

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 037040

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2021.01.29

(21) Номер заявки  
201891691

(22) Дата подачи заявки  
2017.02.21

(51) Int. Cl. C07C 311/00 (2006.01)  
C07D 239/26 (2006.01)  
C07C 317/14 (2006.01)  
C07C 317/26 (2006.01)  
C07D 209/04 (2006.01)

(54) АСИММЕТРИЧНЫЕ БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА ГРЕЛИНА

(31) 62/311,573

(32) 2016.03.22

(33) US

(43) 2019.04.30

(86) PCT/EP2017/053937

(87) WO 2017/162390 2017.09.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ХЕЛСИНН ХЕЛСКЕА СА (СН)

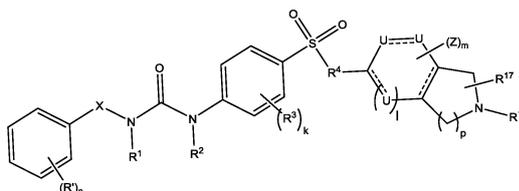
(72) Изобретатель:  
Джулиано Клаудио (ИТ), Дена Антуан (СН), Пьетра Клаудио (ИТ)

(74) Представитель:  
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В.,  
Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (РУ)

(56) PASTERNAK A. ET AL.: "Discovery and optimization of novel 4-[(aminocarbonyl)amino]-N-[4-(2-aminoethyl)phenyl]benzenesulfonamide ghrelin receptor antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 19, no. 21, 1 November 2009 (2009-11-01), pages 6237-6240, XP026673818, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2009.08.076 [retrieved on 2009-08-26] Scheme 1; page 6237-page 6239; figure 1; tables; compounds

DANIEL W. KUNG ET AL.: "Identification of spirocyclic piperidine-azetidine inverse agonists of the ghrelin receptor", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 22, no. 13, 8 May 2012 (2012-05-08), pages 4281-4287, XP028490993, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2012.05.024 [retrieved on 2012-05-17] page 4282; compound 5

(57) Изобретение относится к новым асимметричным бензолсульфонилмочевинам формулы IV и к их фармацевтически приемлемым солям, структура которых и содержащиеся в них заместители подробно описаны далее в описании. Эти соединения являются активными по отношению к рецепторам грелина, в частности они обладают активностью обратных агонистов и поэтому являются полезными для предупреждения и/или лечения заболеваний, патофизиология которых опосредована рецептором грелина, особенно таких как ожирение, диабет и злоупотребление веществами.



IV

B1

037040

037040 B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым асимметричным мочевинам, их применению в медицине для лечения патологических состояний, модулируемых рецептором грелина.

#### Уровень техники

Рецептор стимулятора секреции гормона роста (GHS-R) регулирует ряд физиологических процессов, включая выделение гормона роста (GH), метаболизм и аппетит. Грелин, циркулирующий гормон, продуцирующийся главным образом эндокринными клетками в желудке, является его эндогенным лигандом. Грелин представляет собой пептид, состоящий из 28 аминокислот, содержащий ацильную боковую цепь, необходимую для его биологической активности (Kojima et al., *Nature*, 402, 656-660, 1999). Показано, что грелин стимулирует выделение гормона роста (GH) и увеличивает потребление пищи при его введении центрально и периферийно (Wren et al., *Endocrinology*, 141, 4325-4328, 2000).

Содержание эндогенного грелина у людей увеличивается при голодании и уменьшается при повторном приеме пищи (Cummings et al., *Diabetes*, 50, 1714-1719, 2001). Показано, что грелин также участвует в длительном поддержании энергетического баланса и регулировании аппетита. Длительное введение грелина грызунам приводит к гиперфагии и увеличению массы тела, что не зависит от секреции гормона роста (Tschop et al., *Nature*, 407, 908-913, 2000). Концентрация грелина в кровотоке уменьшается при хроническом переедании и увеличивается при хроническом неблагоприятном энергетическом балансе, связанном с анорексией или физической нагрузкой. Люди, страдающие ожирением, обычно обладают низкой концентрацией грелина в плазме (Tschop et al., *Diabetes*, 50, 707-709, 2001) в соответствии с физиологической реакцией организма при уменьшении потребления калорий. Внутривенное введение грелина является эффективным для стимулирования потребления пищи у людей. В недавнем исследовании показано, что при вливании грелина количество потребляемой на завтрак пищи увеличивается на 28% по сравнению с контролем при вливании физиологического раствора (Wren et al., *J. Clin. Endocrinology and Metabolism*, 86, 5992, 2001).

С учетом описанных выше экспериментальных результатов предложено использование соединений, которые модулируют активность рецептора грелина, для предупреждения и/или лечения нарушений, связанных с физиологией рецептора грелина. Например, в ближайшее время могут быть получены антагонисты рецептора грелина, предназначенные для уменьшения аппетита, уменьшения потребления пищи, содействия снижению массы тела и для лечения ожирения, без оказания воздействия на концентрацию гормона роста в кровотоке или ее уменьшения. С другой стороны, также могут быть получены агонисты рецептора грелина, предназначенные для стимуляции потребления пищи и, таким образом, являющиеся применимыми для лечения нарушений, связанных с питанием, например нервной анорексии, или для лечения кахексии, возникающей вследствие рака, СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) или хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Агонисты грелина также могут быть применимы в качестве гастропрокинетических средств, которые улучшают перистальтику желудочно-кишечного тракта путем увеличения частоты сокращений тонкого кишечника или делая сокращения более сильными, но без нарушения их ритма. Гастропрокинетические средства используют для облегчения симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как желудочно-кишечный дискомфорт, вздутие живота, constipation, изжога, тошнота и рвота, и их используют для лечения ряда желудочно-кишечных нарушений, включая, но не ограничиваясь только ими, синдром раздраженной толстой кишки, гастрит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, гастропарез и функциональную диспепсию. Кроме того, соединения, которые модулируют активность рецептора грелина, также можно использовать для предупреждения или лечения заболеваний, связанных со злоупотреблением алкоголем или наркотиками, например злоупотребление алкоголем или лекарственными средствами (например, амфетаминами, барбитуратами, бензодиазепинами, кокаином, метаквалонем и опиоидами), что означает неадекватный режим использования вещества, который не рассматривается, как зависимость.

Рецептор грелина по своей природе обладает высокой конститутивной активностью, соответствующей 50% от его максимальной активности. Вследствие роли, которую играет грелин и его рецептор в регулировании потребления пищи и аппетита, обратный агонист рецептора грелина можно использовать в качестве лекарственного средства против ожирения. Обратный агонист уменьшает активность рецептора до уровня ниже базального или конститутивного.

В литературе описан ряд соединений, воздействующих на рецептор грелина. Например, YIL-781 является небольшой молекулой-антагонистом рецептора грелина, выпускающейся фирмой Bayer, для которой показано, что она улучшает переносимость глюкозы, подавляет аппетит и способствует уменьшению массы тела (Esler et al., *Endocrinology* 148 (11):5175-5185); LY444711 является активным при пероральном введении агонистом рецептора грелина, выпускающимся фирмой Lilly, для которого показано, что он вызывает ожирение путем стимулирования потребления пищи и уменьшения усвоения жира (*Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 5873-5876); анаморелин является предназначенной для перорального введения небольшой молекулой-агонистом рецептора грелина, выпускающейся фирмой Helsinn Therapeutics, с которой проводят клинические исследования для лечения анорексии и кахексии у страдающих раком пациентов. Агонисты и антагонисты рецептора грелина на основе асимметричных мочевины раскрыты в US2012/0220629, который во всей своей полноте включен в настоящее изобретение в качестве

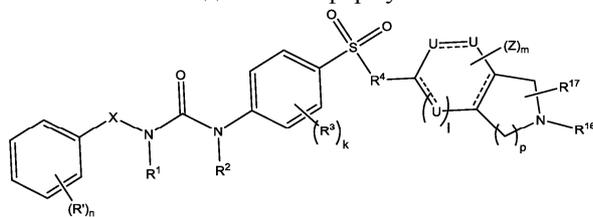
ссылки. Другие небольшие молекулы-модуляторы рецептора грелина описаны в WO2008/092681, US2009/0253673, WO2008/148853, WO2008/148856, US2007/0270473 и US2009/0186870.

Принимая во внимание описанное выше, необходимо получить новые соединения, которые модулируют активность рецептора грелина.

### Краткое изложение сущности изобретения

С помощью обширных исследований и экспериментов авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили новые серии соединений, обладающих обратной агонистической активностью по отношению к рецепторам грелина.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы IV



IV,

где возможные значения заместителей являются такими, как определено здесь в настоящем изобретении, и к их фармацевтически приемлемым солям.

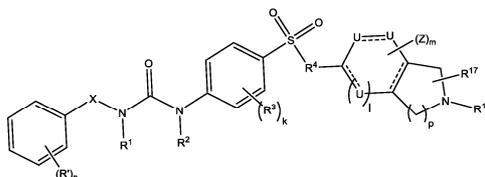
Соединения формулы IV, также называемые в настоящем изобретении асимметричными сульфониломочевинами, являются особенно полезными для предупреждения и/или лечения у субъекта заболевания, патофизиология которых связана с рецептором грелина. Соответственно в другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, которое опосредовано рецептором грелина, включающему введение указанному субъекту соединения формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве.

В настоящем изобретении также раскрыты фармацевтические композиции, предназначенные для предупреждения и/или лечения у субъекта заболеваний, патофизиология которых связана с рецептором грелина, содержащие соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве и один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей.

### Подробное описание изобретения

Ниже раскрыты и описаны соединения, композиции, изделия, устройства и/или способы, предлагаемые в настоящем изобретении, однако следует понимать, что они не ограничиваются конкретными методиками синтеза или конкретными методиками лечения, если не указано иное, или конкретными реагентами, если не указано иное, и, разумеется, могут меняться. Также следует понимать, что терминология используется в настоящем изобретении только для описания предпочтительных вариантов осуществления и не предназначена для наложения ограничений.

В первом главном варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям формулы IV



IV,

или их фармацевтически приемлемым солям, в которой пунктирная линия обозначает необязательную связь;

X обозначает связь, CO или CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

k равно 0-1;

Z обозначает галоген, метоксигруппу или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, необязательно замещенный галогеном;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, каждый независимо, обозначают H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или OH;

R<sup>3</sup> обозначает H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, метоксигруппу, галоген, OH, COOR<sup>12</sup>, CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> OH, CONHR<sup>15</sup>, циклоалкил или гетероарил;

R<sup>4</sup> обозначает CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

U обозначает C, N или S;

R<sup>1</sup> обозначает галоген, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, гетероциклоалкил, CN, циклоалкил, CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил) или CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил);

или два R<sup>1</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо;

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup>, каждый независимо, обозначают H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или CONH<sub>2</sub>, где указанный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил необязательно замещен галогеном;

R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup>, каждый независимо, обозначают H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, где указанный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил обяза-

тельно замещен галогеном;

$R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$ , каждый независимо, обозначают H или  $C_1$ - $C_3$ -алкил;

$R^{16}$  обозначает H или  $C_1$ - $C_3$ -алкил;

$R^{17}$  обозначает H, галоген или  $C_1$ - $C_3$ -алкил;

l равно 0-1;

m равно 0-1;

n равно 0-3, и

r равно 1-2.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения X обозначает CO.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения X обозначает связь.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения X обозначает  $C_1$ - $C_3$ -алкил.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения X обозначает  $CHCH_3$ .

В некоторых вариантах осуществления X не обозначает  $CHCH_3$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения X обозначает  $CH_2$ .

В некоторых вариантах осуществления X не обозначает  $CH_2$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения X обозначает  $C(CH_3)_2$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения X обозначает  $CHCF_3$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения X обозначает  $CH(CH_2CH_3)$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  обозначает H, OH или  $CH_3$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  обозначает H.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  не обозначает H.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  обозначает OH.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  обозначает  $CH_3$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  обозначает H, OH или  $CH_3$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  обозначает H.

В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  не обозначает H.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  обозначает  $CH_3$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает H.

В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  не обозначает H.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает галоген.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает F.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает Cl.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает метоксигруппу.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает  $C_1$ - $C_3$ -алкил.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает метил.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает  $COOR^{12}$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает  $COOH$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает  $COOCH_3$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает  $CONHR^{15}$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает  $CONH_2$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает циклоалкил.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает циклопропан.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает гетероарил.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  обозначает гетероарил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_3$ -алкилом.

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^4$  обозначает  $CH_2$ .

В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^4$  обозначает  $CHCH_3$ .

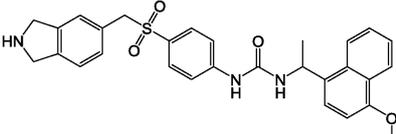
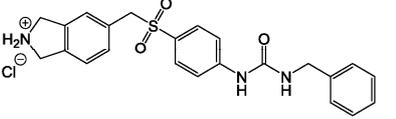
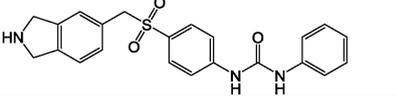
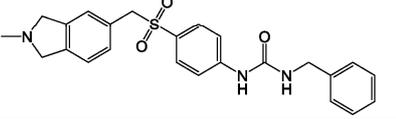
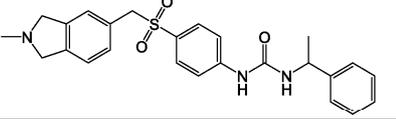
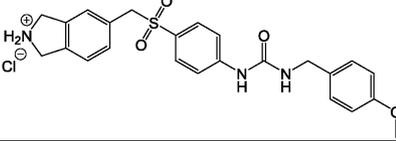
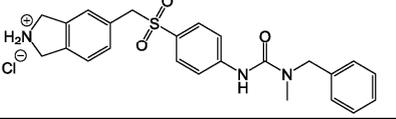
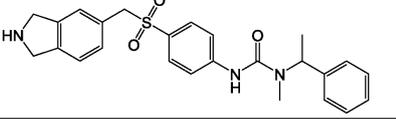
В одном подварианте осуществления настоящего изобретения  $R^4$  обозначает  $C(CH_3)_2$ .

В некоторых вариантах осуществления соединениями, раскрытыми в настоящем изобретении, являются соединения формулы IV или их фармацевтически приемлемые соли, где соединением формулы IV является соединение, выбранное из группы, включающей

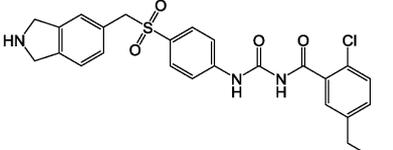
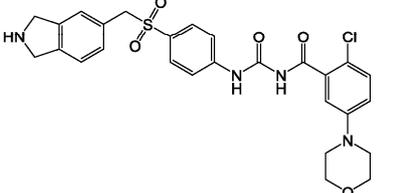
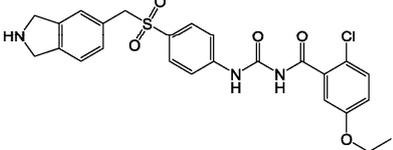
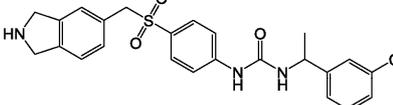
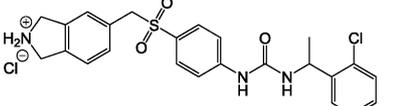
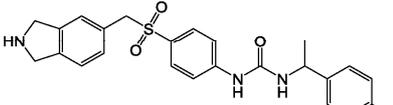
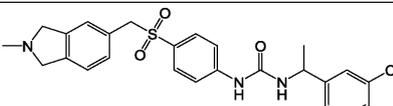
	Химическая структура	Химическое название
H1024		(S)-1-(1-(2,3-дихлор-4-метоксифенил)этил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1027		(S)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

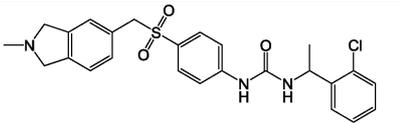
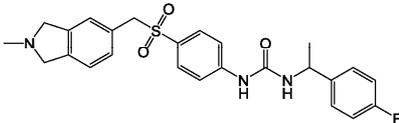
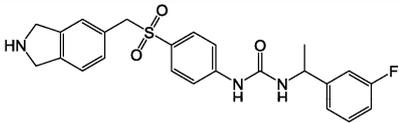
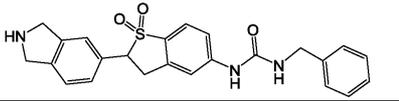
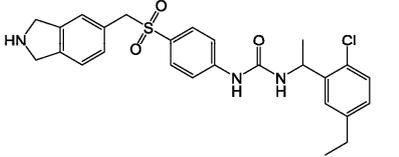
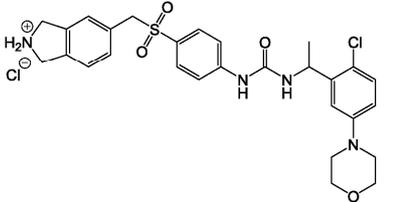
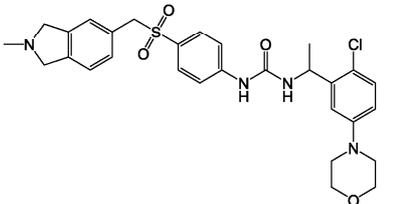
Н1028		(S)-1-(1-фенилэтил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1029		1-бензил-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1038		1-(3-хлорбензил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1039		1-(2-хлорбензил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1040		1-(2,3-дихлорбензил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1041		1-(1-(2-хлорфенил)этил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1042		1-(1-(3-хлорфенил)этил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1043		(S)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1044		1-(2,3-дихлорбензил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

H1056		(S)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1057		1-(2,3-дихлорбензил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1071		(S)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1080		1-((S)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((1-(1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)этил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1081		(S)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((2-(1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)пропан-2-ил)сульфонил)фенил)мочевина
H1102		гидрохлорид 1-((S)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((1-(1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)этил)сульфонил)фенил)-мочевины
H1103		гидрохлорид 1-((S)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((1-(1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)этил)сульфонил)фенил)-мочевины
H1148		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1149		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-(нафталин-1-ил)этил)мочевина

H1154		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-(4-метоксинафталин-1-ил)этил)мочевина
H1179		1-бензил-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1190		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-фенилмочевина
H1193		1-бензил-3-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1194		1-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1203		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
H1204		1-бензил-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-1-метилмочевина
H1206		3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина

H1213		1-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1214		(R)-1-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1215		(S)-1-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1221		1-(4-((2-этилизиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1227		1-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)мочевина
H1232		1-(4-((2-(2-этилизиндолин-5-ил)пропан-2-ил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1234		1-(4-((1-(2-этилизиндолин-5-ил)этил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1235		1-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилпропил)мочевина

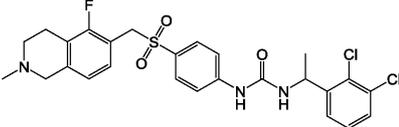
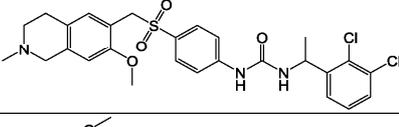
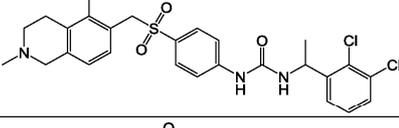
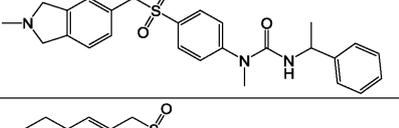
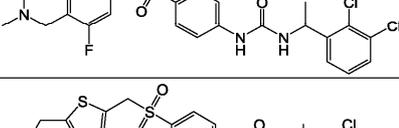
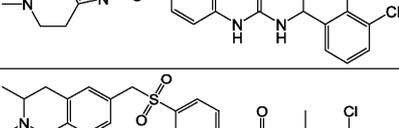
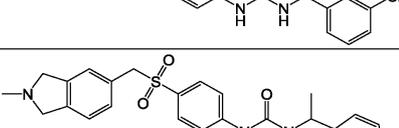
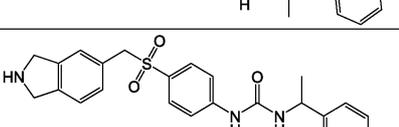
H1248		2-хлор-5-этил-N-((4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)карбамоил)бензамид
H1249		2-хлор-N-((4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)карбамоил)-5-морфолинобензамид
H1251		2-хлор-5-этокси-N-((4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)карбамоил)бензамид
H1260		1-(1-(3-хлорфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1261		1-(1-(2-хлорфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1262		1-(1-(4-фторфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1266		1-(1-(3-хлорфенил)этил)-3-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

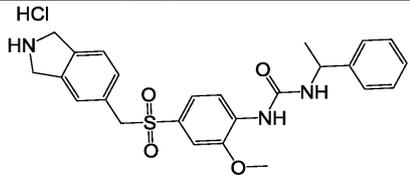
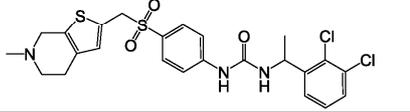
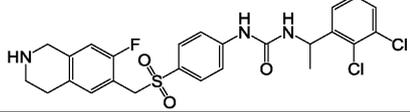
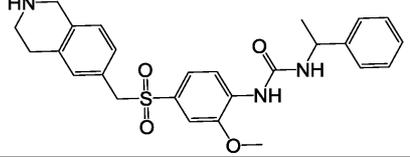
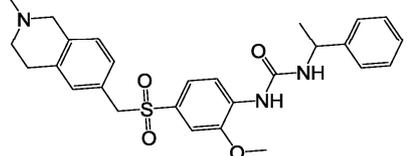
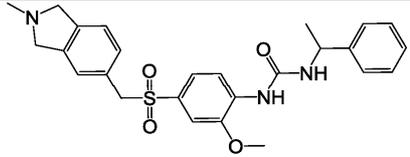
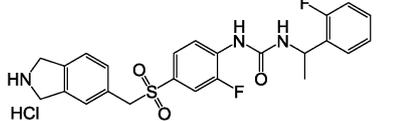
H1267		1-(1-(2-хлорфенил)этил)-3-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1268		1-(1-(4-фторфенил)этил)-3-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1269		1-(1-(3-фторфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1271		1-бензил-3-(2-(изоиндолин-5-ил)-1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)мочевина
H1281		1-(1-(2-хлор-5-этилфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1283		1-(1-(2-хлор-5-морфолинофенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1284		1-(1-(2-хлор-5-морфолинофенил)этил)-3-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

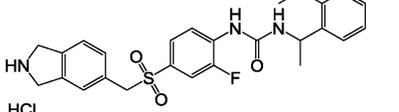
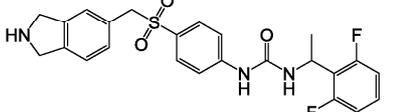
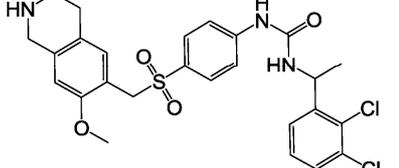
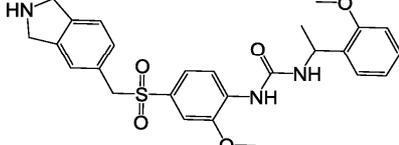
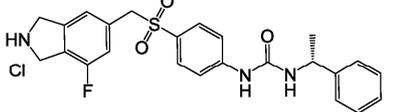
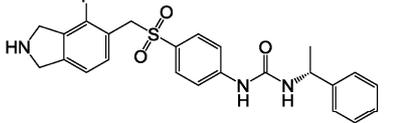
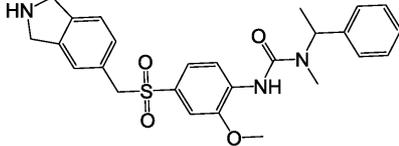
H1286		1-(1-(2-хлор-5-этилфенил)этил)-3-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1298		1-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-(4-метоксифенил)этил)мочевина
H1299		(S)-1-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1300		(R)-1-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1302		1-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-(нафталин-1-ил)этил)мочевина
H1310		4-(1-(3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-урендо)этил)фенилацетат
H1311		(S)-1-(4-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1316		1-(2-фтор-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1317		1-(2-фтор-4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина

H1320		1-(4-((5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1321		1-(4-((5-метил-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1323		1-(4-((6-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-б]пиридин-3-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1326		1-(1-(3-метоксифенил)этил)-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1327		1-(1-(3-метоксифенил)этил)-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1342		1-(1-(2-фторфенил)этил)-3-(4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1343		(R)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1344		1-(1-(2-хлорфенил)этил)-3-(4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1345		1-(1-(2,3-дифторфенил)этил)-3-(4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

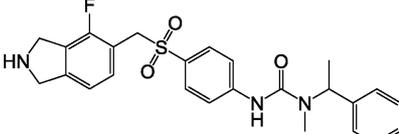
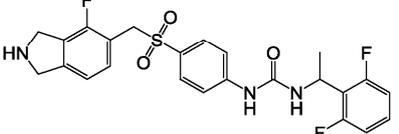
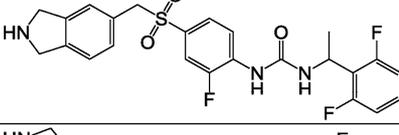
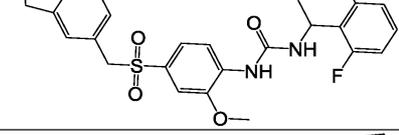
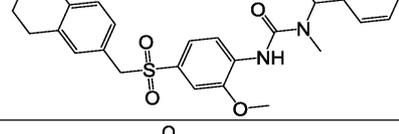
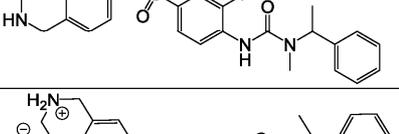
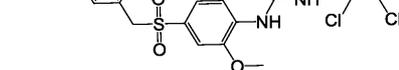
H1348		(R)-1-(4-((5-метил-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1349		1-(2,3-дихлорбензил)-3-(4-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1351		(R)-1-(4-((5-метил-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-3-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1355		(R)-1-(4-((7-фтор-2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1356		(R)-1-(4-((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1357		(R)-1-(1-фенилэтил)-3-(4-(((1,1,2-триметилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1359		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((5-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пирдин-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1363		(R)-1-(4-((4-фтор-2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1366		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((7-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

H1367		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((5-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1368		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((7-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1369		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((8-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1377		1-метил-1-(4-(((2-метилизиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1378		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((8-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1379		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1380		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1381		1-метил-3-(4-(((2-метилизиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1382		1-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-(2-метоксифенил)этил)мочевина

H1383		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-метоксифенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1384		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((6-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пирдин-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1385		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1386		1-(2-метокси-4-(((1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1387		1-(2-метокси-4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1388		1-(2-метокси-4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1389		1-(2-фтор-4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-(2-фторфенил)этил)мочевина

Н1390		1-(2-фтор-4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-(2-метоксифенил)этил)мочевина
Н1391		1-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1392		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((7-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1393		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-метоксифенил)-3-(1-(2-метоксифенил)этил)мочевина
Н1394		(R)-1-(4-(((7-фторизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
Н1396		(R)-1-(4-(((4-фторизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
Н1398		3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-метоксифенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина

H1399		3-(2-фтор-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1400		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-фтор-4-(((8-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1401		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-фтор-4-(((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1402		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-фтор-4-(((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метилмочевина
H1403		1-((S)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1404		1-(2,6-дифтор-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1405		1-(4-(((7-хлоризоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1406		1-(4-(((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1407		1-(4-(((2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина

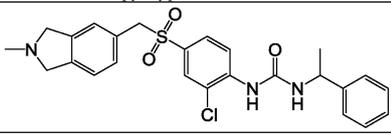
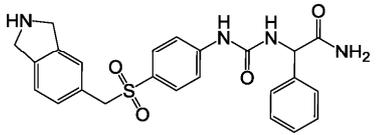
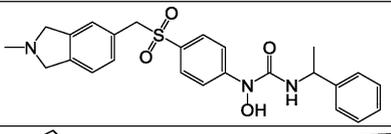
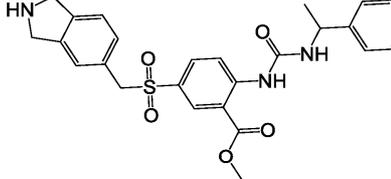
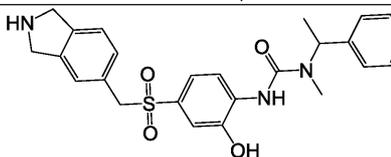
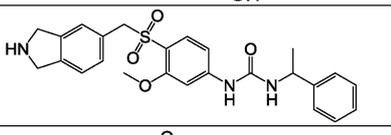
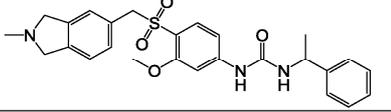
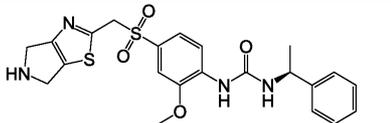
H1409		3-(4-((4-фторизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1410		1-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-3-(4-((4-фторизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1411		1-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-3-(2-фтор-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1412		1-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1413		3-(2-метокси-4-((1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1414		3-(2-фтор-4-((1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1415		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-метокси-4-((1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

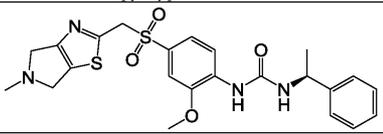
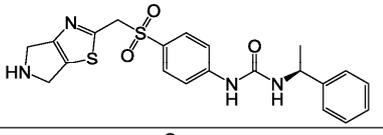
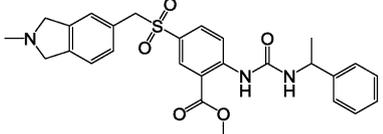
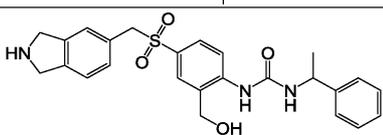
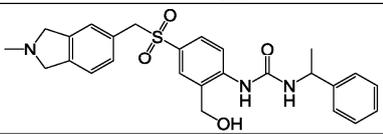
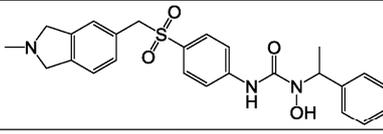
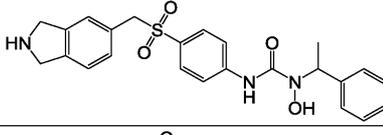
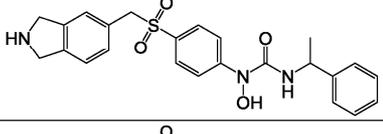
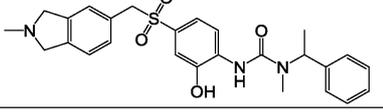
H1416		1-бензил-1-метил-3-(4-(((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1417		(R)-1-(1-(2,3-дихлор-4-метоксифенил)этил)-3-(4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1419		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-метоксифенил)-3-(1-(нафталин-1-ил)этил)мочевина
H1420		1-(1-(2-фторфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1421		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1422		(R)-1-(1-(2,3-дихлор-4-метоксифенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1423		(R)-1-(1-(2,3-дихлор-4-метоксифенил)этил)-3-(2-фтор-4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1424		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((8-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина

H1425		1-(2-метокси-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-(нафталин-1-ил)этил)мочевина
H1426		1-(1-(2-фторфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1427		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1428		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1429		1-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1431		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1436		1-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1437		1-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

H1438		1-(2-метокси-4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-(2-метоксифенил)этил)мочевина
H1439		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1440		1-(4-(((2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1441		1-(2-метокси-4-(((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1442		1-(2-метокси-4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-(4-метоксифенил)этил)мочевина
H1443		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метилмочевина
H1444		1-(1-(3,4-диметоксифенил)этил)-3-(4-(((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1445		1-(1-(3,5-дифторфенил)этил)-3-(4-(((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1446		1-(1-(3,5-дифторфенил)этил)-3-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

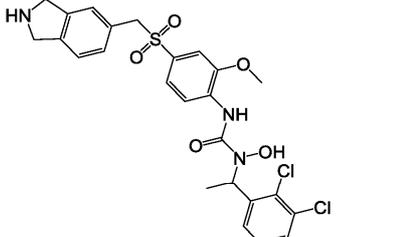
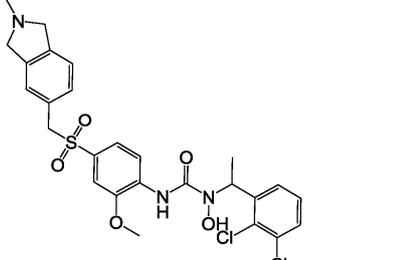
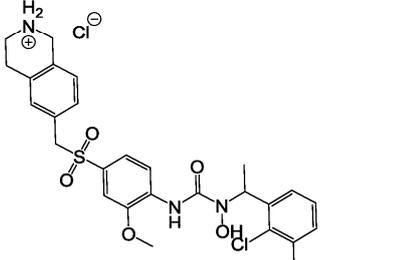
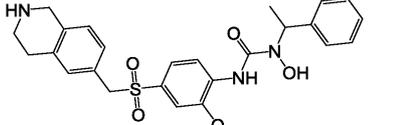
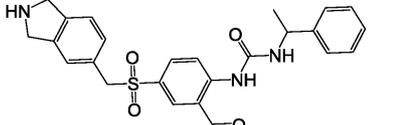
H1447		1-(2-метил-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1448		1-(2-гидрокси-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1449		1-(1-(3,4-диметоксифенил)этил)-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1450		1-(1-(2,6-диметоксифенил)этил)-3-(4-((изондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1451		1-(1-(2,6-диметоксифенил)этил)-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1452		1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-(4-((изондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1453		1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1454		1-(1-(2-фтор-6-метоксифенил)этил)-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1455		1-(1-(2-фтор-6-метоксифенил)этил)-3-(4-((изондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

H1456		1-(2-хлор-4-((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1457		2-(3-(4-(изондолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-уреидо)-2-фенилацетамид
H1458		1-гидрокси-1-(4-((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1459		метил 5-((изондолин-5-илметил)сульфонил)-2-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензоат
H1460		3-(2-гидрокси-4-(изондолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1461		1-(4-(изондолин-5-илметил)сульфонил)-3-метоксифенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1462		1-(3-метокси-4-((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1463		(S)-1-(4-((5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина

H1464		(S)-1-(2-метокси-4-(((5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1465		(S)-1-(4-(((5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1466		метил 5-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)-2-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензоат
H1467		1-(2-(гидроксиметил)-4-((изондолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1468		1-(2-(гидроксиметил)-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1471		1-гидрокси-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1472		1-гидрокси-3-(4-((изондолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1473		1-гидрокси-1-(4-((изондолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1474		3-(2-гидрокси-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина

H1475		1-(1-(3-хлор-4-метоксифенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1476		1-(1-(3-хлор-4-метоксифенил)этил)-3-(4-((2-метилизониндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1477		1-(1-(3-хлор-4-метоксифенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1478		1-(3-хлор-4-метоксибензил)-3-(4-((2-метилизониндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1481		(R)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((1,2,3,4-тетрагидронзинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1482		(S)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((1,2,3,4-тетрагидронзинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1484		1-(2-циклопропил-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1485		1-(2-бром-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина

H1486		5-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензойная кислота
H1487		1-(3-гидрокси-4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1490		1-(1-(2-фторфенил)этил)-1-гидрокси-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1491		1-(1-(2-фторфенил)этил)-1-гидрокси-3-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1492		1-(3-фтор-4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1493		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-3-метилфенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1494		1-(3-хлор-4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина

Н1495		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-1-гидрокси-3-(4-((изондолин-5-илметил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
Н1496		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-1-гидрокси-3-(2-метокси-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1497		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-1-гидрокси-3-(2-метокси-4-(((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1498		1-гидрокси-3-(2-метокси-4-(((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
Н1499		5-((изондолин-5-илметил)сульфонил)-N-метил-2-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензамид

H1500		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-(оксазол-2-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1501		1-(4-((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)-2-(оксазол-2-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1502		1-бензил-1-гидрокси-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1503		1-бензил-1-гидрокси-3-(4-((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1504		1-(3-бром-4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1505		метил-2-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-5-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензоат
H1506		1-(3-циклопропил-4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1507		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-3-(оксазол-2-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина

H1508		1-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-3-(оксазол-2-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1509		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-1-гидрокси-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1510		1-(1-(2-фторфенил)этил)-1-гидрокси-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-3-метоксифенил)мочевина
H1511		1-(1-(2-фторфенил)этил)-1-гидрокси-3-(3-метокси-4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1512		1-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1515		1-гидрокси-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-3-метоксифенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1516		1-гидрокси-3-(3-метокси-4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1517		1-гидрокси-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина

H1518		1-гидрокси-3-(2-метокси-4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1519		1-(4-(((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-2-(1H-пиразол-3-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1520		1-(3-(гидроксиметил)-4-(((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1521		1-(1-(3-(диформетил)-4-метилфенил)этил)-3-(4-(((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1523		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-1-гидрокси-3-(2-метокси-4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1524		1-гидрокси-3-(2-метокси-4-(((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1525		1-гидрокси-3-(2-метокси-4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина

H1526		1-гидрокси-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1527		1-гидрокси-3-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1528		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1529		2-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-N-метил-5-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензамид
H1530		2-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-5-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензойная кислота
H1531		2-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-5-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензамид
H1532		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина

H1533		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-(пиридин-3-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1534		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-(пиридин-4-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1535		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1537		1-((R)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((4-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1538		1-((R)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((4-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1539		1-(4-(((4-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-((R)-1-фенилэтил)мочевина
H1540		1-(4-(((4-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-((R)-1-фенилэтил)мочевина

H1541		2-(3-(1-фенилэтил)уреидо)-5-(((1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)метил)сульфонил)бензойная кислота
H1542		2-(3-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)уреидо)-5-(((1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)метил)сульфонил)бензойная кислота
H1543		1-((R)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((4-фтор-1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1544		1-((R)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((4-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1545		1-(4-(((4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1546		1-(4-(((4,4-дифтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1547		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1548		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((4,4-дифтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрозохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1549		2-(3-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)уреидо)-5-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)бензойная кислота

В разных разделах настоящего описания заместители соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, раскрыты в виде групп или диапазонов значений. Следует особо отметить, что настоящее изобретение включает все и каждую субкомбинацию представителей таких групп и диапазонов значений. Например, термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" специально предназначен для того, чтобы по отдельности раскрыть метил, этил, C<sub>3</sub>-алкил, C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>5</sub>-алкил и C<sub>6</sub>-алкил.

Для соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, в которых переменная содержится более одного раза, все переменные могут обозначать разные фрагменты, выбранные из группы структур Маркуша, определяющей переменную. Например, если в описанной структуре содержатся две группы R, которые одновременно содержатся в одном и том же соединении; то две группы R могут представлять собой разные фрагменты, выбранные из группы структур Маркуша, определенной для R.

Также следует понимать, что некоторые элементы настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут совместно входить в один вариант осуществления. И наоборот, различные особенности настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут реализовываться по отдельности или в любой подпадающей субкомбинации.

При использовании в настоящем изобретении термин "алкил" означает насыщенную углеводородную группу, которая обладает линейной или разветвленной цепью. Примеры алкильных групп включают

метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил), пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил) и т.п.

При использовании в настоящем изобретении "алкенил" означает алкильную группу, содержащую одну или большее количество двойных углерод-углеродных связей. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, циклогексенил и т.п.

При использовании в настоящем изобретении "алкинил" означает алкильную группу, содержащую одну или большее количество тройных углерод-углеродных связей. Примеры, алкинильных групп включают этинил, пропилил и т.п.

При использовании в настоящем изобретении "галогеналкил" означает алкильную группу, содержащую один или большее количество заместителей-галогенов. Примеры галогеналкильных групп включают  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CCl_3$ ,  $CHCl_2$ ,  $C_2Cl_5$  и т.п.

При использовании в настоящем изобретении "гидроксиалкил" означает алкильную группу, содержащую один или большее количество замещающих OH-групп. Примеры гидроксиалкильных групп включают  $CH_2OH$ ,  $C_2H_4OH$ ,  $C_3H_6OH$  и т.п.

При использовании в настоящем изобретении "арил" означает моноциклические или полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматические углеводороды, такие как, например, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и т.п. В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат от 6 примерно до 20 атомов углерода.

При использовании в настоящем изобретении "циклоалкил" означает неароматические карбоциклы, содержащие от 3 до 7 образующих цикл атомов. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексанил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, адамантил и т.п. В определение циклоалкила также включены фрагменты, которые содержат одно или большее количество ароматических колец, конденсированных с циклоалкильным кольцом (т.е. содержащие общую с ним связь), например бензопроизводные пентана, пентена, гексана и т.п.

При использовании в настоящем изобретении "гетероциклил" или "гетероцикл" означает насыщенный или ненасыщенный циклический углеводород, где один или большее количество содержащихся в циклическом углеводороде образующих цикл атомов углерода заменены на гетероатом, такой как O, S или N. Гетероциклильные группы могут являться ароматическими (например, "гетероарил") или неароматическими (например, "гетероциклоалкил"). Гетероциклильные группы также могут соответствовать гидрированным или частично гидрированным гетероарильным группам. Гетероциклильные группы могут включать моно- или полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) кольцевые системы. Гетероциклильные группы можно описать, как содержащие 3-14 или 3-7 образующих цикл атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильные группы, в дополнение по меньшей мере к одному гетероатому, могут содержать от примерно 1 до примерно 13, от примерно 2 до примерно 10 или от примерно 2 до примерно 7 атомов углерода и могут быть присоединены через атом углерода или через гетероатом. В других вариантах осуществления гетероатом может быть окислен (например, содержать заместитель-оксогруппу) или атом азота может быть кватернизован. Примеры гетероциклильных групп включают морфолиновую группу, тиоморфолиновую группу, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиридинил, 2,3-дигидробензофурил, 1,3-бензодиоксол, бензо-1,4-диоксан, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и т.п., а также любую из групп, перечисленных ниже для "гетероарила" и "гетероциклоалкила". Дополнительные примеры гетероциклов включают пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, 3,6-дигидропиридил, 1,2,3,6-тетрагидропиридил, 1,2,5,6-тетрагидропиридил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуридил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридопиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2Н-пирролил, пирролил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил, ксантенил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, декагидрохинолинил, 2Н,6Н-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-*b*]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, карбазолил, 4Н-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1Н-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3Н-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил и изоксазолил. Дополнительные примеры гетероциклов включают азетидин-1-ил, 2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, пирролидин-1-ил, изохинол-2-ил, пиридин-1-ил, 3,6-

дигидропиридин-1-ил, 2,3-дигидроиндол-1-ил, 1,3,4,9-тетрагидрокарболин-2-ил, тиено[2,3-с]пиридин-6-ил, 3,4,10,10а-тетрагидро-1Н-пиазино[1,2-а]индол-2-ил, 1,2,4,4а,5,6-гексагидропиазино[1,2-а]хинолин-3-ил, пиазино[1,2-а]хинолин-3-ил, диазепан-1-ил, 1,4,5,6-тетрагидро-2Н-бензо[f]изохинолин-3-ил, 1,4,4а,5,6,10b-гексагидро-2Н-бензо[f]изохинолин-3-ил, 3,3а,8,8а-тетрагидро-1Н-2-азациклопента[а]инден-2-ил и 2,3,4,7-тетрагидро-1Н-азепин-1-ил, азепан-1-ил.

При использовании в настоящем изобретении "гетероарильные" группы означают ароматические гетероциклы, содержащий от 3 до 7 образующих цикл атомов, имеющий по меньшей мере один гетероатомный элемент кольца, выбранный из О, N или S. Гетероарильные группы включают моноциклические и полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) системы. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются только ими, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, фурил (фуранил), хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индоллил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, бензотиенил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил и т.п. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гетероарильная группа содержит 5-6 образующих цикл атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 1 примерно до 4, от 1 примерно до 3 или от 1 до 2 гетероатомов.

При использовании в настоящем изобретении "гетероциклоалкил" означает неароматические гетероциклы, содержащие от 3 до 7 образующих цикл атомов, в которых один или большее количество образующих цикл атомов углерода заменены на гетероатом, выбранный из О, N или S. Примеры "гетероциклоалкильных" групп включают морфолиновую группу, тиоморфолиновую группу, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, 2,3-дигидробензофурил, 1,3-бензодиоксол, бензо-1,4-диоксан, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиазолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и т.п. В определение гетероциклоалкила также включены фрагменты, которые содержат одно или большее количество ароматических колец, сконденсированных с неароматическим гетероциклическим кольцом (т.е. содержащие общую с ним связь), например фталимидил, нафталимидил и бензопроизводные гетероциклов, такие как индоленовые и изоиндоленовые группы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гетероциклоалкильная группа содержит 5-6 образующих цикл атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 1 примерно до 4, от 1 примерно до 3 или от 1 до 2 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 тройных связей.

При использовании в настоящем изобретении "галоген" включает фтор, хлор, бром и йод.

При использовании в настоящем изобретении "алкоксигруппа" означает -О-алкильную группу. Примеры алкоксигрупп включают метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу (например, н-пропоксигруппу и изопропоксигруппу), трет-бутоксигруппу и т.п.

При использовании в настоящем изобретении "тиоалкоксигруппа" означает -S-алкильную группу.

При использовании в настоящем изобретении "галогеналкоксигруппа" означает -О-галогеналкильную группу. Примером галогеналкоксигруппы является -OCF<sub>3</sub>.

При использовании в настоящем изобретении "циклоалкилоксигруппа" означает -О-циклоалкил.

При использовании в настоящем изобретении "арилалкил" означает алкильную группу, замещенную арильной группой.

При использовании в настоящем изобретении "циклоалкилалкил" означает алкильную группу, замещенную циклоалкильной группой.

При использовании в настоящем изобретении "гетероциклилалкил" означает алкильный фрагмент, замещенный гетерокарбоциклической группой. Примеры гетероциклилалкильных групп включают "гетероарилалкил" (алкил, замещенный гетероарилом) и "гетероциклоалкилалкил" (алкил, замещенный гетероциклоалкилом). В некоторых вариантах осуществления гетероциклилалкильные группы в дополнение по меньшей мере к одному образующему цикл гетероатому содержат от 3 до 24 атомов углерода.

При использовании в настоящем изобретении "оксогруппа" означает=О.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут являться асимметричными (например, содержат один или большее количество стереоцентров). Описание соединения без указания его стехиометрической конфигурации включает смеси стереоизомеров, а также все отдельные стереоизомеры этого типа.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут включать все изотопы атомов, содержащихся в промежуточных продуктах или конечных соединениях. Изотопы представляют собой атомы, обладающие одинаковыми атомными номерами, но разными массовыми числами. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

Выражение "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем изобретении для указания таких соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в соответствии с основными положениями медицины являются подходящими для использования при соприкосновении с тканями людей и животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражающего воздействия, аллергической реакции или других затруднений или осложнений при разумном соотношении польза/риск.

В объем настоящего изобретения также входят фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении "фармацевтически приемлемые соли" означают производные соединений, раскрытых в настоящем изобретении, в которых исходное соединение изменяют путем превращения имеющего кислотного или основного фрагмента в солевой. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются только ими, соли неорганических или органических кислот с основными остатками, такими как аминогруппы; соли щелочных металлов или органических соединений с кислотными остатками, такими как карбоксигруппы и т.п. Фармацевтически приемлемые соли, предлагаемые в настоящем изобретении, включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли, предлагаемые в настоящем изобретении, можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, по обычным химическим методикам. Обычно такие соли можно получить по реакции этих соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе или в их смеси; предпочтительными обычно являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих солей приведен в публикациях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

#### Синтез.

Соединения формулы IV настоящего изобретения (и другие соединения, раскрытые здесь, но не являющиеся частью настоящего изобретения) или их фармацевтически приемлемые соли, или их аддукты можно получить по методикам, проиллюстрированным в примерах, описанных в разделе "Примеры", в комбинации с методиками синтеза, известными в области органической химии, или по измененным или модифицированным методикам, которые известны специалистам с общей подготовкой в данной области техники.

Реакции, описанные в настоящем изобретении, можно проводить в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящими растворителями могут являться такие, которые в основном не вступают в реакцию с исходными веществами (реагентами), промежуточными продуктами или продуктами, при температурах, при которых проводят реакции, например при температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Конкретную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси нескольких растворителей. В зависимости от конкретной стадии реакции можно выбрать подходящие для конкретной стадии реакции растворители.

Получение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, может включать введение и удаление защитных групп у различных химических групп. Необходимость введения и удаления защитной группы и выбор соответствующих защитных групп может легко определить специалист в данной области техники. Химия защитных групп описана, например, в публикации T.W. Green and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

За протеканием реакций можно следить с помощью любых подходящих методик, известных в данной области техники. Например, за образованием продукта можно следить с помощью спектроскопических методик, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например,  $^1\text{H}$  или  $^{13}\text{C}$ ), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, для ультрафиолетовой (УФ) и видимой областей спектра) или масс-спектрометрия, или с помощью хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

#### Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, предназначенным для предупреждения и/или лечения субъекта, содержащим соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве и один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей.

"Фармацевтически приемлемый" инертный наполнитель означает такой наполнитель, который не является биологически или в другом отношении нежелательным, т.е. вещество, которое можно ввести субъекту или в клетку без проявления нежелательных биологических эффектов или вредных взаимодействий с другими компонентами фармацевтической композиции, в которой оно содержится. Как хорошо известно специалисту в данной области техники, носитель можно выбрать таким образом, чтобы свести к минимуму разложение активного ингредиента и чтобы свести к минимуму нежелательные побочные эффекты у субъекта. Носитель может являться твердым, жидким или и твердым, и жидким.

Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, можно вводить любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, предназначенной для такого пути введения, и при дозе, которая является эффективной для предполагаемого лечения или предупреждения. Например, активные соединения и композиции можно вводить перорально, ректально, парентерально, в глаза, пу-

тем ингаляции или местно. В частности, введение может представлять собой накожное введение, ингаляционное введение, введение с помощью клизмы, конъюнктивальное введение, введение с помощью глазных капель, с помощью ушных капель, альвеолярное, назальное, внутриназальное, вагинальное, внутривагинальное, трансвагинальное введение, введение в глаза, внутриглазное, чрезглазное, энтеральное, пероральное, внутриворотное, чрезротное, интестинальное, ректальное, внутривисцеральное, трансректальное введение, введение путем инъекции, вливания, внутривенное, внутриартериальное, внутримышечное, внутримозговое, внутрижелудочковое введение, введение в сосуды головного мозга, внутрисердечное, подкожное, внутрикостное, внутрикостное, внутриоболочечное, внутрибрюшинное, внутриплевральное, внутрикавернозное, внутримозговое, внутриглазное, внутричерепное, чрескожное введение, введение через слизистую оболочку, трансназальное, ингаляционное, внутриполостное, эпидуральное, перидуральное введение, введение в стекловидное тело и т.п.

Подходящие носители и содержащие их препараты описаны в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19th ed.) ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1995. Твердые дозированные формы, предназначенные для перорального введения, могут представлять собой, например, отдельные формы, такие как капсулы из твердого или мягкого желатина, пилюли, облатки, таблетки или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество по меньшей мере одного соединения или по меньшей мере одной из композиций, раскрытых в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления для перорального введения можно использовать порошкообразную или гранулированную форму. В некоторых вариантах осуществления пероральная дозированная форма является сублингвальной, такой как, например, пастилка. В таких твердых дозированных формах соединения формулы IV обычно объединяют с одним или большим количеством вспомогательных веществ. Такие капсулы или таблетки могут представлять собой препараты регулируемого высвобождения. В случае капсул, таблеток и пилюлей дозированные формы также могут содержать буферные реагенты или их можно приготовить с энтеросолюбильными покрытиями.

В некоторых вариантах осуществления для перорального введения можно использовать жидкую дозированную форму. Жидкие дозированные формы, предназначенные для перорального введения, включают, например, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники (например, воду). Такие композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие, эмульгирующие, суспендирующие агенты, ароматизаторы (например, подсластители) и/или отдушки.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем изобретении, могут представлять собой дозированную форму для парентерального введения. "Парентеральное введение" включает, например, подкожные инъекции, внутривенные инъекции, внутрибрюшинные инъекции, внутримышечные инъекции, надчревные инъекции и вливание. Препараты для инъекции (например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекции) можно приготовить с использованием известных в данной области техники подходящих диспергирующих, смачивающих и/или суспендирующих агентов. Обычно в препарате используют количество фармацевтически приемлемого носителя, необходимое для того, чтобы препарат стал изотоническим. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают, но не ограничиваются только ими, физиологический раствор, раствор Рингера и раствор декстрозы.

Другие приемлемые инертные наполнители включают, но не ограничиваются только ими, загустители, разбавители, буферы, консерванты, поверхностно-активные вещества и т.п.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем изобретении, могут представлять собой дозированную форму для местного введения. "Местное введение" включает, например, чрескожное введение, такое как проводимое с помощью чрескожных пластырей или устройств для ионофореза, внутриглазное введение или внутриносовое введение, или введение путем ингаляции. Композиции, предназначенные для местного введения, также включают, например, гели для местного введения, спреи, мази и кремы. Препараты для местного введения могут содержать соединение, которое улучшает абсорбцию или проникновение активного ингредиента в кожу или другие пораженные области. Если соединения и композиции вводят с помощью устройства для чрескожного введения, то введение проводят с использованием пластыря типа резервуара и пористой мембраны или разных твердых матриц. Типичные препараты, которые используют для этой цели, включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, порошки для опудривания, повязки, пенки, пленки, чрескожные пластыри, облатки, имплантаты, губки, волокна, перевязочные материалы и микроэмульсии. Также можно использовать липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкое вазелиновое масло, белое вазелиновое масло, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Можно добавить средства, повышающие проницаемость; см., например, публикацию J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finin and Morgan (October 1999).

Препараты, подходящие для местного введения в глаза, включают, например, глазные капли, где соединение или композиция, раскрытая в настоящем изобретении, растворена или суспензирована в подходящем носителе. Типичные препараты, подходящие для введения в глаза или в уши, могут находиться в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, обладающем необ-

ходимым значением рН стерильном физиологическом растворе. Другие препараты, подходящие для введения в глаза или в уши, включают мази, биологически разлагающиеся (например, рассасывающиеся гелевые губки, коллаген) и биологически не разлагающиеся (например, силикон) имплантаты, пластинки, линзы и системы, содержащие частицы или везикулы, такие как нисомы или липосомы. Вместе с консервантом, таким как бензалконийхлорид, можно добавлять полимер, такой как шитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например геллановая камедь. Такие препараты также можно вводить путем ионтофореза.

Также можно использовать другие материалы носителей и режимы введения, известные в области фармацевтики. Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем изобретении, можно получить по любой из хорошо известных методик, используемых в фармацевтике, таким как методики эффективного приготовления и введения. Описанные выше методики эффективного приготовления и введения хорошо известны в данной области техники и описаны в стандартных руководствах. Методики приготовления лекарственных средств описаны, например, в публикациях Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3.sup.rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, можно применять по отдельности или в комбинации с другими терапевтическими средствами для лечения или предупреждения различных патологических состояний или заболеваний. Введение двух или большего количества соединений "в комбинации" означает, что два соединения вводят через промежутки времени, достаточно короткие для того, чтобы наличие одного соединения изменяло биологическое воздействие другого. Два или большее количество соединений можно вводить одновременно, параллельно или последовательно.

В настоящем изобретении раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Эти композиции могут дополнительно содержать другие средства. Эти композиции применимы для модулирования активности рецептора грелина, таким образом, применимы для улучшения предупреждения и лечения заболеваний человека, связанных с рецептором грелина, таких как ожирение и/или метаболические нарушения.

Способы.

Все способы, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять на практике с использованием только соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его комбинации с другими средствами.

Описанные выше соединения и композиции, применимы для подавления, ослабления, предупреждения и/или лечения заболеваний, патофизиология которых модулируется рецептором грелина. В соответствии с этим в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам предупреждения и/или лечения заболеваний, патофизиология которых модулируется рецептором грелина, включающим введение субъекту соединения формулы IV, раскрытого выше, или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве.

Подходящие субъекты могут включать млекопитающих. Млекопитающие включают, но не ограничиваются только ими, собак, кошек, коров, коз, лошадей, овец, свиней, грызунов, зайцев, приматов и т.п., и включают млекопитающих, находящихся в утробе. В некоторых вариантах осуществления субъектами являются люди. Люди могут быть любого пола и находиться на любой стадии развития.

Заболевания, модулируемые рецептором грелина, и потенциально поддающиеся лечению с помощью способов, раскрытых в настоящем изобретении, включают ожирение, диабет и злоупотребление алкоголем или наркотиками. Терапевтически эффективное количество может меняться в широких пределах в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, активности используемого соединения и других факторов. Терапевтически эффективные количества соединений формулы IV могут находиться в диапазоне от примерно 0,01 мкг/(кг массы тела) в сутки до примерно 100 мг/(кг массы тела) в сутки.

#### **Определения терминов**

В настоящем описании приведены ссылки на различные публикации. Раскрытия этих публикаций во всей своей полноте включены в настоящую заявку в качестве ссылки, предназначено для более полного описания области техники, к которой она относится. Раскрытые публикации также по отдельности и специально включены в настоящее изобретение в качестве ссылки для содержащегося в них материала, который описан в том виде, в котором он приведен в публикации.

1. Единственное число.

При использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа включает формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, указание на "фармацевтический носитель" включает указание на смеси двух или большего количества таких носителей и т.п.

## 2. Аббревиатуры.

Можно использовать аббревиатуры, которые хорошо известны специалисту с общей подготовкой в данной области техники (например, "ч" для обозначения количества часов, "г" для обозначения количества граммов, "мл" для обозначения количества миллилитров и "КТ" для обозначения комнатной температуры, "нм" для обозначения нанометров, "М" для обозначения молярности и подобные аббревиатуры).

## 3. Примерно.

Термин "примерно" при использовании для изменения количества ингредиента в композициях, концентраций, объемов, температуры проведения реакции, продолжительности проведения реакции, выходов, скоростей потока, давлений и подобных параметров и диапазонов их значений, использующихся при описании вариантов осуществления настоящего изобретения, означает изменение численного значения, которое может наблюдаться, например, вследствие типичных процедур измерения и обработки, использующихся при получении соединений, композиций, концентратов или использующихся препаратов; вследствие наличия неизбежной погрешности в этих процедурах; вследствие различий при получении, источниках или чистоты исходных веществ или ингредиентов, использующихся для осуществления спонсов; и вследствие подобных факторов. Термин "примерно" также включает количества, которые различаются вследствие старения композиции или препарата, обладающего конкретной исходной концентрацией или составом, и количества, которые различаются вследствие перемешивания или композиции или препарата, обладающего конкретной исходной концентрацией или составом. Если в прилагаемой формуле изобретения количества модифицированы термином "примерно", то они включают эквиваленты этих количеств.

## 4. Включать.

В настоящем описании и в формуле изобретения слово "включать" и формы этого слова, такие как "включающий" и "включает", означают "включая, но не ограничиваясь только ими" и не исключают, например, другие добавки, компоненты, числа или стадии.

## 5. Агонист рецептора грелина.

Агонистом рецептора грелина является любая молекула, которая связывается с рецептором грелина в клетках и активирует его.

## 6. Антагонист рецептора грелина.

Антагонистом рецептора грелина является любая молекула, которая связывается с рецептором грелина и ингибирует его активность.

## 7. Обратный агонист рецептора грелина.

Обратным агонистом рецептора грелина является любая молекула, которая связывается с рецептором грелина и уменьшает его активность до уровня, ниже базального или конститутивного.

8. Патофизиология, опосредованная рецептором грелина "Патофизиология чего-то опосредована рецептором грелина", если рецептор грелина вовлечен в функциональные изменения в теле, связанные с заболеванием или поражением, или возникающие вследствие заболевания или поражения.

## 9. Агонистическое воздействие.

Агонистическое воздействие означает связывание молекулы с рецептором, которое приводит к активации рецептора, опосредуя таким образом клеточный ответ, сходный с клеточным ответом, опосредуемым известным агонистом рецептора.

## 10. Антагонистическое воздействие.

Антагонистическое воздействие означает связывание молекулы с рецептором, которое приводит к ингибированию активности рецептора.

## 11. Обратное агонистическое воздействие.

Обратное агонистическое воздействие означает связывание молекулы с рецептором, которое приводит к уменьшению активности рецептора до уровня, ниже базального или конститутивного.

## 12. Модулировать.

Слово "модулировать" и формы этого слова означают увеличение, уменьшение или поддержание клеточной активности посредством клеточной мишени. Следует понимать, что во всех случаях использования одного из этих слов также раскрыто, что это может означать увеличение, составляющее 1, 5, 10, 20, 50, 100, 500 или 1000% от контрольного значения, или это может означать уменьшение, составляющее 1, 5, 10, 20, 50 или 100% от контрольного значения.

## 13. Необязательный.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное затем событие или случай может произойти или может не произойти, и что описание включает примеры, в которых указанное событие или случай не происходит.

## 14. Или.

Слово "или" или подобные термины при использовании в настоящем изобретении означают любой представитель конкретного перечня и также включает любую комбинацию представителей этого перечня.

## 15. Публикации.

В настоящем описании приведены ссылки на различные публикации. Раскрытия этих публикаций

во всей своей полноте включены в настоящую заявку в качестве ссылки, предназначено для более полного описания области техники, к которой она относится. Раскрытые публикации также по отдельности и специально включены в настоящее изобретение в качестве ссылки для содержащегося в них материала, который описан в том виде, в котором он приведен в публикации.

#### 16. Субъект.

При использовании в настоящем описании "субъект" означает индивидуума. Таким образом, "субъект" может включать, например, домашних животных, таких как кошки, собаки и т.п., домашний скот (например, крупный рогатый скот, лошади, свиньи, овцы, козы и т.п.), лабораторных животных (например, мышь, кролик, крыса, морская свинка и т.п.), млекопитающих, не являющихся людьми, приматов, не являющихся людьми, грызунов, птиц, пресмыкающихся, земноводных, рыб и любых других животных. Субъектом может являться млекопитающее, такое как примат или человек. Субъектом может являться не являющийся человеком субъект.

#### 17. Лечение.

Слово "лечение" или "лечить" означает медицинское лечение пациента, предназначенное для лечения, облегчения протекания, стабилизации или предупреждения заболевания, патологического состояния или нарушения. Эти термины включают активное лечение, т.е. лечение, специально направленное на ослабление заболевания, патологического состояния или нарушения, а также включают этиологическое лечение, т.е. лечение, направленное на устранение причины соответствующего заболевания, патологического состояния или нарушения. Эти термины могут означать, что ослаблены симптомы основного заболевания, и/или что ослаблены один или большее количество клеточных физиологических или биохимических процессов или механизмов. Следует понимать, что слово "ослаблены" при использовании в этом контексте означает, что относительно ослаблена степень проявления заболевания, включая степень проявления заболевания на молекулярном уровне и степень проявления заболевания на физиологическом уровне. В некоторых случаях лечение непреднамеренно может принести вред. Кроме того, эти термины включают паллиативное лечение, т.е. лечение, предназначенное скорее для облегчения симптомов, чем для лечения заболевания, патологического состояния или нарушения; предупредительное лечение, т.е. лечение, направленное на сведение к минимуму или частичного или полного подавления развития соответствующего заболевания, патологического состояния или нарушения; и поддерживающее лечение, т.е. лечение, используемое для поддержки другого конкретного лечения, направленного на ослабление соответствующего заболевания, патологического состояния или нарушения. Эти термины означают и лечение, предназначенное для излечения или облегчения протекания, и лечение, предназначенное для предупреждения. Лечение можно проводить кратковременно или длительно. Следует понимать, что лечение может означать ослабление одного или большего количества симптомов и признаков по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99, 99,9, 99,99, 100% по сравнению с контролем. В контексте этих терминов предупреждение означает способность соединения или композиции (таких как соединения и композиции, раскрытые в настоящем изобретении) предупреждать заболевание, указанное в настоящем изобретении, у пациента, у которого диагностировано заболевание, или для которого существует опасность развития такого заболевания. В этом контексте предупреждение включает задержку начала заболевания по сравнению с контролем. Эти термины не требуют того, чтобы лечение действительно являлось эффективным и обеспечивало какой-либо из предполагаемых результатов. Достаточно того, что предполагается получение результатов.

#### 18. Терапевтически эффективное.

Термин "терапевтически эффективное" означает, что используемое количество композиции является количеством, достаточным для лечения субъекта, определенного в настоящем изобретении.

#### 19. Токсичность

Токсичность является степенью, в которой вещество, молекула способна повредить что-то, например клетку, ткань, орган или весь организм, который подвергали воздействию вещества или молекулы. Например, некоторые вещества могут повредить печень или клетки печени, гепатоциты. Предпочтительно, если в способах, предлагаемых в настоящем изобретении, используют нетоксичные вещества.

Настоящее изобретение более подробно описано с помощью конкретных примеров. Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстративных целей и не предназначены для какого-либо ограничения настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники легко обнаружат ряд не являющихся критическими параметров, которые можно изменить или модифицировать, и получить в основном такие же результаты.

## Примеры

Ниже приведены примеры получения соединений формулы (IV) настоящего изобретения, а также других соединений, раскрытых здесь, но не являющихся частью настоящего изобретения.

## Общие схемы синтеза

Схема А.

Схема А представляет собой типичную схему синтеза соединений (в которых R, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> являются такими, как здесь определено, и в которых R<sup>4</sup> обозначает CH<sub>2</sub>) из промежуточного 4-ацетамидобензолсульфината натрия.

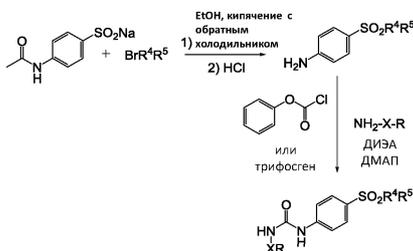
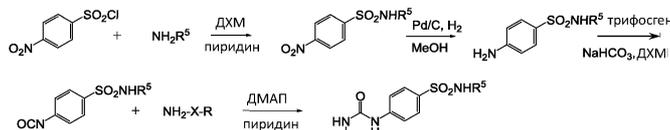
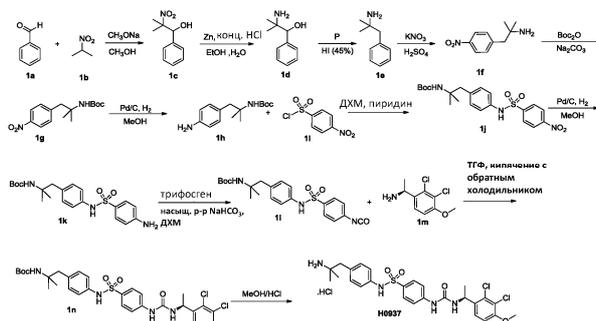


Схема В.

Схема В представляет собой типичную схему синтеза соединений (в которых R, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> являются такими, как здесь определено, и в которых R<sup>4</sup> обозначает NH) из промежуточного 4-нитробензолсульфонил хлорида.



## Пример 1. Синтез H0937



Синтез 1c.

К раствору метанолята натрия (2,16 г, 40 ммоль) в MeOH (70 мл) добавляли 2-нитропропан (1b) (18,7 г, 210 ммоль) и бензальдегид (1a) (21,2 г, 200 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в смеси воды и эфира (100 мл/100 мл). Эфирный слой отделяли и промывали водным раствором гидросульфита натрия (100 мл×4) и затем сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния (этилацетат:петролейный эфир=1:5, об.:об.) и получали соединение 1c (14,95 г, выход 38%).

Синтез 1d.

К раствору 1c (2,0 г, 10,25 ммоль) в смеси EtOH (170 мл) и воды (85 мл) при комнатной температуре добавляли 17 мл концентрированной HCl, затем небольшими порциями добавляли порошкообразный цинк (4,02 г, 61,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат выпаривали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния (ДХМ (дихлорметан):MeOH=20:1, об.:об.) и получали 1d (880 мг, выход 52%).

Синтез 1e.

При комнатной температуре Р (677 мг, 22 ммоль) медленно добавляли к раствору 1d (1,5 г, 9,1 ммоль) в HI (22 мл 45% раствор в воде). Смесь перемешивали при 135°C в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. К полученной выше смеси добавляли воду (100 мл), смесь фильтровали. К фильтрату добавляли насыщенный водный раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 мл) и его подщелачивали 40% раствором NaOH (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенный этилацетатный слой промывали водой и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния (ДХМ:MeOH=30:1, об.:об.) и получали 1e

(0,55 г, выход 41%).

Синтез 1f.

1e (7,0 г, 47 ммоль) добавляли к концентрированной  $H_2SO_4$  (70 мл) и смесь охлаждали до  $-5^\circ C$ . К полученной выше смеси небольшими порциями добавляли  $KNO_3$  (4,7 г, 47 ммоль) и перемешивали при  $-5^\circ C$  в течение 1 ч. Затем смесь выливали в смесь льда с водой и 40% водным раствором  $NaOH$ , значение pH устанавливали равным 10. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл $\times$ 3). Объединенный этилацетатный слой промывали рассолом, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и выпаривали и получали 1f (6,5 г, выход 71%).

Синтез 1g.

К раствору 1f (6,4 г, 33 ммоль) в ТГФ (тетрагидрофуран) (150 мл) добавляли водный раствор  $Na_2CO_3$  (60 мл) и  $VO_2O$  (10,7 г, 49,5 ммоль). Смесь перемешивали при  $50^\circ C$  в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали распределению между этилацетатом и водой (150 мл/150 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния (этилацетат:петролейный эфир=1:20, об.:об.) и получали 1g (9,5 г, выход 98%).

Синтез 1h.

Смесь 1g (2,0 г, 6,8 ммоль) и 10%  $Pd/C$  (100 мг) в метаноле (60 мл) перемешивали в атмосфере водорода при давлении, равном 1 атм, при комнатной температуре в течение 2 ч и затем фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния (этилацетат:петролейный эфир=1:10, об.:об.) и получали 1h (1,0 г, выход 57%).

Синтез 1j.

К раствору 1h (250 мг, 0,95 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли пиридин (0,2 мл) и 1i (230 мг, 1,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния (этилацетат:петролейный эфир=1:5, об.:об.) и получали 1j (320 мг, выход 75%).

Синтез 1k.

Смесь 1j (320 мг, 0,71 ммоль) и 10%  $Pd/C$  (50 мг) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода при давлении, равном 1 атм., при комнатной температуре в течение 2 ч и затем фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и получали неочищенное соединение 1k (298 мг, выход примерно равен 100%).

Синтез 1l.

К раствору 1k (82 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре добавляли насыщенный водный раствор  $NaHCO_3$  (5 мл). К полученной выше смеси добавляли трифосген (58 мг, 0,2 ммоль), растворенный в ДХМ (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли ДХМ (20 мл). Эти два слоя разделяли и органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и выпаривали при пониженном давлении и получали неочищенное соединение 1l (90 мг, выход примерно равен 100%).

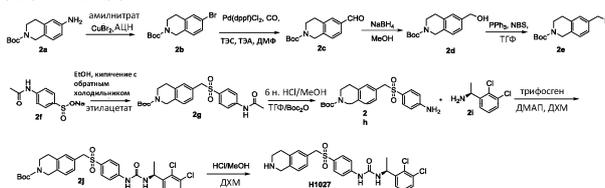
Синтез 1n.

К раствору 1l в ТГФ (10 мл) добавляли 1m (36 мг, 0,16 ммоль). Смесь перемешивали при  $70^\circ C$  в течение ночи, затем охлаждали и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (тонкослойная хроматография) (ДХМ:MeOH=10:1, об.:об.) и получали 1n (38 мг, выход 35%). ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия): 667,2 [M+1].

Синтез H0937.

К раствору 1n (38 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли раствор  $HCl$ /метанол (4н. раствор, 1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем выпаривали при пониженном давлении и получали H0937 (25 мг, выход 74%).  $^1H$ -ЯМР (ядерный магнитный резонанс) ( $CD_3OD$ , 400 МГц): 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,99-7,01 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 5,10-5,12 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (t, 1H), 3,21 (s, 6H), 2,71 (s, 2H), 1,33 (d, 3H). ЖХ-МС: 567,2 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 2. Синтез H1027 и H1071



Синтез 2b.

2a (1,42 г, 5,7 ммоль) добавляли к смеси амилнитрата (1,42 г, 12,1 ммоль) и  $CuBr_2$  (2,16 г, 9,67 ммоль) в  $CH_3CN$  (20 мл). Смесь нагревали при  $80^\circ C$  в течение 2 ч, затем охлаждали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ (петролейный эфир):ЭА (этилацетат)=10:1, об.:об.) и получали 2b (1,96 г, выход 78%) в виде желтого

масла. ЖХ-МС: 312 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 2с.

К раствору 2b (1,96 г, 6,3 ммоль) в сухом ДМФ (N,N-диметилформамид) (40 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,03 г, 1,26 ммоль), ТЭА (триэтиламин) (3,18 г, 31,5 ммоль) и ТЭС (N,N,N',N'-тетраэтилсульфамид) (2,92 г, 25,2 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере СО при 80°C в течение ночи, затем охлаждали и добавляли этилацетат (100 мл). Смесь фильтровали и фильтрат промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1, об.:об.) и получали 2с (1,1 г, выход 70%). ЖХ-МС: 262 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 2d.

К раствору 2с (1,14 г, 4,4 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0°C порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (332 мг, 8,74 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли этилацетат (20 мл). Смесь промывали рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали и получали неочищенное соединение 2d (1,1 г, 96% выход). ЖХ-МС: 264 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 2е.

NBS (N-бромсукцинимид) (2,98 г, 16,7 ммоль) порциями добавляли к раствору 2d (1,1 г, 4,18 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (3,3 г, 12,6 ммоль) в ТГФ (20 мл), охлажденному до 0°C. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к смеси добавляли этилацетат (30 мл). Смесь промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1, об.:об.) и получали 2е (1,1 г, выход 83%). ЖХ-МС: 326 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 2g.

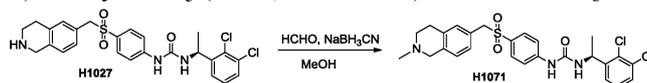
К раствору 2е (1,1 г, 3,48 ммоль) в EtOH (20 мл) при комнатной температуре добавляли 2f (1,0 г, 4,52 ммоль). Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали и выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат (30 мл). Смесь промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1, об.:об.) и получали 2g (1,5 г, выход 98%). ЖХ-МС: 445 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 2h.

Раствор 2g (1,51 г, 3,4 ммоль) в смеси бн. раствора HCl (30 мл) и MeOH (30 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали и выпаривали при пониженном давлении. Значение pH остатка устанавливали равным 7 насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Добавляли ТГФ (30 мл), затем Вос<sub>2</sub>O (1,3 г, 4,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли этилацетат (30 мл) и воду (30 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой и рассолом и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=20:1, об.:об.) и получали 2h (1,1 г, выход 80,3%). ЖХ-МС: 403 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 2j.

К раствору соединения 2h (100 мг, 0,25 ммоль) в смеси насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (2,5 мл) и ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли раствор трифосгена (74 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (2 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем к смеси добавляли ДХМ (20 мл). Содержащую ДХМ фазу отделяли и промывали водой и рассолом и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и затем остаток повторно растворяли в сухом ТГФ (5 мл). К полученной выше смеси добавляли 2i (39,2 мг, 0,21 ммоль) и ДМАП (диметиламинопиридин) (5 мг) и полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Раствор выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=20:1, об.:об.) и получали 2j (60 мг, выход 39%). ЖХ-МС: 618 [M+1]<sup>+</sup>.



Синтез H1027.

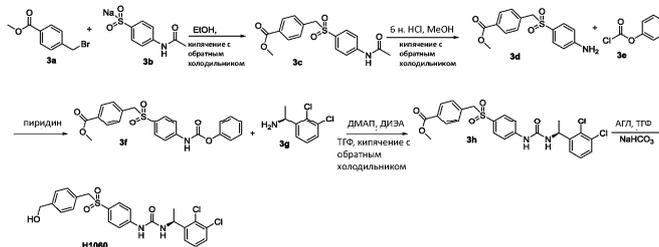
К раствору 2j (60 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (2 мл) при комнатной температуре добавляли смесь HCl/MeOH (4н. раствор, 5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч и затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) и получали H1027 (28,4 мг, выход 57%). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ=7,39-7,41 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 4H), 7,07-7,11 (m, 1H), 6,79-6,95 (m, 1H), 6,72-6,81 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,22-5,26 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,67 (s, 1H), 2,92-3,00 (m, 2H), 2,52-2,62 (m, 2H), 1,41 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС: 518 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез H1071.

К раствору H1027 (25 мг, 0,05 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли водный раствор формальдегида (40%, 0,1 мл), уксусную кислоту (0,1 мл) и ацетат натрия (20 мг), затем NaBH<sub>3</sub>CN (7 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем выпаривали. Остаток промывали

водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и смесь экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали Н1071 (20 мг, выход 75%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц):  $\delta=7,41-7,59$  (m, 6H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 6,98-7,09 (m, 2H), 5,30-5,33 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,02-3,08 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,48 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H). ЖХ-МС: 532  $[\text{M}+1]^+$ .

#### Пример 3. Синтез Н1060



#### Синтез 3с.

К раствору 3a (1,5 г, 6,6 ммоль) в EtOH (50 мл) при комнатной температуре добавляли 3b (1,74 г, 7,9 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали и фильтровали и получали неочищенное соединение 3с (1,8 г, выход 81%), которое использовали на следующей стадии без обработки. ЖХ-МС: 348  $[\text{M}+1]^+$ .

#### Синтез 3d.

К суспензии 3с (1,8 г, 5,18 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли HCl (6N. раствор, 15 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч, затем охлаждали и фильтровали и получали 3d (1,2 г, выход 73%). ЖХ-МС: 306  $[\text{M}+1]^+$ .

#### Синтез 3f.

К раствору 3d (1,2 г, 3,71 ммоль) в пиридине (15 мл) при комнатной температуре добавляли 3e (868 мг, 5,56 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч и затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали распределению между этилацетатом и рассолом (50/50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния и получали 3f (1,1 г, выход 70%). ЖХ-МС: 426  $[\text{M}+1]^+$ .

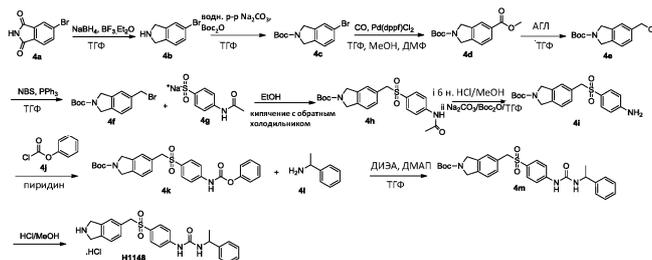
#### Синтез 3h.

К раствору 3f (500 мг, 1,2 ммоль) и 3g (265 мг, 1,4 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) добавляли ДМАП (15 мг, 0,12 ммоль) и ДИЭА (диизопропилэтиламин) (301 мг, 2,3 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали распределению между этилацетатом и рассолом (50 мл/50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния и получали 3h (414 мг, выход 68%). ЖХ-МС: 521  $[\text{M}+1]^+$ .

#### Синтез Н1060.

К раствору 3h (414 мг, 0,80 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) при  $0^\circ\text{C}$  порциями добавляли АГЛ (алюмогидрид лития) (46 мг, 1,20 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 2 ч и затем реакцию останавливали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния и получали Н1060 (278 мг, выход 71%).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta=7,39-7,47$  (m, 6H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,24 (d,  $J=8$  Гц, 2H), 7,08 (d,  $J=8$  Гц, 2H), 5,29 (q, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 1,46 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H). ЖХ-МС: 493  $[\text{M}+1]^+$ .

#### Пример 4. Синтез Н1148 и Н1194



#### Синтез 4b.

К раствору 4a (10 г, 44,4 ммоль) в ТГФ (200 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли  $\text{NaBH}_4$  (17,6 г, 464,8 ммоль), затем  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (170 мл, 519,2 ммоль). Затем смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в те-

чение ночи, охлаждали до 0°C и значение pH устанавливали равным 13 водным раствором NaOH. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали водой, рассолом и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=10:1, об.:об.) и получали 4b (7,3 г, выход 83%). ЖХ-МС: 198 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 4с.

К раствору 4b (6 г, 30 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли насыщенный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 мл), затем Вос<sub>2</sub>O (33 г, 151 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и выпаривали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1, об.:об.) и получали 4с (9 г, выход примерно равен 100%). ЖХ-МС: 298 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 4d.

К раствору 4с (9 г, 30,3 ммоль) в смеси MeOH (30 мл) и ДМФ (30 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,6 г, 2 ммоль) и ТЭА (6,12 г, 60,6 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере СО при 80°C в течение ночи, охлаждали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1, об.:об.) и получали 4d (5,8 г, выход 69%). ЖХ-МС: 278 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 4е.

К раствору 4d (5,8 г, 21 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C медленно добавляли АГЛ (1,6 г, 42 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Медленно добавляли воду (1,6 мл) и водный раствор NaOH (10%, 1,6 мл) и смесь фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1, об.:об.) и получали 4е (3,23 г, выход 62%). ЖХ-МС: 250 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 4f.

NBS (4,6 г, 26 ммоль) порциями добавляли к раствору 4е (3,23 г, 130 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (6,8 г, 26 ммоль) в ТГФ (150 мл), охлажденному до 0°C. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1, об.:об.) и получали 4f (2 г, выход 50%). ЖХ-МС: 312 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 4h.

К раствору 4f (2 г, 6,4 ммоль) в EtOH (50 мл) при комнатной температуре добавляли 4g (2,8 г, 12,7 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение ночи, охлаждали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл), промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1, об.:об.) и получали 4h (1,9 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: 431 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 4i.

Раствор 4h (1,9 г, 4,5 ммоль) в бн. растворе HCl (20 мл) и MeOH (40 мл) нагревали при 80°C в течение ночи, охлаждали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси насыщенного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл) и ТГФ (40 мл) и затем добавляли Вос<sub>2</sub>O (1,45 г, 5,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К полученной выше смеси добавляли этилацетат (40 мл) и воду (40 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1, об.:об.) и получали 4i (1,36 г, выход 70%). ЖХ-МС: 389 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез 4k.

К раствору 4i (1,36 г, 3,50 ммоль) в пиридине (20 мл) при комнатной температуре добавляли 4j (821 мг, 5,25 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч и затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали распределению между этилацетатом (20 мл) и рассолом (20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1, об.:об.) и получали 4k (1,24 г, выход 70%). ЖХ-МС: 509 [M+1]<sup>+</sup>.

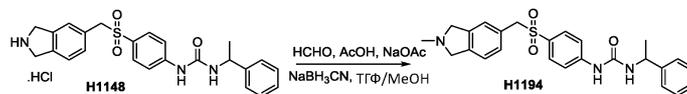
Синтез 4m.

К раствору 4k (6,0 г, 11,8 ммоль) и 4l (1,57 г, 13,0 ммоль) в сухом ТГФ (150 мл) при комнатной температуре добавляли ДМАП (100 мг, 0,008 ммоль) и ДИЭА (10 мл, 60 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение ночи и выпаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали распределению между этилацетатом (200 мл) и рассолом (200 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:HCl=20:1, об.:об.) и получали 4т (4,0 г, выход 63,3%). ЖХ-МС: 536 [M+1]<sup>+</sup>.

Синтез H1148.

К раствору 4m (4,0 г, 7,5 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре добавляли смесь

HCl/MeOH (4н. раствор, 50 мл). Раствор перемешивали в течение 2 ч и затем фильтровали и получали H1148 (3,34 г, выход 94,4%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta=7,41$  (s, 3H), 7,23-7,25 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,81 (q, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 1,38 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H). ЖХ-МС: 436  $[\text{M}+1]^+$ .



#### Синтез H1194.

К раствору H1148 (3,34 г, 7,1 ммоль) в смеси ТГФ (47 мл) и MeOH (47 мл) добавляли водный раствор формальдегида (40%, 9,5 мл), AcOH (1,0 мл) и NaOAc (1,0 г), затем  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (895 мг, 14,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и выпаривали при пониженном давлении. Добавляли водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл $\times$ 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:HCl=20:1, об.:об.) и получали H1194 (2,3 г, выход 75%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta=7,38-7,39$  (m, 4H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,09-7,14 (m, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 4,80 (q, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 1,37 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H). ЖХ-МС: 450  $[\text{M}+1]^+$ .

Изучение обратного агониста в исследовании потребления пищи мышами Самцов мышей C57BL/6J, обладающих массой тела, равной 18-22 г, подвергали голоданию в течение ночи (за 16 ч до введения соединения) и обеспечивали обычный цикл освещения - затемнение (освещение: 6:00-18:00/затемнение: 18:00-6:00). После акклиматизации в течение 1 недели животных разделяли на две группы ( $n=6$  в каждой группе, 2 животных в каждой клетке), исходя из массы тела. Животным группы 1 вводили растворитель и животным группы 2 вводили исследуемое средство ( $n=6$  для каждой группы). Суммарное количество потребляемой пищи определяли через 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения лекарственного средства или растворителя. Количество потребленной пищи определяли путем вычитания количества несъеденной пищи из исходного предварительно измеренного количества.

В приведенной ниже таблице представлены типичные соединения формулы I и их биологические характеристики, включая их антагонистическую/агонистическую активность по отношению к грелину *in vitro* (пример A) и результаты потребления пищи мышами (пример B). Результаты явно показывают, что соединения формулы I являются модуляторами рецептора грелина и применимы для предупреждения и/или лечения заболеваний, связанных с рецептором грелина, например ожирения.

Изучение обратной агонистической активности по отношению к грелину ( $\text{EC}_{50}$ ) с помощью исследования IP-1.

В исследовании IP-One с использованием ОФРВ (однородная флуоресценция с разрешением по времени) использовали клетки HEK293, стабильно экспрессирующие рекомбинантный рецептор грелина человека (HEK293/GRLN). За один день до проведения исследования клетки высевали при плотности, равной  $1,5 \times 10^4$  /лунка, в 384-луночный планшет с покрытием Matrigel® с добавлением 30 мкл полной модифицированной по методике Дульбекко среды Игла и инкубировали при  $37^\circ\text{C}$  в атмосфере, содержащей 5%  $\text{CO}_2$ , в течение 18-22 ч. В день проведения исследования среду удаляли путем центрифугирования при скорости, равной 600 об/мин, в течение 30 с и с помощью устройства Bravo (Agilent technologies) добавляли 20 мкл стимулирующего буфера, содержащего 1 $\times$ исследуемое соединение. Затем планшет инкубировали при  $37^\circ\text{C}$  в атмосфере, содержащей 5%  $\text{CO}_2$ , в течение 1 ч. После инкубирования во все лунки добавляли 5 мкл IP1-d2 и 5 мкл Tb-Стур с использованием устройства Multidrop Combi (Thermo). После дополнительного инкубирования при комнатной температуре в течение 1 ч планшеты считывали с помощью устройства Envision (Perkin Elmer) при длинах волн, равных 620 и 665 нм.

Изучение агонистической активности по отношению к грелину ( $\text{EC}_{50}$ ), антагонистической активности по отношению к грелину ( $\text{IC}_{50}$ ) с помощью исследования FLIPR содержания кальция.

Исследование содержания внутриклеточного кальция проводили в 384-луночных планшетах FLIPR™ (Molecular Device) с использованием линии клеток HEK293/GHSR1a. Клетки высевали за 24 ч до проведения экспериментов при обеспечении в лунках оптимальной плотности. Предварительное инкубирование с выбранным красителем для кальция проводили при комнатной температуре или при  $37^\circ\text{C}$  в течение 30-60 мин. В соответствующий момент времени добавляли исследуемые соединения, разведенные в ДМСО (диметилсульфоксид), и инкубировали в течение 15 мин, затем добавляли грелин с использованием устройства FlexStation или FLIPR. Относительную интенсивность флуоресценции определяли с помощью FLIPR™ Molecular Device. Значения  $\text{EC}_{50}$  и  $\text{IC}_{50}$  рассчитывали по зависимостям доза-ответ с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Для определения агонистической активности по отношению к GHSR-1a соединение добавляли при  $t=20$  с и в течение 2 мин определяли содержание кальция. Для определения антагонистической активности по отношению к GHSR-1a соединение и грелин (10 нМ) добавляли к клеткам при  $t=20$  с и в течение 2 мин определяли содержание кальция. Активность антагониста определяли по его способности уменьшать ответ грелина. Для соответствующих антагонистов строили зависимости доза-ответ.

## Исследование метаболической стабильности.

Метаболическую стабильность соединений в микросомах печени человека, собаки, крысы и мыши исследовали в соответствии с условиями проведения эксперимента, описанными ниже.

Субстрат (мкМ)	Белок (мг/мл)	Количество повторов образцов	NADPH* (мМ)
1	0,5	N=2	1,3

\* NADPH - никотинамидадениндинуклеотидфосфат в Н-форме.

а). Готовили следующие 5 исходных растворов.

1. Исходные растворы исследуемого соединения: 10 мМ раствор декстрометорфана (Dtr) в ДМСО, 10 мМ раствор дифенгидрамина (ДФА) в ДМСО, 10 мМ раствор омепразола (Оме) в ДМСО, 10 мМ раствор верапамила (Ver) в ДМСО и 10 мМ соединения-обратного агониста в ДМСО разводили смесью ацетонитрил/вода (70/30) до концентрации, равной 0,25 мМ.

2. Буфер: 100 мМ калий-фосфатный буфер (ЗФФ, забуференный фосфатом физиологический раствор), рН равно 7,4.

3. Микросомы печени (20 мг/мл): быстро оттаивали на водяной бане при 37°C.

4. 2000 мкл системы регенерации NADPH (1,3 мМ). Перед использованием систему помещали на лед:

330 мкл 100 мМ G6P,

1300 мкл 10 мМ NADP (никотинамидадениндинуклеотидфосфат),

5 мкл 1200 Ед./мл G6PD,

365 мкл буфера ЗФФ.

5. Останавливающий раствор: ацетонитрил с добавлением IS для анализа с помощью ЖХ-МС/МС.

б) Исходные микросомы печени, обладающие концентрацией, равной 20 мг/мл, разводили до концентрации белка, равной 0,628 мг/мл, с помощью 100 мМ ЗФФ.

с) В планшет для инкубирования помещали аликвоту смеси микросомальных белков (0,628 мг/мл), составляющую 398 мкл, и планшет помещали на лед.

д) В лунки планшета для инкубирования, содержащие 398 мкл смеси белков, добавляли 2 мкл исходного раствора субстрата для обеспечения в каждой лунке концентрации исследуемого соединения, равной 1,25 мкМ.

е) В лунки планшета для остановки реакции, в которые предварительно помещали 300 мкл холодного останавливающего раствора и 20 мкл системы регенерации NADPH, пипеткой добавляли 80 мкл исследуемого соединения и смеси микросомальных белков. Концентрация исследуемого соединения в лунках, определенная с помощью ЖХ-МС/МС, означает концентрацию в момент времени  $t=0$ .

ф) Для определения концентрации исследуемого соединения при  $t \neq 0$ , предварительно инкубировали систему регенерации NADPH и планшет для инкубирования, содержащий оставшиеся 320 мкл инкубируемой смеси (микросомальный белок и исследуемое соединение) при 37°C в течение 5 мин.

г) Инкубирование начинали путем добавления 80 мкл системы регенерации NADPH в каждую лунку, содержащую оставшиеся 320 мкл инкубируемой смеси.

h) После проведения инкубирования при 37°C в течение 10, 30 и 90 мин 100 мкл инкубируемой смеси (микросомальный белок, исследуемое соединение и NADPH) переносили в лунки планшета для остановки реакции, в которые предварительно помещали 300 мкл холодного останавливающего раствора. Тщательно встряхивали.

и) Планшет для остановки реакции центрифугировали при 5000×g в течение 10 мин. Надосадочную жидкость собирали и разводили в 3 раза дистиллированной водой. Отбирали образцы и определяли концентрацию исследуемого соединения во всех лунках с помощью ЖХ-МС/МС.

ФК (фармакокинетические) исследования на животных при ВВ (внутривенное), ПО (пероральное) и ПК (подкожное) введении.

Всем подвергающимся лечению животным вводили одну дозу исследуемого соединения (путем ВВ, ПО или ПК введения) в соответствии с режимом, указанным в приведенной ниже таблице.

Путь введения дозы	Количество животных	Доза (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)
ВВ, ПК	3 самца	5	5
ПО	3 самца	10	10

Для групп, в которых дозу вводили перорально, соответствующее количество исследуемого соединения получали в носителе, обладающем следующим составом: 1% ДМСО (при необходимости увеличивали до максимального значения, равного 5%) и 0,5% метилцеллюлозы. Каждой мышке или крысе через желудочный зонд вводили перорально 10 мл/кг препарата.

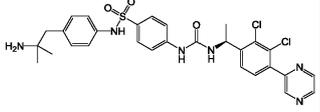
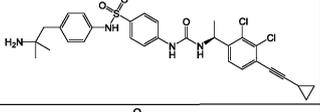
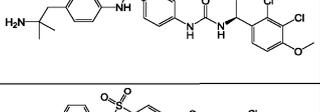
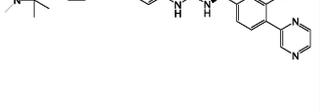
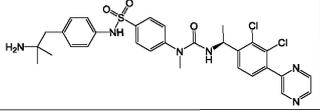
Для групп, в которых дозу вводили ВВ и ПК, соответствующее количество исследуемого соединения разводили в 1% ДМСО (при необходимости увеличивали до максимального значения, равного 5%) и 99% 20% раствора гидроксипропил-β-циклодекстрина (мас./об.). Обеспечивали соответствующее значение рН. Каждой мышке или крысе вводили 5 мл/кг препарата. При ВВ введении дозу вводили путем инъекции в хвостовую вену. Подкожные инъекции делали в область над плечом, в оттянутую кожу над ше-

ей. В определенные моменты времени (например, для ВВ и ПК: 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч; для ПО: 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч) образцы крови (50 мкл в случае мыши или 500 мкл в случае крысы) отбирали путем пункции (подчелюстной вены в случае мыши или яремной вены в случае крысы) и собирали в вакуумные контейнеры, содержащие ЭДТК-К2 (дикалиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты) в качестве противосвертывающего средства. Кровь центрифугировали при 4°C при скорости, равной 6000 об/мин, в течение 8 мин и получали плазму. Все образцы плазмы хранили при -20°C. Все образцы плазмы добавляли к ацетонитрилу для осаждения белка и проводили количественный анализ с помощью ЖХ-МС/МС.

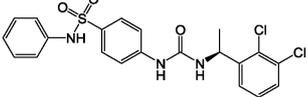
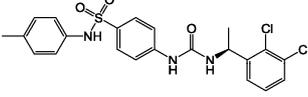
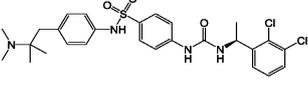
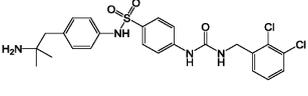
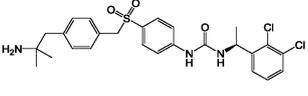
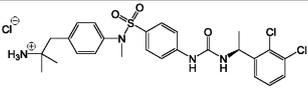
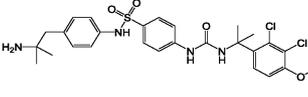
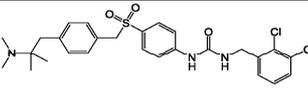
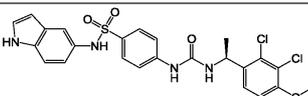
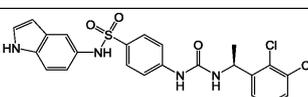
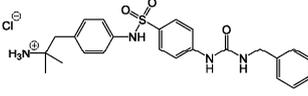
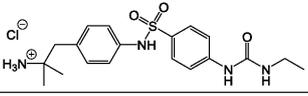
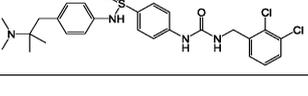
Исследование потребления пищи - изучение влияния обратных агонистов рецептора GHSR1a с помощью исследования потребления пищи мышами.

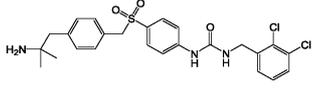
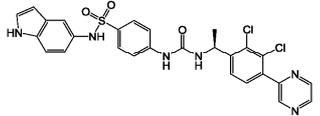
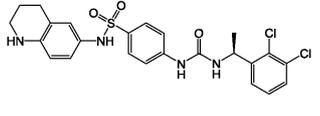
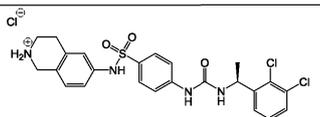
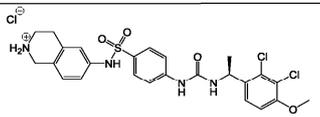
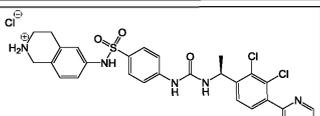
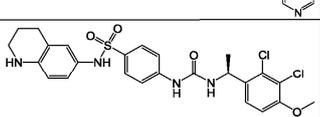
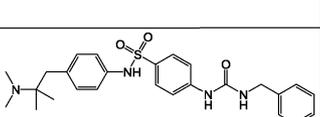
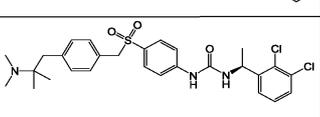
12 самцов мышей C57BL/6J, обладающих массой тела, равной 18-22 г, подвергали голоданию в течение ночи (за 16 ч до введения соединения) и обеспечивали обычный цикл освещения - затемнение (освещение: 6:00-18:00/затемнение: 18:00-6:00). После акклиматизации в течение 1 недели животных разделяли на две группы (n=6 в каждой группе, 2 животных в каждой клетке) исходя из массы тела. Животным группы 1 вводили носитель без исследуемого соединения (контрольная группа) и животным группы 2 вводили носитель и исследуемое соединение (экспериментальная группа). Суммарное количество потребляемой пищи определяли через 1, 2, 4, 8 и 24 ч после экспериментального или контрольного лечения. Количество потребленной пищи определяли путем вычитания количества несъеденной пищи из исходного предварительно измеренного количества.

В следующей табл. 1 представлены результаты синтеза соединений настоящего изобретения в соответствии с п.3 формулы изобретения, а также других соединений, раскрытых здесь, но не являющихся частью настоящего изобретения.

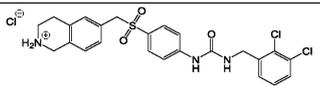
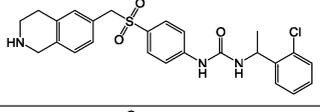
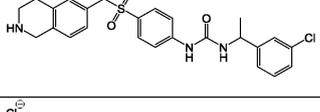
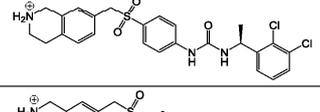
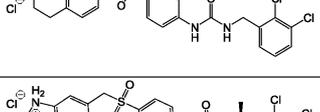
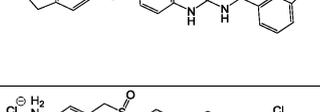
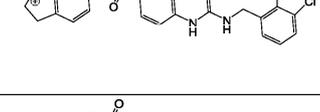
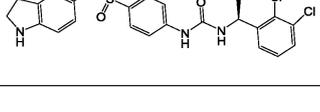
Соединение №	Химическая структура	Активность (мкМ)	Исследование метаболической стабильности (Ч = человек; М = мышь; К = крыса; С = собака) [мкл/мин/мг]	ФК <sup>*</sup> , CL <sup>**</sup> (л/ч/кг) Vd <sup>***</sup> (л/кг) t <sub>1/2</sub> <sup>****</sup> (ч) F <sup>*****</sup> (%)	Исследование потребления пищи
H0906		IC <sub>50</sub> = 0,0189 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = 0,0068 част./млрд = 99,84 (Ч) част./млрд = 99,96 (М)	Ч = 19,9 М = 24,4 К = 13,6 С = 4904	CL <sub>ВВ</sub> = 0,18 CL <sub>ПО</sub> = 239,47 Vd <sub>ВВ</sub> = 0,27 Vd <sub>ПО</sub> = 479,77 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 1,03 t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,39 F = 0,1	не проводили
H0907		IC <sub>50</sub> = 0,0235 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = 1,61	не проводили	не проводили	не проводили
H0937		IC <sub>50</sub> = 0,084 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = 0,0127	Ч = <10 М = <10 К = <10 С = <10	не проводили	не проводили
H0941		IC <sub>50</sub> = 0,0077 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = 0,0028 част./млрд = 99,98 (Ч) част./млрд = 99,95 (М)	Ч = 47,7 М = 66,2 К = 36,2 С = 48,2	не проводили	не проводили
H0942		IC <sub>50</sub> = 2,04 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили

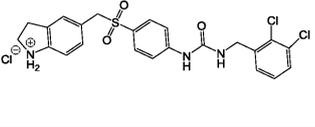
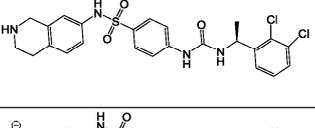
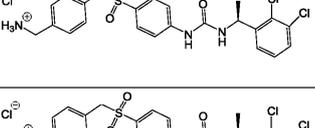
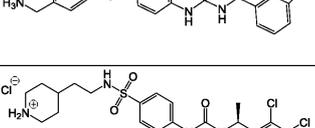
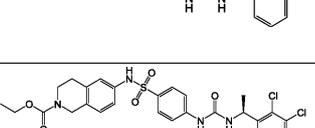
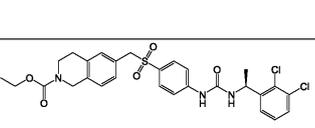
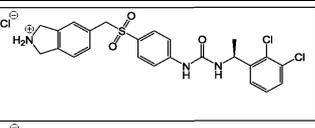
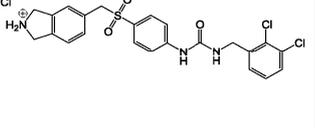
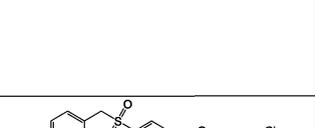
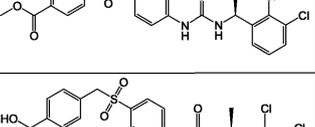
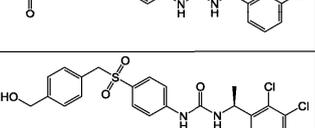
H0943		IC <sub>50</sub> =0,007 8 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> =30 EC <sub>50</sub> = 0,0025	q = 10,6 M = <10 K = 11,7 C = <10	не проводили	не проводили
H0944		IC <sub>50</sub> = 30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H0950		IC <sub>50</sub> = 20,8 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H0951		IC <sub>50</sub> = 0,0838 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0327	не проводили	не проводили	не проводили
H0953		IC <sub>50</sub> = >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H0954		IC <sub>50</sub> = >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H0963		IC <sub>50</sub> = >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H0964		IC <sub>50</sub> = 4,17 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 13,05/1346 EC <sub>50</sub> = 2,477	не проводили	не проводили	не проводили

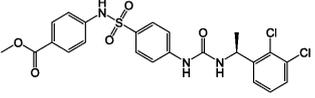
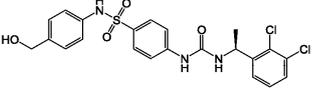
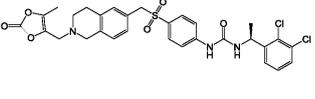
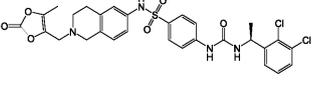
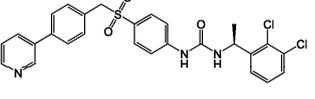
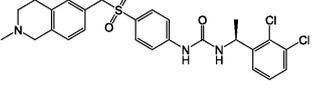
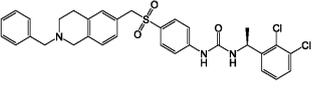
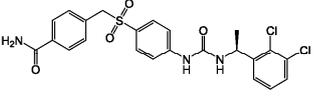
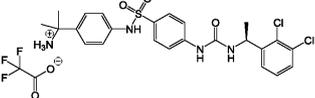
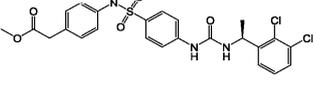
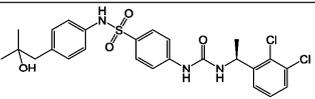
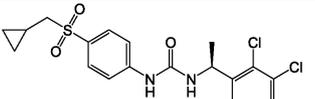
H0965		IC <sub>50</sub> = >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H0966		IC <sub>50</sub> = 6,58 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H0967		IC <sub>50</sub> = 0,016 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0047	Ч = 38,2 M = 58 K = данных нет C = данных нет	CL <sub>BB</sub> = 2,34 CL <sub>ПО</sub> = 697,4 Vd <sub>BB</sub> = 8,62 Vd <sub>ПО</sub> = 2326,2 t <sub>1/2, BB</sub> = 2,56 t <sub>1/2, ПО</sub> = 2,31 F = 0,2	30 мг/кг ПО, натошак - подавление аппетита 5 мг/кг ПК натошак - подавление аппетита
H0968		IC <sub>50</sub> = 0,044 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0057	Ч = 32,5 M = 27,4 K = данных нет C = данных нет	не проводили	30 мг/кг ПО, натошак - подавление аппетита
H0969		IC <sub>50</sub> = 0,053 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0189	Ч = 19,5 M = 74,4 K = данных нет C = данных нет	CL <sub>BB</sub> = 0,46 CL <sub>ПО</sub> = 27,01 Vd <sub>BB</sub> = 1,97 Vd <sub>ПО</sub> = 168,2 t <sub>1/2, BB</sub> = 2,96 t <sub>1/2, ПО</sub> = 4,32 F = 1,3	30 мг/кг ПО, натошак - подавление аппетита
H0971		IC <sub>50</sub> = 0,417 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,135	Ч = 31,9 M = 24,8 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H0975		IC <sub>50</sub> = 0,0095 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H0981		IC <sub>50</sub> = 0,0095 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H0990		IC <sub>50</sub> = 0,823 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H0991		IC <sub>50</sub> = 0,1455 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = 0,06677	не проводили	не проводили	не проводили
H0993		IC <sub>50</sub> = 0,2878 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = 0,021	Ч = 18,5 M = 14,3 K = 15,1 D < 10	CL <sub>BB</sub> = 2,15 CL <sub>ПО</sub> = 438,1 Vd <sub>BB</sub> = 4,31 Vd <sub>ПО</sub> = 2550 t <sub>1/2, BB</sub> = 1,39 t <sub>1/2, ПО</sub> = 4,03 F = 0,4	не проводили
H0994		IC <sub>50</sub> = 30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = 1,434	не проводили	не проводили	не проводили
H0995		IC <sub>50</sub> = 0,0321 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = 0,00252	Ч = 54,5 M = 194,6 K = 92,4 C = 52,7	не проводили	не проводили

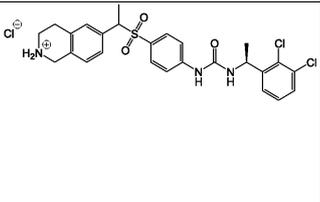
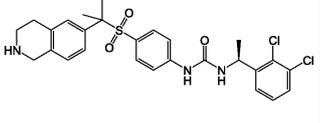
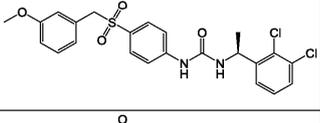
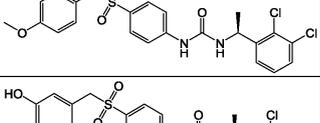
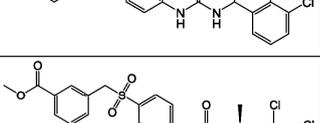
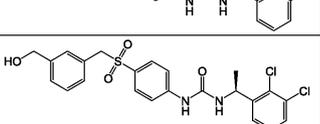
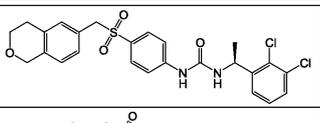
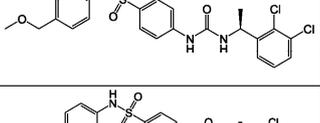
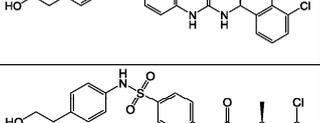
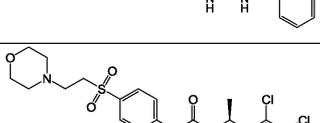
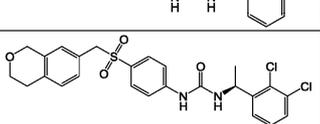
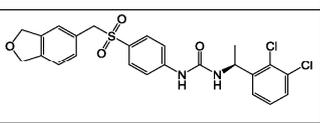
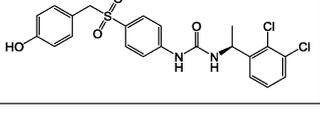
H0996		IC <sub>50</sub> = 0,461 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = 0,064	Ч = 27,5 M = 125,4 K = 77,8 C = <10	не проводили	не проводили
H0997		IC <sub>50</sub> = 30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1003		IC <sub>50</sub> = 2,02 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 14,36/2228 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1004		IC <sub>50</sub> = 0,0037 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,00397	не проводили	CL <sub>ВВ</sub> = 35,5 CL <sub>ПО</sub> = 223,9 Vd <sub>ВВ</sub> = 37,7 Vd <sub>ПО</sub> = 479,2 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 0,74 t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,48 F = 13	не проводили
H1005		IC <sub>50</sub> = 0,0198 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,00888	не проводили	CL <sub>ВВ</sub> = 0,44 CL <sub>ПО</sub> = 33,33 Vd <sub>ВВ</sub> = 1,46 Vd <sub>ПО</sub> = 112,3 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 2,3 t <sub>1/2, ПО</sub> = 2,33 F = 1,3	не проводили
H1006		IC <sub>50</sub> = 0,072 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0369	не проводили	не проводили	не проводили
H1008		IC <sub>50</sub> = 6,38 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 12,68/2021 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1009		IC <sub>50</sub> = 0,252 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = 0,0328	Ч = 13,2 M = 33,8 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1010		IC <sub>50</sub> = 0,042 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = 0,015	Ч = 40,5 M = 40,5 K = данных нет C = данных нет	CL <sub>ВВ</sub> = 3,34 CL <sub>ПО</sub> = 108,2 Vd <sub>ВВ</sub> = 1,39 Vd <sub>ПО</sub> = 169 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 1,39 t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,08 F = 3,09	не проводили
H1017		IC <sub>50</sub> = 0,072 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = 0,0098 част./млрд (Ч) = 99,9 част./млрд (M) = 99,97	Ч = 11,5 M = 30,5 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1018		IC <sub>50</sub> = 0,0998 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 30 EC <sub>50</sub> = 0,01367	Ч = <10 M = 46,3 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили

H1024		IC <sub>50</sub> = 0,0347 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0257	Ч = <10 M = <10 K = данных нет C = данных нет	CL <sub>ВВ</sub> = 11,17 CL <sub>ПО</sub> = 132,3 Vd <sub>ВВ</sub> = 16,35 Vd <sub>ПО</sub> = 349,6 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 1,01 t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,83 F = 7,91	не проводили
H1025		IC <sub>50</sub> = 21,45 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	Ч = 92,4 M = 159,5 K = данных нет C = данных нет	CL <sub>ВВ</sub> = 1,84 CL <sub>ПО</sub> = 30,89 Vd <sub>ВВ</sub> = 2,86 Vd <sub>ПО</sub> = 94,83 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 1,08 t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,45 F = 5,92	не проводили
H1026		IC <sub>50</sub> = 14,9 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1027		IC <sub>50</sub> = 0,0025 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,001616	Ч = <10 M = <10 K = данных нет C = данных нет	CL <sub>ВВ</sub> = 0,71 (M); 12,34 (K) CL <sub>ПО</sub> = 85,67 (M); 24,98 (K) Vd <sub>ВВ</sub> = 1,64 (M); 168,2 (K) Vd <sub>ПО</sub> = 345 (M); 80,4 (K) t <sub>1/2, ВВ</sub> = 1,61 (M); 10,2 (K) t <sub>1/2, ПО</sub> = 2,79 (M); 2,21 (K)	не проводили
				F = 0,72 (M); 57,14 (K)	
H1028		IC <sub>50</sub> = 0,414 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,2335	не проводили	не проводили	не проводили
H1029		IC <sub>50</sub> = 0,3323 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,1878	не проводили	не проводили	не проводили
H1033		IC <sub>50</sub> = 3,02 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1034		IC <sub>50</sub> = 1,258 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 1,606	не проводили	не проводили	не проводили
H1038		IC <sub>50</sub> = 0,3761 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,1234	не проводили	не проводили	не проводили
H1039		IC <sub>50</sub> = 0,1129 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0333	Ч = <10 M = 13,5 K = данных нет C = данных нет	CL <sub>ВВ</sub> = 2,55 CL <sub>ПО</sub> = 334,4 Vd <sub>ВВ</sub> = 11,7 Vd <sub>ПО</sub> = 898 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 3,18 t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,86 F = 0,6	не проводили

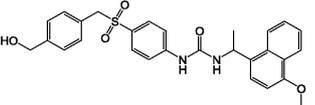
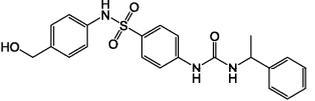
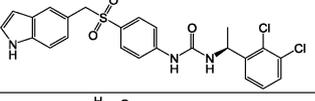
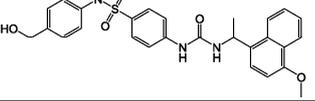
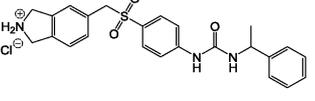
H1040		IC <sub>50</sub> = 0,0318 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,1639	не проводили	не проводили	не проводили
H1041		IC <sub>50</sub> = 0,0174 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0555	не проводили	не проводили	не проводили
H1042		IC <sub>50</sub> = 0,0366 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,1222	не проводили	не проводили	не проводили
H1043		IC <sub>50</sub> = 0,0041 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0184	не проводили	не проводили	не проводили
H1044		IC <sub>50</sub> = 0,0531 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,1434	не проводили	не проводили	не проводили
H1045		IC <sub>50</sub> = 2,743 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1046		IC <sub>50</sub> = 1,993 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1047		IC <sub>50</sub> = 0,865 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 1,165	не проводили	не проводили	не проводили

H1048		IC <sub>50</sub> = 16,765 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1049		IC <sub>50</sub> = 0,0163 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0296	не проводили	не проводили	не проводили
H1050		IC <sub>50</sub> = 0,0574 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,1086	не проводили	не проводили	не проводили
H1051		IC <sub>50</sub> = 0,0537 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,116	не проводили	не проводили	не проводили
H1052		IC <sub>50</sub> = 0,4675 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1054		IC <sub>50</sub> = 10,09 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	CL <sub>ВВ</sub> = 1,62 CL <sub>ПО</sub> = 53,9 Vd <sub>ВВ</sub> = 4,32 Vd <sub>ПО</sub> = 96,2 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 1,85 t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,24 F = 3,0	не проводили
H1055		IC <sub>50</sub> = 4,47 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,516	не проводили	не проводили	не проводили
H1056		IC <sub>50</sub> = 0,0058 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0026	Ч = 16,4 M = 13,5 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1057		IC <sub>50</sub> = 0,0193 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0069 част./млрд = 99,5 (Ч) част./млрд = 99,5 (М)	Ч = 12,6 M = 10,8 K = данных нет C = данных нет	CL <sub>ВВ</sub> = 1,57 CL <sub>ПО</sub> = 82,24 Vd <sub>ВВ</sub> = 2,18 Vd <sub>ПО</sub> = 368,9 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 0,96 t <sub>1/2, ПО</sub> = 3,11 F = 1,6	не проводили
H1058		IC <sub>50</sub> = 20 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1059		IC <sub>50</sub> = >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1060		IC <sub>50</sub> = 0,28 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0408 част./млрд = 99,87 (Ч) част./млрд = 99,81 (М) част./млрд = 99,82 (К) част./млрд = 99,88 (С)	Ч = 40 M = 108,7 K = данных нет C = данных нет	CL <sub>ВВ</sub> = 4,13 CL <sub>ПО</sub> = 22,1 Vd <sub>ВВ</sub> = 8,25 Vd <sub>ПО</sub> = 22,4 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 1,37 t <sub>1/2, ПО</sub> = 0,7 F = 18,8	не проводили

H1061		IC <sub>50</sub> = 2,87 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1062		IC <sub>50</sub> = 0,2225 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,058 част./млрд = 99,88 (Ч) част./млрд = 99,81 (М) част./млрд = 99,88 (К) част./млрд = 99,83 (С)	Ч = 32,4 М = 67,2 К = данных нет С = данных нет	не проводили	не проводили
H1067		IC <sub>50</sub> = 0,014 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0045	Ч = 326,2 М = 289 К = данных нет С = данных нет	не проводили	не проводили
H1068		IC <sub>50</sub> = 0,0263 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0084	Ч = 199,7 М = 196,4 К = данных нет С = данных нет	не проводили	не проводили
H1070		IC <sub>50</sub> = 5,29 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 7,27 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1071		IC <sub>50</sub> = 0,005 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0017 част./млрд = 99,11	Ч = 49,9/100,3 М = 80,7/152,5 К = 274/188 С = 172,6/160,7	CL <sub>BB</sub> = 1,71 CL <sub>ПО</sub> = 8,28 Vd <sub>BB</sub> = 2,83 Vd <sub>ПО</sub> = 21,1	не проводили
		(Ч) част./млрд = 99,02 (М) част./млрд = 99,13 (К) част./млрд = 99,18 (С)		t <sub>1/2, BB</sub> = 1,15 t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,77 F = 19,9	
H1072		IC <sub>50</sub> = 0,1225 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0219	не проводили	не проводили	не проводили
H1073		IC <sub>50</sub> = >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 7,27 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1074		IC <sub>50</sub> = 3,25 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,6568	не проводили	не проводили	не проводили
H1075		IC <sub>50</sub> = 3,018 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1076		IC <sub>50</sub> = 0,515 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0577	Ч = 91,4 М = 73,9 К = данных нет С = данных нет	не проводили	не проводили
H1078		IC <sub>50</sub> = 3,576 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили

H1080		IC <sub>50</sub> = 0,0226 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0111/0,0412 ингиби- рование hERG = 3,57	H < 10 M < 10 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1081		IC <sub>50</sub> = 1,238 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1082		IC <sub>50</sub> >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1083		IC <sub>50</sub> = 30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 1,18	не проводили	не проводили	не проводили
H1084		IC <sub>50</sub> = 3,5 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 10,8 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1087		IC <sub>50</sub> = 8,18 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1088		IC <sub>50</sub> = 7,97 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,367	не проводили	не проводили	не проводили
H1092		IC <sub>50</sub> = 30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,578	не проводили	не проводили	не проводили
H1093		IC <sub>50</sub> = 2,382 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,327	не проводили	не проводили	не проводили
H1094		IC <sub>50</sub> = 0,488 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,118	Ч = 55,1 M = 100,8 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1095		IC <sub>50</sub> = 1,43 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1096		IC <sub>50</sub> = 30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1097		IC <sub>50</sub> = 1,969 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,363	не проводили	не проводили	не проводили
H1098		IC <sub>50</sub> = 12,06 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,649	не проводили	не проводили	не проводили
H1099		IC <sub>50</sub> = 8,673 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 1,139	не проводили	не проводили	не проводили

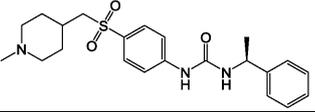
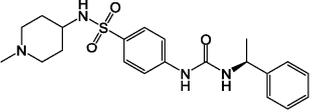
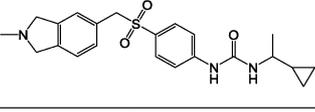
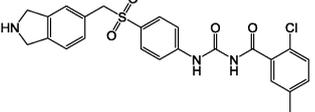
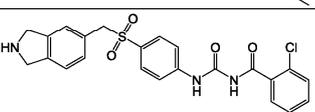
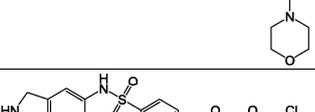
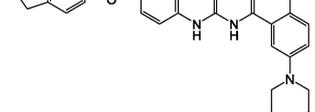
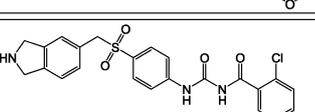
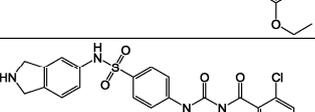
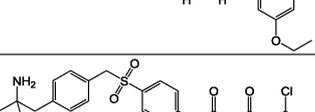
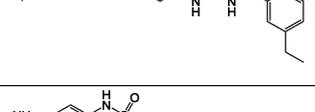
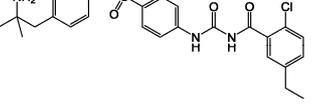
H1101		IC <sub>50</sub> = 30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1102		IC <sub>50</sub> = 0,0739 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0583/0,036/0,0216	не проводили	не проводили	не проводили
H1103		IC <sub>50</sub> = 0,487 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,066/0,05572	не проводили	не проводили	не проводили
H1106		IC <sub>50</sub> = 1,426 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,862	не проводили	не проводили	не проводили
H1108		IC <sub>50</sub> = 0,422 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,1166	Ч = 38,7 М = 47,5 К = данных нет С = данных нет	не проводили	не проводили
H1109		IC <sub>50</sub> = 0,427 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,136	не проводили	не проводили	не проводили
H1110		IC <sub>50</sub> = 0,95 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1111		IC <sub>50</sub> = 2,251 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 1,233	не проводили	не проводили	не проводили
H1125		IC <sub>50</sub> = 0,893 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0933	Ч = 10,7 М = 14,9 К = данных нет С = данных нет	не проводили	не проводили
H1126		IC <sub>50</sub> = 0,183 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1127		IC <sub>50</sub> = 0,861 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0947	Ч = 41 М = 59,5 К = данных нет С = данных нет	не проводили	не проводили
H1129		IC <sub>50</sub> = 3,33 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 2,461	не проводили	не проводили	не проводили
H1130		IC <sub>50</sub> = 3,38 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 1,28	не проводили	не проводили	не проводили
H1131		IC <sub>50</sub> = 30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1132		IC <sub>50</sub> = 0,574 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,219	не проводили	не проводили	не проводили
H1133		IC <sub>50</sub> = 0,419 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,17	не проводили	не проводили	не проводили

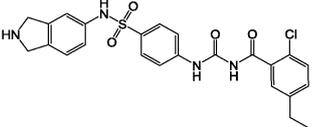
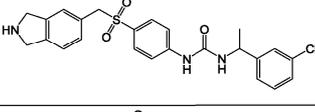
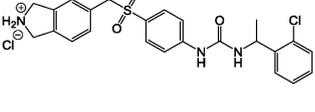
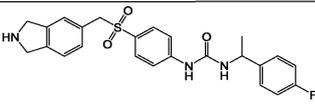
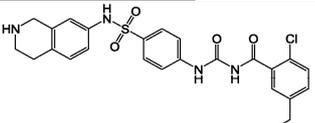
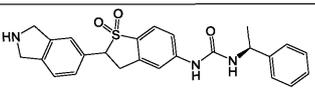
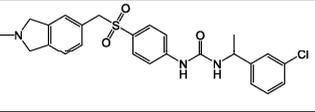
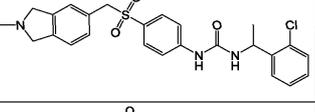
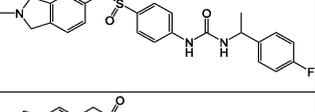
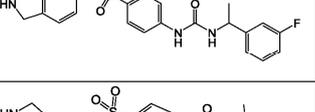
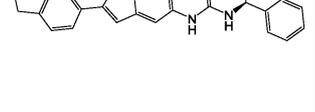
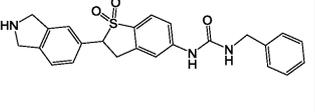
H1140		IC <sub>50</sub> = 30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1141		IC <sub>50</sub> = 2.61 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0.562	не проводили	не проводили	не проводили
H1142		IC <sub>50</sub> = 30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0.44	Ч = 114,9 М = 151,4 К = 209,6 С = данных нет	не проводили	не проводили
H1145		IC <sub>50</sub> = 30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1148		IC <sub>50</sub> = 0,01 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0029 и 0,00313 част./млрд = 91,2 (Ч) част./млрд = 94,5 (К) част./млрд = 92,3 (М) ингиби-рование hERG = 12,52	Ч = 22,2 М = 21,1 К = данных нет С = данных нет	CL <sub>ВВ</sub> = 1,23/61,9 (М); 145,3 (К); 0,7 (С) CL <sub>ПО</sub> = 96,7/164,5 (М); 4,82 (С) Vd <sub>ВВ</sub> = 2,43/190,5 (М); 104,5 (К); 2,35 (С) Vd <sub>ПО</sub> = 176,8/617,4 (М); 14,74 (С) t <sub>1/2, ВВ</sub> = 1,37/2,13 (М); 0,51 (К); 2,32 (С) t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,27/2,6 (М); 2,34 (С)	не проводили

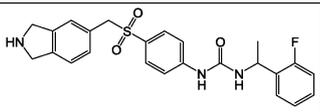
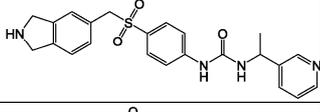
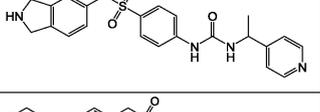
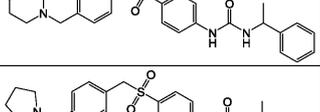
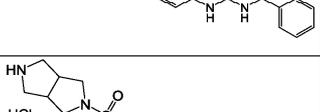
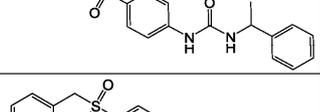
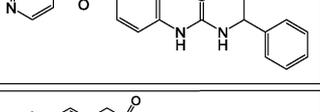
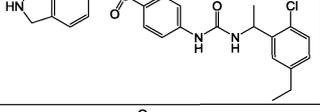
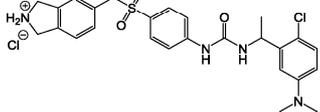
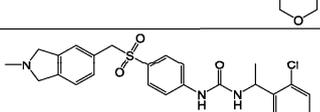
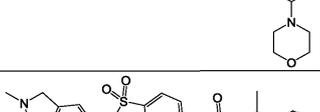
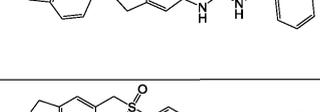
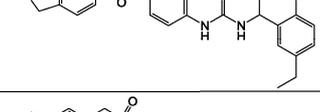
				F = 1,3/36,23 (M); 15,7 (C)	
H1149		IC <sub>50</sub> = 0,0048 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,00169 и 0,00241	Ч = 21,1 M = 24,3 K = данных нет C = данных нет	CL <sub>ВВ</sub> = 0,98 CL <sub>ПО</sub> = 107,5 Vd <sub>ВВ</sub> = 1,22 Vd <sub>ПО</sub> = 272 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 0,87 t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,75 F = 0,86	не проводили
H1154		IC <sub>50</sub> = 0,12648 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0298 и 0,02677	Ч = 19,2 M = 22,9 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1155		IC <sub>50</sub> = 0,0043 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,00503 (частично е)	не проводили	не проводили	не проводили
H1156		IC <sub>50</sub> = 0,0103 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,00426	Ч = 18,1 M = 12,9 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1166		IC <sub>50</sub> = 0,009 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0071	Ч = 19,9 M = 14,5 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1178		IC <sub>50</sub> = 4,89 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 1,017	не проводили	не проводили	не проводили
H1179		IC <sub>50</sub> = 0,143 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,03743	Ч = 14,9 M <10 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1180		IC <sub>50</sub> = 14,66 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,315	не проводили	не проводили	не проводили
H1181		IC <sub>50</sub> = 3,31 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,957	не проводили	не проводили	не проводили
H1188		IC <sub>50</sub> = 0,539 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1190		IC <sub>50</sub> = 0,264 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,317	не проводили	не проводили	не проводили
H1193		IC <sub>50</sub> = 0,324 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,064	Ч = 49,8 M = 43,7 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1194		IC <sub>50</sub> = 0,0383 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0168 част./млрд = 92,4 (Ч) част./млрд = 94 (М) ингиби-рование hERG = 22,6	Ч = 111,6 M = 64,2 K = 56 C = 14	CL <sub>ВВ</sub> = 3,61 (M); 5,68 (K); 1,00 (C) CL <sub>ПО</sub> = 22,8 (M); 50,9 (K); 1,84 (C) Vd <sub>ВВ</sub> = 6,33 (M); 8,86 (K); 2,11 (C) Vd <sub>ПО</sub> = 53,3 (M);	не проводили

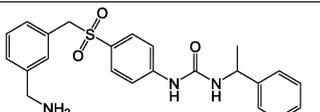
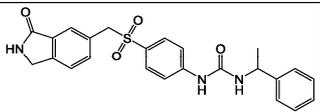
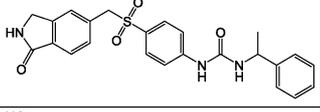
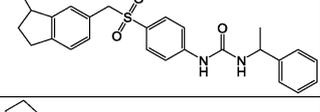
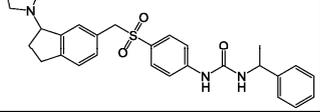
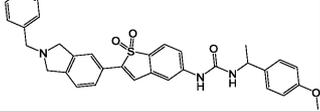
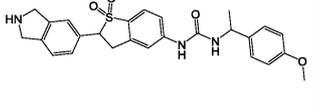
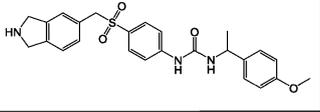
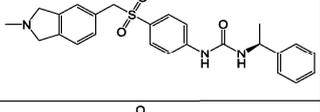
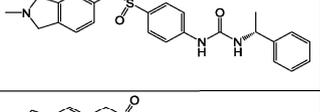
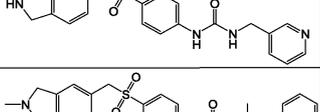
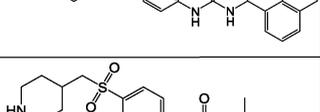
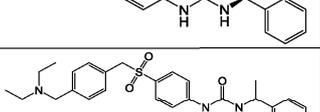
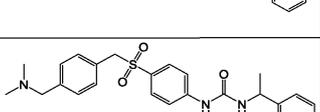
				232,2 (K); 4,05 (C) $t_{1/2, BB} =$ 1,21 (M); 1,08 (K); 1,44 (C) $t_{1/2, PO} =$ 1,62 (M); 4,54 (K); 1,5 (C) F = 15,56 (M); 11,9 (K); 54,07 (C)	
H1199		$IC_{50} =$ 0,0757 $EC_{50}/E_{max} =$ >30 $EC_{50} =$ данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1203		$IC_{50} =$ 0,447 $EC_{50}/E_{max} =$ >30 $EC_{50} =$ 0,161	не проводили	не проводили	не проводили
H1204		$IC_{50} =$ 0,692 $EC_{50}/E_{max} =$ >30 $EC_{50} =$ 0,624	не проводили	не проводили	не проводили
H1205		$IC_{50} = 9,87$ $EC_{50}/E_{max} =$ >30 $EC_{50} =$ 5,335	не проводили	не проводили	не проводили
H1206		$IC_{50} =$ 0,262 $EC_{50}/E_{max} =$ >30 $EC_{50} =$ 0,252	не проводили	не проводили	не проводили
H1208		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{max} =$ >30 $EC_{50} =$ дан- ных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1212		$IC_{50} =$ 3,099 $EC_{50}/E_{max} =$ >30 $EC_{50} =$ 1,775	не проводили	не проводили	не проводили
H1213		$IC_{50} = 4,35$ $EC_{50}/E_{max} =$ >30 $EC_{50} =$ данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1214		$IC_{50} =$ 0,278 $EC_{50}/E_{max} =$ >30 $EC_{50} =$ 0,147	Ч = 16,6 M = 21,4 K = 18 D < 10	не проводили	не проводили
H1215		$IC_{50} =$ 0,0124 $EC_{50}/E_{max} =$ >30 $EC_{50} =$ 0,0046 част./млрд = 90,3 (Ч) част./млрд = 90,7 (М) част./млрд = 93,5 (К)	Ч = 21 M = 13,7 K = 18,5 C = 16,6	не проводили	не проводили
H1216		$IC_{50} =$ 8,447 $EC_{50}/E_{max} =$ >30 $EC_{50} =$ данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1217		$IC_{50} =$ 1,4475 $EC_{50}/E_{max} =$ >30 $EC_{50} =$ 1,147	не проводили	не проводили	не проводили
H1219		$IC_{50} =$ 0,00777 $EC_{50}/E_{max} =$ >30 $EC_{50} =$ 0,163	H > 500 M > 500 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили

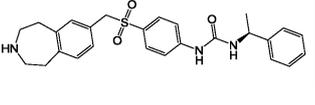
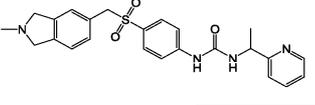
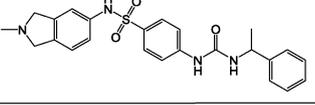
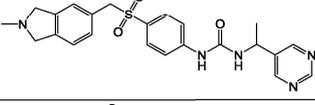
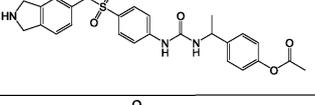
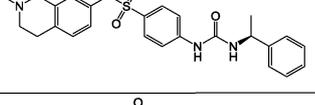
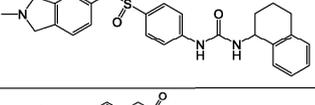
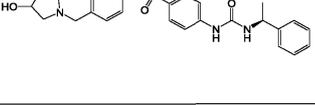
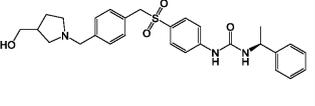
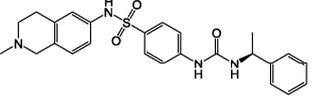
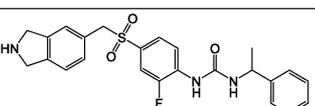
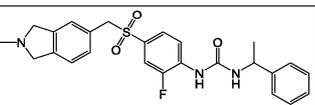
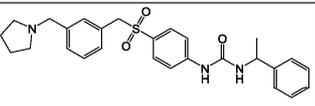
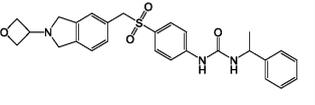
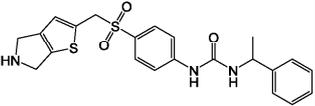
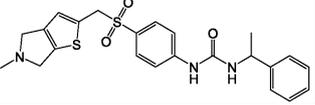
H1220		IC <sub>50</sub> = 0,00361 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0304	Ч = 183,8 M = 248 K = данных нет C = данных нет	CL <sub>BB</sub> = 3,05 CL <sub>ПО</sub> = 61,6 Vd <sub>BB</sub> = 3,08 Vd <sub>ПО</sub> = 78,7 t <sub>1/2, BB</sub> = 0,7 t <sub>1/2, ПО</sub> = 0,89 F = 4,71	не проводили
H1221		IC <sub>50</sub> = 0,0081 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0387	Ч = 111,2 M = 107,7 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1222		IC <sub>50</sub> = 3,16 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1225		IC <sub>50</sub> = 5,9 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1227		IC <sub>50</sub> = 0,0384 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,175	Ч = 99,4 M = 79,9 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1228		IC <sub>50</sub> = 0,766 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 1,263	не проводили	не проводили	не проводили
H1229		IC <sub>50</sub> = 0,291 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,369	не проводили	не проводили	не проводили
H1230		IC <sub>50</sub> = 6,4 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1231		IC <sub>50</sub> >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1232		IC <sub>50</sub> >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,3095	не проводили	не проводили	не проводили
H1233		IC <sub>50</sub> = 0,2246 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,1702	не проводили	не проводили	не проводили
H1234		IC <sub>50</sub> = 0,0426 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0154	Ч = 149,8 M = 122,7 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1235		IC <sub>50</sub> = 0,032 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0061	Ч = 102,4 M = 87,1 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1236		IC <sub>50</sub> = 1,641 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,5066	не проводили	не проводили	не проводили
H1237		IC <sub>50</sub> >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили

H1238		IC <sub>50</sub> >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1239		IC <sub>50</sub> >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1244		IC <sub>50</sub> = 1,285 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,356	не проводили	не проводили	не проводили
H1248		IC <sub>50</sub> = 0,283 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1249		IC <sub>50</sub> = 3,29 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 1,63	не проводили	не проводили	не проводили
H1250		IC <sub>50</sub> = 1,373 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1251		IC <sub>50</sub> = 0,0896 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1252		IC <sub>50</sub> = 0,44 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1253		IC <sub>50</sub> = 0,0868 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 0,036/1485 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1254		IC <sub>50</sub> = 0,0172 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 0,01754/31 41 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1255		IC <sub>50</sub> = 2,33 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1256		IC <sub>50</sub> = 0,09 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,1237	Ч = 268,4 M = 272,6	не проводили	не проводили

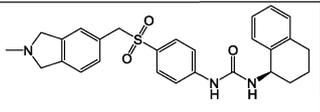
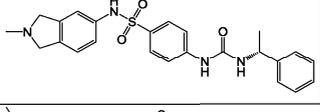
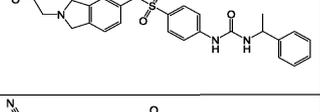
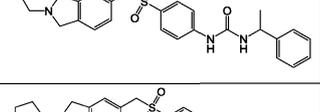
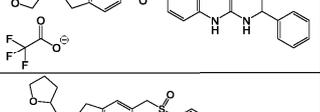
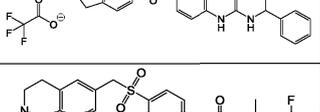
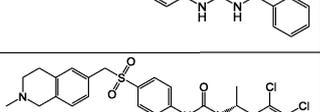
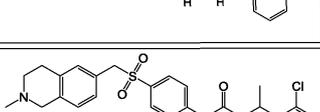
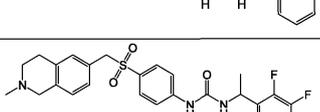
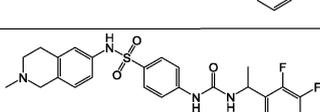
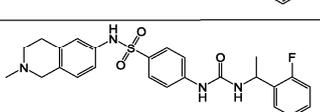
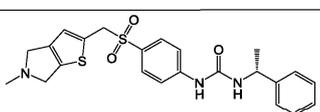
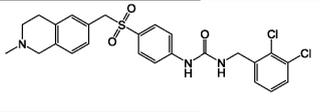
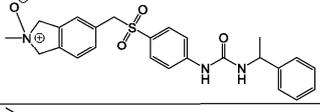
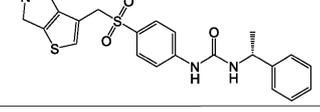
H1259		IC <sub>50</sub> = 0,272 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1260		IC <sub>50</sub> = 0,0037 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0044	Ч = 38,9 M = 24,7	не проводили	не проводили
H1261		IC <sub>50</sub> = 0,00157 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0022 част./млрд = 95,5 (Ч) част./млрд = 98,1 (М)	Ч = 48,8 M = 23	не проводили	не проводили
H1262		IC <sub>50</sub> = 0,0106 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0075 част./млрд = 90,1 (Ч) част./млрд = 95,0 (М)	Ч = 18,2 M = 11,2 K = данных нет C = данных нет	CL <sub>ВВ</sub> = 1,31 CL <sub>ПО</sub> = 110,8 Vd <sub>ВВ</sub> = 1,69 Vd <sub>ПО</sub> = 307 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 0,89 t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,92 F = 1,13	не проводили
H1263		IC <sub>50</sub> = 0,246 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 0,329/1540 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1264		IC <sub>50</sub> = 0,0044 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 0,0047/4728 EC <sub>50</sub> =	H < 10 M < 10 K = данных нет C = данных нет	CL <sub>ВВ</sub> = 2,89 CL <sub>ПО</sub> = 682,6 Vd <sub>ВВ</sub> = 4,83	не проводили
		данных нет част./млрд = 77,9 (Ч) част./млрд = 81,5 (М)		Vd <sub>ПО</sub> = 627,9 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 1,16 t <sub>1/2, ПО</sub> = 0,64 F = 0,36	
H1266		IC <sub>50</sub> = 0,0242 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0191	Ч = 169,4 M = 106,1 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1267		IC <sub>50</sub> = 0,0092 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0047	Ч = 109,8 M = 147,8 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1268		IC <sub>50</sub> = 0,0832 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0299	Ч = 108,7 M = 60,5 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1269		IC <sub>50</sub> = 0,024 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0088	Ч = 25,7 M = 23,6 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1270		IC <sub>50</sub> = 0,0251 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 0,0341/5442 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1271		IC <sub>50</sub> = 0,005 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 0,0096/5006 EC <sub>50</sub> = данных нет	H < 10 M < 10 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили

H1272		IC <sub>50</sub> = 0,0235 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0053	Ч = 18,4 M = 18,6 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1273		IC <sub>50</sub> = 1,03 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,192	не проводили	не проводили	не проводили
H1274		IC <sub>50</sub> = 1,582 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,685	не проводили	не проводили	не проводили
H1275		IC <sub>50</sub> = 1,02 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,31	не проводили	не проводили	не проводили
H1276		IC <sub>50</sub> = 0,076 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0234	Ч = 109,7 M = 247 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1277		IC <sub>50</sub> = 8,76 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1280		IC <sub>50</sub> = 0,905 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1281		IC <sub>50</sub> = 0,039 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0153	Ч = 63,8 M = 47,8 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1283		IC <sub>50</sub> = 0,379 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,201	не проводили	не проводили	не проводили
H1284		IC <sub>50</sub> = 1,896 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,371	не проводили	не проводили	не проводили
H1285		IC <sub>50</sub> = 0,065 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 0,147 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1286		IC <sub>50</sub> = 0,0395 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0243	Ч = 251,8 M = 162,4 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1289		IC <sub>50</sub> = 0,542 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 0,147 EC <sub>50</sub> = 0,161	не проводили	не проводили	не проводили

H1290		$IC_{50} = 3,41$ $EC_{50}/E_{max} > 30$ $EC_{50} = 0,722$	не проводили	не проводили	не проводили
H1291		$IC_{50} = 1,2$ $EC_{50}/E_{max} > 30$ $EC_{50} = 0,468$	не проводили	не проводили	не проводили
H1292		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{max} > 30$ $EC_{50} = \text{данных нет}$	не проводили	не проводили	не проводили
H1293		$IC_{50} = 5,68$ $EC_{50}/E_{max} > 30$ $EC_{50} = 0,93$	не проводили	не проводили	не проводили
H1294		$IC_{50} = 3,32$ $EC_{50}/E_{max} = 12,87$ $EC_{50} = \text{данных нет}$	не проводили	не проводили	не проводили
H1296		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{max} = 13,24$ $EC_{50} = 4,92$	не проводили	не проводили	не проводили
H1297		$IC_{50} = 0,0231$ $EC_{50}/E_{max} = 0,0158/4623$ $EC_{50} = \text{данных нет}$	не проводили	не проводили	не проводили
H1298		$IC_{50} = 0,506$ $EC_{50}/E_{max} > 30$ $EC_{50} = 0,1152$	не проводили	не проводили	не проводили
H1299		$IC_{50} = 0,1925$ $EC_{50}/E_{max} > 30$ $EC_{50} = 0,102$	$\text{Ч} = 71,5$ $\text{M} = 50,9$ $\text{K} = \text{данных нет}$ $\text{C} = \text{данных нет}$	не проводили	не проводили
H1300		$IC_{50} = 0,0083$ $EC_{50}/E_{max} > 30$ $EC_{50} = 0,0047$	$\text{Ч} = 124,3$ $\text{M} = 42,1$ $\text{K} = \text{данных нет}$ $\text{C} = \text{данных нет}$	не проводили	не проводили
H1301		$IC_{50} = 4,45$ $EC_{50}/E_{max} > 30$ $EC_{50} = 1,14$	не проводили	не проводили	не проводили
H1302		$IC_{50} = 0,0057$ $EC_{50}/E_{max} > 30$ $EC_{50} = 0,0047$	$\text{Ч} = 201,7$ $\text{M} = 164,1$ $\text{K} = \text{данных нет}$ $\text{C} = \text{данных нет}$	не проводили	не проводили
H1303		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{max} > 30$ $EC_{50} > 30$	не проводили	не проводили	не проводили
H1304		$IC_{50} = 0,145$ $EC_{50}/E_{max} > 30$ $EC_{50} = 0,1823$	не проводили	не проводили	не проводили
H1305		$IC_{50} = 0,298$ $EC_{50}/E_{max} > 30$ $EC_{50} = 0,282$	не проводили	не проводили	не проводили

H1306		IC <sub>50</sub> = 0,062 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0746	Ч = 31,2 M = 19,6 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1307		IC <sub>50</sub> = 2,299 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,935	не проводили	не проводили	не проводили
H1308		IC <sub>50</sub> = 0,0235 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0312	Ч = 49,4 M = 38,5 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1309		IC <sub>50</sub> = 4,497 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 1,845	не проводили	не проводили	не проводили
H1310		IC <sub>50</sub> = 0,262 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,184	не проводили	не проводили	не проводили
H1311		IC <sub>50</sub> = 0,108 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,08464	Ч = 95,9 M = 123,8 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1312		IC <sub>50</sub> = 0,069 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0858	Ч = 93,5 M = 117,5 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1313		IC <sub>50</sub> = 1,459 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1314		IC <sub>50</sub> = 3,1 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1315		IC <sub>50</sub> = 0,301 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1316		IC <sub>50</sub> = 0,0309 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0116	не проводили	не проводили	не проводили
H1317		IC <sub>50</sub> = 0,0484 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0182	Ч = 96,7 M = 102,8 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1318		IC <sub>50</sub> = 5,31 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1319		IC <sub>50</sub> = 0,041 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0125	Ч = 195,6 M >500 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1320		IC <sub>50</sub> = 0,0584 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0433	не проводили	не проводили	не проводили
H1321		IC <sub>50</sub> = 0,0475 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0232	Ч = 85,3 M = 81,9 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили

H1322		IC <sub>50</sub> = 0,1117 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0815	Ч = 129 M = 171,1 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1323		IC <sub>50</sub> = 0,2432 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,102	Ч = 84,1 M = 58,5 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1324		IC <sub>50</sub> = 10,5 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1325		IC <sub>50</sub> = 3,83 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1326		IC <sub>50</sub> = 0,0098 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0069	Ч = 129,5 M = 60,5 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1327		IC <sub>50</sub> = 0,0056 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0055	Ч = 165,3 M = 144,8 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1328		IC <sub>50</sub> = 0,546 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1329		IC <sub>50</sub> >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1330		IC <sub>50</sub> = 0,147 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,142	не проводили	не проводили	не проводили
H1331		IC <sub>50</sub> = 0,213 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,13	не проводили	не проводили	не проводили
H1332		IC <sub>50</sub> = 0,0732 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0421	не проводили	не проводили	не проводили
H1333		IC <sub>50</sub> = 0,00224 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0013 част./млрд = 99,89 (Ч) част./млрд = 99,94 (M) част./млрд = 99,9 (К) част./млрд = 99,85 (С)	Ч = 47,2 M = 54 K = данных нет C = данных нет	CL <sub>ВВ</sub> = 1,78 CL <sub>ПО</sub> = 84,3 Vd <sub>ВВ</sub> = 3,26 Vd <sub>ПО</sub> = 170 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 1,27 t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,4 F = 2,08	
H1334		IC <sub>50</sub> = 0,00918 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0082	Ч = 109,8 M = 97,9 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1335		IC <sub>50</sub> = 0,133 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0699	не проводили	не проводили	не проводили

H1336		IC <sub>50</sub> = 0,381 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,2626	не проводили	не проводили	не проводили
H1337		IC <sub>50</sub> = 0,0241 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0105	Ч = 58,6 M = 39,2 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1338		IC <sub>50</sub> = 0,0076 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0065	Ч = 106,9 M = 242,1 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1339		IC <sub>50</sub> = 0,309 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,176	не проводили	не проводили	не проводили
H1340		IC <sub>50</sub> = 0,0047 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0033	Ч = 282,4 M >500 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1341		IC <sub>50</sub> = 0,0697 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0209	не проводили	не проводили	не проводили
H1342		IC <sub>50</sub> = 0,0174 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0079	Ч = 80,1 M = 118,4 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1343		IC <sub>50</sub> = 0,0052 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0021	Ч = 71,9 M = 252,4 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1344		IC <sub>50</sub> = 0,0044 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0041	Ч = 53,5 M = 115,7 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1345		IC <sub>50</sub> = 0,0052 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0042	Ч = 86,5 M = 166,2 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1346		IC <sub>50</sub> = 0,0191 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,00698	Ч = 72,9 M = 69,3 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1347		IC <sub>50</sub> = 0,0262 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,00795	Ч = 59,9 M = 58,1 K = данных нет C = данных нет	не проводили	не проводили
H1348		IC <sub>50</sub> = 0,0650 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0199	не проводили	не проводили	не проводили
H1349		IC <sub>50</sub> = 0,0153 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,029	не проводили	не проводили	не проводили
H1350		IC <sub>50</sub> = 18,2 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 7,46	не проводили	не проводили	не проводили
H1351		IC <sub>50</sub> = 3,45 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 6,96	не проводили	не проводили	не проводили

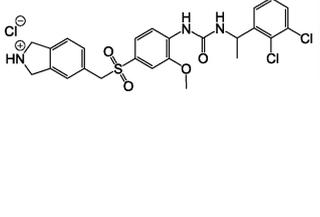
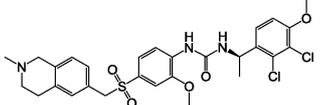
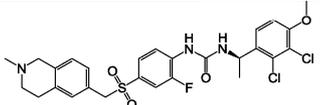
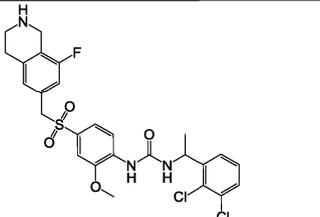
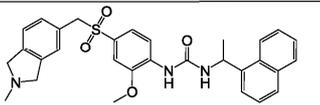
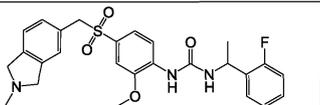
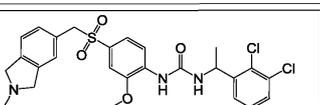
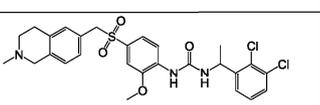
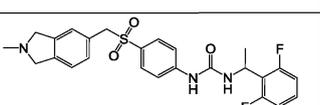
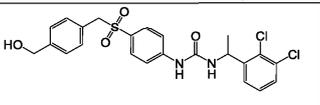
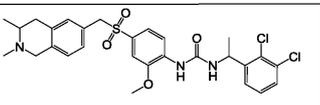
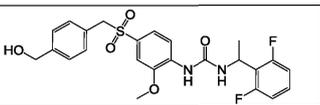
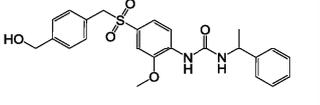
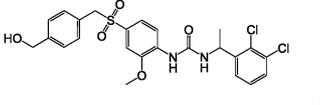
H1352		IC <sub>50</sub> = 0,0046 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0077	не проводили	не проводили	не проводили
H1353		IC <sub>50</sub> = 5,1 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 8,23	не проводили	не проводили	не проводили
H1354		IC <sub>50</sub> = 8,899 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 8,61	не проводили	не проводили	не проводили
H1355		IC <sub>50</sub> = 0,041 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0129	Ч = 153,5 М = 304,3 К = данных нет С = данных нет	не проводили	не проводили
H1356		IC <sub>50</sub> = 0,0739 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,029	Ч = 382,5 М = 126 К = данных нет С = данных нет	не проводили	не проводили
H1357		IC <sub>50</sub> = 0,057 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,036	не проводили	не проводили	не проводили
H1358		IC <sub>50</sub> = 1,876 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 1,821	не проводили	не проводили	не проводили
H1359		IC <sub>50</sub> = 0,0015 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,004	Ч = 108,6 М = 108,6 К = данных нет С = данных нет	не проводили	не проводили
H1360		IC <sub>50</sub> >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1361		IC <sub>50</sub> = 1,614 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1362		IC <sub>50</sub> = 1,553 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = данных нет	не проводили	не проводили	не проводили
H1363		IC <sub>50</sub> = 0,0084 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,00315	Ч = 140,1 М = 335,3 К = данных нет С = данных нет	не проводили	не проводили
H1364		IC <sub>50</sub> = 0,0296 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,13	Н < 10 М = 36 К = данных нет С = данных нет	не проводили	не проводили
H1366		IC <sub>50</sub> = 0,0215 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0025	не проводили	не проводили	не проводили
H1367		IC <sub>50</sub> = 0,0212 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0033	не проводили	не проводили	не проводили
H1368		IC <sub>50</sub> = 0,0203 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0028	не проводили	не проводили	не проводили

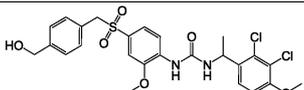
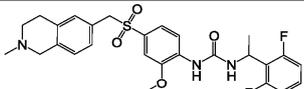
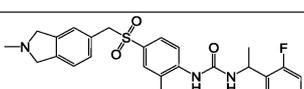
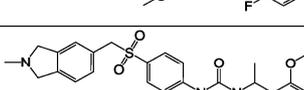
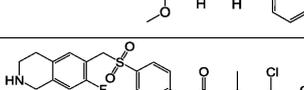
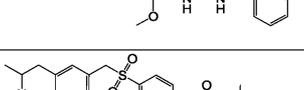
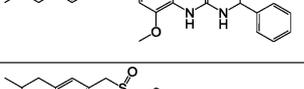
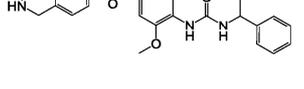
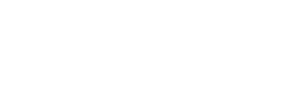
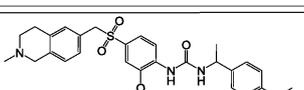
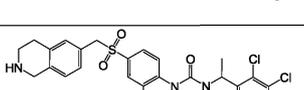
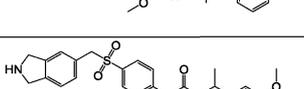
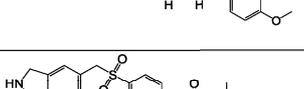
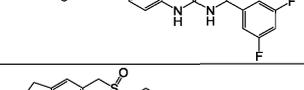
H1369		IC <sub>50</sub> = 0,00366 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,0011	не проводили	не проводили	не проводили
H1371		IC <sub>50</sub> = 2,44 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,231	не проводили	не проводили	не проводили
H1372		IC <sub>50</sub> = 18,2 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> >30 EC <sub>50</sub> = 0,936	не проводили	не проводили	не проводили
H1373		не проводили	не проводили	не проводили	не проводили
H1374		не проводили	не проводили	не проводили	не проводили
H1375		IC <sub>50</sub> = >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30	не проводили	не проводили	не проводили
H1376		IC <sub>50</sub> = 6,89 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,631	не проводили	не проводили	не проводили
H1377		IC <sub>50</sub> = 5,52 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,384	не проводили	не проводили	не проводили
H1378		IC <sub>50</sub> = 0,019 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0013	Ч = 151,7 M = 245,9 C = 227,9	не проводили	не проводили
H1379		IC <sub>50</sub> = 0,0443 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,00143	Ч = 261,6 M = >500 C = >500	не проводили	не проводили
H1380		IC <sub>50</sub> = 0,0023 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,000367	Ч = 137 M = 66,5 C = 169,9	не проводили	не проводили
H1381		IC <sub>50</sub> = 0,48/0,257 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0221/0,0331 част./млрд = 90,94 (Ч) част./млрд = 91,46 (M)	Ч = 60 M = 68,1 C = 88,7	CL <sub>ВВ</sub> = 3,83 CL <sub>ПО</sub> = 17,7 Vd <sub>ВВ</sub> = 3,1 Vd <sub>ПО</sub> = 42,87 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 0/56 t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,68 F (%) = 20,64	не проводили
H1382		IC <sub>50</sub> = 0,0343 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,00268	Ч = 42,4 M = 43,4 C = 41,9	не проводили	не проводили
H1383		IC <sub>50</sub> = 0,0119 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,00201	Ч = 21 M = 91,9 K = 48,2 C = 27,8	не проводили	не проводили

H1384		IC <sub>50</sub> = 0,00595 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0024	Ч = 95,1 M = 165,1	не проводили	не проводили
H1385		IC <sub>50</sub> = 0,00398 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0065	Ч = <10 M = <10	не проводили	не проводили
H1386		IC <sub>50</sub> = 0,0212 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0117	Ч = <10 M = 11	не проводили	не проводили
H1387		IC <sub>50</sub> = 0,0074 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0037	Ч = 86,7 M = 167,5	не проводили	не проводили
H1388		IC <sub>50</sub> = 0,0102 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0046 част./млрд = 96,9 (Ч) част./млрд = 92,1 (M)	Ч = 58,1 M = 42,4	CL <sub>ВВ</sub> = 4,66 CL <sub>ПО</sub> = 40,5 Vd <sub>ВВ</sub> = 6,3 Vd <sub>ПО</sub> = 86,8 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 0,93 t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,49 F (%) = 11,3	не проводили
H1389		IC <sub>50</sub> = 0,0276 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0151	Ч = 21,3 M = 21,2	не проводили	не проводили
H1390		IC <sub>50</sub> = 0,0364 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0107	Ч = 34,6 M = 55,9	не проводили	не проводили
H1391		IC <sub>50</sub> = 0,0105 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0072	Ч = 14,8 M = 11,8	не проводили	не проводили
H1392		IC <sub>50</sub> = 0,0988 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0526	не проводили	не проводили	не проводили
H1393		IC <sub>50</sub> = 0,0092 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,00373	Ч = 55,5 M = 55,1	не проводили	не проводили
H1394		IC <sub>50</sub> = 0,0519 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0078	Ч = 67,4 M = 182,5	не проводили	не проводили
H1395		IC <sub>50</sub> = 0,0689 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 0,0461/1904	не проводили	не проводили	не проводили

H1396		IC <sub>50</sub> = 0,0108 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0013	Ч = 62,5 M = 330,4	не проводили	не проводили
H1397		IC <sub>50</sub> = 1,1 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0678	Ч = 35,1 M = 32	не проводили	не проводили
H1398		IC <sub>50</sub> = 0,629 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0626	Ч = 52,9 M = 80,5	не проводили	не проводили
H1399		IC <sub>50</sub> = 2,06 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30	не проводили	не проводили	не проводили
H1400		IC <sub>50</sub> = 0,0705 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0154	не проводили	не проводили	не проводили
H1401		IC <sub>50</sub> = 0,0034 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30	не проводили	не проводили	не проводили
H1402		IC <sub>50</sub> = 0,075 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30	не проводили	не проводили	не проводили
H1403		IC <sub>50</sub> = 0,0015 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30	не проводили	не проводили	не проводили
H1404		IC <sub>50</sub> = 1,62 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30	Ч = 10 M = 19	не проводили	не проводили
H1405		IC <sub>50</sub> = 1,86 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,09	не проводили	не проводили	не проводили
H1406		IC <sub>50</sub> = 0,0855 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,00792	Ч = 15 M = 22,2	не проводили	не проводили
H1407		IC <sub>50</sub> = 0,0127 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,00145	Ч = 144,4 M = 84,1	не проводили	не проводили
H1408		IC <sub>50</sub> = 0,162 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,036	не проводили	не проводили	не проводили
H1409		IC <sub>50</sub> = 0,282 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0745	не проводили	не проводили	не проводили
H1410		IC <sub>50</sub> = 0,032 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0132	Ч = 73,3 M = 358,6	не проводили	не проводили
H1411		IC <sub>50</sub> = 0,124 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0178	не проводили	не проводили	не проводили

H1412		IC <sub>50</sub> = 0,0157 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0043	Ч = 22,5 M = 122,4	не проводили	не проводили
H1413		IC <sub>50</sub> = 0,681 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,2254	не проводили	не проводили	не проводили
H1414		IC <sub>50</sub> = 2,09 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,589	не проводили	не проводили	не проводили
H1415		IC <sub>50</sub> = 0,0011 (0,01593) EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0005733 (0,0004) част./млрд = 99,85 (Ч) част./млрд = 99,77 (К) част./млрд = 99,93 (М)	Ч = <10 M = 12,8 K = 28,3 C = 10,5	CL <sub>ВВ</sub> = 1,03 (М); 2,12 (К) CL <sub>ПО</sub> = 74,5 (М) CL <sub>ВВ</sub> = 2,76 (К) Vd <sub>ВВ</sub> = 1,72 (М); 39,67 (К) Vd <sub>ПО</sub> = 326,9 (М) Vd <sub>ВВ</sub> = 61,91 (К) t <sub>1/2, ВВ</sub> = 1,16 (М); 12,96 (К) t <sub>1/2, ПО</sub> = 3,04 (М) t <sub>1/2, ВВ</sub> = 17/23 (К) F (%) = 1,12 (М);	не проводили
H1416		IC <sub>50</sub> = 1,037 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0266	не проводили	8,9 (К)	не проводили
H1417		IC <sub>50</sub> = 0,045 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,00973 част./млрд = 99,85 (Ч) част./млрд = 99,88 (М)	Ч = 48,9 M = 53,4	CL <sub>ВВ</sub> = 1,57 CL <sub>ПО</sub> = 13,61 Vd <sub>ВВ</sub> = 4,74 Vd <sub>ПО</sub> = 24,97 t <sub>1/2, ВВ</sub> = 2,09 t <sub>1/2, ПО</sub> = 1,27 F (%) = 11,80	не проводили
H1418		IC <sub>50</sub> = 2,7 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0695	не проводили	не проводили	не проводили
H1419		IC <sub>50</sub> = 0,0044 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0005 част./млрд = 99,59 (Ч) част./млрд = 99,69 (М)	Ч = 33,1 M = 45,1	не проводили	не проводили
H1420		IC <sub>50</sub> = 0,022 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,001 част./млрд = 97,2 (Ч) част./млрд = 95,39 (М)	Ч = 17,4 M = 50,6	не проводили	не проводили

H1421		$IC_{50} = 0,0018$ $EC_{50}/E_{max} = >30$ $EC_{50} = 0,0004$ част./млрд = 99,63 (Ч) част./млрд = 99,66 (М)	$Ч = 13,2$ $M = 38,8$	$CL_{BB} = 1,96 (K)$ $Vd_{BB} = 54,56 (K)$ $t_{1/2, BB} = 19,01 (K)$	не проводили
H1422		$IC_{50} = 0,0294$ $EC_{50}/E_{max} = >30$ $EC_{50} = 0,0007$	не проводили	не проводили	не проводили
H1423		$IC_{50} = 0,1144$ $EC_{50}/E_{max} = >30$ $EC_{50} = 0,00377$	не проводили	не проводили	не проводили
H1424		$IC_{50} = 0,0154$ $EC_{50}/E_{max} = >30$ $EC_{50} = 0,0089$	не проводили	не проводили	не проводили
H1425		$IC_{50} = 0,0081$ $EC_{50}/E_{max} = >30$ $EC_{50} = 0,0018$	$Ч = 310,0$ $M = 141,5$	не проводили	не проводили
H1426		$IC_{50} = 0,0529$ $EC_{50}/E_{max} = >30$ $EC_{50} = 0,0034$	$Ч = 77,3$ $M = 80,6$	не проводили	не проводили
H1427		$IC_{50} = 0,0038$ $EC_{50}/E_{max} = >30$ $EC_{50} = 0,0007$	$Ч = 58,8$ $M = 82,1$	не проводили	не проводили
H1428		$IC_{50} = 0,0033$ $EC_{50}/E_{max} = >30$ $EC_{50} = 0,0005$	$Ч = 69,3$ $M = 194,8$	не проводили	не проводили
H1429		$IC_{50} = 0,16$ $EC_{50}/E_{max} = >30$ $EC_{50} = 0,00731$	$Ч = 65,2$ $M = 63,6$	не проводили	не проводили
H1430		$IC_{50} = 2,473$ $EC_{50}/E_{max} = >30$ $EC_{50} = 0,0564$	не проводили	не проводили	не проводили
H1431		$IC_{50} = 0,00454$ $EC_{50}/E_{max} = >30$ $EC_{50} = 0,000657$	$Ч = 99,7$ $M = 135,7$	не проводили	не проводили
H1432		$IC_{50} = 5,5$ $EC_{50}/E_{max} = >30$ $EC_{50} = 0,367$	не проводили	не проводили	не проводили
H1433		$IC_{50} = 3,1225$ $EC_{50}/E_{max} = >30$ $EC_{50} = 0,4729$	не проводили	не проводили	не проводили
H1434		$IC_{50} = 0,8567$ $EC_{50}/E_{max} = >30$ $EC_{50} = 0,0612$	не проводили	не проводили	не проводили

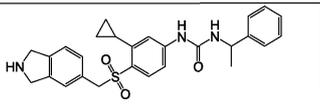
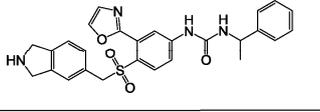
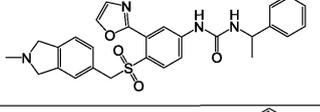
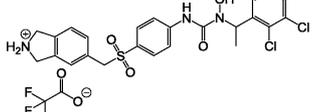
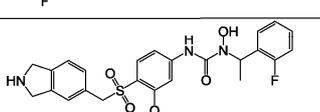
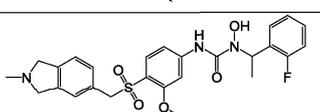
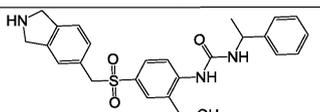
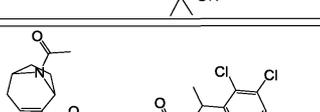
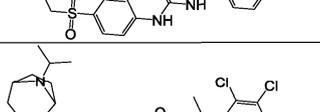
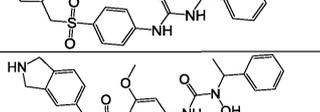
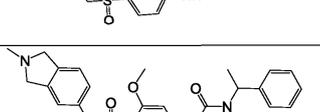
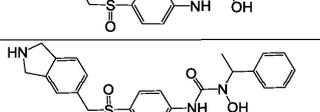
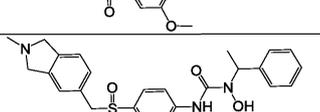
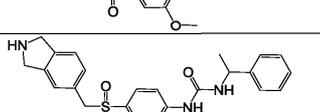
H1435		IC <sub>50</sub> = >30 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = >10	не проводили	не проводили	не проводили
H1436		IC <sub>50</sub> = 0,01954 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0043	не проводили	не проводили	не проводили
H1437		IC <sub>50</sub> = 0,02427 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,01	не проводили	не проводили	не проводили
H1438		IC <sub>50</sub> = 0,01261 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,002758	не проводили	не проводили	не проводили
H1439		IC <sub>50</sub> = 0,01245 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0141	не проводили	не проводили	не проводили
H1440		IC <sub>50</sub> = 0,004401 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0029	не проводили	не проводили	не проводили
H1441		IC <sub>50</sub> = 0,01494 (0,04043) EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0043 (0,0033) част./млрд = 97,55 (Ч) част./млрд = 95,5 (М)	Ч = 17,3 М = 16,4	не проводили	не проводили
H1442		IC <sub>50</sub> = 0,05809 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0164	не проводили	не проводили	не проводили
H1443		IC <sub>50</sub> = 0,068 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0858	не проводили	не проводили	не проводили
H1444		IC <sub>50</sub> = 2,8605 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,185	не проводили	не проводили	не проводили
H1445		IC <sub>50</sub> = 0,02383 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0039	Ч = 19,4 М = 17,3	не проводили	не проводили
H1446		IC <sub>50</sub> = 0,09655 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,009	Ч = 177,6 М = 58,5	не проводили	не проводили
H1447		IC <sub>50</sub> = 0,10002 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0065	Ч = 72,5 М = 42,6	не проводили	не проводили
H1448		IC <sub>50</sub> = 0,03029 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0033	Ч = 28 М = 20,8	CL <sub>БВ</sub> = 4,83 CL <sub>ПО</sub> = 254,6 Vd <sub>БВ</sub> = 9,26 Vd <sub>ПО</sub> = 242,2 t <sub>1/2, БВ</sub> = 1,33 t <sub>1/2, ПО</sub> 0,66 F (%) = 1,90	не проводили

H1449		IC <sub>50</sub> = 4,1695 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,9276	не проводили	не проводили	не проводили
H1450		IC <sub>50</sub> = 0,2896 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,1823	не проводили	не проводили	не проводили
H1451		IC <sub>50</sub> = 0,06852 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,03329	не проводили	не проводили	не проводили
H1452		IC <sub>50</sub> = 0,08695 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,03475	не проводили	не проводили	не проводили
H1453		IC <sub>50</sub> = 0,1088 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,04684	не проводили	не проводили	не проводили
H1454		IC <sub>50</sub> = 0,03184 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0061	Ч = 259,9 M = 193,3	не проводили	не проводили
H1455		IC <sub>50</sub> = 0,04255 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0052	Ч = 55,5 M = 56,9	не проводили	не проводили
H1456		IC <sub>50</sub> = 0,10898 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0062	Ч = 160,6 M = 137,8	не проводили	не проводили
H1457		IC <sub>50</sub> = 16,6185 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,1225	не проводили	не проводили	не проводили
H1458		IC <sub>50</sub> = 1,1681 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,2879	не проводили	не проводили	не проводили
H1459		IC <sub>50</sub> = 0,011537 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0084	Ч = 53,7 M = 49,3	не проводили	не проводили
H1460		IC <sub>50</sub> = 0,536 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,1635	не проводили	не проводили	не проводили
H1461		IC <sub>50</sub> = 0,0078995 (1,721) EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0035 (0,003)	Ч = 22,0 M = <10	CL <sub>BB</sub> = 2,30 (K) Vd <sub>BB</sub> = 8,64 (K) t <sub>1/2, BB</sub> = 2,61 (K)	не проводили
H1462		IC <sub>50</sub> = 0,0138 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,006238	Ч = 76,1 M = 15,8	не проводили	не проводили
H1463		IC <sub>50</sub> = 1,1475 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,2894	не проводили	не проводили	не проводили

H1464		IC <sub>50</sub> = 2,959 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,2904	не проводили	не проводили	не проводили
H1465		IC <sub>50</sub> = 5,2895 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,6776	не проводили	не проводили	не проводили
H1466		IC <sub>50</sub> = 0,07241 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0168	не проводили	не проводили	не проводили
H1467		IC <sub>50</sub> = 0,12124 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0197	не проводили	не проводили	не проводили
H1468		IC <sub>50</sub> = 0,0806 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,01817	не проводили	не проводили	не проводили
H1469		IC <sub>50</sub> = 0,1104 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 01101 EC <sub>50</sub> = 0,026	не проводили	не проводили	не проводили
H1470		IC <sub>50</sub> = 0,4833 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = 02273 EC <sub>50</sub> = 0,02234	не проводили	не проводили	не проводили
H1471		IC <sub>50</sub> = 0,0118 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,003887	не проводили	не проводили	не проводили
H1472		IC <sub>50</sub> = 0,006 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,003252	CL <sub>BB</sub> = 2,19 (K) Vd <sub>BB</sub> = 7,71 (K) t <sub>1/2, BB</sub> = 2,43 (K)	не проводили	не проводили
H1473		IC <sub>50</sub> = 2,2385 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,5146	не проводили	не проводили	не проводили
H1474		IC <sub>50</sub> = 0,7001 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,1332	не проводили	не проводили	не проводили
H1475		IC <sub>50</sub> = 0,03223 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0189	не проводили	не проводили	не проводили
H1476		IC <sub>50</sub> = 0,0426 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0241	не проводили	не проводили	не проводили
H1477		IC <sub>50</sub> = 0,03689 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0174	не проводили	не проводили	не проводили
H1478		IC <sub>50</sub> = 0,04028 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0196	не проводили	не проводили	не проводили
H1479		IC <sub>50</sub> = 2,501 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 1,955	не проводили	не проводили	не проводили

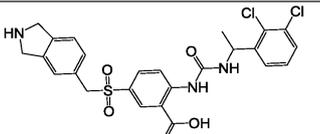
H1480		IC <sub>50</sub> = 24,15 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = >10	не проводили	не проводили	не проводили
H1481		IC <sub>50</sub> = <0,0003 (1,0765) EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0002 (0,0004)	Ч = <10 M = 13,2	не проводили	не проводили
H1482		IC <sub>50</sub> = 0,00028195 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0004	Ч = <10 M = 12,5	не проводили	не проводили
H1483		IC <sub>50</sub> = 0,05382 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0241	не проводили	не проводили	не проводили
H1484		IC <sub>50</sub> = 0,02165 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0071	Ч = 116,7 M = 149,3	не проводили	не проводили
H1485		IC <sub>50</sub> = 0,01906 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0102	не проводили	не проводили	не проводили
H1486		IC <sub>50</sub> = 0,009212 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0049 част./млрд = 94,81 (Ч) част./млрд = 97,35 (К)	Ч = <10 M = <10	не проводили	не проводили
H1487		IC <sub>50</sub> = 0,018745 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0057	Ч = 26,1 M = 16,9	не проводили	не проводили
H1488		IC <sub>50</sub> = 2,0525 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,6682	не проводили	не проводили	не проводили
H1489		IC <sub>50</sub> = 7,4695 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 1,4110	не проводили	не проводили	не проводили
H1490		IC <sub>50</sub> = 0,005427 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0036	Ч = 12,8	не проводили	не проводили
H1491		IC <sub>50</sub> = 0,029695 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0046	Ч = 79,5	не проводили	не проводили
H1492		IC <sub>50</sub> = 0,03627 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0051	Ч = 24,4	не проводили	не проводили
H1493		IC <sub>50</sub> = 0,01528 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0042	Ч = 21,5	не проводили	не проводили
H1494		IC <sub>50</sub> = 0,01061 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0040	Ч = 19,1	не проводили	не проводили

H1495		$IC_{50} = 0,002159$ $EC_{50}/E_{макс.} = >30$ $EC_{50} = 0,0012$	$\Psi = 21,1$	не проводили	не проводили
H1496		$IC_{50} = 0,005906$ $EC_{50}/E_{макс.} = >30$ $EC_{50} = 0,0025$	$\Psi = 178,3$	не проводили	не проводили
H1497		$IC_{50} = 0,002814$ $EC_{50}/E_{макс.} = >30$ $EC_{50} = 0,0033$ част./млрд = 99,84 (Ч) част./млрд = 99,8 (К)	$\Psi = <10$	не проводили	не проводили
H1498		$IC_{50} = 0,02476$ $EC_{50}/E_{макс.} = >30$ $EC_{50} = 0,0072$ част./млрд = 98,77 (Ч) част./млрд = 97,06 (К)	$\Psi = 9,9$	не проводили	не проводили
H1499		$IC_{50} = 0,03798$ $EC_{50}/E_{макс.} = >30$ $EC_{50} = 0,0071$	$\Psi = 27,1$	не проводили	не проводили
H1500		$IC_{50} = 0,01637$ $EC_{50}/E_{макс.} = >30$ $EC_{50} = 0,0062$	$\Psi = 61,4$	не проводили	не проводили
H1501		$IC_{50} = 0,1188$ $EC_{50}/E_{макс.} = >30$ $EC_{50} = 0,0181$	$\Psi = 319,6$	не проводили	не проводили
H1502		$IC_{50} = 0,1642$ $EC_{50}/E_{макс.} = >30$ $EC_{50} = 0,03508$	не проводили	не проводили	не проводили
H1503		$IC_{50} = 0,5117$ $EC_{50}/E_{макс.} = >30$ $EC_{50} = 0,101$	не проводили	не проводили	не проводили
H1504		$IC_{50} = 0,006473$ $EC_{50}/E_{макс.} = >30$ $EC_{50} = 0,005554$	$\Psi = 19,3$	не проводили	не проводили
H1505		$IC_{50} = 0,008279$ $EC_{50}/E_{макс.} = >30$ $EC_{50} = 0,0117$	$\Psi = 37,3$ M = 135,5	не проводили	не проводили

H1506		IC <sub>50</sub> = 0,002277 EC <sub>50</sub> /E <sub>мвкс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0042	Ч = 49,2 M = 132,5	не проводили	не проводили
H1507		IC <sub>50</sub> = 0,01285 EC <sub>50</sub> /E <sub>мвкс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0197	не проводили	не проводили	не проводили
H1508		IC <sub>50</sub> = 0,06176 EC <sub>50</sub> /E <sub>мвкс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,03	не проводили	не проводили	не проводили
H1509		IC <sub>50</sub> = 0,000336 (0,4564) EC <sub>50</sub> /E <sub>мвкс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,001 (0,0008)	Ч = 15,9 M = 16,0	не проводили	не проводили
H1510		IC <sub>50</sub> = 0,005363 EC <sub>50</sub> /E <sub>мвкс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0035	Ч = 23,8 M = 18,4	не проводили	не проводили
H1511		IC <sub>50</sub> = 0,006043 EC <sub>50</sub> /E <sub>мвкс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0052	Ч = 94,2 M = 44,5	не проводили	не проводили
H1512		IC <sub>50</sub> = 0,5824 EC <sub>50</sub> /E <sub>мвкс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,2727	не проводили	не проводили	не проводили
H1513		IC <sub>50</sub> = 14,579 EC <sub>50</sub> /E <sub>мвкс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,7073	не проводили	не проводили	не проводили
H1514		IC <sub>50</sub> = 16,175 EC <sub>50</sub> /E <sub>мвкс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0176	не проводили	не проводили	не проводили
H1515		IC <sub>50</sub> = 0,01571 EC <sub>50</sub> /E <sub>мвкс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0096	Ч = 15,2 M = 18,4	не проводили	не проводили
H1516		IC <sub>50</sub> = 0,03352 EC <sub>50</sub> /E <sub>мвкс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0113	Ч = 65,2 M = 35,1	не проводили	не проводили
H1517		IC <sub>50</sub> = 0,01052 EC <sub>50</sub> /E <sub>мвкс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0067	Ч = 25,6 M = 56,6	не проводили	не проводили
H1518		IC <sub>50</sub> = 0,02739 EC <sub>50</sub> /E <sub>мвкс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0078	Ч = 151,1 M = 154,7	не проводили	не проводили
H1519		IC <sub>50</sub> = 0,01214 EC <sub>50</sub> /E <sub>мвкс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0046	Ч = 47,3 M = 169,8	не проводили	не проводили

H1520		IC <sub>50</sub> = 0,02617 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0127	не проводили	не проводили	не проводили
H1521		IC <sub>50</sub> = 0,0523 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0178	не проводили	не проводили	не проводили
H1522		IC <sub>50</sub> = 3,849 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 1,889	не проводили	не проводили	не проводили
H1523		IC <sub>50</sub> = 0,004917 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0021	Ч = 100,9 M = 155,5	не проводили	не проводили
H1524		IC <sub>50</sub> = 0,009768 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0126	не проводили	не проводили	не проводили
H1525		IC <sub>50</sub> = 0,03744 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,02554	не проводили	не проводили	не проводили
H1526		IC <sub>50</sub> = 0,03186 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,02191	не проводили	не проводили	не проводили
H1527		IC <sub>50</sub> = 0,1298 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,03403	не проводили	не проводили	не проводили
H1528		IC <sub>50</sub> = 0,5814 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,08328	не проводили	не проводили	не проводили
H1529		IC <sub>50</sub> = 0,04738 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,02781	не проводили	не проводили	не проводили
H1530		IC <sub>50</sub> = 0,6142 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,7839	не проводили	не проводили	не проводили
H1531		IC <sub>50</sub> = 0,4179 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,4444	не проводили	не проводили	не проводили
H1532		IC <sub>50</sub> = 1,6595 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0695	не проводили	не проводили	не проводили
H1533		IC <sub>50</sub> = 1,6955 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0762	не проводили	не проводили	не проводили
H1534		IC <sub>50</sub> = 1,6635 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0895	не проводили	не проводили	не проводили

H1535		IC <sub>50</sub> = 0,4926 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0214	не проводили	не проводили	не проводили
H1537		IC <sub>50</sub> = 0,06895 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0184	Ч = 43,2 M = 135,3	не проводили	не проводили
H1538		IC <sub>50</sub> = 0,1718 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0086	Ч = 237,3 M = 354	не проводили	не проводили
H1539		IC <sub>50</sub> = 8,0495 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,2627	не проводили	не проводили	не проводили
H1540		IC <sub>50</sub> = 7,4405 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,2063	не проводили	не проводили	не проводили
H1541		IC <sub>50</sub> = 0,07227 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0097	Ч = <10 K = <10	не проводили	не проводили
H1542		IC <sub>50</sub> = 0,001685 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0019	Ч = <10 K = 13,3	не проводили	не проводили
H1543		IC <sub>50</sub> = 0,01593 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0126	Ч = 46,8 K = 204,6	не проводили	не проводили
H1544		IC <sub>50</sub> = 0,04043 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,0097	Ч = 323,3 K = 427,2	не проводили	не проводили
H1545		IC <sub>50</sub> = 1,721 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,01912	не проводили	не проводили	не проводили
H1546		IC <sub>50</sub> = 1,0765 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,1265	не проводили	не проводили	не проводили
H1547		IC <sub>50</sub> = 0,4564 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,035	не проводили	не проводили	не проводили
H1548		IC <sub>50</sub> = 0,6553 EC <sub>50</sub> /E <sub>макс.</sub> = >30 EC <sub>50</sub> = 0,1324	не проводили	не проводили	не проводили

H1549		$IC_{50} = 0,001685$ $EC_{50}/E_{макс.} = >30$ $EC_{50} = 0,0012$	не проводили	не проводили	не проводили
-------	---	---	--------------	--------------	--------------

\* Если не указано иное, то значения ФК параметров, приведенные в этой таблице, являются значениями, полученными для мышей. Если указано, то (К)=крыса; (М)=мышь и (С)=собака;

\*\* CL - клиренс;

\*\*\* Vd - объем распределения;

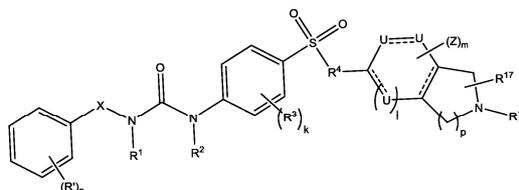
\*\*\*\*  $t_{1/2}$  - период полувыведения;

\*\*\*\*\* F - всосавшаяся доля;

\*\*\*\*\* ВБ - внутрибрюшинно.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы IV



IV,

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой

пунктирная линия обозначает необязательную связь;

X обозначает связь, CO или  $CR^7R^8$ ;

k равно 0-1;

Z обозначает галоген, метоксигруппу или  $C_1-C_3$ -алкил, необязательно замещенный галогеном;

$R^1$  и  $R^2$ , каждый независимо, обозначают H,  $C_1-C_3$ -алкил или OH;

$R^3$  обозначает H,  $C_1-C_3$ -алкил, метоксигруппу, галоген, OH,  $COOR^{12}$ ,  $CR^{13}R^{14}OH$ ,  $CONR^{15}$ , циклоалкил или гетероарил;

$R^4$  обозначает  $CR^9R^{10}$ ;

U обозначает C, N или S;

$R^l$  обозначает галоген, гетероарил,  $C_1-C_6$ -алкоксигруппу,  $C_1-C_6$ -алкил, гетероциклоалкил, CN, циклоалкил,  $CO_2(C_1-C_6$ -алкил) или  $CO(C_1-C_6$ -алкил);

или два  $R^l$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо;

$R^7$  и  $R^8$ , каждый независимо, обозначают H,  $C_1-C_3$ -алкил или  $CONH_2$ , где указанный  $C_1-C_3$ -алкил необязательно замещен галогеном;

$R^9$  и  $R^{10}$ , каждый независимо, обозначают H или  $C_1-C_3$ -алкил, где указанный  $C_1-C_3$ -алкил необязательно замещен галогеном;

$R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$ , каждый независимо, обозначают H или  $C_1-C_3$ -алкил;

$R^{16}$  обозначает H или  $C_1-C_3$ -алкил;

$R^{17}$  обозначает H, галоген или  $C_1-C_3$ -алкил;

l равно 0-1;

m равно 0-1;

n равно 0-3 и

p равно 1-2,

где "гетероарил" означает ароматический гетероцикл, содержащий от 3 до 7 образующих цикл атомов, имеющий по меньшей мере один гетероатомный элемент кольца, выбранный из O, N или S;

"гетероциклоалкил" означает неароматический гетероцикл, содержащий от 3 до 7 образующих цикл атомов, где один или более из образующих цикл атомов углерода заменены на гетероатом, выбранный из O, N или S;

"циклоалкил" означает неароматический карбоцикл, содержащий от 3 до 7 образующих цикл атомов.

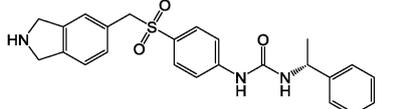
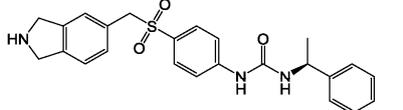
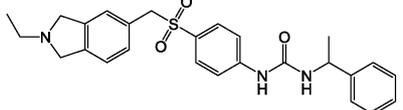
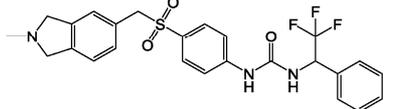
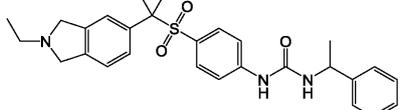
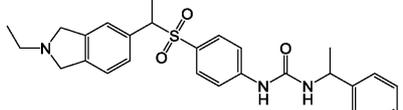
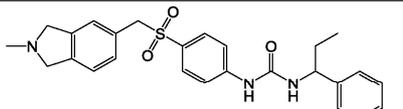
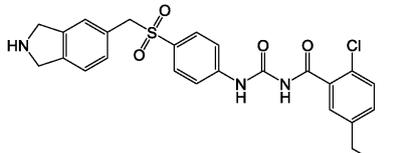
### 2. Соединение по п.1, в котором p равно 2.

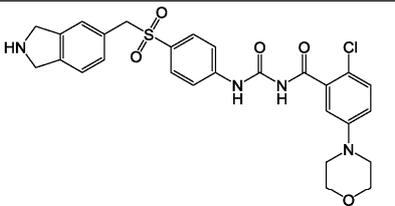
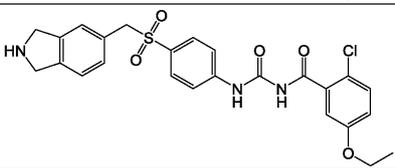
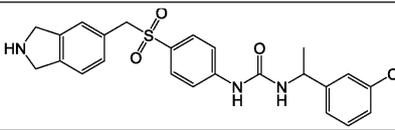
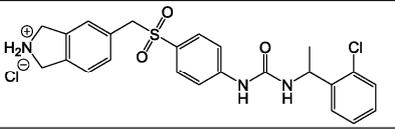
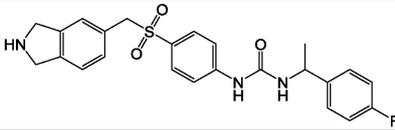
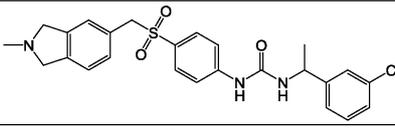
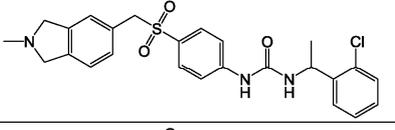
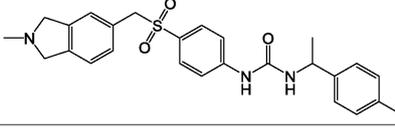
## 3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, включающей

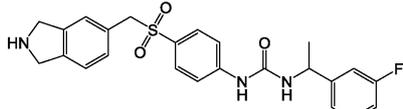
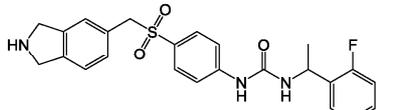
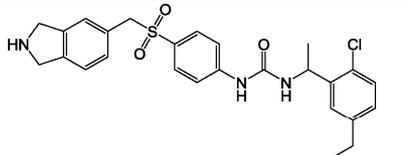
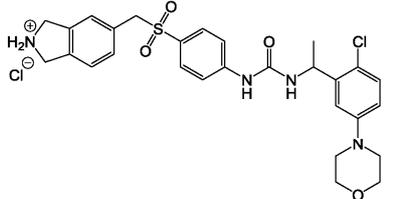
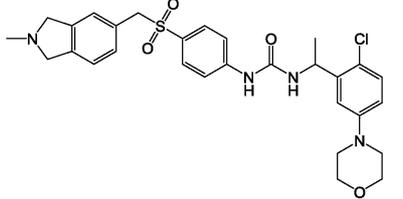
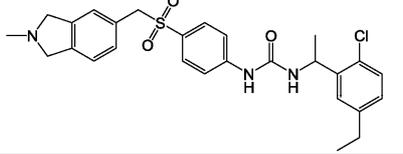
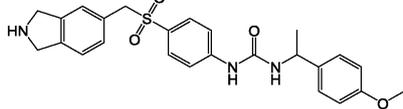
Соединение №	Химическая структура	Химическое название
H1024		(S)-1-(1-(2,3-дихлор-4-метоксифенил)этил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1027		(S)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1028		(S)-1-(1-фенилэтил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1029		1-бензил-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1038		1-(3-хлорбензил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1039		1-(2-хлорбензил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1040		1-(2,3-дихлорбензил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1041		1-(1-(2-хлорфенил)этил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1042		1-(1-(3-хлорфенил)этил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1043		(S)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1044		1-(2,3-дихлорбензил)-3-(4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1056		(S)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

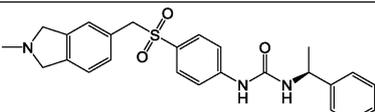
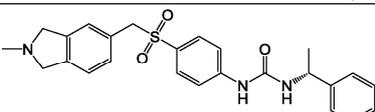
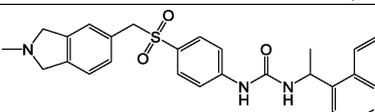
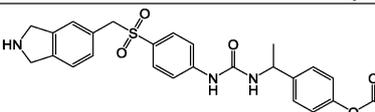
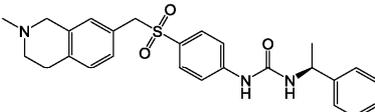
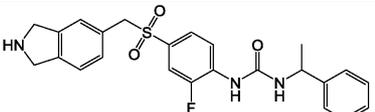
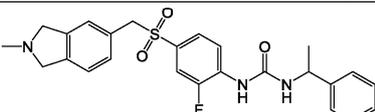
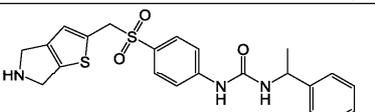
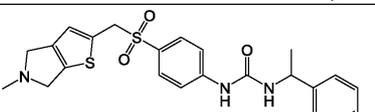
H1057		1-(2,3-дихлорбензил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1071		(S)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1080		1-((S)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((1-(1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)этил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1081		(S)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((2-(1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)пропан-2-ил)сульфонил)фенил)мочевина
H1102		гидрохлорид 1-((S)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((1-(1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)этил)сульфонил)фенил)-мочевины
H1103		гидрохлорид 1-((S)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((1-(1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)этил)сульфонил)фенил)-мочевины
H1148		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1149		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-(нафталин-1-ил)этил)мочевина

H1154		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-(4-метоксиафталин-1-ил)этил)мочевина
H1179		1-бензил-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1190		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-фенилмочевина
H1193		1-бензил-3-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1194		1-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1203		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(4-метоксибензил)мочевина
H1204		1-бензил-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-1-метилмочевина
H1206		3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1213		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-(1-фенилэтил)мочевина

H1214		(R)-1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1215		(S)-1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1221		1-(4-(((2-этилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1227		1-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)мочевина
H1232		1-(4-((2-(2-этилизоиндолин-5-ил)пропан-2-ил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1234		1-(4-((1-(2-этилизоиндолин-5-ил)этил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1235		1-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилпропил)мочевина
H1248		2-хлор-5-этил-N-((4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-карбамоил)бензамид

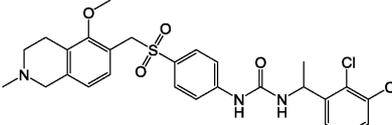
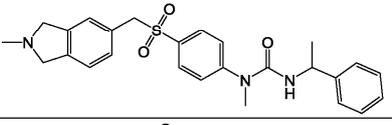
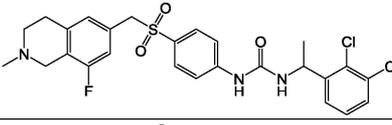
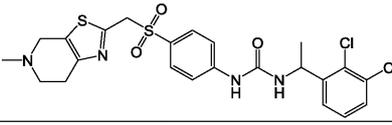
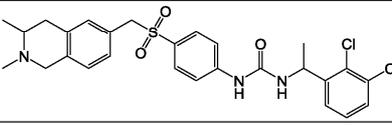
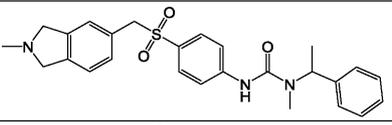
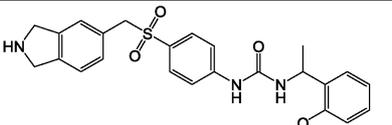
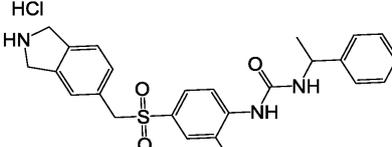
Н1249		2-хлор-N-((4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-карбамоил)-5-морфолинобензамид
Н1251		2-хлор-5-этоксид-N-((4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-карбамоил)бензамид
Н1260		1-(1-(3-хлорфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1261		1-(1-(2-хлорфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1262		1-(1-(4-фторфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1266		1-(1-(3-хлорфенил)этил)-3-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1267		1-(1-(2-хлорфенил)этил)-3-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1268		1-(1-(4-фторфенил)этил)-3-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

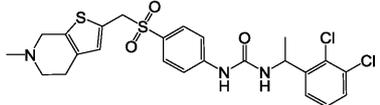
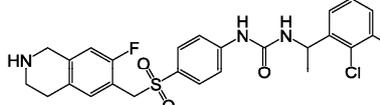
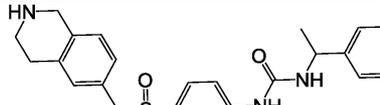
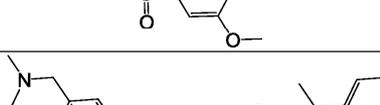
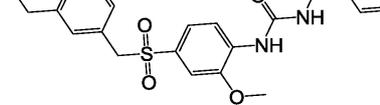
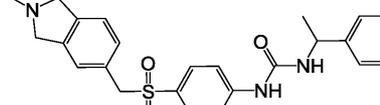
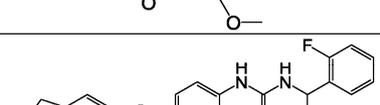
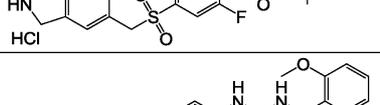
Н1269		1-(1-(3-фторфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1272		1-(1-(2-фторфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1281		1-(1-(2-хлор-5-этилфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1283		1-(1-(2-хлор-5-морфолинофенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1284		1-(1-(2-хлор-5-морфолинофенил)этил)-3-(4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1286		1-(1-(2-хлор-5-этилфенил)этил)-3-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1298		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-(4-метоксифенил)этил)мочевина

H1299		(S)-1-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1300		(R)-1-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1302		1-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-(нафталин-1-ил)этил)мочевина
H1310		4-(1-(3-(4-(изондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-урсидо)этил)фенилацетат
H1311		(S)-1-(4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1316		1-(2-фтор-4-(изондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1317		1-(2-фтор-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1320		1-(4-(((5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1321		1-(4-(((5-метил-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина

H1323		1-(4-(((6-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-в]пиридин-3-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1326		1-(1-(3-метоксифенил)этил)-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1327		1-(1-(3-метоксифенил)этил)-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1342		1-(1-(2-фторфенил)этил)-3-(4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1343		(R)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1344		1-(1-(2-хлорфенил)этил)-3-(4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1345		1-(1-(2,3-дифторфенил)этил)-3-(4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1348		(R)-1-(4-(((5-метил-5,6-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1349		1-(2,3-дихлорбензил)-3-(4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

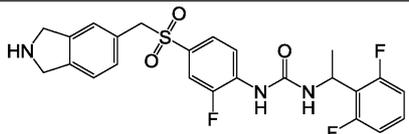
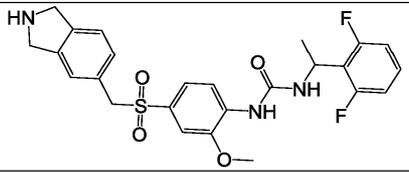
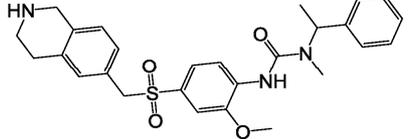
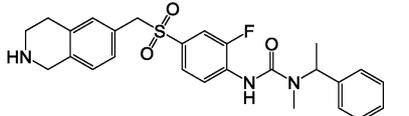
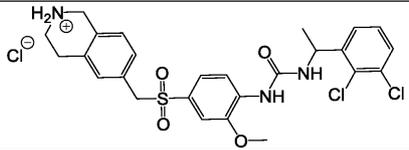
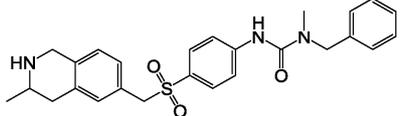
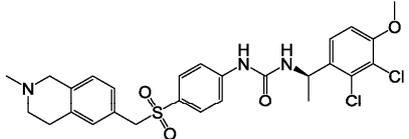
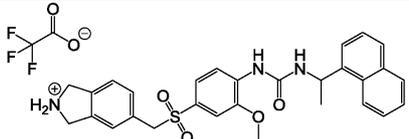
H1351		(R)-1-(4-(((5-метил-5,6-дигидро-4Н-гнено[2,3-с]пиррол-3-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1355		(R)-1-(4-(((7-фтор-2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1356		(R)-1-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1357		(R)-1-(1-фенилэтил)-3-(4-(((1,1,2-триметилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1359		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((5-метил-4,5,6,7-тетрагидротисно[3,2-с]пирдин-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1363		(R)-1-(4-(((4-фтор-2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1366		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((7-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1367		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((5-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1368		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((7-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

Н1369		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1377		1-метил-3-(1-(1-(2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-N-метилмочевина
Н1378		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((8-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1379		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиридин-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1380		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1381		1-метил-3-(1-(1-(2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-N-метилмочевина
Н1382		1-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-(2-метоксифенил)этил)-мочевина
Н1383		1-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)-3-(1-(1-фенилэтил)мочевина)гидрохлорид

H1384		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((6-метил-4,5,6,7-тетрагидротисено[2,3-с]пиридин-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1385		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1386		1-(2-метокси-4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1387		1-(2-метокси-4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1388		1-(2-метокси-4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1389		1-(2-фтор-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-(2-фторфенил)этил)мочевина
H1390		1-(2-фтор-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-(2-метоксифенил)этил)мочевина
H1391		1-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-3-(4-(((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

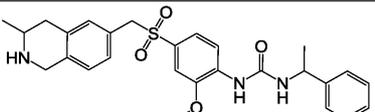
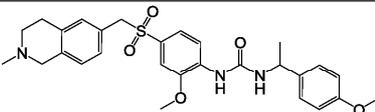
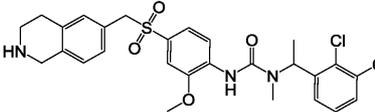
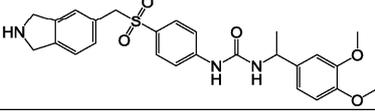
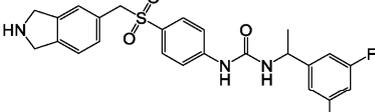
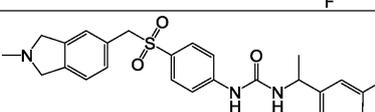
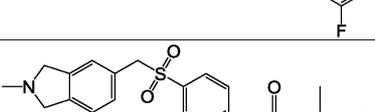
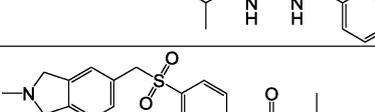
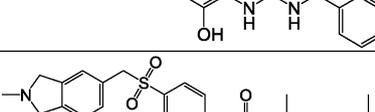
H1392		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((7-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1393		1-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)-3-(1-(2-метоксифенил)этил)мочевина
H1394		(R)-1-(4-(((7-фторизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1396		(R)-1-(4-(((4-фторизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1398		3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1399		3-(2-фтор-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1400		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-фтор-4-(((8-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1401		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-фтор-4-(((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

H1402		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-фтор-4-(((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метилмочевина
H1403		1-(S)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1404		1-(2,6-дифтор-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1405		1-(4-(((7-хлориноиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1406		1-(4-(((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1407		1-(4-(((2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1409		3-(4-(((4-фториноиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1410		1-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-3-(4-(((4-фториноиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

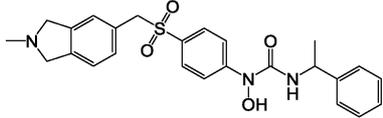
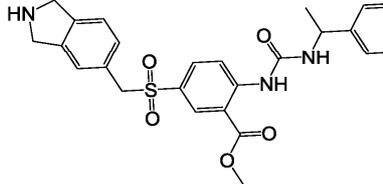
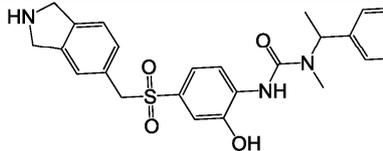
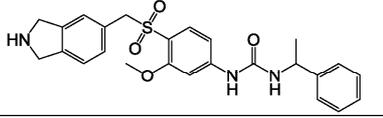
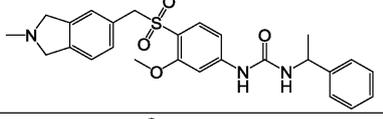
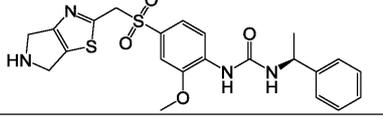
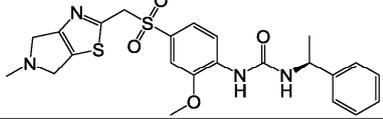
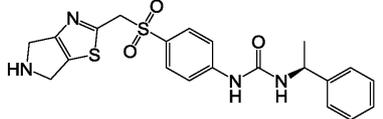
H1411		1-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-3-(2-фтор-4-((изиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1412		1-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-3-(4-((изиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1413		3-(2-метокси-4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1414		3-(2-фтор-4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1415		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1416		1-бензил-1-метил-3-(4-(((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1417		(R)-1-(1-(2,3-дихлор-4-метоксифенил)этил)-3-(4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1419		1-(4-((изиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-метоксифенил)-3-(1-(нафталин-1-ил)этил)мочевина

H1420		1-(1-(2-фторфенил)этил)-3-(4-((изонидолин-5-илметил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1421		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((изонидолин-5-илметил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1422		(R)-1-(1-(2,3-дихлор-4-метоксифенил)этил)-3-(2-метокси-4-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина
H1423		(R)-1-(1-(2,3-дихлор-4-метоксифенил)этил)-3-(2-фтор-4-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина
H1424		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-((8-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1425		1-(2-метокси-4-((2-метилизонидолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-(нафталин-1-ил)этил)мочевина
H1426		1-(1-(2-фторфенил)этил)-3-(2-метокси-4-((2-метилизонидолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина
H1427		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-метокси-4-((2-метилизонидолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина

H1428		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина
H1429		1-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина
H1431		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1436		1-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина
H1437		1-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина
H1438		1-(2-метокси-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-(2-метоксифенил)этил)мочевина
H1439		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1440		1-(4-(((2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина

H1441		1-(2-метокси-4-(((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1442		1-(2-метокси-4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-(4-метоксифенил)этил)мочевина
H1443		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метилмочевина
H1444		1-(1-(3,4-диметоксифенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина
H1445		1-(1-(3,5-дифторфенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина
H1446		1-(1-(3,5-дифторфенил)этил)-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина
H1447		1-(2-метил-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1448		1-(2-гидрокси-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1449		1-(1-(3,4-диметоксифенил)этил)-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)мочевина

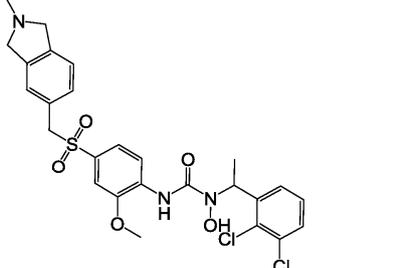
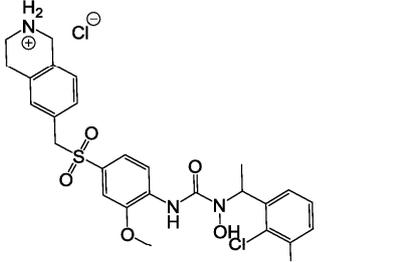
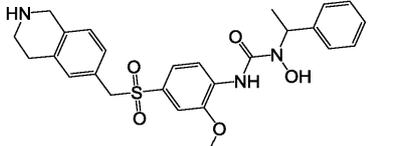
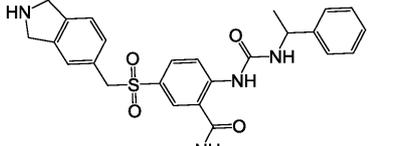
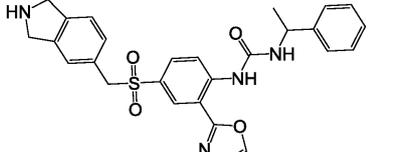
H1450		1-(1-(2,6-диметоксифенил)этил)-3-(4-((изониндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1451		1-(1-(2,6-диметоксифенил)этил)-3-(4-(((2-метилизониндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1452		1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-(4-((изониндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1453		1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-(4-(((2-метилизониндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1454		1-(1-(2-фтор-6-метоксифенил)этил)-3-(4-(((2-метилизониндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1455		1-(1-(2-фтор-6-метоксифенил)этил)-3-(4-((изониндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1456		1-(2-хлор-4-(((2-метилизониндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1457		2-(3-(4-((изониндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-урейдо)-2-фенилацетамид

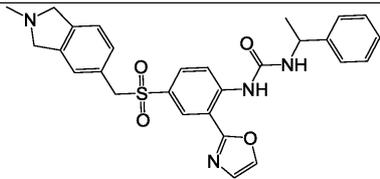
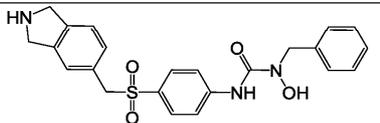
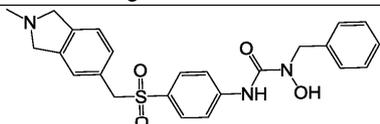
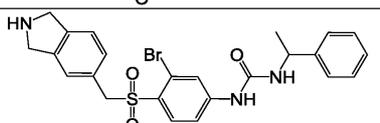
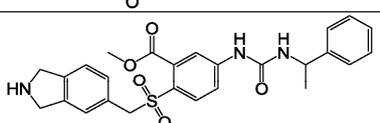
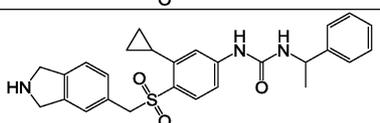
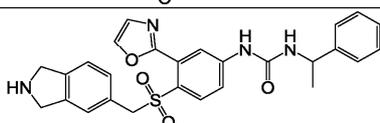
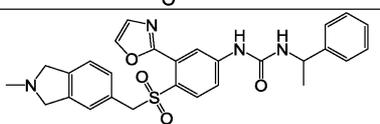
H1458		1-гидрокси-1-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1459		метил 5-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-2-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензоат
H1460		3-(2-гидрокси-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1461		1-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-3-метоксифенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1462		1-(3-метокси-4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1463		(S)-1-(4-(((5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-д]тиазол-2-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1464		(S)-1-(2-метокси-4-(((5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-д]тиазол-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1465		(S)-1-(4-(((5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-д]тиазол-2-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина

H1466		метил 5-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-2-(3-(1-фенилэтил)урейдо)бензоат
H1467		1-(2-(гидроксиметил)-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1468		1-(2-(гидроксиметил)-4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1471		1-гидрокси-3-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1472		1-гидрокси-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1473		1-гидрокси-1-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1474		3-(2-гидрокси-4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-метил-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1475		1-(1-(3-хлор-4-метоксифенил)этил)-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина

H1476		1-(1-(3-хлор-4-метоксифенил)этил)-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1477		1-(1-(3-хлор-4-метоксифенил)этил)-3-(4-((изондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1478		1-(3-хлор-4-метоксибензил)-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1481		(R)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1482		(S)-1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(2-метокси-4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1484		1-(2-циклопропил-4-((изондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1485		1-(2-бром-4-((изондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1486		5-((изондолин-5-ил)метил)сульфонил)-2-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензойная кислота

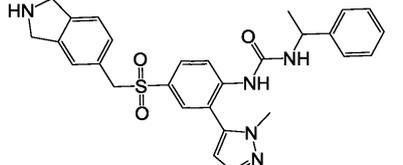
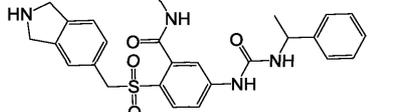
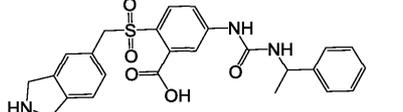
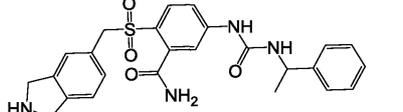
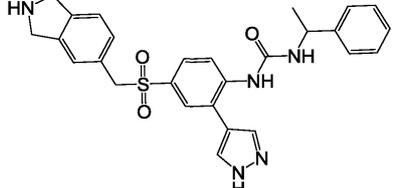
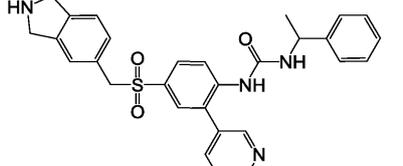
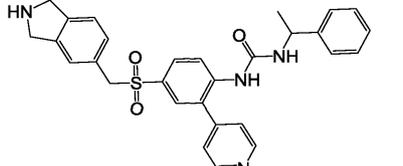
Н1487		1-(3-гидрокси-4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
Н1490		1-(1-(2-фторфенил)этил)-1-гидрокси-3-(4-((изондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1491		1-(1-(2-фторфенил)этил)-1-гидрокси-3-(4-(((2-метилизондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
Н1492		1-(3-фтор-4-((изондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
Н1493		1-(4-((изондолин-5-ил)метил)сульфонил)-3-метилфенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
Н1494		1-(3-хлор-4-((изондолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
Н1495		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-1-гидрокси-3-(4-((изондолин-5-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)-мочевина

H1496		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-1-гидрокси-3-(2-метокси-4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1497		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-1-гидрокси-3-(2-метокси-4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1498		1-гидрокси-3-(2-метокси-4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1499		5-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-N-метил-2-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензамид
H1500		1-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-2-(оксазол-2-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина

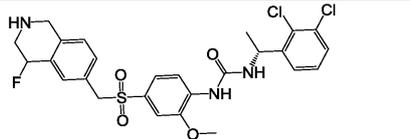
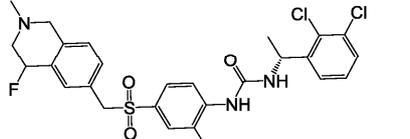
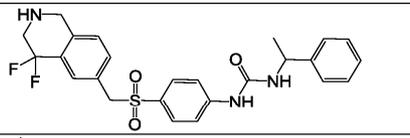
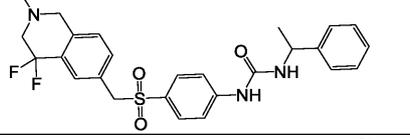
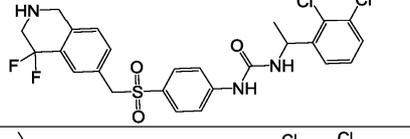
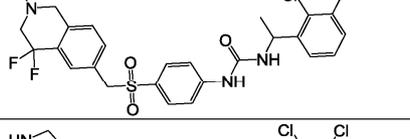
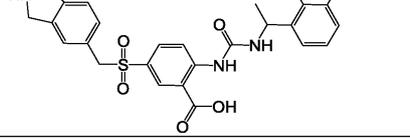
H1501		1-4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-2-(оксазол-2-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1502		1-бензил-1-гидрокси-3-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1503		1-бензил-1-гидрокси-3-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1504		1-(3-бром-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1505		метил-2-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-5-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензоат
H1506		1-(3-циклопропил-4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1507		1-(4-((изоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-3-(оксазол-2-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1508		1-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)-3-(оксазол-2-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина

H1509		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-1-гидрокси-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1510		1-(1-(2-фторфенил)этил)-1-гидрокси-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-3-метоксифенил)-3-метоксифенил)мочевина
H1511		1-(1-(2-фторфенил)этил)-1-гидрокси-3-(3-метокси-4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1512		1-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1515		1-гидрокси-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-3-метоксифенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1516		1-гидрокси-3-(3-метокси-4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1517		1-гидрокси-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-метоксифенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1518		1-гидрокси-3-(2-метокси-4-((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина

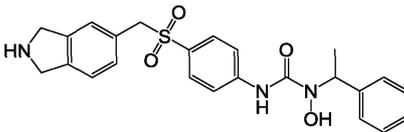
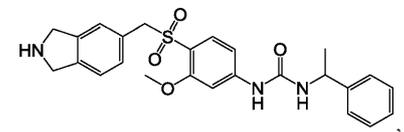
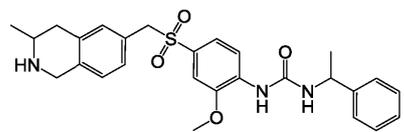
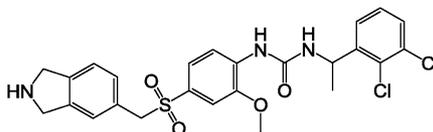
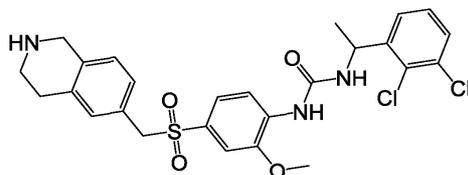
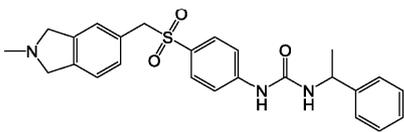
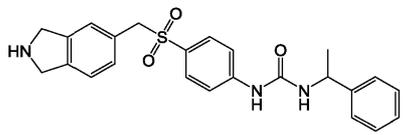
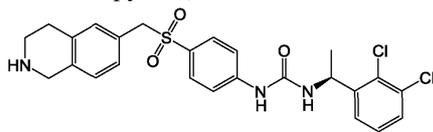
H1519		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-(1H-пиразол-3-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1520		1-(3-(гидроксиметил)-4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1523		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-1-гидрокси-3-(2-метокси-4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1524		1-гидрокси-3-(2-метокси-4-(((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1525		1-гидрокси-3-(2-метокси-4-(((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1526		1-гидрокси-3-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина
H1527		1-гидрокси-3-(4-(((2-метилизоиндолин-5-ил)метил)сульфонил)фенил)-1-(1-фенилэтил)мочевина

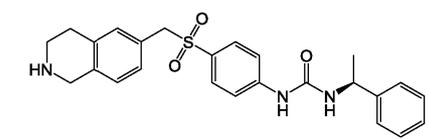
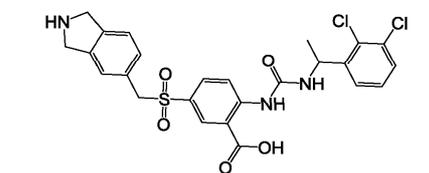
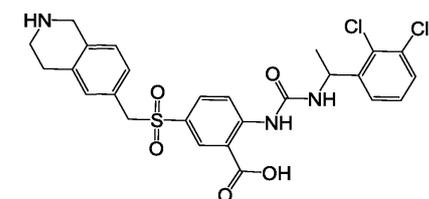
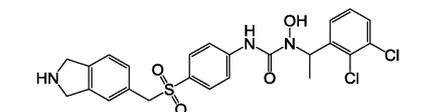
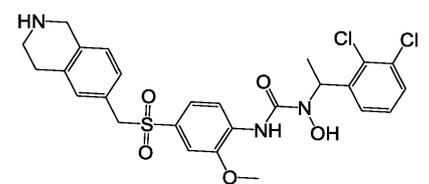
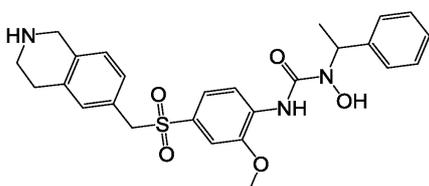
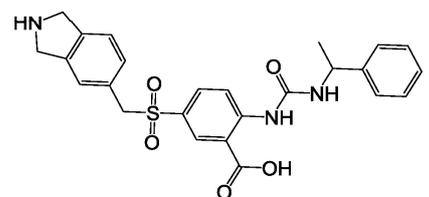
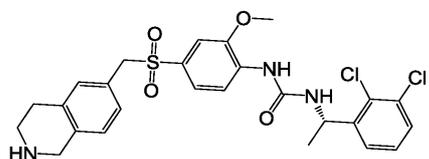
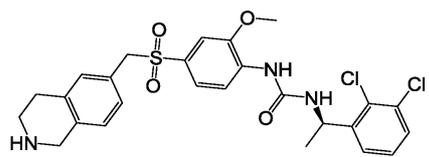
H1528		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-(3-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1529		2-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-N-метил-5-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензамид
H1530		2-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-5-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензойная кислота
H1531		2-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-5-(3-(1-фенилэтил)уреидо)бензамид
H1532		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1533		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-(пиридин-3-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1534		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-(пиридин-4-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина

H1535		1-(4-((изоиндолин-5-илметил)сульфонил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1537		1-((R)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((4-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1538		1-((R)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((4-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1539		1-(4-(((4-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-((R)-1-фенилэтил)мочевина
H1540		1-(4-(((4-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-((R)-1-фенилэтил)мочевина
H1541		2-(3-(1-фенилэтил)уреидо)-5-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)бензойная кислота
H1542		2-(3-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)уреидо)-5-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)бензойная кислота

H1543		1-((R)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((4-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1544		1-((R)-1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((4-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)-2-метоксифенил)мочевина
H1545		1-(4-(((4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1546		1-(4-(((4,4-дифтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина
H1547		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1548		1-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)-3-(4-(((4,4-дифтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)сульфонил)фенил)-мочевина
H1549		2-(3-(1-(2,3-дихлорфенил)этил)уреидо)-5-(1-метил)сульфонил)бензойная кислота

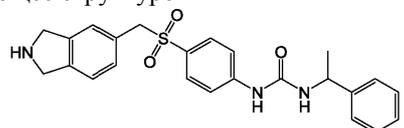
4. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей





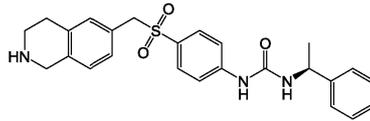
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, обладающее структурой



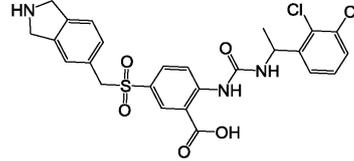
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, обладающее структурой



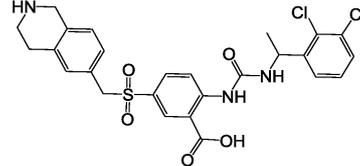
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, обладающее структурой



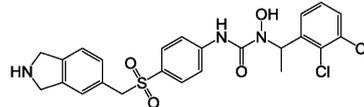
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, обладающее структурой



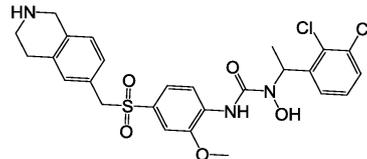
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, обладающее структурой



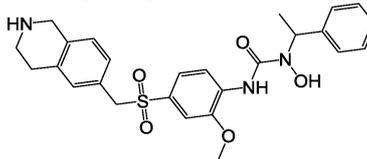
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, обладающее структурой



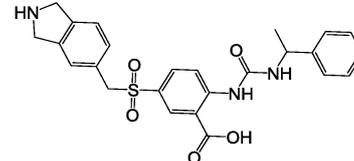
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, обладающее структурой



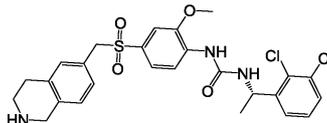
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, обладающее структурой



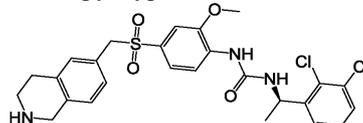
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, обладающее структурой



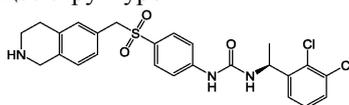
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1, обладающее структурой



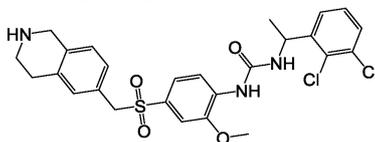
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.1, обладающее структурой



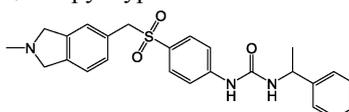
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1, обладающее структурой



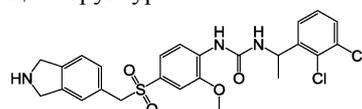
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.1, обладающее структурой



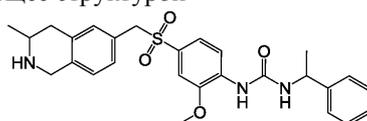
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.1, обладающее структурой



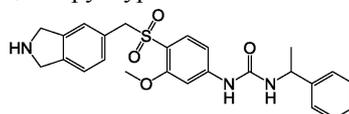
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.1, обладающее структурой



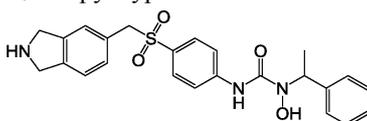
или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.1, обладающее структурой



или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п.1, обладающее структурой



или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Применение соединения формулы IV по любому из пп.1-21 для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания, патофизиология которого связана с рецептором грелина.