, миндальная, аскорбиновая, шавелевая, янтарная, винная, уксусная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая или п-толуолсульфоновая. Фармацевтически приемлемые основания включают гидроксиды щелочных металлов (например, натрия или калия) и щелочноземельных металлов (например, кальция или магния) и органические основания, например алкиламины, арилалкиламины и гетероциклические амины.

Другими предпочтительными солями в соответствии с изобретением являются четвертичные аммониевые соединения, в которых эквивалент аниона (X⁻) с положительным зарядом N атома. X⁻ может представлять собой анион различных минеральных кислот, такой как хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, или анион органической кислоты, такой как ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, трифторацетат, метансульфонат и п-толуолсульфонат. X⁻ предпочтительно представляет собой анион, выбранный из хлорида, бромида, йодида, сульфата, нитрата, ацетата, малеата, оксалата, сукцината или трифторацетата. Более предпочтительно X⁻ представляет собой хлорид, бромид, трифторацетат или метансульфонат.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R¹ представляет собой 5- или 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из атома галогена, линейного или разветвленного C₁-C₆-галогеналкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкокси и цианогруппы. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой группу, выбранную из тиенила, фурила, пиридила и тиазолила, необязательно замещенных 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкокси и цианогруппы. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой тиенильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и линейного или разветвленного C₁-C₆-алкокси.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, в соединениях формулы (I) R¹ представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, линейного или разветвленного C₁-C₆-галогеналкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкокси и циано группы. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения

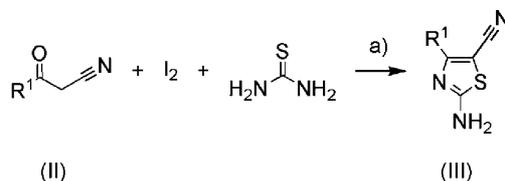
R¹ представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и линейного или разветвленного C₁-C₆-алкокси.

Конкретные соединения по изобретению включают:

- 1- (5- (5-циано-4-фенилтиазол-2-илкарбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- ((5-циано-4- (2-метоксифенил) тиазол-2-ил) карбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- ((5-циано-4- (3-метоксифенил) тиазол-2-ил) карбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- (5-циано-4- (4-метоксифенил) тиазол-2-илкарбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- ((5-циано-4- (2-фторфенил) тиазол-2-ил) карбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- ((5-циано-4- (3-фторфенил) тиазол-2-ил) карбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- ((5-циано-4- (4-фторфенил) тиазол-2-ил) карбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- ((4- (2-хлорфенил) -5-цианотиазол-2-ил) карбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- ((5-циано-4- (пиридин-2-ил) тиазол-2-ил) карбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- ((5-циано-4- (пиридин-3-ил) тиазол-2-ил) карбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- (5-циано-4- (пиридин-4-ил) тиазол-2-илкарбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- (5-циано-4- (6-метоксипиридин-3-ил) тиазол-2-илкарбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- (5-циано-4- (фуран-2-ил) тиазол-2-илкарбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- (5-циано-4- (тиофен-2-ил) тиазол-2-илкарбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- (5-циано-4- (тиофен-3-ил) тиазол-2-илкарбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- ((4- (4-хлортиофен-2-ил) -5-цианотиазол-2-ил) карбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту
- 1- (5- (5-циано-4- (тиазол-2-ил) тиазол-2-илкарбамоил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту

Соединения, определенные формулой (I) по настоящему изобретению, можно синтезировать с использованием процедур, описанных ниже.

Схема 1

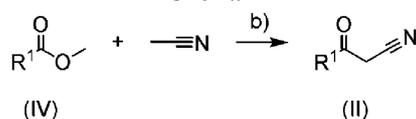


а) Пиридин, 40-100°C, 5-12 ч.

2-Амино-4-циано-1,3-тиазолы формулы (III) можно получить путем взаимодействия коммерчески доступных цианокетонов формулы (II) с йодом и тиомочевинной при температурах в пределах от 40 до 100°C и с использованием пиридина в качестве растворителя, как показано на схеме 1.

В случае, когда цианокетоны не являются коммерчески доступными, их можно синтезировать путем осуществления реакции, показанной на схеме 2.

Схема 2

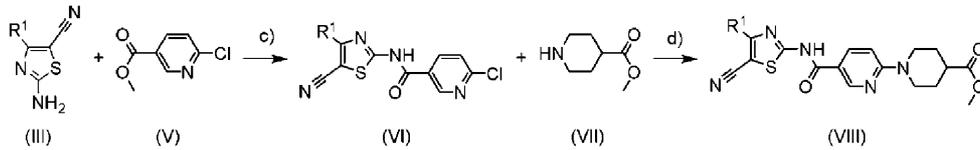


б) NaH, DMSO, 0-25°C, 4-8 ч.

Некоммерческие цианокетоны (II) можно синтезировать путем взаимодействия соответствующих

сложных эфиров (IV) с ацетонитрилом в DMSO в присутствии гидрида натрия в соответствии со способами, известными из уровня техники. Полученные производные формулы (II) затем используют без дополнительной очистки.

Схема 3

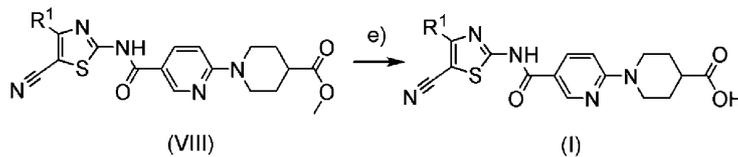


c) Cs₂CO₃, DMF, 60°C, 24-48 ч;

d) DMSO, 80°C, 8 ч.

2-Амино-4-циано-1,3-тиазолы (III) подвергают взаимодействию с коммерческими сложными эфирами формулы (V) с получением амидов формулы (VI), которые, в свою очередь, преобразовывают в производные формулы (VIII) путем взаимодействия с соответствующими коммерческими аминами формулы (VII), такими как метилизонипекотат, в DMSO при температурах от 60 до 100°C в течение от 4 до 12 ч.

Схема 4



e) THF/NaOH 1 M, комнатная температура.

В завершение, производные формулы (VIII) гидролизуют в смеси THF и гидроксида натрия 1 M при комнатной температуре с получением кислот, которые соответствуют соединениям формулы (I) по настоящему изобретению.

Фармакологическая активность.

Человеческие мембраны для рекомбинантных аденозиновых рецепторов закупили у Receptor Biology, Inc. (USA).

Конкурентный анализ связывания радиолиганда с аденозиновым рецептором A₃.

Конкурентные анализы осуществляли путем инкубации мембран человеческих рецепторов A₃, трансфицированных в CHO клетки, [³H]-NECA, буфера (20 mM HEPES (pH 7,4), 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 2 ед./мл аденозиндезаминазы) и немеченного лиганда в общем объеме 0,2 мл в течение 60 мин при 25°C. R-PIA использовали для определения неспецифического связывания. Смесь фильтровали через Schleicher & Schuell GF/52 (предварительно пропитанный 0,5% полиэтиленгликолем) в харвестере клеток Brandel. Несвязанный радиолиганд удаляли при помощи 3×250 мкл 20 mM HEPES (pH 7,4), 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂.

Конкурентный анализ связывания радиолиганда с аденозиновым рецептором A_{2A}.

Конкурентные анализы осуществляли путем инкубации мембран человеческих рецепторов A_{2A}, трансфицированных в HeLa клетки, [³H]-ZM241385, буфера (Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), 10 mM MgCl₂, EDTA 1 mM и 2 ед./мл аденозиндезаминазы) и немеченного лиганда в общем объеме 0,2 мл в течение 60 мин при 25°C. NECA использовали для определения неспецифического связывания. Смесь фильтровали через Schleicher & Schuell GF/52 (предварительно пропитанный 0,5% полиэтиленгликолем) в харвестере клеток Brandel. Несвязанный радиолиганд удаляли при помощи 3×250 мкл 20 mM Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), 10 mM MgCl₂, EDTA 1 mM.

Конкурентный анализ связывания радиолиганда с аденозиновым рецептором A_{2B}.

Анализ связывания для A_{2B} подтипа аденозинового рецептора осуществляли на человеческом рекомбинантном источнике (HEK-293 клетки) и [³H]-DPCPX в качестве радиолиганда в соответствии с анализом, раскрытым Fredholm et al. (International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors, Pharmacol. Rev. 2001 Dec; 53(4):527-52).

Конкурентный анализ связывания радиолиганда с подтипом A₁ аденозинового рецептора.

Конкурентные анализы осуществляли путем инкубации человеческих рекомбинантных мембран аденозиновых рецепторов (Receptor Biology, Inc.) из hA1 рецепторов, трансфицированных в CHO клетки, [³H]-DPCPX в качестве радиолиганда, буфера (HEPES 20 mM (pH 7, 4), 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 2 ед./мл аденозиндезаминазы и немеченного лиганда в общем объеме 0,2 мл в течение 90 мин при 25°C. R-PIA использовали для определения неспецифического связывания. Фильтровали через Schleicher & Schuell GF/52 (предварительно пропитанный 0,5% полиэтиленгликолем) в харвестере клеток Brandel. Несвязанный радиолиганд удаляли при помощи HEPES 30 mM (3×250 мкл), NaCl (100 mM) и MgCl₂ (10 mM).

В таблице 1 показаны K_i значения для некоторых иллюстративных соединений в отношении адено-

зиновых рецепторов.

Пример	Связывание с аденозиновым рецептором A ₃ (K _i - нМ)	Связывание с аденозиновым рецептором A _{2A} (K _i - нМ)	Связывание с аденозиновым рецептором A _{2B} (K _i - нМ)	Связывание с аденозиновым рецептором A ₁ (K _i - нМ)
1	103,1	>1000	>500	>500
3	65,5	>1000	>1000	>1000
4	47,6	>1000	>1000	>1000
5	26,3	>1000	>500	>500
6	50,3	>1000	>1000	>1000
14	29,2	>500	>1000	>500

Из представленных выше результатов можно сделать вывод, что соединения формулы (I), заявленные в настоящем изобретении, являются сильными и селективными модуляторами аденозинового рецептора A₃.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения патологического заболевания или состояния, поддающегося улучшению за счет модуляции аденозиновых A₃ рецепторов.

Соединения по настоящему изобретению полезны для лечения или профилактики заболеваний, о которых известно, что их можно облегчить путем модуляции аденозиновых рецепторов A₃, таких как сердечно-сосудистые заболевания, такие как атеросклероз, респираторные заболевания, такие как астма, раковые заболевания, такие как рак предстательной железы, заболевания почек, такие как острая почечная недостаточность, аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как болезнь Крона, колит или синдром раздраженной толстой кишки, или офтальмологические заболевания или состояния, такие как глаукома, синдром сухого глаза или увеит.

Соответственно, производные по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, включающие такие соединения и/или их соли, можно использовать в способе лечения расстройств человеческого организма, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества производного 2-амино-1,3-тиазола формулы (I) по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые включают в качестве активного ингредиента по меньшей мере амидотиазольное производное формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в ассоциации с другими терапевтическими средствами, фармацевтически приемлемым эксципиентом, таким как носитель или разбавитель. Активный ингредиент может составлять от 0,001 до 99% по массе, предпочтительно от 0,01 до 90% по массе композиции, в зависимости от природы препарата и необходимости дальнейшего разбавления перед применением. Предпочтительно композиции получают в форме, подходящей для перорального, местного, назального, ректального, чрескожного или инъекционного введения.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые смешивают с активным соединением или солями такого соединения для образования композиций по настоящему изобретению, хорошо известны per se, и фактические используемые эксципиенты зависят, среди прочего, от предполагаемого способа введения композиций.

Композиции по настоящему изобретению предпочтительно предназначены для инъекций и перорального введения. В этом случае композиции для перорального введения могут иметь форму таблеток, таблеток пролонгированного действия, сублингвальных таблеток, капсул, ингаляционных аэрозолей, ингаляционных растворов, сухого порошка для ингаляций или жидких препаратов, таких как смеси, эликсиры, сиропы или суспензии, все содержащие соединение по изобретению; такие препараты могут быть получены способами, известными в данной области.

Разбавители, которые можно использовать для получения композиций, включают такие жидкие и твердые разбавители, которые совместимы с активным ингредиентом, вместе с красителями или отдушками, если это желательно. Таблетки или капсулы удобным образом могут содержать от 2 до 500 мг активного ингредиента или эквивалентное количество его соли.

Жидкая композиция, предназначенная для перорального применения, может быть в форме растворов или суспензий. Растворы могут представлять собой водные растворы растворимой соли или другого производного активного соединения вместе, например, с сахарозой с образованием сиропа. Суспензии могут включать нерастворимое активное соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вместе с водой и с суспендирующим агентом или отдушкой.

Композиции для парентерального введения можно получить из растворимых солей, которые могут

быть лиофилизированными или нет и которые могут быть растворены в апирогенной водной среде или другой подходящей жидкости для парентерального введения.

Эффективные дозы обычно находятся в диапазоне 2-2000 мг активного ингредиента в день. Суточную дозировку можно вводить в виде одной или нескольких доз, предпочтительно от 1 до 4 доз в день.

Другой аспект изобретения относится к комбинированному продукту, включающему соединение формулы (I), определенное выше, и другие лекарственные средства, одобренные для лечения заболеваний центральной нервной системы, таких как, например, болезнь Альцгеймера, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как, например, атеросклероз, респираторных заболеваний, таких как астма, заболеваний почек, таких как острая почечная недостаточность, онкологических заболеваний, таких как рак предстательной железы, аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, или заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как синдром раздраженной толстой кишки.

Другой аспект изобретения относится к комбинированному продукту, включающему соединение формулы (I), определенное выше, и другие лекарственные средства, при этом другие лекарственные средства выбраны из группы, состоящей из ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA-редуктазы (HMG-CoA редуктазы), также известных как статины, включая аторвастатин, розувастатин и симвастатин, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, таких как Монтелукаст, агониста гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), такого как Бикалутамид, антиандрогеновых лекарственных средств, таких как Флутамид, ингибиторов ферментов Janus-киназ 1 и 3 (JAK 1 и 3), таких как Тофацитиниб, диуретиков, таких как Гидрохлортиазид, и активаторов секреции кишечного сока, таких как Лубипростон.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, и они никоим образом не ограничивают объем изобретения.

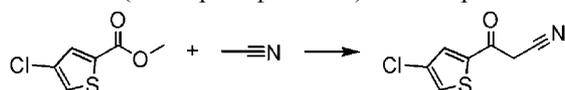
Примеры

Синтез соединений и промежуточных соединений по изобретению для применения в настоящем изобретении проиллюстрирован следующими примерами (1-52), включая получение промежуточных соединений, которые никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Общая информация.

Реагенты, растворители и исходные вещества закупали у коммерческих поставщиков. Концентрирование относится к упариванию в вакууме с использованием роторного испарителя Buchi. Продукты реакции очищали, если это необходимо, флэш-хроматографией на силикагеле (40-63 мкм) с использованием указанной системы растворителей. Данные спектроскопии регистрировали на спектрометре Varian Gemini 300. Температуры плавления определяли на аппарате Buchi 535. ВЭЖХ-МС осуществляли на устройстве Gilson, снабженном поршневым насосом Gilson 321, вакуумным дегазатором Gilson 864, инжекционным модулем Gilson 189, 1/1000 делителем потока, подпиточным насосом Gilson 307, диодно-матричным детектором Gilson 170 и детектором aQa Thermoquest Fennigan.

Промежуточное соединение 1. 3-(4-Хлортиофен-2-ил)-3-оксопропаннитрил



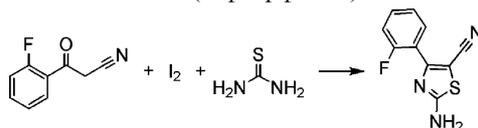
К раствору 0,5 г (2,83 ммоль) метил 4-хлортиофен-2-карбоксилата в 1,2 мл DMSO в 25-мл колбе добавляют 0,22 мл (4,24 ммоль) ацетонитрила. Смесь перемешивают при 0°C и добавляют 0,147 г (3,68 ммоль) NaN (60% в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 8 ч. Это промежуточное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (реакция в одном сосуде).

Следующее промежуточное соединение синтезировали с использованием процедуры, описанной для Промежуточного соединения 1, с использованием соответствующих сложных эфиров.

Промежуточное соединение 2. 3-Оксо-3-(тиазол-2-ил)пропаннитрил.

Это промежуточное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (реакция в одном сосуде).

Промежуточное соединение 3. 2-Амино-4-(2-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил



1,0 г (6,13 ммоль) 3-(2-фторфенил)-3-растворяют в 5 мл пиридина и добавляют 0,61 г (7,97 ммоль) тиомочевины и 1,56 г (6,13 ммоль) йода. Раствор нагревают в течение 6 ч при 90°C. Затем ему дают охладиться до комнатной температуры и выливают в 50 мл ледяной воды. Полученный осадок фильтруют, промывают несколько раз водой и получают 1,12 г (83,15%) светло-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 8,26 (с, 2H), 7,64 (м, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,32 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,950, m/z 219,4 (M⁺).

Следующие промежуточные соединения синтезировали с использованием процедуры, описанной для Промежуточного соединения 3, из соответствующего ацетонитрила.

Промежуточное соединение 4. 2-Амино-4-(3-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,28 (с, 2H), 7,77 (м, 1H), 7,64 (ддд, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,34 (тд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,373, m/z 220,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 5. 2-Амино-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,25 (с, 2H), 7,97 (дд, 2H), 7,36 (т, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,316, m/z 220,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 6. 2-Амино-4-фенилтиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,39 (д, 2H), 8,09 (д, 2H), 7,55 (т, 2H), 7,47 (т, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,351 m/z 202,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 7. 2-Амино-4-(2-метоксифенил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,12 (с, 2H), 7,44 (т, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,02 (т, 1H), 3,82 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,199, m/z 332,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 8. 2-Амино-4-(3-метоксифенил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,26 (с, 2H), 7,51 (ддд, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,06 (ддд, 1H), 3,80 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,530, m/z 232,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 9. 2-Амино-4-(4-метоксифенил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,38 (д, 2H), 8,08 (д, 2H), 7,09 (д, 2H), 3,84 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,894, m/z 231,9 (MH^+).

Промежуточное соединение 10. 2-Амино-4-(2-хлорфенил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,27 (с, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,45 (тд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,798, m/z 235,9 (MH^+).

Промежуточное соединение 11. 2-Амино-4-(пиридин-2-ил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,66 (д, 1H), 8,21 (с, 2H), 7,93 (м, 2H), 7,46 (м, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,909 m/z 203,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 12. 2-Амино-4-(пиридин-3-ил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 9,07 (д, 1H), 8,67 (дд, 1H), 8,33 (с, 2H), 8,25 (д, 1H), 7,56 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,249, m/z 203,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 13. 2-Амино-4-(пиридин-4-ил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,74 (д, 2H), 8,35 (с, 2H), 7,83 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,224 m/z 203,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 14. 2-Амино-4-(6-метоксипиридин-3-ил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,71 (д, 1H), 8,27 (с, 2H), 8,17 (дд, 1H), 6,97 (д, 1H), 3,91 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,949, m/z 233,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 15. 2-Амино-4-(фуран-2-ил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,22 (с, 2H), 7,89 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,615, m/z 192,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 16. 2-Амино-4-(тиофен-2-ил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,29 (с, 2H), 7,78 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,141, m/z 208,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 17. 2-Амино-4-(тиофен-3-ил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,21 (с, 2H), 8,06 (дд, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,63 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,320, m/z 208,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 18. 2-Амино-4-(4-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,36 (с, 2H), 7,79 (д, 1H), 7,63 (д, 1H).

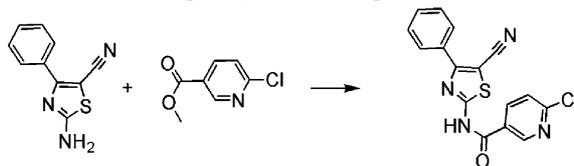
ВЭЖХ-МС: Rt 3,639, m/z 241,9 (MH^+).

Промежуточное соединение 19. 2-Амино-4-(тиазол-2-ил)тиазол-5-карбонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,39 (с, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,94 (д, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,528, m/z 209,0 (MH^+).

Промежуточное соединение 20. 6-Хлор-N-(5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)никотинамид



Раствор 0,300 г (1,50 ммоль) 2-амино-4-фенилтиазол-5-карбонитрила, 0,281 г (0,64 ммоль) метил 6-хлорникотината и 0,583 г (1,79 ммоль) карбоната цезия в 0,8 мл DMF перемешивают при 60°C в течение двух дней. Затем реакционную смесь выливают в холодную воду, образующийся осадок фильтруют в вакууме. Полученное твердое вещество промывают два раза водой и сушат с получением 0,485 г

(95,50%) желаемого никотинамидного производного.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,84 (с, 1H), 9,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,50 (дд, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=8,2, 1,4 Гц, 2H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (м, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,173, m/z 341,0 (MH⁺).

Следующие промежуточные соединения синтезировали с использованием процедуры, описанной для Промежуточного соединения 20, из соответствующих 2-аминотиазолов.

Промежуточное соединение 21. 6-Хлор-N-(5-циано-4-(2-фторфенил)тиазол-2-ил)никотинамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,92 (с, 1H), 9,09 (д, 1H), 8,50 (дд, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,62 (м, 1H), 7,44 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,297, m/z 359,0 (MH⁺).

Промежуточное соединение 22. 6-Хлор-N-(5-циано-4-(3-фторфенил)тиазол-2-ил)никотинамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,90 (с, 1H), 9,10 (д, 1H), 8,50 (дд, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,79 (м, 2H), 7,66 (м, 1H), 7,43 (тд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,536, m/z 359,0 (MH⁺).

Промежуточное соединение 23. 6-Хлор-N-(5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)никотинамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 9,07 (д, 1H), 8,46 (дд, 1H), 8,08 (дд, 2H), 7,63 (д, 1H), 7,39 (т, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,495, m/z 359,0 (MH⁺).

Промежуточное соединение 24. 6-Хлор-N-(4-(2-хлорфенил)-5-цианотиазол-2-ил)никотинамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 9,07 (д, 1H), 8,47 (дд, 1H), 7,60 (м, 6H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,409, m/z 374,9 (MH⁺).

Промежуточное соединение 25. 6-Хлор-N-(5-циано-4-(2-метоксифенил)тиазол-2-ил)никотинамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,83 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,11 (т, 1H), 3,86 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,193, m/z 371,0 (MH⁺).

Промежуточное соединение 26. 6-Хлор-N-(5-циано-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)никотинамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,81 (с, 1H), 9,09 (дд, 1H), 8,48 (дд, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,09 (дд, 1H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,488, m/z 371,0 (MH⁺).

Промежуточное соединение 27. 6-Хлор-N-(5-циано-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,76 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,01 (д, 2H), 7,73 (д, 1H), 7,13 (д, 2H), 3,84 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,481, m/z 371,0 (MH⁺).

Промежуточное соединение 28. 6-Хлор-N-(5-циано-4-(пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,86 (с, 1H), 9,10 (д, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,50 (дд, 1H), 8,09 (д, 1H), 8,03 (тд, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,54 (ддд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,990, m/z 342,0 (MH⁺).

Промежуточное соединение 29. 6-Хлор-N-(5-циано-4-(пиридин-3-ил)тиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,91 (с, 1H), 9,19 (д, 1H), 9,10 (д, 1H), 8,73 (дд, 1H), 8,50 (дд, 1H), 8,36 (м, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,64 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,963, m/z 341,9 (MH⁺).

Промежуточное соединение 30. 6-Хлор-N-(5-циано-4-(пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,91 (с, 1H), 9,10 (д, 1H), 8,82 (д, 2H), 8,50 (дд, 1H), 7,95 (д, 2H), 7,76 (д, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,890, m/z 342,0 (MH⁺).

Промежуточное соединение 31. 6-Хлор-N-(5-циано-4-(6-метоксипиридин-3-ил)тиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 9,07 (д, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,46 (дд, 1H), 8,29 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 3,93 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,970, m/z 372,0 (MH⁺).

Промежуточное соединение 32. 6-Хлор-N-(5-циано-4-(фуран-2-ил)тиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 12,87 (с, 1H), 9,06 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,68 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,834, m/z 331,0 (MH⁺).

Промежуточное соединение 33. 6-Хлор-N-(5-циано-4-(тиофен-2-ил)тиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,85 (с, 1H), 9,09 (д, 1H), 8,49 (дд, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,84 (дд,

1H), 7,76 (д, 1H), 7,28 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,123, m/z 347,0 (MH⁺).

Промежуточное соединение 34. 6-Хлор-N-(5-циано-4-(тиофен-3-ил)тиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 9,05 (дд, 1H), 8,44 (ддд, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,75 (дт, 1H), 7,68 (ддд, 1H), 7,56 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,348, m/z 347,0 (MH⁺).

Промежуточное соединение 35. 6-Хлор-N-(4-(4-хлортиофен-2-ил)5-цианотиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 9,06 (д, 1H), 8,44 (дд, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,58 (д, 1H).

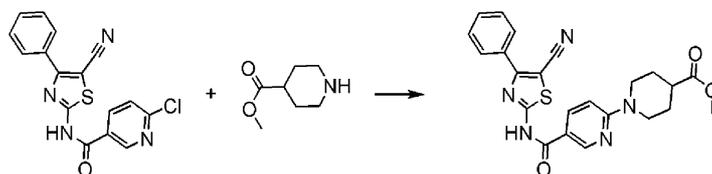
ВЭЖХ-МС: Rt 3,822, m/z 380,9 (MH⁺).

Промежуточное соединение 36. 6-Хлор-N-(5-циано-4-(тиазол-2-ил)тиазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 9,07 (д, 1H), 8,45 (дд, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,57 (д, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,939, m/z 348,0 (MH⁺).

Промежуточное соединение 37. Метил 1-(5-(5-циано-4-фенилтиазол-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору 0,512 г (1,5 ммоль) 6-хлор-N-(5-циано-4-фенилтиазол-2-ил)никотинамида в 1 мл DMSO добавляют 1,01 мл (7,5 ммоль) метилпиперидин-4-карбоксилата и перемешивают при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливают в холодный насыщенный раствор гидрокарбоната натрия. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают водой несколько раз и очищают хроматографией с нормальной фазой. Получают 0,454 г (67,48%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 8,86 (с, 1H), 8,19 (дд, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,51 (м, 1H), 6,88 (д, 1H), 4,33 (д, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,06 (т, 1H), 1,91 (д, 1H), 1,55 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,507, m/z 448,1 (MH⁺).

Следующие промежуточные соединения синтезировали с использованием процедуры, описанной для Промежуточного соединения 37, из соответствующего никотинамида и метилпиперидин-4-карбоксилата.

Промежуточное соединение 38. Метил 1-(5-((5-циано-4-(2-метоксифенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,25 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,20 (дд, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,09 (т, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,37 (д, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,12 (т, 2H), 2,71 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,53 (тд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,410, m/z 378,1 (MH⁺).

Промежуточное соединение 39. Метил 1-(5-((5-циано-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,27 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,21 (дд, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,12 (м, 1H), 6,96 (д, 1H), 4,37 (д, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,12 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 1,92 (м, 2H), 1,54 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,678, m/z 478,1 (MH⁺).

Промежуточное соединение 40. Метил 1-(5-(5-циано-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,24 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,20 (дд, 1H), 8,01 (д, 2H), 7,14 (д, 2H), 6,95 (д, 1H), 4,37 (д, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,12 (т, 2H), 2,71 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,53 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,739, m/z 478,1 (MH⁺).

Промежуточное соединение 41. Метил 1-(5-((5-циано-4-(2-фторфенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,35 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,20 (дд, 1H), 7,76 (тд, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,40 (м, 3H), 6,96 (д, 1H), 4,37 (д, J=13,3 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,12 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 1,91 (дд, 2H), 1,53 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,419, m/z 466,1 (MH⁺).

Промежуточное соединение 42. Метил 1-(5-((5-циано-4-(3-фторфенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,31 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,20 (дд, 1H), 7,89 (дд, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,41 (тд, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,37 (д, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,12 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 1,91 (дд,

2H), 1,53 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,710, m/z 466,1 (MH⁺).

Промежуточное соединение 43. Метил 1-(5-((5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,29 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,20 (дд, 1H), 8,08 (м, 2H), 7,44 (т, 2H), 6,96 (д, 1H), 4,38 (д, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,11 (м, 2H), 2,72 (м, 1H), 1,92 (дд, 2H), 1,54 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,734, m/z 466,1 (MH⁺).

Промежуточное соединение 44. Метил 1-(5-((4-(2-хлорфенил)-5-цианотиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,33 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,20 (дд, 1H), 7,59 (д, 4H), 6,96 (д, 1H), 4,37 (д, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,12 (м, 2H), 2,69 (д, 1H), 1,91 (дд, 2H), 1,53 (тд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,818 m/z 481,9 (MH⁺).

Промежуточное соединение 45. Метил 1-(5-((5-циано-4-(пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,17 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,01 (т, 1H), 7,51 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,37 (д, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,11 (т, 2H), 2,71 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,54 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,924, m/z 449,1 (MH⁺).

Промежуточное соединение 46. Метил 1-(5-((5-циано-4-(пиридин-3-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,36 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,37 (д, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,12 (т, 2H), 2,71 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,53 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,682, m/z 449,1 (MH⁺).

Промежуточное соединение 47. Метил 1-(5-(5-циано-4-(пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,34 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,80 (д, 2H), 8,20 (дд, 1H), 7,95 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 4,37 (д, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,10 (т, 2H), 2,71 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,53 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,616, m/z 449,1 (MH⁺).

Промежуточное соединение 48. Метил 1-(5-(5-циано-4-(6-метоксипиридин-3-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 8,87 (д, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,19 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,10 (т, 2H), 2,70 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,54 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,033, m/z 479,0 (MH⁺).

Промежуточное соединение 49. Метил 1-(5-(5-циано-4-(фуран-2-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 8,85 (д, 1H), 8,16 (дд, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,88 (дд, 1H), 6,70 (д, 1H), 4,33 (д, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,07 (т, 2H), 2,67 (м, 1H), 1,89 (д, 2H), 1,54 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,520, m/z 438,1 (MH⁺).

Промежуточное соединение 50. Метил 1-(5-(5-циано-4-(тиофен-2-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,27 (с, 1H), 8,87 (д, 1H), 8,19 (дд, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,27 (дд, 1H), 6,94 (д, 1H), 4,37 (д, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,11 (т, 2H), 2,71 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,53 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,828 m/z 453,9 (MH⁺).

Промежуточное соединение 51. Метил 1-(5-((5-циано-4-(тиофен-3-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,29 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,24-8,16 (м, 2H), 7,76 (м, 2H), 6,96 (д, 1H), 4,38 (д, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,12 (м, 2H), 2,71 (дтд, 1H), 1,91 (дд, 2H), 1,54 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,548, m/z 454,1 (MH⁺).

Промежуточное соединение 52. Метил 1-(5-(4-(4-хлортиофен-2-ил)-5-циано-тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,28 (с, 1H), 8,87 (д, 1H), 8,19 (дд, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,12 (т, 2H), 2,71 (м, 1H), 1,92 (д, 2H), 1,54 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,746, m/z 488,0 (MH⁺).

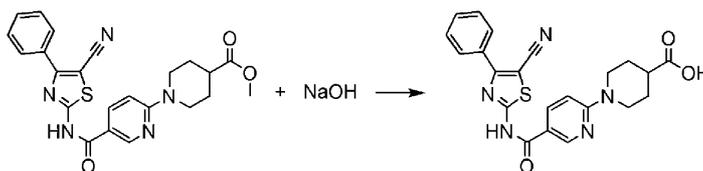
Промежуточное соединение 53. Метил 1-(5-(5-циано-4-(тиазол-2-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 8,86 (д, 1H), 8,19 (дд, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 4,34 (д, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,08 (т, 2H), 2,69 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,55 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,764, m/z 355,1 (MH⁺).

Примеры

Пример 1. 1-(5-(5-Циано-4-фенилтиазол-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



0,08 г (0,178 ммоль) метил 1-(5-(4-фенилтиазол-2-илкарбамоил-5-циано)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата растворяют в 1,2 мл THF. К раствору добавляют 0,9 мл (0,9 ммоль) 1 М NaOH. Реакционную смесь оставляют для перемешивания при комнатной температуре до завершения реакции. Затем смесь разбавляют 0,1 М NaOH (8 мл) и промывают дихлорметаном (3×10 мл). Водную фазу подкисляют при помощи 4 М HCl до pH 3-5, получая светло-коричневый осадок, который фильтруют и промывают холодной водой и затем пентаном, с получением желаемого продукта 0,066 г (85%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,28 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,58 (дд, 3H), 6,95 (д, 1H), 4,36 (д, 1H), 3,12 (т, 1H), 1,91 (д, 1H), 1,52 (дд, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,830, m/z 434,0 (MH⁺).

Пример 2. 1-(5-((5-Циано-4-(2-метоксифенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,24 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,20 (дд, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,12 (т, 2H), 2,57 (м, 1H), 1,90 (д, 2H), 1,51 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,378, m/z 464,1 (MH⁺).

Пример 3. 1-(5-((5-Циано-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,32 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,23 (м, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,12 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,16 (т, 2H), 2,60 (т, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,54 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,474 m/z 464,0 (MH⁺).

Пример 4. 1-(5-(5-Циано-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,24 (с, 1H), 12,31 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,20 (дд, 1H), 8,01 (д, 2H), 7,14 (д, 2H), 6,95 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,11 (т, 2H), 2,58 (м, 1H), 1,90 (д, 2H), 1,51 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,028, m/z 364,1 (MH⁺).

Пример 5. 1-(5-((5-Циано-4-(2-фторфенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,34 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,20 (дд, 1H), 7,76 (тд, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,43 (м, 2H), 6,96 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,12 (м, 2H), 2,59 (м, 1H), 1,90 (дд, 2H), 1,51 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,998, m/z 452,1 (MH⁺).

Пример 6. 1-(5-((5-Циано-4-(3-фторфенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,41 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,25 (дд, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,41 (тд, 1H), 7,07 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,19 (м, 2H), 2,62 (м, 1H), 1,92 (дд, 2H), 1,55 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,209, m/z 452,1 (MH⁺).

Пример 7. 1-(5-((5-Циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,41 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,25 (дд, 1H), 8,08 (м, 2H), 7,44 (т, 2H), 7,08 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,19 (т, 2H), 2,62 (м, 1H), 1,92 (дд, 2H), 1,55 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,221, m/z 452,1 (MH⁺).

Пример 8. 1-(5-((4-(2-Хлорфенил)-5-цианотиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,33 (с, 1H), 12,30 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,20 (дд, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,55 (д, 2H), 6,96 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,12 (т, 2H), 2,59 (д, 1H), 1,90 (д, 2H), 1,51 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,755; m/z 469,1 (MH⁺).

Пример 9. 1-(5-((5-Циано-4-(пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,31 (с, 1H), 12,34 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,74 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,96 (д, 1H), 4,37 (д, 2H), 3,11 (т, 2H), 2,62 (м, 1H), 1,90 (д, 2H), 1,51 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,657, m/z 435,1 (MH⁺).

Пример 10. 1-(5-((5-Циано-4-(пиридин-3-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,35 (с, 1H), 12,31 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,11 (т, 2H), 2,59 (м, 1H), 1,90 (д, 2H), 1,51 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,648, m/z 435,0 (MH⁺).

Пример 11. 1-(5-(5-Циано-4-(пиридин-4-ил)тиазол-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,36 (с, 1H), 12,29 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,81 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,12 (т, 2H), 2,58 (м, 1H), 1,90 (д, 2H), 1,52 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,556, m/z 435,1 (MH⁺).

Пример 12. 1-(5-(5-Циано-4-(6-метоксипиридин-3-ил)тиазол-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,27 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 8,83 (д, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,27 (дд, 1H), 8,19 (дд, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,12 (т, 2H), 2,57 (м, 1H), 1,90 (д, 2H), 1,52 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,705, m/z 465,1 (MH⁺).

Пример 13. 1-(5-(5-Циано-4-(фуран-2-ил)тиазол-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,30 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,19 (дд, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,74 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,12 (т, 2H), 2,59 (м, 1H), 1,90 (д, 2H), 1,52 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,277, m/z 424,0 (MH⁺).

Пример 14. 1-(5-(5-Циано-4-(тиофен-2-ил)тиазол-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,27 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,20 (дд, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,28 (дд, 1H), 6,94 (д, 2H), 4,36 (д, 2H), 3,12 (т, 2H), 2,57 (м, 1H), 1,90 (д, 2H), 1,52 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,483, m/z 440,0 (MH⁺).

Пример 15. 1-(5-(5-Циано-4-(тиофен-3-ил)тиазол-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,40 (с, 1H), 8,87 (д, 1H), 8,25 (дд, 1H), 8,21 (дд, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,09 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,19 (дд, 2H), 2,63 (м, 1H), 1,92 (дд, 2H), 1,56 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,043, m/z 440,0 (MH⁺).

Пример 16. 1-(5-((4-(4-Хлортиофен-2-ил)-5-цианотиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,29 (с, 1H), 12,27 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,93 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,12 (т, 2H), 2,59 (м, 1H), 1,90 (д, 2H), 1,52 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,221, m/z 474,0 (MH⁺).

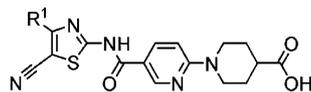
Пример 17. 1-(5-(5-Циано-4-(тиазол-2-ил)тиазол-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 13,36 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,20 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,12 (т, 2H), 2,59 (м, 1H), 1,90 (д, 2H), 1,52 (дд, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,474, m/z 441,0 (MH⁺).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

где R¹ представляет собой фенильную группу или 5- или 6-членную гетероарильную группу с одним, двумя или тремя гетероатомами, выбранными из O, S и N, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, линейного или разветвленного C₁-C₆-галогеналкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкокси и цианогруппы,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой 5- или 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, линейного или разветвленного C₁-C₆-галогеналкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкокси и цианогруппы.

3. Соединение по п.2, где R¹ представляет собой группу, выбранную из тиенила, фурила, пиридила и тиазолила, необязательно замещенных 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкокси и цианогруппы.

4. Соединение по п.3, где R¹ представляет собой тиенильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и линейного или разветвленного C₁-C₆-алкокси.

5. Соединение по п.3, где R¹ представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и линейного или разветвленного C₁-C₆-алкокси.

6. Соединение по п.1, которое является одним из следующих соединений:

- 1-(5-(5-циано-4-фенилтиазол-2-илкарбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(5-циано-4-(2-метоксифенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(5-циано-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(5-циано-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(5-циано-4-(2-фторфенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(5-циано-4-(3-фторфенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(4-(2-хлорфенил)-5-цианотиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(5-циано-4-(пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(5-циано-4-(пиридин-3-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(5-циано-4-(пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(5-циано-4-(6-метоксипиридин-3-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(5-циано-4-(фуран-2-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(5-циано-4-(тиофен-2-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(5-циано-4-(тиофен-3-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(4-(4-хлортиофен-2-ил)-5-цианотиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,
 1-(5-(5-циано-4-(тиазол-2-ил)тиазол-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота.
7. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.
8. Применение соединения по пп.1-6 для лечения заболевания или патологического состояния, поддающегося облегчению путем модуляции аденозинового рецептора A₃.
9. Применение соединения по п.8 для лечения заболевания или патологического состояния, поддающегося облегчению путем модуляции аденозинового рецептора A₃, выбранного из группы, состоящей из атеросклероза, астмы, рака предстательной железы, острой почечной недостаточности, ревматоидного артрита, псориаза, иммунной тромбоцитопении, болезни Крона, колита, синдрома раздраженной толстой кишки, глаукомы, синдрома сухого глаза, увеита и невропатической боли.
10. Применение соединения по любому из пп.1-6 для получения лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, поддающегося облегчению путем модуляции аденозинового рецептора A₃.
11. Применение соединения по п.10, где заболевание или патологическое состояние, поддающееся облегчению путем модуляции аденозинового рецептора A₃, выбрано из группы, состоящей из атеросклероза, астмы, рака предстательной железы, острой почечной недостаточности, ревматоидного артрита, псориаза, иммунной тромбоцитопении, болезни Крона, колита, синдрома раздраженной толстой кишки, глаукомы, синдрома сухого глаза, увеита и невропатической боли.
12. Способ лечения заболевания или патологического состояния, поддающегося облегчению путем модуляции аденозинового рецептора A₃, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по п.1.
13. Способ лечения по п.12, где заболевание или патологическое состояние, поддающееся облегчению путем модуляции аденозинового рецептора A₃, выбрано из группы, состоящей из атеросклероза, астмы, рака предстательной железы, острой почечной недостаточности, ревматоидного артрита, псориаза, иммунной тромбоцитопении, болезни Крона, колита, синдрома раздраженной толстой кишки, глаукомы, синдрома сухого глаза, увеита и невропатической боли.

