

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования

«Тольяттинский государственный университет»

**ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ**

(институт)

Химия, химические процессы и технологии

(кафедра)

020100.62 «Химия»

(код и наименование направления подготовки, специальности)

«Органическая и биоорганическая химия»

(наименование профиля, специализации)

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

на тему «ПОЛНЫЙ СИНТЕЗ ТИАСПОРИНА В И ЕГО СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ»

Студент(ка)

С.А.Соков

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

А.С.Бунев

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

**Допустить к защите**

Заведующий кафедрой, д.х.н, профессор Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

(личная подпись)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016г.

Тольятти 2016 г.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

(институт)

Химия, химические процессы и технологии

(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой

\_\_\_\_\_ Остапенко Г.И.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**ЗАДАНИЕ**

**на выполнение бакалаврской работы**

Студенту Сокову Сергею Александровичу

1. Тема «Полный синтез Тиаспорина В и его структурных аналогов»
2. Срок сдачи студентом законченной бакалаврской работы июнь 2016
3. Исходные данные к бакалаврской работе литература по теме исследования
4. Содержание бакалаврской работы (перечень подлежащих разработке вопросов, разделов) Введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, список литературы.
5. Ориентировочный перечень графического и иллюстративного материала презентация
6. Консультанты по разделам не предусмотрены
7. Дата выдачи задания «26» февраля 2016 г.

Руководитель бакалаврской работы

\_\_\_\_\_ А.С. Бунев  
(подпись) (И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

\_\_\_\_\_ С.А.Соков  
(подпись) (И.О. Фамилия)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ  
(институт)  
Химия, химические процессы и технологии  
(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ  
Заведующий кафедрой  
\_\_\_\_\_ Остапенко Г.И.  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.

**КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН**  
**выполнения бакалаврской работы**  
Студента: Сокова Сергея Александровича  
по теме: Полный синтез Тиаспорина В и его структурных аналогов

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	1.04.2016	1.04.2016	Выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	10.05.2016	10.05.2016	Выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная часть»	25.05.2016	25.05.2016	Выполнено	

Написание разделов «Результаты и обсуждения», «Введение» «Заключение», «Литература»	30.05.2016	30.05.2016	Выполнено	
Верстка работы, проверка работы научным руководителем	1.06.2016	1.06.2016	Выполнено	
Проверка работы в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	24.06.2016	24.06.2016	Выполнено	
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	27.06.2016	27.06.2016	Выполнено	

Руководитель бакалаврской  
работы

\_\_\_\_\_  
(подпись)

А.С. Бунев  
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

\_\_\_\_\_  
(подпись)

С.А. Соков  
(И.О. Фамилия)

## АННОТАЦИЯ

В данной работе была разработана схема и подобраны условия для проведения полного синтеза натурального соединения, обладающего противораковой активностью - Тиаспорина В. В результате семистадийного синтеза на основе изатина нам удалось осуществить синтез с выходом 33%. Также была получена серия ранее неизвестных 2,4-диарилзамещенных тиазолов, содержащих в качестве базового скаффолда фрагмент Тиаспорина В с выходом продуктов 15-74%. Строение синтезированных веществ подтверждено гетероядерной корреляционной спектроскопией ЯМР НМРС  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  и НМВС  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ .

## СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Принятые сокращения .....	8
Введение.....	10
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	12
1.1. Синтез тиазолов .....	12
1.1.1. Синтез из компонентов $C_2 + NCS$ .....	12
1.1.2. Синтез из компонентов $C_2N + CS$ .....	13
1.1.3. Синтез из компонентов $NCSC_2$ .....	13
1.1.4. Синтез из компонента $C_2NCS$ .....	14
1.1.5. Синтез из компонента $SC_2NC$ .....	14
1.1.6. Другие методы синтеза .....	15
1.2. Биологическая активность тиазолов .....	16
1.2.1. Лиганды аденозинового рецептора.....	16
1.2.2. Лиганды дофаминового рецептора .....	24
1.2.3. Ингибиторы нейрональной синтазы оксида азота (nNOS).....	32
1.2.4. Агенты против болезни Альцгеймера .....	34
1.2.5. Лиганды рецепторов 5-НТ .....	38
1.2.6. Лиганды глутаматного рецептора.....	45
1.2.7. Антиконвульсанты.....	51
1.2.8. Лиганды каннабиноидных рецепторов.....	58
1.2.9. Лиганды рецептора ГАМК .....	62
1.2.10. Лиганды ацетилхолиновых рецепторов .....	65
1.2.11. Лиганды опиоидных рецепторов .....	71

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ .....	76
2.1. Синтез Тиаспорина В .....	76
2.2. Синтез производных Тиаспорина В .....	81
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	85
3.1. Реагенты и оборудование.....	85
3.2. Очистка и сушка растворителей.....	85
3.3. Синтез исходных соединений.....	85
3.3.1. Синтез 2,3-индолдион-3-оксима .....	85
3.3.2. Синтез <i>O</i> -ацетата 2,3-индолдион-3-оксима .....	85
3.3.3. Синтез <i>N</i> -(2-цианофенил)этилкарбамата .....	86
3.3.4. Синтез этил-2-карбамотиоилфенилкарбамата.....	86
3.3.5. Синтез $\alpha$ -бромкетонов.....	86
3.3.6. Синтез этилового эфира $\alpha$ -бромпировиноградной кислоты .....	87
3.4. Синтез этилового эфира 2-[2-(метиламино)фенил]тиазол-4-карбоновой кислоты (Тиаспорина В) и его аналогов.....	88
3.4.1. Синтез этилового эфира 2-[2-(метиламино)фенил]тиазол-4-карбоновой кислоты (Тиаспорина В).....	88
3.4.2. Синтез ряда замещенных этил- <i>N</i> -[2-(4-фенилтиазол-2-ил)фенил]карбаматов.....	89
Заключение .....	93
Литература .....	94

## Принятые сокращения

В настоящей работе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

AChE	ацетилхолинэстераза
ADME	абсорбция, распространение, метаболизм и выведение
AEs	усилители аденозиновых рецепторов
AED	средства против эпилептических припадков
AMPA	рецептор $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты
BBB	барьер между кровью и мозгом
BuChE	бутирилхолинэстераза
cAMP	циклический аденозинмонофосфат
cdk5/p25	пятая группа протеин киназ
CHO	яичник китайского хомячка
CSF	спинномозговая жидкость
CYP3A4	фермент семейства Цитохром P450
Cys	цистеин
DPPH	дифенилпикрилгидразил
ERG	ген специфических калиевых каналов сердца
FLIPR	спектрофотометр для чтения планшетов для визуализации флуоресценции
GluR	глутаминовые рецепторы
GPCR	рецепторы, сопряженные с G-белком
GTP $\gamma$ s	гуанозин 5'-O-[гамма-тио]трифосфат
JNK-3	c-Jun N-терминальная киназа
MAP	метамфетамин
MBHA	смола из 4-метилбензидриламины
MDA	малоновый диальдегид
MED	средняя эффективная доза



MES	максимальные электрошоковые судороги
MTEP	3-((2-метил -4-тиазолил)этинил)пиридин
NMDA	<i>N</i> -метил- <i>D</i> -аспартат
NOS	синтазы оксида азота
OHDA	гидроксидофамин
PAM	позитивные аллостерические модуляторы
PTZ	пентилентетразол
RAGE	рецепторы конечных продуктов усиленного гликозилирования
SAR	соотношение структура-свойство
SERT	транспортер серотонина
SGOT	аспартаттрансаминаза
THC	тетрагидроканнабинол
ГАМК	$\gamma$ -аминомасляная кислота
ОКР	обсессивно-компульсивное расстройство
ЦНС	центральная нервная система

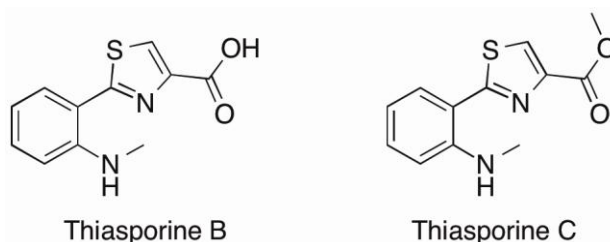
## Введение

Многочисленные производные гетероциклических соединений, находят самое широкое применение в фармацевтике. Особенно выделяются производные 1,3-азолов, такие как имидазол, оксазол и тиазол. Именно производные этих гетеросистем, в частности биогенного тиазола, обладают широчайшим спектром биологической активности.

Несмотря на то, что многочисленные производные тиазола легли в основу лекарственных форм, используемых для лечения онкологических, нейродегенеративных, аутоиммунных и инфекционных заболеваний, разработка методов синтеза низкомолекулярных производных азолов является актуальной задачей современной медицинской химии.

Одним из способов изыскания новых низкомолекулярных биологически активных соединений является анализ продуктов жизнедеятельности различных микроорганизмов и простейших животного и растительного миров. Данный подход привел к появлению новых эффективных антибиотиков и противораковых средств.

В начале 2015 года американские исследователи опубликовали результаты изыскания новых низкомолекулярных производных тиазола, продуцируемых морскими актиномицетами *Actinomyceto sporachlora*. Данные производные получили тривиальное название Тиаспорины В и С.



Хотя авторам удалось выделить всего лишь 3.2 мг Тиаспорина В и 1.8 мг Тиаспорина С, они продемонстрировали удовлетворительную цитотоксичность в отношении клеточных линий немелкоклеточного рака легких. Данный факт делает производные Тиаспорина В и С

привлекательными моделями для дальнейшей оптимизации их структуры с целью изыскания новых эффективных противораковых средств.

Представленная работа посвящена полному синтезу Тиаспорина В, а также оптимизации его структуры.

# 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1. Синтез тиазолов

Интенсивность исследований в области тиазолов и бензотиазолов отражает важность этих гетероциклов в органической и биоорганической химии. С 1995 года был описан большой объем литературы по синтезам данных соединений. Следующий раздел сегментирован на подразделы согласно фрагментам, изображенным на схеме 1.1, полученным ретросинтетическим анализом.

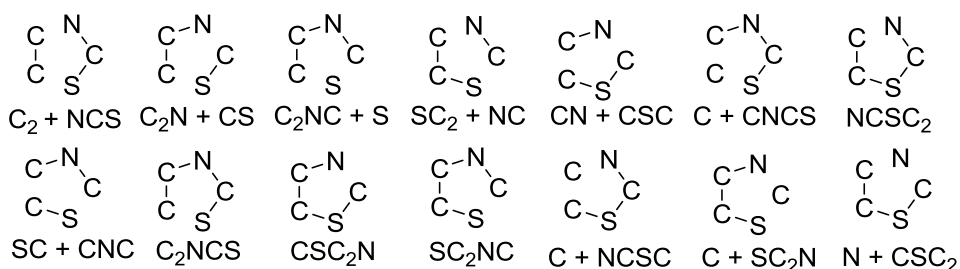


Схема 1.1

### 1.1.1. Синтез из компонентов C<sub>2</sub> + NCS

На сегодняшний день один из наиболее часто встречающихся методов синтезов тиазола – синтез по Ганчу, включающий конденсацию α-галогенкарбонильных соединений с соответствующим источником фрагмента N-C-S, таким как тиомочевина или тиоамид.

Реакция между галогенидом α-галогенацила **1** и N-монозамещенной тиомочевинной **2** в присутствии триэтиламина приводит к мезоиону тиазол-3-ий-4-олату **3** (Схема 1.2) [1].

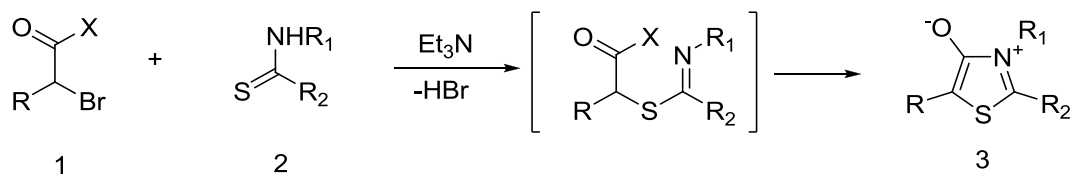


Схема 1.2

Реакция α-галогенкетонс с тиомочевинами приводит к 2-аминотиазолам. Эта реакция была использована в комбинаторном синтезе для получения библиотеки 2-аминотиазолов с отличными выходами и степенями чистоты: сначала в жидкой фазе [2], а затем на твердой подложке

с использованием смолы Ринка MBHA, глицильной смолы Ринка MBHA и восстановительно-аминированной смолы ArcoGelMB-CHO (Схема 1.3) [3].

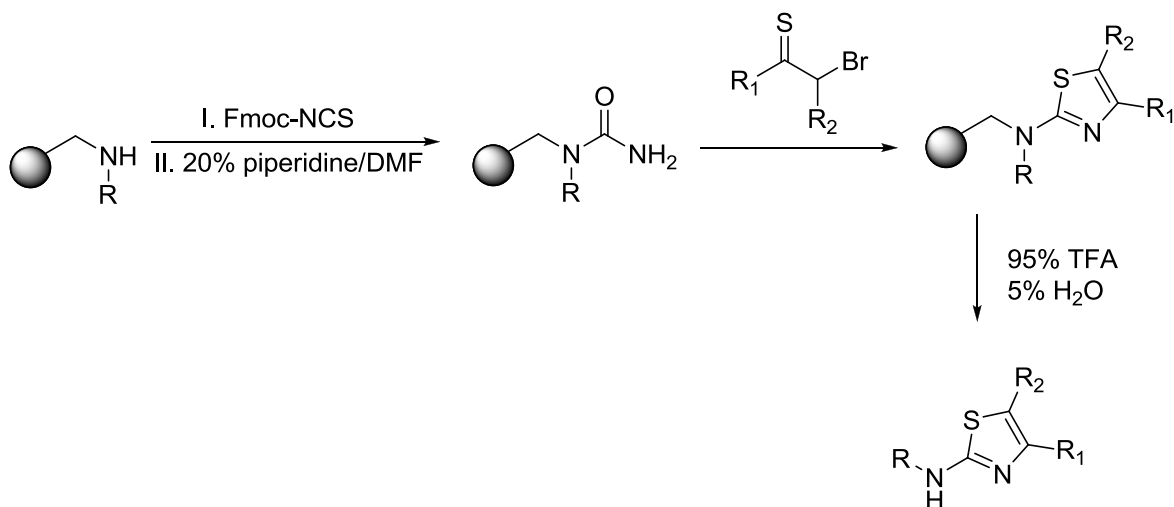


Схема 1.3

И наоборот,  $\alpha$ -галогенкетоны, зафиксированные на подложке, реагируют с разнообразными тиоамидами и тиомочевинами с получением 2,4-замещенных тиазолов с выходами от хороших до отличных [4].

### 1.1.2. Синтез из компонентов $C_2N + CS$

2-аминотиазолы **6** могут быть получены из  $\alpha$ -бромкетиминов **4** и роданида аммония через тиазолидин-2-имин **5**, как показано на схеме 1.4 [5].

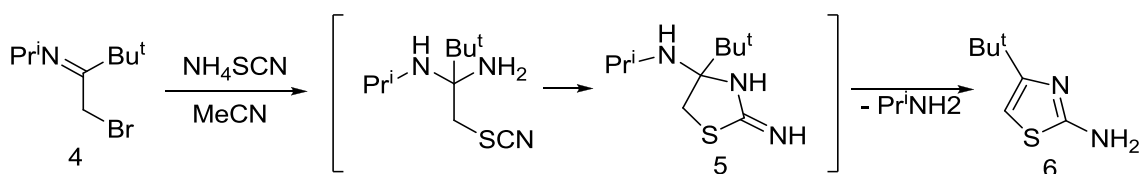


Схема 1.4

### 1.1.3. Синтез из компонентов $NCSC_2$

В работе [6] описывается получение 2-аминотиазолов из  $\alpha$ -галоген- $\beta$ -тиоционат алкенов **7** и гидрохлоридов аминов (схема 1.5).

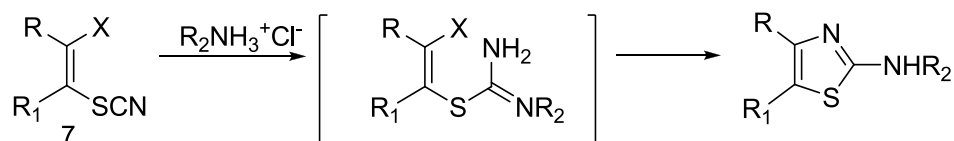


Схема 1.5

#### 1.1.4. Синтез из компонента C<sub>2</sub>NCS

В статье [7] сообщается о превращении тиобензамида **8** в тиазол **9** с выходом 77% при обработке POCl<sub>3</sub> в пиридине (Схема 1.6).

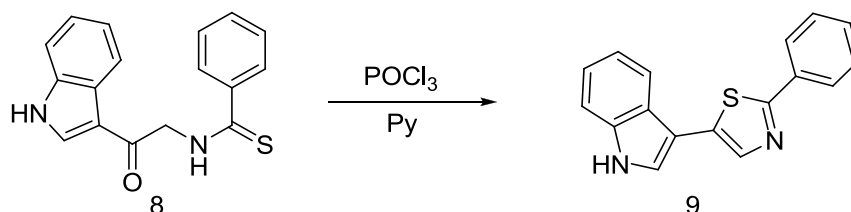


Схема 1.6

Эндотиопептид **10** также может быть превращен в тиазол **11** с выходом 95% в 0.1 Н растворе соляной кислоты, как показано на схеме 1.7 [8].

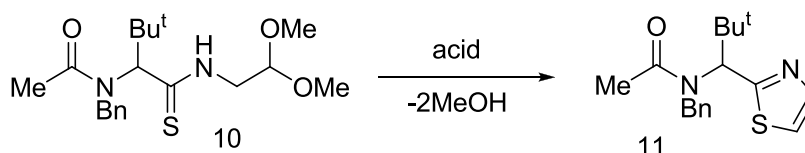


Схема 1.7

#### 1.1.5. Синтез из компонента SC<sub>2</sub>NC

Полностью защищенный дипептид Cys-Cys **12** может быть превращен в тиазол **13** обработкой оксидом трифенилфосфина и ангидридом трифторметансульфоновой кислоты, а другая часть молекулы при это образует тиазолин. Продукт образуется с умеренными выходами и отличной энантиомерной чистотой (Схема 1.8) [9].

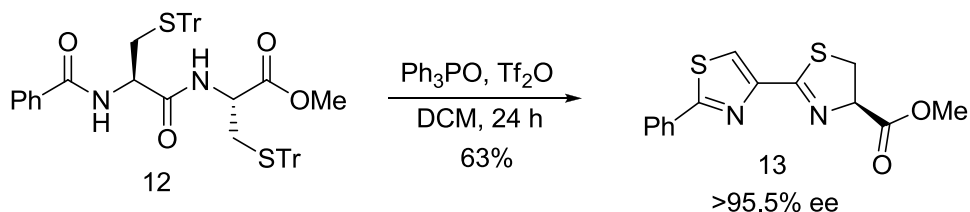


Схема 1.8

### 1.1.6. Другие методы синтеза

#### 1.1.6.1. Формальный обмен атома кольца с сохранением размера цикла

*N*-тиоацилизоксазол-5(2*H*)-оны **14** теряют молекулу углекислого газа в фотохимических условиях, а последующая внутримолекулярная циклизация иминокарбена **15** приводит к тиазолу **16** с хорошими выходами, как показано на схеме 1.9 [10].

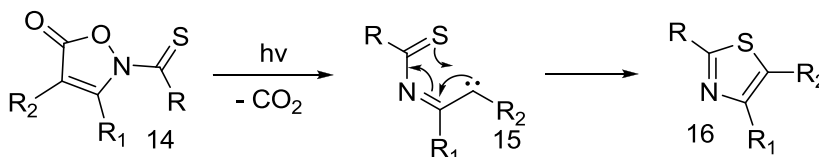


Схема 1.9

#### 1.1.6.2. Модифицированный способ синтеза из компонентов $\text{C}_2 + \text{NCS}$

Уходящая группа, отличная от галогена, может использоваться на фрагменте С-С. Например, использование  $\alpha$ -тозилокси кетонов предлагает альтернативу лакриматорным  $\alpha$ -галогенкетонам. Реакция, регулируемая микроволновым излучением, между различными пара-замещенными  $\alpha$ -тозилокси ацетофенонами и пара-замещенными тиобензамидами идёт с выходами 88-96% и временем реакции от 2 до 4 минут [11]. Имеется сообщение о реакции циклизации без уходящей группы в  $\alpha$ -положении кетона, приводящей к образованию ожидаемого тиазола **17** и соответствующего *N*-замещенного иминотиазола **18**, как показано на схеме 1.10 [12].

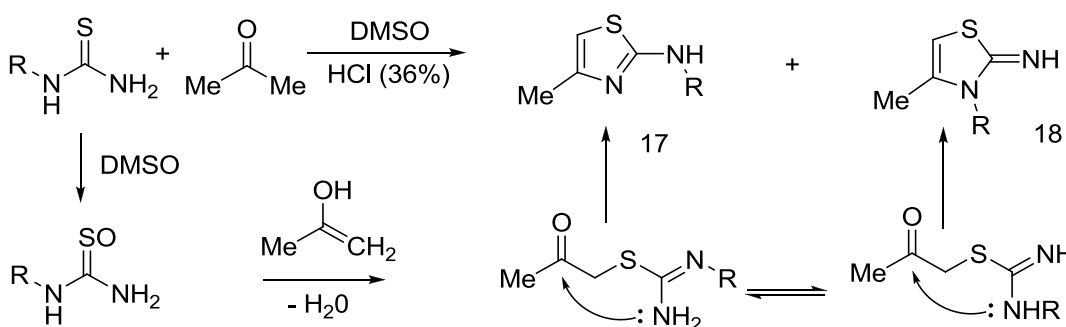


Схема 1.10

При твердофазном комбинаторном синтезе, эфиры на подложке **19** подверглись метилированию по Теббэ, а затем бромированию с помощью  $\text{Br}_2$  с получением соответствующих дибромидов **20**. Соединения затем вступали

в реакцию с большим избытком тиоамидов, приводя к 2,4-дизамещенным тиазолам **21** (Схема 1.11). Продукт довольно просто отделяется от остатков тиоамида с помощью обработки 5-(4'-хлорметилфенил)пентилполистироловой смолой (смола CMPP).

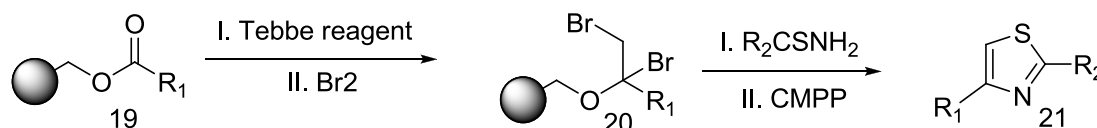


Схема 1.11

## 1.2. Биологическая активность тиазолов

### 1.2.1. Лиганды аденозинового рецептора

Аденозиновые рецепторы делятся на три типа, а именно рецептор A<sub>1</sub> (A<sub>1</sub>R), рецептор A<sub>2</sub> и рецептор A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>R); рецепторы A<sub>2</sub> подразделяются на два подтипа, рецептор A<sub>2A</sub> (A<sub>2A</sub>R) и рецептор A<sub>2B</sub> (A<sub>2B</sub>R) [13]. Агонисты аденозина A<sub>1</sub>R могут найти применение при разнообразных заболеваниях и нарушениях, таких как инсульт, мигрень, эпилепсия, боль, в то время как антагонисты могут быть полезны при когнитивных расстройствах и отеках. Агонисты аденозина A<sub>2</sub>R полезны в случаях вазодилатации, угнетении ЦНС, а антагонисты рассматриваются при лечении болезни Паркинсона, нейродегенерации, мигрени и заболевании Хантингтона. Активация рецептора A<sub>3</sub>R может найти применение при инсульте и модуляции обучения и памяти. Ингибирование рецептора A<sub>3</sub>R может быть полезна при ишемии мозга [14]. Тиазол и его аналоги широко изучены в качестве сильных лигандов аденозиновых рецепторов многими научными группами, что будет обсуждено далее (Рисунок 1.1).

Серия производных 4-фенил-2-(фенилкарбоксамидо)-1,3-тиазола получена Тилбургом и соавторами [15]. Исследования радиолигандного связывания показывают, что все соединения обладают наномолярным



диапазоном связывания для  $A_1R$ . Среди прочих, соединения, содержащие пара-хлорфенил (**22**,  $A_1R$   $K_i = 18$  nM) и пара-бромфенил (**23**,  $A_1R$   $K_i = 33$  nM) показывают хорошее связывающее сродство к рецептору  $A_1R$ . Но и соединения, содержащие пара-нитрофенил (**24**,  $K_i = 22$  nM), также демонстрируют отличную активность с умеренной селективностью как к  $A_2AR$ , так и  $A_3R$ .

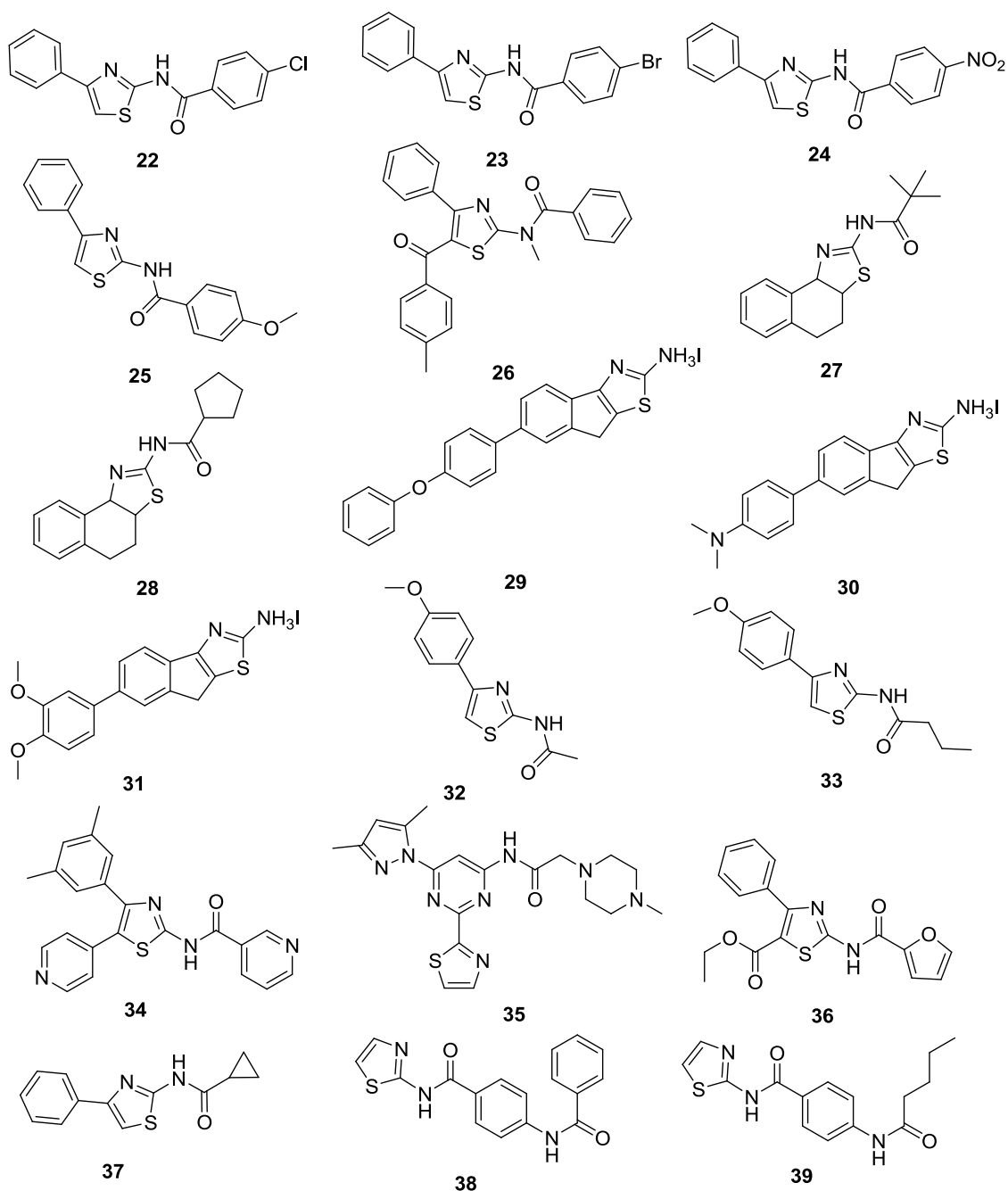


Рисунок 1.1 – Соединения, выступающие в роли лиганд аденозинового рецептора

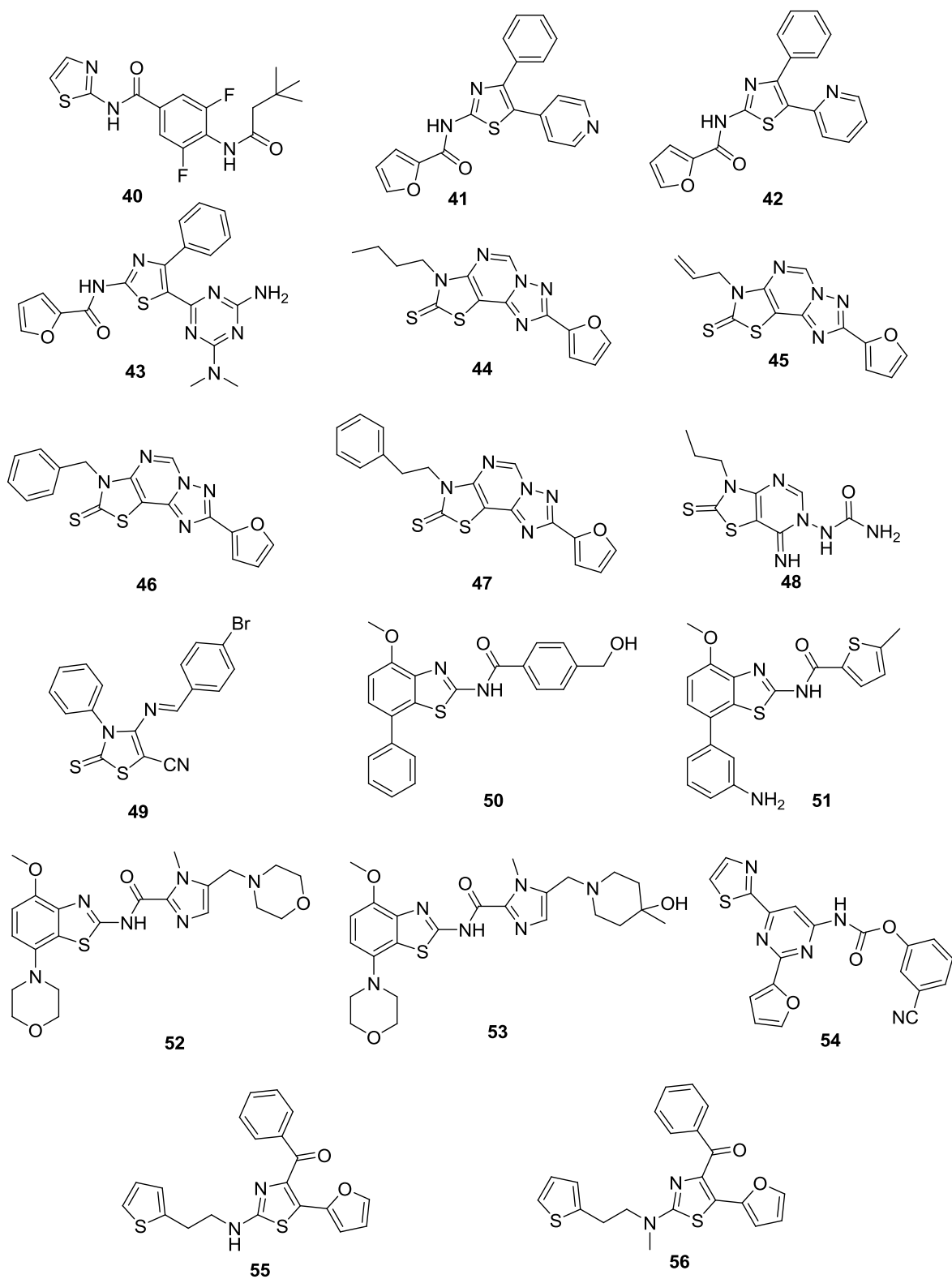


Рисунок 1.1 (продолжение) - Соединения, выступающие в роли лиганд аденозинового рецептора

Коезени соавторы в работе [16] описывают производные тиазоламида и оценку их эффективность в качестве антагонистов  $A_1R$  и  $A_3R$ . В предложенной серии, производное тиазола с пара-метоксибензамидной группой демонстрирует многообещающую активность по отношению к  $A_1R$  (**25**,  $K_i = 0.076 \mu M$ ) с меньшей селективностью относительно рецепторов  $A_2AR$  ( $K_i = 1.9 \mu M$ ) и  $A_3R$  ( $K_i = 0.67 \mu M$ ).

Новая серия производных 2-амино-5-бензоил-4-фенилтиазола изучена в качестве антагонистов рецептора  $A_1R$  Шейффом и соавторами [17]. Исследования *in vitro* радиолигандного связывания показывают, что основное количество соединений имеет наномолярный диапазон активности к  $A_1R$ . Наилучшим соединением этой серии является вещество **26** (2-бензоиламино-5-пара-метилбензоил-4 фенилтиазол), показавшее значение  $K_i$  4.83 нМ против крысиного  $A_1R$  и 57.4 нМ против  $hA_1R$  с высокой селективностью против других подтипов аденозинового рецептора. Его селективность более чем 100 кратная против  $hA_2AR$  и  $hA_2BR$  и 38 кратная против  $hA_3R$ . Кроме того, соединение **26** показывает свойства антагониста  $A_1R$  в функциональных исследованиях сдвига GTP и имеет площадь полярной поверхности 59 Å, что открывает его возможность к абсорбции орально или даже к возможности проникновения в мозг. Активность соединения *in vivo* авторами сообщена не была. Соединение **26** может привести к новой структуре лидера для разработки нексантиновых антагонистов второго поколения к рецептору  $A_1R$  в будущем.

Трициклические 2-аминотиазолы и их амидные производные получены Гоблиосом и соавторами в качестве антагонистов  $A_1R$  [18]. Все соединения серии показывают микромолярный диапазон активности по отношению к этому рецептору. Трициклические 2-аминотиазолы являются менее эффективными в радиолигандном связывании, нежели их амидные производные. Наиболее сильные соединения **27** и **28** показывают значения  $K_i$  на уровне 18  $\mu M$  и 21  $\mu M$ , соответственно по отношению к  $A_1R$  и не показывают значительной селективности к другим подтипам аденозинового

рецептора. Соединения **27** и **28** демонстрируют  $K_i$  на уровне 34  $\mu\text{M}$  для  $A_2AR$ , 69  $\mu\text{M}$  для  $A_3R$  и 40  $\mu\text{M}$  для  $A_2AR$ , 88  $\mu\text{M}$  для  $A_3R$  соответственно. Оба соединения успешно прошли испытание сАМР в клеточной линии СНО в качестве антагонистов  $A_1R$ .

Аллостерические усилители аденозинового рецептора  $A_1$  (АЕs) имеют большой потенциал в качестве препаратов для лечения нейропатической боли и нейродегенерации. Хордия и соавторы в работе [19] описывают производные 6-арил-8*H* индено[1,2-*d*]тиазол-2-ил-амин в качестве мощных аллостерических модуляторов к  $A_1R$ . Исследования активности данных соединений к АЕs и селективности к подтипам рецептора проводились с использованием мембран из клеток стабильно экспрессирующих человеческие  $A_1R$ ,  $A_2AR$  и  $A_3R$ . Наиболее активные соединения **29**, **30** и **31** демонстрируют значения  $EC_{50}$  на уровне 1.5, 0.9 и 1.0  $\mu\text{M}$ , соответственно, что значительно ниже показателя хорошо известного аллостерического усилителя, PD 81,723 (2-амино-3-арилтиофен), который составляет 10  $\mu\text{M}$ . Эти соединения не имеют АЕs активности по отношению к рецепторам  $A_2AR$  и лишь номинальную активность к  $A_3R$ . Эти сильные аллостерические усилители  $A_1R$  могут быть изучены в дальнейшем, как многообещающие средства по лечению неврологических заболеваний в будущем.

Юнгом и соавторами получена серия производных 4-(4-метоксифенил)-2-аминотиазола в качестве избирательных антагонистов  $A_3R$  [20]. Изучение SAR этих соединений показывает, что  $OCH_3$  группа в четвертом положении фенильного кольца и *N*-ацильные или пропионоильные заместители в аминотиазольном ядре показывают больший инкремент по отношению к связывающему средству и селективности для  $hA_3R$ . Наиболее активные компоненты **32** и **33** демонстрируют значение  $K_i$  на уровне 3.0 nM и 2.4 nM, соответственно для  $A_3R$  и имеют микромолярный диапазон (**32**,  $A_1R$ : 35%,  $A_2AR$ : 33%; **33**,  $A_1R$ : 22%,  $A_2AR$ : 47%) ингибирования  $A_1R$  и  $A_2AR$ .

Митаваши и соавторы описывают производные 4-фенил-5-пиридил-1,3-тиазола в качестве мощных антагонистов аденозинового  $A_3R$  [21].

Исследования показывают, что все соединения имеют наномолярный диапазон активности с хорошей селективностью по отношению к другим подтипам аденозинового рецептора. Однако наиболее сильным соединением оказалось никотиновое производное **34**, содержащее 3,5-диметилфенильную группу в положении четыре. Это соединение демонстрирует значения  $K_i$  на уровне 1.6 nM и 0.36 nM для крысиного  $A_3R$  и для  $hA_3R$ , соответственно. Соединение **34** имеет более чем 1850 кратную селективность с  $A_1R$  и более чем 2294 кратную селективность к  $A_2AR$ . Фармакокинетические исследования свидетельствуют о хорошей оральной адсорбции и биодоступности (62.5%) соединения **34**. Более того, молекулярный докинг показал, что такое соединение имеет хорошее связывание в активном сайте  $A_3R$  и необходимое взаимодействие с аминокислотами активного сайта.

Сли и соавторы разработали антагонисты  $A_2AR$  на основе пиримидина, где тиазольный фрагмент находится в боковой цепи пиримидинового ядра [22]. Соединение **35**, где пиримидин связан с тиазолом и диметилпиразольным кольцом, имеет многообещающую активность ( $K_i = 9$  nM) для  $A_2AR$  и 222 кратную селективность по отношению к  $A_1R$ . Однако соединение **35** демонстрирует ингибирование CYP3A4 ( $IC_{50}$  составляет 13  $\mu$ M), поэтому дальнейшие испытания *in vivo* проведены не были.

Hit-to-lead оптимизация структуры «хита» **36** после скрининга ( $A_2AR$ ,  $K_i = 13$  nM) была проведена Сэмсом и соавторами с целью нахождения мощного и селективного антагониста  $A_2AR$  на базе тиазола [23]. Наиболее активным соединением из этой серии является соединение **37**, которое имеет значение  $K_i$  28 nM для  $A_2AR$  и лишь пятикратную селективность по отношению к  $A_1R$ . Эффективность **37** *in vivo* была оценена на гиполокомоциях у мышей, вызываемых галоперидолом, при этом полное обращение гиполокомоций происходило со значением  $ED_{50}$  на уровне 7 мг/кг, что сравнивали с контрольными соединениями – истрадефилином и преладенантом, которые имеют полное обращение с  $ED_{50}$  равным 0.13 мг/кг и 0.4 мг/кг, соответственно. Новая серия производных тиазола также

получена данными авторами и проверена на эффективность в качестве  $A_2AR$  антагонистов [24]. Оптимизация в установленном порядке двух довольно мощных «хитов» высокопроизводительного скрининга **38** и **39** ( $A_2AR$ ,  $K_i = 200$  nM) привела к открытию сильного и избирательного антагониста  $hA_2AR$  – соединению **40**. Испытание радиолигандного связывания *in vitro* данного соединения показывает хорошее сродство ( $hA_2AR$ ,  $K_i = 5.9$  nM) и селективность относительно других подтипов аденозинового рецептора. Антагонистическая активность была оценена методом cAMP, согласно которому соединение имеет мощные антагонистические свойства по отношению к  $A_2AR$  с  $K_b$  равным 1.3 nM. Докинг соединения показывает, что все важные взаимодействия в активном сайте схожи со стандартным средством ZM 241385. Как *in vivo*, так и *in vitro* исследования ADME демонстрируют, что соединение **40** имеет хорошие лекарство-подобные свойства, без значительного ингибирования ферментов CYP1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4, а также восстановление гиполокомоций у мышей, вызываемых галоперидолом, происходит с  $ED_{50}$  равным 0.5 мг/кг. Более того, **40** также замещает  $A_2AR$  селективный радиолиганд [ $^3H$ ]-SCH58261 *in vivo* ( $ED_{50} = 1.1$  мг/кг), подтверждая, что восстановление гиполокомоции вызвано блокадой  $A_2AR$ . Однако соединение **40** показывает ограниченную растворимость в воде, что является серьезным препятствием в разработке хорошего лекарства-кандидата. Для преодоления этой проблемы, соединение **40** было модифицировано созданием водорастворимого пролекарства, а уже это пролекарство показало улучшенный ADME профиль в сравнении с родительским соединением **40**.

Серия бензамидных и фурамидных производных [5-*X*-4-фенил-1,3-тиазол-2-ила] получена и оценена в качестве антагонистов аденозинового рецептора Инамдаром и соавторами [25]. Соединение **41** имеет хорошее сродство ко всем четырем подтипами рецептора с  $K_i$  0.58 nM для  $A_1R$ , 6.65 nM для  $A_2AR$ , 2.78 nM для  $A_2BR$ , 9.36 nM для  $A_3R$ . Результаты показывают, что **41** не демонстрирует особой селективности по отношению к любому

подтипу рецептора. Однако, соединения **42** ( $A_2AR$   $K_i = 74.7$  nM,  $A_1R$   $K_i = 406$  nM,  $A_2BR$   $K_i = 9110$  nM,  $A_3R$   $K_i = 951$  nM) и **43** ( $A_2AR$   $K_i = 179$  nM,  $A_1R$   $K_i = 536$  nM,  $A_2BR$   $K_i = 8000$  nM,  $A_3R$   $K_i = 918$  nM) имеют умеренную селективность по отношению к  $A_2AR$ .

В поисках сильного антагониста  $A_2AR$  различные моно-, би- и трициклические производные тиоксотиазола разработаны, получены и запатентованы [26-34]. Эти производные имеют наномолярный диапазон активности к  $A_2AR$ . В трициклической тиазоло-триазоло-пиримидиновой серии [26-28], соединения **44** (*N3*-бутил), **45** (*N3*-аллил), **46** (*N3*-бензил) и **47** (*N3*-фенилэтил) показывают себя, как наиболее активные антагонисты  $A_2AR$ . **44**, **45**, **46** и **47** демонстрируют  $K_i = 0.12$  nM, 0.016 nM, 0.0045 nM и 6.6 nM, соответственно с  $A_2AR$  и 1286, 1250, 1155 и 4395 кратную селективность по отношению к  $A_1R$ . Куда важнее, что эти соединения показывают антагонистические свойства к  $A_2AR$  в методе сАМР, а преодоление гиполокомоций у мышей, вызываемых галоперидолом, происходит при дозе 10 мг/кг.

Производные тиоксотиазоло-пиримидина [29,31] также показывают сильное взаимодействие с  $A_2AR$ . Соединение **48** имеет наибольшую селективность к  $A_2AR$  ( $A_2AR$   $K_i = 0.0038$  nM; 766 кратная селективность к  $A_1R$ ), а по методу сАМР оно показывает превосходные  $A_2AR$  антагонистические свойства. Дальнейшая оптимизация лидера привела к моноциклическим производным тиоксотиазола [30,34], которые имеют отличное сродство к  $A_2AR$  с улучшенной селективностью, в сравнении с ранее синтезированным би- и трициклическими родительскими соединениями. В этой серии, соединение **49** демонстрирует довольно неплохое связывающее сродство ( $K_i = 0.004$  nM) с  $A_2AR$  и самую высокую селективность (46500 кратную) к  $A_1R$  ( $K_i = 186$  nM). Кроме того, соединение **49** показывает хорошие антагонистические свойства для  $A_2AR$  в сАМР, а также успешно восстанавливает гиполокомоций у самца швейцарской мыши

альбиноса. В autodock исследованиях это соединение связывается в активном сайте A<sub>2</sub>AR подобно хорошо известному антагонисту SCH58261.

Серия производных 4-метоксизамещенных бензотиазолов (**50**, K<sub>i</sub> = 0.6 nM; **51**, K<sub>i</sub> = 0.8 nM) запатентована компанией Хоффман – Ла Рош в качестве сильных и селективных антагонистов A<sub>2</sub>AR [35-37]. Производные 4-морфолино-бензотиазола также запатентованы Хоффман – Ла Рош, а имидазольное производное **52** этой серии имеет хорошее связывающее сродство (K<sub>i</sub> = 9.2 nM) к A<sub>2</sub>AR. Дальнейшая оптимизация этого каркаса привела к мочедине **53**, которая показывает хорошую активность к A<sub>2</sub>AR (K<sub>i</sub> = 8.3 nM) и 270 кратную селективность к A<sub>1</sub>R при испытаниях по связыванию. Более того, данное соединение подавляет АРЕС-вызванные гиполокомоции у крыс с ED<sub>50</sub> на уровне 0.5 мг/кг. В дальнейшем Synosia получила права от Ла Рош на разработку **53** (SYN-115) в 2007 для лечения болезни Паркинсона. SYN-115 плодотворно завершил фазу II клинических испытаний и, в данный момент находится в фазе II/III.

Чжан и соавторы в работе [38] сообщают о производных тиазолсодержащих пиримидина, как о сильных A<sub>2</sub>AR антагонистах. Исследования радиолигандного связывания показывают, что такие производные имеют хорошее связывающее сродство к A<sub>2</sub>AR. Среди этих производных, **54** демонстрирует K<sub>i</sub> = 6.8 nM для A<sub>2</sub>AR и 632 кратную селективность для A<sub>1</sub>R.

В работе [39] сообщается о применении высокопроизводительного скрининга для разработки новых 2-амино-5-бензоил-4-(2-фурил) тиазолов в качестве антагонистов A<sub>2</sub>AR. Наиболее активное соединение **55** показывает сродство (K<sub>i</sub> = 12 nM) к hA<sub>2</sub>AR и отличную 580 кратную селективность к A<sub>1</sub>R. Было обнаружено, что введение метильной группы к 2-амино группе тиазола нигилирует связывающее сродство (**56**, A<sub>2</sub>AR K<sub>i</sub> = 8170 nM).

### 1.2.2. Лиганды дофаминового рецептора

Дофамин является важнейшим нейромедиатором в ЦНС млекопитающих. Церебральная дофаминергическая система играет жизненно



важную роль в патофизиологии ряда психофизиологических расстройств, включая гиперактивность, шизофрению, манию, депрессию, наркоманию, пищевые расстройства, болезнь Паркинсона и другие расстройства [40]. Дофамин взаимодействует с двумя основными подсемействами постсинаптических рецепторов, которые различаются их действием против разных классов полосатых тел. Подсемейство дофаминового рецептора D1 состоит из двух подтипов: дофаминовые рецепторы D1 и D5, а подсемейство D2 состоит из трех подтипов: D2, D3 и D4. Несколько исследовательских групп постоянно разрабатывают многочисленные тиазолсодержащие лиганды, которые связываются с подтипами дофаминового рецептора и показывают ряд фармакологических активностей [41]. Тиазолы широко используются для дизайна и разработки новых лигандов дофаминового рецептора (Рисунок 1.2).

Тиазолсодержащий агонист дофаминового рецептора D3 – прамипексазол (**57**) - используется в данный момент при лечении таких симптомов болезни Паркинсона, как дрожание частей тела, скованность, замедленность движений и нарушение равновесия. Прамипексазол является предпочтительным агонистом рецептора D3 ( $K_i = 0.5$  nM) с неадекватной D3/D2 селективностью *in vivo* или *in vitro*. Ранние сообщения показывают, что прамипексазол обладает нейропротекторными и антиоксидантными свойствами в различных животных моделях. Также он продемонстрировал эффективность при лечении депрессии в клинических испытаниях [42,43].

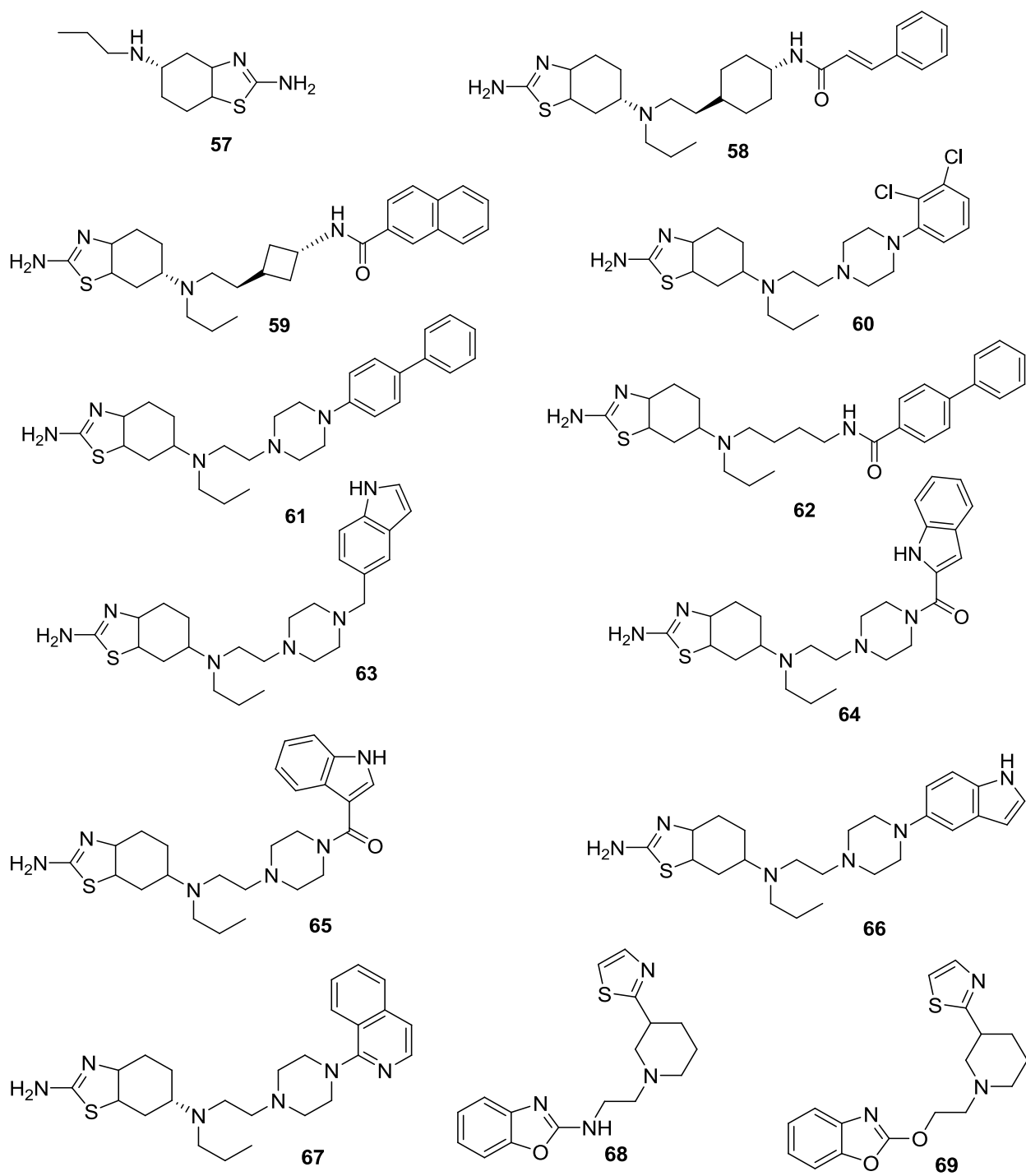


Рисунок 1.2 - Тиазолы в качестве лигандов дофаминового рецептора

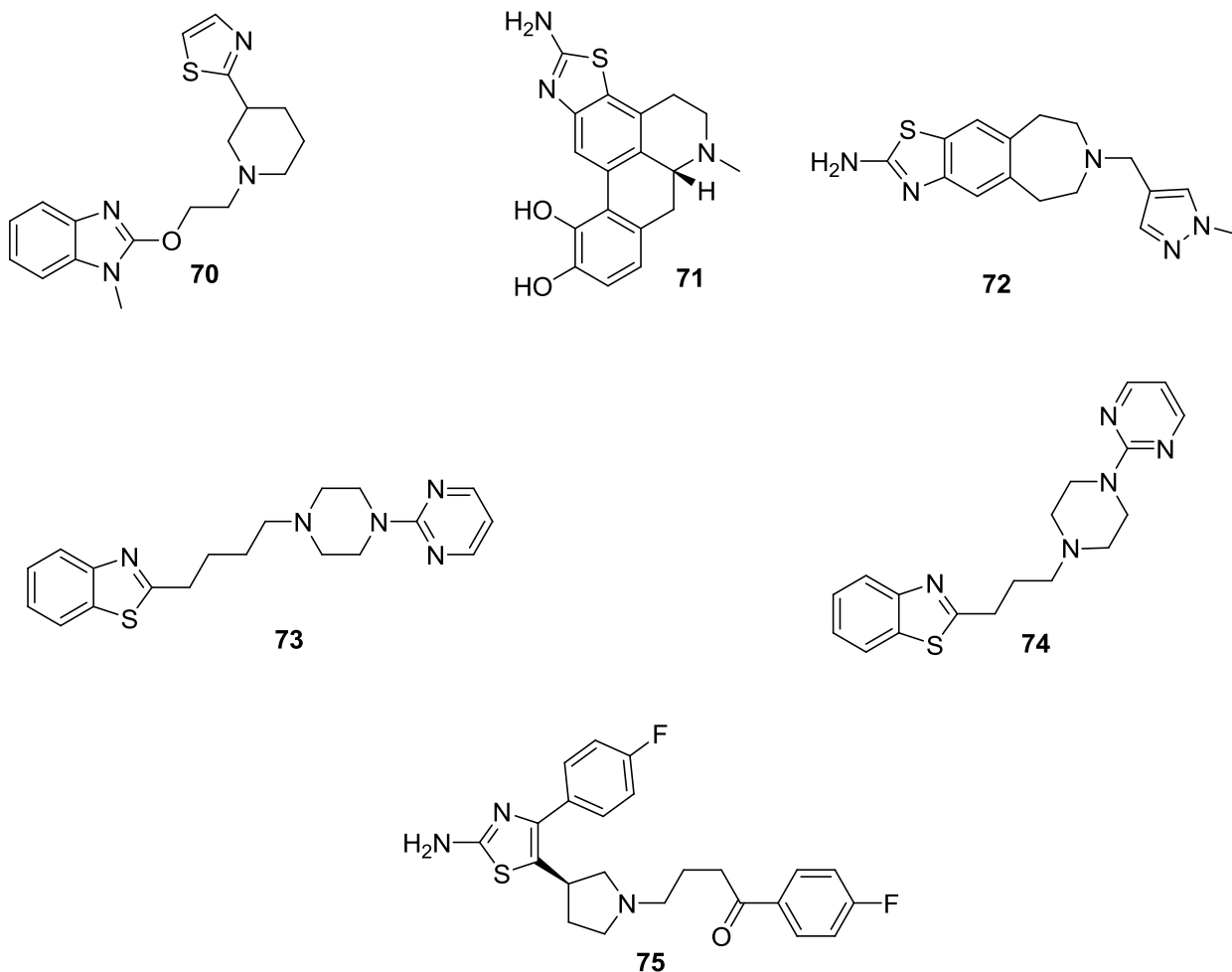


Рисунок 1.2 (Продолжение) - Тиазолы в качестве лигандов дофаминового рецептора

Различные исследовательские группы постоянно улучшают прамипексазол, дабы получить более сильный и селективный агонист дофаминового рецептора D3. Среди них постоянные усилия по поиску агонистов прикладываются исследовательской группой Чэня. Ими разработана и синтезирована серия новых аналогов, которые структурно связаны с прамипексазолом, для получения лучшей селективности по дофаминовому рецептору D3. Соединение **58** (CJ-1037) показывает  $K_i$  на уровне 0.41 нМ относительно рецептора D3 и 30 000 и 800 кратную селективность относительно рецепторов D1 и D2, соответственно. Испытания *in vivo* показывают, что **58** является частичным агонистом рецептора D3 без активности относительно дофаминового рецептора D2 [44]. В дальнейшем Чэнем и коллегами разработаны другие структурные

модификации производных прамипексазола с высоким сродством к рецептору D3 и отличной селективностью относительно рецепторов D2 и D1. Наиболее активный компонент **59** (CJ-1639) показывает  $K_i = 0.50$  нМ для дофаминового рецептора D3 и более чем 1000 кратную селективность относительно человеческих рецепторов D2 и D1. Это соединение показывает также отличную активность к крысиному дофаминовому рецептору D3 при дозах 0.01 мг/кг, а небольшая активность относительно рецептора D2 начинается лишь с дозы в 10 мг/кг. Авторы утверждают, что CJ-1639 является наиболее мощным агонистом дофаминового рецептора D3 и показывают отличную активность, лучше, чем любое соединение известное до сих пор [45].

Серия новых производных гибридов прамипексазола и арилпиперазина была разработана и синтезирована Бисвасом и соавторами [46]. Наибольшее связывающее сродство и селективность к рецептору D3 были продемонстрированы соединениями (-)-**60** и (-)-**61** (**60**,  $K_i = 56.8$  нМ; D2/D3 = 31; **61**,  $K_i = 0.92$  нМ; D2/D3 = 253). В испытаниях со связыванием GTP $\gamma$ S оба соединения показывают полную агонистическую активность и высокую селективность относительно дофаминового рецептора D3 (**60**,  $EC_{50} = 0.06$  нМ; D2/D3 = 223; **61**,  $EC_{50} = 0.08$  нМ; D2/D3 = 248). В испытаниях с 6-ОНДА эти соединения имеют схожую активность при дозах 2.5 ммоль/кг, но соединение (-)-**61** демонстрирует большую активность при больших дозах (5 ммоль/кг).

Другое производное прамипексазола – соединение **62** – синтезировано и оценено в качестве потенциального агониста дофаминового рецептора D3 [47]. Соединение показывает хорошее сродство к рецептору D3 ( $pK_i = 9.3$ ) и удовлетворительную селективность (340 кратную) относительно рецептора D2.

Гибриды прамипексазола и пиперазина в качестве многофункциональных средств против заболевания Паркинсона разработаны Джонсоном и коллегами [48]. Исследования SAR показывают, что

селективность D2/D3 и активность зависят от основности атома азота, соединяющего пиперазин с индольным кольцом. Было обнаружено, что в случаях, когда пиперазин и индол соединяются через метиленовый мостик, основность пиперазинового азота возрастает, а селективность относительно рецептора D3 падает (**63**, D2/D3 = 16.4). Однако введение карбонильной группы приводит к возрастанию селективности относительно дофаминового рецептора D3 (**64**, D2/D3 = 583), что возможно объясняется снижением основности атома азота пиперазина карбонильной группой. Исследования *in vitro* показывают, что соединения (-)-**64** и (-)-**65** являются наиболее сильными и полезными, в качестве агонистов дофаминового рецептора D3, а также демонстрируют многообещающее связывающее средство, как и селективность относительно рецептора D3. Соединение (-)-**64** имеет  $K_i = 1.84$  нМ для D3 и 583 кратную селективность по рецептору D2, в то время как (-)-**65** показывает  $K_i = 1.09$  нМ для рецептора D2 и 827.5 кратную селективность относительно дофаминового рецептора D2. Функциональные исследования показывают, что (-)-**64** имеет одну из высочайших селективностей в качестве агониста рецептора D3 ( $EC_{50}$ , D2 = 114 нМ, D3 = 0.26 нМ, D2/D3 = 438) во всей серии, а соединение (-)-**66** является неизбирательным агонистом дофаминового рецептора D3 с высоким сродством ( $EC_{50}$ , D2 = 2.96 нМ, D3 = 1.26 нМ). Более того, соединение ( $\pm$ )-**64** имеет антиоксидантную активность на уровне аскорбиновой кислоты, а ( $\pm$ )-**66** примерно в два раза сильнее аскорбиновой кислоты при связывании свободных радикалов DPPH. Кроме того, соединение (-)-**66** успешно обращает вызванную резерпином акинезию у крыс, в то время, как соединение (-)-**64** испытание проваливает.

Гош и соавторы описывают в работе [49] получение серии гибридов прамипексазола и арил/гетероарил пиперазинов и оценка их эффективность в качестве агонистов дофаминового рецептора D3. SAR исследования показывают что соединение (-)-**67**, содержащее изохинолин и пиперазиновый фрагмент, имеют превосходное связывающее средство ( $K_i = 2.23$  нМ) и селективность (121 кратная к D2) по отношению к рецептору D3. Более того,

это соединение ведёт себя как агонист дофаминового рецептора D3 с  $EC_{50} = 0.52$  nM и демонстрирует 223 кратную селективность над рецептором D2 в испытаниях с GTP $\gamma$ S. Кроме того, соединение обладает активностью по связыванию радикалов и демонстрирует потенциал в качестве средства против заболевания Паркинсона в 6-OHDA вызванном поражении у модели крысы, а также успешно обращает вызванную резерпином акинезию у крыс.

Вонгом и коллегами разработаны и синтезированы различные производные тиазола, с целью оценки их потенциала в качестве агонистов дофаминового рецептора D4 [50]. SAR анализ показывает, что тиазол, связанный с бензоксазольным или бензимидазольным кольцом имеет неплохую активность в сравнении с другими комбинациями гетероциклов. Наиболее сильные соединения этой серии – соединения **68**, **69** и **70**, имеют  $EC_{50}$  на уровне 15 nM, 24 nM и 28 nM, соответственно. Также эти соединения показывают процент эффективности 86, 90 и 86 % соответственно, относительно 10  $\mu$ M дофамина (100%).

Другая серия гибридов апоморфина и прамипексазола была разработана и получена Лю и соавторами, а также проверен их потенциал в качестве агонистов дофаминового рецептора D2. Однако, данные гибриды не показывают эффективность большую, чем апоморфиновые аналоги [51]. Соединение **71** оказалось наиболее сильным производным со значением  $K_i = 328$  nM для дофаминового рецептора D2 и семикратной селективностью относительно рецептора D1. Исследования предполагают, что катехольный фрагмент является критичным для связывающего средства с рецептором D2, а данный фрагмент присутствует в апоморфине, но не гибридных структурах.

Урбанеком и соавторами получены производные аминотиазола с бензазепином в качестве селективных агонистов дофаминового рецептора D2. Исследования радиолигандного связывания *in vitro* показывают, что эти соединения имеют от микромолярного до наномолярного средства к этому рецептору [52]. Наиболее активным в серии оказалось соединение **72** с  $K_i = 15$  nM с превосходными агонистическими свойствами (GTP $\gamma$ S  $IC_{50} = 0.87$   $\mu$ M)

относительно рецептора D2. Также данное соединение демонстрирует отличный ADME профиль как *in vitro*, так и *in vivo*, при этом обнаружено, что это соединение активно (MED 30  $\mu\text{моль/кг}$ ) в блокировании локомоторной активности у крыс, вызванной амфетамином. При тех же дозах данное соединение показывает эффективность у животных, без каких-либо двигательных нарушений в дозо-зависимом образе, что ещё раз подтверждает антагонистические свойства соединения и его полезность в качестве антипсихотического агента.

Сэмпсон и соавторы в работе [53] сообщают о ряде производных бензотиазола в качестве лигандов дофамина рецептора D4. Исследования SAR показывают, что гетероарилпиперазин, связанный с бензотиазольным фрагментом демонстрирует выдающиеся сродство к рецептору D4 в сравнении с другими полученными производными. Соединение **73** ( $K_i = 0.84 \text{ нМ}$ ) показывает наибольшую эффективность относительно рецептора D4 и умеренную селективность относительно других подтипов рецептора. Другое сильное соединение **74** демонстрирует  $K_i = 3.9 \text{ нМ}$  без значительного связывающего сродства с другими подтипами дофамина рецептора. Более того, данное соединение показывает от слабого до умеренного сродства к 18 другими рецепторам ЦНС. Полученные данные четко показывают, что эти соединения полезны в качестве селективных лигандов рецептора D4 и могут быть модифицированы для получения лекарств против курения, преодоления когнитивных нарушений, связанных с шизофренией.

(*R*)-(1)-2-амино-4-(4-фторфенил)-5-[1-[4-(4-фторфенил)-4-оксобутил]пирролидин-3-ил]тиазол (NRA0045, **75**) показывает себя сильным и селективным антагонистом дофамина рецептора D4 в ряде *in vivo* и *in vitro* исследований [54]. Исследования связывания показывают, что данное вещество имеет  $K_i = 2.54 \text{ нМ}$  для рецептора D4, 107.49 нМ для D3, 231.90 нМ для рецептора D2. Любопытно, что соединение **75** также показывает отличное сродство к рецептору 5-HT<sub>2A</sub> с  $K_i = 1.92 \text{ нМ}$ . Исследования *in vivo*

демонстрируют определенный профиль поведения при психозе у модели грызунов, вызванного галоперидолом и аминазином. Кроме того NRA0045 способствует снижению MAP-вызванной гиперактивности у мышей, сходно с клозапином, галоперидолом и аминазином. Такое двойное действие может быть применено в будущем для разработки сильного антипсихотического агента.

### 1.2.3. Ингибиторы нейрональной синтазы оксида азота (nNOS)

nNOS расположены в определенных нейронах мозга, а их нахождение в растворимых и твердых формах в клетках и их дифференциальная субклеточная локализация может свидетельствовать об их разнообразных функциях. Аномальная сигнализация оксида азота может привести к нейродегенеративным патологиям, таким как эксайтотоксичный инсульт, рассеянный склероз, болезни Альцгеймера и Паркинсона, поэтому ингибиторы nNOS широко используются для лечения этих неврологических заболеваний. Широкий ряд производных тиазола был изучен в поисках эффективного и селективного ингибитора nNOS [55]. Различные исследовательские группы сообщили о производных тиазола как о потенциальных ингибиторах nNOS, что и будет обсуждено далее (Рисунок 1.3).

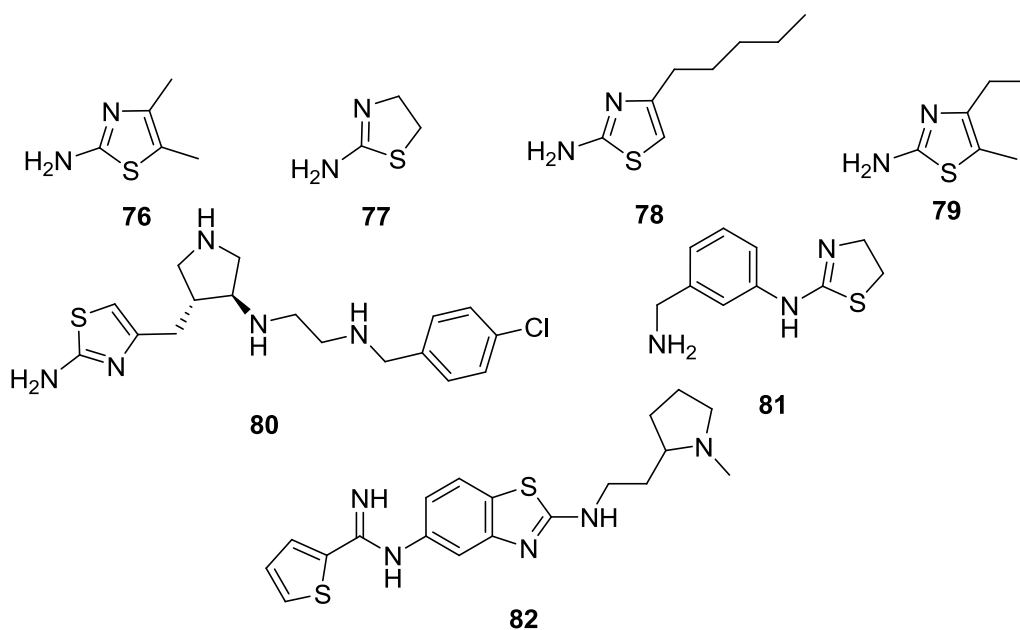


Рисунок 1.3 - Тиазолы в качестве ингибиторов nNOS



Гарвей и соавторы сообщают о синтезе замещенных 2-аминотиазолов и 4,5-дигидротиазолов в качестве ингибиторов человеческой NOS [56]. Все соединения демонстрируют умеренную эффективность для изоформы nNOS а также низкую селективность для iNOS (индуцируемая синтаза окиси азота) и eNOS (эндотелиальная синтаза окиси азота) изоформ. Соединения **76** и **77** показывают  $K_i$  на уровне 0.38  $\mu\text{M}$  и 0.41  $\mu\text{M}$ , соответственно, для nNOS. Соединение **76** демонстрирует однократную селективность относительно для eNOS изоформы и двукратную селективность для iNOS. Соединение **77** в свою очередь имеет 0.85 кратную селективность для eNOS и 0.63 для iNOS.

Серия замещенных 2-аминотиазолов была разработана Уэда и соавторами в качестве ингибиторов nNOS [57]. Результаты показали, что большинство соединений более селективно ингибируют iNOS изоформу, чем nNOS. Соединение **78**, имеющее пентил в положении 4 тиазольного кольца, показывает больший ингибирующий потенциал для nNOS ( $IC_{50} = 14 \mu\text{M}$ ) в сравнении с iNOS ( $IC_{50} = 21 \mu\text{M}$ ). Соединение **79** демонстрирует практически равносильную ингибиторную активность как для iNOS ( $IC_{50} = 4.1 \mu\text{M}$ ), так и для nNOS ( $IC_{50} = 5.5 \mu\text{M}$ ).

Лоутон и соавторы в работе [58] описывают синтез ингибиторов nNOS на основе 2-аминотиазолов путём замещения пиридинового фрагмента на тиазольный в ранее полученных структурах лидерах. Биологическая активность соединения **80** показывает, что соединение теряет активность и селективность в сравнении с родительским соединением. **80** показало  $K_i$  на уровне 10  $\mu\text{M}$ , 1 mM и 50  $\mu\text{M}$  против крысиного nNOS, бычьего eNOS и мышинового iNOS, соответственно. То есть можно сделать вывод, что аминопиридиновое кольцо является критически важным для сильной ингибирующей активности nNOS.

Также имеются сообщения о применении серии 2-амино-4,5-дигидротиазолов в качестве ингибиторов nNOS [59]. Полученные соединения показывают удовлетворительный ингибирующий потенциал для крысиного

nNOS. Соединение **81** оказалось наиболее сильным ингибитором nNOS с  $IC_{50} = 13 \mu M$  у крыс и имеет однократную селективностью относительно iNOS.

Патманом и коллегами получена серия замещенных 2-аминобензотиазолов и проведена их оценка в качестве ингибиторов nNOS. Наиболее сильным и селективным ингибитором оказалось соединение **82** с рацемической боковой цепью 2-(1-метилпироллидин-2-ил)этила. Это соединение демонстрирует многообещающую ингибирующую активность относительно человеческой nNOS с  $IC_{50} = 0.03 \mu M$ , а также 53 и 483 кратную селективность против человеческих eNOS и iNOS, соответственно [60].

#### 1.2.4. Агенты против болезни Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера является фатальным нейродегенеративным заболеванием, когда пациент страдает от жестких когнитивных нарушений, потери памяти и неспособности функционировать в хронических стадиях. Основной причиной этого заболевания является гибель нервных клеток, что может быть вызвано рядом факторов. Исследования показывают, что мозг пораженный болезнью Альцгеймера имеет низкий уровень ацетилхолина, что может быть вызвано накоплением бета-амилоидных ( $A\beta$ ) белковых фрагментов. Другими факторами для гибели клеток при этом заболевании могут служить химические изменения в тау-белках, которые поддерживают стабильность микротрубочек. Оксидативный стресс тоже может играть роль в гибели нервных клеток у пациентов, больных болезнью Альцгеймера. Повреждения от химикатов, токсинов, пестицидов, а также травмы могут привести к воспалительным процессам, которые могут быть еще одним фактором при болезни Альцгеймера [61,62].

Различные медикаменты, такие как ингибиторы AChE, антагонисты NMDA, ингибиторы JNK-3, антигипертензивные агенты, противовоспалительные и ингибиторы секретаз в данный момент используются для контроля болезни Альцгеймера [61]. Ряд исследовательских групп, занимающихся этой проблемой, обратили

внимание на тиазольный каркас с целью поиска эффективных агентов против болезни Альцгеймера (Рисунок 1.4).

Чжуаном и соавторами разработаны новые радио-иодированные лиганды **83** и **84** на основе тиазола, которые показывают селективное связывание с А $\beta$  агрегатами [63]. Исследования связывания *in vitro* показывают, что оба компонента имеют отличное связывающее сродство с К<sub>d</sub> 0.06 и 0.13 нМ для агрегатов А $\beta$ (1-40) и 0.14 и 0.15 нМ для агрегатов А $\beta$ (1-42), соответственно. Авторадиографические исследования демонстрируют, что соединения **83** и **84** успешно маркируются при вскрытии мозга пациента, страдавшего от синдрома Дауна, который содержит в основном агрегаты А $\beta$ (1-42). Более того, исследования биораспределения показывают, что эти соединения отлично усваиваются (1.57 и 1.89% доза/орган, соответственно) и удерживаются в мозгах обычных мышей. Таким образом, эти меченые радиоактивным изотопом лиганды могут быть использованы в качестве высококачественных биомаркеров для исследования агрегатов А $\beta$ (1-40) и А $\beta$ (1-42) амилоидогенеза при заболевании Альцгеймера.

Библиотека тиазолов, связанных с триазолом, была получена методом микроволнового облучения и была подвергнута скринингу на предмет ингибиторной активности относительно cdk5/p25 Ширадкармом и соавторами [64]. Исследование SAR показывает, что структурные изменения соединения «хита» (**85**) в положении 2 тиазольного ядра, а также аминного и тиольного фрагментов триазольного ядра, приводят к открытию сильных ингибиторов cdk5/p25 – соединений **86** и **87**. Соединения **86** и **87** демонстрируют IC<sub>50</sub> на уровне 42 и 30 нМ, соответственно, в сравнении со структурой «хита» **85** с IC<sub>50</sub> = 48 нМ. Более того, **86** и **87** показывают 1.2 и 17 кратную селективность относительно cdk2.

Андреани и соавторы в работе [65] сообщают о получении серии производных имидазо[2,1-*b*]тиазола и оценке их ингибирующей активности относительно АChE и BuChE с помощью хемилюминесцентного микроанализа. Соединения **88**, **89** и **90** показывают селективное

ингибирование ацетилхолинэстеразы со значениями  $IC_{50}$  на уровне 60, 4.2 и 35  $\mu M$ , соответственно. Эти соединения являются менее эффективными в сравнении со стандартными ингибиторами АСhE – такрином и донепезилом.

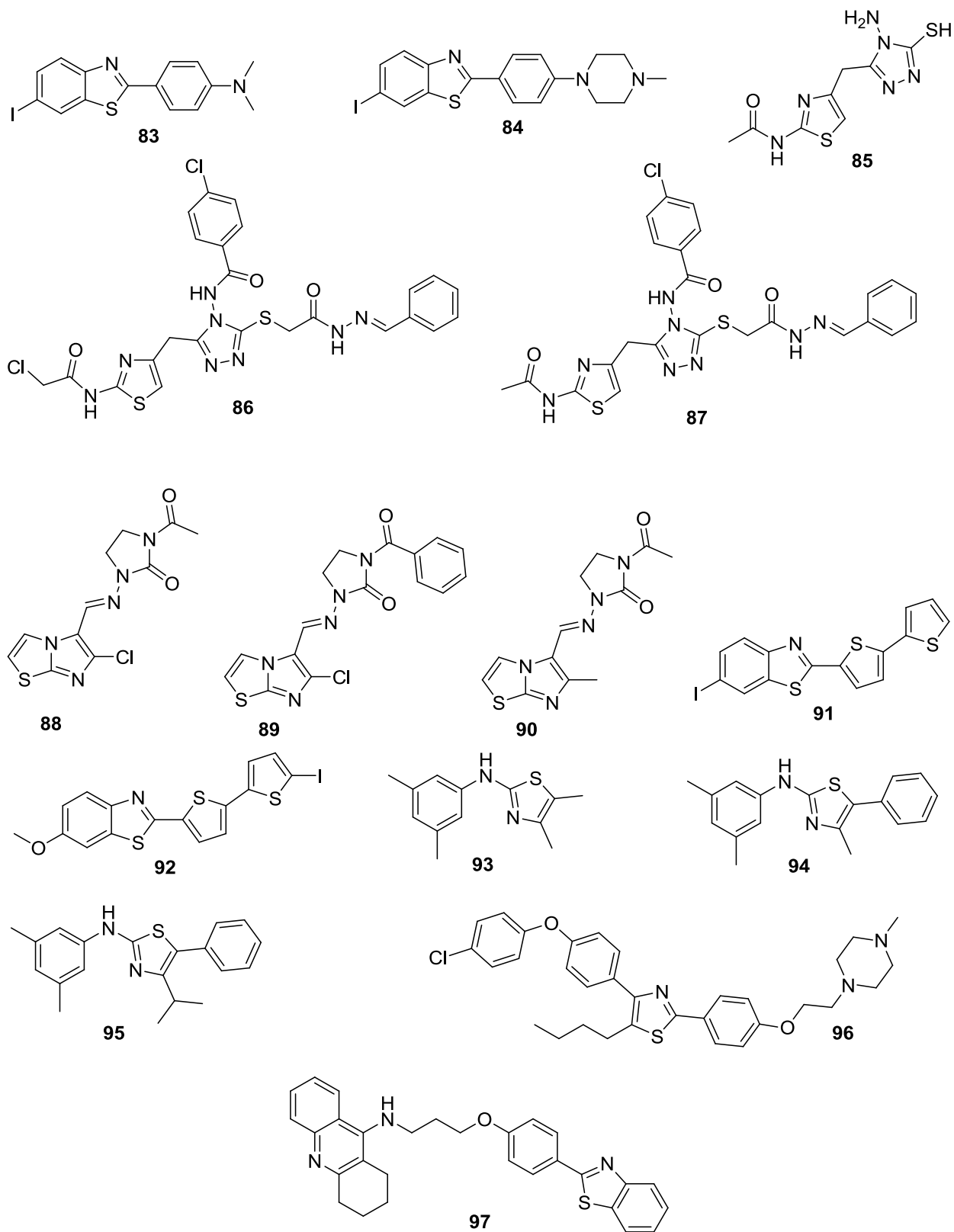


Рисунок 1.4 - Потенциальные агенты против болезни Альцгеймера

Несколько новых бензотиазолов связанных с битиофенами было разработано в качестве потенциальных  $\beta$ -амилоидных проб Кюи и соавторами [66]. Все эти соединения показывают значительное связывающее сродство к  $A\beta$  агрегатам с  $K_i$  в диапазоне 0.11-4.64 нМ. Эти соединения окрашивают бляшки  $A\beta$  в отделах мозга APP/PS1 у трансгенных мышей при *in vitro* исследованиях флуоресцентного окрашивания. Два наиболее сильных соединений **91** [ $K_i$  =0.61 нМ для  $A\beta(1-42)$  & 0.11 нМ для  $A\beta(1-40)$ ] и **92** [ $K_i$  =0.31 нМ для  $A\beta(1-42)$  & 0.25 нМ для  $A\beta(1-40)$ ] были успешно преобразованы в радио-иодированные лиганды для дальнейшего изучения *in vitro* и *in vivo*. Соединения [ $^{125}I$ ] **91** и [ $^{125}I$ ] **92** показывают хорошее связывание с бляшками  $A\beta$  в мозговых отделах при *in vitro* радиографических исследованиях. Исследования *in vivo* биораспределения [ $^{125}I$ ] **92** демонстрирует высокое усваивание мозгом (3.42% ID/г за 2 минуты) и быстрое выведение из мозга (0.53% ID/г за 60 минут), в то время как [ $^{125}I$ ] **91** показало меньшее усваивание (0.87% ID/г за 2 минуты). Изотоп  $^{125}I$  соединения **92** может быть изучен в дальнейшем *in vivo*, в качестве агента для отображения  $A\beta$  бляшек у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Лагожа и соавторы в работе [67] описывают one-pot синтез 2-аминотиазолов, которые демонстрируют заметную защиту против тау-индуцированного нервного отравления в человеческих линиях нервных клеток. Анализ SAR демонстрирует, что замещение R1-метильной группы на фенильное кольцо снижает эффективность в 5 раз (**93**,  $IC_{50} = 90$  нг/мл и **94**,  $IC_{50} = 20$  нг/мл). Однако замещение R2 метильной группы на изопропильную группировку приводит к более сильному ингибитору **95** ( $IC_{50} = 4$  нг/мл).

Ряд производных тиазола получены в качестве антагонистов RAGE для лечения болезни Альцгеймера [68]. Исследования SAR показывают, что производные, содержащие алкиламиную группировку, демонстрируют многообещающую ингибирующую активность относительно связывания  $A\beta$ -RAGE. Однако даже не имеющее данной группы соединение **96** также имеет неплохую ингибирующую активность на связывание  $A\beta$ -RAGE с  $IC_{50} = 1.21$

$\mu\text{M}$  (процент ингибирования при  $10 \mu\text{M} = 54.7\%$ ). Более того, соединение **96** успешно ингибирует транспорт  $A\beta$  через ВВВ (процент ингибирования составляет  $68.6\%$ ), а также проводит  $A\beta$ -связанную активацию, блокируя связывание  $A\beta$ -RAGE.

Гибридные молекулы берберин-фенилбензотиазол и такрин-фенилбензотиазол разработаны, получены и оценены в качестве многофункциональных агентов против болезни Альцгеймера группой Хуанга [69]. Такрин, связанный с фенилбензотиазолом мостиком из трех углеродных атомов (соединение **97**), демонстрирует самое активное ингибирование АСhE с  $IC_{50} = 0.017 \mu\text{M}$  и семикратную селективность к ВuChE. Соединение **97** обладает схожим с куркумином ингибиторным потенциалом  $A\beta$  агрегации ( $51.8\%$  и  $52.1\%$  при  $20 \mu\text{M}$ , соответственно). Кинетический и молекулярный докинг показывает, что соединение **97** конкурентно взаимодействует с центральной зоной, узлом и периферической зоной АСhE. Исследования показывают, что эти соединения могут быть использованы в качестве ценных темплатов для дальнейшей разработки новых агентов против болезни Альцгеймера в будущем.

#### 1.2.5. Лиганды рецепторов 5-НТ

Рецепторы 5-НТ или серотониновые рецепторы принадлежат к G-протеин связанным рецепторам и лигандуправляемым ионным каналам повсеместно доступным в ЦНС. 5-НТ рецептора включают семь семейств с различными подтипами, например 5-НТ<sub>1</sub> (5-НТ<sub>1A</sub>, 5-НТ<sub>1B</sub>, 5-НТ<sub>1D</sub>, 5-НТ<sub>1E</sub> и 5-НТ<sub>1F</sub>), 5-НТ<sub>2</sub> (5-НТ<sub>2A</sub>, 5-НТ<sub>2B</sub> и 5-НТ<sub>2C</sub>), 5-НТ<sub>3</sub>, 5-НТ<sub>4</sub>, 5-НТ<sub>5</sub> (5-НТ<sub>5A</sub>, 5-НТ<sub>5B</sub>), 5-НТ<sub>6</sub> и 5-НТ<sub>7</sub> [70]. Серотониновые рецепторы контролируют множество биологических и неврологических процессов, таких как тревожность, агрессивность, познание, аппетит, обучение, память, настроение и сон. Определенные лекарственные препараты, которые селективно стимулируют или ингибируют эти подтипы рецепторов, могут быть применены для контроля таких нарушений ЦНС, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, мигрень, невроз, психоз, слабоумие, ОКР (обсессивно-

компульсивное расстройство), депрессия, нарушения сна и др. Тиазольное ядро широко используется для разработки лигандов подтипов рецептора 5-НТс целью контроля определенных, связанных с ЦНС, заболеваний [71], что и будет обсуждено далее (Рисунок 1.5).

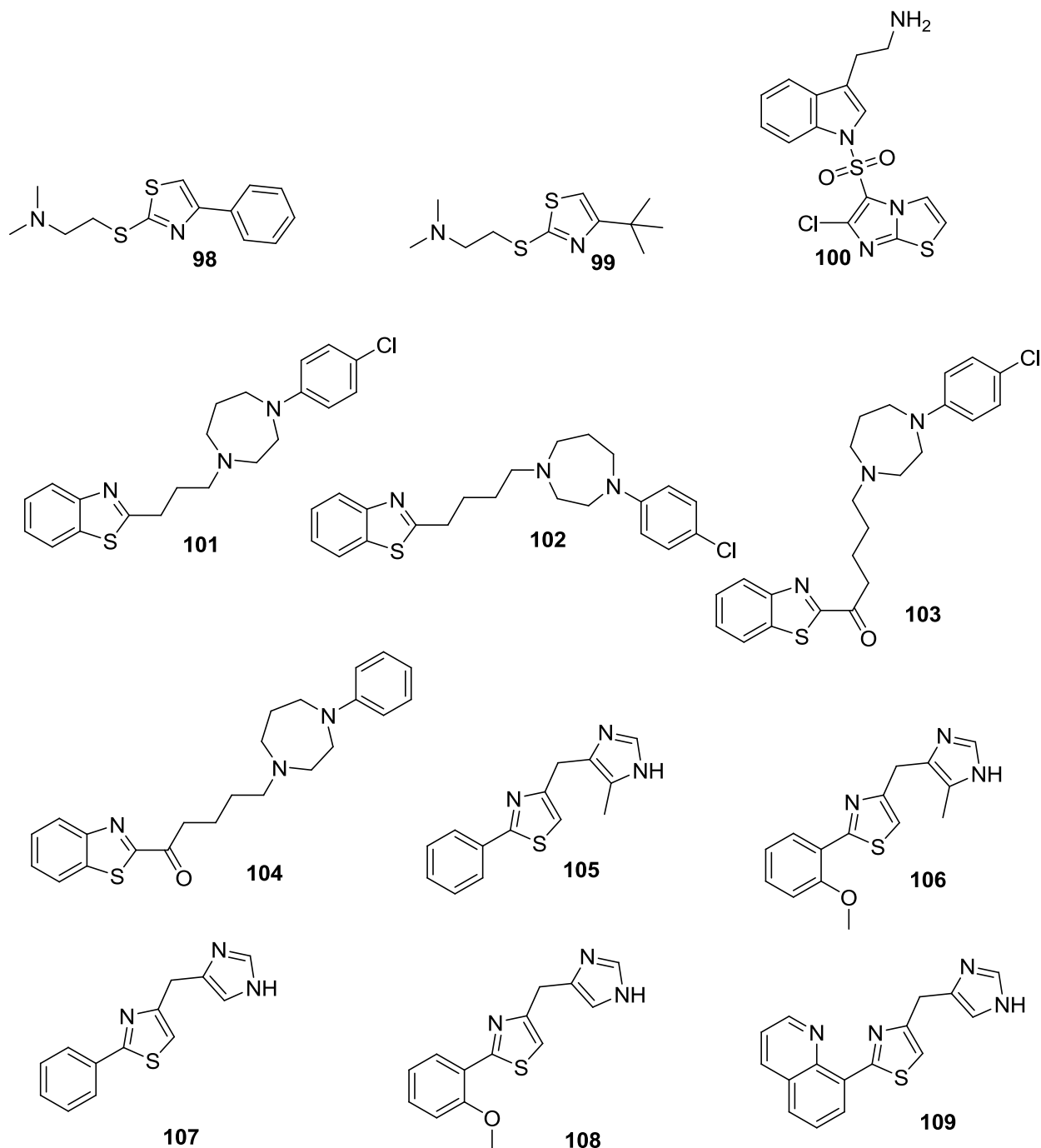


Рисунок 1.5 - Соединения в качестве лигандов рецептора 5-НТ

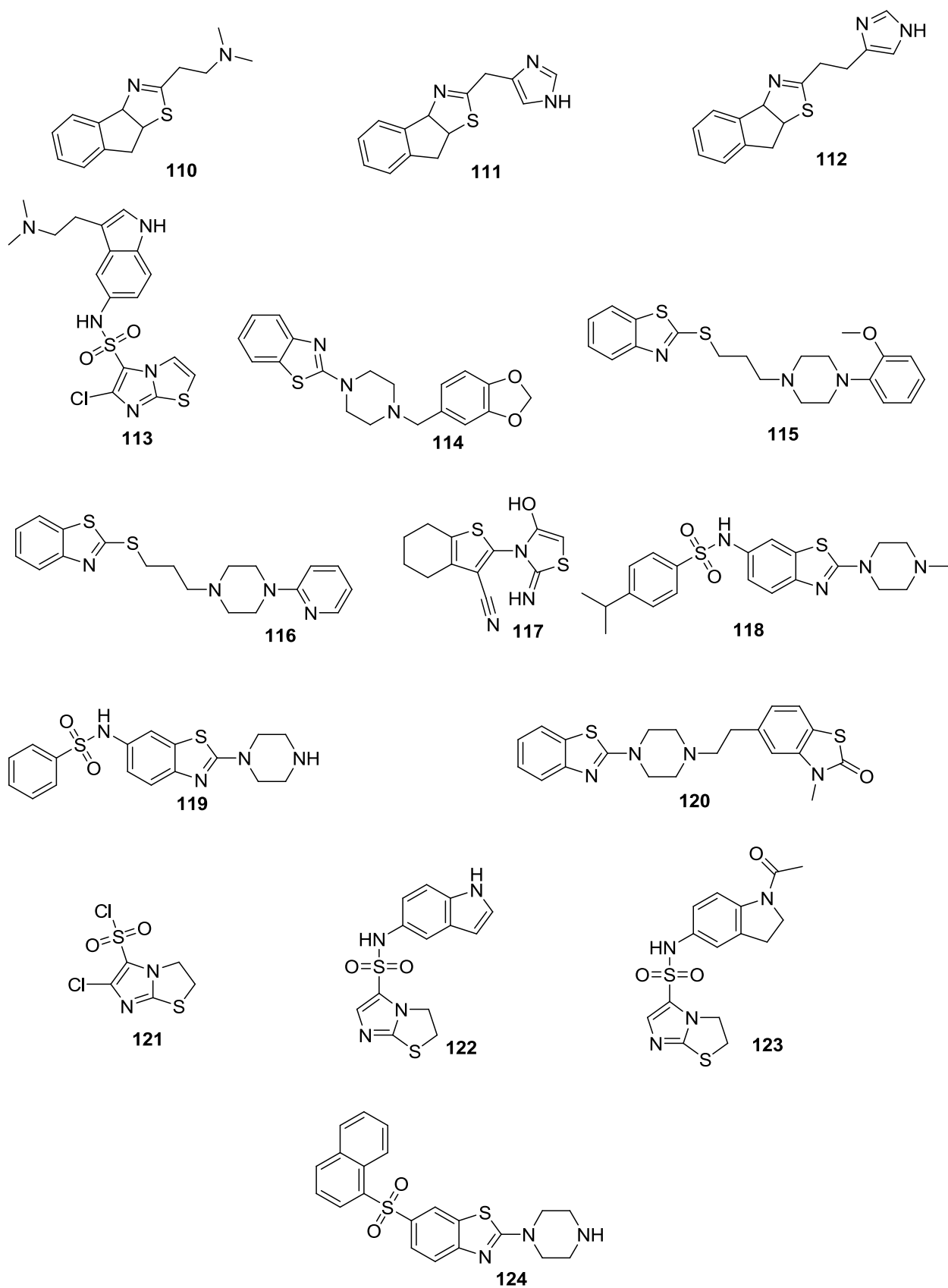


Рисунок 1.5 (Продолжение) - Соединения в качестве лигандов рецептора 5-

HT



В этом направлении Томсон и соавторы сообщают о получении серии производных тиазола в качестве новых лигандов рецептора 5-HT<sub>7</sub> [72]. Полученные производные тиазола показывают хорошее *in vivo* связывающее средство с данным рецептором. Анализ SAR показывает, что производные, содержащие фенильное кольцо или трет-бутильную группу в 4 положении, демонстрируют хорошую активность для рецептора h5-HT<sub>7</sub>. Производное с трет-бутилом **99** более селективное, если сравнивать с фенильным производным **98**. Соединение **98** демонстрирует K<sub>i</sub> на уровне 12 нМ для рецептора h5-HT<sub>7</sub> с 175, 23 и более чем 83 кратной селективностью относительно рецепторов h5-HT<sub>1A</sub>, h5-HT<sub>2A</sub> и дофаминового рецептора hD2, соответственно. Соединение **99** имеет K<sub>i</sub> на уровне 22 нМ для рецептора h5-HT<sub>7</sub> и 100, 54 и 45 кратную селективность относительно рецепторов h5-HT<sub>1A</sub>, h5-HT<sub>2A</sub> и дофаминового рецептора hD2, соответственно.

Коул и соавторы в работе [73] описывают orally активный агонист рецептора 5-HT<sub>6</sub> на основе тиазола – WAY181187 (соединение **100**). Оно показывает хорошее связывающее средство с K<sub>i</sub> на уровне 2 нМ и более чем 50 кратную селективность относительно серотонинергических и других рецепторов. Эффект WAY181187 на CYP энзимной системе определён в микросомах клеток печени человека, при этом соединение не имеет эффекта на активность CYP2C8 и CYP2C9, а при больших концентрациях (100 μM) слабо ингибирует активность CYP1A2, CYP2C19 и CYP2D6 (IC<sub>50</sub> > 100 μM) и умеренно ингибирует активность CYP2A6 и CYP3A4 (IC<sub>50</sub> = 30-40 μM). Соединение быстро метаболизируется микросомами печени у крыс и обезьян, умеренно у собак и минимально у мышей, а также людей. WAY181187 демонстрирует немутагенную активность в пробе Эймса и исследовании на генотоксичность. Также соединение имеет отличный фармакокинетический профиль у крыс и собак и успешно пересекает BBB (отношение мозг/плазма = 0.1-0.7) при дозах 3 мг/кг (i.p.) или 100 мг/кг (p.o.) у крыс. Кроме того эффективность *in vivo* изучена на примере полидипсии у крыс, при этом соединение **100** снижает избыточную жажду в дозо-

зависимой форме. Исследования показывают, что WAY181187 демонстрирует отличные профили как *in vivo*, так и *in vitro* в качестве сильного агониста 5-HT<sub>6</sub> и поэтому соединение может быть использовано для разработки эффективного агента для лечения ОКР в будущем.

Соединения на основе бензотиазола получены Чжу и соавторами для выявления новых ингибиторов рецептора 5-HT<sub>1A</sub> и транспортера серотонина (SERT) в качестве нового класса антидепрессантов [74]. Соединения **101** (5-HT<sub>1A</sub>, K<sub>i</sub> = 216 nM, SERT, K<sub>i</sub> = 34 nM) и **102** (5-HT<sub>1A</sub>, K<sub>i</sub> = 263 nM, SERT, K<sub>i</sub> = 65 nM) имеют сродство как к рецептору 5-HT<sub>1A</sub>, так и к SERT. Дальнейшая модификация этих производных, как правило, ведёт к потере бинарных активных свойств. Однако соединения **103** (5-HT<sub>1A</sub>, K<sub>i</sub> = 28.3 nM, SERT, K<sub>i</sub> = 81 nM) и **104** (5-HT<sub>1A</sub>, K<sub>i</sub> = 7.3 nM, SERT, K<sub>i</sub> = 64 nM) демонстрируют умеренное связывающее сродство как к рецептору 5-HT<sub>1A</sub>, так и к SERT.

Розен и коллеги в статье [75] описывают разработку и получение серии новых производных тиазола, а также оценку их эффективность в качестве антагонистов рецептора 5-HT<sub>3</sub>. Исследования SAR показывают, что производные с бензилимидазольной группой в положении 4 и фенильным кольцом в положении 2 имеют хорошее сродство в сравнении с другими производным. В частности, соединение **105** демонстрирует многообещающее связывающее сродство с K<sub>i</sub> = 1.5 nM для рецептора 5-HT<sub>3</sub> и 86% антагонистическую активность, а также успешно ингибирует (67%) рефлекс фон Безольда-Яриша (брадикардия вызванная серотонином) у крыс при дозе в 1 мг/кг.

Дальнейшая оптимизация структуры лидера **105** произведена теми же авторами путём изменения незамещенного фенильного кольца на замещенное. Исследования SAR показывают, что замещения в орто-положение более выгодно, нежели в мета и пара, для увеличения связывающего сродства к рецептору 5-HT<sub>3</sub>. Наиболее сильным соединением в этой серии является **106** с K<sub>i</sub> = 0.42 nM и эффективным ингибированием рефлекса фон Безольда-Яриша у крыс. Кроме того десметил производные

**107-109** показывают отличное связывающее сродство к рецептору 5-HT<sub>3</sub> (86, K<sub>i</sub> = 1 nM, 87, K<sub>i</sub> = 0.29 nM, 88, K<sub>i</sub> = 0.31 nM) и смешанную функциональную характеристику в испытании ингибирования рефлекса фон Безольда-Яриша у крыс.

Новые производные тиазола разработаны фармацевтической компанией Yamapouchi в качестве агонистов рецептора 5-HT<sub>3</sub> [76]. Соединения из 8*H*-индено[1,2-*d*]тиазольного каркаса с основной аминой боковой цепью диметиламина (**110**, IC<sub>50</sub> = 1.2 nM) и 1*H*-имидазола (**111**, IC<sub>50</sub> = 0.40 nM, **112**, IC<sub>50</sub> = 0.70 nM) являются наиболее сильными соединениями в серии. Соединение **111** (7 YM-31636) показывает связывающее сродство pK<sub>i</sub> = 9.67 для рецептора h5-HT<sub>3</sub> и селективность к ряду GPCR. В функциональных испытаниях это соединение демонстрирует качества полного агониста в индуцировании сокращения толстого кишечника у морских свинок (90% внутренней активности).

Тиазолсодержащий аналог триптамина E-6801 (соединение **113**) является сильным агонистом рецептора 5-HT<sub>6</sub> с K<sub>i</sub> = 2.2 nM. Это соединение показывает частичные агонистические свойства в испытаниях сAMP с pK<sub>i</sub> на уровне 6.96 в клеточной линии HEK-293F. Дальнейшие исследования *in vivo* доказывают, что соединение **113** успешно улучшает память для распознавания комбинированной модулирующей холинергических и глутаматергических нейротрансмиссий у крыс.

Серия производных 2-пиперазинилбензотиазола получена, а также проверена на предмет антагонистической активности к 5-HT<sub>3</sub> Монже и соавторами [77]. Исследования связывания *in vitro* показывают, что все соединения серии имеют умеренное сродство к рецептору 5-HT<sub>3</sub>. Соединение **114**, содержащее фрагмент пиперонил пиперазина, показывает многообещающую активность (K<sub>i</sub> = 0.95 μM) для рецептора 5-HT<sub>3</sub>. Также это соединение демонстрирует хороший потенциал *in vivo* и эффективно стимулирует перистальтику желудка у крыс (45%) при дозе 5 мг/кг. Более того, соединение **114** выступает в качестве антагониста брадикардического

ответа у крыс (ингибирования 21.2%) и стимуляции подвздошной кишки у морских свинок (ингибирование 74.5%).

Бензотиазолы, связанные с замещенным арилпиперазином через тиоалкильный мостик, получены Сиракузой и соавторами [78]. Синтезированные соединения проверены на сродство к рецептору 5-HT<sub>1A</sub> *in vitro* методом радиолигандного связывания. Исследования SAR показывают, что бензотиазолы, связанные с 2-метоксифенил пиперазином (соединение **115**) и пиридил пиперазином (соединение **116**), имеют хорошее сродство к рецептору 5-HT<sub>1A</sub>. Соединение **115** демонстрирует отличное сродство ( $K_i = 0.29$  nM) к данному рецептору и 114 кратную селективность относительно  $\alpha$ 1-адренорецептора, а соединение **116** –  $K_i = 0.78$  nM и 100 кратную селективность. Соединение **115** также показывает 4415, 89 и 331 кратную селективность над дофаминовыми D1, D2 и 5-HT<sub>2A</sub> рецепторами, соответственно, а **116** соединение – 7218, 592 и 101 кратную селективность к тем же рецепторам. Однако в функциональных испытаниях соединение **115** ведёт себя в качестве антагониста рецептора 5-HT<sub>1A</sub> ( $K_i$  связывания с GTP $\gamma$ S составляет 1.7 nM), а **116** – частичного агониста ( $IC_{50} = 204$  nM).

Амр и коллеги описывают в статье [79] получение 2-аминотиазола, связанного с тетрагидробензотиазофеном, (соединение **117**), а также проверку на антиаритмическую, успокоительную, антагонистическую к серотонину активности. Это соединение показывает хорошее связывающее сродство ( $EC_{50} = 86$  мг/кг при концентрации 20 nM) с рецептором 5-HT<sub>1A</sub>. Соединение **117** ведёт себя как сильный транквилизатор у мышей, показывая в более чем 12 раз большую эффективность, нежели стандартный препарат – диазепам. Более того, данное соединение при дозе в 5 мг/кг показывает хорошую антиаритмическую активность у мышей ( $\%LD_{100} = 82$ ) в сравнении со стандартными препаратами – амидом прокаина и лидокаином.

Хаятом и соавторами разработана и получена серия производных бензотиазолсульфонамида. Антагонистическая эффективность полученных соединений относительно рецептора 5-HT<sub>6</sub> оценена измерением увеличения

$\text{Ca}^{2+}$ , вызванного 5-НТ. Соединения **118** ( $\text{IC}_{50} = 14 \mu\text{M}$ ) и **119** ( $\text{IC}_{50} = 3.9 \mu\text{M}$ ) содержащие 4-изопропилфенил и 1-нафтилсульфонамидную группы в положении С-6 бензотиазольного кольца, демонстрируют значительное ингибирование увеличения  $\text{Ca}^{2+}$ , вызванного 5-НТ, в сравнении с другими производными. Более того, соединение **119** показывает более высокую селективность относительно рецепторов 5-НТ<sub>4</sub> (15.8% ингибирования) и 5-НТ<sub>7</sub> (21.2% ингибирования) [80].

Производные 2-пиперазинилбензотиазола получены Диуфом и коллегами, а также была оценен их потенциал в качестве лигандов рецептора 5-НТ<sub>1A</sub> [81]. Соединение **120** показывает агонистические свойства относительно рецептора 5-НТ<sub>1A</sub> ( $\text{IC}_{50} = 2 \cdot 10^{-8} \text{M}$ ) и антагонистические свойства относительно рецептора 5-НТ<sub>3</sub> ( $\text{IC}_{50} = 4 \cdot 10^{-7} \text{M}$ ). Такое двойное поведение может быть полезным при лечении психотропных заболеваний.

Масом Прио и соавторами запатентован ряд производных *N*-фенил-2,3-дигидроимидазол[2,1-*b*]тиазол-5-сульфонамида в качестве лигандов рецептора 5-НТ<sub>6</sub>. Различные замещения как в фенильном, так и имидазольном кольцах ведут к соответствующим лигандам, некоторые из них показывают отличное сродство с рецептором 5-НТ<sub>6</sub>. Особенно соединения **121**, **122** и **123**, с  $\text{K}_i$  на уровне 8.4, 16.9 и 5.4 нМ, соответственно [82].

Лю и соавторы в патенте [83] описывают ряд производных бензотиазола в качестве лигандов рецептора 5-НТ<sub>6</sub>. Полученные производные имеют наномолярный диапазон сродства к рецептору. Соединение **124** демонстрирует  $\text{K}_i$  на уровне 500 нМ и дальнейшие исследования *in vitro* и *in vivo* могут привести к многообещающему лидеру в будущем.

#### 1.2.6. Лиганды глутаматного рецептора

Глутамат является одним из важнейших возбуждающих нейромедиаторов в ЦНС и действует на ионотропные глутаматные рецепторы, включая NMDA, non-NMDA и связанные с G-протеинами

метаботропические глутаматные рецепторы (mGluRs). Они включают 8 подтипов (три группы), основанные на гомологии последовательности, механизме связывания с G-протеинами и фармакологические свойства. Чрезмерная активация mGlu5 рецепторов связана с рядом нарушений ЦНС, такими как боль, тревожность, депрессия, наркозависимость и умственная отсталость [84, 85]. Различные классы лигандов глутаматных рецепторов были разработаны и созданы, включая тиазолы, для предотвращения различных нарушений ЦНС (Рисунок 1.6).

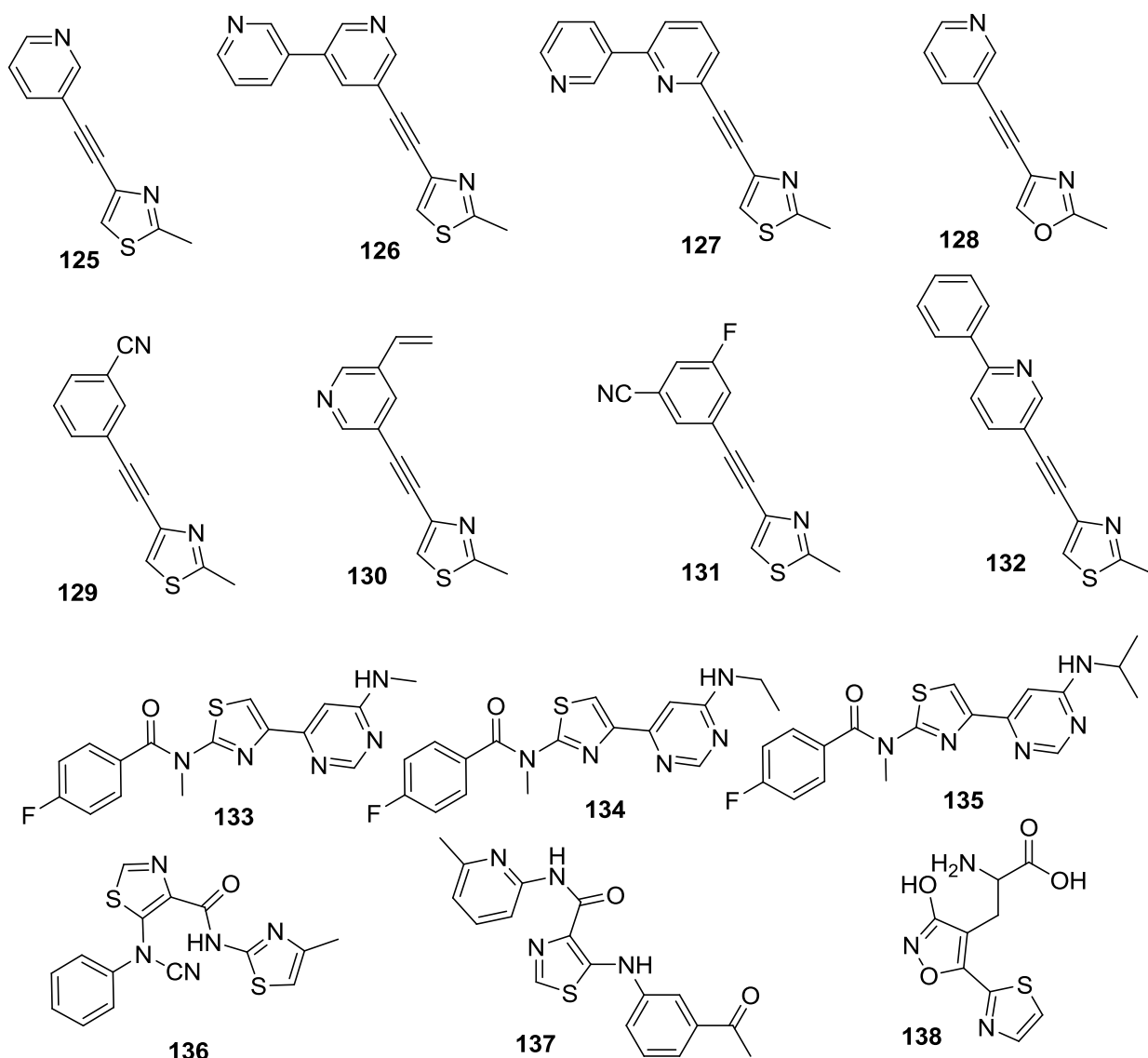


Рисунок 1.6 - Тиазолы как лиганды глутаматного рецептора

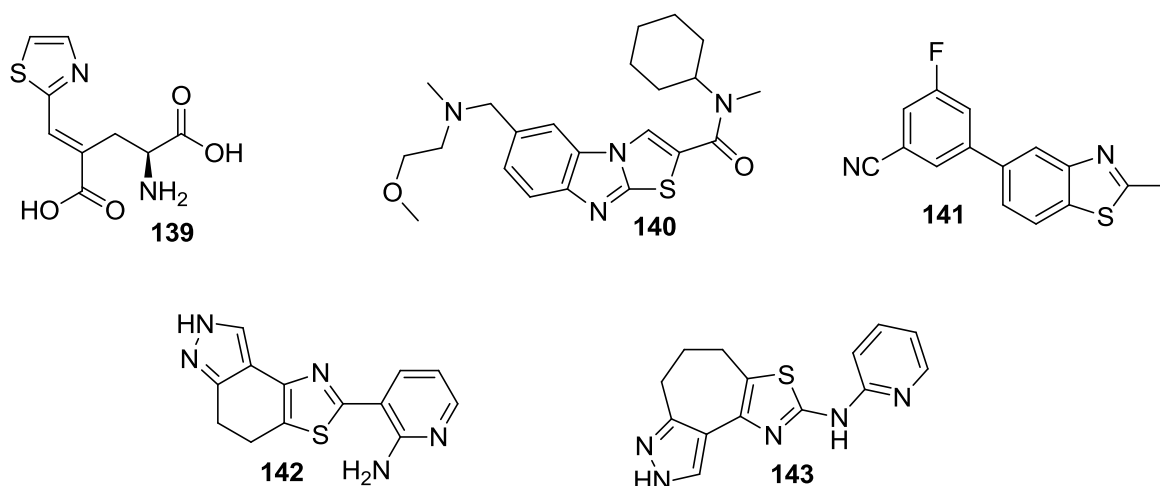


Рисунок 1.6 (Продолжение) - Тиазолы как лиганды глутаматного рецептора

Косфорд и соавторы в статье [86] описывают получение производных тиазола и оценку их потенциала в качестве лигандов метабротропического глутаматного рецептора (mGluR) 5 подтипа. Скрининг *in vitro* показывает, что соединение **125** (МТЕР) демонстрирует многообещающую активность:  $IC_{50}$  на уровне 5 нМ в пробе потока  $Ca^{2+}$  и более чем 20 кратную селективность для mGlu5 относительно mGlu1. Кроме этого, МТЕР не имеет эффекта относительно других подтипов рецептора mGlu, как и ионотропных рецепторов глутамата, включая AMPA и каинатные подтипы. Данное соединение также показывает хорошее связывающее сродство с mGlu5 *in vivo* при дозах 1 мг/кг и имеет хороший фармакокинетический профиль с плазмой на уровне 1.2  $\mu$ М, мозгом – 1.42  $\mu$ М и CSF – 1.02  $\mu$ М. Кроме того, соединение **135** обладает отличной эффективностью *in vivo* ( $ED_{50} = 1$  мг/кг) в модели тревожности, вызванной страхом.

Дальнейшая модификация молекулы лидера **125** выполнена группой Косфорда путём введения различных заместителей в пиридиновый фрагмент. Фармакологические исследования этих соединений показывают, что соединение **126** с 3,3-бипиридином и соединение **127** с 2,3-бипиридином демонстрируют отличный потенциал в качестве антагонистов рецептора mGlu5. Эти соединения имеют  $IC_{50}$  на уровнях 3 и 2 нМ, соответственно, в пробе потока mGluR5  $Ca^{2+}$ , а также демонстрируют хороший профиль

фармакокинетики *in vivo*. Соединение **137** показывает хороший потенциал *in vivo* в пробе с заниманием рецептора в модели тревожности, вызванной страхом ( $ED_{50} = 1$  мг/кг).

Дальнейшие изменения МТЕР проделаны Исо и соавторами, причем они модифицировали оба гетероциклических фрагмента [87]. Исследования SAR показывают, что замещения тиазольного фрагмента на оксазольный приводит к резкому снижению активности (**128**,  $IC_{50} > 10.000$ ). Однако замещение пиридилного фрагмента на различные арильные/гетероарильные фрагменты с различными заместителями в различных положениях приводит к ряду многообещающих соединений. Было обнаружено, что замещение пиридилного фрагмента в МТЕР на циано/винил метазамещенное фенильное или пиридиновое кольца усиливает связывающее средство с mGluR5 (**129**,  $IC_{50} = 0.94$  nM; **130**,  $IC_{50} = 2$  nM).

Кулкарни и соавторами также модифицировано МТЕР, в результате чего получена серия алкинил производных для изучения эффекта замещения в фенильном кольце соединения **125** [88]. Среди синтезированных молекул получено соединение **131**, содержащее 5-фтор-3-цианофенильный фрагмент, которое показывает отличное средство к mGluR5 ( $IC_{50} = 0.81$  nM в пробе потока  $Ca^{2+}$ ,  $K_i = 0.9$  nM). Исследования SAR демонстрируют, что циано группа чрезвычайно необходима для средства к рецептору mGluR5. Соединение **132**, содержащее пиридилфенильную группу, также показывает хорошую активность в пробе с током  $Ca^{2+}$  ( $IC_{50} = 1.1$  nM), как и в испытании по связыванию ( $K_i = 5.49$  nM). Эффективность *in vivo* данных соединений авторами сообщена не была.

Серия производных тиазоламида получена и оценена в качестве потенциальных антагонистов mGluR1 Сато и коллегами [89]. Исследования SAR показывают, что производные тиазола, содержащие замещенное в 4 положении пиридиновое кольцо, демонстрируют заметную активность, среди других веществ серии. Тиазолы, содержащие 5-аминопиридин демонстрируют многообещающую активность, но предполагается, что эти



соединения будут испытывать трудности из-за низкой ВВВ проникающей способности. Поэтому свободные аминогруппы пиримидина заменены на алкиламины и полученные производные (**133**,  $K_i = 1.8 \text{ nM}$ ; **134**,  $K_i = 3.7 \text{ nM}$ ) показывают отличную активность для mGluR1, но обладают плохой метаболической стабильностью и растворимостью в воде. Однако изопропиламинопиридиновый аналог **135** показывает хорошую микросомальную стабильность и отличную растворимость в воде наряду с многообещающей антагонистической активностью относительно mGluR1. Соединение **135** демонстрирует сильную антагонистическую активность против человеческого рецептора mGluR1 с  $IC_{50} = 5.1 \text{ nM}$ , а также показывает дивную селективность относительно других подтипов (hmGluR5  $IC_{50} = 7000 \text{ nM}$ , hmGluR2  $IC_{50} > 10\,000 \text{ nM}$ , hmGluR8  $IC_{50} > 10\,000 \text{ nM}$ ). Исследование механизма действия этого соединения показывает, что его сайт связывания отличен от сайта связывания глутамата. Таким образом, соединение **135** является неконкурентным антагонистом mGluR1. Кроме того, это соединение демонстрирует очень хороший фармакокинетический профиль, как у мышей, так и у крыс (мозг мыши/плазма концентрация равна  $0.17 \text{ наномоль/г}/0.19 \text{ мкМ}$ ), а также показывает антипсихотический эффект у различных моделей животных. У мышей соединение **135** антагонизирует гиперлокомотии, вызванные метамфетамином, и обращает нарушение преимпульсного ингибирования, вызванного метамфетамином или кетамином, у крыс.

Буэттельманн и соавторы в патенте [90] сообщают о серии производных тиазол-4-карбоксамидов в качестве антагонистов рецептора mGluR5a. Выполнено введение различных заместителей в тиазолкарбоксамидное ядро для определения самых сильных антагонистов рецептора mGluR5a. Наиболее активными соединениями серии являются соединения **136** и **137**, которые показывают хорошее связывающее сродство к mGluR5a с  $K_i$  на уровне  $19 \text{ nM}$  и  $18 \text{ nM}$ , соответственно. Они также демонстрируют антагонистическую активность в испытаниях потока  $Ca^{2+}$ .

Серия 3-изоксазольных биоизостеров (*S*)-глутаминовой кислоты получена Андерсеном и соавторами [91]. В этом исследовании метильную группу (*RS*)-2-амино-3-(3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-ил)пропионовой кислоты (AMPA) успешно замещают на различные пятичленные гетероциклы. Эти соединения оценены *in vitro* через испытания по связыванию рецептора и по исследованию электрофизиологии в корковом срезе модели крысы. Соединение **138**, содержащее тиазольное кольцо в положении метильной группы AMPA, имеет активность на уровне ( $IC_{50} = 0.094 \mu\text{M}$ ;  $EC_{50} = 2.3 \mu\text{M}$ ) сравнимом с AMPA ( $IC_{50} = 0.023 \mu\text{M}$ ;  $EC_{50} = 5.4 \mu\text{M}$ ). Таким образом, данное вещество является сильным агонистом рецептора AMPA со средним сродством к нативным каинатным рецепторам. В дальнейшем, группа Андерсена сообщает о новых гибридных молекулах, полученных из соединения **138** и (*S*)-*E*-4-(2,2-диметилпропилен)глутаминовой кислоты и все полученные соединения показывают высокое сродство к подтипу GluR5 каинатного рецептора. Эта стратегия привела к соединению **139**, которое является сильным агонистом GluR5 и безразборчиво связывается с подтипом рецептора AMPA – GluR14 с более низким сродством [92].

УМ-202074 (соединение **140**) является сильным и селективным аллостерическим антагонистом метаботропического глутаматного рецептора типа 1 (mGluR1). Нейропротекторный эффект данного вещества при модели кратковременной ишемии головного мозга у крыс изучен Кохаро и соавторами [93]. Оценка *in vitro* показывает хорошее связывающее сродство для крысиного mGluR1 ( $K_i = 4.8 \text{ nM}$ ) и селективность более чем 1000 кратную для крысиных mGluR 2, 3, 4, 6, 7, а также более чем 100 кратную селективность для mGluR5. Кроме того, соединение продемонстрировало улучшение неврологического дефицита в дозо-зависимом образе, а также снизило объем повреждения мозга как в обоих полушариях, так и коре.

В работе [94] сообщается о производных (3-циано-5-фторфенил)биарила в качестве негативных аллостерических модуляторов

рецептора mGlu5. Наиболее активное соединение **141** показывает  $IC_{50} = 61$  nM против крысиного рецептора mGlu5, а также 0.63 ответ на глутамат. Кроме того, данное соединение испытано на предмет его эффективности *in vivo* на модели тревожности у мышей по зарыванию мрамора. Результаты подтверждает хороший потенциал соединения **141** в качестве нового негативного аллостерического модулятора mGlu5.

Хонгом и соавторами получена серия производных трициклического тиазолопиразолла и оценена их эффективность в качестве позитивного аллостерического модулятора mGlu4 [95]. Перорально активные производные **142** и **143** определены в качестве очень сильных позитивных аллостерических модуляторов рецептора mGlu4 (**142**,  $EC_{50} = 220$  nM; **143**,  $EC_{50} = 9$  nM), а также они показывают отличную способность к проникновению в мозг (**142** соотношение мозг/плазма = 0.5, **143** соотношение мозг/плазма = 0.5) и физико-химические свойства.

#### 1.2.7. Антиконвульсанты

Эпилепсия является одним из самых распространенных неврологических расстройств, из-за которого страдает примерно 50 миллионов по всему миру. Данное заболевание характеризуется устойчивой предрасположенностью к генерации эпилептических припадков. Эпилептогенез – это периодическая и спонтанная выработка нервной сети приступов эпилепсии [96]. Несмотря на существенный прогресс в понимании патофизиологии и фармакотерапии припадков и эпилепсии, клеточные основы эпилепсии у человека остаются загадкой. Ввиду недостатка этиологического понимания, подход к фармакотерапии должен быть сфокусирован на контроле симптомов, то есть подавлению припадков. Ряд производных тиазола оценён на предмет эффективности в качестве антиконвульсантов (Рисунок 1.7).

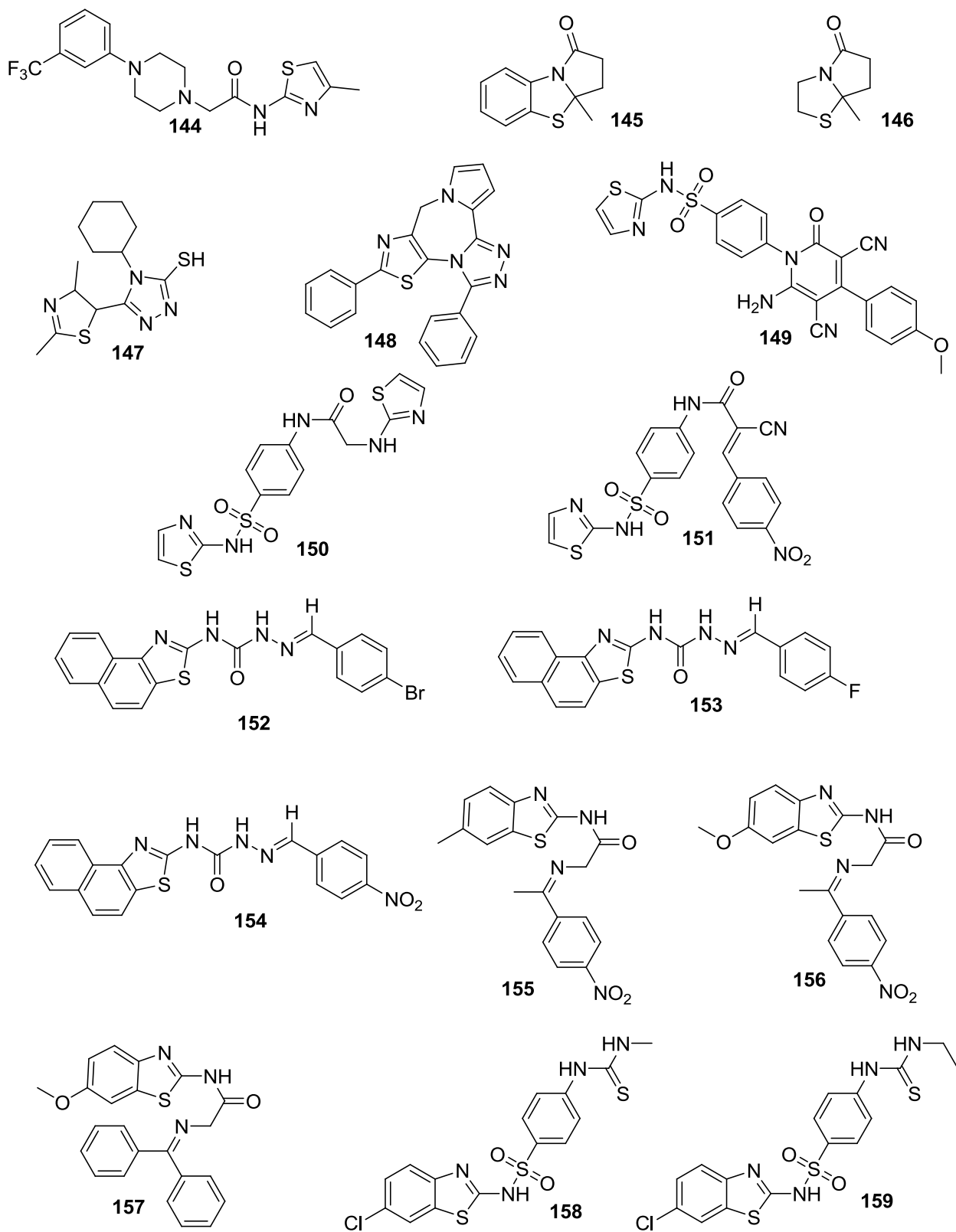


Рисунок 1.7 - Тиазолы в качестве антиконвульсантов

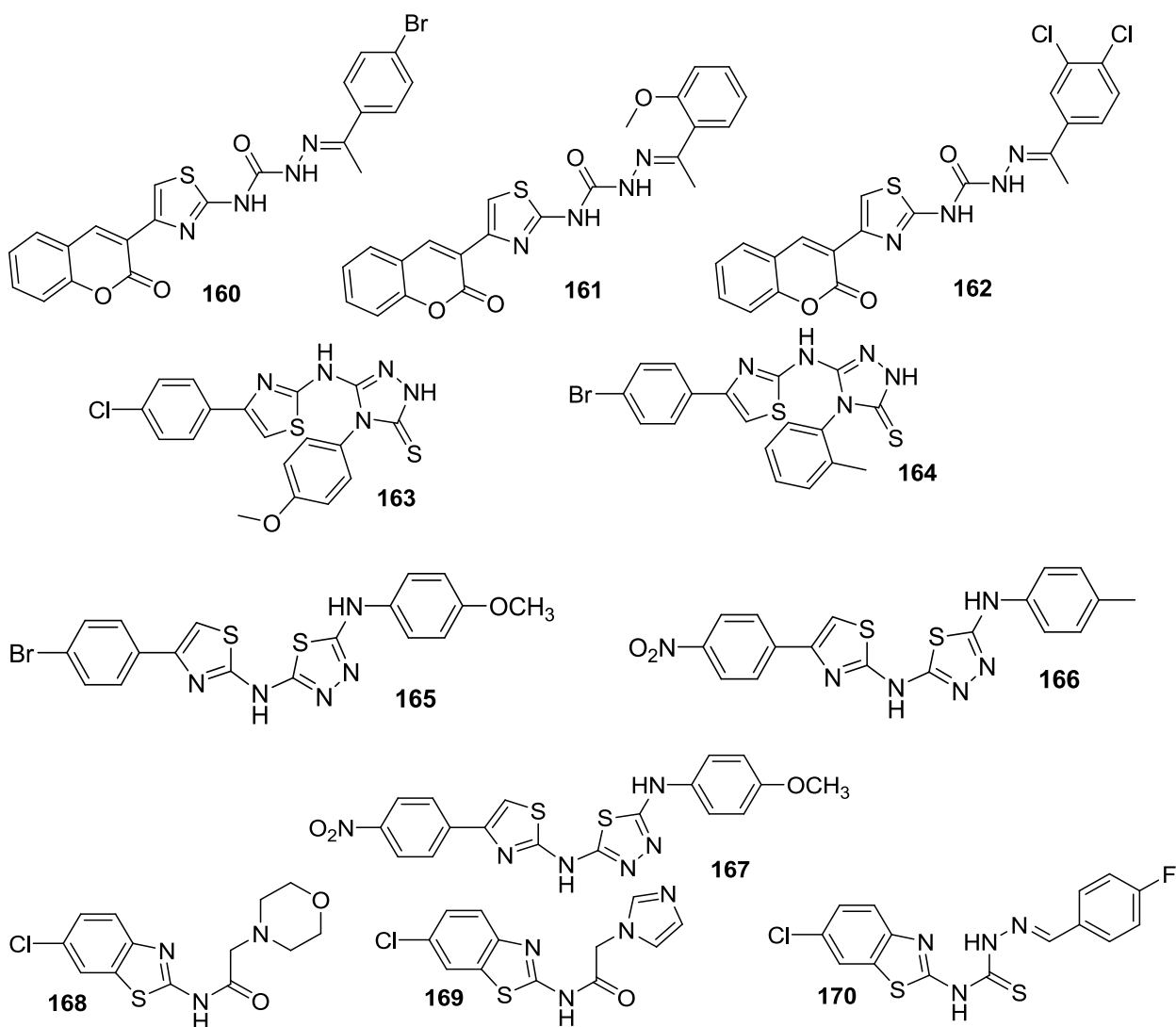


Рисунок 1.7 (Продолжение) - Тиазолы в качестве антиконвульсантов

Баширом и коллегами получена серия 2-(*N*-замещенных глициламино)-4-метил тиазолов, которая была подвергнута скринингу в тестах по MES и PTZ конвульсиях у мужских особей мышины породы OF1 [97]. Исследования SAR показывают, что пиперазиновое кольцо имеет важное значение для проявления антиконвульсионного действия и соединения, содержащие замещенные фенилпиперазины демонстрируют более высокую антиконвульсионную активность в сравнении с другими соединениями. Соединение **144** содержащее в своей структуре м-трифторметилфенилпиперазин обладает более высокой антиконвульсионной активностью и более низкой нейротоксичностью в сравнении с другими производными тиазола. Значение ED<sub>50</sub> составляет 115 мг/кг при PTZ и 109

мг/кг при MES тестах, а значение  $TI > 8,7$  мг/кг и  $> 9.2$  мг/кг в PTZ и MES тестах, соответственно. Значение PI соединения **144** составляет  $> 17.3$  мг/кг и  $> 18.3$  мг/кг в PTZ и MES тестах. Кроме того, это соединение оценено при конвульсиях, вызванных 3-меркаптопропионовой кислотой ( $ED_{50} = 81$  мг/кг) и бикикуллином ( $ED_{50} = 100$  мг/кг), и демонстрирует лучшую активность, нежели стандартное средство – вальпроат натрия. Соединение имеет слабую антихолинэргическую активность, транквилизаторные и неседативные свойства. Это вещество показывает отличные свойства и может быть полезным для дальнейшей разработки новых и сильных антиконвульсантов в будущем.

Производные 1,2,3,3*a*-тетрагидропиролло[2,1-*b*]бензотиазол-1-она и пиролло[2,1-*b*]тиазола получены Трапани и коллегами и проверены на предмет антиконвульсионной активности при бикикуллин-вызванных конвульсиях у мышей породы CD-1. Замещение бензимидазольного ядра на бензотиазольное приводит к значительному росту антиконвульсионной активности. Наиболее активные соединения **145** и **146** показывают 44% и 33.3% защиту при бикикуллиновых тонико-клонических конвульсиях при дозе 300  $\mu$ моль/кг, в то время как дифенилгидантоин (стандартное средство) имеет 74% защиту при дозе 100  $\mu$ моль/кг [98].

Бинешмарвашти и соавторами опубликован синтез и оценка антиконвульсионной активности различных N-4 замещенных триазилиптиазолов [99]. Все полученные соединения подвергнуты скринингу через PTZ-вызванные конвульсии у мышей. Наиболее активное соединение **147** при дозе 100 мг/кг показывает наивысшую степень защиты, а при совместном назначении с флумазенилом никаких существенных изменений не наблюдается. Исследователи предположили, что это вещество не взаимодействует через бензодиазепиновый сайт рецептора.

Серия аналогов 7-фенил-5*H*-тиазоло[5,4-*e*][1,3,4]тризоло[5,1-*c*]пиролло[1,2-*a*][1,4]диазипина получена Шекарчи и соавторами и оценена против PTZ-вызванных конвульсий у мышей [100]. Все соединения

показывают значительное снижение в процентах конвульсий в дозозависимом образе против PTZ-вызванных конвульсий. Исследования SAR показывают, что присутствие фенильной группы в триазольном кольце дает большую липофильность соединению **148**, что приводит к увеличению антиконвульсионных свойств. Это вещество является сильным антиконвульсантом и имеет более высокую активность, нежели стандартное средство – диазепам.

Фараг и соавторы описывают получение ряда новых производных тиазолсульфонамида и проверку их против пикротоксиновых конвульсий (10 мг/кг i.p.) у мышей [101]. Соединение **149** защищает всех животных лучше, чем стандартное средство (фенобарбитал), и не показывает смертности. Другие соединения **150** и **151** также имеет умеренную защиту, а также снижают процент смертности до 50%.

Азамом и коллегами разработана и получена серия производных *N*-4-(нафта[1,2-*d*]тиазол-2-ил)семикарбазида и оценены их антиконвульсионные свойства тестами по MES- и sc-PTZ- вызванным конвульсиях [102]. Большинство соединений показывает активности в обоих тестах, но и нейротоксичность в высоких дозах. Соединения **152**, **153** и **154** активны в обоих тестах в 0.5 и 4 часовых интервале, а также не проявляют токсичности перорально при дозах 50 мг/кг. Соединения **152** и **153** показывают отличный антиконвульсионный потенциал в течение двух часов, что сходно со стандартным средством (этосуксимид). Кроме того, **152**, **153** и **154** соединения оценены за антиоксидантные свойства, а также эти соединения значительно снижают уровень MDA в мозге и увеличивают активность SOD и G5H-Px в мозге, что сходно со стандартным лекарством – вальпроатом.

Сиддики и соавторы приводят синтез серии производных 1,3-бензотиазол-2-ил семикарбазона и оценку их антиконвульсионной активности в тесте MES на швейцарских мышах альбиносах. Многие из соединений, показывают защиту против MES, а соединения **155**, **156** и **157** активны в данном тесте на уровне, схожем со стандартным фенитоином

[103]. Известно, что некоторые AED соединения имеют гепатотоксичность, поэтому данные вещества исследованы на предмет влияния на ферментационные функции печени, а именно SGPT, SGOT и алкалин фосфатазу. При этом не наблюдалось существенное изменение уровня этих ферментов в сравнении с контрольной группой. При гистопатологических исследованиях, животные, принимавшие **155**, **156** и **157**, показали нормальную гистологию тканей печени. В продолжение авторами также модифицирован бензотиазольный фармакофор, введением сульфонамидной группы. Полученные производные подвергнуты тестированию на антиконвульсионную активность с использованием тестов по MES и sc-PTZ конвульсиях у швейцарских мышей альбиносов [104]. Соединения **158** и **159** самые активные в обоих тестах при различных дозах, но при дозах свыше 300 мг/кг показывают нейротоксичность, что схоже со стандартным средством – карбамазепин. Далее оба соединения оценены на предмет их перорального потенциала при тесте по MES у крыс. Результаты показывают, что соединение **168** имеет биоактивность в течении 4 часов, что схоже с фенитоином, соединение **159** тоже имеет биоактивность, но в более коротком интервале.

В другом сообщении, группой Сиддики получена серия (1*E*)-1-арилалкан-1-он*N*-[4-(2-оксо-2*H*-хромен-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]семикарбазонов. Антиконвульсионная активность этих соединений исследована в MES и sc-PTZ моделях конвульсий [105]. Вещества **160**, **161** и **162** при дозах 30 мг/кг показывают значительную защиту против MES после 0.5 часа, что сходно со стандартным фенитоином. Кроме того, соединения активны в тесте sc-PTZ, а вещества **161** и **162** показывают умеренную нейротоксичность.

Исследовательской группой Сиддики также разработана серия производных гибридов тиазол-триазол и оценены их антиконвульсионные свойства, используя MES и sc-PTZ тесты [106]. Наиболее активные соединения **163** и **164** показывают значительную активность в обоих тестах с



ED<sub>50</sub> на уровне 23.9 мг/кг и 13.4 мг/кг, соответственно, в тесте MES, 178.6 мг/кг и 81.6 мг/кг, соответственно, в тесте sc-PTZ, а также демонстрируют отсутствие нейротоксичности. Соединение **163** имеет среднюю гипнотическую дозу (HD<sub>50</sub>) 867 мг/кг и среднюю летальную дозу (LD<sub>50</sub>) 946 мг/кг, а соединение **164** показывает HD<sub>50</sub> = 632 мг/кг и LD<sub>50</sub> = 834 мг/кг.

Производные тиазолил-тиадиазола получены группой Сиддики при поиске более сильного антиконвульсанта [107]. Предварительная оценка их антиконвульсионных свойств произведена тестами по MES и sc-PTZ конвульсиям, при этом ряд производных проявляет активность в одном или обоих тестах. Исследования SAR показывают, что электроноакцепторные группы, присоединенные к фенильному кольцу у тиазольного фрагмента, играют важную роль в проявлении антиконвульсионных свойств, а также обнаружено, что замещения в фенильном кольце у тиadiaзольного фрагмента серьезно не влияют на активность, но замещение электронодонорной группой в пара положении благоприятнее, чем в мета положение. В тесте MES соединения **165** и **166** активны при дозах 30 мг/кг и 100 мг/кг после 0.5 и 4 часов, соответственно. Соединение **167** показывает антиконвульсионную активность 30 мг/кг в MES тесте, что схоже со стандартным фенитоином в обоих временных интервалах. На основании полученных данных, соединения **165**, **166** и **167** выбраны для оценки эффективной дозы (ED<sub>50</sub>) и нейротоксичной дозы (TD<sub>50</sub>). Все три вещества показывают сопоставимую антиконвульсионную активность и более высокий PI, нежели стандартные лекарства (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и вальпроат). Соединения **166** и **167** демонстрируют отличную защиту против MES со значениями 19.1 и 12.6 мг/кг, соответственно, что сравнимо с применяемым AED фенитоином и карбамазепином, но лучше чем фенобарбитал и вальпроат. Кроме того, соединения **165**, **166** и **167** оценены на печеночную токсичность. Концентрация алкалин фосфатазы, SGOT и SGPT определялась в сыворотке крови, и установлено, что эти соединения не приносят существенных

изменений в ферменты печени, тем самым подтверждая отсутствие токсичности у данных веществ.

Новые серии *N*-(6-хлорбензотиазол-2-ил)-2-замещенных-ацетамидов и *N*-(6-хлорбензотиазол-2-ил)-2-(замещенных-бензилиден) гидразинкарботиоамидов получены Амиром и соавторами, а также подвергнуты исследованию тестами по MES и sc-PTZ конвульсиям для определения их антиконвульсионной активности [108]. Исследования SAR показывают, что амидная связь –NHCO– с делокализованными электронами является ключевым фактором для проявления активности. Соединения с ацетамидной связью (например, соединения **168** и **169**) показывают более долгое время действия в MES тестах, исключая два соединения, содержащие 4-хлорфениламинный и дифениламинный заместители в ацетамидной связи. В другой гидразинкарботиоамидной серии соединении **170**, содержащее п-фторфенильный заместитель, показывает хорошее антиконвульсионное действие в обоих тестах с нейротоксичностью на уровне 100 мг/кг в обоих временных интервалах. Соединения **168** и **169** также показывают значительную активность против MES при дозе 0.5 мг/кг после 0.5 и 4 часов, что схоже со стандартным фенитоином. Кроме того, соединения демонстрируют приемлемую защиту против sc-PTZ при дозе 100 мг/кг после 0.5 и 4 часов. Измерения 3D *in silico* четырехточечных фармакофоров для соединений **168** и **169** показывает сходство с важными фармакофорами, такими как карбамазепин, фенитоин, албутоин и руфинамид. Лекарствоподобная модель, полученная для **168** и **169**, подтверждает их потенциал в качестве лекарствоподобных кандидатов.

#### 1.2.8. Лиганды каннабиноидных рецепторов

*Cannabis sativa* (Марихуана) широко используется по причине её психоактивных и медицинских свойства, а главный психоактивный компонент в этом растении -  $\Delta^9$ тетрагидроканнабинол (THC). Известно, что ткани млекопитающих содержат как минимум два типов каннабиноидных рецепторов – CB<sub>1</sub> и CB<sub>2</sub>. Эти рецепторы принадлежат к надсемейству

связываемых с G-протеинами рецепторов и играют важную роль в широком спектре физиологических эффектов, включая нейровоспалительную, обезболивающую, противовоспалительную, антиконвульсионную и иммуносупрессивную активности [109]. Рецепторы СВ<sub>1</sub> в основном находятся в нервных окончаниях и активируют психотропный эффект марихуаны и схожих веществ. Рецепторы СВ<sub>2</sub> показывают 44% гомологию с СВ<sub>1</sub> рецепторами и функциями по контролю острой боли, хронической воспалительной боли, боли, связанной с повреждениями нервов [110]. Производные тиазола широко изучены в качестве лигандов каннабиноидных рецепторов в различных *in vitro* и *in vivo* моделях (Рисунок 1.8).

Производные 2-имино-1,3-тиазола в качестве селективных рецептора СВ<sub>2</sub> получены и запатентованы Сайто и соавторами. Среди всех, соединение **171** имеет очень хорошее значение IC<sub>50</sub> (0.6 nM) относительно рецептора СВ<sub>2</sub> с 725 кратной селективностью для рецептора СВ<sub>1</sub> [111].

Ли и коллеги определены несколько потенциальных антагонистов рецептора СВ<sub>1</sub> с помощью метода виртуального скрининга. Соединение **172** показывает многообещающее связывающее средство IC<sub>50</sub> = 125 nM к рецептору СВ<sub>1</sub>, а также демонстрирует хороший фармакокинетический профиль как в крысиной, так и человеческой плазме [112].

Производные 3-карбамоил 2-пиридона были разработаны, получены и оптимизированы в качестве агонистов СВ Оданом и соавторами [113]. Соединения **173** (hСВ<sub>1</sub>, IC<sub>50</sub> = 425 nM; hСВ<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 22 nM) и **174** (hСВ<sub>1</sub>, IC<sub>50</sub> = 580 nM; hСВ<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 18 nM) ведут себя как сильные двойные агонисты СВ<sub>1</sub>/СВ<sub>2</sub>. Основываясь на предварительных результатах, эти соединения выбраны для *in vivo* тестирования психоактивности при дозах 1.0 и 0.1 мг/кг, соответственно, у мышей. У животных, получавших **173** и **174**, не наблюдается нежелательных побочных эффектов, связанных с ЦНС, таких как седация или катаlepsия. Соединение **174**, также названное S-444823, оценено в качестве агониста СВ и в данный момент проходит клинические испытания.

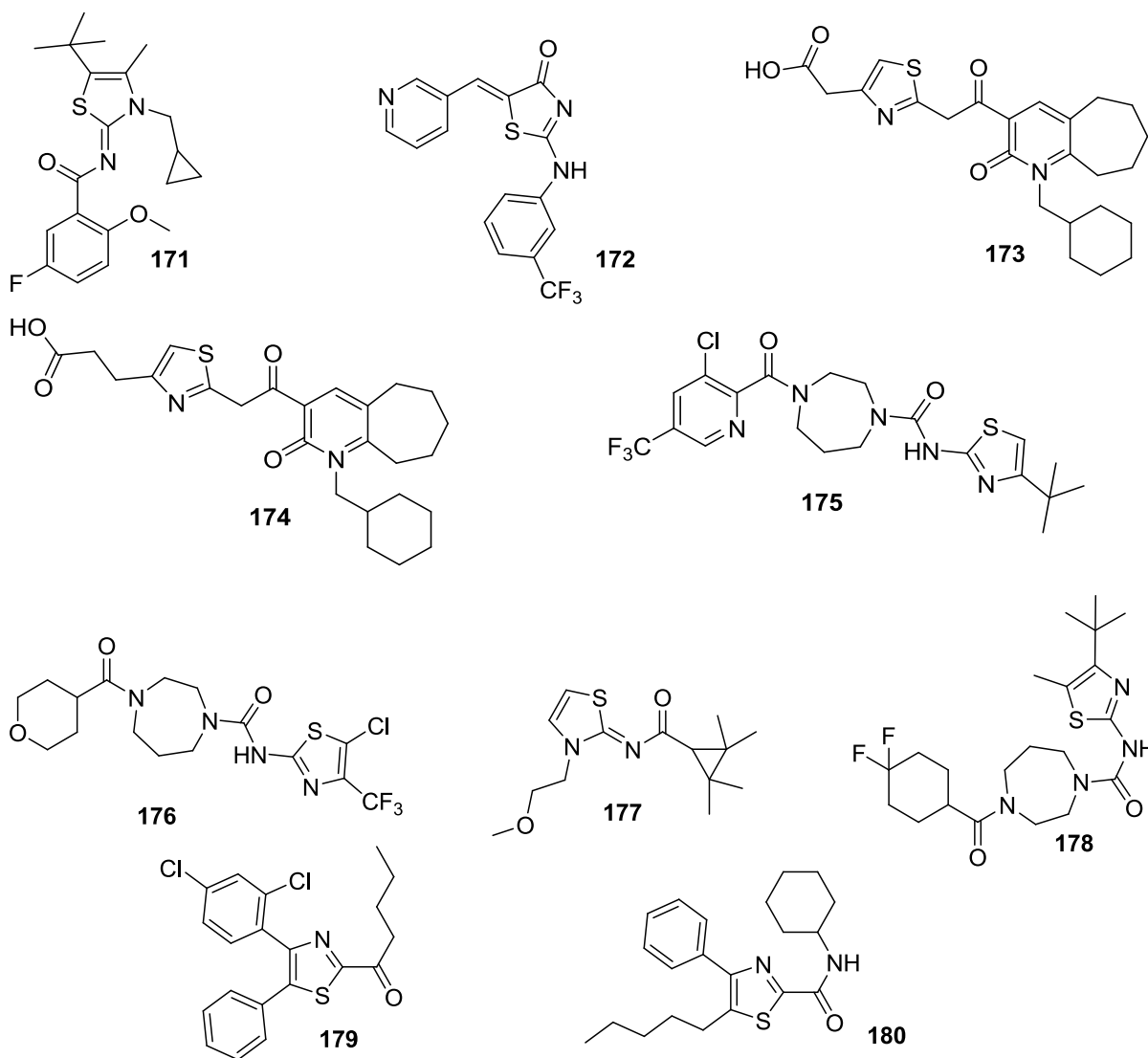


Рисунок 1.8 - Тиазолы в качестве лигандов каннабиноидных рецепторов

Высокопроизводительный скрининг применён для классификации набора арил 1,4-дiazепинов в качестве сильных и селективных агонистов рецептора CB<sub>2</sub> Цинделлом и соавторами [114]. Соединения **175** и **176**, содержащие замещенный бензотиазольный фрагмент, показывают умеренное агонистическое сродство к рецептору CB<sub>2</sub> с EC<sub>50</sub> на уровнях 30 и 60 нМ, соответственно. Авторы заявляют, что данные соединения могут быть полезны при дальнейшей оптимизации для создания новых агонистов рецептора CB<sub>2</sub>.

Abbott laboratories в патенте [115] описывают производные циклоалкилкарбоксамид содержащего тиазолидена в качестве полных агонистов каннабиноидных рецепторов. В настоящее время, соединение

**177**(A-836,339) является лекарством, которое действует как полный агонист каннабиноидного рецептора. Это вещество имеет  $K_i$  на уровне 0.64 нМ и 270 нМ для  $CB_2$  рецептора и психоактивного рецептора  $CB_1$ , соответственно. Кроме того, данное соединение демонстрирует хорошую селективность против человеческого (425 кратная) и крысиного (189 кратная) рецептора  $CB_1$ . Помимо этого, A-836,339 показывает дозо-зависимый характер в некоторых доклинических моделях боли у грызунов, такие как FCA-обусловленная воспалительная боль ( $ED_{50} = 1.96$  моль) и модель невропатической боли - хроническую компрессию ( $ED_{50} = 12.9$  моль/кг).

Аналоги 1,4-дiazепина запатентованы Цирилло и коллегами. Также оценена активность соединений относительно рецептора  $CB_2$ . Соединение **178** является наиболее сильным среди всех проверенных соединений с  $EC_{50} = 0.7$  нМ для рецептора  $CB_2$  [116].

Ланге и товарищами запатентована серия новых производных тиазола в качестве модуляторов каннабиноидного рецептора для использования их в лечении различных неврологических расстройств. Соединения **179** и **180** являются самыми сильными модуляторами. Вещество **179** показывает хорошее сродство к человеческому рецептору  $CB_1$  ( $pK_i = 6.6$ ), в то время, как соединение **180** демонстрирует сильное сродство к обоим подтипам рецептора ( $hCB_1$ ,  $pK_i = 6.6$ ;  $hCB_2$ ,  $pK_i = 7.7$ ) [117].

Ото и его исследовательская группа постоянно работают над поиском сильных и селективных агонистов каннабиноидного рецептора. Связывающее сродство хита скрининга для рецептора  $CB_2$  – соединения **181** - увеличено внедрением циклопропильной группы через одноуглеродный мостик в положении N3 тиазольного кольца (соединение **182**). Замена сульфонамидной группы на карбоксамидную и добавление  $CF_3$  группы в мета-положении фенильного кольца приводит к более сильному соединению **183**, которое показывает невероятное связывающее сродство с  $IC_{50}$  на уровне 13 нМ для рецептора  $CB_2$  и демонстрирует хорошую пероральную биодоступность у крыс (52%). Дальнейшая модификация выполнена

введением орто-метокси группы в фенильное кольцо, что приводит к соединению **184** в качестве агониста рецептора CB<sub>2</sub> с отличным связывающим средством (IC<sub>50</sub> = 1.2 нМ) и высокой (1583 кратной) селективностью для CB<sub>2</sub> над CB<sub>1</sub> (Рисунок 1.9) [118-120].

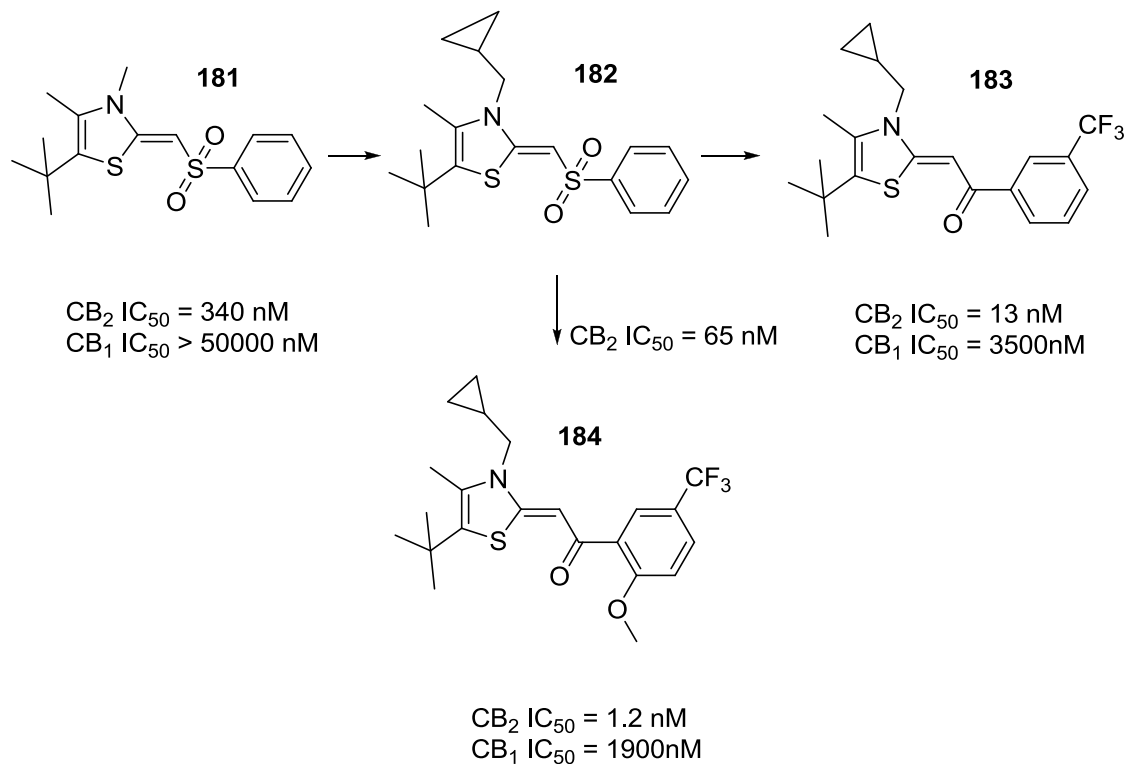


Рисунок 1.9 - Оптимизация лидера иминотиазола

### 1.2.9. Лиганды рецептора ГАМК

Г-аминомасляная кислота (ГАМК) является важнейшим тормозным нейромедиатором в ЦНС млекопитающих. ГАМК рецепторы бывают трёх типов: ГАМК<sub>A</sub>, ГАМК<sub>C</sub> рецепторы лигандуправляемых ионных каналов, а ГАМК<sub>B</sub> является G-протеин связанными рецепторами. ГАМК<sub>A</sub> широко распространены в ЦНС и имеют пентаметрическую сборку из протеинов произведенных семейством генов, кодирующего множество субъединиц ( $\alpha$ 1-6,  $\beta$ 1-3,  $\gamma$ 1-3,  $\theta$ ,  $\pi$ ,  $\delta$  и  $\epsilon$ ). Рецепторы ГАМК<sub>A</sub> являются очень важными терапевтическими целями для неврологических заболеваний, таких как тревожность, когнитивное расстройство, эпилепсия, нарушение настроения, шизофрения и нарушение сна [121]. Тиазольный каркас был использован для

разработки лигандов рецепторов ГАМК, в результате чего были открыты множество сильных соединений (Рисунок 1.10).

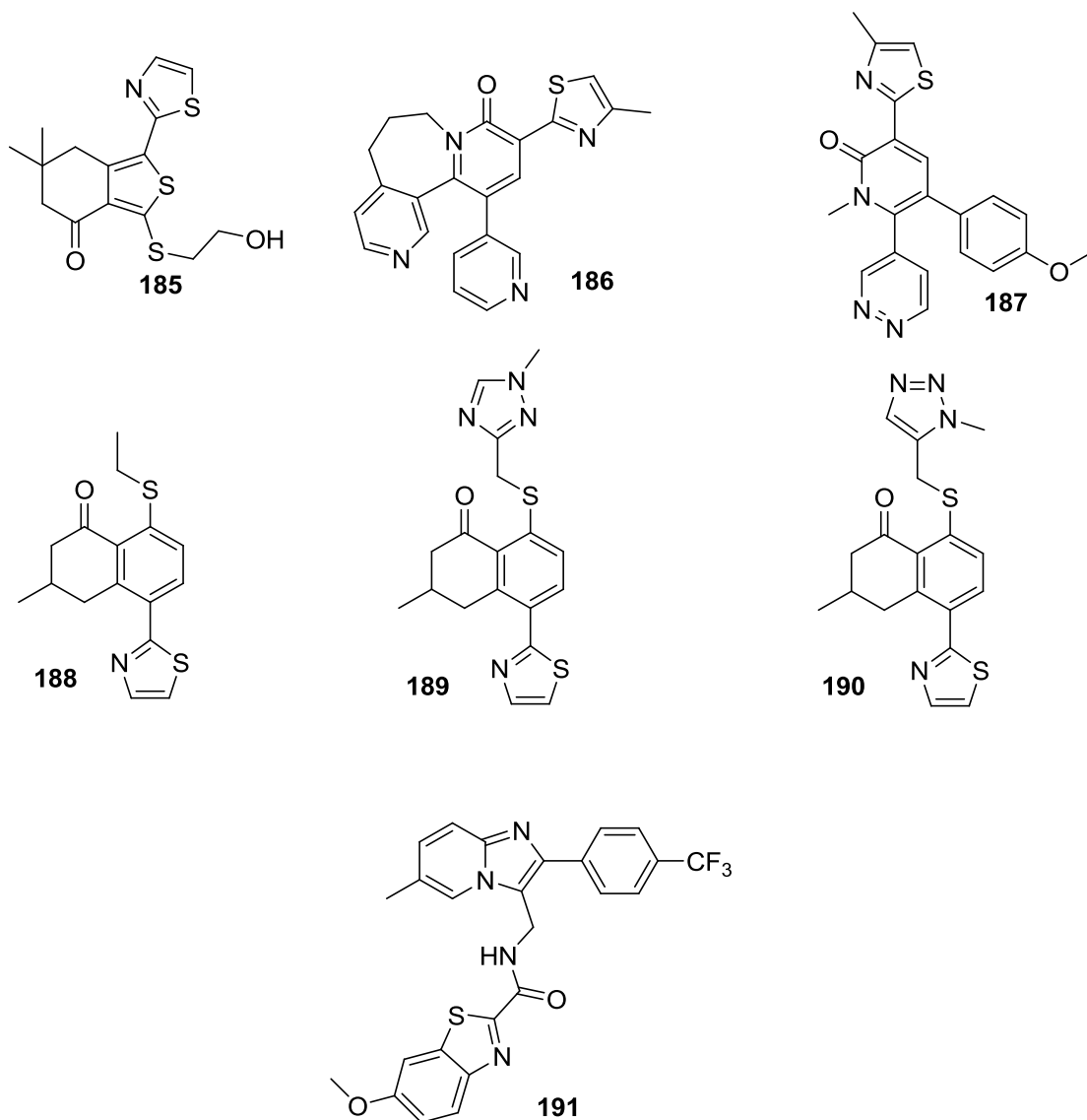


Рисунок 1.10 - Тиазолы в качестве лигандов рецептора ГАМК

Чамберс и соавторы сообщают о синтезе и оценке производных 6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-она в качестве селективного обратимого агониста ГАМК<sub>A</sub>α5-подтипа для повышения познавательной способности [122]. Соединение **185** является самым сильным и избирательным негативным аллостерическим модулятором ГАМКА α5-подтипа в серии. Эффективность *in vivo* оценена тестом гиппокампно-зависимой познавательной способности у крыс. Результаты показывают, что соединение

**185** имеет хорошую способность к проникновению в мозг, а также не имеет побочных эффектов.

Производные трициклических пиридинов получены, запатентованы и оценены в качестве лиганда бензодиазепинового сайта исследовательской группой Кроуфорта [123]. Большинство соединений показывают очень многообещающее связывающее сродство как для ГАМК<sub>A</sub>  $\alpha 3$ , так и для ГАМК<sub>A</sub>  $\alpha 1$  подтипов. Соединение **186** показывает высокое сродство к бензодиазепиновому сайту, а также демонстрирует хорошую эффективность *in vivo* при тревожности у животных без седативного эффекта.

Новые производные 3-гетероарил-5,6-бис(арил)-1-метил-2-пиридоны в качестве лигандов с высоким сродством к человеческому рецептору ГАМК<sub>A</sub> разработаны Коллинсом и соавторами [124]. Соединение **187** - самое активное в серии – является ГАМК<sub>A</sub>  $\alpha 2/\alpha 3$  селективным частичным агонистом, успешно защищая мышей против PTZ конвульсий. Кроме того, это вещество показывает значительный анксиолитический эффект у крыс в испытании приподнятого крестообразного лабиринта.

Получение производных замещенного 3,4-дигидронафтален-1(2H)-она сообщено Шзекером и коллегами. Полученные вещества оценены против бензодиазепинового сайта человеческого рецептора ГАМК<sub>A</sub>, содержащего  $\alpha 5$ -подъединицу. Исследования связывания *in vitro* показывают, что тиазолсодержащие производные **188**, **189** и **190** сравнительно менее активны, чем другие производные. Однако соединение **188** имеет высокое связывающее сродство к  $\alpha 5$  ГАМК<sub>A</sub> рецепторам ( $K_i = 1.0$  nM) и добавление триазольного ядра с одноуглеродным мостиком (соединения **189** и **190**) приводит к незначительному увеличению селективности связывания относительно  $\alpha 5$ . Селективность увеличена в диапазоне 16-38 кратностей для **189** и 14-35 кратностей для **190**. Таким образом, исследования показывают, что эти соединения демонстрируют более высокое связывающее сродство для ГАМК<sub>A</sub> рецептора содержащего  $\alpha 5$  подъединицу по сравнению с  $\alpha 1$ , 2 и 3 подъединицами [125].



Изобретение различных новых производных имидазо[1,2-а]пиридинов запатентовано Фалько и соавторами [126]. Эти соединения заявлены, как имеющее особое сродство для рецептора ГАМК<sub>A</sub> и поэтому полезные в лечении и предотвращении различных неврологических расстройств управляемыми рецепторами  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  ГАМК<sub>A</sub>. Связывающее сродство определено через испытание конкурентного связывания с использованием радиомеченного флумазенила. Соединение **191** - производное бензотиазола и оно имеет умеренное (процент ингибирования = 67.9 ( $10^{-5}$  M), 3.5 ( $10^{-7}$  M)) ингибирование рецептора  $\alpha 1$  ГАМК<sub>A</sub> и плохое ингибирование (процент ингибирования = 25.6 ( $10^{-5}$  M), 0.0 ( $10^{-7}$  M)) рецептора  $\alpha 2$  ГАМК<sub>A</sub>.

#### 1.2.10. Лиганды ацетилхолиновых рецепторов

Ацетилхолин является важным нейромедиатором в ЦНС людей. Существует два типа ацетилхолиновых рецепторов (AChR): никотиновые AChR и мускариновые AChR. Номенклатура основана на натуральных соединениях – мускарине и никотине, которые взаимодействуют с этими рецепторами [127].

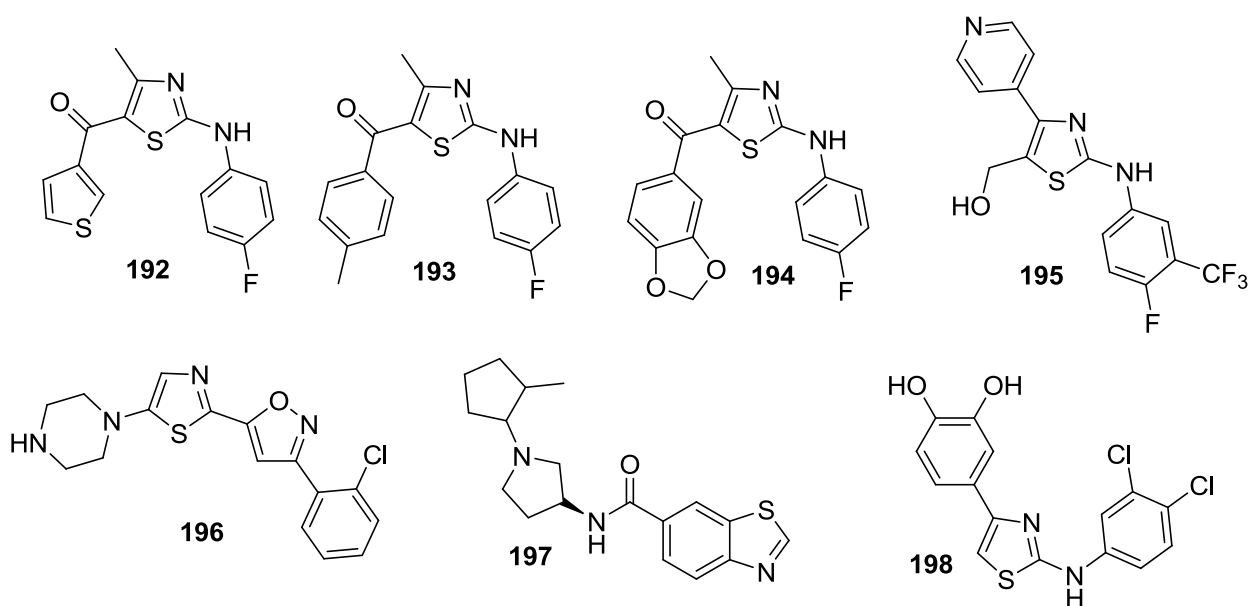
##### 1.2.10.1. Лиганды никотиновых ацетилхолиновых рецепторов

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChRs) является лигандуправляемыми ионными каналами, которые участвуют во многих физиологических процессах. В ЦНС эти рецепторы представлены двумя подтипами, гомомерным  $\alpha 7$  и гетеромерным  $\alpha 4/\beta 2$ . Эти рецепторы собраны из пяти субъединиц и найдены вокруг центральной поры врат потока  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  ионов. nAChRs локализованы в областях мозга, которые играют важную роль в запоминании и распознавании информации. Прототип агониста никотина должен показывать роста когнитивной функции и внимания у грызунов, приматов и людей. Несколько исследований также показали, что подтипы рецептора потенциально могут быть использованы в когнитивных нарушениях, связанных с шизофренией и болезнью Альцгеймера,

тревожностью и депрессией. Многие исследовательские группы трудятся для разработки агонистов  $\alpha 7$  и  $\alpha 4/\beta 2$  подтипов рецептора, а также позитивных аллостерических ПАМ для  $\alpha 7$  nAChR в качестве потенциальных терапевтических агентов [128,129].

Производные тиазола успешно применены для получения различных сильных агонистов никотинового рецептора различными исследовательскими группами (Рисунок 1.11). Этот класс гетероциклов также хорошо изучен в качестве сильных ПАМ для  $\alpha 7$  nAChR.

Исследовательской группой Лили разработано три новых производных 2-амино-5-кетотиазола (соединения **192**, **193** и **194**), которые действуют в качестве потенцирующих веществ для никотиновых ацетилхолиновых рецепторов [130]. Эти соединения потенцируют  $\alpha 7$ ,  $\alpha 2\beta 4$ ,  $\alpha 4\beta 2$  и  $\alpha 4\beta 4$ , но не периферический ганглионарный  $\alpha 3^*$ , мускульные  $\alpha 1$ -содержащие nAChRs или ионные каналы, такие как рецепторы NMDA, AMPA и ГАМКА. Эти соединения увеличивают потенциал и эффективность никотиновых агонистов в  $\alpha 4\beta 2$  никотиновых ацетилхолиновых рецепторах, а также действуют как типичные аллостерические потенциаторы. Кроме того, эти соединения не замещают [ $^3\text{H}$ ] эпибатидин из сайта связывания агониста и поэтому они имеют неконкурентный механизм действия.



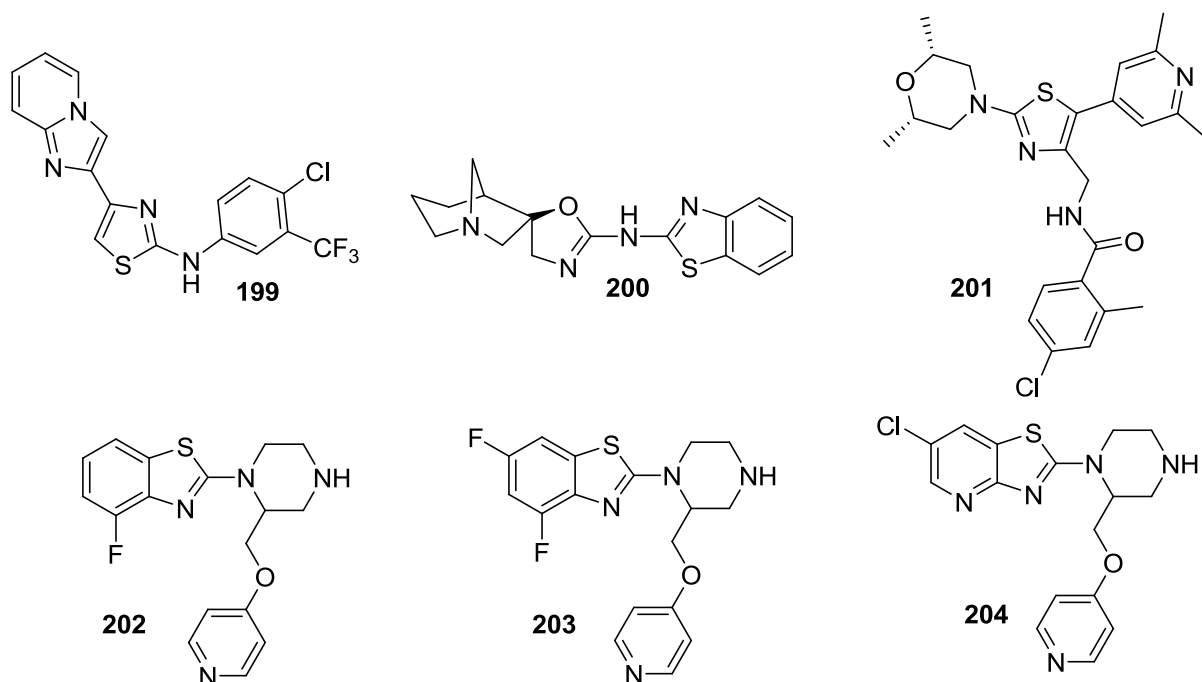


Рисунок 1.11 - Тиазолы в качестве лигандов никотинового ацетилхолинового рецептора

2-[[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]амино]-4-(4-пиридинил)-5-тиазолметанол (JNJ 1930942, соединение **195**) получен исследовательской группой Джонсон & Джонсон в качестве потенциального ПАМ для  $\alpha 7$  nAChR. Фармакологические исследования показывают, что это вещество является селективным ПАМ для  $\alpha 7$  nAChR и в испытаниях с  $\text{Ca}^{2+}$  увеличивает вызванные холином внутриклеточные уровни  $\text{Ca}^{2+}$  с  $\text{EC}_{50}$  1.9  $\mu\text{M}$  в клетках GN4C1, стабильно экспрессирующих  $\alpha 7$  nAChRs. В поклеточной фиксации потенциалов JNJ-1930942 не вызывает тока в клетках GN4C1, экспрессирующих человеческий  $\alpha 7$  nAChRs в отсутствии агонистов. Поэтому данное соединение не проявляет внутренней агонистической активности. В испытаниях по замещению, соединение **195** не замещает или увеличивает связывания [ $^3\text{H}$ ] A-585539 до концентрации в 10  $\mu\text{M}$ , исследуемый сайт связывания от ортостерического «кармана» связывания. В срезах гиппокампа соединение увеличивает синаптическую передачу и способствует LTP-индукции, что свидетельствует, что JNJ-1930942 имеет потенциал для улучшения когнитивных нарушений. Кроме того, **195** обращает естественные нарушения фильтрации сенсорной информации у мышей DBA/2 при дозах 10

мг/кг. Обнаруженное явно даёт понять, что соединение JNJ-1930942 может быть улучшено в качестве сильного PAM $\alpha$ 7 nAChRs для управления когнитивными нарушениями в будущем.

Альбрехт и коллеги сообщают о производных тиазола, связанных с изоксазольным фрагментом, как о сильных потенциаторах  $\alpha$ 4 $\beta$ 2 nAChR [131]. Соединение **196** показывает отличную 63 % эффективность с EC<sub>50</sub> на уровне 0.033  $\mu$ M для  $\alpha$ 4 $\beta$ 2 nAChR. Фармакокинетические исследования *in vivo* показывают, что соединение **196** успешно пересекает BBB и показало 8.5, 0.30 и 0.021  $\mu$ M концентрации в мозге, плазме и CSF, соответственно.

Бретоус и соавторы открыли аналоги PNU-282987 на основе бензотиазола с помощью метода виртуального скрининга лигандов для оценки их эффективности относительно  $\alpha$ 7 nAChR [132]. Производное тиазола **197** показывает отличную активность (IC<sub>50</sub> = 5  $\mu$ M) для человеческого  $\alpha$ 7 nAChR в электрофизиологических испытаниях.

Ряд новых замещенных производных тиазола в качестве модуляторов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов опубликованы Тьюрингом и коллегами в заявке к патенту США. Эти производные показывают от умеренной до отличной активности относительно  $\alpha$ 7 nAChR. Соединения **198** и **199** демонстрируют отличную активность в диапазоне 1.1-1.5 при концентрации в 10  $\mu$ M, при этом активность холина при 100  $\mu$ M принимается за 1.

Серия азабициклических соединений получена и оценена в качестве лигандов  $\alpha$ 7 nAChR. Производное **200**, содержащее тиазол, имеет EC<sub>50</sub> на уровне 88 нМ в испытании на FLIPR с клетками НЕК-293, экспрессирующими  $\alpha$ 7 nAChR. Авторы заявляют, что полученные соединения могут быть использованы для прерывания взаимодействия A $\beta$ (1-42) и  $\alpha$ 7 nAChR, что приводит к улучшению симптомов болезни Альцгеймера, а также, что они могут оказаться полезными при других нейродегенеративных заболеваниях [133].

Аналог морфолинотиазола – **201** – подвергся оценке в качестве РАМ  $\alpha 7$  nAChR. Соединение показывает  $pEC_{50}$  на уровне 7.70 и эффективность 484% [134]. Это вещество проявляет себя в качестве РАМ второго типа, а также протестировано на предмет киназной активности (225 различных киназ) и соединение не проявляет активности.

Кларк и соавторы в статье [135] описывают разработку и получение серии производных бензотиазола в качестве модуляторов  $\alpha 7$  nAChR. Исследования SAR показывают, что 4-фтор замещенные бензотиазолы (соединения **202** и **203**) имеют куда лучшее связывающее сродство, нежели незамещенные аналоги. Предположили, что связь ароматический углерод – фтор может быть задействована при образовании водородных связей с рецептором. Однако, и 6-хлорзамещенный бензотиазол **204** также показывает многообещающую активность ( $IC_{50} = 4$  nM) относительно  $\alpha 7$  nAChR. Соединения **202** и **203** имеют  $IC_{50}$  17 и 19 nM, соответственно. Соединение **202** при концентрации 10  $\mu$ M показывает 53, 20 и 99% ингибирование рецепторов  $\alpha 4\beta 2$ nAChR,  $\alpha 1\beta 1$ nAChR и 5-HT<sub>3</sub>, соответственно. При тех же концентрациях соединение **256** демонстрирует 45, 12 и 91% ингибирование соответствующих рецепторов. В испытаниях hERG 234 и 235 показывает 19 и 36% ингибирование, соответственно, при концентрации в 1  $\mu$ M. Кроме того, соединения **255** и **256** демонстрирует 50% и выше ингибирование для всех изоформ сур, за исключением изоформы 2C9, где ингибирование составляет 28 и 26%, соответственно. Эти исследования показывают, что эти соединения хоть и имеют хорошее сродство с  $\alpha 7$  nAChR, но не демонстрируют отличных профилей по безопасности.

#### 1.2.10.2. Лиганды мускаринового рецептора

За последние несколько десятилетий были определены, клонированы и охарактеризованы пять подтипов мускариновых рецепторов (M1-M5). Все подтипы экспрессируют в головной мозг. Мускариновые рецепторы M1, расположенные в коре головного мозга и гиппокампных областях мозга, участвуют в высших когнитивных процессах, таких как обучение и

запоминание. Рецепторы M2 также в основном расположены в головном мозге и связаны с когнитивными и запоминательными функциями. Рецепторы M3 широко распространены в ЦНС, включая таламус, а рецепторы M4 в основном расположены в полосатом теле, в меньших количествах в коре головного мозга, гиппокампе и среднем мозге. Мускариновые рецепторы M5 экспрессируются на дофаминергических нейронах вентральной области покрышки. Согласно клиническим исследованиям, агонисты рецепторов M1/M4 могут улучшать когнитивные функции у больных болезнью Альцгеймера [136,137]. Ряд тиазольных молекул оказались эффективными лигандами мускариновых рецепторов, что обсуждается далее (Рисунок 1.12).

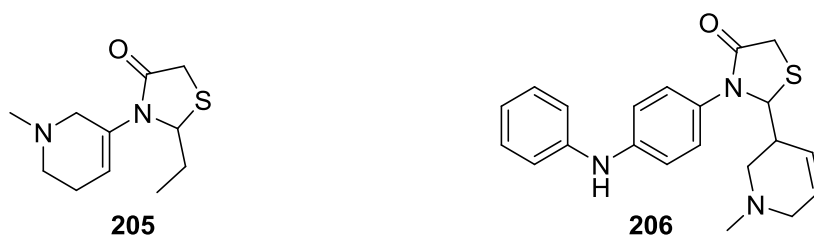


Рисунок 1.12 - Тиазолы в качестве лигандов мускариновых рецепторов

Серия новых ареколинотиазолидинонов получена с использованием биполярного присоединения 3-аминопиридина и алкил/арил карбоксальдегидов в присутствии гамма-железа в качестве катализатора Чандрой и коллегами из-за потенциала веществ в терапии болезни Альцгеймера [138]. Эти соединения проверены *in vitro* исследованием по связыванию мускаринового рецептора и радиологическим исследованием замещения [ $^3\text{H}$ ] бензилата квинцилидина с использованием гомогената коры головного мозга самцов крыс wistar. Исследования SAR показывают, что длина углеродной цепи имеет прямую связь с силой и сродством проверенных соединений. Приращение длины углеродной цепи уменьшает как силу, так и сродство относительно рецепторов M1. Другие важные факторы – ароматические заместители и наличие электронодонорных групп в пара-положении. Такие вещества, а также содержащие электроноакцепторные группы в орто-положении, показывают значительное

сродство и силу относительно рецепторов M1. Самое действенное соединение **205** с  $K_i = 0.148 \text{ nM}$  ( $IC_{50} = 0.812 \text{ }\mu\text{M}$ ), в то время как акролеин имеет  $K_i = 86 \text{ nM}$  ( $IC_{50} = 469 \text{ }\mu\text{M}$ ) относительно M1. Это вещество успешно обращает потери памяти и дефекты обучения, вызванные скополамином у самцов крыс wistar (тесты пассивного избегания и Y - лабиринта).

В продолжении, исследовательская группа Чандры получена серия новых N-алкил/арил замещенных аналогов тиазолидинонареколина из 3-пиридинкарбоксальдегида реакцией с различными аминами в присутствии гамма-железа в качестве катализатора. Эти соединения оценены *in vitro* исследованием связывания мускаринового рецептора с использованием мембранного гомогената головного мозга самцов крыс wistar. Исследования SAR показывают, что природа заместителя у азота тиазолидинонового фрагмента регулирует силу сродства соединения к рецептору M1. Соединение **206** определено как самое сильное со значительным сродством ( $K_i = 19 \text{ nM}$ ,  $IC_{50} = 48 \text{ }\mu\text{M}$ ) к рецептору M1. Также это вещество успешно обращает потери памяти и дефекты обучения, вызванные скополамином у самцов крыс wistar с меньшим общим временем задержки ( $TL1 = 16 \text{ с}$ ) в сравнении с группой обработанной скополамином ( $TL1 = 62 \text{ с}$ ) [139].

#### 1.2.11. Лиганды опиоидных рецепторов

Опиоидные рецепторы принадлежат к G-протеин связанным рецепторам и часто встречаются в ЦНС.  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  и  $\sigma$  являются хорошо изученными категориям опиоидных рецепторов. Рецепторы  $\mu$  в основном расположены в стволе головного мозга и медиальном таламусе и отвечают за супраспинальное обезболивание, седацию, снижение перистальтики ЖКТ, угнетение дыхания и физическую зависимость. Рецепторы  $\delta$  в большом количестве находятся в мозге и их эффекты не столь хорошо изучены. Они могут отвечать за психомиметический и дисфорический эффекты. Рецепторы  $\kappa$  в основном расположены в стволовой части мозга и отвечают за седацию, одышку, дисфорию и угнетение дыхания. Сигма рецепторы играют важную роль в нейропротекции, регулировании движений тела, а также проблемы

связанные с психозом. Различные природные и синтетические алкалоиды, такие как пептиды действуют в качестве агонистов и антагонистов для этих опиоидных рецепторов, а также проявляют ряд фармакологических действий, таких как стимуляция боли, дыхания, стабилизация настроения и другое [140,141].

Тиазолы и их различные аналоги также широко применяются для разработки лигандов опиоидных рецепторов (Рисунок 1.13) для управления сильных болей, седации, одышки, дисфории и угнетения дыхания.

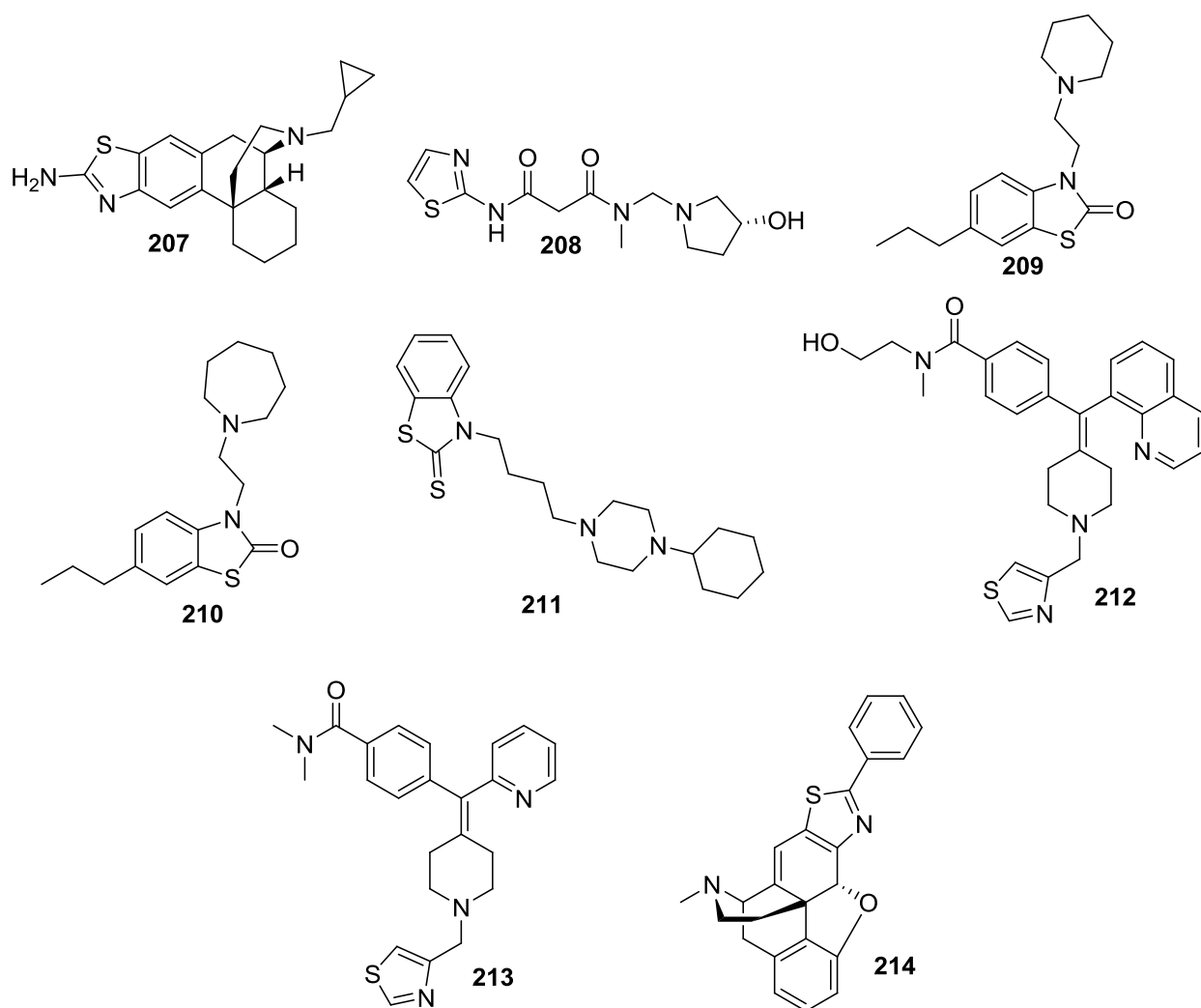


Рисунок 1.13 - Соединения-лиганды опиоидных рецепторов

Серии аминотиазол производных морфинанов, бензоморфанов и морфинов получены Зангом и соавторами [142]. Все эти соединения оценены по их связывающему средству ко всем трём опиоидным рецепторам и связывающее средство тиазолсодержащих соединений было в основном ниже фенольных прекурсоров, но селективность для  $\mu$  и  $\delta$  рецепторов была



улучшена. Соединение **207** показывает высокое сродство с  $K_i = 0.049$  нМ к каппа рецептору, хотя сродство к  $\mu$  и  $\delta$  рецепторам снижено в 2.5 и 15, соответственно, раз в сравнении с предшественником – циклорфаном. Это соединение демонстрирует 30 кратную и 590 кратную селективность относительно  $\mu$  и  $\delta$  рецепторов, соответственно. Функциональные испытания показывают, что соединение **260** ведёт себя как полный агонист рецептора  $\kappa$  и частичный агонист рецептора  $\mu$  и поэтому эффективность соединения выше у  $\kappa$ , нежели у  $\mu$  рецепторов.

Чу и соавторами получены связанные с тиазолом различные малонамиды в качестве новых агонистов рецептора  $\kappa$ . Исследования связывания *in vitro* показывают, что производное **208** демонстрирует отличное сродство к рецептору  $\kappa$  [143]. Вещество также имеет  $K_i$  на уровне 0.53 нМ относительно рецептора  $\kappa$  и 180 и 71 кратную селективность относительно  $\mu$  и  $\delta$  рецепторов, соответственно. В испытании с CYP450 соединение показывает слабое ингибирование изоформы CYP2D6 с IC50 на уровне 700 нМ.

Несколько производных 2(3H)-бензотиазолонов получено, а также оценено сродство к рецепторам  $\sigma_1$  и  $\sigma_2$ , Укармом и соавторами [144]. Большинство производных показывают удовлетворительное сродство к  $\sigma_1$  рецептору. Соединение **209** (3-(1-пиперидиноэтил)-6-пропилбензотиазолин-2-он) оказалось самым сильным лигандом данного рецептора с  $K_i$  на уровне 0.6 нМ, а также вещество имеет 29 кратную селективность над рецептором  $\sigma_2$ . Кроме того, соединение **209** защищает 50% мышей в MES конвульсиях при дозе в 10 мг/кг и не показывает нейротоксичности в тесте со вращающимся стержнем при дозах до 100 мг/кг. Дальнейшая оптимизация структуры лидера – **209** – проведена этими же авторами путём введения различных заместителей в N-3 и C-6 положения каркаса бензотизолона с целью получения сильных лигандов рецептора  $\sigma_1$ . Среди полученных производных, соединение **210** [145] проявляет себя как сильный лиганд с  $K_i = 0.56$  нМ против  $\sigma_1$  рецептора и показывает отличную селективность (свыше 1000

кратную) над  $\sigma_2$  рецептором. Это соединение также проверено на различных схожих рецепторах, включая 5-HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>3</sub>,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , D1, D2, ГАМК<sub>A</sub> рецепторы. Вещество **210** показывает суб-микромольный диапазон сродства только для рецептора  $\alpha_2$  ( $K_i = 205$  nM). Исследования чётко дают понять, что оптимизация привела к более хорошему лиганду рецептора  $\sigma_1$  **210**, в сравнении с родительским лидером **209**, и что данное соединение можно использовать в качестве возможного инструмента для изучения механизма рецептора  $\sigma_1$ .

В другом сообщении [146], Попупаерт сообщает о разработке и получении серии производных пиперазина связанного с тиазолом для оценки их потенциала в качестве предпочтительных лигандов рецептора  $\sigma_2$ . Большинство полученных производных показывает хорошее сродство как к рецептору  $\sigma_1$ , так и к рецептору  $\sigma_2$ . Во всей серии соединение **211** проявляет себя как отличный лиганд преимущественно рецептора  $\sigma_2$ , а также показывает хорошее сродство к рецептору  $\sigma_1$ . Это соединение не показывает значительного сродства к другим проверенным не-сигма рецепторами. Соединение **211** проверено при конвульсиях, вызванных кокаином, где оно успешно их ослабляет, но не было ясно, этот эффект достигался за счёт  $\sigma_2$  или  $\sigma_1$  рецепторов, так как  $\sigma$  избирательный лиганд показывает аналогичный результат.

Дантzman и соавторы в статье [147] сообщают о серии производных пиперидининилметилтиазола в качестве агонистов опиоидного рецептора  $\delta$  и соединения **212**, **213** оказались самыми эффективными и безопасными среди прочих. Соединение **212** показывает  $K_i$  на уровне 0.28 nM против рецептора  $\delta$ , а также демонстрирует 1700 кратную селективность для рецептора  $\mu$ , в то время как соединение **213** имеет  $K_i = 2.7$  nM и 2000 кратную селективность. Оба соединения ведут себя как агонисты рецептора  $\delta$  в функциональных испытаниях и проявляют хорошие значения CL<sub>int</sub> (244: 24  $\mu$ л/мин/мг, 245: 7  $\mu$ л/мин/мг), hERGIC<sub>50</sub> (244: 18  $\mu$ M; 245: 18  $\mu$ M), а также clogP (244: 2.6; 245: 1.6) [185].

Сипосом и соавторами разработана и получена серия производных бензотиазиноморфинана в качестве агонистов опиоидного рецептора  $\mu$  [148]. Исследования по связыванию рецептора показывают, что бензотиазольные аналоги морфина имеют более низкое сродство, в сравнении с другими морфиновыми аналогами. Однако в серии тиазолов соединение **214** показывает хорошее связывающее сродство ( $K_i = 15.9$  nM) против  $\mu$  рецептора. Кроме того, соединение 246 демонстрирует 6.6 и 8.8 кратную селективность относительно рецепторов  $\sigma$  и  $\kappa$ , соответственно.

## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

### 2.1. Синтез Тиаспорина В

Для выявления оптимального пути синтеза Тиаспорина В нами был осуществлен ретросинтетический анализ его молекулы.

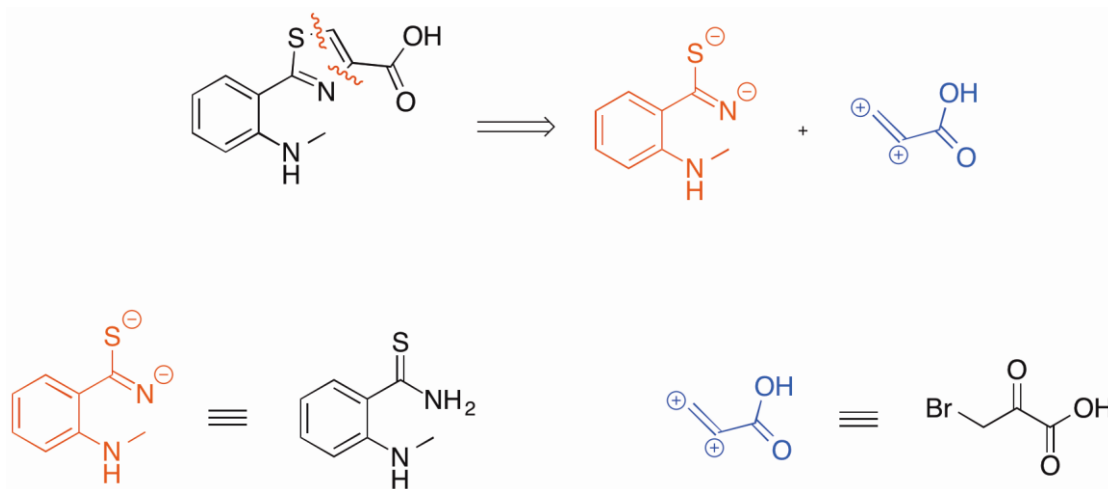


Схема 2.1

Как видно из представленной схемы 2.1 самым очевидным шагом является применение трансформации Ганча, который позволяет изящно расчлнить тиазольный цикл на два простых синтона, синтетическими эквивалентами которых являются *N*-метилированный тиаамид и  $\alpha$ -бромпирувиноградная кислота.

В свою очередь тиаамид можно получить из подходящего аминонитрила посредством реакции тиаамидирования.

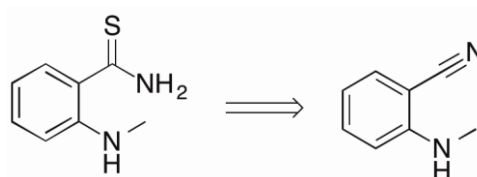


Схема 2.2

Анализ литературы показал, что наиболее эффективным методом получения 2-аминобензонитрилов является метод перегруппировки *O*-ацетилированного оксима изатина [149]. Последний получается в две стадии на основе изатина.

Таким образом, финальная схема ретросинтетического анализа изображена на схеме 2.3

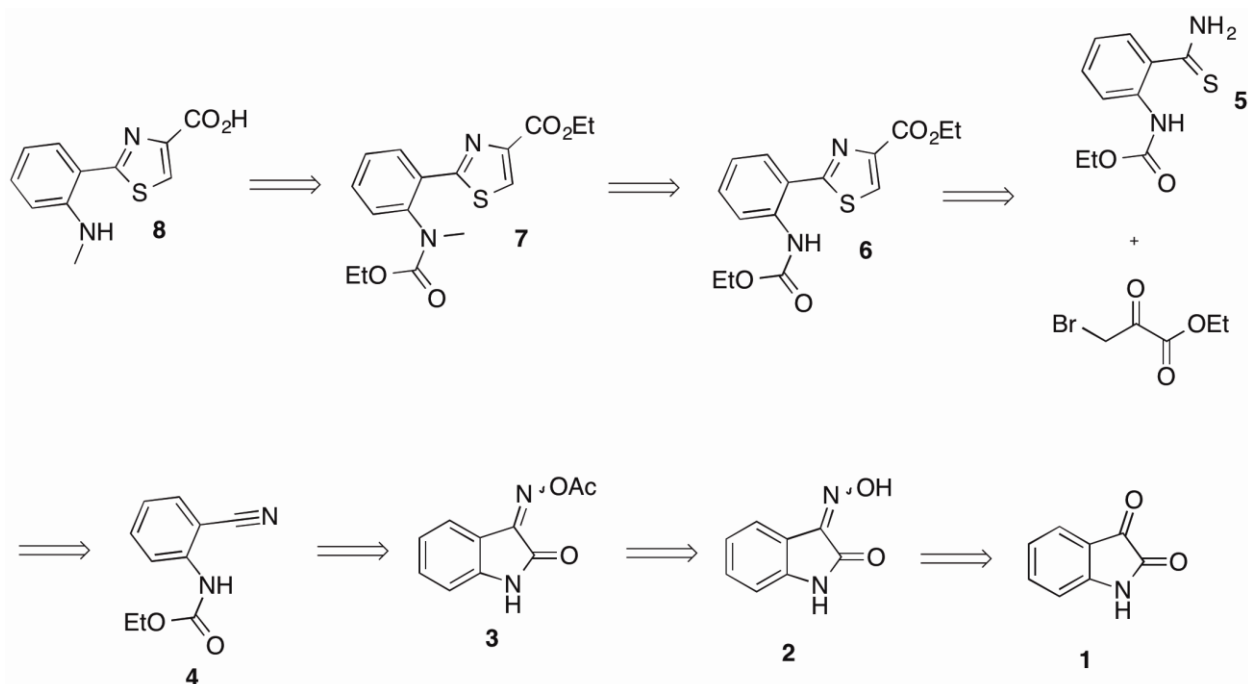


Схема 2.3

Синтетическая схема получения тиаспорина состоит из семи стадий, ключевыми из которых являются стадии получения тиамида **5** и построения тиазольного цикла **6** по Ганчу.

На основании оригинальной работы [149] нами был получен нитрил **4**. Для этого на первой стадии осуществлялось оксимирование изатина **1** под действием гидрохлорида гидроксиламина в воде при кипячении. Далее оксим **2** подвергался ацилированию под действием AcCl в ацетоне в присутствии раствора щелочи (NaOH). Оксим **3** претерпевал экзотермическую перегруппировку в абсолютном этиловом спирте под действием триэтиламина. На выходе получался целевой нитрил **4**, в котором аминогруппа содержит этилкарбаматную защитную группу.

Здесь стоит отметить изящность данного подхода. Наличие карбаматной группы не только важно с позиции защиты аминогруппы на стадии тиамидирования, но и способствовало понижению её основных свойств, что в конечном итоге позволило осуществить селективное алкилирование данной группы в соединении **6**.

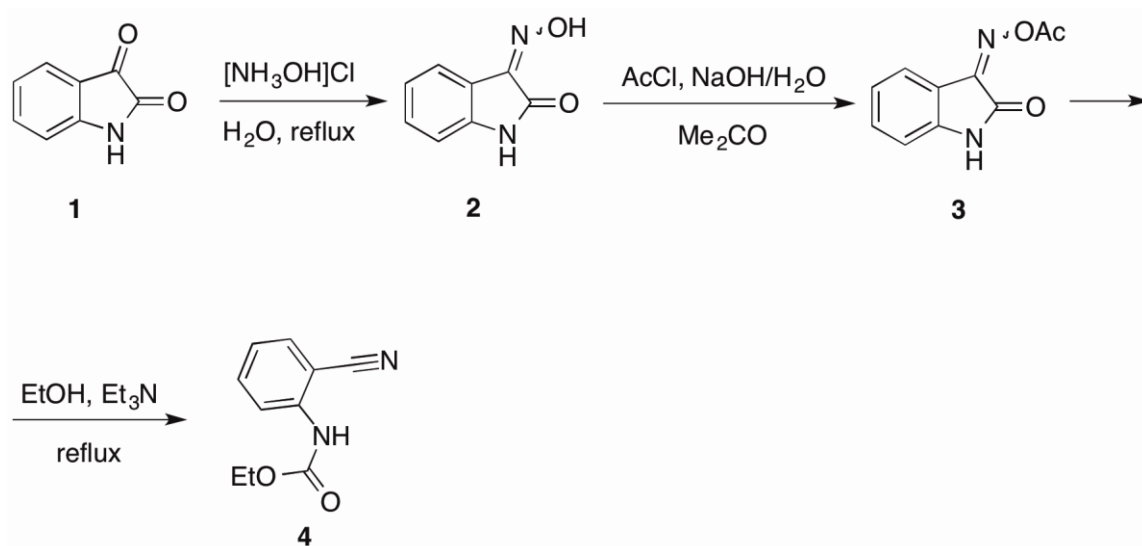


Схема 2.4

Конверсию нитрила **4** в соответствующий тиоамид **5** осуществляли в классических условиях реакции тиоамидирования. Система пиридин – триэтиламин, насыщение сероводородом.

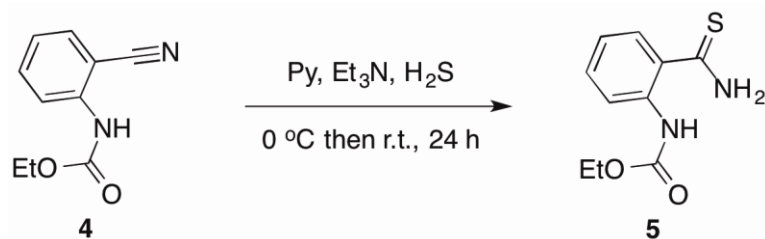


Схема 2.5

Тиазол **6** получали в ходе продолжительного (24 ч) кипячения тиоамида **5** с этиловым эфиром  $\alpha$ -бромпиروиноградной кислоты. Далее полученный тиазол подвергали алкилированию, последовательной обработкой гидридом натрия в ДМФА и 10% мольным избытком MeI.

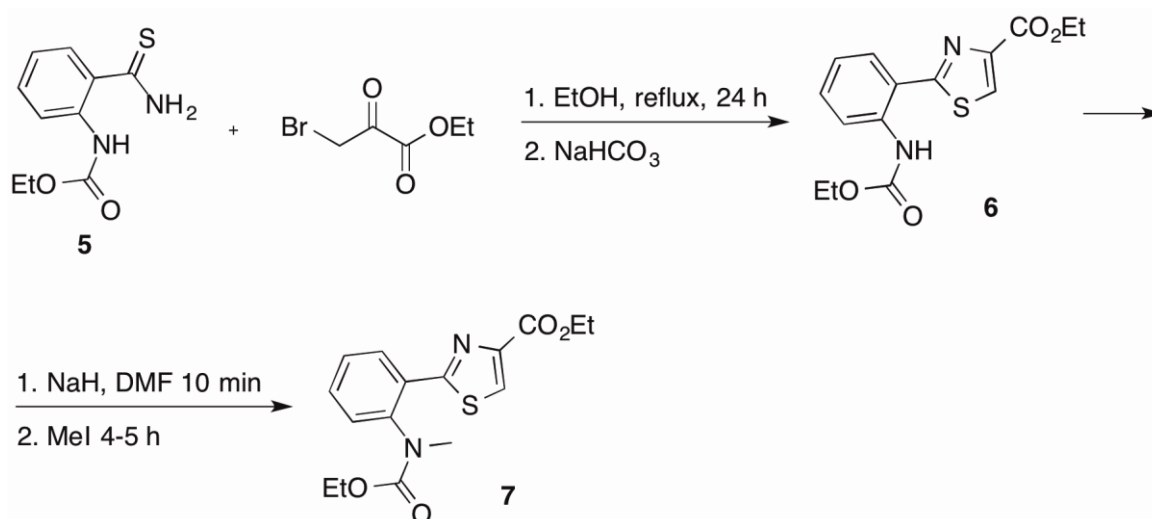


Схема 2.6

Целевой Тиаспорин В был получен при щелочном гидролизе предшественника **7**. Обработка щелочью позволила снять карбаматную защитную группу и перевести сложноэфирную группу в карбоксильную.

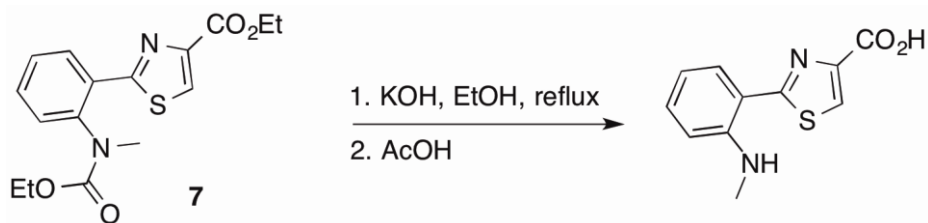


Схема 2.7.

Строение синтезированного предшественника **6** и Тиаспорина В было подтверждено методом ЯМР спектроскопии (Рисунки 2.1, 2.2, 2.3).

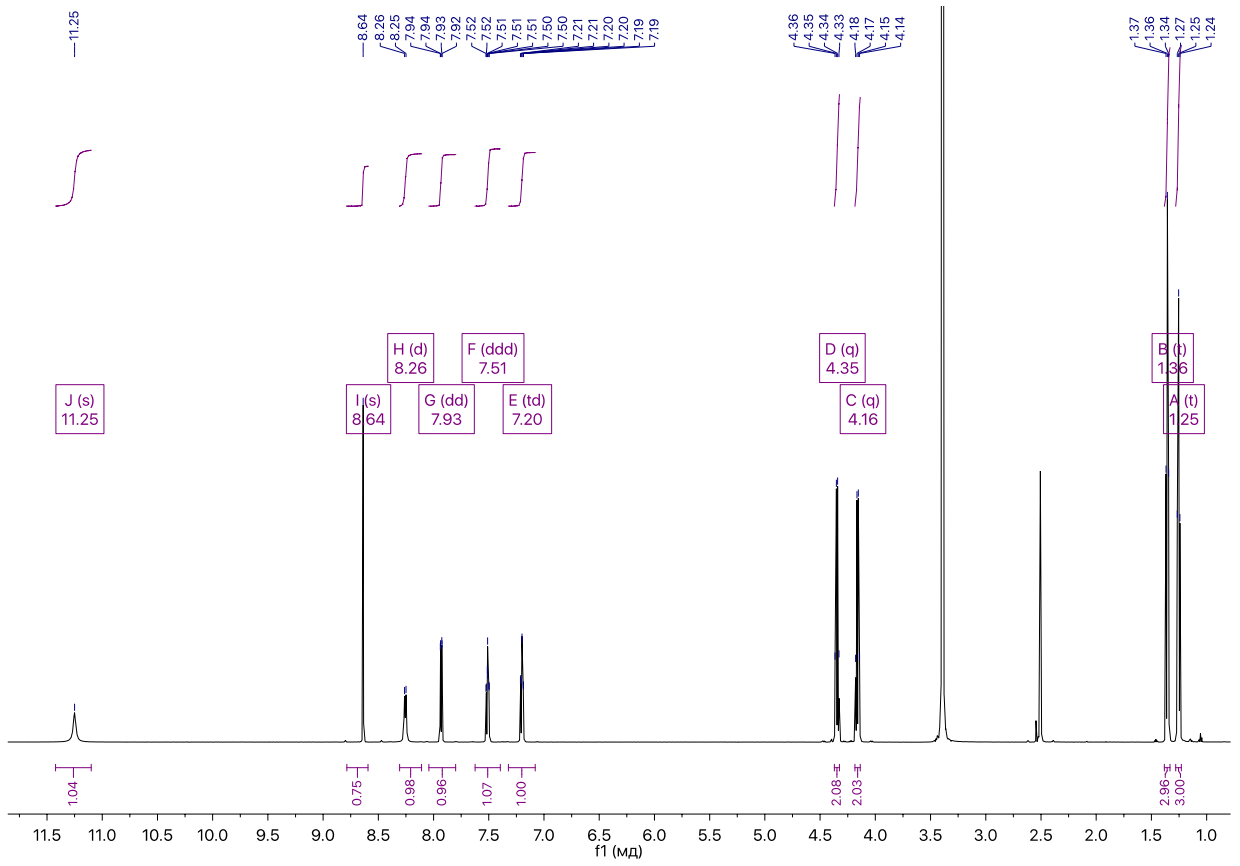


Рисунок 2.1 - ЯМР  $^1\text{H}$  спектр соединения 6.

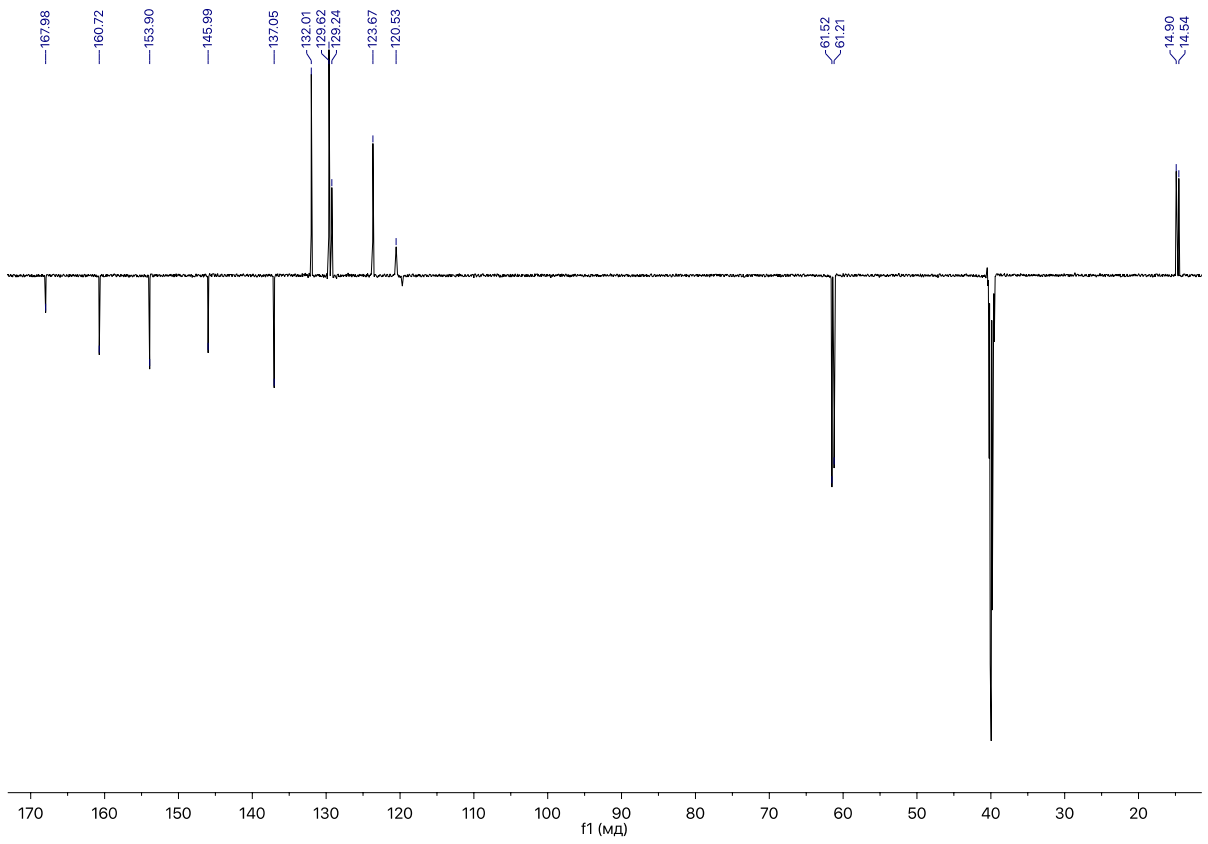


Рисунок 2.2 - ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр соединения 6.



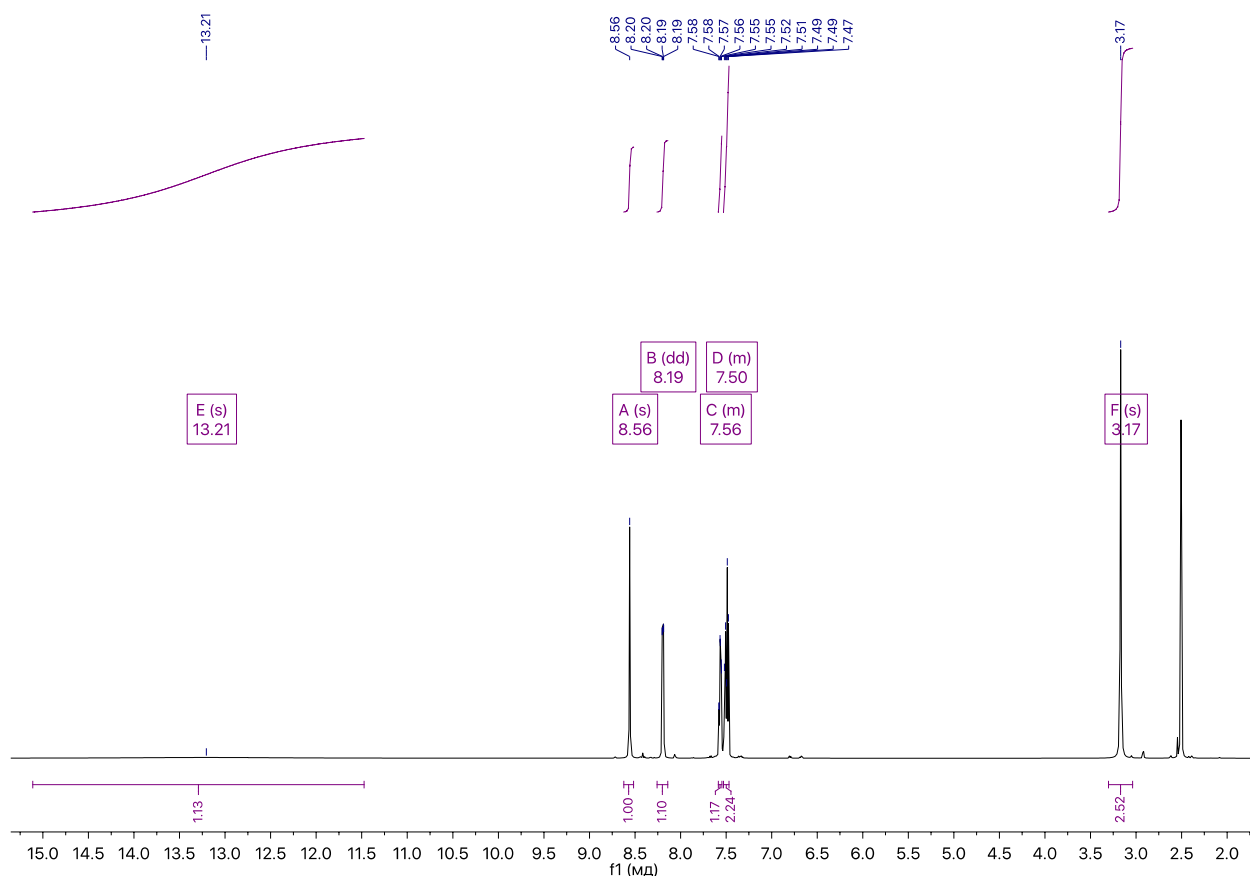
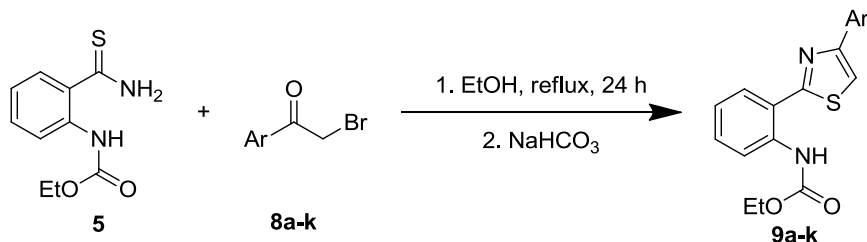


Рисунок 2.3 - ЯМР  $^1\text{H}$  спектр Тиаспорина В.

## 2.2. Синтез производных Тиаспорина В

С целью изыскания более эффективных цитотоксинов нами предпринята попытка функционализации Тиаспорина В. Учитывая тот факт, что ключевой стадией построения тиазольного цикла Тиаспорина В являлась реакция Ганча, мы заменили этилбромпируват на соответствующие производные фенацилбромида **8a-k**, оставив условия циклоконденсации без изменения (24 часовое кипячение в этаноле).



**a:** Ar = Ph; **b:** Ar = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c:** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d:** Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e:** Ar = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**f:** Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **g:** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **h:** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **i:** Ar = 4-i-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**j:** Ar = 3-NO<sub>2</sub>-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **k:** Ar = 3-NO<sub>2</sub>-4-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

Схема 2.8

Это позволило получить серию замещенных 4-арилзамещенных тиазолов **9a-k**, содержащих в качестве скаффолда фрагмент Тиаспорина В, с хорошими выходами (74-15%).

Строение полученных соединений установлено с помощью одно- и двумерной спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  (Рисунки 2.4, 2.5 и 2.6)

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается характерный синглет в области 8.3-8.4 м.д., отвечающий С-Н<sub>5</sub> протону тиазольного цикла и другие характеристические мультиплеты.

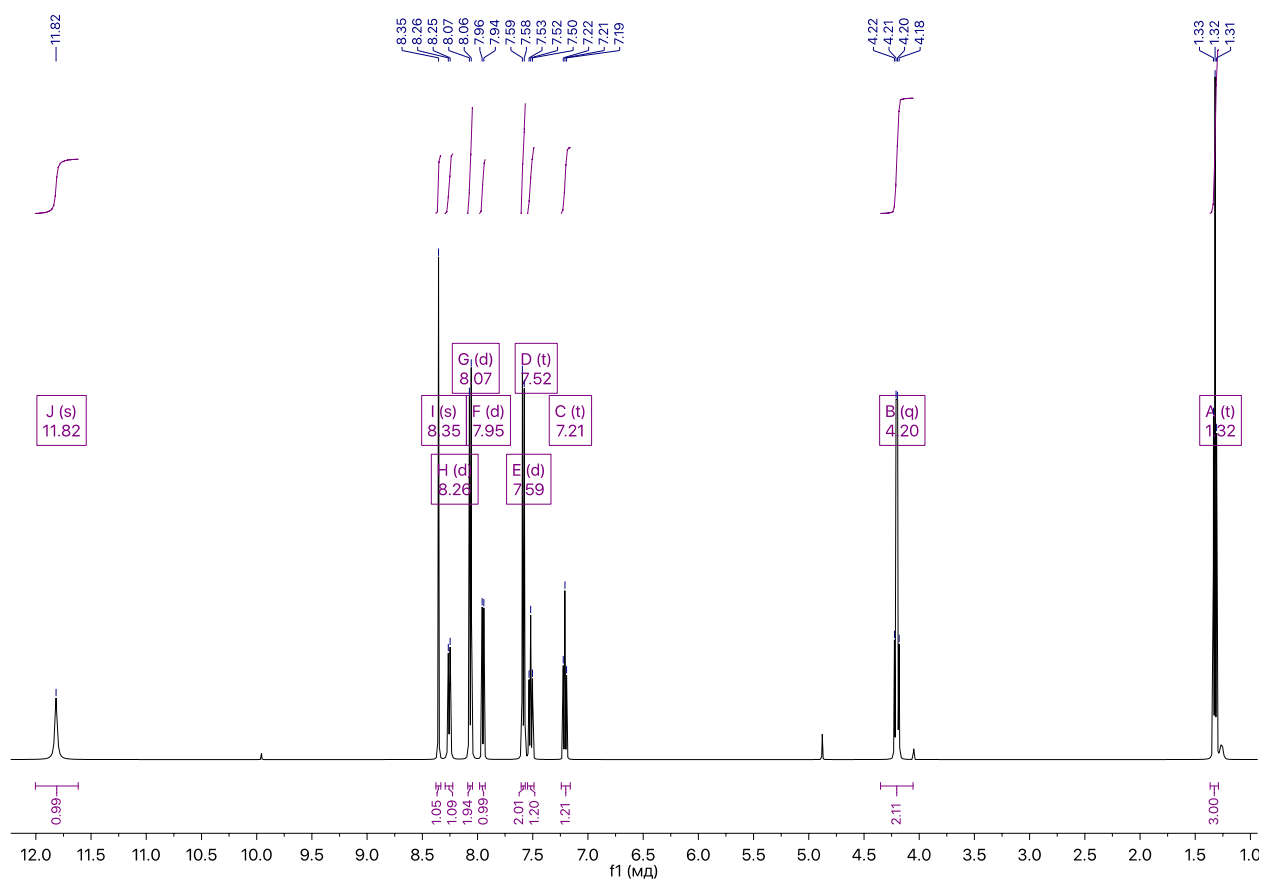


Рисунок 2.4 - ЯМР  $^1\text{H}$  спектр соединения **9g**

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  также наблюдаются слабопольные синглеты в районе 130-160 м.д., соответствующие атомам углерода тиазольного цикла. Область спектра ароматики типична для 1,2- и 1,4-дизамещенных бензолов.

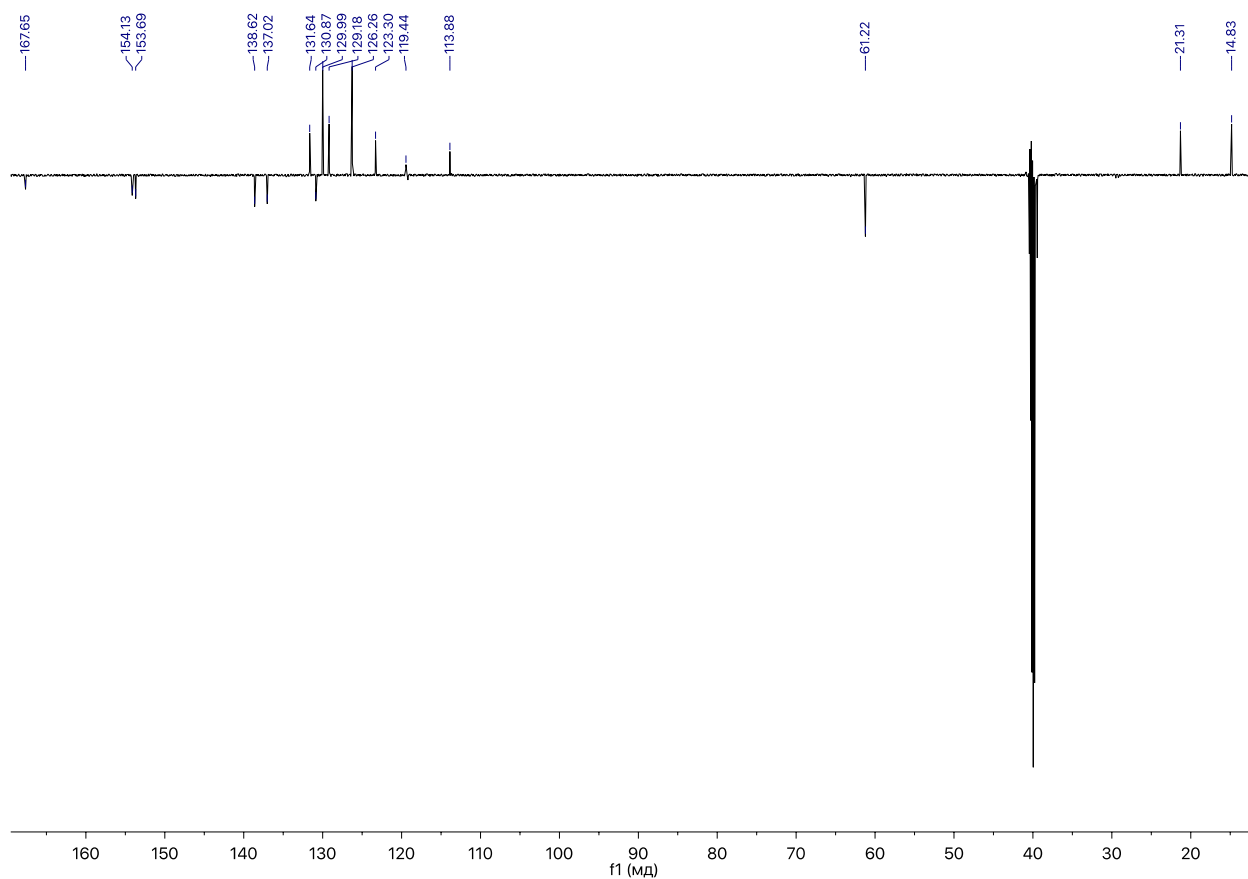


Рисунок 2.5 - ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр соединения **9h**

В случае соединений **9d** и **9k**, содержащих в своем составе атом фтора, строение дополнительно было доказано с применением спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ . В данных спектрах наблюдается один мультиплет в области -110-(-120 м.д).

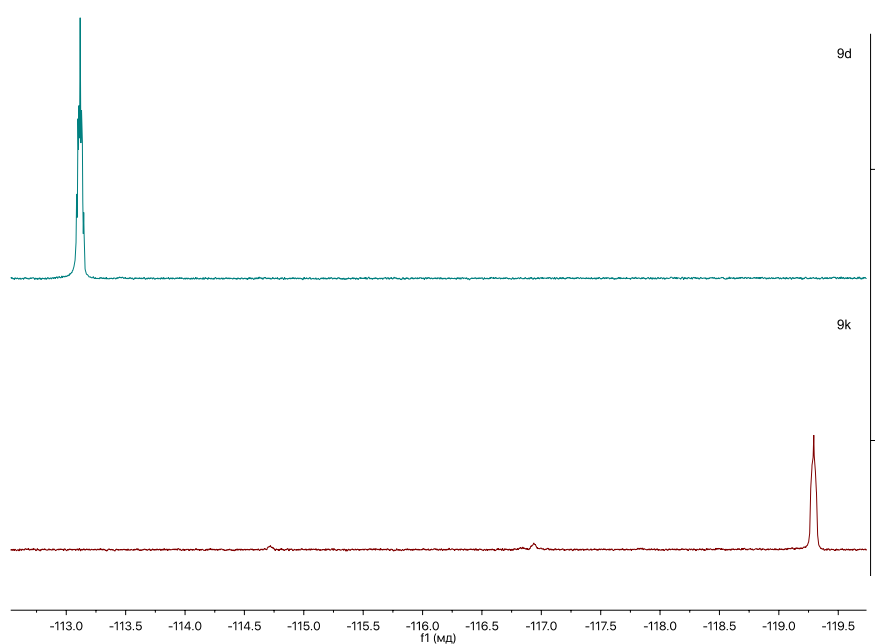


Рисунок 2.6 - ЯМР  $^{19}\text{F}$  спектры соединений **9d** и **9k**

Окончательное соотнесение наблюдаемой спектральной картины со строением полученных соединений удалось сделать на основании двумерной ЯМР спектроскопии. Основные гетероядерные корреляции установленные в ходе HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) и HMBC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) экспериментов приведены на рисунке 2.7.

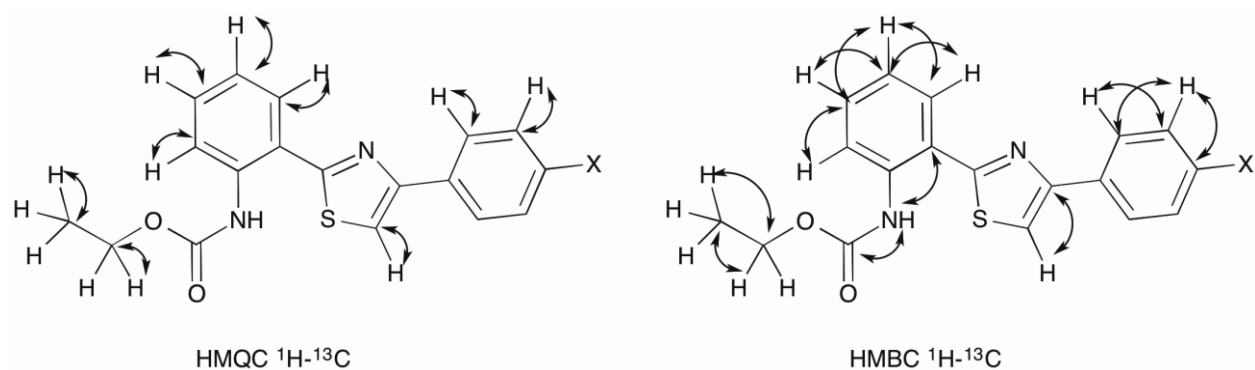


Рисунок 2.7 - Основные гетероядерные корреляции по данным HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) и HMBC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ).

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

#### 3.1. Реагенты и оборудование

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе BrukerAvance (600.22 и 150.93 МГц соответственно) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС. На этом же приборе осуществлены эксперименты НМВС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) и НМРС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ). Определение температуры плавления производилось на нагревательном столике Voetius.

#### 3.2. Очистка и сушка растворителей

##### *Ацетон*

Сушили в течении часа над пентаоксидом фосфора, прибавляя время от времени осушитель, затем перегоняли при атмосферном давлении.  $T_{\text{кип}} = 56.2$  °С.

##### *Этанол*

Осушка этанола (1 л) проводилась при растворении в нем металлического натрия (7 г) в присутствии диэтилового эфира фталевой кислоты (27.5 г), путем кипячения в течении 1 ч с обратным холодильником и последующей перегонкой при атмосферном давлении,  $T_{\text{кип}} = 78.3$  °С.

##### *Диметилформамид*

2 л диметилформамида сушили над 50 г гидроксида калия, затем перегоняли над оксидом кальция.  $T_{\text{кип}} = 153$  °С.

#### 3.3. Синтез исходных соединений

##### 3.3.1. Синтез 2,3-индолдион-3-оксима

Смесь 50.00 г (0.34 моль) изатина и 26.62 г (0.38 моль) гидрохлорида гидроксиламина в 750 мл воды кипятили с обратным холодильником 1.5 часа. После смесь охладил, осадок отфильтровали. Получили 52.17 г (выход 94.6 %) продукта, т. пл. 254-256 °С.

##### 3.3.2. Синтез *O*-ацетата 2,3-индолдион-3-оксима [149]

Растворили 52.17 г (0.322 моль) 2,3-индолдион-3-оксима в 500 мл ацетона, охладил и добавили 33.5 мл (36.14 г, 0.354 моль) уксусного

ангидрида и, продолжая перемешивание при охлаждении (температура не выше - 5°C), по каплям прибавили раствор 15.44 г (0.386 моль) NaOH в 160 мл воды. Смесь перемешивали несколько минут и разбавили водой (500 мл). Осадок отфильтровали. Получили 46.62 г (выход 71 %) продукта, т. пл. 130-131 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (J, Гц): 2.30 (3H, с), 6.78-8.00 (4H, м).

### 3.3.3. Синтез *N*-(2-цианофенил)этилкарбамата [149]

Смесь 46.62 г (0.228 моль) *O*-ацетата 2,3-индолдион-3-оксима, 34.2 мл (24.82 г, 0.246 моль) триэтиламина и 250 мл этанола осторожно нагревали до начала экзотермической реакции и далее кипятили 1.5 часа. Раствор охладили до комнатной температуры, добавили 250 мл воды, осадок отфильтровали. Получили 23.77 г (выход 55%) продукта, т. пл. 107-108 °С.

### 3.3.4. Синтез этил-2-карбамотиоилфенилкарбамата

Через смесь 23.77 г (0.125 моль) *N*-(2-цианофенил)этилкарбамата, 19.3 мл (13.88 г, 0.137 моль) триэтиламина и 150 мл пиридина пропускали сероводород, получаемый реакцией 170 г сульфида фосфора с 500 мл воды. По окончании барботации смесь оставили на сутки, после чего разбавили 1.5 л воды. Осадок отфильтровали, перекристаллизовали из ДМФА. Получили 23.25 г (выход 83%) продукта, т.пл. 194-195 °С. ИК-спектр (KBr), ν, см<sup>-1</sup>: 3300, 1700, 1580, 1450, 1250, 1060, 770. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (J, Гц): 1.23 (3H, т, J = 7.1); 4.12 (2H, кв, J = 7.1); 7.10 (1H, тд, J = 7.6, 1.2); 7.17 (1H, дд, J = 8.2, 1.1); 7.21 (1H, ддд, J = 8.2, 7.1, 1.1); 7.32 (1H, дд, J = 7.7, 1.6); 7.40 (1H, ддд, J = 8.4, 7.5, 1.6); 7.68 (1H, ддд, J = 8.4, 7.2, 1.5); 7.87 (1H, д, J = 8.3); 8.31 (1H, дд, J = 8.1, 1.4); 9.63 (1H, с); 9.75 (1H, с); 10.22 (1H, с); 11.65 (1H, с); 12.80 (1H, с).

### 3.3.5. Синтез α-бромкетонов

#### *Типовая методика синтеза α-бромкетонов*

К раствору 10 ммоль соответствующего ацетофенона в 10 мл этанола, предварительно подогретому до 40 °С, в несколько приемов добавили по каплям 0.5 мл (1.6 г, 10 ммоль) бром. Реакционную смесь после обесцвечивания охладили, вылили на лед, выпавший осадок отфильтровали.

*2-Бром-1-фенилэтан-1-он* [150].

Выход 92%, т. пл. 49-50 °С.

*2-Бром-1-(3-нитрофенил)этан-1-он* [151].

Выход 71.4%, т. пл. 79-81 °С.

*2-Бром-1-(4-метоксифенил)этан-1-он* [152].

Выход 81.1%, т. пл. 70-72 °С.

*2-Бром-1-(4-фторфенил)этан-1-он* .

Выход 89.8%, т. пл. 45-49 °С.

*2-Бром-1-(3-бромфенил)этан-1-он*.

Выход 86.4%, т. пл. 49-51 °С.

*2-Бром-1-(4-бромфенил)этан-1-он* [153].

Выход 71.5%, т. пл. 108-110 °С.

*2-Бром-1-(4-хлорфенил)этан-1-он* [154].

Выход 79.8%, т. пл. 95-99 °С.

*2-Бром-1-(4-толил)этан-1-он* [154].

Выход 64.2%, т. пл. 50-54 °С.

*2-Бром-1-(4-изопропилфенил)этан-1-он* [155].

Выход 94.1%, т. пл. 164-168 °С.

*2-Бром-1-(3-нитро-4-хлорфенил)этан-1-он*.

Выход 68.3%, т. пл. 159-161 °С.

*2-Бром-1-(3-нитро-4-фторфенил)фенилэтан-1-он*.

Выход 86.2%, т. пл. 148-150 °С.

### 3.3.6. Синтез этилового эфира $\alpha$ -бромпировиноградной кислоты

К 22.2 мл (0.2 моль) этилового эфира пировиноградной кислоты добавили 10.3 мл (0.2 моль)  $\text{Br}_2$ , поддерживая температуру не выше 50 °С. Смесь упарили на роторном испарителе. Полученное масло использовали в дальнейшем без дополнительной очистки. Получили 28.09 г (выход 72 %).

3.4. Синтез этилового эфира 2-[2-(метиламино)фенил]тиазол-4-карбоновой кислоты (Тиаспорина В) и его аналогов

3.4.1. Синтез этилового эфира 2-[2-(метиламино)фенил]тиазол-4-карбоновой кислоты (Тиаспорина В)

3.4.1.1. Синтез этилового эфира 2-[2-(этоксикарбониламино)фенил]тиазол-4-карбоновой кислоты

Смесь 2.24 г (10 ммоль) этил-2-карбамотиоилфенилкарбамата и 1.63 мл (23,2 г, 10 ммоль) бромпирувата в 50 мл этанола кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. После этого к горячему раствору добавили насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$ , осадок отфильтровали и высушили. Получили 2 г продукта (выход 57 %), т. пл. 105-107 °С. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3090, 1720, 1600, 1540, 1480, 1340, 1250, 1070. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.25(3H, т,  $J = 7.1$ ); 1.36 (3H, т,  $J = 7.1$ ); 4.16 (2H, кв,  $J = 7.1$ ); 4.35 (2H, кв,  $J = 7.1$ ); 7.20 (1H, тд,  $J = 7.6, 1.2$ ); 7.51 (1H, ддд,  $J = 8.5, 7.3, 1.5$ ); 7.93 (1H, дд,  $J = 7.9, 1.5$ ); 8.26 (1H, д,  $J = 8.4$ ); 8.64 (1H, с), 11.25 (1H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.5; 14.9; 61.2; 61.5; 120.5; 123.7; 129.2; 129.6; 132.0; 137.1; 145.9; 153.9; 160.7, 167.9.

3.4.1.2. Синтез этилового эфира 2-[2-(метиламино)фенил]тиазол-4-карбоновой кислоты

К раствору 0.96 г (3 ммоль) этилового эфира 2-[2-(этоксикарбониламино)фенил]тиазол-4-карбоновой кислоты в 30 мл ДМФА при охлаждении добавили 0.11 г (4.5 ммоль)  $\text{NaN}$ . Через 0.5 часа добавили 0.25 мл (0.57 г, 4 ммоль)  $\text{MeI}$ . Смесь перемешивали 12 часов при комнатной температуре. Далее провели экстрагирование  $\text{EtOAc}$ . Органический слой сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упарили на роторном испарителе. Полученное жёлтое масло разбавили 50 мл  $\text{EtOH}$  и 5 мл 0.5 Н раствора  $\text{KOH}$  и кипятили 2 часа. После этого смесь проэкстрагировали 40 мл  $\text{EtOAc}$ . Органический слой упарили. После этого в реакционной смеси выпали кристаллы, которые были отфильтрованы. Получили продукта 0.19 г (выход 24%), т. пл. 151-153



°С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.17 (3H, с); 7.46-7.54 (2H, м); 7.57 (1H, т,  $J = 7.5$ ); 8.19 (1H, д,  $J = 7.7$ ); 8.56 (1H, с); 13.20 (1H, с).

3.4.2. Синтез ряда замещенных этил-*N*-[2-(4-фенилтиазол-2-ил)фенил]карбаматов

*Типовая методика синтеза*

Раствор 1.12 г (5 ммоль) этил-2-карбамотиоилфенилкарбамата и 5 ммоль соответствующего  $\alpha$ -бромкетона в 50 мл этанола кипятили 24 часа. После этого к горячему раствору добавили насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$ , осадок отфильтровали и осушили. Продукты перекристаллизовали из этанола.

*Этил-*N*-[2-(4-фенилтиазол-2-ил)фенил]карбамат.* Выход 52 %, т. пл. 135-137 °С. ВЭЖХ ( $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} - 8:2$ ): 99.45%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3090, 1720, 1600, 1540, 1480, 1310, 1240, 1070. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.32 (3H, т,  $J = 7.1$ ); 4.19 (2H, кв,  $J = 7.1$ ); 7.18 (1H, т,  $J = 7.3$ ); 7.42 (1H, т,  $J = 7.3$ ); 7.50 (3H, т,  $J = 7.5$ ); 7.91 (1H, д,  $J = 7.8$ ); 8.04 (2H, д,  $J = 7.5$ ); 8.28 (1H, с); 8.29 (1H, с); 12.03 (1H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.8; 61.2; 114.7; 119.5; 123.3; 126.3; 129.1; 129.4; 131.7; 133.5; 137.0; 153.7; 154.0, 167.7.

*Этил-*N*-[2-(4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил)фенил]карбамат.* Выход 74 %, т. пл. 205-206 °С. ВЭЖХ ( $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} - 8:2$ ): 94.23%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3090, 1720, 1600, 1540, 1480, 1350, 1240, 1070. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.31 (3H, т,  $J = 7.1$ ); 4.23 (2H, кв,  $J = 7.1$ ); 7.23 (1H, т,  $J = 8.0$ ); 7.49-7.64 (1H, м); 7.83 (1H, т,  $J = 8.0$ ); 7.99 (1H, д,  $J = 7.9$ ); 8.28 (1H, д,  $J = 7.5$ ); 8.48 (1H, д,  $J = 7.9$ ); 8.61 (1H, с); 8.85 (1H, с); 11.65 (1H, с).

*Этил-*N*-[2-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)фенил]карбамат.* Выход 18.5 %, т. пл. 146-148 °С. ВЭЖХ ( $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} - 8:2$ ): 84.91%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3090, 1720, 1600, 1540, 1480, 1310, 1230, 1070. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.33 (3H, т,  $J = 7.1$ ); 3.83 (3H, с); 4.21 (2H, кв,  $J = 7.1$ ); 7.05 (2H, т,  $J = 8.8$ ); 7.18 (1H, т,  $J = 8.0$ ); 7.50 (1H, т,  $J = 7.8$ ); 7.91 (1H, д,  $J = 6.7$ ); 7.98 (2H, д,  $J = 8.8$ ); 8.11 (1H, с); 8.29 (1H, д,  $J = 8.3$ ); 12.03 (1H, с).

*Этил-N-[2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)фенил]карбамат.* Выход 19.7 %, т. пл. 162-163 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 99.35%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3090, 2980, 1720, 1600, 1540, 1480, 1310, 1230, 1070. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.31 (3H, т, *J* = 7.1); 4.19 (2H, кв, *J* = 7.1); 7.15-7.23 (1H, м); 7.35 (2H, т, *J* = 8.8); 7.45-7.55 (1H, м); 7.92 (1H, д, *J* = 7.8); 8.07 (2H, дд, *J* = 8.7, 5.5); 8.25 (1H, с); 8.26 (1H, с); 11.89 (1H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 14.8; 61.3; 114.6; 116.2; 116.4; 128.4; 129.2; 130.2; 131.7; 136.9; 152.9; 153.7; 161.8, 163.5, 167.8. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м.д.: -113.1.

*Этил-N-[2-(4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил)фенил]карбамат.* Выход 19.7 %, т. пл. 145-149 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 98.32%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3090, 2980, 1720, 1600, 1540, 1480, 1310, 1220, 1070. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.33 (3H, т, *J* = 7.1); 4.22 (2H, кв, *J* = 7.1); 7.19 (1H, т, *J* = 7.6); 7.47 (1H, т, *J* = 7.9); 7.51 (1H, т, *J* = 7.8); 7.62 (1H, д, *J* = 8.8); 7.93 (1H, д, *J* = 7.8); 8.04 (1H, д, *J* = 7.8); 8.23 (1H, с); 8.29 (1H, д, *J* = 8.3); 8.41 (1H, с); 11.80 (1H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 15.0; 61.3; 116.2; 119.6; 122.9; 125.2; 128.8; 129.3; 131.5; 131.7; 131.8; 133.7; 137.0; 152.3; 153.6, 168.0.

*Этил-N-[2-(4-(4-бромфенил)тиазол-2-ил)фенил]карбамат.* Выход 44.3%, т. пл. 196-198 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 99.59%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3110, 2980, 1720, 1600, 1540, 1480, 1310, 1240, 1070. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.32 (3H, т, *J* = 7.1); 4.20 (2H, кв, *J* = 7.1); 7.21 (1H, т, *J* = 7.7); 7.52 (1H, т, *J* = 8.5); 7.72 (2H, д, *J* = 8.6); 7.95 (1H, д, *J* = 8.9); 8.00 (2H, д, *J* = 8.5); 8.25 (1H, д, *J* = 8.4); 8.36 (1H, с); 11.80 (1H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 14.8; 61.3; 115.7; 122.2; 123.5; 128.3; 129.3; 131.8; 132.4; 132.8; 136.9; 152.8; 153.7, 167.9.

*Этил-N-[2-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)фенил]карбамат.* Выход 33.1%, т.пл. 192-194 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 98.85%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3110, 2980, 1720, 1600, 1540, 1480, 1310, 1240, 1070. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.32 (3H, т, *J* = 7.1); 4.20 (2H, кв, *J* = 7.1); 7.21 (1H, т, *J* = 7.7); 7.52 (1H, д, *J* = 7.7); 7.59 (2H, д, *J* = 8.6); 7.95 (1H, д, *J* = 7.9, 1.4); 8.07 (2H, д, *J*

= 8.3); 8.26 (1H, д,  $J = 8.3$ ); 8.35 (1H, с); 11.82 (1H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.8; 61.3; 115.6; 119.9; 123.5; 129.3; 129.5; 131.8; 132.5; 133.6; 136.9; 152.8; 153.7; 167.9.

*Этил-N-[2-(4-толилтиазол-2-ил)фенил]карбамат.* Выход 20 %, т. пл. 148-150 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 99.36%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3090, 1720, 1600, 1540, 1480, 1310, 1240, 1070. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.33 (3H, т,  $J = 7.1$ ); 2.37 (3H, с); 4.21 (2H, кв,  $J = 7.1$ ); 7.19 (1H, т,  $J = 7.6$ ); 7.32 (2H, д,  $J = 8.1$ ); 7.51 (1H, т,  $J = 7.8$ ); 7.88-7.98 (3H, м); 8.21 (1H, с); 8.30 (1H, д,  $J = 8.3$ ); 12.05 (1H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.8; 21.3; 61.2; 113.9; 119.4; 123.3; 126.3; 129.2; 129.9; 130.9; 131.6; 137.0; 138.6; 153.7; 154.1; 167.6.

*Этил-N-[2-(4-(4-изопропилфенил)тиазол-2-ил)фенил]карбамат.* Выход 51 %, т. пл. 106-108 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 98.75%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3090, 2980, 1720, 1600, 1540, 1480, 1310, 1240, 1070. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.25 (6H, д,  $J = 6.9$ ); 1.33 (3H, т,  $J = 7.1$ ); 2.96 (1H, гепт,  $J = 7.2$ ); 4.21 (2H, кв,  $J = 7.1$ ); 7.19 (1H, т,  $J = 7.6$ ); 7.37 (2H, д,  $J = 8.2$ ); 7.50 (1H, т,  $J = 7.8$ ); 7.92 (1H, д,  $J = 7.8$ ); 7.96 (2H, д,  $J = 8.1$ ); 8.20 (1H, с); 8.29 (1H, д,  $J = 8.3$ ); 12.02 (1H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.8; 24.2; 33.7; 61.2; 113.9; 119.5; 123.3; 126.4; 127.3; 129.2; 131.3; 131.6; 137.0; 149.5; 153.7; 154.2; 167.6.

*Этил-N-[2-(4-(3-нитро-4-хлорфенил)тиазол-2-ил)фенил]карбамат.* Выход 48 %, т. пл. 206-208 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 92.45%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3090, 1720, 1600, 1540, 1490, 1310, 1230, 1070. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.28 (3H, т,  $J = 7.1$ ); 4.19 (2H, кв,  $J = 7.1$ ); 7.21 (1H, т,  $J = 8.0$ ); 7.52 (1H, т,  $J = 8.5$ ); 7.93 (1H, д,  $J = 8.5$ ); 7.96 (1H, д,  $J = 6.7$ ); 8.23 (1H, д,  $J = 8.3$ ); 8.31 (1H, дд,  $J = 8.5, 2.1$ ); 8.56 (1H, с); 8.61 (1H, д,  $J = 2.1$ ); 11.50 (1H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.8; 61.3; 118.0; 122.7; 123.7; 124.9; 129.4; 131.0; 131.9; 132.8; 133.9; 136.9; 148.6; 150.7; 153.7; 168.3.

*Этил-N-[2-(4-(3-нитро-4-фторфенил)тиазол-2-ил)фенил]карбамат.* Выход 15 %, т. пл. 188-190 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 78.55%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3090, 2980, 1720, 1600, 1540, 1480, 1310, 1230, 1070. Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.29 (3H, т,  $J = 7.1$ ); 4.20 (2H, кв,  $J = 7.1$ ); 7.20 (1H, т,  $J = 7.5$ ); 7.46-7.55 (1H, м); 7.76 (1H, дд,  $J = 10.8, 8.9$ ); 7.94 (1H, д,  $J = 7.4$ ); 8.24 (1H, д,  $J = 8.3$ ); 8.41 (1H, дд,  $J = 5.4, 3.0$ ); 8.52 (1H, с); 8.70 (1H, дд,  $J = 7.0, 2.0$ ); 11.56 (1H, с). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м.д.: -119.3.

## Заключение

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

- Предложен оригинальный семистадийный полный синтез Тиаспорина В на основе изатина с суммарным выходом 33%;
- Получена серия ранее неизвестных 2,4-диарилзамещенных тиазолов, содержащих в качестве базового скаффолда фрагмент Тиаспорина В;
- Получена серия соединений в граммовых количествах для дальнейшей функционализации, с целью поиска более эффективных противораковых веществ.

## Литература

1. Zaleska B. Synthesis and properties of unique mesoionic 1,3-thiazolium-4-olates / B. Zaleska, D. Ciez, H. Falk // *Monatsh. Chem.* – 127 (1996). – С. 1251-1257
2. A convenient procedure for the solution phase preparation of 2-aminothiazole combinatorial libraries / N. Bailey [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 6 (1996). – С. 1409-1414.
3. Kearney P. C. Solid-Phase Synthesis of 2-Aminothiazoles / P. C. Kearney, M. Fernandez, J. A. Flygare // *J. Org. Chem.* – 63 (1998). - С. 196-200.
4. Solid support synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles and aminothiazoles / S. El Kazzouli [и др.] // *Tetrahedron Lett.* - 43 (2002). – С. 3193-3196.
5. Varma R. S. Solid state synthesis of 2-aryloxybenzo[b]furans, 1,3-thiazoles and 3-aryl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazoles from  $\alpha$ -tosyloxyketones using microwave irradiation / R. S. Varma, D. Kumar, P. J. Liesen // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* - 1998. – С. 4093-4096
6. Chameleon catches in combinatorial chemistry: Tebbe olefination of polymer supported esters and the synthesis of amines, cyclohexanones, enones, methyl ketones and thiazoles / C. P. Ball [и др.] // *Chem. Commun.* – 1998. – С. 2019-2020.
7. Synthesis of 2-imino-4-thiazolines, 2-imino-4-alkoxythiazolidines, thiazoles and 4-imidazolin-2-ones from  $\alpha$ -halomethyl ketimines / N. de Kimpe [и др.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 33 (1996). – С. 1179-1181.
8. Popkova V. Y. One-Step Reactions to the Synthesis of Fluorine-Containing 1,3-Tiazoles, Thiazines and Heterodienes // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 120 (1997). – С. 383-384.
9. Chemistry and Biology of Diazonamide A: Second Total Synthesis and Biological Investigations / K. C. Nicolaou [и др.] // *J. Am. Chem. Soc.* - 126 (2004). – С. 12897-12906.

10. Kazmaier U. A straightforward approach towards thiazoles and endothiopeptides via Ugi reaction / U. Kazmaier, S. Ackermann // *Org. Biomol. Chem.* – 3 (2005). – C. 3184-3187.
11. You S. L. A Biomimetic Synthesis of Thiazolines Using Hexaphenyloxodiphosphonium Trifluoromethanesulfonate / S. L. You, H. Razavi, J. W. Kelly // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 42 (2003). – C. 83-85.
12. Prager R. H. The chemistry of 5-oxodihydroisoxazoles. Part 19.1 The synthesis and photolysis of N-thioacylisoxazol-5(2H)-ones / R. H. Prager, M. R. Taylor, C. M. Williams // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. - 1* (1997). – C. 2673-2678.
13. Sachdeva S. Adenosine and its receptors as therapeutic targets: an overview / S. Sachdeva, M. Gupta // *Saudi Pharm. J.* - 21 (2013). – C. 245-253.
14. Jacobson K.A. Adenosine receptors as therapeutic targets / K.A. Jacobson Z.G. Gao // *Nat. Rev. Drug Discov.* - 5 (2006). – C. 247-264.
15. Functional selectivity of adenosine A1 receptor ligands / E.W. van Tilburg [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 11 (2001). – C. 2017-2021.
16. A one-pot synthesis of functionalized ethyl 1,3-thiazole-5-carboxylates from thioamides or thioureas and 2-chloro-1,3-dicarbonyl compounds in an ionic liquid / J.E. vanM. Koezen [и др.] // *J. Med. Chem.* - 44 (2001). – C. 749-751.
17. 2-Amino-5-benzoyl-4-phenylthiazoles: Development of potent and selective adenosine A1 receptor antagonists / A.B. Scheiff [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 18 (2010). – C. 2195-2199.
18. Synthesis and biological evaluation of 2-aminothiazoles and their amide derivatives on human adenosine receptors. Lack of effect of 2-aminothiazoles as allosteric enhancers / A. Goblyo [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 13 (2005). – C. 2079-2081.
19. 6-aryl-8H-indeno[1,2-d]thiazol-2-ylamines: A1 adenosine receptor agonist allosteric enhancers having improved potency / M.D. Chordia [и др.] // *J. Med. Chem.* - 48 (2005). – C. 5131-5139.

20. Structure Activity Relationships of Thiazole and Thiadiazole Derivatives as Potent and Selective Human Adenosine A3 Receptor Antagonists / K.Y. Jung [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 12 (2004). – С. 613-617.

21. Synthesis and biological activities of 4-phenyl-5-pyridyl-1,3-thiazole derivatives as selective adenosine A3 antagonists / S. Miwatashi [и др.] // *Chem. Pharm. Bull.* - 56 (2008). – С. 1126-1137.

22. 2-Amino-N-pyrimidin-4-ylacetamides as A2A Receptor Antagonists: 1. Structure–Activity Relationships and Optimization of Heterocyclic Substituents / D.H. Slee [и др.] // *J. Med. Chem.* - 51 (2008). – С. 1719-1729.

23. Hit-to-lead optimization of a series of carboxamides of ethyl 2-amino-4-phenylthiazole-5-carboxylates as novel adenosine A2A receptor antagonists / A.G. Sams [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 20 (2010). – С. 5241-5244.

24. Discovery of Phosphoric Acid Mono-{2-[(E/Z)-4-(3,3-dimethylbutyrylamino) -3,5-difluoro-benzoylimino]-thiazol-3-ylmethyl} Ester (Lu AA47070): A Phosphonooxymethylene Prodrug of a Potent and Selective hA2A Receptor Antagonist / A.G. Sams [и др.] // *J. Med. Chem.* - 54 (2011). – С. 751-764.

25. New insight into adenosine receptors selectivity derived from a novel series of [5-substituted-4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl] benzamides and furamides / G.S. Inamdar [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* - 63 (2013). – С. 924-927.

26. Novel 8-(furan-2-yl)-3-substituted thiazolo [5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c] pyrimidine-2(3H)-thione derivatives as potential adenosine A1A receptor antagonists / C.B. Mishra [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 18 (2010). – С. 2491-2494.

27. In silico study of naphtha [1, 2-d] thiazol-2-amine with adenosine A 2A receptor and its role in antagonism of haloperidol-induced motor impairments in mice / S.K. Barodia [и др.] // *Neurosci. Lett.* - 488 (2011). – С. 1-5.

28. DESIGN AND SYNTHESIS OF (4E)-4-(4-SUBSTITUTEDBENZYLIDENEAMINO)-3-SUBSTITUTED-2,3-DIHYDRO-2-THIOXOTHIAZOLE-5-CARBONITRILE AS NOVEL A2A RECEPTOR



ANTAGONISTS / N. Kumari [и др.] // *Neurosci. Lett.* - 558 (2014). – С. 203-206.

29. Novel 8-(furan-2-yl)-3-substituted thiazolo [5,4-e][1,2,4] triazolo[1,5-c] pyrimidine-2(3H)-thione derivatives as potential adenosine A(2A) receptor antagonists / P.M. Luthra [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 20 (2010). – С. 1214-1218.

30. 2-(2-Hydrazinyl)thiazole derivatives: design, synthesis and in vitro antimycobacterial studies / C.B. Mishra [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 21 (2013). – С. 6077-6079.

31. P.M. Luthra, C.B. Mishra, US 2012/0264937A1.

32. P.M. Luthra, C.B. Mishra, Indian patent Appl. 2376/DEL/2009.

33. P.M. Luthra, C.B. Mishra, Indian patent Appl. 1240/DEL/2010.

34. P.M. Luthra, C.B. Mishra, Indian patent Appl. 18/DEL/2013.

35. A. Alanine, A. Flohr, A.K. Miller, R.D. Norcross, K. Riemer, US20060003986A1 (2006).

36. A. Flohr, J.L. Moreau, P. Poli, US 20050261289 (2005).

37. A. Flohr, C. Riemer, WO 2006/008040.

38. The discovery of (R)-2-(sec-butylamino)-N-(2-methyl-5-(methylcarbamoyl)phenyl) thiazole-5-carboxamide (BMS-640994)—A potent and efficacious p38 $\alpha$  MAP kinase inhibitor / X. Zhang [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 18 (2008). – С. 1778-1786.

39. Benzothiazole based inhibitors of p38 $\alpha$  MAP kinase / A.G. Cole [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 19 (2009). – С. 378-379.

40. Review. Dopamine receptors and brain function / M. Jaber [и др.] // *Neuropharmacol.* - 35 (1996). – С. 1503- 1519.

41. Dopamine receptors: from structure to function / C. Missale [и др.] // *Physiol. Rev.* - 78 (1998). - С. 189-196.

42. Recent Progress in the Development of Dopamine / N. Ye [и др.] // *Chem. Rev.* - 113 (2013). – С. 123-178.

43. Bennett J.P. Pramipexole-a new dopamine agonist for treatment of Parkinson's disease / J.P. Bennett, M.F. Piercey // *J. Neurol. Sci.* - 163 (1999). – С. 25-31.
44. Design, Synthesis and Evaluation of Potent and Selective Ligands for the Dopamine 3 (D3) Receptor with a Novel in vivo Behavioral Profile / J. Chen [и др.] // *J. Med. Chem.* - 51 (2008). - С. 5905-5908.
45. CJ-1639: A Potent and Highly Selective Dopamine D3 Receptor Full Agonist / J. Chen [и др.] // *ACS Med. Chem. Lett.* - 2 (2011). – С. 620–625.
46. Bioisosteric heterocyclic versions of 7-{{2-(4-phenyl-piperazin-1-yl) ethyl} propylamino}-5, 6, 7, 8-tetrahydronaphthalen-2-ol: identification of highly potent and selective agonists for dopamine D3 receptor with potent in vivo activity / S. Biswas [и др.] // *J. Med. Chem.* - 51 (2008). – С. 3005-3019.
47. Thiazole derivatives as new dopamine ligands / K.Y. Avenell [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 9 (1999). – С. 1715-1718.
48. Interaction of novel hybrid compounds with the D3 dopamine receptor / M. Johnson [и др.] // *J. Med. Chem.* - 55 (2012). – С. 5826-5828.
49. Development of (S)-N 6-(2-(4-(Isoquinolin-1-yl) piperazin-1-yl) ethyl)-N 6-propyl-4, 5, 6, 7-tetrahydrobenzo [d]-thiazole-2, 6-diamine and Its Analogue as a D3 Receptor Preferring Agonist: Potent in Vivo Activity in Parkinson's Disease Animal Models / B. Ghosh [и др.] // *J. Med. Chem.* - 53 (2010). – С. 1023-1037.
50. Synthesis and evaluation of 3-aryl piperidine analogs as potent and efficacious dopamine D4 receptor agonists / X. Wang [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 13 (2005). – С. 4667-4671.
51. Synthesis and pharmacological investigation of novel 2-aminothiazole-privileged aporphines / Z. Liu [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 16 (2008). – С. 6675-6679.
52. Synthesis and SAR of aminothiazole fused benzazepines as selective dopamine D2 partial agonists / R.A. Urbanek [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 23 (2013). – С. 543-558.

53. Identification of a new selective dopamine D4 receptor ligand / D. Sampson [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* -22 (2014). – С. 3105-3109.
54. In vitro and in vivo characterization of the dopamine D4 receptor, serotonin 5-HT(2A) receptor and alpha-1 adrenoceptor antagonist (R)-(+)-2-amino-4-(4-fluorophenyl)-5-[1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]pyrrolidin-3-yl]thiazole (NRA0045) / S. Okuyama [и др.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 282 (1997). – С. 56-71.
55. Forstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Forstermann, W.C. Sessa // *Eur. Heart. J.* - 33 (2012). – С. 829-836.
56. Ligand of nNOS in clinical treatment / E.P. Garvey [и др.] // *J. Biol. Chem.* - 269 (1994). – С. 2666-2672.
57. Structure–Activity Relationships of 2-Aminothiazole Derivatives as Inducible Nitric Oxide Synthase Inhibitor / S. Ueda [и др.] // *Chem. Pharm. Bull.* - 52 (2004). – С. 634-639.
58. 2- Aminothiazoles and clinical treatment / G.R. Lawton [и др.] // *J. Org. Chem.* - 5 (2009). – С. 1-12.
59. Synthesis of N-benzyl- and N-phenyl-2-amino-4,5-dihydrothiazoles and thioureas and evaluation as modulators of the isoforms of nitric oxide synthase / C.L.M. Goodyer [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 11 (2003). – С. 4189-4194.
60. Novel 2-aminobenzothiazoles as selective neuronal nitric oxide synthase inhibitors / J. Patman [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 17 (2007). – С. 2540-2547.
61. Current neuroimaging techniques in Alzheimer's disease and applications in animal models / L. Zhang [и др.] // *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* - 2 (2012). – С. 386-389.
62. Wollen K.A. Alzheimer's disease: The pros and cons of pharmaceutical, nutritional, botanical, and stimulatory therapies, with a discussion of treatment strategies from the perspective of patients and practitioners // *Altern. Med. Rev.* - 15 (2010). – С. 223-234.

63. Radioiodinated Styrylbenzenes and Thioflavins as Probes for Amyloid Aggregates / Z.P. Zhuang [и др.] // *J. Med. Chem.* - 44 (2001). – С. 1905-1914.
- 64 Clubbed thiazoles by MAOS: A novel approach to cyclin-dependent kinase 5/p25 inhibitors as a potential treatment for Alzheimer's disease / M.R. Shiradkar [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 15 (2007). – С. 2601-2604.
65. New Antitumor Imidazo[2,1-b]thiazole Guanylhydrazones and Analogues / A. Andreani [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* - 43 (2008). – С. 657-658.
66. Synthesis and evaluation of novel benzothiazole derivatives based on the bithiophene structure as potential radiotracers for  $\beta$ -amyloid plaques in Alzheimer's disease / M.C. Cui [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 18 (2010). – С. 2777-2781.
67. Substituted 2-aminothiazoles are exceptional inhibitors of neuronal degeneration in tau-driven models of Alzheimer's disease / I. Lagoja [и др.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* - 43 (2011). – С. 386-392.
68. NADP<sup>+</sup>-competitive inhibitors of glucose-6-phosphate dehydrogenase / Y.S. Lee [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 22 (2012). - С. 7555-7559.
69. Synthesis and evaluation of novel benzothiazole derivatives based on the bithiophene structure as potential radiotracers for  $\beta$ -amyloid plaques in Alzheimer's disease / L. Huang [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 20 (2012). – С. 3038-3046.
70. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin) / D. Hoyer [и др.]// *Pharmacol. Rev.* - 46 (1994). – С. 157-162.
71. Anand B. 5-Hydroxytryptamine Receptor Subtypes and their Modulators with Therapeutic Potentials / B. Anand, S.M. Pithadia, J. Jain // *Clin. Med. Res.* - 1 (2009). – С. 72-78.
72. Thiazoles and thiopyridines: novel series of high affinity h5HT 7 ligands / G.C. Thomson [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 14 (2004). – С. 677-689.

73. Discovery of N1-(6-Chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)tryptamine as a Potent, Selective, and Orally Active 5-HT<sub>6</sub> Receptor Agonist / D.C. Cole [и др.] // *J. Med. Chem.* - 50 (2007). – С. 5535-5541.

74. Benzothiazoles as probes for the 5HT<sub>1A</sub> receptor and the serotonin transporter (SERT): A search for new dual-acting agents as potential antidepressants / X.Y. Zhu [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* - 53 (2012). – С. 124-127.

75. Thiazole as a carbonyl bioisostere. A novel class of highly potent and selective 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists / T. Rosen [и др.] // *J. Med. Chem.* - 33 (1990). – С. 2715-2721.

76. New thiazole derivatives as potent and selective 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT<sub>3</sub>) receptor agonists for the treatment of constipation / N. Imanishi [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 11 (2003). – С. 1493-1501.

77. Synthesis of 2-Piperazinylbenzothiazole and 2-Piperazinylbenzoxazole Derivatives with 5-HT<sub>3</sub> Antagonist and 5-HT<sub>4</sub> Agonist Properties / A. Monge [и др.] // *J. Med. Chem.* - 37 (1994). – С. 1320-1328.

78. Synthesis of New Arylpiperazinylalkylthiobenzimidazole, Benzothiazole, or Benzoxazole Derivatives as Potent and Selective 5-HT<sub>1A</sub> Serotonin Receptor Ligands / M.A. Siracusa [и др.] // *J. Med. Chem.* - 51 (2008). – С. 4529-4533.

79. Antiarrhythmic, serotonin antagonist and antianxiety activities of novel substituted thiophene derivatives synthesized from 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-N-phenylbenzo[b]thiophene-3-carboxamide / A.E. Galil [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* - 45 (2010). – С. 5935-5942.

80. Hayat F. Synthesis and Inhibition Effects on 5-HT<sub>6</sub> Receptor of Benzothiazole Derivatives / F. Hayat, E. Yoo, H. Rhim // *Korean. Chem. Soc.* - 34 (2013). – С. 495-497.

81. Synthesis and evaluation of new 2-piperazinylbenzothiazoles with high 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>3</sub> affinities / O. Diouf [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* - 30 (1995). – С. 715-721.

82. J.M. Prio, A.T. Jover, US 2011/0092540 A1.

83. K. Liu, A.J. Robichaud, H.M. Elokda, US 7,501,421 B2 (2011).
84. Therapeutic Potential of Metabotropic Glutamate Receptor Modulators / N. Hovelso [и др.] // *Curr. Neuropharmacol.* - 10 (2012). – С. 12-18.
85. Schaeffer E. Glutamate and Neurodegenerative Disease // *Top. Med. Chem.* - 6 (2010). – С. 91-96.
86. 3-[(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]- pyridine: A Potent and Highly Selective Metabotropic Glutamate Subtype 5 Receptor Antagonist with Anxiolytic Activity / N.D.P. Cosford [и др.] // *J. Med. Chem.* - 46 (2003). – С. 204-209.
87. Synthesis and Structure–Activity Relationships of 3-[(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]pyridine Analogues as Potent, Noncompetitive Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 5 Antagonists; Search for Cocaine Medications / Y. Iso [и др.] // *J. Med. Chem.* - 49 (2006). – С. 1080-1085.
88. Structure–Activity Relationships Comparing N-(6-Methylpyridin-yl)-Substituted Aryl Amides to 2-Methyl-6-(substituted-arylethynyl)pyridines or 2-Methyl-4-(substituted-arylethynyl)thiazoles as Novel Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 5 Antagonists / S.S. Kulkarni [и др.] // *J. Med. Chem.* - 52 (2009). – С. 3563-3567.
89. Synthesis and Characterization of Two PET Radioligands for the Metabotropic Glutamate 1 (mGlu1) Receptor / A. Satoh [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 19 (2009). – С. 5464-5471.
90. B. Buettelmann, S.M. Ceccarelli, G.J.S. Kolczewski, R.H.P. Porter, E. Vieira, US 7,678,815 B2 (2010).
91. Heteroaryl Analogues of AMPA. Synthesis and Quantitative Structure–Activity Relationships / B.B. Andersen [и др.] // *J. Med. Chem.* - 40 (1997). – С. 2831-2841.
92. Synthesis and in vitro pharmacology at AMPA and kainate preferring glutamate receptors of 4-heteroarylmethylidene glutamate analogues / J. Valgeirsson [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 11 (2003). – С. 4341-4345.

93. Neuroprotective effects of the selective type 1 metabotropic glutamate receptor antagonist YM-202074 in rat stroke models / A. Kohara [и др.] // *Brain Res.* - 1191 (2008). – С. 168-174.
94. (3-Cyano-5-fluorophenyl)biaryl Negative Allosteric Modulators of mGlu5: Discovery of a New Tool Compound with Activity in the OSS Mouse Model of Addiction / C.W. Lindsley [и др.] // *ACS Chem. Neurosci.* - 17 (2011). – С. 471-478.
95. Hong S.P. Tricyclic thiazolopyrazole derivatives as metabotropic glutamate receptor 4 positive allosteric modulators / S.P. Hong K.G. Liu, G. Ma, M. Sabio, M.A. Uberti, M.D. Bacolod, Z.Z. Peterson, A. Zou, J. Robichaud, D. Doller // *J. Med. Chem.* - 54 (2011). – С. 5070-5074.
96. D.S. Reddy Development and Validation of a LC/MS/MS Method for the Determination of Duloxetine in Human Plasma and Its Application to Pharmacokinetic Study // *Front. Cell. Neurosci.* - 7 (2013). – С. 1-13.
97. Synthesis and anticonvulsant activity of some 2-(N-substituted glycyllamino)-4-methyl thiazoles / M. Bachir [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* - 25 (1990). – С. 71-78.
98. Synthesis and anticonvulsant activity of some 1,2,3,3a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]benzothiazol-1-ones and pyrrolo[2,1-b]thiazole analogues / G. Trapani [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* -29 (1994). – С. 197-204.
99. Syntheses and anticonvulsant activity of N4-substituted triazolylthiazoles / M. Bineshmarvasti [и др.] // *DARU.* - 11 (2003). – P. 74-85.
100. Anticonvulsant activities of 7-phenyl-5H-thiazolo [5,4-e] [1,2,3,4] tetrazolo [5,1-c] pyrrolo [1,2-a] [1,4] diazepine and 7-phenyl-5H-thiazolo [5,4-e] [1,3,4] triazolo [5,1-c] pyrrolo [1,2-a] [1,4] diazepines / M. Shekarchi [и др.] // *Iran. J. Pharm. Res.* - 1 (2005). – С. 33-37.
101. Synthesis of Some Azoles Incorporating a Sulfonamide Moiety as Anticonvulsant Agents / A.A. Farag [и др.]// *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* - 345 (2012). – С. 703-706.

102. Synthesis of some novel N4-(naphtha[1,2-d]thiazol-2-yl)semicarbazides as potential anticonvulsants / F. Azam [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* - 44 (2009). – С. 203-214.
103. Synthesis of benzothiazole semicarbazones as novel anticonvulsants—The role of hydrophobic domain / N. Siddiqui [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 17 (2007). – С. 4178-4182.
104. Synthesis and anticonvulsant activity of sulfonamide derivatives-hydrophobic domain / N. Siddiqui [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 17 (2007). – С. 255-263.
105. Siddiqui N. Synthesis of some new coumarin incorporated thiazolyl semicarbazones as anticonvulsants / N. Siddiqui, M.F. Arshad, S.A. Khan // *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* - 66 (2009). – С. 161-167.
106. Siddiqui N. Triazole incorporated thiazoles as a new class of anticonvulsants: Design, synthesis and in vivo screening / N. Siddiqui, W. Ahsan // *Eur. J. Med. Chem.* - 45 (2010). – С. 1536-1543.
107. Siddiqui N. Synthesis, anticonvulsant and toxicity screening of thiazolyl-thiadiazole derivatives / N. Siddiqui, W. Ahsan // *Med. Chem. Res.* - 20 (2011). – С. 261-272.
108. Synthesis of benzothiazole derivatives having acetamido and carbothioamido pharmacophore as anticonvulsant agents / M. Amir [и др.] // *Med. Chem. Res.* - 21 (2012). – С. 2661-2665.
109. Pertwee R.G. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview // *Int. J. Obes.* - 30 (2006). - С. 13-45.
110. Mackie K. CANNABINOID RECEPTORS AS THERAPEUTIC TARGETS // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* - 46 (2006). – С. 101-147.
111. S. Saito, H. Ohta, T. Ishizaka, M. Yoshinaga, M. Tatsuzuki, Y. Yokobori, Y. Tomishima, A. Morita, Y. Toda, K. Tokugawa, A. Kaku, T. Murakami, H. Yoshimura, S. Sekine, T. Yoshimizu, WO06/051704 (2006).



112. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview / G.N. Lee [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 20 (2010). – С. 5130-5152.
113. Discovery of S-444823, a potent CB1/CB2 dual agonist as an antipruritic agent / M. Odan [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 22 (2012). – С. 2898-2913.
114. Aryl 1,4-diazepane compounds as potent and selective CB2 agonists: Optimization of drug-like properties and target independent parameters / R. Zindell [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 21 (2011). – С. 4276-4283.
115. M. J. Dart, W.A. Carroll, A.S. Florjancic, J.M. Frost, M.E. Gallagher, T. Li, D.W. Nelson, M.V. Patel, S. Peddi, A. Perez-Medrano, K.B. Ryther, K.R. Tietje, T. Kolasa, WO 2007140385 (2007).
116. P.F. Cirillo, D. Thomson, D. Riether, A. Berry, L. Wu, E.R. Hickey, WO2008064054 (2008).
117. J.H.M. Lange, C.G. Kruse, H.H.V. Stuivenberg, L.A.J.M. Sliedregt, US 2005/0065189 A1.
118. Sulfonamide derivatives as new potent and selective CB2cannabinoid receptor agonists / H. Ohta [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 17 (2007). – С. 5133-5142.
119. N-Alkylidenearylcaboxamides as new potent and selective CB2 cannabinoid receptor agonists with good oral bioavailability / H. Ohta [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 17 (2007). – С. 6299-6314.
120. Imine derivatives as new potent and selective CB2 cannabinoid receptor agonists with an analgesic action / H. Ohta [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 16 (2008). – С. 1111-1124.
121. Identification of a Novel, Selective GABAA  $\alpha 5$  Receptor Inverse Agonist Which Enhances Cognition / M.S. Chambers [и др.] // *J. Med. Chem.* - 46 (2003). – С. 2227-2237.

122. Tricyclic pyridones as functionally selective human GABA $\alpha$ 2/3receptor-ion channel ligands / J. Crawforth [и др.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 14 (2004). – С. 1679-1687.
123. 3,4-Dihydronaphthalen-1(2H)-ones: novel ligands for the benzodiazepine site of  $\alpha$ 5-containing GABA receptors / H.J. Szekeres [и др.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 14 (2004). – С. 2871-2878.
124. 3-Heteroaryl-2-pyridones: Benzodiazepine site ligands with functional delectivity for alpha 2/alpha 3- subtypes of human GABA(A) receptor-ion channels / I. Collins [и др.] // J. Med. Chem. - 45 (2002). – С. 1887-1895.
125. J. L. Falco, A. Palomer, A. Guglietta, US 2008/0200473 A1(2008).
126. Mammalian Nicotinic Acetylcholine Receptors: From Structure to Function / E.X. Albuquerque [и др.] // Physiol. Rev. -98 (2009). – С. 73-120.
127. Brain Neuronal Nicotinic Receptors as New Targets for Drug Discovery / C. Gotti [и др.] // Curr. Pharm. Des. - 12 (2006). – С. 407-421.
128. Enhancing effects of nicotine and impairing effects of scopolamine on distinct aspects of performance in computerized attention and working memory tasks in marmoset monkeys / S. Spinelli [и др.] // Neuropharmacology. - 51 (2006). – С. 238-242.
129. Identification and pharmacological profile of a new class of selective nicotinic acetylcholine receptor potentiators / L.M. Broad [и др.]// J. Pharmacol. Exp. Ther. - 318 (2006). – С. 1108-1131.
130. Characterization of 2-[[4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-4-(4-pyridinyl)-5-thiazolemethanol (JNJ-1930942), a Novel Positive Allosteric Modulator of the  $\alpha$ 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor / T. Dinklo [и др.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 336 (2011). – С. 560-574.
131. Characterization of 2-[[4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-4-(4-pyridinyl)-5-thiazolemethanol (JNJ-1930942), a Novel Positive Allosteric Modulator of the  $\alpha$ 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor / B.K. Albrecht [и др.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 18 (2008). – С. 5209-5234.

132. Synthesis and Nicotinic Receptor Activity of Chemical Space Analogues of N-(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-4-chlorobenzamide (PNU-282,987) and 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxylic Acid 4-Bromophenyl Ester (SSR180711) / L. Brethous [и др.] // *J. Med. Chem.* - 55 (2012). - P. 4605-4633.
133. Bristol-Myers Squibb Company, USA, WO 2011/056573.
134. Janssen Pharmaceutica, WO2011/064288.
135. Discovery of Novel 2-((Pyridin-3-yloxy)methyl)piperazines as  $\alpha 7$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Modulators for the Treatment of Inflammatory Disorders / R.B. Clark [и др.] // *J. Med. Chem.* - 57 (2014). – С. 3966-3981.
136. Hulme E.C. Muscarinic Receptor Subtypes / E.C. Hulme, N.J. Birdsall, N.J. Buckley // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* - 30 (1990). – С. 633-673.
137. Caulfield M.P. International union of pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors // *Pharmacol. Rev.* 50. - (1998). – С. 279-293.
138. Effect of novel arecoline thiazolidinones as muscarinic receptor 1 agonist in Alzheimer's dementia models / J.N.N.S. Chandra [и др.] // *Neurochem. Int.* - 52 (2008). – С. 376-391.
139. Synthesis and pharmacological evaluation of novel N-alkyl/aryl substituted thiazolidinone arecoline analogues as muscarinic receptor 1 agonist in Alzheimer's dementia models / C.T. Sadashiva [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* -44 (2009). – С. 4848-4853.
140. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors / B.N. Dhawan [и др.] // *Pharmacol. Rev.* - 48 (1996). – С. 567-573.
141. Opioid special issue- 11 / A.M. Trescot [и др.] // *Opioid pharmacology.* - (2008). – С. 133-139.
142. 2-Aminothiazole-Derived Opioids. Bioisosteric Replacement of Phenols / A. Zhang [и др.] // *J. Med. Chem.* - 47 (2004). – С. 1886-1894.
143. Novel malonamide derivatives as potent  $\kappa$  opioid receptor agonists / G.H. Chu [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 17 (2007). – С. 1951-1964.

144. 2(3H)-benzoxazolone and 2(3H)-benzothiazolone derivatives: Novel, potent and selective  $\sigma_1$  receptor ligands / H. Ucar [и др.] // Eur. P. Pharmacol. - 355 (1997). - С. 267-281.
145. Conversion of a Highly Selective Sigma-1 Receptor–Ligand to Sigma-2 Receptor Preferring Ligands with Anticocaine Activity / C. Mesangeau [и др.] // J. Med. Chem. - 51 (2008). – С. 1482-1497.
146. Novel 2(3H)-Benzothiazolones as Highly Potent and Selective Sigma-1 Receptor Ligands / S. Yous [и др.] // Med. Chem. Res. - 14 (2005). – С. 158-172.
147. 4-Piperidin-4-ylidenemethyl-benzamides as  $\delta$ -opioid receptor agonists for CNS indications: Identifying clinical candidates / C.L. Dantzman [и др.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 22 (2012). – С. 1174-1186.
148. Synthesis and Characterization of Thiazolo- and Thiazinomorphinans and Their Intermediate Products as Novel Opioid-Active Derivatives / A. Sipos [и др.] // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. - 345 (2012). – С. 852-874.
149. Расщепление *O*-ацилатов 3-оксимов изатина в присутствии спиртов / А.П. Станкявичюс [и др.] // Химия Гетероциклических Соединений. – 437 (2003). – С. 1729-1730.
150. Практикум по органической химии / В.И. Тернин [и др.] ; под ред. академика РАН Н.С. Зефирова. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 568 с.: ил.
151. Garg H. G. 3-Nitro-substituted phenacyl bromides / H. G. Garg, Prem Pal Singh // J. Chem. Soc. – 1969. - С. 607.
152. Zhang J. 2-Bromo-1-(4-methoxyphenyl)ethanone / J. Zhang, L. Zhuang and G. Wang. // Acta Crystallographica – E65 (2009). – С. 2245.
153. Langley W. D. *p*-Bromophenacylbromide // Organic Syntheses. - 1 (1941). – С. 127.
154. Mohan R. B. Substrate directed regioselective monobromination of alkylketones using N-bromosuccinimide catalysed by active aluminium oxide:  $\alpha$ -Bromination versus ring bromination / R.B. Mohan, G.T. Reddy, N.C.G. Reddy. // ISRN Organic Chemistry. - 2014. – С. 1–11.

155. Synthesis and biological evaluation of some novel keto sulfones derivatives as antidiabetic agents / S. Trivedi [и др.] // International Journal of Pharmaceutical Research. – 3 (2011). - С. 95–100.