



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83862 (13) C2
(51) МПК (2006)

C07D 277/24 (2006.01)

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/426

A61K 31/4439 (2006.01)

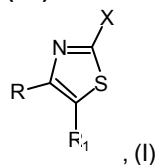
A61P 25/00

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

(54) ПОХІДНІ ТІАЗОЛУ ЯК МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ КАНАБІНОЇДІВ

1

(21) а200604048
(22) 20.09.2004
(24) 26.08.2008
(86) РСТ/ЕР2004/052239, 20.09.2004
(31) 03078309.6
(32) 19.09.2003
(33) ЕР
(31) 60/504,212
(32) 22.09.2003
(33) US
(46) 26.08.2008, Бюл.№ 16, 2008 р.
(72) ЛАНГЕ ЙОЗЕФУС Г.М., NL/NL, КРУЗЕ КОР-
НЕЛІС Г., NL/NL, ВАН СТЬОЙВЕНБЕРГ GERMAN
Г., NL/NL, СЛІДРЕГТ ЛЕОНАРДУС АЙ.М., NL/NL
(73) СОЛЬВЕ ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ Б.В.
(56) ЕР 0506194 А, 30.09.1992
FR 2261756 А, 19.09.1975
EP 0199968 А, 10.12.1986
FR 2250527 А, 6.06.1975
EP 0169502 А, 29.01.1986
WO 0127094 А, 19.04.2001
WO 03078413 А, 25.09.2003
CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN,
vol. 43, no. 9, September 1995 (1995-09), pages
1497-1504
DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002313045
retrieved from STN Database accession no.
1995:248274
JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY,
vol. 65, June 1988 (1988-06), pages 427-428
(57) 1. Застосування сполуки формули (I)

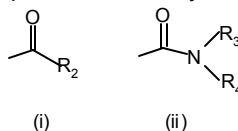


де

2

- R та R₁ однакові або різні та представляють фе-
ніл або піридиніл, який може бути заміщений 1-3
замісниками Y, де Y представляє замісник з групи
метил, етил, пропіл, метокси, етокси, гідрокси,
гідроксиметил, гідроксietил, хлор, йод, бром,
фтор, трифторметил, трифторметокси, метилсу-
льфоніл, метилсульфаніл, трифторметилсульфо-
ніл, феніл або ціан, за умови, що X не представ-
ляє підгрупу (ii),

або одна з частин R та R₁ представляє фенільну
або піридинільну групу, яка може бути заміщена 1-
3 замісниками Y, де Y має вищенаведені значення,
а інша частина представляє атом водню або C₁₋₈
розгалужену або лінійну алкільну групу, C₃₋₈ розга-
лужену або лінійну гетероалкільну групу, що міс-
тить один гетероатом з групи (N, O, S), C₃₋₇ цикло-
алкільну групу, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₃-алкільну групу,
C₃₋₇-гетероциклоалкіл-C₁₋₃-алкільну групу, які мо-
жуть бути заміщені гідрокси, метокси, метильною,
трифторметилсульфонільною або трифтормети-
льною групою, або атомом фтору, причому C₃₋₇-
гетероциклоалкіл-C₁₋₃-алкільна група містить один
або два гетероатоми з групи (O, N, S), або зазна-
чена інша частина містить бензильну групу, яка
може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 замі-
сниками Y, де Y має вищенаведене значення, X
представляє одну з підгруп (i) або (ii),



де

- R₂ представляє C₁₋₈ розгалужену або лінійну ал-
кільну групу, C₃₋₇циклоалкільну групу, C₃₋₇-
циклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₃₋₇-
гетероциклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, причому ці
групи можуть бути заміщені гідрокси, метильною
або трифторметильною групою, або атомом фто-

(13) C2

(11) 83862

(19) UA

ру, а C_{3-7} -гетероциклоалкіл- C_{1-2} -алкільна група містить один або два гетероатоми з групи (O, N, S), або R_2 представляє фенільну, бензильну, фенетильну або фенілпропільну групу, яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 замісниками Y, де Y має вищенаведене значення, або R_2 представляє піридиньну, тієнільну або нафтильну групу, причому нафтильна група може бути заміщена атомом галогену, метильною групою або метокси або трифторметильною групою,

- R_3 представляє атом водню або розгалужену або лінійну C_{1-3} алкільну групу,

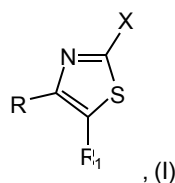
- R_4 представляє водень, розгалужену або лінійну C_{1-10} алкільну або C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, розгалужену або лінійну C_{1-10} алкокси, C_{3-8} -циклоалкільну, C_{5-10} біциклоалкільну, C_{5-10} -біциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну, C_{6-10} -трициклоалкільну, C_{6-10} -трициклоалкілметильну, розгалужену або лінійну C_{3-10} алкенільну, C_{5-8} циклоалкенільну групу, причому ці групи можуть містити один або більше гетероатомів з групи (O, N, S) і можуть бути заміщені гідроксигрупою, 1-3 метильними групами, етильною групою або 1-3 атомами фтору, або R_4 представляє фенільну, феніламінову, фенокси, бензильну, фенетильну або фенілпропільну групу, які можуть бути заміщені у фенільному кільці 1-3 замісниками Y, де Y має вищенаведене значення, або R_4 представляє піридиньну або тієнільну групу, або R_4 представляє групу NR_5R_6 , де

R_5 та R_6 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену або ненасичену, моноциклічну або біциклічну, гетероциклічну групу з 4-10 атомами у кільці, яка містить один або більше гетероатомів з групи (O, N, S) і може бути заміщена розгалуженою або лінійною C_{1-3} алкільною, фенільною, гідрокси або трифторметильною групою або атомом фтору, або R_3 та R_4 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену або ненасичену, моноциклічну або біциклічну, гетероциклічну групу з 4-10 атомами у кільці, яка містить один або більше гетероатомів з групи (O, N, S) і може бути заміщена розгалуженою або лінійною C_{1-3} алкільною, фенільною, аміно, гідрокси, метокси, ціано або трифторметильною групою або атомом фтору або хлору,

та їх фармакологічно прийнятні солі, а також пролікарські речовини, що є похідними сполук формули (I), де присутня група, яка легко видаляється після потрапляння до організму, вибрані з-поміж амідину, енаміну, основи Манніха, похідного гідроксилметилу, похідного O-(ацилосиметиленкарбамату), карбамату або енаміну,

для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування психозу, бентежності, депресії, дефіциту уваги, розладів пам'яті, гіперсексуальності, алкоголізму, наркозалежності, дистонії, м'язових спазмів, дрижавки, хвороби Паркінсона, епілепсії, хвороби Гантінгтона, синдрому Туретта, травми хребта, вірусного енцефаліту, больових синдромів, септичного шоку, глаукоми, раку, блювання, нудоти, сексуальних розладів та діареї.

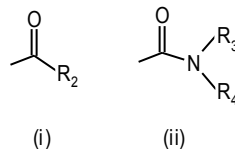
2. Сполука формули (I)



де

- R та R_1 однакові або різні та представляють феніл, 3-піридиніл або 4-піридиніл, який може бути заміщений 1-3 замісниками Y, де Y представляє замісник з групи метил, етил, пропіл, метокси, етокси, гідрокси, гідроксиметил, гідроксietил, хлор, йод, бром, фтор, трифторметил, трифторметокси, метилсульфоніл, метилсульфаніл, трифторметилсульфоніл, феніл або ціан, за умови, що X не представляє підгрупу (ii),

або одна з частин R та R_1 представляє фенільну, 3-піридинільну або 4-піридинільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками Y, де Y має вищенаведене значення, а друга частина представляє C_{2-8} розгалужену або лінійну алкільну групу, C_{3-8} розгалужену або лінійну гетероалкільну групу, що містить один гетероатом з групи (N, O, S), C_{3-7} циклоалкільну групу, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-3} -алкільну групу, C_{3-7} -гетероциклоалкіл- C_{1-3} -алкільну групу, причому ці групи можуть бути заміщені гідрокси, метокси, метильною, трифторметилсульфонільною або трифторметильною групою або атомом фтору, а C_{3-7} -гетероциклоалкіл- C_{1-3} -алкільна група містить один або два гетероатоми з групи (O, N, S), або зазначена друга частина представляє бензильну групу, яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 замісниками Y, де Y має вищенаведене значення, X представляє одну з підгруп (i) або (ii),



де

- R_2 представляє C_{3-8} розгалужену або лінійну алкільну групу, C_{3-7} циклоалкільну групу, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{3-7} -гетероциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, які можуть бути заміщені гідрокси, метильною або трифторметильною групою або атомом фтору, а C_{3-7} -гетероциклоалкіл- C_{1-2} -алкільна група містить один або два гетероатоми з групи (O, N, S), або R_2 представляє фенільну, бензильну, фенетильну або фенілпропільну групу, яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 замісниками Y, де Y має вищенаведені значення, або R_2 представляє піридиньну, тієнільну або нафтильну групу, причому нафтильна група може бути заміщена атомом галогену, метильною групою або метокси або трифторметильною групою за умови, що, коли R_2 представляє феніл, R не є фенільна, 4-хлорфенільна, 4-метилфенільна або 4-метоксифенільна група,

- R_3 представляє атом водню або розгалужену або лінійну C_{1-3} алкільну групу,

- R_4 представляє розгалужену або лінійну C_{1-10} алкільну або C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу,

розгалужену або лінійну C_{1-10} алкокси, C_{3-8} циклоалкілну, C_{5-10} біциклоалкілну, C_{5-10} біциклоалкіл- C_{1-2} -алкілну C_{6-10} трициклоалкілну, C_{6-10} трициклоалкілметильну, розгалужену або лінійну C_{3-10} алкенільну, C_{5-8} циклоалкенільну групу, причому ці групи можуть містити один або більше гетероатомів з групи (O, N, S) і можуть бути заміщені гідроксигрупою, 1-3 метильними групами, етильною групою або 1-3 атомами фтору, або R_4 представляє фенільну, феніламінову, фенокси, бензильну, фенетильну або фенілпропильну групу, які можуть бути заміщені у фенільному кільці 1-3 замісниками Y, де

- Y має вищенаведені значення, або R_4 представляє піридинільну або тієнільну групу, або R_4 представляє групу NR_5R_6 , де R_5 та R_6 разом з атомом водню, до якого вони приєднані утворюють насичену або ненасичену, моноциклічну або біциклічну, гетероциклічну групу з 4-10 атомами у кільці, причому ця гетероциклічна група містить один або більше гетероатомів з групи (O, N, S) і може бути заміщена розгалуженою або лінійною C_{1-3} алкільною, фенільною, гідрокси або трифторметильною групою або атомом фтору, або R_4 представляє групу NR_5R_6 , де R_5 та R_6 разом з атомом водню, до якого вони приєднані, утворюють насичену або ненасичену, моноциклічну або біциклічну, гетероциклічну групу з 4-10 атомами у кільці, причому ця гетероциклічна група містить один або більше гетероатомів з групи (O, N, S) і може бути заміщена розгалуженою або лінійною C_{1-3} алкільною, фенільною, аміною, гідрокси, метокси, ціано або трифторметильною групою або атомом фтору або хлору,

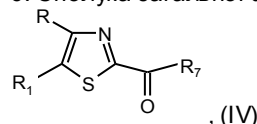
та їх фармакологічно прийнятні солі, а також пролікарські речовини, що є похідними сполук формули (I), де присутня група, яка легко видаляється після потраплення до організму, вибрані з-поміж амідину, енаміну, основи Манніха, похідного гідроксилметилу, похідного O- (ацилосиметиленкарбамату), карбамату або енаміну,

3. Сполука за п.2 або її сіль для застосування як лікарського засобу.

4. Фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну сполуку за п.2 як діючу речовину.

5. Застосування сполуки за п.2 для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування таких хвороб, як психоз, бентежність, депресія, дефіцит уваги, розлади пам'яті, розлади сприйняття, відсутність апетиту, опасистість, алкоголізм, гіперсексуальність, наркозалежність, нейродегенеративні розлади, недоумство, дистонія, м'язові спазми, дрижавка, епілепсія, множинний склероз, травматичні пошкодження мозку, інсульт, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хвороба Гантінгтона, синдром Туретта, мозкова ішемія, церебральна апоплексія, черепно-мозкова травма, травми хребта, бляшковий склероз, вірусний енцефаліт, розлади демієлінізації, лікування септичного шоку, глаукоми, раку, діабету, блювання, нудоти, астми, респіраторних захворювань, шлунково-кишкових захворювань, виразки шлунку, діареї та серцево-судинних захворювань.

6. Сполука загальної формули (IV)



де один з R та R_1 представляє фенільну, або 3-піридинільну, або 4-піридинільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, а друга частина представляє C_{2-8} розгалужену або лінійну алкілну групу, C_{3-8} розгалужену або лінійну гетероалкілну групу, що містить один гетероатом з групи (N, O, S) або групу SO_2 , C_{3-7} циклоалкілну групу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-3} -алкілну групу, C_{3-7} гетероциклоалкіл- C_{1-3} -алкілну групу, причому ці групи можуть бути заміщені гідрокси, метокси, метильною, трифторметилсульфонільною або трифторметильною групою або атомом фтору, а C_{3-7} гетероциклоалкіл- C_{1-3} -алкільна група містить один або два гетероатоми з групи (O, N, S), або зазначена друга частина представляє бензильну групу, яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 замісниками Y, де Y має вищенаведені значення, а R_7 представляє гідрокси, C_{1-4} розгалужену або лінійну алкоксигрупу, або бензилоксигрупу, або атом хлору, або N-метокси-N-метиламінову групу, причому ці сполуки можуть застосовуватися при синтезі сполук загальної формули (I).

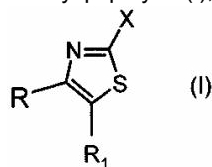
Цей винахід стосується групи похідних тіазолу, способів одержання цих сполук, фармацевтичних композицій, які містять принаймні одну з цих сполук у якості діючої речовини, а також застосування таких композицій для лікування психічних та нервових розладів й інших хвороб, пов'язаних з нейротрансмісією канабіноїдів СВ. Похідні тіазолу за винаходом можуть бути антагоністами рецепторів канабіноїдів (СВ), агоністами рецепторів СВ, зворотними або частковими агоністами рецепторів СВ. Похідні тіазолу за винаходом прив'язуються або до рецептора СВ₁, або до рецептора СВ₂, або до обох рецепторів СВ₁ та СВ₂.

Винахід стосується застосування сполуки, яка описується далі, при виготовленні лікарського засобу, що дає сприятливий ефект. Цей сприятливий ефект, описаний далі, стане очевидним для фахівця при вивченні опису винаходу з урахуванням рівня техніки. Винахід також стосується застосування сполуки згідно з винаходом у виробництві засобу для лікування або профілактики хвороби чи хворобливого стану. Зокрема, винахід стосується нового застосування для лікування хвороби чи хворобливого стану, як описано тут і як стане ясно фахівцю при вивченні опису винаходу з урахуванням рівня техніки. У варіантах здійснення винахо-

ду для виробництва ліків застосовують ті чи інші сполуки, що описуються тут.

Тіазоли описані у [заявці WOO127094] як інгібітори тригліцериду. У [WO0426863] похідні тіазолу виступають як інгібітори трансформаційного фактору зростання (TrF). Похідні 4,5-діарилтіазолу за [EP 388909 та EP 377457] слугують інгібіторами 5-ліпоксігенази для лікування тромбозу, гіпертензії, алергії та запалень. Структури, що наведені там, усі містять два фенільних кільця, які р-заміщуються метокси, фторною, метилтіо або метилсульфінільною групою. У [WO 9603392] описані сульфоніларил-арилтіазоли для лікування запалень та болю, артриту або лихоманки як запальовальних розладів. Згідно з [JP 05345772] 4,5-діарилтіазоли є інгібіторами ацетилхолінестерази, а у [JP 04154773] 4,5-діарилтіазоли мають анальгетичну, протизапальовальну та антипіретичну дію.

Нами несподівано встановлено, що похідні тіазолу формули (I), їх пролікарські форми та солі



де

- R та R₁ однакові або різні та представляють феніл або піридиніл, який може бути заміщений 1-3 замісниками Y, де Y представляє замісник з групи метил, етил, пропил, метокси, етоксі, гідрокси, гідроксиметил, гідроксietил, хлор, йод, бром, фтор, трифторметил, трифторметокси, метилсульфоніл, метилсульфаніл, трифторметилсульфоніл, феніл або ціан, за умови, що X не представляє підгрупу (ii),

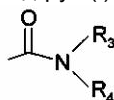
або одна з частин R та R₁ представляє фенільну або піридинільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками Y, де Y має вищенаведене значення, а інша частина представляє атом водню або C₁₋₈ розгалужену або лінійну алкільну групу, C₃₋₈ розгалужену або лінійну гетероалкільну групу, що містить один гетероатом з групи (N, O, S), C₃₋₇ циклоалкільну групу, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₃-алкільну групу, C₃₋₇-гетероциклоалкіл-C₁₋₃-алкільну групу, які можуть бути заміщені гідрокси, метокси, метильною, трифторметилсульфонільною або трифторметильною групою, або атомом фтору, причому C₃₋₇-гетероциклоалкіл-C₁₋₃-алкільна група містить один або два гетероатоми з групи (O, N, S), або зазначена інша частина містить бензильну групу, яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 замісниками Y, де Y має вищенаведене значення, X представляє одну з підгруп (i) або (ii),



(i)

де

- R₂ представляє C₁₋₈ розгалужену або лінійну алкільну групу, C₃₋₇-циклоалкільну групу, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₃₋₇-гетероциклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, причому ці



(ii)

групи можуть бути заміщені гідрокси, метильною або трифторметильною групою, або атомом фтору, а C₃₋₇-гетероциклоалкіл-C₁₋₂-алкільна група містить один або два гетероатоми з групи (O, N, S), або R₂ представляє фенільну, бензильну, фенетильну або фенілпропильну групу, яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 замісниками Y, де Y має вищенаведене значення, або R₂ представляє піридинільну, тієнільну або нафтильну групу, причому зазначена нафтильна група може бути заміщена атомом галогену, метильною групою або метокси або трифторметильною групою,

- R₃ представляє атом водню або розгалужену або лінійну C₁₋₃-алкільну групу,

- R₄ представляє водень, розгалужену або лінійну C₁₋₁₀-алкільну або C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, розгалужену або лінійну C₁₋₁₀ алкокси, C₃₋₈ циклоалкільну, C₅₋₁₀-біциклоалкільну, C₅₋₁₀-біциклоалкіл-C₁₋₂-алкільну, C₆₋₁₀ трициклоалкільну, C₆₋₁₀-трициклоалкіл-метильну, розгалужену або лінійну C₃₋₁₀ алкенільну, C₅₋₈ циклоалкенільну групу, причому ці групи можуть містити один або більше гетероатомів з групи (O, N, S) і можуть бути заміщені гідроксигрупою, 1-3 метильними групами, етильною групою або 1-3 атомами фтору, або R₄ представляє фенільну, феніламінову, фенокси, бензильну, фенетильну або фенілпропильну групу, які можуть бути заміщені у фенільному кільці 1-3 замісниками Y, де Y має вищенаведене значення, або R₄ представляє піридинільну або тієнільну групу, або R₄ представляє групу NR₅R₆, де

R₅ та R₆ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену або ненасичену, моноциклічну або біциклічну, гетероциклічну групу з 4-10 атомами у кільці, яка містить один або кілька гетероатомів з групи (O, N, S) і може бути заміщена розгалуженою або лінійною C₁₋₃-алкільною, фенільною, гідрокси або трифторметильною групою або атомом фтору, або R₃ та R₄ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену або ненасичену, моноциклічну або біциклічну, гетероциклічну групу з 4-10 атомами у кільці, яка містить один або кілька гетероатомів з групи (O, N, S) і може бути заміщена розгалуженою або лінійною C₁₋₃ алкільною, фенільною, аміно, гідрокси, метокси, ціано або трифторметильною групою або атомом фтору або хлору,

є модуляторами рецептора канабіноїду CB.

Винахід охоплює всі сполуки формули (I), рацемати, суміші діастереомерів та окремі стереоізомери. Отже, сполуки, у яких замісники потенційно асиметричних атомів вуглецю знаходяться у R-конфігурації або у S-конфігурації, належать до обсягу винаходу.

Також до обсягу винаходу належать пролікарські речовини, тобто сполуки, які, потрапляючи до людського організму будь-яким відомим чином, метаболізуються у сполуки формули (I). Пролікарські речовини - то біооборотні похідні молекул лікарських речовин, які використовуються для подолання якихось перешкод на користь молекули вихідної лікарської речовини. До цих перешкод належать, зокрема, розчинність, проникність, стабільність, пресистемний метаболізм та обмеження прицільності [J. Stella, "Prodrugs as therapeutics",

Expert Opin. Ther. Patents, 14(3), 277-280, 2004]. Зокрема, це стосується сполук з первинними чи вторинними аміновими або гідроксигрупами. Такі сполуки здатні реагувати з органічними кислотами, даючи сполуки формули (I), де присутня додаткова група, яка легко відщеплюється після введення до організму, наприклад, такі, як енамін, основа Манніха, похідне гідроксил-метилена, похідне О-(ацілоксиметиленакарбамату), карбамату, ефіру, амідів або енаміні. Пролікарська речовина є неактивною сполукою, яка при засвоєнні набуває активної форми [Medicinal Chemistry: Principles та Practice, 1994, ISBN 0-85186-494-5, Ed.: F. D. Kinr, p.216].

Завдяки активності щодо рецепторів СВ сполуки за винаходом можуть застосовуватися при лікуванні таких хвороб, як психоз, бентежність, депресія, дефіцит уваги, розлади пам'яті, розлади сприйняття, відсутність апетиту, опасистість, алкоголізм, гіперсексуальність, наркозалежність, неврологічних розладів, як от нейродегенеративні розлади, недоумство, дистонія, м'язові спазми, дрижавка, епілепсія, множинний склероз, травматичні пошкодження мозку, інсульт, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хвороба Гантінгтона, синдром Туретта, мозкова ішемія, церебральна апоплексія, черепно-мозкова травма, травми хребта, нейрозапальювальні розлади, бляшковий склероз, вірусний енцефалит, м'язові розлади, а також больових синдромів, включаючи невропатичні болі, та інших хвороб центральної нервової системи, пов'язаних з нейротрансмісією канабіноїдів, лікування септичного шоку, глаукоми, раку, діабету, блювання, нудоти, астми, респіраторних захворювань, шлунково-кишкових захворювань, сексуальних розладів, виразки шлунку, діареї та серцево-судинних захворювань.

Фармакологічні методи

Спорідненість до людських рецепторів канабіноїдів СВ₁ in vitro

Спорідненість сполук за винаходом до рецепторів канабіноїдів СВ₁ можна визначити за допомогою препаратів з мембран клітин яєчників китайського хом'яка (ЯКХ), у яких людський рецептор канабіноїдів СВ₁ стабільно трансфектується у зв'язку з [³H]CP-55,940 як радіоліганд. Після інкубування свіжоприготованих препаратів клітинних мембран з [³H]-лігандом, з доданням сполук за винаходом або без них, розділяють фільтрацією крізь фільтри зі скловолокна зв'язані та вільні ліганди. Радіоактивність фільтра вимірюють лічильником сцинтиляцій у рідині.

Спорідненість до людських рецепторів канабіноїдів СВ₂ in vitro

Спорідненість сполук за винаходом до рецепторів канабіноїдів СВ₂ можна визначити за допомогою препаратів з мембран клітин яєчників китайського хом'яка (ЯКХ), у яких людський рецептор канабіноїдів СВ₂ стабільно трансфектується у зв'язку з [³H]CP-55,940 як радіоліганд. Після інкубування свіжоприготованих препаратів клітинних мембран з [³H]-лігандом, з доданням сполук за винаходом або без них, розділяють фільтрацією крізь фільтри зі скловолокна зв'язані та

вільні ліганди. Радіоактивність фільтра вимірюють лічильником сцинтиляцій у рідині.

Антагонізм до людських рецепторів канабіноїдів СВ₁ in vitro

Антагонізм до рецепторів СВ₁ in vitro СВ₁ визначають на людському рецепторі СВ₁, клонованому в клітинах яєчника китайського хом'яка (ЯКХ). Клітини ЯКХ вирощують у модифікованому за Дульбекко середовищі Ігла (DMEM) з доданням 10% інактивованої нагріванням сироватки телячого зародку. Середовище відсмоктують і замінюють DMEM, до якої замість сироватки телячого зародку додана [³H]-арахідонова кислота, та інкубують усю ніч у пічці з культурою клітин (5% CO₂/95% повітря; 37°C; атмосфера насичена водою). Протягом цього часу [³H]-арахідонова кислота вкорінюється до фосфоліпідів мембран. У день випробування середовище відсмоктують і тричі промивають клітини 0.5мл DMEM з вмістом 0.2% альбуміну бичачої сироватки (BSA). Стимуляція рецепторів СВ₁ WIN 55,212-2 призводить до активації PLA₂ з наступним виділенням [³H]-арахідонової кислоти до середовища. Цьому спричиненому WIN 55,212-2 виділенню протидіють у залежності від концентрації антагоністи рецептора СВ₁. Антагоністична потужність дослідних сполук відносно СВ₁ виражається у величинах pA₂.

Антагонізм до людських рецепторів СВ₁ in vivo

І Антагонізм до СВ₁ in vivo визначається за допомогою спричиненої CP-55,940 гіпотензії у щурів. Самців щурів з нормальним тиском (225-300г; Harlan, Горст, Нідерланди) анестезують пентобарбіталом (80мг/кг підшкірно). Вимірюють кров'яний тиск через канюлю, вставлену до лівої сонної артерії, апаратом Spectramed DTX-plus (Spectramed B.V., Білтховен, Нідерланди). Після підсилення у підсилювачі Nihon Kohden (тип AP-621Г; Nihon Kohden B.V., Амстердам, Нідерланди), сигнал про кров'яний тиск реєструється на персональному комп'ютері (Compaq Deskpro 386s), за допомогою програми збору даних Po-Ne-Mah (Po-Ne-Mah Inc., Стоппс, США). Пульс вираховують з пульсуєчого сигналу про тиск. Усі сполуки вводять орально у вигляді мікросуспензії у 1% метилцелюлозі за 30 хвилин до анестезії, тобто за 60 хвилин до введення агоніста рецептора СВ₁ CP-55,940. Обсяг ін'єкції 10мл кг⁻¹. Після гемодинамічної стабілізації вводять агоніст рецептора СВ₁ CP-55,940 (0.1мг кг⁻¹ внутрішньовенно) та визначають гіпотензивну дію. [Warner, J.A. et al., Hemodynamic effects of cannabinoids: coronary and cerebral vasodilation mediated by cannabinoid CB₁ receptors. Eur. J. Pharmacol. 2001, 423, 203-210]. За допомогою цього гіпотензивного випробування можна також визначити агоністичну дію сполук щодо рецептора СВ₁. Такій агоністичній дії СВ₁ на кров'яний тиск можна протидіяти за допомогою селективного антагоніста рецептора СВ₁, наприклад, рімонабанту.

Агоністичну або частково агоністичну активність сполук за винаходом щодо рецепторів канабіноїдів можна визначати за опублікованими методиками, наприклад, дослідженням канабіміметичних ефектів in vivo [Wiley, J. L. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 296, 1013].

Сполукам за винаходом можна надавати форм, придатних для введення до організму, відомими способами із застосуванням допоміжних речовин та/або рідких чи твердих носіїв.

Сполуки за винаходом звичайно вводять у вигляді фармацевтичних композицій, що являють собою нові та важливі аспекти здійснення винаходу завдяки вмісту сполук, зокрема, сполук згідно з винаходом. Серед видів фармацевтичних композицій можна зазначити таблетки, жувальні таблетки, капсули, розчини, парентеральні розчини, супозиториї, суспензії та інші, зазначені у цьому описі або очевидні для фахівця після вивчення опису на підставі його загальних знань з рівня техніки.

У варіантах здійснення винаходу передбачений фармацевтичний набір, утворений однією або кількома вмістинами, заповненими одним або кількома компонентами фармацевтичної композиції згідно з винаходом. До такої вмістини (вмістин) можуть додаватися друковані матеріали, наприклад, інструкція із вживання або нотатка за формою, передбаченою державним органом, який контролює виробництво, застосування або продаж фармацевтичних продуктів, причому ця нотатка означає затвердження таким органом виробництва, застосування або продажу композиції для людей або тварин.

Загальний опис синтезу

Похідні тiazолу можна одержувати відомими способами, наприклад:

a) *Organic Reactions*, Vol. VI, (1951), p.367-409, Ed. R. Adams, John Wiley and Sons Inc., New York

b) J. S. Carter et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1999), 9, 1167-1170

c) T. T. Sakai et al., *Bioorg. Med. Chem.* (1999), 7, 1559-1566

d) A. Tanaka et al., *J. Med. Chem.* (1994), 37, 1189-1199

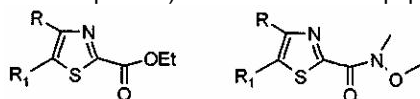
e) J. J. Talley et al., WO 9603392: *Chem. Abstr.* 125, 33628

f) V. Cecchetti et al., *Bioorg. Med. Chem.* (1994), 2, 799-806

g) T. Eicher et al., *The Chemistry of Heterocycles*, (1995) p.149-155, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1995, ISBN 313-100511-4, та наведені посилки унії

h) Gilchrist, T.L., *Heterocyclic Chemistry*, 3th Ed. 1997, p.319-327, Longman, UK, ISBN 0-582-27843-0].

Альфагалокетони можна одержувати галогенуванням відповідного кетону. Реакція альфагалокетонів з тіоамідом дає широкий спектр похідних тiazолу. Зокрема, конденсація альфа-бромкетонів з етилтіоксаматом дає (2-етоксикарбоніл)тiazолу загальної формули (II).



(II)

(III)

Сполуки формули (II) можна перетворювати на відповідний N-метокси-N-метиламід (III), а потім обробляти алкіллітєвим або ариллітєвим реагентом з одержанням сполуки загальної формули (I), де X представляє підгрупу (i).

Сполуки загальної формули (II) можна амідувати аміном загальної формули R_3R_4NH у сполуку загальної формули (I), де X представляє підгрупу (ii). Таке амідування можна каталізувати $(CH_3)_3Al$. (Більш детально про конверсію ефірів у аміді за допомогою алюмінію [див.: J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* (1982), 12, 989-993].)

Або ж сполуку формули (II) перетворюють на відповідну карбонову кислоту, а далі обробляють так званим галогенуючим агентом, наприклад, тїонілхлоридом ($SOCl_2$). Ця реакція дає відповідний карбонілхлорид, який далі вступає до реакції зі сполукою формули R_3R_4NH , де R_3 та R_4 мають вищенаведені значення.

Також можна ефірну групу в (II) перетворити на відповідну карбонову кислоту. Вона вступає до реакції зі сполукою формули R_3R_4NH , де R_3 та R_4 мають вищенаведені значення, за допомогою способів активації та сполучення, наприклад, утворення активного ефіру або у присутності так званого сполучувального реагента, наприклад, DCC, HBTU, HOAT (N-гідрокси-7-азабензотриазолу), BOP, CIP (2-хлор-1,3-діметилімідазоліній гексафторфосфату), PyAOP (7-азабензотриазол-1-ілоктрис(піролідин)фосфоній гексафторфосфату) та подібних. (Більш детально про методи активації та сполучення [див. a) M. Bodanszky, A. Bodanszky: *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York, 1994; ISBN: 0-387-57505-7; b) K. Akaji et al, *Tetrahedron Lett.* (1994), 35, 3315-3318; c) F. Albericio et al., *Tetrahedron Lett.* (1997), 38, 4853-4856].)

Згідно з цими методиками можна одержувати наступні сполуки. Приклади лише докладніше ілюструють винахід і ніяким чином не обмежують його обсяг.

Приклади синтезу

1H ЯМР спектри визначають на приладі Varian UN400 (400МГц) з тетраметилсиланом у якості внутрішнього еталона. Хімічні зсуви наведені у ч. на млн. (шкала δ) у бік слабого поля від тетраметилсилану. Константи взаємодії (J) виражені у Гц. Тонкошарову хроматографію виконують на пластинках Merck з покриттям 60 F₂₅₄, а плями висвічують УФ світлом. Випарювальну хроматографію виконують з силікагелем 60 (0.040-0.063мм, Merck). Колонкову хроматографію виконують з силікагелем 60 (0.063-0.200мм, Merck). Точки топлення фіксують на пристрої для визначення точок топлення Büchi B-545 без наступного коригування.

Приклад 1

Частина А: До розчину 1-(2,4-діхлорфеніл)-2-фенілетанону (54.35г, 0.205молів) у бензолі (220мл) повільно додають бром (10.6мл, 0.205молів) і одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Повільно додають водний розчин (5%) $NaHCO_3$. Органічну фазу відокремлюють, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та випарюють у вакуумі, одержуючи сирий 2-бром-1-(2,4-діхлорфеніл)-2-фенілетанон (69.4г, 98% вихід) у вигляді олії. 1H -ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 6.20 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8 та 2Гц, 1H), 7.31-7.50 (m, 7H). Частина В: 2-бром-1-(2,4-діхлорфеніл)-2-фенілетанон (25.83г, 0.075молів) та етилтіоксамат (15.0г, 0.112молів) розчиняють в абсолютному

спирті (200мл). Одержану суміш нагрівають зі зворотним холодильником 16 годин. Після випарювання у вакуумі сирий матеріал розчиняють у суміші води з діхлорметаном. Діхлорметанову фазу відокремлюють, а водну тричі екстрагують діхлорметаном. Змішані органічні фази сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують. Одержаний матеріал очищують колонковою хроматографією (силікагель/діхлорметан) одержуючи етил-4-(2,4-діхлорфеніл)-5-фенілтіазол-2-карбоксилат (10.5г, 37% вихід). ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1.46 (t, $J=7\text{Гц}$, 3H), 4.53 (q, $J=7\text{Гц}$, 2H), 7.24-7.38 (m, 7H), 7.43 (d, $J=2\text{Гц}$, 1H).

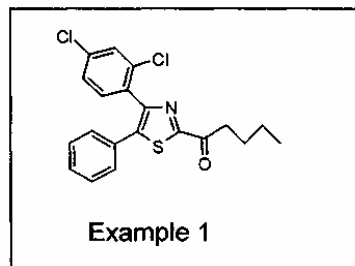
Частина С: До розчину етил-4-(2,4-діхлорфеніл)-5-фенілтіазол-2-карбоксилату (10.5г, 0.028молів) у метанолі (170мл) повільно додають розчин KOH (8.9г, 0.0896молів) у воді (170мл). Одержаний розчин нагрівають при 90°C 2 години та охолоджують до кімнатної температури. Додають суміш концентрованої HCl з кригою. Утворений осад збирають, промивають водою та діетильтером і сушать, одержуючи 4-(2,4-діхлорфеніл)-5-фенілтіазол-2-карбонову кислоту (8.99г, 92% вихід). Точка топлення: 105°C .

Частина D: До суспензії 4-(2,4-діхлорфеніл)-5-фенілтіазол-2-карбонової кислоти (4.2г, 0.012молів) у безводному діхлорметані (170мл) послідовно додають при магнітному перемішуванні 7-аза-1-гідроксibenзотриазол (HOAT) (4.083г, 0.030молів), 7-азабензотриазол-1-ілокістрис(піролідин)фосфоній гексафторфосфат (PyAOP) (15.64г, 0.03молів), діізопропилетиламін (6.26мл, 0.036молів) та N -метокси- N -метиламін. HCl (2.925г, 0.030молів), одержаний розчин перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Повільно додають 5% водний розчин NaHCO_3 , одержану суміш тричі екстрагують діхлорметаном. Зібрані органічні фази сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують, одержуючи сиру олію (18.9г). Очистка випарювальною хроматографією (силікагель/етилацетат/петролейний етер =1/1) дає N -метил- N -метокси-4-(2,4-діхлорфеніл)-5-фенілтіазол-2-карбоксамід (4.0г, 85% вихід). ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 3.60 (br s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.21-7.33 (m, 7H), 7.45 (d, $J=2\text{Гц}$, 1H).

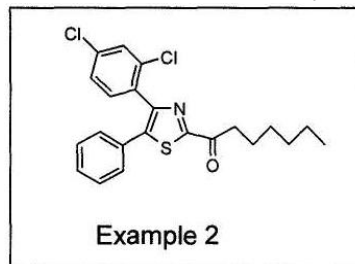
Подібним чином одержують: N -метил- N -метокси-4-(2-хлорфеніл)-5-фенілтіазол-2-карбоксамід. ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 3.62 (br s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.22-7.45 (m, 9H).

Частина E: До охолодженого (-70°C) та перемішаного розчину N -метил- N -метокси-4-(2,4-діхлорфеніл)-5-фенілтіазол-2-карбоксаміду (2.0г, 0.005молів) у ТГФ (20мл) в атмосфері N_2 додають $n\text{-BuLi}$ (3.13мл, розчин 1.6М у гексані, 0.005молів). Після 30 хвилин перемішування розчину дають нагрітися до кімнатної температури та перемішують протягом 16 годин. Додають водний розчин HCl (20мл, 1N), одержану суміш екстрагують діетильтером. Діетильтерні фази двічі промивають водою, сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують, одержуючи сиру олію (2.03г). Очистка випарювальною хроматографією (силікагель/діхлорметан) дає 1-[4-(2,4-діхлорфеніл)-5-фенілтіазол-2-іл]пентан-1-он (0.6г, 31% вихід). ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.95 (t, $J=7\text{Гц}$, 3H), 1.38-1.48 (m, 2H),

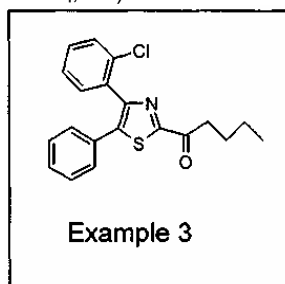
1.72-1.80 (m, 2H), 3.16 (t, $J=7\text{Гц}$, 2H), 7.20-7.35 (m, 7H), 7.46 (d, $J=2\text{Гц}$, 1H).



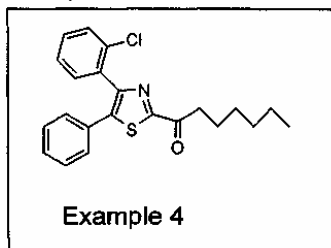
Подібним чином одержують:



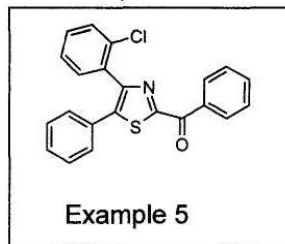
Приклад 2: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.93 (t, $J=7\text{Гц}$, 3H), 1.26-1.44 (m, 6H), 1.73-1.82 (m, 2H), 3.15 (t, $J=7\text{Гц}$, 2H), 7.21-7.34 (m, 7H), 7.47 (d, $J=2\text{Гц}$, 1H).



Приклад 3: Точка топлення: $78-80^\circ\text{C}$.



Приклад 4: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.93 (t, $J=7\text{Гц}$, 3H), 1.25-1.44 (m, 6H), 1.73-1.82 (m, 2H), 3.17 (t, $J=7\text{Гц}$, 2H), 7.22-7.40 (m, 8H), 7.47 (dd, $J=8$ та 2Гц , 1H).



Приклад 5: Точка топлення: $131-132^\circ\text{C}$.

Приклад 6

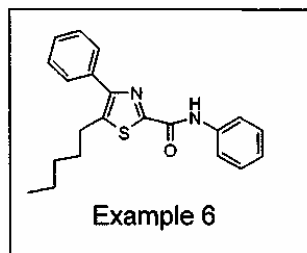
Частина A: До розчину of 1-фенілгептан-1-ону (23.7г, 0.125молів) у бензолі (160мл) повільно до-

дають при магнітному перемішуванні бром (7.0мл, 0.125молів) і одержаний розчин витримують при кімнатній температурі 1 годину. Повільно додають водний розчин (5%) NaHCO_3 і потім діхлорметан. Органічну фазу відокремлюють, сушать над MgSO_4 , фільтрують та випарюють у вакуумі, одержуючи сирий 2-бром-1-фенілгептан-1-он (41.8г, 100% вихід) у вигляді олії. ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.90 (t, J=7Гц, 3H), 1.28-1.78 (m, 6H), 2.04-2.25 (m, 2H), 5.11-5.16 (m, 1H), 7.42-7.62 (m, 3H), 8.00-8.04 (m, 2H).

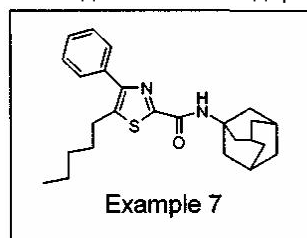
Частина В: 2-бром-1-фенілгептан-1-он (20.17г, 0.075молів) та етилтіооксамат (15.0г, 0.112молів) розчиняють в абсолютному етанолі (200мл). Одержану суміш нагрівають зі зворотним холодильником 16 годин. Після випарювання у вакуумі сирий матеріал розчиняють у суміші води з діхлорметаном. Діхлорметанову фазу відокремлюють, а водну фазу тричі екстрагують діхлорметаном. Зібрані органічні фази сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують. Одержаний матеріал очищують колонковою хроматографією (силікагель/діхлорметан/петролейний етер =1/1), одержуючи етил-5-(п-пентил)-4-фенілтіазол-2-карбоксилат (12.09г, 53% вихід) у вигляді олії, яка повільно твердне. Точка топлення: 51-52°C.

Частина С: До розчину етил-5-(п-пентил)-4-фенілтіазол-2-карбоксилату (12.09г, 0.039молів) у метанолі (240мл) повільно додають при магнітному перемішуванні розчин KOH (8.9 г) у воді (240мл). Одержаний розчин нагрівають зі зворотним холодильником 2 години, після чого охолоджують до кімнатної температури. Додають суміш концентрованої HCl з кригою. Утворений осад збирають, послідовно промивають водою та холодним діетилетером і сушать, одержуючи 5-(п-пентил)-4-фенілтіазол-2-карбонову кислоту (3.54г, 32% вихід). ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.87 (t, J=7Гц, 3H), 1.28-1.40 (m, 4H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 4.00 (br s, 1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 2H).

Частина D: До суспензії 5-(п-пентил)-4-фенілтіазол-2-карбоної кислоти (1.18г, 0.0043молів) у безводному діхлорметані (35мл) послідовно додають при магнітному перемішуванні 7-аза-1-гідроксибензотриазол (НОАТ) (1.46г, 0.0107молів), 7-азабензотриазол-1-ілокістрис(піролідін)фосфоній гексафторфосфат (PyAOP) (5.59г, 0.0107молів), діізопропілетиламін (2.24мл, 0.0129молів) та анілін (0.98мл, 0.0107молів); одержаний розчин перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Одержану суміш концентрують та очищують випарувальною хроматографією (силікагель/діхлорметан), одержуючи N-феніл-5-(п-пентил)-4-фенілтіазол-2-карбоксамід (0.89г, 59% вихід). ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.98 (t, J=7Гц, 3H), 1.26-1.41 (m, 4H), 1.68-1.78 (m, 2H), 2.97 (t, J=7Гц, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.34-7.52 (m, 5H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 2H), 9.10 (br s, 1H).

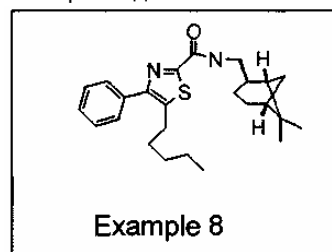


Подібним чином одержують:



із 5-(п-пентил)-4-фенілтіазол-2-карбоної кислоти та 1-амінадамантану.

Приклад 7: Точка топлення: 90-92°C.



із 5-(п-пентил)-4-фенілтіазол-2-карбоної кислоти та цис-міртаниламіну (CAS 38235-68-6)

Приклад 8: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.89 (t, J=7Гц, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.26-1.38 (m, 4H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.82-2.04 (m, 5H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.94 (t, J=7Гц, 2H), 3.39-3.50 (m, 2H), 7.29 (br t, J=7Гц, 1H), 7.37-7.60 (m, 5H).

Приклад 9

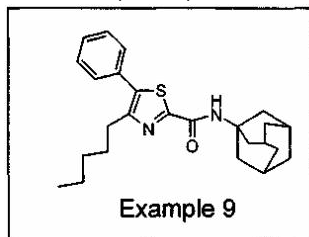
Частина А: 1-Бром-1-фенілгептан-2-он (19.98г, 0.074молів) та етилтіооксамат (15.0г, 0.112молів) розчиняють в абсолютному етанолі (200мл). Одержану суміш нагрівають зі зворотним холодильником 2 години. Після випарювання у вакуумі сирий матеріал розчиняють у суміші води з діхлорметаном. Діхлорметанову фазу відокремлюють, а водну фазу тричі екстрагують діхлорметаном. Зібрані органічні фази сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують. Одержаний матеріал очищують колонковою хроматографією (силікагель/діхлорметан/петролейний етер =1/1), одержуючи етил-4-(п-пентил)-5-фенілтіазол-2-карбоксилат (5.24г, 23% вихід) у вигляді олії. ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.89 (t, J=7Гц, 3H), 1.24-1.32 (m, 4H), 1.44 (t, J=7Гц, 3H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 2H), 4.48 (q, J=7Гц, 2H), 7.40-7.48 (m, 5H). Подібним чином одержують:

Етил-4-бензил-5-фенілтіазол-2-карбоксилат у вигляді олії.

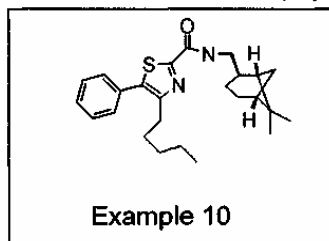
Етил-5-(п-пентил)-4-(2,4-діхлорфеніл)тіазол-2-карбоксилат. Точка топлення: 92-93°C.

Частина В: До розчину 1-амінадамантану (1.607г, 0.0086молів) у безводному діхлорметані (10мл) додають при магнітному перемішуванні

розчин $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (4.3мл, 2М у гексані, 0.0086молів), одержаний розчин витримують при кімнатній температурі 10 хвилин. Повільно додають водний розчин (5%) NaHCO_3 . Екстрагують діхлорметаном, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі, після чого колонковою хроматографією (силікагель/діхлорметан) одержують N-(адамант-1-ил)-4-(п-пентил)-5-фенілтіазол-2-карбоксамід (1.17г, 72% вихід). ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.88 (t, J=7Гц, 3H), 1.26-1.34 (m, 4H), 1.68-1.78 (m, 8H), 2.08-2.18 (m, 9H), 2.71-2.76 (m, 2H), 7.02 (br s, 1H), 7.36-7.45 (m, 5H).

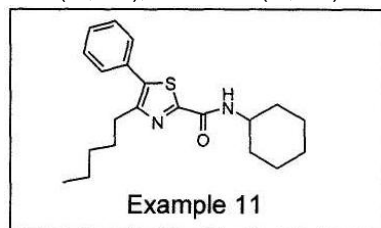


Подібним чином одержують:



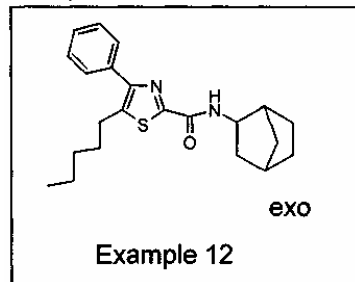
3 етил-4-(п-пентил)-5-фенілтіазол-2-карбоксилату та цис-міртаниламіну (CAS 38235-68-6)

Приклад 10: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.89 (t, J=7Гц, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.25-1.34 (m, 4H), 1.54-1.78 (m, 3H), 1.84-2.06 (m, 5H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 5H).



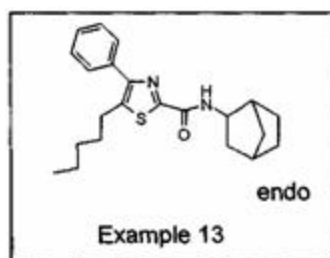
3 етил-4-(п-пентил)-5-фенілтіазол-2-карбоксилату та циклогексиламіну

Приклад 11: Точка топлення: 84-85°C.

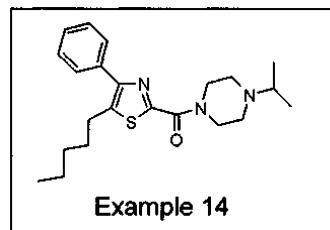


3 етил-5-(п-пентил)-4-фенілтіазол-2-карбоксилату та екзо-2-амін-біцикло[2.2.1]гептану

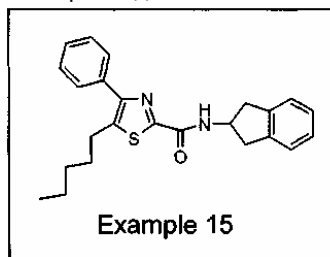
Приклад 12: Точка топлення: 64-65°C.



3 етил-5-(п-пентил)-4-фенілтіазол-2-карбоксилату та ендо-2-амін-біцикло[2.2.1]гептану
Приклад 13: Точка топлення: 80-82°C.

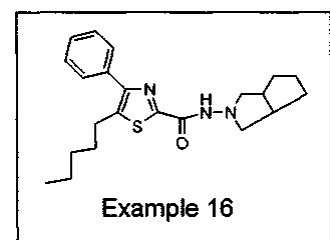


3 етил-5-(п-пентил)-4-фенілтіазол-2-карбоксилату та 4-ізопропилпіперазину
Приклад 14: Точка топлення: 84-85°C.

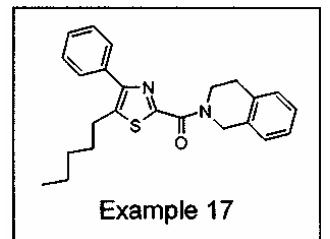


3 етил-5-(п-пентил)-4-фенілтіазол-2-карбоксилату та індан-2-іламіну

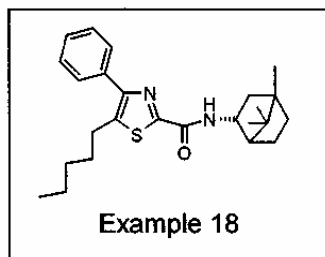
Приклад 15: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.85 (t, J=7Гц, 3H), 1.26-1.38 (m, 4H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 4H), 3.36-3.44 (m, 2H), 4.86-4.96 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 4H), 7.35-7.47 (m, 4H), 7.52-7.56 (m, 2H).



3 етил-5-(п-пентил)-4-фенілтіазол-2-карбоксилату та 3-амін-3-аза-біцикло[3.3.0]октану
Приклад 16: Точка топлення: 86-87°C.

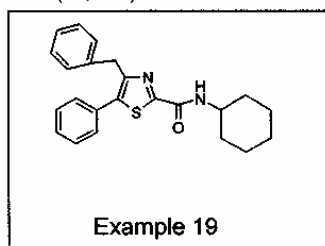


3 етил-5-(п-пентил)-4-фенілтіазол-2-карбоксилату та 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну
Приклад 17: Точка топлення: 50-51°C.



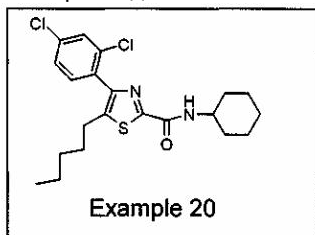
з етил-5-(п-пентил)-4-фенілтіазол-2-карбоксилату та R-(+)-борніламіну (CAS 32511-34-5).

Приклад 18: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.90-1.02 (m, 13H), 1.22-1.47 (m, 6H), 1.60-1.84 (m, 5H), 2.36-2.45 (m, 1H), 2.94 (t, $J=7\text{Гц}$, 2H), 4.36-4.44 (m, 1H), 7.32 (br d, $J=7\text{Гц}$, 1H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 2H).



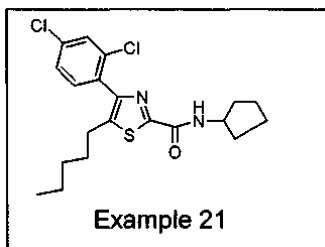
з етил-4-бензил-5-фенілтіазол-2-карбоксилату та циклогексиламіну

Приклад 19: Точка топлення: 104-106°C.



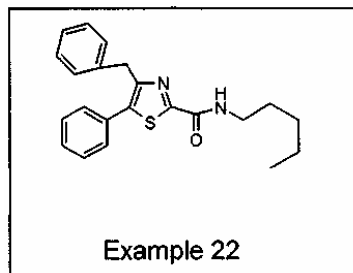
з етил-5-(п-пентил)-4-(2,4-діхлорфеніл)тіазол-2-карбоксилату та циклогексиламіну

Приклад 20: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.85 (t, $J=7\text{Гц}$, 3H), 1.13-1.46 (m, 8H), 1.55-1.68 (m, 4H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.67 (t, $J=7\text{Гц}$, 2H), 3.86-3.98 (m, 1H), 7.05 (br d, $J=7\text{Гц}$, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.53 (d, $J=2\text{Гц}$, 1H).



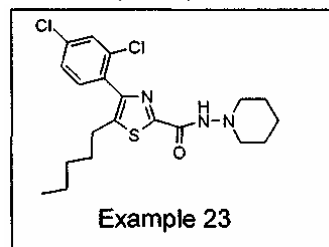
з етил-5-(п-пентил)-4-(2,4-діхлорфеніл)тіазол-2-карбоксилату та циклопентил аміну

Приклад 21: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.85 (t, $J=7\text{Гц}$, 3H), 1.20-1.30 (m, 4H), 1.48-1.77 (m, 8H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.67 (t, $J=7\text{Гц}$, 2H), 4.31-4.41 (m, 1H), 7.09 (br d, $J=7\text{Гц}$, 1H), 7.25-7.37 (m, 2H), 7.53 (d, $J=2\text{Гц}$, 1H).



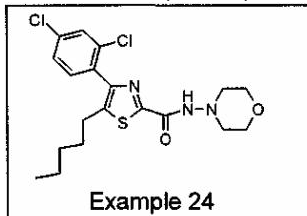
з етил-4-бензил-5-фенілтіазол-2-карбоксилату та п-пентиламіну

Приклад 22: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.89 (t, $J=7\text{Гц}$, 3H), 1.33-1.40 (m, 4H), 1.59-1.67 (m, 2H), 3.40-3.47 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 7.15-7.32 (m, 6H), 7.39-7.42 (m, 5H).



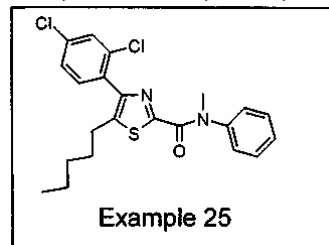
з етил-5-(п-пентил)-4-(2,4-діхлорфеніл)тіазол-2-карбоксилату та 1-амінопіперидину

Приклад 23: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.85 (t, $J=7\text{Гц}$, 3H), 1.20-1.28 (m, 4H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 4H), 2.66 (t, $J=7\text{Гц}$, 2H), 2.82-2.88 (m, 4H), 7.29 (d, $J=8\text{Гц}$, 1H), 7.35 (dd, $J=8$ та 2Гц , 1H), 7.53 (d, $J=2\text{Гц}$, 1H), 7.88 (br s, 1H).



з етил-5-(п-пентил)-4-(2,4-діхлорфеніл)тіазол-2-карбоксилату та 4-аміноморфоліну

Приклад 24: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.85 (t, $J=7\text{Гц}$, 3H), 1.21-1.29 (m, 4H), і 1.57-1.66 (m, 2H), 2.67 (t, $J=7\text{Гц}$, 2H), 2.93-2.98 (m, 4H), 3.82-3.88 (m, 4H), 7.29 (d, $J=8\text{Гц}$, 1H), 7.35 (dd, $J=8$ та 2Гц , 1H), 7.54 (d, $J=2\text{Гц}$, 1H), 7.95 (br s, 1H).



з етил-5-(п-пентил)-4-(2,4-діхлорфеніл)тіазол-2-карбоксилату та N-метиланіліну

Приклад 25: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.80 (br t, $J=7\text{Гц}$, 3H), 1.14-1.28 (m, 4H), 1.50-1.62 (m, 2H), 2.56-2.66 (m, 2H), 3.56 (br s, 3H), 6.80-7.45 (m, 8H).

Результати фармакологічних досліджень
Дані щодо спорідненості до рецепторів канабіноїдів одержують за вищенаведеними методиками, результати яких представлені нижче у таблиці.

Таблиця

Сполука	Спорідненість до рецептора	
	Людського СВ ₁	Людського СВ ₂
	Значення pK_i	Значення pK_i
Приклад 1	6.6	
Приклад 4	6.8	
Приклад 7	7.3	
Приклад 8	6.8	
Приклад 9	7.8	8.1
Приклад 10	6.9	8.1
Приклад 11	6.6	7.7