

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 042432

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.14

(21) Номер заявки
202091094

(22) Дата подачи заявки
2018.10.29

(51) Int. Cl. A61K 31/18 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
C07C 317/48 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ ФЕНИЛТРИАЗОЛТИОНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/579,070; 62/584,630

(32) 2017.10.30; 2017.11.10

(33) US

(43) 2020.09.17

(86) PCT/US2018/058050

(87) WO 2019/089478 2019.05.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НЕЙРОПОР ТЕРАПИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Вразидло Вольфганг Дж., Стокинг
Эмили М., Натала Сриниваса Редди,
Прайс Диана Луц (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) CRETU et al.: "Synthesis and characterization of some 1,2,4-triazole-3-thiones obtained from intramolecular cyclization of new 1-(4-(4-X-phenylsulfonyl)benzoyl)-4-(4-iodophenyl)-3-thiosemicarbazides", J. Serb. Chem. Soc., 2010, vol. 75(11), p. 1463-1471, entire document, especially: pg 1465, scheme 1, compound 8b; pg 1466, scheme 2, compound 8b

PubChem-CID-25147300, create date: 09 February 2009 (09.02.2009), pg 3, fig.

EZABADI et al.: "Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies", Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2008, vol. 16, p. 1150-1161, entire document, especially: pg 1151, scheme 1, compound VI

(57) Изобретение касается замещенных фенилсульфонил фенилтриазолтионов формулы (I), фармацевтических композиций, содержащих эти соединения, и способов их применения.



(I)

B1

042432

042432 B1

Область техники, к которой относится изобретение

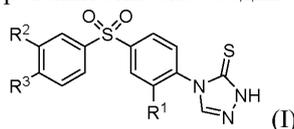
Настоящая заявка касается замещенных фенилсульфонил фенилтриазолтионов, фармацевтических композиций, содержащих эти соединения, и способов их применения. Указанные способы включают (но не ограничиваются только ими) предотвращение агрегации или накопления нейротоксических белков, улучшенный клиренс этих белков, уменьшение нейровоспаления, нейропротективное действие и лечение патологических состояний, связанных с прогрессирующим накоплением токсичных белковых соединений и/или нейровоспалением. Эти состояния включают нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь телец Леви, болезнь Паркинсона с деменцией, лобновисочная деменция, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, множественная системная атрофия и прогрессирующий надъядерный паралич. В некоторых вариантах осуществления указанное состояние представляет собой рак, инфекцию, болезнь Крона, заболевание сердца, старение, травматическое повреждение мозга (ТПМ) или заболевание или патологическое состояние, связанное с нейровоспалением.

Предшествующий уровень техники

Согласно оценкам нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера, поражают более 30 млн человек по всему миру и являются одной из главных причин смерти пожилых людей (Alzheimer Europe (2010), European Parkinson's Disease Association (2011)). Общей отличительной чертой этих неврологических заболеваний является хроническая агрегация или накопление нейротоксических белков и сопутствующее нейровоспаление. Соединения, предотвращающие общее прогрессирующее накопление этих белков и/или уменьшающие нейровоспаление, способны обеспечить терапевтическое преимущество при лечении этих нарушений.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте в настоящем изобретении описано соединение, имеющее формулу (I)



где R¹, R² и R³ каждый независимо представляют собой атом водорода, гидрокси-группу, галоген, необязательно замещенный C₁₋₄-алкил, необязательно замещенную C₁₋₄-алкокси-группу, -CN, -C(O)R^x, -C(O)OR^x, -S(O)₂R^x или -NR^yR^z;

R^x, R^y и R^z каждый независимо представляют собой H или необязательно замещенный C₁₋₄-алкил; или R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют необязательно замещенное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо;

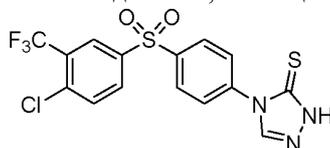
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах формулы (I) R¹ представляет собой атом водорода, необязательно замещенную C₁₋₄-алкокси-группу или -NR^yR^z. В некоторых вариантах формулы (I) R¹ представляет собой атом водорода. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C₁₋₄-алкокси-группу, которая не имеет заместителей или имеет один или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, гидроксила, галогена, -NR^fR^g, циано-группы, нитро-группы, C₁₋₄-алкокси-группы, C₁₋₄-галогеналкокси-группы, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR^fR^g и -OC(O)NR^fR^g, где R⁴ представляет собой H или C₁₋₄-алкил и R^f и R^g каждый независимо представляют собой H, C₁₋₄-алкил, -C(O)C₁₋₄-алкил, -C(O)OC₁₋₄-алкил или -S(O)₂C₁₋₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -(OCH₂CH₂)_p-O-CH₂CH₃ или -(OCH₂CH₂)_p-O-CH₃, где p равен 0-10. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -OCH₂CH₂-O-CH₂CH₃ или -OCH₂CH₂OCH₃. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -NR^yR^z, где R^y и R^z каждый независимо представляют собой H или C₁₋₄-алкил, где C₁₋₄-алкил незамещенный или замещен одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, гидроксила, галогена, -NR^fR^g, циано-группы, нитро-группы, C₁₋₄-алкокси-группы, C₁₋₄-галогеналкокси-группы, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR^fR^g и -OC(O)NR^fR^g, где R⁴ представляет собой H или C₁₋₄-алкил и R^f и R^g каждый независимо представляют собой H, C₁₋₄-алкил, -C(O)C₁₋₄-алкил, -C(O)OC₁₋₄-алкил или -S(O)₂C₁₋₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -NHCH₂CH₂OH или -N(CH₂CH₃)₂. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -NR^yR^z и R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют необязательно замещенное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -NR^yR^z и R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из морфолинила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, где морфолинил, пиперазинил, пиперидинил и пирролидинил каждый являются незамещенными или замещены одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, гидроксила, галогена, -NR^fR^g, циано-группы, нитро-группы, C₁₋₄-алкокси-группы, C₁₋₄-галогеналкокси-группы, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR^fR^g и -OC(O)NR^fR^g, где R⁴ представляет собой H или C₁₋₄-алкил и R^f и R^g каждый независимо представляют собой H, C₁₋₄-алкил, -C(O)C₁₋₄-

ляет собой H или C₁₋₄-алкил и R^f и R^g каждый независимо представляют собой H, C₁₋₄-алкил, -C(O)C₁₋₄-алкил, -C(O)OC₁₋₄-алкил или -S(O)₂C₁₋₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -(OCH₂CH₂)-O-CH₂CH₃ или -(OCH₂CH₂)_p-O-CH₃, где p равен 0-10.

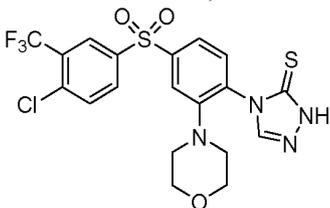
В некоторых вариантах осуществления соединение, имеющее формулу (I), представляет собой соединение из табл. 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющее формулу (I), представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющее формулу (I), представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте в настоящем изобретении описана фармацевтическая композиция, содержащая

(a) по меньшей мере одно соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и

(b) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой полимерный агент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из карбоксиметилцеллюлозы (СМС), гидроксипропилцеллюлозы (НРС), гидроксиэтилцеллюлозы (НЕС), гидроксипропил метилцеллюлозы (НРМС), желатина, гидролизата желатина, сахарозы, декстрозы, поливинилпирролидона (PVP), полиэтиленгликоля (ПЭГ), винил-пирролидоновых сополимеров, прежелатинизированного крахмала, сорбита и глюкозы; и полиакрилатов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из гидроксипропилметил целлюлозы (НРМС), поливинилпирролидона (PVP) и коллидона. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет форму дисперсии, полученной методом сухого распыления (spray dry suspension, SDD).

В настоящей заявке описано также соединение, имеющее формулу I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

В некоторых аспектах соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая соединение, имеющее формулу (I), применяют для лечения состояния, вызванного нейродегенерацией или агрегацией/накоплением белков, таких как альфа-синуклеин, а-бета, тау, хантингтин или TAR ДНК-связывающий белок 43 (TDP43). В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание или состояние. В некоторых вариантах осуществления такое состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобновисочную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию вследствие болезни Паркинсона, множественную системную атрофию, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, рак, инфекцию, болезнь Крона, заболевание сердца, старение или травматическое повреждение мозга (ТПМ). В другом аспекте соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая соединение, имеющее формулу (I), оказывает нейропротективное действие.

В некоторых аспектах описаны способы лечения патологического состояния, вызванного нейродегенерацией или агрегацией/накоплением белков, таких как альфа-синуклеин, а-бета, тау, хантингтин или TDP43, включающие введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее формулу (I). В некоторых вариантах осуществления указанное состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание или состояние. В некоторых вариантах осуществления указанное состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобновисочную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию вследствие болезни Паркинсона, множественную системную атрофию, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, рак, воспаление, болезнь Крона, заболевание сердца, старение или травматическое повреждение мозга (ТПМ).

В некоторых аспектах в настоящем изобретении описано применение по меньшей мере одного соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарст-

венного средства для лечения патологического состояния, вызванного нейродегенерацией или накоплением белков. В некоторых вариантах осуществления указанное состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобновисочную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию вследствие болезни Паркинсона, множественную системную атрофию, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, рак, воспаление, болезнь Крона, заболевание сердца, старение или травматическое повреждение мозга (ТПМ).

В другом аспекте в настоящем изобретении описан способ предотвращения агрегации или накопления или улучшения клиренса белка, устойчивого к действию протеазы, включающий контакт белка, устойчивого к действию протеазы, с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения, имеющего формулу (I), или его соли, или описанной в настоящем тексте фармацевтической композиции, где указанный контакт осуществляется *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления белок, устойчивый к действию протеазы, представляет собой альфа-синуклеин, а-бета, тау, хантингтин или TDP43 белки.

В другом аспекте соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая соединение, имеющее формулу (I), применяется для уменьшения нейровоспаления у пациента. В некоторых вариантах осуществления соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая соединение, имеющее формулу (I), применяется для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с нейровоспалением. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описан способ уменьшения нейровоспаления у пациента, включающий введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или описанной в настоящем тексте фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описан способ лечения заболевания или патологического состояния, связанного с нейровоспалением, включающий введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или описанной в настоящем тексте фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описано применение по меньшей мере одного соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для уменьшения нейровоспаления. В других вариантах осуществления в настоящем изобретении описано применение по меньшей мере одного соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с нейровоспалением.

Дополнительные варианты осуществления, отличительные признаки и преимущества соединений, композиций, способов и применения, описанных в настоящем тексте, будут понятны из приведенного ниже подробного описания.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1А изображен ^1H ЯМР спектр соединения 1 в ДМСО- d_6 (400 МГц).

На фиг. 1В показан 2D NOESY спектр соединения 1 в ДМСО- d_6 (400 МГц), синтезированного по пути В.

На фиг. 1С показана растянутая область 2D NOESY спектра соединения 1 в ДМСО- d_6 (500 МГц), синтезированного по пути В.

На фиг. 1D показан 2D NOESY спектр соединения 1 в ДМСО- d_6 (400 МГц), синтезированного по пути С.

На фиг. 1Е показан HMBC спектр соединения 1 в ДМСО- d_6 (400 МГц), синтезированного по пути С.

На фиг. 2А изображена диаграмма PXRD (порошковая рентгеновская дифракция) соединения 1.

На фиг. 2В изображено наложение PXRD диаграмм для четырех разных препаратов соединения 1, полученных методом сухого распыления.

На фиг. 3А изображено наложение термограмм ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия) и ТГА (термогравиметрический анализ) для соединения 1.

На фиг. 3В и 3С показаны ТГА и ДСК термограммы соответственно для дисперсии, полученной методом сухого распыления (SDD) #1.

На фиг. 3D и 3Е показаны ТГА и ДСК термограммы соответственно для дисперсии, полученной методом сухого распыления (SDD) #2.

На фиг. 3F и 3G показаны ТГА и ДСК термограммы соответственно для дисперсии, полученной методом сухого распыления (SDD) #3.

На фиг. 3H и 3I показаны ТГА и ДСК термограммы соответственно для дисперсии, полученной методом сухого распыления (SDD) #4.

На фиг. 4А показаны фармакокинетические кривые соединения 1 в форме свободного основания (CO) и двух дисперсий соединения 1, полученных методом сухого распыления (SDD #1 и SDD #3).

На фиг. 4B показаны кривые зависимости площади под кривой (AUC) от дозировки для соединения 1 в форме свободного основания (CO) и двух дисперсий соединения 1, полученных методом сухого распыления (SDD #1 и SDD #3).

На фиг. 5А показаны данные рентгеноструктурного анализа соединения 1 (4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион).

На фиг. 5В показаны данные рентгеноструктурного анализа асимметрической ячейки соединения 1.

На фиг. 6 показана диаграмма рентгеноструктурного анализа порошка (XRPD) соединения 1.

На фиг. 7 показана оптическая плотность отложений общего альфа-синуклеина в (А) кортексе, (В) гиппокампе и (С) полосатом теле L61 ASYN трансгенных мышей после интраперитонеального введения соединения 1 (1, 5 или 10 мг/кг в сутки) или носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца. Нетрансгенные мыши использовались в качестве контрольной группы, и им вводили (интраперитонеально) соединение 1 (10 мг/кг в сутки) или носитель (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца.

На фиг. 8 показаны отложения общего альфа-синуклеина на репрезентативных изображениях поперечных срезов кортекса, гиппокампа и полосатого тела L61 ASYN трансгенных мышей после интраперитонеального введения соединения 1 (1, 5 или 10 мг/кг в сутки) или носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца. Нетрансгенные мыши использовались в качестве контрольной группы, и им вводили (интраперитонеально) носитель (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца.

На фиг. 9 показана оптическая плотность отложений нерастворимого альфа-синуклеина (РК+резистентный) в (А) кортексе, (В) гиппокампе и (С) полосатом теле L61 ASYN трансгенных мышей после интраперитонеального введения соединения 1 (1,5 или 10 мг/кг в сутки) или носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца. Нетрансгенные мыши использовались в качестве контрольной группы, и им вводили (интраперитонеально) соединение 1 (10 мг/кг в сутки) или носитель (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца.

На фиг. 10 показаны отложения нерастворимого альфа-синуклеина (РК+резистентный) на репрезентативных изображениях поперечных срезов неокортекса, гиппокампа и полосатого тела L61 ASYN трансгенных мышей после интраперитонеального введения соединения 1 (1, 5 или 10 мг/кг в сутки) или носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца. Нетрансгенные мыши использовались в качестве контрольной группы, и им вводили (интраперитонеально) носитель (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца.

На фиг. 11 показана биохимическая оценка уровня мономерного ASYN в мозге в (А) фронтальном кортексе и (В) гиппокампе L61 ASYN трансгенных мышей после интраперитонеального введения соединения 1 (1, 5 или 10 мг/кг в сутки) или носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца. Нетрансгенные мыши использовались в качестве контрольной группы, и им вводили (интраперитонеально) носитель (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца.

На фиг. 12 показана оптическая плотность ассоциированного с микротрубочками белка 1А/1В-легкая цепь 3 (LC3) в (А) кортексе, (В) гиппокампе и (С) полосатом теле L61 ASYN трансгенных мышей после интраперитонеального введения соединения 1 (1,5 или 10 мг/кг в сутки) или носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца. Нетрансгенные мыши использовались в качестве контрольной группы, и им вводили (интраперитонеально) соединение 1 (10 мг/кг в сутки) или носитель (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца.

На фиг. 13 показан уровень LC3 иммуноокрашивания методом ИГХ на репрезентативных изображениях поперечных срезов неокортекса, гиппокампа и полосатого тела L61 ASYN трансгенных мышей после интраперитонеального введения соединения 1 (1, 5 или 10 мг/кг в сутки) или носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца. Нетрансгенные мыши использовались в качестве контрольной группы, и им вводили (интраперитонеально) носитель (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца.

На фиг. 14 показана оценка силы захвата у L61 ASYN трансгенных мышей после введения соединения 1 (5 или 10 мг/кг) или носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 3 месяцев. Нетрансгенные мыши использовались в качестве контрольной группы, и им вводили (интраперитонеально) соединение 1 (10 мг/кг в сутки) или носитель (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 3 месяцев.

На фиг. 15А показан уровень транслокаторного белка (18 кДа) (TSPO) на репрезентативных изображениях поперечных срезов фронтального кортекса L61 ASYN трансгенных мышей после введения соединения 1 (5 или 10 мг/кг) или носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 3 месяцев. Нетрансгенные мыши использовались в качестве контрольной группы, и им вводили (интраперитонеально) соединение 1 (10 мг/кг в сутки; результаты не показаны) или носитель (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 3 месяцев.

На фиг. 15В показана количественная оценка TSPO изображений с фиг. 15А.

На фиг. 16 показано ИГХ окрашивание GFAP на репрезентативных изображениях гиппокампа L61 ASYN трансгенных мышей после интраперитонеального введения соединения 1 (1, 5 или 10 мг/кг в сутки) или носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца. Нетрансгенные мыши использовались в качестве контрольной группы, и им вводили (интраперитонеально) соединение 1 (10 мг/кг в сутки; результаты не показаны) или носитель (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физрас-

твор) в течение 3 месяцев.

На фиг. 17 показана оптическая плотность при ИГХ окрашивании GFAP в гиппокампе L61 ASYN трансгенных мышей после интраперитонеального введения соединения 1 (1,5 или 10 мг/кг в сутки) или носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 3 месяцев. Нетрансгенные мыши использовались в качестве контрольной группы, и им вводили (интраперитонеально) соединение 1 (10 мг/кг в сутки; результаты не показаны) или носитель (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца.

На фиг. 18 показано ИГХ окрашивание DAT на репрезентативных изображениях поперечных срезов полосатого тела L61 ASYN трансгенных мышей после введения соединения 1 (5 или 10 мг/кг) или носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 3 месяцев. Нетрансгенные мыши использовались в качестве контрольной группы, и им вводили (интраперитонеально) соединение 1 (10 мг/кг в сутки; результаты не показаны) или носитель (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор); результаты не показаны в течение 3 месяцев.

На фиг. 19 показано соотношение оптических плотностей полосатое тело/участок сравнения при ИГХ окрашивании DAT на репрезентативных изображениях поперечных срезов полосатого тела и участка сравнения (кортекс) L61 ASYN трансгенных мышей после введения соединения 1 (5 или 10 мг/кг) или носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 3 месяцев. Нетрансгенные мыши использовались в качестве контрольной группы, и им вводили (интраперитонеально) соединение 1 (10 мг/кг в сутки) или носитель (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца.

На фиг. 20 показана количественная оценка иммунофлуоресцентного окрашивания TSPO в репрезентативных срезах мозга L41 APP трансгенных мышей после введения (интраперитонеально 1 раз в сутки) носителя или соединения 1 в дозировке 5 мг/кг или носителя в течение 70 дней. Показаны также результаты для нетрансгенных мышей, которым вводили носитель интраперитонеально 1 раз в сутки.

На фиг. 21 показана количественная оценка иммунофлуоресцентного окрашивания бета-амилоида и применением 6E10 антител в репрезентативных срезах мозга L41 APP трансгенных мышей после введения (интраперитонеально 1 раз в сутки) носителя или соединения 1 в дозировке 5 мг/кг или носителя в течение 70 дней. Показаны также результаты для нетрансгенных мышей, которым вводили носитель интраперитонеально 1 раз в сутки.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение касается замещенных сульфонил фенил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тионов, фармацевтических композиций, содержащих их, и способов их применения, включая способы лечения нейродегенеративных заболеваний и других нарушений, при которых наблюдается ассоциированное накопление агрегатов токсичных белков.

Термины.

Следует понимать, что соединения, композиции, способы и применения, описанные в настоящем тексте, не ограничиваются описанными частными вариантами осуществления. Следует также понимать, что используемая в настоящей заявке терминология предназначена исключительно для описания частных вариантов осуществления и не должна рассматриваться как каким-либо образом ограничивающая, поскольку объем притязаний касательно описанных в настоящей заявке соединений, композиций, способов и применений ограничивается только прилагающейся Формулой изобретения.

Следует отметить, что в настоящем тексте и в прилагающейся Формуле изобретения использование единственного числа включает также описание множества предметов, если только из контекста явным образом не следует обратного. Следует также отметить, что в пунктах Формулы изобретения может включаться какой-либо опциональный элемент. Такая формулировка применяется как база для применения таких исключаяющих терминов, как "исключительно", "только" и т.п., в отношении перечисления заявляемых элементов или как "негативные" признаки.

При использовании в настоящем тексте термины "включающий" и "содержащий" применяются в открытом, неограничивающем значении.

Приведенные ниже термины имеют указанные значения, если не оговорено иное. Все термины, для которых не приведено специального определения, имеют общепринятые в данной области значения.

Термин "алкил" означает линейную или разветвленную алкильную (углеводородную) группу, содержащую от 1 до 12 атомов углерода в цепочке. Примеры алкильных групп включают метил (Me), этил (Et), н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил и группы, которые в свете стандартных знаний в данной области и положений настоящей заявки могут рассматриваться как эквивалентные какому-либо из описанных ниже примеров. В некоторых случаях алкильные группы представляют собой C₁₋₄-алкил.

"Алкенил" означает ненасыщенную линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую указанное число атомов углерода (например, 2-8 или 2-6 атомов углерода) и по меньшей мере один ненасыщенный по олефиновому типу элемент (содержащий по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод). Алкенильные группы могут иметь цис- или транс-конфигурацию (Z или E конфигурацию) по двойной связи(ям). Алкенильные группы включают (но не ограничиваются только ими) этенил, пропенил (например, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил) и бутенил

(например, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил).

"Алкинил" означает ненасыщенную линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую указанное число атомов углерода (например, 2-8 или 2-6 атомов углерода) и по меньшей мере один ненасыщенный по ацетиленовому типу элемент (содержащий по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод). Алкинильные группы включают (но не ограничиваются только ими) этинил, пропирил (например, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил) и бутинил (например, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил).

"Арил" или "Ar" при использовании в настоящем тексте означает ненасыщенную ароматическую карбоциклическую группу, содержащую одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец (например, нафтил или антрил), при этом конденсированные кольца являются карбоциклическими и могут быть или не быть ароматическими при условии, что по меньшей мере одно кольцо в структуре из нескольких конденсированных колец является ароматическим. Частными вариантами арильных колец являются кольца, содержащие в цикле от 6 до 14 атомов углерода ("C₆-C₁₄-арил"). Арильная группа, содержащая более одного кольца, где по меньшей мере одно кольцо является неароматическим, соединяется с остальной частью молекулы через положение, находящееся в ароматическом кольце или в неароматическом кольце. В одном варианте арильная группа, содержащая более одного кольца, где по меньшей мере одно кольцо является неароматическим, соединяется с остальной частью молекулы через положение, находящееся в ароматическом кольце.

"Алкокси-группа" означает группу -О-алкил, где алкил соответствует данному выше определению. Алкокси-группа включает, например, метокси-, этокси-, н-пропокси, изопропокси-, н-бутокси-, вторбутокси-, трет-бутокси-, н-пентокси- и другие группы. Термин "алкокси" означает также группы алкил-О-, циклоалкил-О-, циклоалкенил-О- и алкинил-О-, где алкил, циклоалкил, циклоалкенил и алкинил соответствуют данным выше определениям.

"Циклоалкил" при использовании в настоящем тексте означает и включает, если не указано иное, насыщенные или частично ненасыщенные неароматические циклические одновалентные углеводородные структуры, содержащие указанное число атомов углерода (например, C₃-C₁₀ означает от трех до десяти атомов углерода). Циклоалкилы могут состоять из одного кольца, такие как циклогексил, или из нескольких колец, такие как адамантил. Циклоалкил, содержащий более одного кольца, может быть конденсированным, спиро- или мостиковым, а также возможны их комбинации. Частными примерами циклоалкильных групп являются группы, содержащие в цикле от 3 до 12 атомов углерода. Предпочтительный циклоалкил представляет собой циклический углеводород, содержащий в цикле от 3 до 8 атомов углерода ("C₃-C₈-циклоалкил"), содержащий в цикле от 3 до 6 атомов углерода ("C₃-C₆-циклоалкил") или содержащий в цикле от 3 до 4 атомов углерода ("C₃-C₄-циклоалкил"). Примеры циклоалкилов включают (но не ограничиваются только ими) циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил и т.п.

"Диано" или "нитрил" означает группу -CN.

Термин "галоген" или "галоген" означает фтор, хлор, бром и иод.

Термин "гидрокси" или "гидроксил" означает группу -ОН.

"Гетероциклоалкил" или "гетероциклический" означает насыщенную или частично ненасыщенную группу, содержащую одно кольцо или несколько конденсированных колец, включая сопряженные, мостиковые или спиро-кольцевые системы, и содержащую от 3 до 20 атомов в цикле, включая от 1 до 10 гетероатомов. Эти атомы в цикле выбраны из группы, состоящей из углерода, азота, серы и кислорода, где в сопряженных циклических системах одно или больше из колец может представляться собой циклоалкил, арил или гетероарил при условии, что точка присоединения находится в неароматическом кольце. В некоторых вариантах осуществления атом(ы) азота и/или серы в гетероциклической группе опционально окислены с получением N-оксидных, -S(O)- или -S(O)₂-фрагментов. Примеры гетероциклоалкилов включают (но не ограничиваются только ими) азетидин, оксетан, тетрагидрофуран, пирролидин, пиперазин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, 1,1-диоксотииоморфолин, дигидроиндол, индазол, хинолизин, имидазолидин, имидазолин, индолин, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, тиазолидин и т.п. В некоторых случаях гетероциклоалкильные группы представляют собой 4-, 5- или 6-членные кольца. В некоторых случаях гетероциклоалкил содержит сопряженное фенильное кольцо.

"Гетероарил" при использовании в настоящем тексте означает ненасыщенную ароматическую циклическую группу, содержащую в кольце от 1 до 14 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом в кольце, включая (но не ограничиваясь только ими) такие гетероатомы, как азот, кислород и сера. Гетероарильная группа может содержать одно кольцо (например, пиридил, фурил) или несколько конденсированных колец (например, индолизинил, бензотиенил), при этом конденсированные кольца могут быть карбоциклическими или могут содержать в цикле один или больше гетероатомов, а также они могут быть ароматическими или неароматическими при условии, что по меньшей мере одно кольцо в структуре из нескольких конденсированных колец является ароматическим и содержит в цикле по меньшей мере один гетероатом, и при условии, что точка присоединения к остальной части молекулы находится в ароматическом кольце, содержащем в цикле по меньшей мере один гетероатом. Гетероарильная группа мо-

жет быть присоединена к остальной части молекулы через атом углерода в цикле или через гетероатом в цикле. Частными примерами гетероарильных групп являются 5-14-членные кольца, содержащие в цикле от 1 до 12 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы, 5-10-членные кольца, содержащие в цикле от 1 до 8 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы, или 5, 6 или 7-членные кольца, содержащие в цикле от 1 до 5 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы. В одном варианте частными примерами гетероарильных групп являются моноциклические ароматические 5-, 6- или 7-членные кольца, содержащие в цикле от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы. В другом варианте частными примерами гетероарильных групп являются полициклические ароматические кольца, содержащие в цикле от 1 до 12 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы.

"Оксо" означает группу (=O) или (O).

В настоящем тексте термин "замещенный", когда он применяется как модификатор определенной группы или радикала, может также означать, что один или больше атомов водорода в указанной группе или радикале каждый независимо друг от друга заменены на одинаковые или разные группы-заместители, определение которым дано ниже.

В дополнение к группам, описанным в настоящем тексте касательно индивидуальных терминов, группы-заместители для замещения одного или больше атомов водорода (любые два атома водорода у одного атома углерода могут быть заменены на =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ или =S) у насыщенных атомов углерода в указанной группе или радикале представляют собой, если не указано иное, -R⁶⁰, галоген, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -NR⁸⁰R⁸⁰, тригалогенметил, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R⁷⁰, -S(O)₂R⁷⁰, -S(O)₂O⁺M⁺, -S(O)₂OR⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OS(O)₂O⁺M⁺, -OS(O)₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁺M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)O⁺M⁺, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)O⁺M⁺, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)O⁺M⁺, -NR⁷⁰C(O)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ и NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, где R⁶⁰ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенных алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, циклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила, каждый R⁷⁰ независимо представляет собой атом водорода или R⁶⁰; каждый R⁸⁰ независимо представляет собой R⁷⁰ или альтернативно два R⁸⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, который может необязательно включать от 1 до 4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, из которых N может иметь заместители -H, C₁-C₄-алкил, -C(O)C₁₋₄-алкил, -C(O)OC₁₋₄-алкил или -S(O)₂C₁₋₄-алкил; и каждый M⁺ представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый M⁺ может независимо представлять собой, например, ион щелочного металла, такой как K⁺, Na⁺, Li⁺; аммонийный ион, такой как ⁺N(R⁶⁰)₄; или ион щелочно-земельного металла, такой как [Ca²⁺]_{0.5}, [Mg²⁺]_{0.5} или [Ba²⁺]_{0.5} ("подстрочный индекс 0.5 означает, что один из противоионов для таких двухвалентных щелочно-земельных ионов может быть ионизированной формой описанного в настоящем тексте соединения, а другой типичный противоион, такой как хлорид, или два ионизированных соединения, описанных в настоящем тексте, могут служить противоионами для таких двухвалентных ионов щелочно-земельных металлов, или дважды ионизированное соединение, описанное в настоящем тексте, может служить противоионом для таких двухвалентных ионов щелочно-земельных металлов). Как частные примеры, -NR⁸⁰R⁸⁰ включает -NH₂, -NH-алкил, N-пирролидинил, N-пиперазинил, 4-N-метилпиперазин-1-ил и N-морфолинил.

В дополнение к группам-заместителям, описанным в настоящем тексте касательно индивидуальных терминов, группы-заместители для замещения атомов водорода у атомов азота в "замещенных" гетероциклоалкильных группах представляют собой, если не указано иное, -R⁶⁰, -O⁺M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁺M⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, тригалогенметил, -CF₃, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)R⁷⁰, -S(O)₂R⁷⁰, -S(O)₂O⁺M⁺, -S(O)₂OR⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OS(O)₂O⁺M⁺, -OS(O)₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁺M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ и -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, где R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ и M⁺ соответствуют данным выше определениям. Когда гетероциклоалкильная группа является "замещенной", то, если иное не ограничивается определением для заместителя у гетероциклоалкила, такие группы могут быть замещены 1-5 или 1-3 заместителями, выбранными из алкила, замещенного алкила, алкокси-группы, замещенной алкокси-группы, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, ацила, ациламино-группы, ацилокси-группы, амино-группы, замещенной амино-группы, аминоксиды, аминоксиды, азидо-группы, циано-группы, галогена, гидроксиды, оксо-группы, тиокето-группы, карбоксиды, сложного эфира карбоксиды, тиоарилокси-группы, тиогетероарилокси-группы, тиогетероциклоокси-группы, тиола, тиоалкокси-группы, замещенной тиоалкокси-группы, арила, арилокси-группы, гетероарила, гетероарилокси-группы, гетероциклила, гетероциклоокси-группы, гидроксиды, гидроксиды, гидроксиды, гидроксиды, нитро-группы, сульфониламино-группы, -S(O)-алкила, -S(O)- замещенный алкил, -S(O)-

арила, -S(O)-гетероарила, -S(O)-гетероциклила, -S(O)₂-алкила, -S(O)₂-замещенный алкил, -S(O)₂-арила, -S(O)₂-гетероарила и -S(O)₂-гетероциклила.

Следует понимать, что когда группа указана как "замещенная", то она может быть замещена одним или больше заместителями и заместители могут находиться в любом или во всех положениях системы, насколько позволяют правила валентности. В некоторых вариантах осуществления группа, являющаяся замещенной, имеет 1, 2, 3 или 4 заместителя, 1, 2 или 3 заместителя, 1 или 2 заместителя, или 1 заместитель.

Термин "необязательно замещенный", если не указано иное, означает, что группа может быть незамещенной или замещенной одним или больше (например, 1, 2, 3, 4 или 5) заместителями, перечисленными для этой группы, где заместители могут быть одинаковыми или разными. В одном варианте осуществления необязательно замещенная группа имеет один заместитель. В другом варианте осуществления, необязательно замещенная группа имеет два заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа имеет три заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа имеет четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенная группа имеет 1-2, 2-5, 3-5, 2-3, 2-4, 3-4, 1-3, 1-4 или 1-5 заместителей. В одном варианте осуществления "необязательно замещенная" группа не имеет заместителей.

Если не указано иное, номенклатура заместителей, не перечисленных в явном виде в настоящем тексте, формируется указанием терминального фрагмента функциональной группы, за которым следует названием функциональной группы в точке присоединения.

Для всех групп, описанных в настоящем тексте, содержащих один или больше заместителей, очевидно подразумевается, что такие группы не содержат каких-либо заместителей или наборов заместителей, которые невозможны стерически и/или недостижимы синтетически. Кроме того, соединения по настоящему изобретению включают все стереохимические изомеры, возникающие при введении заместителей в эти соединения.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, приемлемую для введения пациенту, такому как млекопитающее (соли с противоионами, имеющими приемлемую для млекопитающих безопасность при выбранном режиме дозирования). Такие соли могут являться производными фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот. Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает фармацевтически приемлемые соли соединения, которые являются производными широкого ряда органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области, и включает, исключительно в качестве примера, ионы натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и т.п.; и, в случае если молекула содержит основную функциональную группу, соли с органическими или неорганическими кислотами, такие как гидрохлорид, гидробромид, формиат, тартрат, безилат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п.

Термин "сольват" означает комплекс, образованный посредством комбинирования молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворителем может являться органическое соединение, неорганическое соединение или их смесь. Некоторые примеры растворителей включают (но не ограничиваются только ими) метанол, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и воду. Когда растворителем является вода, образующийся сольват представляет собой гидрат.

Термин "стереоизомер" и "стереоизомеры" относятся к соединениям, которые имеют одинаковый порядок связывания атомов, но разное расположение атомов в пространстве. Стереоизомеры включают цис-транс изомеры, E и Z изомеры, энантиомеры и диастереомеры. Соединения, имеющие асимметрические центры, могут существовать в виде одной или больше энантиомерных форм, одной или больше диастереомерных форм, одной или больше атропоизомерных форм и в виде их смесей в любом соотношении.

Любая приведенная в настоящем тексте формула включает также любую из гидратных, сольватных, аморфных и полиморфных форм таких соединений и их смеси, даже если такие формы не перечислены в явном виде.

Любая приведенная в настоящем тексте формула включает также немеченные формы, а также изотопно меченые формы соединений. Изотопно меченые соединения имеют структуры, отвечающие изображенным в настоящем тексте формулам, за исключением того что один или больше атомов заменены на атом, имеющий выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные в настоящем тексте соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и иода, такие как ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl и ¹²⁵I соответственно. Такие изотопно меченые соединения могут применяться в исследованиях метаболизма (например, ¹⁴C), кинетики реакций (например, ²H или ³H), в методах детектирования или визуализации (таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)), включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В некоторых вариантах осуществления соединения, меченые изотопами, ¹⁸F или ¹¹C применяют в ПЭТ или ОФЭКТ исследованиях. ПЭТ и ОФЭКТ исследования можно проводить как описано, например, в работе Brooks, D.J., "Positron Emission Tomography and

Single-Photon Emission Computed Tomography in Central Nervous System Drug Development," *NeuroRx* 2005, 2(2), 226-236 и в приведенных в ней ссылках. Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий (т.е. ^2H) может обеспечить определенные терапевтические преимущества вследствие более высокой метаболической устойчивости, например увеличенное время полураспада или уменьшение требуемой дозировки. В целом изотопно меченые соединения и их пролекарства можно получить, осуществляя описанные на схемах или в примерах в настоящем тексте методики и способы синтеза, при этом заменяя реагент без изотопных меток на реагент, содержащий изотопную метку.

Для более точного описания некоторые из количественных значений, приведенных в настоящем тексте, не содержат термина "примерно". Следует понимать, что вне зависимости от того, присутствует термин "примерно" в явном виде или нет, каждое количественное значение, приведенное в настоящем тексте, относится к явно указанной величине, а также к приближению к такой явно указанной величине, которое разумно предполагать на основе стандартных знаний в данной области, включая эквиваленты и приближения для такой величины вследствие экспериментальных погрешностей и/или погрешностей измерения. Когда выход указан в процентах, такой выход означает массу вещества, для которого указан выход, относительно максимального количества этого вещества, которое могло быть получено при указанных стехиометрических условиях.

Концентрации, приведенные в процентах, означают соотношения по массе, если не указано иное.

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в настоящем тексте, имеют значения, известные квалифицированным специалистам в данной области. Методы и материалы описаны в настоящем тексте; однако любые методы и материалы, сходные или эквивалентные описанным в настоящем тексте также могут применяться на практике или при тестировании описанных в настоящем тексте соединений или композиций. Все упомянутые в настоящем тексте публикации включены в текст посредством ссылки в целях раскрытия и описания методов и/или материалов, в связи с которыми эти публикации процитированы.

Если не указано иное, описанные в настоящем тексте способы и методики реализуются согласно общеизвестным в данной области методам, как описано в различных общих и более специальных источниках, процитированных в настоящем тексте. См., например, Loudon, *Organic Chemistry*, 4th edition, New York: Oxford University Press, 2002, p. 360-361, 1084-1085; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, Wiley-Interscience, 2001.

Номенклатура, используемая в настоящем тексте для создания названий рассматриваемых соединений, проиллюстрирована в примерах в настоящем тексте. Эта номенклатура использует коммерчески доступную программу ChemBioDraw Ultra 13.0.2.3021 (CambridgeSoft, Cambridge, Mass.).

Следует понимать, что частные отличительные признаки соединений, композиций, способов и применений, описанные в настоящем тексте, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, могут также быть объединены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные отличительные признаки соединений, композиций, способов и применений, описанные в настоящем тексте для краткости в контексте одного варианта осуществления, могут также использоваться по отдельности или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов осуществления, касающихся химических групп, представленных переменными, охватываются настоящей заявкой и описаны в настоящем тексте, как если бы все и каждая комбинация были бы отдельно и в явном виде описаны, при условии, что такие комбинации охватывают соединения, являющиеся устойчивыми (т.е. соединения, которые могут быть выделены, охарактеризованы и протестированы на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах осуществления, описывающих каждую переменную, также охватываются настоящей заявкой и описаны так же, как если бы все и каждая такая подкомбинация химических групп была отдельно и в явном виде описана в настоящем тексте.

Соединения.

Соединения и их соли (такие как фармацевтически приемлемые соли) подробно описаны в настоящем тексте, включая реферат и Формулу изобретения. Также описано применение всех описанных в настоящем тексте соединений, включая соли и сольваты описанных в настоящем тексте соединений, а также способы получения таких соединений. Любое описанное в настоящем тексте соединение может также быть названо лекарственным средством.

В одном аспекте описаны соединения, имеющие формулу (I)



где R¹, R² и R³ каждый независимо представляют собой атом водорода, гидрокси-группу, галоген, необязательно замещенный C₁₋₄-алкил, необязательно замещенную C₁₋₄-алкокси-группу, -CN, -C(O)R^x, -C(O)OR^x, -S(O)₂R^x или -NR^yR^z;

R^x, R^y и R^z каждый независимо представляют собой H или необязательно замещенный C₁₋₄-алкил

или R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют необязательно замещенное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, когда группа описана как необязательно замещенная, указанная группа является незамещенной или замещена одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо-группы, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, галогена, $-CN$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^4)$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)OR^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^4$, $-S(O)_2R^4$, $-NR^4S(O)R^5$, $-C(O)NR^4S(O)R^5$, $-NR^4S(O)_2R^5$, $-C(O)NR^4S(O)_2R^5$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-P(O)(OR^5)(OR^6)$, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, 5-10-членного гетероарила, C_6 - C_{14} -арила, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) CN , $-(C_1-C_3)$ -алкилен) OR^4 , $-(C_1-C_3)$ -алкилен) SR^4 , $-(C_1-C_3)$ -алкилен) NR^5R^6 , $-(C_1-C_3)$ -алкилен) CF_3 , $-(C_1-C_3)$ -алкилен) NO_2 , $-C=NH(OR^4)$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $C(O)R^4$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $OC(O)R^4$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $C(O)OR^4$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $C(O)NR^5R^6$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $OC(O)NR^5R^6$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $NR^4C(O)R^5$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $NR^4C(O)OR^5$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $NR^4C(O)NR^5R^6$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $S(O)R^4$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $S(O)_2R^4$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $NR^4S(O)R^5$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $C(O)NR^4S(O)R^5$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $NR^4S(O)_2R^5$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $C(O)NR^4S(O)_2R^5$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $S(O)NR^5R^6$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $S(O)_2NR^5R^6$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $P(O)(OR^5)(OR^6)$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) (C_3-C_6) -циклоалкил), $-(C_1-C_3)$ -алкилен) (3-12-членный гетероцикл), $-(C_1-C_3)$ -алкилен) (5-10-членный гетероарил) и $-(C_1-C_3)$ -алкилен) (C_6-C_{14} -арил), где указанные один или больше заместителей каждый независимо не имеют заместителей или имеют один или больше дополнительных заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, оксо-группы, $-OR^7$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $-CN$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-P(O)(OR^7)(OR^8)$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) OR^7 , $-(C_1-C_3)$ -алкилен) NR^7R^8 , $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $C(O)R^7$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $S(O)R^7$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $S(O)_2R^7$, $-(C_1-C_3)$ -алкилен) $P(O)(OR^7)(OR^8)$, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_6 -алкила, замещенного оксо-группой, $-OH$ или галогена;

где каждый R^4 независимо представляет собой атом водорода, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_6 - C_{14} -арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероцикл, где C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_6 - C_{14} -арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл независимо являются незамещенными или замещены галогеном, оксо-группой, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$, фенилом, фенилом, замещенным галогеном, C_1 - C_6 -алкилом или C_1 - C_6 -алкилом, замещенным галогеном, $-OH$ или оксо-группой;

R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой атом водорода, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_6 - C_{14} -арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероцикл, где C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_6 - C_{14} -арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл каждый независимо не замещены или замещены галогеном, оксо-группой, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, C_1 - C_6 -алкилом или C_1 - C_6 -алкилом, замещенным галогеном, $-OH$ или оксо-группой; и

R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} каждый независимо представляют собой атом водорода, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или больше галогенами, C_2 - C_6 -алкенил, замещенный одним или больше галогенами, или C_2 - C_6 -алкинил, замещенный одним или больше галогенами.

В некоторых вариантах формулы (I) R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо представляют собой атом водорода, гидроксигруппу, галоген, необязательно замещенный C_{1-4} -алкил, необязательно замещенную C_{1-4} -алкокси-группу или $-NR^yR^z$. В некоторых случаях для каждого из R^1 , R^2 и R^3 C_{1-4} -алкильная или C_{1-4} -алкокси-группы замещены одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-NR^fR^g$, циано-группы, нитро-группы, C_{1-4} -алкокси-группы и C_{1-4} -галогеналкокси-группы, где R^f и R^g каждый независимо представляют собой H , C_{1-4} -алкил, $-C(O)C_{1-4}$ -алкил, $-C(O)OC_{1-4}$ -алкил или $-S(O)_2C_{1-4}$ -алкил.

В некоторых вариантах осуществления один или больше из R^1 , R^2 или R^3 представляет собой C_{1-4} -алкил, который не имеет заместителей или имеет один или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^4)$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)OR^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^4$, $-S(O)_2R^4$, $-NR^4S(O)R^5$, $-C(O)NR^4S(O)R^5$, $-NR^4S(O)_2R^5$, $-C(O)NR^4S(O)_2R^5$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-P(O)(OR^5)(OR^6)$, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, 5-10-членного гетероарила и C_6 - C_{14} -арила;

где R^4 независимо представляет собой атом водорода, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_6 - C_{14} -арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероцикл, где C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_6 - C_{14} -арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл независимо необязательно замещены галогеном, оксо-группой, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$, фенилом, необязательно замещенным галогеном, или C_1 - C_6 -алкилом, необязательно замещенным галогеном, $-OH$ или оксо-группой;

R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой атом водорода, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_6 - C_{14} -арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероцикл, где C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_6 - C_{14} -арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл независимо необязательно замещены галогеном, оксо-группой, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$ или C_1 - C_6 -алкилом, необязательно замещенным галогеном, $-OH$ или оксо-группой; и

R^9 и R^{10} каждый независимо представляют собой атом водорода, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил,

C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или больше галогенами, C_2 - C_6 -алкенил, замещенный одним или больше галогенами, или C_2 - C_6 -алкинил, замещенный одним или больше галогенами.

В некоторых вариантах осуществления один или больше из R^1 , R^2 или R^3 представляет собой C_{1-4} -алкокси-группу, которая не имеет заместителей или имеет один или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, галогена, $-CN$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^4)$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)OR^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^4$, $-S(O)_2R^4$, $-NR^4S(O)R^5$, $-C(O)NR^4S(O)R^5$, $-NR^4S(O)_2R^5$, $-C(O)NR^4S(O)_2R^5$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-P(O)(OR^5)(OR^6)$, C_3 - C_6 -циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, 5-10-членного гетероарила и C_6 - C_{14} -арила;

где R^4 независимо представляет собой атом водорода, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_6 - C_{14} -арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероцикл, где C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_6 - C_{14} -арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл независимо необязательно замещены галогеном, оксо-группой, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$, фенилом, необязательно замещенным галогеном, или C_1 - C_6 -алкилом, необязательно замещенный галогеном, $-OH$ или оксо-группой; и

R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой атом водорода, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_6 - C_{14} -арил, 5-6-членный гетероарил или 3-6-членный гетероцикл, где C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_6 - C_{14} -арил, 5-6-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл независимо необязательно замещены галогеном, оксо-группой, $-CN$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$ или C_1 - C_6 -алкилом, необязательно замещенным галогеном, $-OH$ или оксо-группой; и

R^9 и R^{10} каждый независимо представляют собой атом водорода, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или больше галогенами, C_2 - C_6 -алкенил, замещенный одним или больше галогенами, или C_2 - C_6 -алкинил, замещенный одним или больше галогенами.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, галоген, необязательно замещенный C_{1-4} -алкил, необязательно замещенную C_{1-4} -алкокси-группу или $-NR^yR^z$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой атом водорода. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, R^1 представляет собой бром или иод. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-NR^fR^g$, циано-группы, нитро-группы, C_{1-4} -алкокси-группы и C_{1-4} -галогеналкокси-группы, где R^f и R^g каждый независимо представляют собой H , C_{1-4} -алкил, $-C(O)C_{1-4}$ -алкил, $-C(O)OC_{1-4}$ -алкил или $-S(O)_2C_{1-4}$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одним или больше атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-CF_3$, $-(CH_2)F$, $-CHF_2$, CH_2Br , $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ или $-CH_2CH_2F$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенный C_{1-4} -алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

В других вариантах осуществления R^1 представляет собой $-NR^yR^z$, где R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют необязательно замещенное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-NR^yR^z$, где R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют необязательно замещенное 5-12-членное гетероциклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-NR^yR^z$, где R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой морфолинил, замещенный одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, гидроксила, галогена, $-NR^fR^g$, циано-группы, нитро-группы, C_{1-4} -алкокси-группы, C_{1-4} -галогеналкокси-группы, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^fR^g$ и $-OC(O)NR^fR^g$, где R^4 представляет собой H или C_{1-4} -алкил и R^f и R^g каждый независимо представляют собой H , C_{1-4} -алкил, $-C(O)C_{1-4}$ -алкил, $-C(O)OC_{1-4}$ -алкил или $-S(O)_2C_{1-4}$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиперазинил, замещенный одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, гидроксила, галогена, $-NR^fR^g$, циано-группы, нитро-группы, C_{1-4} -алкокси-группы, C_{1-4} -галогеналкокси-группы, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^fR^g$ и $-OC(O)NR^fR^g$, где H , C_{1-4} -алкил, $-C(O)C_{1-4}$ -алкил, $-C(O)OC_{1-4}$ -алкил или $-S(O)_2C_{1-4}$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиперидинил, замещенный одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, гидроксила, галогена, $-NR^fR^g$, циано-группы, нитро-

C_{1-4} -алкокси-группу. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенную C_{1-4} -алкокси-группу. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-4} -алкокси-группу, замещенную одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, гидроксила, галогена, $-NR^fR^g$, циано-группы, нитро-группы, C_{1-4} -алкокси-группы, C_{1-4} -галогеналкокси-группы, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^fR^g$ и $-OC(O)NR^fR^g$, где R^4 представляет собой H или C_{1-4} -алкил и R^f и R^g каждый независимо представляют собой H, C_{1-4} -алкил, $-C(O)C_{1-4}$ -алкил, $-C(O)OC_{1-4}$ -алкил или $-S(O)_2C_{1-4}$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-4} -алкокси-группу, дополнительно замещенную C_{1-4} -алкокси-группой. Например, в некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ или $-OCH_2CH_2OCH_3$. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-4} -алкокси-группу, замещенную необязательно замещенной C_{1-4} -алкокси-группой. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(OCH_2CH_2)_p-O-CH_2CH_3$, где p равен 0-10. В других вариантах осуществления, R^2 представляет собой $-(OCH_2CH_2)_p-O-CH_3$, где p равен 0-10.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой атом водорода, гидрокси-группу, галоген, необязательно замещенный C_{1-4} -алкил, необязательно замещенную C_{1-4} -алкокси-группу или $-NR^YR^Z$. В некоторых случаях C_{1-4} -алкильные или C_{1-4} -алкокси-группы замещены одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-NR^fR^g$, циано-группы, нитро-группы, C_{1-4} -алкокси-группы и C_{1-4} -галогеналкокси-группы, где R^f и R^g каждый независимо представляют собой H, C_{1-4} -алкил, $-C(O)C_{1-4}$ -алкил, $-C(O)OC_{1-4}$ -алкил или $-S(O)_2C_{1-4}$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой атом водорода. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, R^3 представляет собой бром или иод. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-NR^fR^g$, циано-группы, нитро-группы, C_{1-4} -алкокси-группы и C_{1-4} -галогеналкокси-группы, где R^f и R^g каждый независимо представляют собой H, C_{1-4} -алкил, $-C(O)C_{1-4}$ -алкил, $-C(O)OC_{1-4}$ -алкил или $-S(O)_2C_{1-4}$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный одним или больше атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CF_3$, $-(CH_2)F$, $-CHF_2$, CH_2Br , $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ или $-CH_2CH_2F$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный C_{1-4} -алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NR^YR^Z$, где R^Y и R^Z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют необязательно замещенное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NR^YR^Z$, где R^Y и R^Z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют необязательно замещенное 5-12-членное гетероциклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NR^YR^Z$, где R^Y и R^Z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой морфолинил, замещенный одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, гидроксила, галогена, $-NR^fR^g$, циано-группы, нитро-группы, C_{1-4} -алкокси-группы, C_{1-4} -галогеналкокси-группы, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^fR^g$ и $-OC(O)NR^fR^g$, где R^4 представляет собой H или C_{1-4} -алкил и R^f и R^g каждый независимо представляют собой H, C_{1-4} -алкил, $-C(O)C_{1-4}$ -алкил, $-C(O)OC_{1-4}$ -алкил или $-S(O)_2C_{1-4}$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой пиперазинил, замещенный одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, гидроксила, галогена, $-NR^fR^g$, циано-группы, нитро-группы, C_{1-4} -алкокси-группы, C_{1-4} галогеналкокси-группы, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^fR^g$ и $-OC(O)NR^fR^g$, где R^4 представляет собой H или C_{1-4} -алкил и R^f и R^g каждый независимо представляют собой H, C_{1-4} -алкил, $-C(O)C_{1-4}$ -алкил, $-C(O)OC_{1-4}$ -алкил или $-S(O)_2C_{1-4}$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой пирролидинил, замещенный одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, гидроксила, галогена, $-NR^fR^g$, циано-группы, нитро-

группы, C₁₋₄-алкокси-группы, C₁₋₄-галогеналкокси-группы, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR^fR^g и -OC(O)NR^fR^g, где R⁴ представляет собой H или C₁₋₄-алкил и R^f и R^g каждый независимо представляют собой H, C₁₋₄-алкил, -C(O)C₁₋₄-алкил, -C(O)OC₁₋₄-алкил или -S(O)₂C₁₋₄-алкил.

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -NR^yR^z, где R^y и R^z каждый независимо представляют собой H или необязательно замещенный C₁₋₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -NR^yR^z, где R^y и R^z каждый представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -NR^yR^z, где R^y и R^z каждый представляют собой необязательно замещенный C₁₋₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -NR^yR^z, где R^y и R^z каждый представляют собой необязательно замещенный C₁₋₄-алкил, замещенный одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -NR^fR^g, циано-группы, нитро-группы, C₁₋₄-алкокси-группы, C₁₋₄-галогеналкокси-группы, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR^fR^g и -OC(O)NR^fR^g, где R⁴ представляет собой H или C₁₋₄-алкил и R^f и R^g каждый независимо представляют собой H, C₁₋₄-алкил, -C(O)C₁₋₄ алкил, -C(O)OC₁₋₄-алкил или -S(O)₂C₁₋₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -NR^yR^z, где R^y и R^z каждый представляют собой необязательно замещенный C₁₋₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -N(CH₂)₂ или -N(CH₂CH₃)₂. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -NR^yR^z, где R^y и R^z представляют собой незамещенный C₁₋₄-алкил или C₁₋₄-алкил, замещенный одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -NR^fR^g, циано-группы, нитро-группы, C₁₋₄-алкокси-группы и C₁₋₄-галогеналкокси-группы, где R^f и R^g каждый независимо представляют собой H, C₁₋₄-алкил, -C(O)C₁₋₄-алкил, -C(O)OC₁₋₄-алкил или -S(O)₂C₁₋₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -NR^yR^z, где один из R^y и R^z представляет собой H, а другой представляет собой незамещенный C₁₋₄-алкил. В других вариантах осуществления R³ представляет собой -NR^yR^z, где один из R^y и R^z представляет собой H, а другой представляет собой C₁₋₄-алкил, замещенный одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -NR^fR^g, циано-группы, нитро-группы, C₁₋₄-алкокси-группы и C₁₋₄-галогеналкокси-группы, где R^f и R^g каждый независимо представляют собой H, C₁₋₄-алкил, -C(O)C₁₋₄-алкил, -C(O)OC₁₋₄-алкил или -S(O)₂C₁₋₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -NR^yR^z, где один из R^y и R^z представляет собой H, а другой представляет собой C₁₋₄-алкил, незамещенный или замещенный гидроксилом. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -NH(CH₂)₂OH.

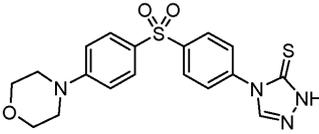
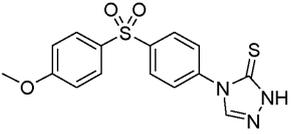
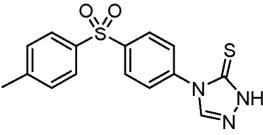
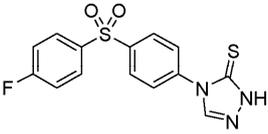
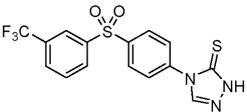
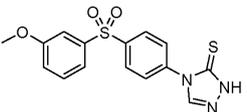
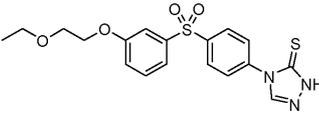
В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой необязательно замещенную C₁₋₄-алкокси-группу. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой незамещенную C₁₋₄-алкокси-группу. В других вариантах осуществления R³ представляет собой C₁₋₄-алкокси-группу, замещенную одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, гидроксила, галогена, -NR^fR^g, циано-группы, нитро-группы, C₁₋₄-алкокси-группы, C₁₋₄-галогеналкокси-группы, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR^fR^g и -OC(O)NR^fR^g, где R⁴ представляет собой H или C₁₋₄-алкил и R^f и R^g каждый независимо представляют собой H, C₁₋₄-алкил, -C(O)C₁₋₄-алкил, -C(O)OC₁₋₄-алкил или -S(O)₂C₁₋₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой C₁₋₄-алкокси-группу, дополнительно замещенную C₁₋₄-алкокси-группой. Например, в некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -OCH₂CH₂OCH₂CH₃ или -OCH₂CH₂OCH₃. В других вариантах осуществления R³ представляет собой C₁₋₄-алкокси-группу, замещенную необязательно замещенной C₁₋₄-алкокси-группой. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -(OCH₂CH₂)_p-O-CH₂CH₃, где p равен 0-10. В других вариантах осуществления, R³ представляет собой -(OCH₂CH₂)_p-O-CH₃, где p равен 0-10.

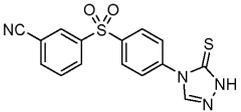
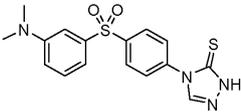
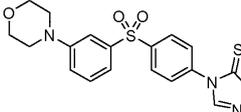
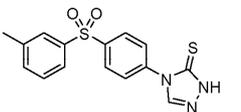
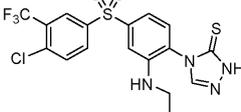
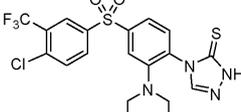
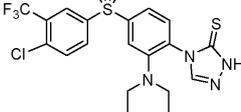
В некоторых вариантах осуществления R¹, R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из H, -Cl, -CN, -CF₃, метила, метокси-группы, -NHCH₂CH₂OH, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂-O-CH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, морфолинила, 4-метил-пиперазин-1-ила, пиперидинила и пирролидинила. В некоторых вариантах осуществления R¹ выбран из группы, состоящей из H, -NHCH₂CH₂OH, -N(CH₂CH₃)₂, морфолинила, 4-метил-пиперазин-1-ила, пиперидинила, пирролидинила, -OCH₂CH₂-O-CH₂CH₃ и OCH₂CH₂OCH₃. В некоторых вариантах осуществления R² выбран из группы, состоящей из H, -CF₃, -CN, метила, метокси-группы, -OCH₂CH₂-O-CH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -N(CH₃)₂ и морфолинила. В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из группы, состоящей из H, -Cl, -CN, метила, метокси-группы и морфолинила.

Следует понимать, что определения любой переменной в формуле (I) может, где это применимо, комбинироваться с одним или больше определениями любой другой переменной, как если бы каждая любая комбинация переменных была специально и отдельно перечислена. Например, каждое значение R¹ может комбинироваться с каждым значением R² и R³, как если бы каждая любая их комбинация была специально и отдельно перечислена. Сходным образом, каждое значение R² может комбинироваться с каждым значением R¹ и R³, как если бы каждая любая их комбинация была специально и отдельно перечислена, и каждое значение R³ может комбинироваться с каждым значением R¹ и R², как если бы каждая любая их комбинация была специально и отдельно перечислена.

В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющее формулу (I), представляет собой соединение, приведенное в следующей таблице.

Соединение	Структура	Название
1		4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
2		4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-морфолинофенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
3		4-(4-(фенилсульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
4		4-(4-((4-хлорфенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
5		4-(4-((4-хлор-3-метилфенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
6		4-(4-(5-тиоксо-1,5-дигидро-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)сульфонил)бензонитрил

7		4-(4-((4-морфолинофенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
8		4-(4-((4-метоксифенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
9		4-(4-тозилфенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
10		4-(4-((4-фторфенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
11		4-(4-((3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
12		4-(4-((3-метоксифенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
13		4-(4-((3-(2-этоксизетокси)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион

14		3-((4-(5-тиоксо-1,5-дигидро-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)сульфонил)бензонитрил
15		4-(4-((3-(диметиламино)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
16		4-(4-((3-(морфолинофенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
17		4-(4-(m-толилсульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
18		4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-((2-гидроксиэтил)амино)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
19		4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(пиперидин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
20		4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион

21		4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(диэтиламино)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
22		4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(2-этоксизетокси)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
23		4-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
24		4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(пирролидин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион
25		4-((3-(2-метоксизетокси)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион

или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединения, имеющие формулу (I), могут быть получены и/или введены в состав препаратов в виде фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают кислотно-аддитивные соли, сформированные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или они могут быть сформированы с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота и т.п. Эти соли могут быть получены из неорганических или органических кислот. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себакаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксибензоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксилолсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксипропионаты, гликоляты, тартраты и манделаты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли образуются, когда кислый протон, присутствующий в материнском соединении, либо заменяется на ион металла, например на ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия, либо координируется с органическим основанием. Соли, сформированные с фармацевтически приемлемыми органическими нетоксичными основаниями, включают соли с первичными, вторичными и третичными аминами, замещенными аминами, включая природные замещенные амины, циклическими аминами и основными ионообменными смолами, такими как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диэтиламиноэтанол, трометамин, триметамин, дициклогексиламин, кофеин, прокаин, гидрабамина, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-этилглюкозамин, N-метилглюкозамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы, аминокислоты, такие как лизин, аргинин, гистидин и т.п. Примеры фармацевтически приемлемых солей с основаниями включают соли с неорганическими основаниями, такие как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди,

марганца, алюминия и т.п. В некоторых вариантах осуществления органическими нетоксичными основаниями являются L-аминокислоты, такие как L-лизин и L-аргинин, трометамин, N-этилглюкамин и N-метилглюкамин. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п. Списки других подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в книге Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

Для описанного в настоящем тексте соединения, содержащего основной атом азота, фармацевтически приемлемую соль можно получить любым подходящим методом, доступным в данной области техники, например путем реакции свободного основания с неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т.п., или с органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, виноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидильная кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспрагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтоевая кислота или коричная кислота, сульфокислота, такая как лаурилсульфокислота, п-толуолсульфокислота, метансульфокислота, бензолсульфокислота или этансульфокислота, или любая совместимая смесь кислот, такая как описано в примерах в настоящем тексте, и любая другая кислота и их смесь, которые можно рассматривать как эквиваленты или приемлемые замены в свете стандартного уровня знаний в данной области.

Варианты осуществления касаются также фармацевтически приемлемых пролекарств описанных в настоящем тексте соединений и способов лечения с применением таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин "пролекарство" означает прекурсор указанного соединения, который после введения пациенту дает целевое соединение *in vivo* в результате химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или энзиматическое расщепление, или в физиологических условиях (например, пролекарство при физиологическом значении pH превращается в соединение, имеющее формулу (I)). "Фармацевтически приемлемое пролекарство" представляет собой пролекарство, которое нетоксично, биологически переносимо и по другим параметрам биологически подходит для введения субъекту. Иллюстративные методики выбора и приготовления подходящих пролекарственных производных описаны, например, в книге "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Варианты осуществления касаются также фармацевтически активных метаболитов описанных в настоящем тексте соединений и применения таких метаболитов в описанных в настоящем тексте способах. "Фармацевтически активный метаболит" означает фармацевтически активный продукт метаболизма описанного в настоящем тексте соединения или его соли в организме. Пролекарства и активные метаболиты соединения можно определить с помощью стандартных методик, известных в данной области. См., например, работы Bertolini et al, J. Med. Chem., 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci., 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res., 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res., 1984, 73, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); и Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Фармацевтические композиции.

При использовании для лечения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит по меньшей мере одно соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтические композиции могут дополнительно содержать одно или больше фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой вещество, являющееся нетоксичным и по остальным параметрам биологически подходящим для введения субъекту. Такие вспомогательные вещества облегчают введение описанных в настоящем тексте соединений и совместимы с действующим веществом. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают стабилизаторы, лубриканты, поверхностно-активные вещества, разбавители, антиоксиданты, связующие вещества, красители, объемобразующие вещества, эмульгаторы или модификаторы вкуса. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению представляют собой стерильные композиции. Фармацевтические композиции можно приготовить по известным методикам составления фармацевтических композиций, а также по доступным квалифицированному специалисту в данной области.

Стерильные композиции также охватываются вариантами осуществления настоящего изобретения, включая композиции, соответствующие национальным и местным регулирующим требованиям к таким композициям.

Фармацевтические композиции и описанные в настоящем тексте соединения могут иметь вид таких готовых форм, как растворы, эмульсии, суспензии, дисперсии или комплексы включения, такие как циклодекстрины в подходящих фармацевтических растворителях или носителях, или форму пилюль, табле-

ток, литых таблеток, суппозиториях, саше, драже, гранул, порошков, порошков для растворения перед введением или капсул, с твердыми носителями, в соответствии с общепринятыми методами, известными в области приготовления различных дозированных форм. Описанные в настоящем тексте фармацевтические композиции можно вводить подходящим способом введения, таким как пероральный, парентеральный, ректальный, назальный, местный или внутривенный, а также посредством ингаляции. В некоторых вариантах осуществления композиции имеют форму препаратов для внутривенного или перорального введения.

Для перорального введения соединения по настоящему изобретению могут выпускаться в твердой форме, такой как таблетка или капсула, или в форме раствора, эмульсии или суспензии. Для приготовления композиций для перорального введения описанные в настоящем тексте соединения можно вводить в состав препаратов с дозировкой, например, от примерно 0.01 мг/кг до примерно 50 мг/кг в сутки, или от примерно 0.05 мг/кг до примерно 20 мг/кг в сутки, или от примерно 0.1 мг/кг до примерно 10 мг/кг в сутки. Таблетки для перорального приема могут содержать действующее вещество(а) в смеси с совместимыми фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как разбавители, разрыхлители, связующие вещества, лубриканты, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Подходящие инертные наполнители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т.п. Примеры жидких наполнителей для пероральных готовых форм включают этанол, глицерин, воду и т.п. Крахмал, поливинил-пирролидон (PVP), натрия крахмалгликолят, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота являются примерами разрыхлителей. Связующие вещества могут включать крахмал и желатин. Лубриканты в случае их присутствия могут представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При желании на таблетки можно наносить покрытие из такого материала, как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат для замедления всасывания в желудочно-кишечном тракте или на них можно наносить покрытие, растворяющееся в кишечнике.

Капсулы для перорального введения включают твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для получения твердых желатиновых капсул действующее вещество(а) смешивают с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы можно приготовить путем смешивания действующего вещества с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов короткоцепочечных жирных кислот, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для перорального приема могут иметь форму суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или они могут быть лиофилизированы и выпускаться в виде сухого продукта для разведения в воде или другом подходящем носителе перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать

фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как суспендирующие компоненты (например, сорбит, метилцеллюлоза, альгинат натрия, желатин, гидроксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарата алюминия и т.п.);

неводные носители, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду;

консерванты (например, метил-, или пропил-пара-гидроксibenзоат, или сорбиновую кислоту);

увлажняющие вещества, такие как лецитин; и

при желании ароматизаторы или красители.

Описанные в настоящем тексте композиции могут иметь форму препаратов для ректального введения, таких как суппозитории. Для парентерального применения, включая внутривенное, внутримышечное, интраперитонеальное, интраназальное или подкожное, описанные в настоящем тексте соединения можно вводить в стерильные водные растворы или суспензии, забуференные до подходящего уровня pH и изотоничности, или в масла, подходящие для парентерального введения. Подходящие водные носители включают раствор Рингера и изотоничный раствор хлорида натрия. Такие формы могут выпускаться в форме для однократной дозировки, такой как ампулы или одноразовые приспособления для инъекций, в формах, содержащих несколько однократных доз, таких как пузырьки, из которых можно брать необходимые порции, или в твердой форме или форме концентрата, которые можно использовать для приготовления инъекционного препарата. Иллюстративные дозировки для инфузий находятся в диапазоне от примерно 1 до 1000 мкг/кг/мин вещества в смеси с фармацевтическим носителем в течение периода времени от нескольких минут до нескольких дней.

Для назального, ингаляционного или перорального введения соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящем тексте, можно вводить с использованием, например, спрея, также содержащего подходящий носитель.

В некоторых вариантах осуществления для наружного применения соединения по настоящему изобретению вводят в состав кремов, мазей или аналогичных носителей, подходящих для наружного применения. Для наружного применения соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящем тексте, можно смешивать с фармацевтическим носителем в концентрации от примерно 0.1% до примерно 10% лекарственного средства в носителе. В другом способе введения описанные в настоящем

тексте вещества можно вводить в состав препарата, имеющего форму пластыря, для достижения чрескожного введения.

Препараты, полученные методом сухого распыления.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны фармацевтические препараты, содержащие соединения, имеющие формулу (I), которые оптимизируют биодоступность соединений. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты имеют форму аморфной дисперсии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты подвергают сухому распылению, получая дисперсии, полученные методом сухого распыления (SDD). Сухое распыление представляет собой процесс, в котором соединение и вспомогательные вещества растворяют в общем растворителе, и полученный раствор распыляют в сушильной камере. В ходе этого процесса жидкий раствор, содержащий активное соединение, превращается в мелкие сухие частицы.

В некоторых вариантах осуществления сухое распыление включает контакт жидкой суспензии или раствора, содержащего одно или больше соединений, имеющих формулу (I), и одно или больше фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, с достаточным объемом горячего воздуха, обеспечивающего испарение и сушку капель жидкости. Препаратом, подвергающимся сухому распылению, может быть любой раствор, суспензия, взвесь, коллоидная дисперсия или паста, которые можно мелко распылить с помощью выбранного аппарата для сухого распыления. В некоторых вариантах осуществления жидкую суспензию распыляют в поток теплого отфильтрованного воздуха, который испаряет растворитель и переносит сухой продукт в коллектор (например, циклон). Из отработанного воздуха затем удаляют растворитель или альтернативно отработанный воздух направляют в холодильник для улавливания и потенциально рециклизации растворителя. Для осуществления сухого распыления можно применять коммерчески доступные типы аппаратов.

В некоторых вариантах осуществления препарат, подвергающийся сухому распылению, содержит от примерно 3 вес.% до примерно 40 вес.% соединения по настоящему изобретению, например от примерно 3% до примерно 35%, от примерно 3% до примерно 30%, от примерно 3% до примерно 25%, от примерно 3% до примерно 20%, от примерно 3% до примерно 15%, от примерно 3% до примерно 10%, от примерно 3% до примерно 5%, от примерно 10% до примерно 35%, от примерно 10% до примерно 30%, от примерно 10% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 20%, от примерно 15% до примерно 35%, от примерно 15% до примерно 30%, от примерно 15% до примерно 25%, от примерно 15% до примерно 20%, от примерно 20% до примерно 35%, от примерно 20% до примерно 30%, от примерно 20% до примерно 25%, от примерно 25% до примерно 35%, от примерно 25% до примерно 30% или от примерно 30% до примерно 40% по весу. В некоторых вариантах осуществления препарат, полученный методом сухого распыления, содержит около 5 вес.% соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления препарат, полученный методом сухого распыления, содержит около 10 вес.% соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления препарат, полученный методом сухого распыления, содержит около 15 вес.% соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления дисперсия, полученная методом сухого распыления, содержит по меньшей мере около 10 вес.% соединения по настоящему изобретению. В целом верхний предел содержания твердой фазы определяется вязкостью (например, способностью к перекачке) получаемого раствора и растворимостью компонентов в растворе. В целом вязкость раствора может определять размер частиц получаемого порошкообразного продукта.

В некоторых вариантах осуществления дисперсия, полученная методом сухого распыления, содержит одно или больше соединений, имеющих формулу (I), и одно или больше фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления одно или больше фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включает одно или больше связующих веществ. В некоторых вариантах осуществления связующее вещество является полимерным. В некоторых вариантах осуществления одно или больше связующих веществ выбраны из группы, состоящей из полимерных производных целлюлозы, таких как карбоксиметилцеллюлоза (СМС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), гидроксипропилцеллюлоза (НЕС) и гидроксипропилметил целлюлоза (НРМС); желатин; гидролизат желатина; сахара; декстроза; и нецеллюлозные связующие вещества, такие как поливинилпирролидон (PVP), поливинилпирролидон/винилацетат (PVP/VA), полиэтиленгликоль (ПЭГ), сополимеры винилпирролидона, прежелатинизированный крахмал, сорбит и глюкоза; метакрилат и полиакрилаты. В некоторых вариантах осуществления одно или больше связующих веществ выбраны из группы, состоящей из поливинилпирролидона и его производных, таких как коллидон; производных целлюлозы, таких как НРМС; и полиоксиэтилен/полиэтиленгликолевых полимеров, таких как ПЭГ. В некоторых вариантах осуществления одно или больше связующих веществ выбраны из группы, состоящей из PVP, PVP/VA и НРМС. В некоторых вариантах осуществления одно или больше связующих веществ выбраны из группы, состоящей из PVP-VA 64, НРМС E5, НРМС-AS и коллидона 30. В некоторых вариантах осуществления связующее вещество включает PVP-VA 64. В некоторых вариантах осуществления связующее вещество включает коллидон 30. В некоторых вариантах осуществления связующее вещество включает НРМС E5. В некоторых вариантах осуществления связующее вещество включает НРМС-AS. В некоторых вариантах осуществления дисперсия, полученная методом сухого распыления, содержит по меньшей мере один полимер

и по меньшей мере одно соединение, имеющее формулу (I). В некоторых вариантах осуществления дисперсия, полученная методом сухого распыления, содержит полимер и соединение по настоящему изобретению в соотношении от примерно 10:1 до примерно 1:1, например от примерно 5:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах осуществления растворы для сухого распыления содержат полимер и соединение по настоящему изобретению в соотношении около 3:1.

В некоторых вариантах осуществления сухое распыление проводят при температуре на входе от примерно 60°C до примерно 200°C, например от примерно 95°C до примерно 185°C, от примерно 110°C до примерно 182°C или от примерно 96°C до примерно 180°C. В некоторых вариантах осуществления сухое распыление проводят при температуре на входе примерно 145°C. В некоторых вариантах осуществления сухое распыление проводят при температуре на выходе от примерно 30°C до примерно 90°C, например от примерно 30°C до примерно 80°C, от примерно 30°C до примерно 70°C, от примерно 30°C до примерно 60°C или от примерно 30°C до примерно 50°C. В некоторых вариантах осуществления сухое распыление проводят при температуре на выходе от примерно 35°C до примерно 45°C. В некоторых вариантах осуществления сухое распыление проводят при температуре на выходе примерно 40°C. В некоторых вариантах осуществления скорость потока при распылении составляет от примерно 1 г/мин до примерно 50 г/мин, например от примерно 1 г/мин до примерно 40 г/мин, от примерно 1 г/мин до примерно 30 г/мин, от примерно 1 г/мин до примерно 20 г/мин, от примерно 1 г/мин до примерно 10 г/мин, от примерно 5 г/мин до примерно 40 г/мин, от примерно 5 г/мин до примерно 30 г/мин, от примерно 5 г/мин до примерно 20 г/мин, от примерно 5 г/мин до примерно 10 г/мин, от примерно 10 г/мин до примерно 40 г/мин, от примерно 10 г/мин до примерно 30 г/мин, от примерно 10 г/мин до примерно 20 г/мин, от примерно 20 г/мин до примерно 40 г/мин, от примерно 20 г/мин до примерно 30 г/мин, от примерно 30 г/мин до примерно 40 г/мин, или от примерно 40 г/мин до примерно 50 г/мин. В некоторых вариантах осуществления скорость потока при распылении составляет от примерно 5 г/мин до примерно 15 г/мин, например, около 8 г/мин или около 10 г/мин.

В некоторых вариантах осуществления удаление растворителя может потребовать последующую стадию сушки, такую как сушка на подносах, сушка в псевдооживленном слое (например, при температуре от примерно комнатной до примерно 100°C), вакуумная сушка, микроволновая сушка, сушка во вращающемся барабане или двуконическая вакуумная сушка (например, при температуре от примерно комнатной до примерно 200°C). В одном варианте осуществления, твердую дисперсию сушат в псевдооживленном слое.

В одном варианте процесса сухого распыления растворитель включает летучий растворитель, например, растворитель, имеющий температуру кипения меньше примерно 100°C. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь растворителей, например смесь летучих растворителей или смесь летучего и нелетучего растворителей. Когда применяется смесь растворителей, эта смесь может включать один или больше нелетучих растворителей, например, когда нелетучий растворитель присутствует в смеси в количестве менее примерно 15%, например менее примерно 12%, менее примерно 10%, менее примерно 8%, менее примерно 5%, менее примерно 3% или менее примерно 2%.

В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющие формулу (I), имеют растворимость по меньшей мере около 10 мг/мл (например, по меньшей мере около 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 мг/мл или выше) в растворителе, используемом для процедуры сухого распыления. В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющие формулу (I), имеют растворимость по меньшей мере около 20 мг/мл в растворителе, используемом для процедуры сухого распыления.

Примеры растворителей, которые могут применяться для процедуры сухого распыления, включают ацетон, циклогексан, дихлорметан (ДХМ), N,N-диметилацетамид (ДМА), N,N-диметилформамид (ДМФА), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI), диметилсульфоксид (ДМСО), диоксан, этилацетат, диэтиловый эфир, ледяную уксусную кислоту (НАс), метилэтилкетон (МЭК), N-метил-2-пирролидинон (NMP), метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), тетрагидрофуран (ТГФ), пентан, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропиловый спирт, изопропилацетат, толуол и воду. Примеры соразтворителей включают ацетон/ТГФ, ацетон/метанол, ацетон/этанол, ацетон/этилацетат, ацетон/ДХМ, ацетон/ДМСО, ацетон/ДМФА, ацетон/вода, этилацетат/ДХМ, этилацетат/ТГФ, этилацетат/метанол, этилацетат/этанол, МЭК/вода, ТГФ/вода, ТГФ/метанол, ТГФ/этанол, диоксан/вода, ДХМ/метанол, ДХМ/этанол и ДХМ/ТГФ. В системах из двух растворителей растворители могут присутствовать в количестве от примерно 0.1% до примерно 99.9%. В некоторых вариантах осуществления ДХМ используется в качестве соразтворителя с метанолом в соотношении от примерно 90:10 до примерно 60:40, например около 80:20. В некоторых вариантах осуществления система растворителей содержит три растворителя. Например, ацетон и вода можно смешивать с третьим растворителем, таким как ДМА, ДМФА, DMI, ДМСО или НАс. В некоторых вариантах осуществления растворители, используемые в процедуре сухого распыления, растворяют и соединение, и полимер.

В некоторых вариантах осуществления дисперсии, полученные методом сухого распыления (SDD), содержат от примерно 10 вес.% до примерно 75 вес.% соединения по настоящему изобретению, например от примерно 10% до примерно 65%, от примерно 10% до примерно 55%, от примерно 10% до при-

мерно 45%, от примерно 10% до примерно 35%, от примерно 10% до примерно 25%, от примерно 10% до примерно 15%, от примерно 25% до примерно 75%, от примерно 25% до примерно 65%, от примерно 25% до примерно 55%, от примерно 25% до примерно 45%, от примерно 25% до примерно 35%, от примерно 35% до примерно 75%, от примерно 35% до примерно 65%, от примерно 35% до примерно 55%, от примерно 35% до примерно 45%, от примерно 45% до примерно 75%, от примерно 45% до примерно 65%, от примерно 45% до примерно 55%, от примерно 55% до примерно 75%, или от примерно 65% до примерно 75% по весу. В некоторых вариантах осуществления препарат, полученный методом сухого распыления, содержит около 25 вес.% соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления препарат, полученный методом сухого распыления, содержит около 30 вес.% соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления препарат, полученный методом сухого распыления, содержит около 50 вес.% соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления дисперсия, полученная методом сухого распыления, содержит по меньшей мере около 20 вес.% соединения по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления дисперсии, полученные методом сухого распыления (SDD), включены в конечную дозированную форму. Примеры конечных дозированных форм включают (но не ограничиваются только ими) капсулы, таблетки и саше.

При использовании в настоящем тексте термины "лечить" или "лечение" означают подход для получения благотворных или желаемых результатов, включая клинические результаты. В отношении описанных в настоящем изобретении композиций и способов благотворные или желательные клинические результаты включают (но не ограничиваются только ими) один или больше из перечисленных далее: ослабление одного или больше симптомов, являющихся результатом патологического состояния, снижение степени тяжести патологического состояния, стабилизация патологического состояния (например, предотвращение или замедление ухудшения состояния), облегчение болезненного состояния, достижение ремиссии заболевания (частичной или полной), уменьшение дозировки одного или больше других лекарственных средств, необходимых для лечения патологического состояния, усиление эффекта другого лекарственного средства, используемого для лечения патологического состояния, повышение качества жизни пациента с патологическим состоянием и/или увеличение срока выживания. Способ лечения заболевания или патологического состояния охватывает уменьшение патологических последствий заболевания или патологического состояния. Описанные в настоящем изобретении способы охватывают любые один или больше из этих аспектов лечения.

При использовании в настоящем тексте термин "предотвращать" или "предотвращение" патологического состояния, заболевания или нарушения означает в одном варианте осуществления отсрочивание или избежание возникновения заболевания или нарушения (т.е. замедление или предотвращение возникновения заболевания или нарушения у пациента, подверженного развитию данного заболевания или состояния). В некоторых вариантах осуществления термин "предотвращать" или "предотвращение" означает отсрочивание или замедление развития патологического состояния, заболевания или нарушения.

Термин "субъект" или "пациент" означает пациента, являющегося млекопитающим, нуждающегося в таком лечении, например, человека.

Примеры заболеваний, которые могут являться терапевтическими мишенями для таких соединений, включают (но не ограничиваются только ими) центральные нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и другие центральные нейродегенеративные заболевания и периферические нейродегенеративные заболевания, при которых доказано накопление нейротоксических белков.

В одном аспекте соединения и фармацевтические композиции по настоящему изобретению специфично воздействуют на накопление нейротоксических белков или их агрегатов. Так, данные соединения и фармацевтические композиции могут лечить дегенеративные неврологические заболевания, связанные с нарушением регуляции гомеостаза белков (протеостаза) или вызванные им, например, ненадлежащего клиренса белковых агрегатов и/или поврежденных органелл, недостаточную активацию модели выживания экспрессии генов, и/или недостатка энергетиков клетки. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению нацелены на нейродегенеративные заболевания, связанные с накоплением нейротоксических неправильно свернутых и агрегированных белков. В некоторых вариантах осуществления способы лечения по настоящему изобретению нацелены на болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь телец Леви, множественную системную атрофию или болезнь Хантингтона. Соединения, композиции и способы по настоящему изобретению применяются также для смягчения вредного действия нарушенного гомеостаза белков, включая нарушения различных форм макроаутофагии и других механизмов клиренса белков. Хотя настоящее изобретение не ограничивается каким-либо определенным механизмом действия, считается, что нарушение регуляции аутофагии вызывается альфасинуклеином и бета-амилоидом, а также другими белками, которые накапливаются и образуют агрегаты при нейродегенеративных заболеваниях.

В способах лечения по настоящему изобретению термин "эффективное количество" означает количество или дозу, достаточную для достижения целевого терапевтического эффекта у субъектов, нуждающихся в таком лечении. Эффективные количества или дозировки описанных в настоящем тексте соединений

можно определить стандартными методами, такими как моделирование, повышение дозы или клинические исследования, с учетом рутинных факторов, например способа или пути введения лекарственного средства, фармакокинетики средства, степени тяжести и протекания инфекции, общего состояния здоровья пациента, его состояния, веса и мнения лечащего врача. Примеры дозировок лежат в диапазоне примерно от 1 мкг до 2 мг действующего вещества на килограмм веса тела пациента, например примерно от 0.05 до 100 мг/кг/сутки, или примерно от 1 до 35 мг/кг/сутки, или примерно от 0.1 до 10 мг/кг/сутки. Суммарную дозировку можно давать в виде однократной или нескольких разделенных доз (например, 2, 3 или 4 раза в сутки).

После того как произошло улучшение в состоянии здоровья пациента при болезни, дозировку можно изменить на соответствующую профилактическому или поддерживающему лечению. Например, дозировку, или частоту введения, или оба этих параметра можно уменьшить в соответствии с симптомами до уровня, при котором поддерживается целевой терапевтический или профилактический эффект. Разумеется, если симптомы были ослаблены до нужного уровня, лечение можно прекратить. Однако пациентам может потребоваться долгосрочная интермиттирующая терапия при любом повторном появлении симптомов.

Комбинации лекарственных средств.

Описанные в настоящем тексте соединения можно применять в фармацевтических композициях или способах в комбинации с одним или больше дополнительными действующими веществами при лечении нейродегенеративных заболеваний. Например, дополнительными действующими веществами являются такие, которые известны или будут открыты как эффективные в лечении нейродегенеративных заболеваний, включая такие, которые активны против другой мишени, связанной с заболеванием, такие как (но не ограничиваясь только ими)

а) соединения, которые борются с неправильной укладкой белков (такие как лекарственные средства, которые уменьшают выработку таких белков, усиливают их клиренс или изменяют их агрегацию и/или размножение);

б) соединения, которые излечивают симптомы таких нарушений (например, допамин-замещающая терапия, ингибиторы холинэстеразы и прекогнитивные глутаматергические лекарственные средства); и

с) лекарственные средства, которые работают как нейропротекторы по дополняющим механизмам (например, такие, которые воздействуют на аутофагию, являются антиоксидантами и работают по другим механизмам, такие как антагонисты аденозина A2A).

Например, дополнительными действующими веществами являются вещества, известные как эффективные в лечении нейродегенеративных заболеваний, включая вещества, активные против другой мишени, связанной с заболеванием, такие как (но не ограничиваясь только ими)

а) соединения, которые воздействуют на различные механизмы неправильной укладки белка (такие как агрегация и/или размножение);

б) соединения, которые лечат симптомы таких нарушений (например, допамин-замещающая терапия); и

с) лекарственные вещества, которые работают как нейропротекторы по комплементарным механизмам (например, вещества, которые воздействуют на аутофагию, антиоксиданты и аденозин A2A антагонисты).

Например, описанные в настоящем изобретении композиции, препараты, а также способы лечения могут дополнительно включать другие лекарственные средства или фармацевтические препараты, например другие действующие вещества, которые могут применяться для лечения или облегчения дегенеративного неврологического заболевания, связанного или вызванного агрегацией белка, например, агрегацией синуклеина, бета-амилоида, тау, хантингтина или TDP43 белка, например, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, болезни телец Леви и множественной системной атрофии, или связанных с ними симптомов или патологических состояний. В этой связи композиции и препараты описанных в настоящем тексте соединений могут применяться в способах лечения болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобновисочной деменции, деменции с тельцами Леви, деменции вследствие болезни Паркинсона, множественной системной атрофии, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, рака, воспаления, болезни Крона, заболевания сердца, старения или травматического повреждения мозга (ТПМ). Описанные в настоящем изобретении фармацевтические композиции могут дополнительно содержать одно или больше из таких действующих веществ, и способы лечения могут дополнительно включать введение эффективного количества одного или больше из таких действующих веществ. В некоторых вариантах осуществления одно или больше дополнительных действующих веществ представляет собой соединение, которое применяется для лечения симптомов или развития нейродегенеративного заболевания (например, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона). В некоторых вариантах осуществления дополнительные действующие вещества могут представлять собой цитокины, иммунорегулирующие агенты, противовоспалительные средства, комплемент-активирующие средства, такие как пептиды или белки, содержащие коллагеноподобные домены или фибриногеноподобные домены (например, фиколин), связывающиеся с углеводами домены и т.п., а также их комбинации. В некоторых вариантах осуществления дополнительное действующее вещество представляет собой противо-

воспалительное средство. Дополнительные действующие вещества включают соединения, которые могут применяться в таких композициях и способах, включая лекарственные средства допаминовой терапии, ингибиторы катехин-О-метилтрансферазы (COMT), ингибиторы моноаминоксидазы, корректоры нарушений когнитивных функций (такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин), антагонисты аденозин 2А рецептора, ингибиторы бета-секретазы или ингибиторы гамма-секретазы. В частных вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению можно комбинировать в фармацевтической композиции или в способе лечения с одним или больше лекарственными средствами, выбранными из группы, состоящей из такрина (Cognex), донепезила (Agicept), ривастигмина (Exelon), галантамина (Reminyl), физостигмина, неостигмина, икопезила (CP-118954, 5,7-дигидро-3-[2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]этил]-6Н-пирроло-[4,5-f]-1,2-бензизоксазол-6-он малеат), ER-127528 (4-[(5,6-диметокси-2-фтор-1-инданон)-2-ил]метил-1-(3-фторбензил)пиперидин гидрохлорид), занапезила (ТАК-147; 3-[1-(фенилметил)пиперидин-4-ил]-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-8-ил)-1-пропан фумарат), метрифоната (Т-588; (-)-R-альфа-[[2-(диметиламино)этокси]метил]бензо[b]тиофен-5-метанол гидрохлорид), FK-960 (N-(4-ацетил-1-пиперазинил)-п-фторбензамид-гидрат), ТСН-346 (N-метил-N-2-пропинилдобенз[b,f]оксепин-10-метанамин), SDZ-220-581 ((S)-альфа-амино-5-(фосфонометил)-[1,1'-бифенил]-3-пропионовая кислота), мемантина (Namenda/Exiba) и 1,3,3,5,5-пентаметилциклогексан-1-амина (Neramexane), таренфлурбила (Flurizan), трамипросата (Alzhemed), клиохинола, РВТ-2 (производное 8-гидроксихинолина), 1-(2-(2-нафтил)этил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, гуперзина А, посатирелина, левпролида или его производных, испрониклина, (3-аминопропил)(н-бутил)фосфиновой кислоты (SGS-742), N-метил-5-(3-(5-изопропоксипиридинил))-4-пентен-2-амина (испрониклина), 1-деканаминия, N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-N-метил-N-октила, внутренняя соль (zt-1), салицилатов, аспирина, амоксипирина, бенорилата, холинмагний салицилата, дифлунизала, файсламина, метилсалицилата, салицилата магния, салицил салицилата, диклофенака, ацеклофенака, ацеметацина, бромфенака, этодолака, индометацина, набуметона, сулиндака, толметина, ибупрофена, карпрофена, фенбуфена, фенопрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, локсопрофена, напроксена, тиапрофеновой кислоты, супрофена, мефенамовой кислоты, меклофенамовой кислоты, фенилбутазона, азапропазона, метамизола, оксифенбутазона, сульфипразона, пироксикама, лорноксикама, мелоксикама, теносикама, целекоксиба, эторикоксиба, лумиракоксиба, парекоксиба, рофекоксиба, вальдекоксиба, нимесулида, арилалкановых кислот, 2-арилпропионовых кислот (профенов), N-арилантраниловых кислот (фенамовых кислот), производных пиразолидина, оксикамов, ингибиторов СОХ-2, сульфонанилидов, незаменимых жирных кислот и минозака (2-(4-(4-метил-6-фенилпиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин дигидрохлорид гидрат). Такая комбинация может повышать эффективность, облегчать симптомы других заболеваний, уменьшать один или больше побочных эффектов или снижать требуемую дозировку описанных в настоящем тексте соединений или композиций. Дополнительные действующие вещества можно вводить в составе фармацевтической композиции, отдельной от описанного в настоящем изобретении соединения, или их можно включать вместе с описанным в настоящем изобретении соединением в состав одной фармацевтической композиции. Дополнительные действующие вещества можно вводить одновременно, перед или после введения соединения, имеющего формулу (I).

Способы лечения.

В настоящем изобретении описаны способы лечения патологического состояния, связанного с нейродегенерацией или агрегацией/накоплением белков, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества, описанного в настоящем изобретении соединения или композиции. Любые из описанных в настоящем изобретении соединений или фармацевтических композиций можно применять в лечении патологического состояния, связанного с нейродегенерацией или агрегацией/накоплением белков. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой альфа-синуклеин, а-бета, тау, хантингтин или TDP43. В некоторых вариантах осуществления указанное состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобновисочную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию вследствие болезни Паркинсона, множественную системную атрофию, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, рак, воспаление, болезнь Крона, заболевание сердца, старение или травматическое повреждение мозга (ТПМ).

В настоящем изобретении описано также применение по меньшей мере одного описанного в настоящем изобретении соединения или композиции в производстве лекарственного средства для лечения патологического состояния, связанного с нейродегенерацией или агрегацией/накоплением белков. В некоторых вариантах осуществления такое состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание или состояние. В некоторых вариантах осуществления указанное состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобновисочную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию вследствие болезни Паркинсона, множественную системную атрофию, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, рак, воспаление, болезнь Крона, заболевание сердца, старение или травматическое повреждение мозга (ТПМ).

В настоящем изобретении также описаны способы предотвращения агрегации или накопления или улучшение клиренса белка, устойчивого к действию протеазы, которые включают контакт белка, устой-

чивого к действию протеазы, с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения или композиции по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления контакт происходит *in vitro* или *ex vivo*. В некоторых вариантах осуществления контакт происходит *in vivo*.

В настоящем изобретении также описаны способы уменьшения нейровоспаления у пациента. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описан способ уменьшения нейровоспаления у пациента, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или композиции по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления описаны способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с нейровоспалением, включающие введение субъекту эффективного количества соединения или композиции по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления описано применение по меньшей мере одного соединения или композиции по настоящему изобретению в производстве лекарственного средства для уменьшения нейровоспаления у пациента. В других вариантах осуществления описано применение по меньшей мере одного соединения или композиции по настоящему изобретению в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с нейровоспалением.

В одном аспекте описаны наборы, содержащие соединение или композицию по настоящему изобретению и инструкции по применению. Наборы могут содержать инструкции по применению в лечении патологического состояния у пациента, нуждающегося в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание или состояние. В некоторых вариантах осуществления указанное состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобновисочную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию вследствие болезни Паркинсона, множественную системную атрофию, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, рак, воспаление, болезнь Крона, заболевание сердца, старение или травматическое повреждение мозга (ТПМ). Указанный набор может дополнительно содержать любые материалы или приспособления, которые можно использовать для введения соединения или композиции, такие как вials, шприцы или пакеты для внутривенного введения. Указанный набор может также содержать стерильную упаковку.

Химический синтез.

Варианты осуществления настоящего изобретения касаются также способов и интермедиатов, которые могут применяться для получения соединений по настоящему изобретению, а также их солей или сольватов.

Известно много общей литературы, содержащей общеизвестные схемы химических синтезов и условия, которые могут применяться для синтеза раскрытых соединений (см., например, Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001).

Описанные в настоящем изобретении соединения можно очищать любым из известных в данной области методов, включая хроматографические методы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-хроматография и ионообменная хроматография. Можно применять любые подходящие неподвижные фазы, включая нормальные и обращенные фазы, а также ионообменные смолы. В наиболее типичном случае описанные в настоящем изобретении соединения очищают посредством хроматографии на силикагеле и/или оксиде алюминия. См., например, книгу *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2nd ed., ed. L.R. Snyder and J.J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; и *Thin Layer Chromatography*, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969.

В ходе любого из способов получения соединений по настоящему изобретению может оказаться необходимым и/или желательным защитить чувствительные или реакционноспособные группы в какой-либо из молекул. Это можно осуществить с помощью общеизвестных защитных групп, как описано в известных работах, таких как книга T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, 4th ed., Wiley, New York, 2006. Защитные группы могут быть удалены на подходящей для этого последующей стадии с применением известных в данной области методов.

Примеры химических соединений, которые могут применяться в способах по настоящему изобретению, будут описаны далее с привлечением иллюстративных схем синтеза в виде общего описания и частных примеров получения. Квалифицированным специалистам будет понятно, что для получения различных описанных в настоящем изобретении соединений необходимо надлежащим образом выбрать исходные вещества, так чтобы желаемые заместители проходили по реакционной схеме с привлечением или без привлечения защитных групп, давая в итоге целевой продукт. Альтернативно может оказаться необходимым или желательным использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которая может проходить по реакционной схеме и затем заменяться на целевой заместитель. Кроме того, квалифицированному специалисту будет понятно, что превращения, показанные ниже на схемах, можно осуществлять в любом порядке, который совместим с функциональностью каждой конкретной группы. Каждую из изображенных на общих схемах реакций проводят при температуре от примерно 0°C до температуры кипения применяемого органического растворителя. Если не указано иное, все переменные имеют значения, указанные выше для формулы (I). Описанные в настоящем тексте изо-

точно меченые соединения получают согласно описанным ниже способам, используя соответствующие меченые исходные соединения. Такие вещества в целом доступны от коммерческих поставщиков радиоактивно меченых химических реагентов.

Репрезентативные синтезы соединений, имеющих формулу (I), описаны на схемах 1 и 2.

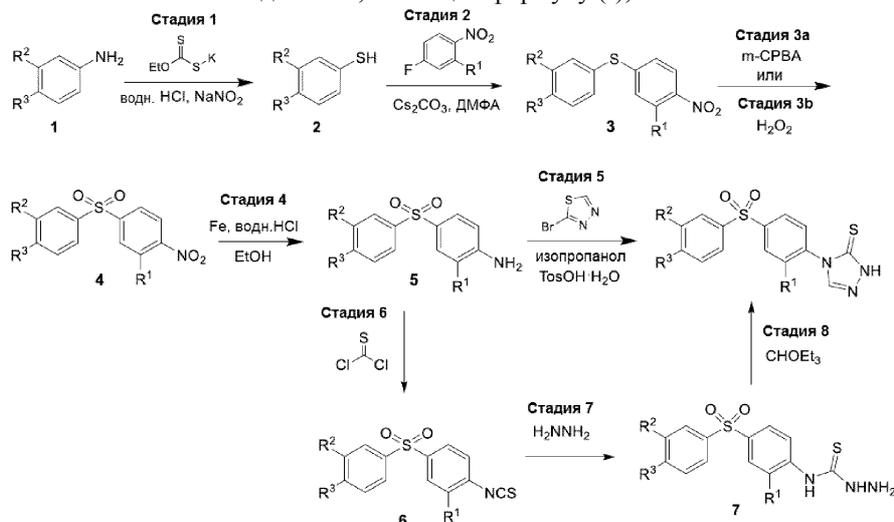


Схема 1

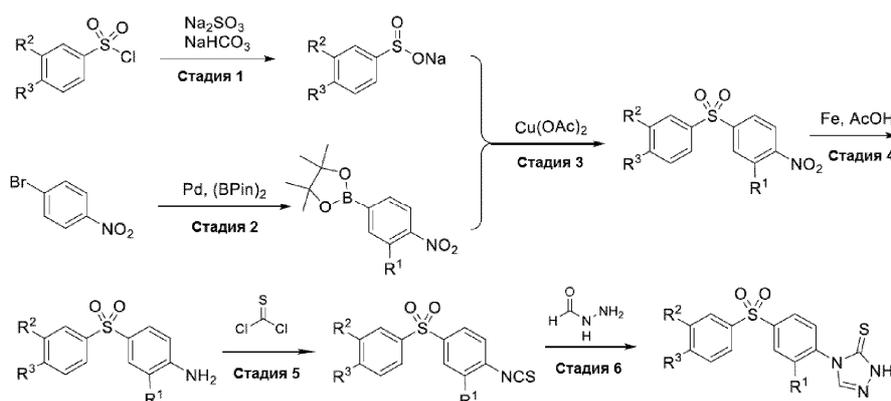


Схема 2

На схемах 1 и 2 R^1 , R^2 и R^3 имеют указанные в настоящем тексте значения. Исходные соединения могут быть получены из коммерческих источников или хорошо известными методами синтеза.

На схеме 3 показан общий синтез соединений по одному из вариантов осуществления формулы (I).

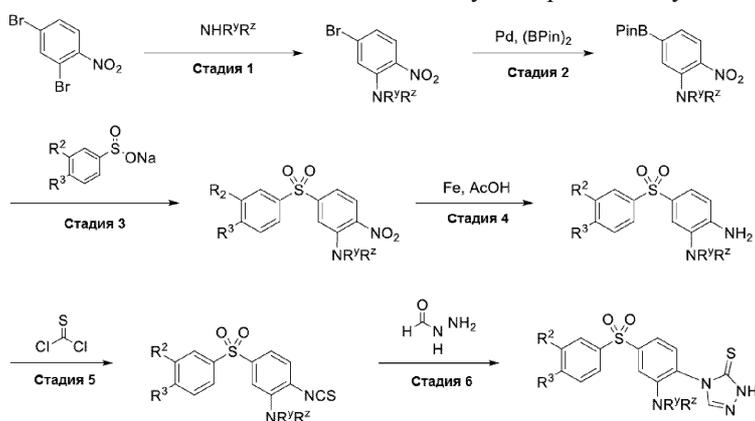


Схема 3

На схеме 3 R^1 , R^2 , R^3 , R^y и R^z имеют указанные в настоящем тексте значения.

В некоторых случаях приведенные выше способы дополнительно включают стадию образования соли соединения по настоящему изобретению. Некоторые варианты осуществления касаются других описанных в настоящем изобретении способов и продукта, полученного любым из описанных в настоящем изобретении способов.

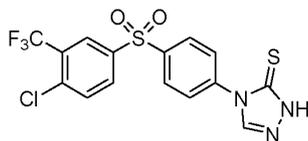
Примеры

Приведенные далее примеры предлагаются для иллюстрации, а не для ограничения настоящего изобретения. Соединения получали с применением общих способов, описанных выше.

В примерах используются следующие химические аббревиатуры:

АСН - ацетонитрил,
 (BPin)₂ - бис(пинаколато)диборон,
 ДХМ - дихлорметан,
 ДМФА - диметилформамид,
 ДМСО - диметилсульфоксид,
 ЭДТА -этилендиаминтетрауксусная кислота,
 EtOH - этанол,
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,
 ИПС - изопропиловый спирт,
 IPAc - изопропилацетат,
 LCMS - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия,
 mCPBA - мета-хлорпероксибензойная кислота,
 MeOH - метанол,
 МТБЭ - метил-трет-бутиловый эфир,
 ТГФ - тетрагидрофуран,
 2-МеТГФ - 2-метилтетрагидрофуран, и
 p-TSA или TsOH - пара-толуолсульфокислота.

Пример 1. 4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (соединение 1).



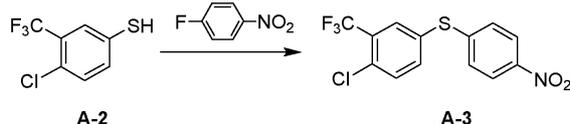
(i) Путь синтеза А.



Стадия 1.

В смесь 4-хлор-3-(трифторметил)анилина (500 г, 2.56 моль) в HCl (750 мл) и H₂O (750 мл) по каплям добавляли раствор NaNO₂ (194 г, 2.81 моль) в 250 мл воды, поддерживая температуру ниже 5°C. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Раствор этоксикарботиоил-сульфанил калия (492 г, 3.07 моль) в 1 л воды добавляли по каплям при 0-5°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом (1 л, 3 раза). Органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (1 л), сушили над Na₂SO₄ и упаривали, получая о-этил [4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-сульфанилметантиоат (600 г, сырой продукт) в виде коричневого масла, которое использовали напрямую в следующей стадии.

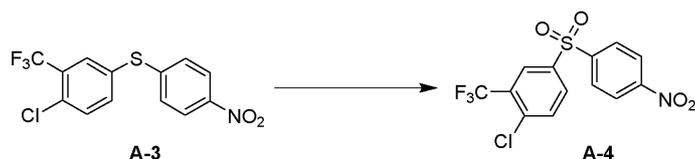
В смесь о-этил [4-хлор-3-(трифторметил)фенил]сульфанилметантиоата (600 г, 2 моль) в EtOH (2 л) и H₂O (200 мл) добавляли KOH (470 г, 8.38 моль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. LCMS показал присутствие целевого соединения. EtOH упаривали, получая коричневый остаток, который растворяли в H₂O (2 л) и экстрагировали смесью 1:1 МТБЭ/петролейный эфир (1 л, 3 раза). Водный слой доводили до значения pH 1 концентрированной HCl и экстрагировали этилацетатом (1 л, 2 раза). Органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (1 л), сушили над Na₂SO₄ и упаривали, получая 4-хлор-3-(трифторметил)бензолтиол (480 г, сырой продукт) в виде коричневого масла.



Стадия 2.

В смесь 4-хлор-3-(трифторметил)бензолтиола (480 г, 2.26 моль) в ДМФА (3 л) добавляли Cs₂CO₃ (1.15 кг, 3.53 моль) и 1-фтор-4-нитро-бензол (300 г, 2.12 моль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали, добавляли воды до 3 л и экстрагировали этилацетатом (1 л×3). Органический слой промывали 2 л насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и упаривали, получая (4-хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-нитрофенил)сульфан (640 г, сырой продукт) в виде коричневого твердого вещества.

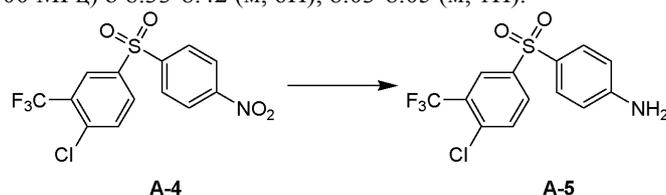
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.13-8.16 (м, 2H), 7.83 (д, J=0.8 Гц, 1H), 7.58-7.60 (м, 2H), 7.27-7.29 (м, 2H).



Стадия 3а.

В смесь А-3 (640 г, 1.93 моль) и ДХМ (3.5 л) добавляли mCPBA (822 г, 4.05 моль, 80% чистота) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученную смесь добавляли в раствор Na₂SO₃ (100 г, 0.79 моль) и Na₂CO₃ (250 г, 2.36 моль) в 4 л H₂O и перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и отделяли твердый продукт как целевое соединение. Водный слой дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2 л×2) и объединенные органические слои упаривали, получая коричневое твердое вещество, которое очищали суспендированием в этилацетате (2 л), получая А-4 (475 г, 67% выход) в виде белого твердого вещества.

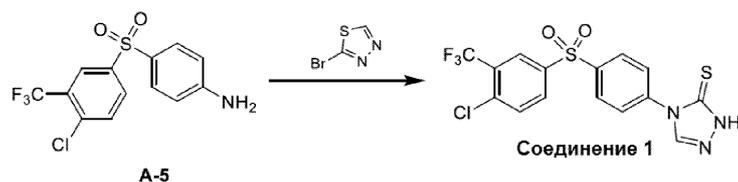
¹H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 8.33-8.42 (м, 6H), 8.03-8.05 (м, 1H).



Стадия 4.

В смесь А-4 (450 г, 1.23 моль) в EtOH (1.25 л) и H₂O (1.25 л) добавляли HCl (15 мл). Смесь нагревали до 70°C. Добавляли Fe (140 г, 2.46 моль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали и EtOH упаривали. Оставшийся водный раствор экстрагировали дихлорметаном (0.5 л×3) и органические слои упаривали, получая твердый сырой продукт. Полученное твердое вещество растворяли в ДХМ (1 л×3) и фильтровали раствор. Растворитель упаривали, получая целевое соединение. Объединенные порции А-5 (200 г, 48% выход) получали в виде землисто-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.20 (с, 1H), 7.98 (д, J=7.2 Гц, 1H), 7.70 (д, J= 8.8 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.68 (д, J=8.4 Гц, 2H), 4.27 (с, 2H).



Стадия 5.

В смесь А-5 (100 г, 298 ммоль) и изопропанола (1.20 л) добавляли 2-бром-1,3,4-тиадиазол (49.2 г, 298 ммоль) и TsOH·H₂O (8.50 г, 44.7 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат упаривали, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3/1~0/1, 0-10% 0.5 M NH₃·H₂O/MeOH в ДХМ), получая желтое твердое вещество, которое суспендировали в MeOH (300 мл), МТБЭ (500 мл) и H₂O (500 мл), затем сушили в вакууме, получая соединение 1 (20 г, 8% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 14.07 (с, 1H), 8.77 (с, 1H), 8.42-8.32 (м, 2H), 8.32-8.25 (м, 2H), 8.03 (дд, J=8.8, 2.3 Гц, 3H).

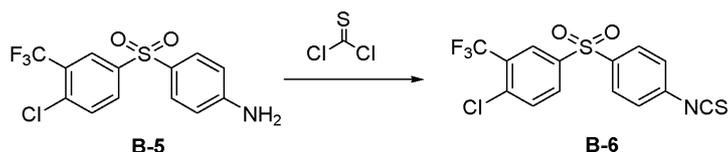
LCMS ES+ (m/z), 420.0 (M+1)⁺, наблюдается характерная для присутствия Cl картина.

(ii) Путь синтеза В.



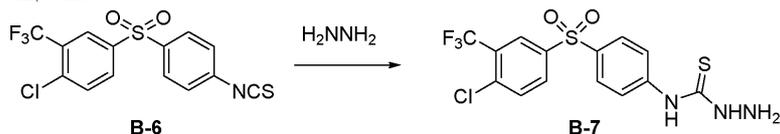
Стадия 1.

В 1-литровой круглодонной колбе, оснащенной механической мешалкой и термометром, добавляли 60 мл концентрированной соляной кислоты, 60 мл воды и 4-хлор-3-(трифторметил)бензоламин (19.5 г, 0.1 моль). Смесь нагревали для ускорения растворения и затем охлаждали до температуры ниже 0°C в ледяной бане. Раствор нитрита натрия (7.6 г, 0.11 моль) в 10 мл воды добавляли по каплям, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C, и полученную смесь перемешивали при 5°C в течение 30 мин. Затем полученную смесь добавляли в смесь этилксантата калия (19.2 г, 0.12 моль) в 30 мл воды в течение 2 ч. После окончания реакции (около 30 мин) отделяли органическую фазу и водный слой дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали 30 мл 10%-ного раствора гид-



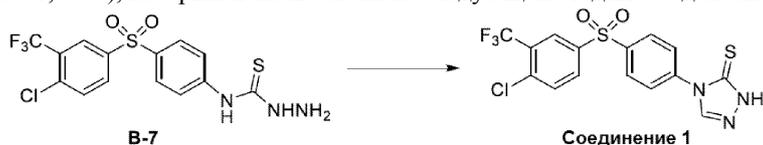
Стадия 6.

Тиофосген (6.6 г, 0.057 моль) добавляли в двухфазный раствор 4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)анилина (19.2 г, 0.057 моль) в дихлорметане и воде, содержащей бикарбонат натрия (13.4 г, 0.13 моль), при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После окончания реакции отделяли органический слой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (от 0 до 50% этилацетат/петролейный эфир), получая 1-хлор-4-(4-изотиоцианатофенилсульфонил)-2-(трифторметил)бензол (11.5 г, 53%) в виде желтого твердого вещества.



Стадия 7.

Гидразин моногидрат (5.2 г, 0.058 моль) по каплям добавляли в раствор 1-хлор-4-(4-изотиоцианатофенилсульфонил)-2-(трифторметил)бензола (11 г, 0.029 моль) в этаноле (60 мл) при 0°C. Через 4 ч реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получая сырой N-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил) гидразинкарботиоамид (8.4 г, 70%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



Стадия 8.

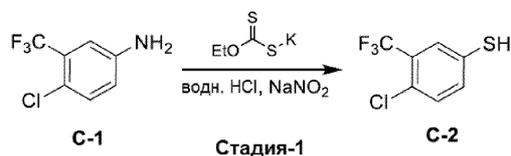
N-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил) гидразинкарботиоамид (8.2 г, 0.02 моль) и триэтоксиметан (50 мл) нагревали при 145°C в течение 3 ч. Добавляли воду (100 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии (0-10% этилацетат/петролейный эфир), получая указанное в заголовке соединение (5.4 г, 64%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 14.07 (с, 1H), 8.77 (с, 1H), 8.41-8.32 (м, 2H), 8.32-8.25 (м, 2H), 8.06-8.00 (м, 3H).

LCMS ES+ (m/z), 420.0 (M+1)⁺, наблюдается характерная для присутствия C1 картина.

На фиг. 1B показан 2D NOESY спектр соединения 1 в ДМСО-d₆ (400 МГц), синтезированного по пути В. На фиг. 1C показана растянутая область 2D NOESY спектра соединения 1 в ДМСО-d₆ (500 МГц), синтезированного по пути В. NOESY спектры показывают nOe взаимодействие между CH триазолтиона и CH фенила, соответствующего R¹ в формуле 1.

(iii) Путь синтеза С.



Стадия 1.

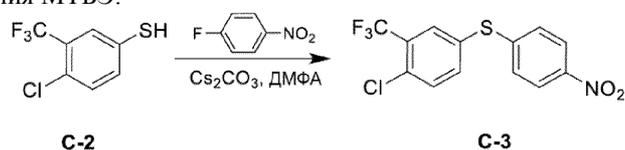
В колбу объемом 250 мл с терморубашкой помещали магнитную мешалку. В колбу загружали концентрированную HCl (25 мл, 0.30 моль, 3.0 экв.) и воду (98.2 мл). 4-Хлор-3-(трифторметил)анилин (20.0 г, 0.10 моль, 1.0 экв.) плавил и добавляли в колбу при 25°C. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали при 50°C в течение 30 мин. После охлаждения смеси до 0-5°C добавляли по каплям раствор NaNO₂ (7.6 г, 0.11 моль, 1.1 экв.) в 12 мл воды в течение 30 мин, поддерживая температуру в диапазоне 0-5°C. После окончания добавления NaNO₂ смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч.

Во вторую реакционную колбу загружали этилксантат калия (20.8 г, 0.13 моль, 1.3 экв.) и затем воду (80 мл). После перемешивания в течение 20 мин, добавляли толуол (80 мл) и затем по каплям добавляли соль диазония из первой реакционной колбы при 19-23°C в течение 3 ч. После окончания добавления смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Водную фазу отделяли от органической фазы и экстрагировали по 20 мл толуола три раза. Органические фазы объединяли и промывали водой (10 мл, 4 раза) и

затем дегазировали пропусканием через раствор азота в течение 30 мин.

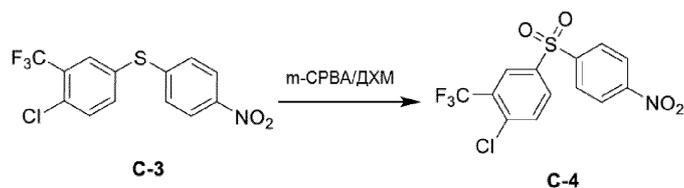
В третью колбу загружали EtOH (63.2 г), воду (10 мл) и КОН (23.0 г, 0.41 моль, 4.1 экв.). Полученный этанольный раствор КОН дегазировали, барботируя азот через смесь в течение 30 мин. Полученный раствор КОН нагревали до 75-82°C в инертной атмосфере азота. Толуольный раствор из второй реакционной колбы добавляли в дегазированный этанольный раствор КОН при 75-82°C в течение 2 ч в инертной атмосфере азота. После добавления смесь перемешивали при 78°C в течение 3.5 ч.

Смесь отгоняли, уменьшая объем в 1.5-2 раза при 45°C. Добавляли еще толуол (60 мл, дегазирован пропусканием азота) в полученную смесь, затем снова отгоняли, уменьшая объем в 1.5-2 раза при 45°C, и добавляли толуол (20 мл, дегазирован пропусканием азота). В реакционную колбу добавляли воду (80 мл, дегазирована пропусканием азота) и водную фазу отделяли от толуола. Водную фазу промывали 3 раза по 20 мл толуола. Водную фазу охлаждали до 10°C и значение pH доводили до pH<1 добавлением концентрированной HCl (32.0 мл) при 10-15°C. Смесь продували азотом в течение 20 мин и нагревали до 20°C. Добавляли МТБЭ (40 мл, дегазирован пропусканием азота) в атмосфере азота. Разделяли органическую и водную фазы. Водную фазу экстрагировали МТБЭ (40 мл, дегазирован пропусканием азота) 3 раза. Органические МТБЭ фазы объединяли и промывали водой (10 мл, дегазирована пропусканием азота) 3 раза. Согласно данным ВЭЖХ выход 4-хлор-3-(трифторметил)бензолтиола составил 64.5%. Затем продукт переносили из МТБЭ в ацетонитрил перегонкой при 60°C при атмосферном давлении. Добавляли ацетонитрил (50 мл) и полученную смесь перегоняли при 80°C при атмосферном давлении. Добавляли дополнительное количество ацетонитрила (40 мл), получая 4-хлор-3-(трифторметил)бензолтиол без остаточного содержания МТБЭ.



Стадия 2.

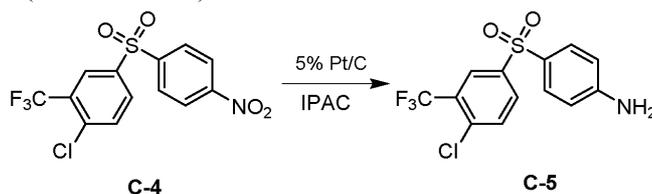
В смесь 60.0 г 4-хлор-3-(трифторметил)бензолтиола (0.285 моль, 1.0 экв.) и MeCN (1116 мл) добавляли Cs₂CO₃ (195.0 г, 0.60 моль, 2.1 экв.) и 1-фтор-4-нитро-бензол (52.3 г, 0.37 моль, 1.3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 11 ч, охлаждали до 25-30°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (120 мл×2). Ацетонитрильный раствор упаривали до 60-120 мл при пониженном давлении, поддерживая температуру ниже 45°C. Добавляли в раствор дихлорметан (1116 мл) и 15%-ный раствор NaCl (1600 мл). Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 30 мин и отделяли органический слой. Органический слой промывали 5%-ным раствором NaCl еще 2 раза. Органический слой упаривали до 480-600 мл при пониженном давлении, поддерживая температуру ниже 45°C. Дихлорметан (560 мл) добавляли в раствор и органический слой упаривали снова до 480-600 мл, получая раствор (4-хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-нитрофенил)сульфана в ДХМ, который напрямую использовали в следующей стадии.



Стадия 3.

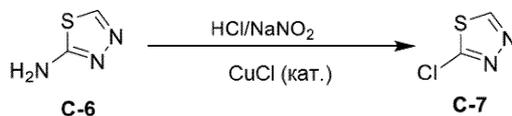
Дополнительное количество ДХМ (340 мл, 20 об.) добавляли в дихлорметановый (8.5 об.) раствор (4-хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-нитрофенил) сульфана (17.0 г, 50.9 ммоль, 1.0 экв.) со стадии 2. Смесь нагревали до 33-37°C и перемешивали 0.5 ч, затем порциями добавляли m-CPBA (31.0 г, 152.8 ммоль, 3.0 экв., 85 вес.%) при 33-37°C. Смесь перемешивали при 33-37°C в течение 4 ч и затем охлаждали до 20-30°C. В полученную смесь добавляли 16%-ный водный раствор Na₂SO₃ (146.2 г, 8.6 X) и 16%-ный водный раствор Na₂CO₃ (146.2 г, 8.6 X), поддерживая температуру ниже 30°C. Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 1 ч. Органический слой отделяли, промывали 10 вес.% раствором NaCl (51.0 г, 3 X) и упаривали до 3-5 об. при пониженном давлении при температуре ниже 45°C. Добавляли IPAc (15 об.) и упаривали раствор до 6-8 об. при пониженном давлении при температуре ниже 45°C. Добавляли IPAc (15 об.) в смесь второй раз, потом снова упаривали раствор до 6-8 об. при пониженном давлении при температуре ниже 45°C. Добавляли IPAc (28 об.) и нагревали полученную смесь при 60°C при перемешивании, получая прозрачный раствор. Раствор охлаждали до 55°C при перемешивании в течение 1-2 ч. Раствор отгоняли до 3-5 об. при пониженном давлении при температуре ниже 55°C. Смесь охлаждали до 45°C в течение 2 ч. Добавляли в смесь МТБЭ (11 об.) и полученную смесь перемешивали при 45°C в течение еще 1-2 ч. Смесь охлаждали до -10°C в течение 11 ч и выдерживали при -10°C еще 4.5 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали дважды смесью IPAc/МТБЭ=1/4 (4 об.). Влаж-

ный осадок на фильтре сушили 1 ч при пониженном давлении при температуре ниже 45°C, получая 1-хлор-4-((4-нитрофенил)сульфонил)-2-(трифторметил)бензол (19.5 г, 99.7% выход) в виде не совсем белого твердого вещества (97.5% чистота).



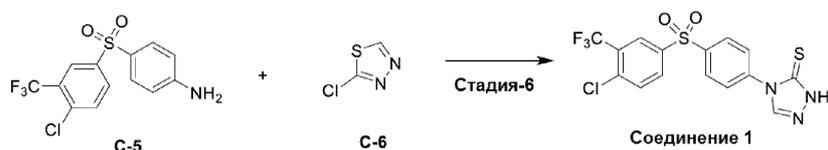
Стадия 4.

1-хлор-4-((4-нитрофенил)сульфонил)-2-(трифторметил)бензол (20.0 г, 54.7 ммоль) и IPAC (200 мл) добавляли в сосуд для проведения реакции под давлением, имеющий объем 1 л. Сосуд продували и дегазировали аргоном, помещали в него 5% Pt/C (800 мг) в атмосфере азота, продували и дегазировали водородом, и полученную смесь перемешивали при 0.5 МПа (72.5 фунт/кв.дюйм) давлении H₂ при 65°C в течение 18 ч. За это время давление водорода падало до 0 МПа, поэтому в сосуд закачивали H₂ до давления 0.5 МПа и выдерживали при 65°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали, фильтровали через целит, промывали IPAC (50 мл×2) и отгоняли растворитель, получая светло-желтое твердое вещество (18.0 г, 98.5% выход неочищенного продукта).



Стадия 5.

В колбу, содержащую 1,3,4-тиадиазол-2-амин (5.0 г, 49.4 ммоль), при 30°C добавляли 30 мл HCl (30 г, 36.5% водн, 300 ммоль), затем 25 мл H₂O. Раствор охлаждали до 0°C, получая суспензию. Добавляли CuCl (0.5 г, 4.9 ммоль) при 0°C. Медленно добавляли раствор NaNO₂ (3.4 г, 49.4 ммоль) в H₂O (50 мл) при 0°C в течение 30 мин и реакционную смесь перемешивали в течение 2.5 ч при 0-5°C. Добавляли IPAC (100 мл) и гасили реакцию 10%-ным раствором NaHSO₃ (60 мл). Медленно добавляли NaHCO₃ (25 г, твердый) до pH 6-7 и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали IPAC (100 мл×2). Органические слои объединяли и промывали 10%-ным раствором ЭДТА (50 мл×4) и H₂O (100 мл). Объединенные ЭДТА водные слои и H₂O-слои экстрагировали IPAC (100 мл). Объединенные органические IPAC-экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, упаривали в вакууме, снова растворяли в IPAC (100 мл) и упаривали в вакууме (2×), получая сырой продукт (4.0 г) в виде светло-желтого масла. Полученное масло хранили при 5°C до 12 ч.



Стадия 6.

4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)анилин (7.0 г, 20.9 ммоль) и ИПС (93 мл) добавляли в реакционный сосуд при 30°C, получая суспензию. Добавляли p-TSA.H₂O (595 мг) и нагревали реакционную смесь до 80-85°C. Добавляли 2-хлор-1,3,4-тиадиазол (4.6 г, 38.2 ммоль) в ИПС (20 мл) при 80-85°C в течение 5 ч и полученную смесь перемешивали 1 ч после окончания добавления. Смесь охлаждали до 30°C и оставляли на 15 ч. Реакционную смесь упаривали досуха. Добавляли МТБЭ (50 мл), полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 30°C и фильтровали. МТБЭ слой содержал 1.0 г (3%, 32 г×3%=1.0 г) 4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил) фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тиона. Осадок на фильтре перемещали в 100 мл 2-МеТГФ и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ до значения pH 7-8. Выход в 2-МеТГФ слое включал 4.1 г (102 г×4%=4.1 г) 4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тиона. Общий вес составлял=5.1 г, 58% выход.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 14.09 (с, 1H), 8.78 (с, 1H), 8.38-8.35 (м, 2H), 8.30-8.28 (м, 2H), 8.03 (м, 3H).

LCMS ES+ (m/z), 420.0 (M+1)⁺, наблюдается характерная для присутствия Cl картина.

¹H ЯМР спектр соединения 1 изображен на фиг. 1А.

На фиг. 1D показан 2D NOESY спектр соединения 1 в ДМСО-d₆ (400 МГц), синтезированного по Пути С. NOESY спектры показывают nOe взаимодействие между СН триазолтиона и СН фенила, соответствующего R¹ в формуле 1. На фиг. 1Е показан НМВС спектр соединения 1 в ДМСО-d₆ (400 МГц), демонстрирующий корреляцию между СН триазолтиона и ароматическим углеродом, соединенным с триазолтионом.

(iv) Путь синтеза D.



Стадия 1.

Очищенную воду (178 кг) помещали в реакционный сосуд, затем добавляли концентрированную HCl (216 кг) и 4-хлор-3-(трифторметил)анилин (60.55 кг, 1.0 экв.). Смесь нагревали до 45-55°C, перемешивали 5 ч и затем охлаждали до -5~5°C. Прикапывали раствор NaNO₂ (25.65 кг) в 38 кг воды в течение 1-2 ч при -5~5°C. После добавления смесь перемешивали при 0-5°C в течение 2 ч. Добавляли раствор (528.2 кг) и водный раствор калия О-этил карбодитиоата (63.5 кг калия О-этил карбодитиоата и 242 кг очищенной воды) при 15-25°C одновременно в течение 2-6 ч в реактор, содержащий толуол (211.6 кг, 4 об.) и 0.5 объема очищенной воды. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 5-12 ч. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали толуолом (112 кг). Органические слои объединяли и промывали очищенной водой 3 раза.

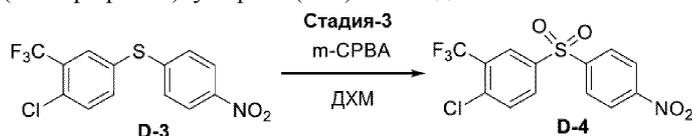
Этанол (208 кг) и воду (32 кг) загружали во второй реакционный сосуд, затем добавляли KOH (71 кг). Смесь нагревали до 75-82°C в атмосфере азота. Толуольный раствор от экстрагирования добавляли при 75-82°C в атмосфере азота в течение 5 ч. Смесь перемешивали при 78°C в течение 5 ч. Затем смесь перегоняли до 2-4 об. При внутренней температуре не выше 45°C и снова перегоняли с толуолом (169 кг) для удаления EtOH. Очищенную воду (250 кг) загружали в сосуд при перемешивании; толуольную фазу отделяли и водный слой промывали 2 объемами толуола, получая богатый продуктом водный слой.

Водный слой охлаждали до 0-10°C и барботировали через него азота 2 ч, а за это время добавляли по каплям продутый азотом 6 н. HCl (2.0-5.0X) при 0-10°C до тех пор, пока pH не был от 1 до 2. Смесь перемешивали 1 ч при 0-10°C. Результирующую смесь перемешивали 1 ч при 0-10°C и затем экстрагировали с помощью МТБЭ (250 кг), который также был продут азотом в течение 2 ч. Органический слой отделяли и промывали очищенной водой два раза (2×268 кг), и полученный органический слой хранили для дальнейшей работы с ним. Получали 36.6 кг 4-хлор-3-(трифторметил) бензолтиола (D-2) в виде раствора в МТБЭ. Продукт представлял собой смесь мономера и димера с выходом 55.5%.



Стадия 2.

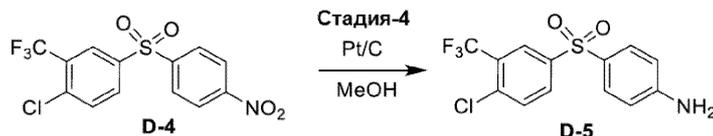
Смесь D-2 и димера (34.1 кг, 158.8 кг×21.5 вес.%, 1.0 экв.) в МТБЭ (3 об.) загружали в реакционный сосуд. Добавляли ацетонитрил (482 кг, 18.6 об.), затем Cs₂CO₃ (157 кг, 3.0 экв.) и 1-фтор-4-нитро-бензол (29.6 кг, 1.3 экв.). Смесь нагревали до 60-65°C и перемешивали при этой температуре 57 ч. Смесь охлаждали до 20-30°C. Добавляли целит (37 кг) и после перемешивания в течение 1-3 ч смесь фильтровали и промывали ацетонитрилом (163 кг). Полученный ацетонитрильный раствор упаривали до 6-7 объемов при температуре ниже 45°C в вакууме. Затем смесь перемешивали при 40-45°C в течение 0.5-1 ч до получения прозрачного раствора. Смесь охлаждали до 25-30°C в течение 1-2 ч и затем перемешивали еще 0.5-1 ч. Добавляли затравочные кристаллы D-3 (96 г) и полученную смесь перемешивали 1-2 ч. Прикапывали воду (136 кг) в течение 7 ч и полученную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 10-20 ч. Смесь центрифугировали и полученный осадок промывали два раза смесью ACN/H₂O (104 кг, 6:4 по объему). Влажный осадок сушили при 50-60°C в течение 24 ч, получая 40.4 кг (4-хлор-3-(трифторметил)фенил)(4-нитрофенил)сульфана (D-3) с выходом 74.4%.



Стадия 3.

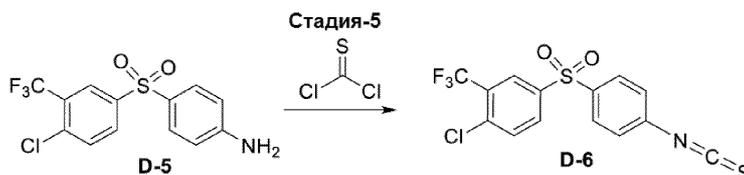
ДХМ (1480 кг) загружали в реакционный сосуд, затем добавляли 40.4 кг D-3. Смесь нагревали до 33-37°C. Порциями добавляли MCPBA (3×20.6 кг) при 33-37°C и перемешивали 20-30 мин между добавлениями. После окончания добавления реакционную смесь перемешивали в течение 3-5 ч при 33-37°C. После охлаждения до 20-30°C добавляли 16%-ный водный раствор Na₂SO₃ (344 кг) и 16%-ный водный

раствор Na_2CO_3 (342 кг). Смесь перемешивали 1-2 ч и затем экстрагировали дихлорметаном (342 кг). Органический слой отделяли и промывали 7%-ным водным раствором Na_2SO_4 (134 кг) 2 раза. Органический слой упаривали до 3-4 об. при пониженном давлении при температуре ниже 35°C , смывая вещества со стенок реакционной колбы дихлорметаном (114 кг). Добавляли МТБЭ (322 кг) и полученную смесь перемешивали при $40-50^\circ\text{C}$ в течение 1-2 ч, охлаждали до $5-10^\circ\text{C}$ и перемешивали при $5-10^\circ\text{C}$ в течение 4-6 ч. Осадок фильтровали, промывали смесью растворителей (ДХМ:МТБЭ=1:3, 118 кг) и суспендировали в МТБЭ (156 кг) и ДХМ (66 кг). После перемешивания при $5-10^\circ\text{C}$ в течение 1-2 ч осадок отфильтровывали и промывали растворителем (ДХМ:МТБЭ=1:3, 38 кг). Осадок на фильтре сушили в вакууме при $40-45^\circ\text{C}$ в течение 8-12 ч, получая 39.87 кг (91.4% выход) 1-хлор-4-((4-нитрофенил)сульфонил)-2-(трифторметил) бензола (D-4).



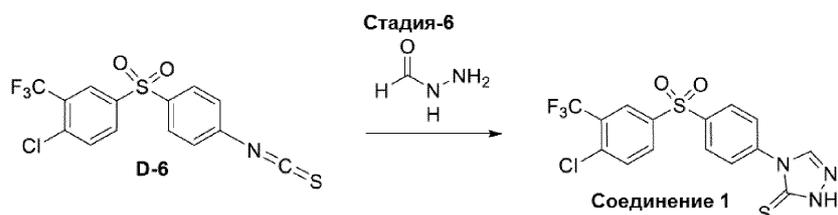
Стадия 4.

Pt/V/C (2.9 кг) добавляли в реакционный сосуд, содержащий D-4 (38.4 кг) в ТГФ (198 кг) и MeOH (126 кг). Реакционный сосуд откачивали и заполняли азотом 3 раза, затем откачивали и заполняли водородом 3 раза. Температуру доводили до 60°C и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (0.3-0.4 МПа) 17 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали тетрагидрофураном (97 кг). Фильтрат упаривали до 2-3 объемов. Растворитель заменяли добавлением метанола (120 кг) и упариванием до 2-3 объемов (повторяли 3 раза). Добавляли в реакционный сосуд метанол (64 кг) и доводили температуру до 60°C при перемешивании в течение 0.5-1 ч. Понижали температуру до 55°C и добавляли затравочные кристаллы D-5 (0.04 кг). Смесь перемешивали при $50-60^\circ\text{C}$ в течение 5 ч и затем понижали до 20°C в течение 6 ч. Добавляли воду (100 кг) в течение 5 ч и затем суспензию перемешивали 7 ч. Осадок фильтровали и промывали раствором MeOH:H₂O (3:1, 98 кг). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 45°C в течение 16 ч, получая 4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)анилин, D-5, (31.9 кг) с выходом 90.6%.



Стадия 5.

В реакционный сосуд, содержащий раствор NaHCO_3 (23.4 кг) и воду (293 кг), добавляли D-5 (28.5 кг) и затем 361 кг ДХМ. После перемешивания при $15-25^\circ\text{C}$ в течение 0.5 ч сосуд охлаждали до $-5-5^\circ\text{C}$. Дважды повторяли последовательное добавление тиофосгена (12.3 кг, 6 кг) по каплям при перемешивании при $-5-5^\circ\text{C}$ в течение 4 ч и последующее добавление NaHCO_3 (3.7 кг, 2.9). Добавляли финальную порцию тиофосгена (6.0 кг), и реакционную смесь перемешивали при $-5-5^\circ\text{C}$ в течение 2-10 ч, нагревали до $15-25^\circ\text{C}$ и перемешивали еще 1-2 ч. Органический слой отделяли и промывали водой (112 кг). Органический слой упаривали до 2-3 объемов в вакууме при температуре ниже 25°C . Добавление ДХМ (185 кг) и упаривание (до 2-3 объемов в вакууме при температуре ниже 25°C) повторяли 3 раза с финальной концентрацией ДХМ 4-5 объемов. Проводили замену растворителя путем добавления порциями дихлорметанового раствора D-6 во второй реакционный сосуд, в который помещали 180 кг метилциклогексана, при перемешивании при $20-25^\circ\text{C}$ в течение 2-4 ч и упаривания до 7.5-8.5 объемов в вакууме при температуре ниже 25°C между добавлениями. Добавляли в реакционный сосуд метилциклогексан (2×100 кг) и полученную смесь упаривали до 4.0-4.5 объемов в вакууме при температуре ниже 35°C , повторяли эту процедуру дважды. Добавляли еще метилциклогексан (135 кг) и полученную смесь перемешивали при $55-65^\circ\text{C}$ в течение 3-4 ч, медленно охлаждали (10-12 ч) до $0-5^\circ\text{C}$ и перемешивали 6-10 ч. Суспензию фильтровали, промывали 68 кг метилциклогексана и сушили при $40-50^\circ\text{C}$ в течение 24 ч, получая 1-хлор-4-((4-изотиоцианатофенил)сульфонил)-2-(трифторметил)бензола (D-6) с выходом 93.2%.



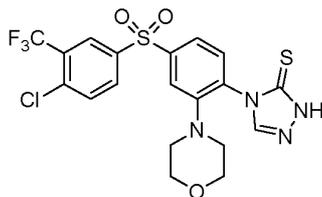
Стадия 6.

В реакционный сосуд с D-6 (30.95 кг) и DABCO (11.4 кг) добавляли ТГФ (268 кг) в атмосфере азота. Реакционный сосуд охлаждали до 10~20°C и перемешивали 30-60 мин, после чего добавляли формогидразид (5.6 кг) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 10~20°C в течение 1.5 ч, нагревали до 35~45°C, затем перемешивали 17 ч, нагревали до 45~55°C и перемешивали 9 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20~40°C и переносили во второй реакционный сосуд через мелкий фильтр. Смесь упаривали до ~2 объемов, поддерживая температуру ниже 40°C. Добавляли воду (251 кг) в атмосфере азота, затем 6 н. раствор HCl (30.9 кг) до значения pH 4. Реакционную смесь нагревали до 40~50°C, перемешивали 3 ч, затем охлаждали до 15~25°C и перемешивали 4 ч. Смесь центрифугировали, осадок промывали смесью вода:ТГФ (3:1, 72 кг) и водой (94 кг). Полученный твердый продукт сушили при 40~50°C в течение 27 ч, получая соединение 1 с выходом 93.7% и чистотой 97%.

4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион дополнительно очищали фильтрованием и перекристаллизацией. 17.4 кг 4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тиона растворяли в ацетоне (158 кг) и перемешивали при 20-30°C до получения прозрачного раствора. Раствор фильтровали через мелкий фильтр и упаривали 7-9 объемов в вакууме, поддерживая температуру ниже 40°C. Смесь охлаждали до 30°C, добавляли затравочные кристаллы (21 г), перемешивали 7 ч, затем упаривали до 3-5 объемов в вакууме, поддерживая температуру ниже 40°C.

Проводили двукратную замену растворителя на этанол путем последовательного добавления этанола (56 кг, 52 кг), перемешивания и упаривания до 3-5 объемов в вакууме при температуре ниже 40°C. Полученное соединение перекристаллизовывали из этанола (88 кг) путем нагревания до 75~82°C, перемешивания полученной смеси в течение 10 ч, охлаждения до 15-25°C в течение 5 ч и перемешивания полученной смеси при 15-25°C в течение 8 ч. Смесь фильтровали, промывали 160 граммами этанола и сушили при 40-50°C в течение 10-16 ч, получая 16.64 кг соединения 1 с чистотой 99%.

Пример 2. 4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-морфолинофенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (соединение 2).



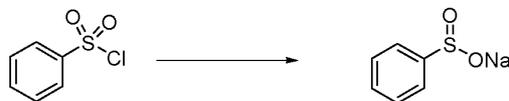
Синтез 4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-морфолинофенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тиона проводили аналогично описанному в пути синтеза В в примере 1 из 4-(5-фтор-2-нитрофенил)морфолина.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 14.00 (1H, с), 8.41 (2H, м), 8.67 (1H, с), 8.04 (1H, д, J=6 Гц), 7.90 (1H, дд, J=3, 6 Гц), 7.83 (1H, д, J=3 Гц), 7.71 (1H, д, J=6 Гц), 3.55 (4H, м), 2.82 (4H, м).

LCMS ES+ (m/z), 505.0 (M+1)⁺, наблюдается характерная для присутствия Cl картина.

Пример 3. 4-(4-(фенилсульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (соединение 3).

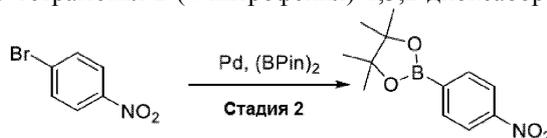
Стадия 1. Синтез бензолсульфината натрия.



Фенилсульфонилхлорид (3.5 г, 19.9 ммоль, 1 экв.) добавляли в раствор сульфита натрия (5 г, 39.8 ммоль, 2 экв.) и бикарбоната натрия (3.3 г, 39.8 ммоль, 2 экв.) в воде (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Воду удаляли в вакууме, остаток суспендировали в метаноле и фильтровали. Остаток промывали метанолом еще 3 раза и фильтровали. Метанольные фильтраты объединяли и упаривали. Полученное твердое вещество суспендировали в метаноле и фильтровали. Фильтрат упаривали, получая сырой бензолсульфинат натрия, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Отриц. LC-MS: 141.14 (M-H)⁻, C₆H₅NaO₂S.

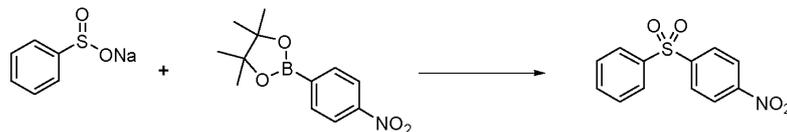
Стадия 2. Синтез 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-нитрофенил)-1,3,2-диоксаборолана.



Смесь 1-бром-4-нитробензола (2.02 г, 0.01 моль, 1 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (2.54 г, 0.01 моль, 1 экв.), ацетата калия (2.88 г, 0.03 моль, 1 экв.) и PdCl₂(dppf) (0.82 г,

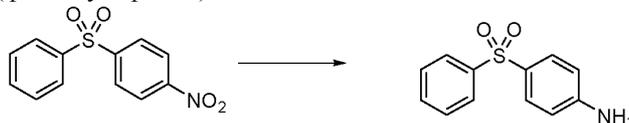
1.0 ммоль, 0.1 экв.) в диоксане (35 мл) кипятили в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20:1 до 5:1), получая продукт (1.83 г, 73% выход).

Стадия 3. Синтез 1-нитро-4-(фенилсульфонил)бензола.



Карбонат калия (2.01 г, 14.6 ммоль, 2 экв.), 4Å молекулярные сита и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.49 г, 8.0 ммоль, 1.1 экв.) добавляли последовательно в раствор 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-нитрофенил)-1,3,2-диоксаборолана (1.82 г, 7.3 ммоль, 1 экв.) и сырого бензолсульфината натрия (2.39 г, 14.6 ммоль, 2 экв.) в ДМСО (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 45°C в атмосфере кислорода (шарик). Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая 1-нитро-4-(фенилсульфонил)бензол, 0.71 г, 37% выход.

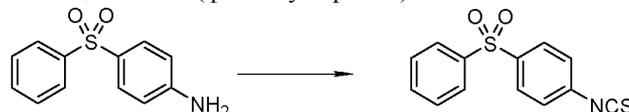
Стадия 4. Синтез 4-(фенилсульфонил)анилина.



1-нитро-4-(фенилсульфонил)бензол (0.7 г, 2.66 ммоль, 1 экв.) растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и добавляли Fe (1.49 г, 26.6 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органический экстракт упаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая 4-(фенилсульфонил)анилин (0.52 г, 2.23 ммоль, 84% выход).

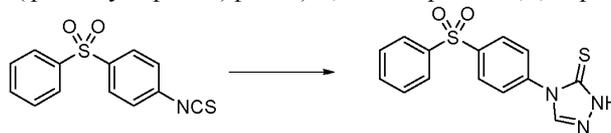
Полож. LC-MS: 233.92 (M+H)⁺, C₁₂H₁₁NO₂S.

Стадия 5. Синтез 1-изотиоцианато-4-(фенилсульфонил)бензола.



Тиофосген (308 мг, 2.68 ммоль, 1.2 экв.) добавляли в смесь 4-(фенилсульфонил)анилина (520 мг, 2.23 ммоль, 1 экв.) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (10 мл) в хлороформе (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь экстрагировали дихлорметаном два раза. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая 1-изотиоцианато-4-(фенилсульфонил)бензол, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6. Синтез 4-(4-(фенилсульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тиона.



Раствор сырого 1-изотиоцианато-4-(фенилсульфонил)бензола (275 мг, 1.0 ммоль, 1 экв.) и формогидразида (60 мг, 1.0 ммоль, 1 экв.) в этаноле (5 мл) кипятили 30 мин.

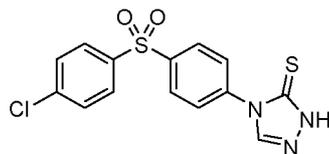
Растворитель удаляли и остаток растворяли в 2%-ном растворе NaOH (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C еще 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH 3-4 добавлением HCl. Выпавший осадок экстрагировали дихлорметаном два раза. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из этанола, получая 4-(4-(фенилсульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (48 мг, 0.15 ммоль, 15% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

Отриц. LC-MS: 316.1 (M-H)⁻, C₁₄H₁₁N₃O₂S₂.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 14.07 (ушир, 1H), 8.77 (с, 1H), 8.16 (д, J=8.4 Гц, 2H), 7.96-8.15 (м, 4H), 7.64-7.75 (м, 3H).

Пример 4. 4-(4-((4-хлорфенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (соеди-

нение 4).

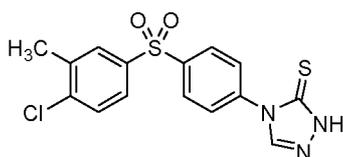


4-(4-((4-хлорфенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион был синтезирован по методике, аналогичной описанной для 4-(4-(фенилсульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тиона. Выход на стадии 6: 22%, не совсем белое твердое вещество.

Отриц. LC-MS: 350.0 (М-Н)⁺, C₁₄H₁₀ClN₃O₂S₂.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 14.08 (ушир, 1Н), 8.77 (с, 1Н), 8.18 (д, J=8.4 Гц, 2Н), 7.98-8.06 (м, 4Н), 8.79 (д, J=8.4 Гц, 2Н).

Пример 5. 4-(4-((4-хлор-3-метилфенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (соединение 5).

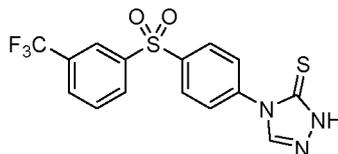


4-(4-((4-хлор-3-метилфенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион был синтезирован по методике, аналогичной описанной для 4-(4-(фенилсульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тиона. Выход на стадии 6: 12%, светло-желтое твердое вещество.

LC-MS: 364.0 (М-Н)⁺, C₁₅H₁₂ClN₃O₂S₂.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 14.09 (ушир, 1Н), 8.77 (с, 1Н), 8.17 (д, J=8.4 Гц, 2Н), 8.07 (с, 1Н), 7.99 (д, J=8.4 Гц, 2Н), 7.86 (д, J=7.6 Гц, 1Н), 7.71 (д, J=8.4 Гц, 1Н), 2.42 (с, 3Н).

Пример 6. 4-(4-((3-(Трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (соединение 11).

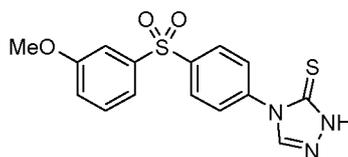


4-(4-((3-(Трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион был синтезирован по методике, аналогичной описанной для 4-(4-(фенилсульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тиона. Выход на стадии 6: 13%, не совсем белое твердое вещество.

Отриц. LC-MS: 384.1 (М-Н)⁺; C₁₅H₁₀F₃N₃O₂S₂.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 14.08 (ушир, 1Н), 8.78 (с, 1Н), 8.37 (м, 2Н), 8.28 (д, J=8.4 Гц, 2Н), 8.14 (д, J=7.6 Гц, 1Н), 8.02 (д, J=8.4 Гц, 2Н), 7.93 (м, 1Н).

Пример 7. 4-(4-((3-метоксифенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (соединение 12).

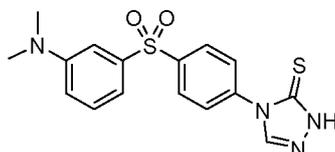


4-(4-((3-Метоксифенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион был синтезирован по методике, аналогичной описанной для 4-(4-(фенилсульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тиона. Выход на стадии 6: 57%, не совсем белое твердое вещество.

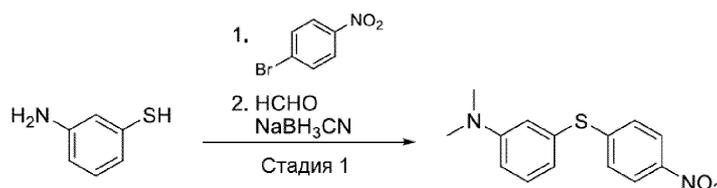
LC-MS: 346.0 (М-Н)⁺, C₁₅H₁₃N₃O₃S₂.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 14.09 (ушир, 1Н), 8.78 (с, 1Н), 8.19 (д, J=8.4 Гц, 2Н), 7.98 (д, J=8.4 Гц, 2Н), 7.56 (м, 2Н), 7.52 (с, 1Н), 7.28 (м, 1Н), 3.85 (с, 3Н).

Пример 8. 4-(4-(3-(диметиламино)фенилсульфонил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-тион (соединение 15).



Стадия 1. N,N-диметил-3-(4-нитрофенилтио)анилин.



3-Аминобензолтиол (2 г, 16.0 ммоль, 1 экв.) добавляли в смесь 4-бромнитробензола (3.5 г, 16.0 ммоль, 1 экв.) и карбоната калия (4.4 г, 32.0 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом три раза. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 50:1 до 10:1), получая 3-(4-нитрофенилтио)анилин (2.74 г, 70% выход).

Полож. LC-MS: 246.7 (M+H)⁺, C₁₂H₁₀N₂O₂S.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8.12 (д, J=8.4 Гц, 2H), 7.31 (д, J=8.4 Гц, 2H), 7.16 (м, 1H), 6.75 (с, 1H), 6.68 (м, 2H), 5.45 (ушир, 2H). 3-(4-нитрофенилтио)анилин (1 г, 4.1 ммоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитриле (20 мл).

Добавляли уксусную кислоту (1 мл) и водный раствор формальдегида (2.5 мл, 32.0 ммоль, 8 экв.). Раствор перемешивали в течение 10 мин и добавляли NaBH₃CN (1.42 г, 20.0 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали еще 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 200:1 до 100:1), получая N,N-диметил-3-(4-нитрофенилтио)анилин (340 мг, 31% выход).

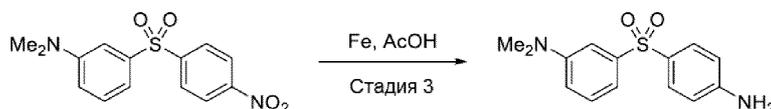
Полож. LC-MS: 274.7 (M+H)⁺, C₁₄H₁₄N₂O₂S.

Стадия 2. N,N-диметил-3-(4-нитрофенилсульфонил)анилин.



Смесь N,N-диметил-3-(4-нитрофенилтио)анилина (340 мг, 1.24 ммоль, 1 экв.) и mCPBA (917 мг, 3.72 ммоль, 3 экв.) в дихлорметане (15 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.3 г, 4.96 ммоль, 4 экв.) и реакционную смесь перемешивали еще 30 мин. Смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая сырой N,N-диметил-3-(4-нитрофенилсульфонил)анилин (400 мг, количественный выход), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

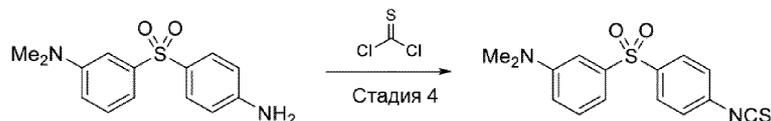
Стадия 3. 3-(4-аминофенилсульфонил)-N,N-диметиланилин.



N,N-диметил-3-(4-нитрофенилсульфонил)анилин (400 мг, 1.3 ммоль, 1 экв.) растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и добавляли Fe (728 мг, 13.0 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органический экстракт упаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 6:1 до 3:1), получая 3-(4-аминофенилсульфонил)-N,N-диметиланилин (240 мг, 67% выход).

Полож. LC-MS: 276.9 (M+H)⁺, C₁₄H₁₆N₂O₂S.

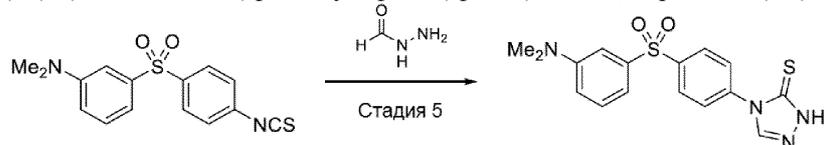
Стадия 4. 3-(4-изотиоцианатофенилсульфонил)-N,N-диметиланилин.



Тиофосген (105 мг, 0.91 ммоль, 1.1 экв.) добавляли в смесь 3-(4-аминофенилсульфонил)-N,N-диметиланилина (230 мг, 0.83 ммоль, 1 экв.) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (10 мл) в хлороформе (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь экстрагировали дихлорметаном два раза. Органические экстракты объе-

диняли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая сырой 3-(4-изотиоцианатофенилсульфонил)-N,N-диметиланилин (280 мг, количественный выход), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5. 4-(4-(3-(диметиламино)фенилсульфонил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тион.

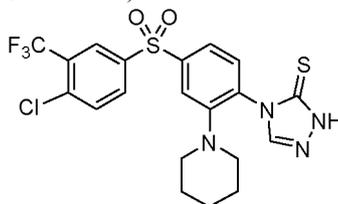


Раствор сырого 3-(4-изотиоцианатофенилсульфонил)-N,N-диметиланилина (280 мг, 0.9 ммоль, 1 экв.) и формогидразида (54 мг, 0.9 ммоль, 1 экв.) в этаноле (10 мл) кипятили 30 мин. Растворитель удаляли, и остаток растворяли в 2%-ном растворе NaOH (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C еще 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH 3-4 добавлением HCl. Выпавший осадок экстрагировали дихлорметаном два раза. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из этанола, получая 4-(4-(3-(диметиламино)фенилсульфонил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тион (30 мг, 9% выход).

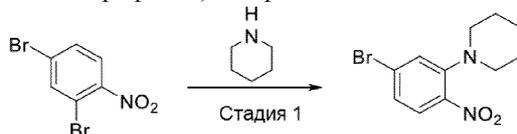
Отриц. LC-MS: 360.70 (M+H)⁺, C₁₆H₁₆N₄O₂S₂.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 14.08 (ушир, 1H), 8.77 (с, 1H), 8.16 (д, J=12 Гц, 2H), 7.95 (д, J=12 Гц, 2H), 7.40 (м, 1H), 7.19 (м, 2H), 6.99 (м, 1H), 2.97 (с, 6H).

Пример 9. 4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(пиперидин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (соединение 19).



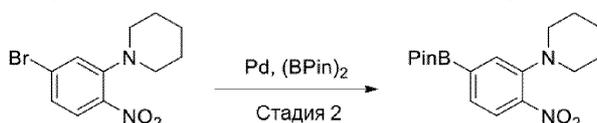
Стадия 1. Синтез 1-(5-бром-2-нитрофенил)пиперидина.



Смесь 2,4-дибром-1-нитробензола (2.81 г, 10.0 ммоль), пиперидина (0.94 г, 11.0 ммоль) и карбоната калия (2.76 г, 20.0 ммоль) в ДМФА (20 мл) нагревали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 300:1 до 200:1), получая 1-(5-бром-2-нитрофенил)пиперидин (2.2 г, 77% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7.66 (д, J=8.8 Гц, 1H), 7.23 (с, 1H), 7.05 (д, J=8.4 Гц, 1H), 3.03 (м, 4H), 1.71 (м, 4H), 1.62 (м, 2H).

Стадия 2. Синтез 1-(2-нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидина.

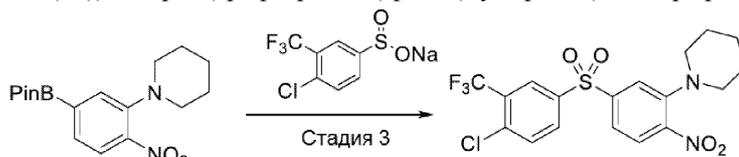


Смесь 1-(5-бром-2-нитрофенил)пиперидина (2.2 г, 7.8 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1.97 г, 7.8 ммоль), ацетата калия (2.23 г, 23.3 ммоль) и PdCl₂(dppf) (0.63 г, 0.8 ммоль) в диоксане (100 мл) кипятили в течение ночи.

Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 100:1 до 20:1), получая 1-(2-нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин (1.1 г, 43% выход).

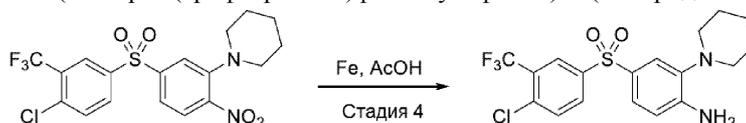
Полож. LC-MS: 333.22 (M+H)⁺, C₁₇H₂₅BN₂O₄.

Стадия 3. Синтез 1-(5-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-нитрофенил)пиперидина.



Карбонат калия (828 мг, 6.0 ммоль), 4Å молекулярные сита (2 г) и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (610 мг, 3.3 ммоль) добавляли последовательно в раствор соединения 2 (1 г, 3.0 ммоль) и натрия 4-хлор-3-(трифторметил)бензолсульфината (1.46 г, 6.0 ммоль) в ДМСО (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере кислорода (шарик). Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 200:1 до 80:1), получая 1-(5-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-нитрофенил)пиперидин (110 мг, 8% выход).

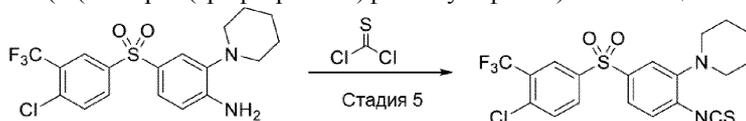
Стадия 4. Синтез 4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенилсульфонил)-2-(пиперидин-1-ил)анилина.



1-(5-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-нитрофенил)пиперидин (110 мг, 0.24 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и добавляли Fe (137 мг, 2.4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (30 мл), фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат и промывной раствор промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический экстракт упаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 100:1 до 50:1), получая 4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенилсульфонил)-2-(пиперидин-1-ил)анилин (100 мг, количественный выход).

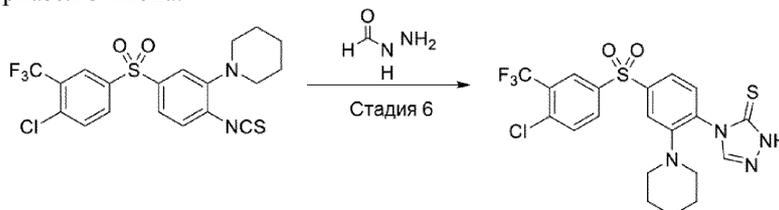
LC-MS: 418.76 ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$.

Стадия 5. Синтез 1-(5-(4-хлор-3-(трифторметил)фенилсульфонил)-2-изотиоцианатофенил)пиперидина.



Тиофосген (30 мг, 0.26 ммоль) добавляли в смесь 4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенилсульфонил)-2-(пиперидин-1-ил)анилина (100 мг, 0.24 ммоль) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (10 мл) в хлороформе (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл×2). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая сырой 1-(5-(4-хлор-3-(трифторметил)фенилсульфонил)-2-изотиоцианатофенил)пиперидин (80 мг, 67% выход), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6. Синтез 4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(пиперидин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тиона.

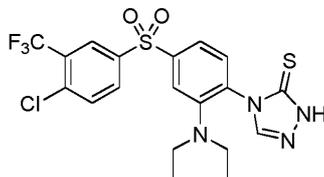


Раствор 1-(5-(4-хлор-3-(трифторметил)фенилсульфонил)-2-изотиоцианатофенил)пиперидина (80 мг, 0.17 ммоль) и формогидразида (10 мг, 0.17 ммоль) в этаноле (10 мл) кипятили 30 мин. Растворитель удаляли, и остаток растворяли в 2%-ном растворе NaOH. Реакционную смесь нагревали при 100°C еще 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH 3-4 добавлением HCl. Выпавший осадок экстрагировали дихлорметаном два раза. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из этанола, получая целевой 4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(пиперидин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (27 мг, 31% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

Полож. LC-MS: 502.88 (M+H)⁺, C₂₀H₁₈ClF₃N₄O₂S₂.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 14.01 (ушир, 1H), 8.64 (с, 1H), 8.42 (м, 2H), 8.04 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.84 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.77 (с, 1H), 7.67 (д, J=8.4 Гц, 1H), 2.77 (м, 4H), 1.44 (м, 6H).

Пример 10. 4-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенилсульфонил)-2-(диэтиламино)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тион (соединение 21).



4-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенилсульфонил)-2-(диэтиламино)фенил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тион был синтезирован по методике, аналогичной описанной для 4-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенилсульфонил)-2-(пиперидин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона. Выход на стадии 6: 12%, не совсем белое твердое вещество.

LC-MS: 489.0 (M-H)⁻, C₁₉H₁₈ClF₃N₄O₂S₂.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 14.01 (ушир, 1H), 8.47 (с, 1H), 8.39 (м, 2H), 8.05 (м, 1H), 7.77 (м, 2H), 7.62 (м, 1H), 2.93 (м, 4H), 0.84 (т, J=6.75 Гц, 6H).

В некоторых случаях описанные выше способы дополнительно включают стадию формирования соли соединения по настоящему изобретению. Варианты осуществления касаются других описанных в настоящем тексте способов и продукта, полученного любым из описанных в настоящем тексте способов.

В некоторых случаях описанные выше способы дополнительно включают стадию формирования соли, включая фармацевтически приемлемую соль, соединения по настоящему изобретению. Солевые формы можно получить с использованием стандартных методик получения солей, известных в данной области. Варианты осуществления касаются других описанных в настоящем тексте способов и продукта, полученного любым из описанных в настоящем тексте способов.

Пример 11. Препараты, полученные методом сухого распыления.

Препараты соединения 1 получали с применением методов сухого распыления. Четыре раствора для распыления, содержащих разные полимеры в соотношении полимер:соединение=3:1, готовили и распыляли в лабораторной распылительной сушилке Buchi B-290. Параметры распыления и полученные результаты обобщены в табл. 1.

Таблица 1

№ SSD	Полимер : Соединение	% твердого остатка	Примерная скорость потока (г/мин)	Средняя температура на выходе (°C)	Общее время распыления (мин)	Выход
1	3:1 PVP-VA 64: Соед. 1	15%	8	40	11	90.2%
2	3:1 Коллидон 30: Соед. 1	15%	8	41	11	87.7%
3	3:1 НРМС Е5: Соед. 1	10%	8-10	40	14	76.5%
4	3:1 НРМС-AS: Соед. 1	10%	8	39	18	77.4%

Раствор 80:20 ДХМ:метанол использовали как растворитель для распыления во всех растворах. Растворы для распыления, содержащие PVP-VA 64 и Коллидон 30, имели содержание твердого остатка 15% вес/вес, что включает содержание и полимера, и соединения. Растворы для распыления, содержащие НРМС Е5 и НРМС-AS, имели содержание твердого остатка 10% вес/вес. Для каждого цикла распыления использовалось общее количество соединения 1, равное 3.1 г.

Все дисперсии, полученные методом сухого распыления (SDD), сушили в течение ночи при 40°C в вакууме 25 mmHg с продувкой азотом в течение 15-20 мин перед изъятием из печи на хранение в атмосфере азота в первичном контейнере и осушали во втором контейнере.

Соединения и SDD визуализировали с применением микроскопии в поляризованном свете (PLM) и анализировали методом рентгеноструктурного анализа порошка (PXRD), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА).

PXRD проводили с применением дифрактометра для рентгеноструктурного анализа порошков Rigaku (MiniFlex 600 FAE-R PDXL-Version 2-0 Cu Kα radiation S/N BD63000375). На фиг. 2А показана PXRD (рентгеноструктурный анализ порошка) диаграмма соединения 1. PXRD диаграмма соединения 1 показывает, что это соединение главным образом кристаллическое, поскольку пики острые. На фиг. 2В показана перекрывающаяся PXRD диаграмма четырех разных препаратов соединения 1, полученных методом сухого распыления. PXRD диаграммы дисперсий, полученных методом сухого распыления (SDD #1-4) показывают, что дисперсии, полученные методом сухого распыления, представляют собой главным образом аморфное вещество.

На фиг. 3А показано перекрывание ДСК и ТГА термограмм соединения 1. На фиг. 3В, 3D, 3F и 3H

показаны ТГА термограммы дисперсий, полученных методом сухого распыления (SDD) #1-4 соответственно. На фиг. 3С, 3Е, 3Г и 3И показаны ДСК термограммы дисперсий, полученных методом сухого распыления (SDD) #1-4 соответственно.

Фармакокинетические (ПК) характеристики трех разных препаратов соединения 1 (свободное основание и две дисперсии, полученные методом сухого распыления, SDD #1 и SDD#3) оценивали на самцах крыс Sprague Dawley (CD®IGS) после однократного введения через желудочный зонд (РО, перорально) 30, 100 или 500 мг/кг в объеме 10 мл/кг. В общей сложности 45 животных тестировали в этом исследовании (5 крыс на дозировку×3 уровня дозировки×3 препарата). Носитель состоял из 0.75% гидроксипропил метилцеллюлозы (HPMC; вес/об), 0.2% Tween 20 (об/об) и деионизированной воды. На фиг. 4А показаны ПК кривые соединения 1 в форме свободного основания (FB) и двух дисперсий, полученных методом сухого распыления соединения 1 (SDD #1 и SDD #3). На фиг. 4В показаны значения площади под кривой (AUC) относительно дозировки соединения 1 в форме свободного основания (FB) и двух дисперсий, полученных методом сухого распыления соединения 1 (SDD #1 и SDD #3).

Пример 12. Рентгеноструктурный анализ монокристаллов.

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов (SXRД) проводили (Solid Form Solutions, Penicuik, Scotland, UK) для определения структуры соединения 1, и полученные результаты обобщены в табл. 2 и 3. Рентгеноструктурный анализ монокристаллов проводили на приборе Agilent SuperNova с двойным источником, при 120 К с использованием Mo K α излучения ($\lambda=0.71073$ Å), генерируемого запаянной трубкой. В полученные данные поправки на эффекты поглощения с применением эмпирической корректировки по сферическим гармоникам. Все данные были обработаны, разрешены и уточнены в ахиральной триклинной пространственной группе P-1.

Соединение 1 (примерно 10 мг) растворяли в изопропилацетате (500 мкл) в прозрачной стеклянной вials для ВЭЖХ объемом 2 мл, и затем гептан медленно диффундировал в раствор соединения 1 при комнатной температуре. После выдерживания при комнатной температуре в течение нескольких дней, был замечен рост больших кристаллов в форме блоков ниже мениска раствора, которые оказались подходящими для исследования методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов.

Бесцветный фрагмент пластинки (0.237×0.158×0.126 мм) использовали для рентгеноструктурного анализа монокристалла. Кристалл был покрыт маслом Paratone и исследован на дифрактометре Rigaku Oxford Diffraction (Dual Source) SuperNova с излучением Mo K α ($\lambda=0.71073$ Å, 40 кВ/40 мА) с графическим монохроматором при 120(1) К, с низкотемпературным аппаратом Oxford Cryosystems 700+ и детектором Atlas CCD (Rigaku Oxford Diffraction). Всего 2123 отражений было зафиксировано для полусферы отражения, с ω стратегией, вычисленной на CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction 1.171.38.43h, 2015) в диапазоне θ 3.02-31.25° с размером шага 1° и экспозицией 20 с на отражение. Отражения интегрировали с помощью CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction 1.171.38.43h, 2015) в триклинную элементарную ячейку, используя подвижный усредненный фон, что дало в сумме 106625 отражений, из которых 10259 были независимыми ($I > 2\sigma(I)$). Полученные данные интегрировали до $2\theta_{\text{макс}}=62.5^\circ$ (95.4% полнота). Корректировку поглощения вносили с помощью SCALE3 ABSPACK (CrysAlisPro 1.171.38.43h, Rigaku Oxford Diffraction, 2015), применяя эмпирическую модель по сферическим гармоникам, в сочетании с гауссовым интегрированием по многомерной модели кристалла (коэффициент поглощения $G=0.533$ мм⁻¹).

Использовали пакет программ OLEX2 (Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K., Puschmann, H.J Appl. Cryst., 2009, 42, 339-341) в качестве интерфейса для определения фазы и уточнения структуры. Результаты обрабатывали с помощью Superflip (Palatinus, L. & Chapuis, G. (2007), J. Appl. Cryst., 40, 786-790; Palatinus, L. & van der Lee, A. (2008), J. Appl. Cryst., 41, 975-984; Palatinus, L., Prathapa, S.J. & van Smaalen, S. (2012), J. Appl. Cryst., 45, 575-580) и метода наименьших квадратов по F2 (Sheldrick, G.M. (2015), Acta Cryst. C71, 3-8) в триклинной пространственной группе P-1. Был проведен поиск более высокого уровня симметрии с применением функции ADDSYMM (Le Page, Y.J. Appl. Cryst. 1987, 20, 264; Le Page, Y.J., Appl. Cryst., 1988, 21, 983) в PLATON (Spek, A.L., Acta Cryst., 2009, D65, 148), но более высокий уровень симметрии не был найден. Все неводородные атомы локализовали по карте Фурье, и их положения уточняли анизотропно перед расчетом их температурных колебаний для всех неводородных атомов. В пределах асимметричной ячейки были обнаружены две полные кристаллографически независимые формульные единицы соединения 1, одна из которых (молекула 'B') демонстрировала разупорядочение относительно трех положений. Разупорядочение уточняли с помощью SHELX-совместимой команды SUMP, и три фрагмента показали заполняемость 34.1:43.2 22.7%. Кроме того, разупорядоченные кольца C11B (C12B, C13B, C14B, C9B, C10B); C11C (C15D, C13C, C14C, C9C, C10C); C11D (C12D, C13D, C14D, C9D, C10D) уточняли как жесткие шестиугольники с помощью SHELX-совместимой команды AFIX66. Кроме того, C15B-C13B был жестко установлен равным 1.49(2) Å, а C9B, C9D и C13D были закреплены с достижением примерно изотропных термических колебаний с помощью SHELX-совместимой команды ISOR со значениями сигма 0.01 и сигма 0.05 для терминальных атомов. Все атомы водорода помещали в рассчитанные положения с использованием модели "наездника" с фиксированным Uiso 1.2 для всех CH и № 7 групп. Наибольший пик: 0.76 e. Å⁻³ при 0.1943 0.1800 0.0797 [0.42 Å от S1B]. Самая глубокая яма: -1.18 e.Å⁻³ при 0.2203 0.1543 0.1130 [0.86 Å от S1B].

Кристаллографические данные для $C_{15}H_9ClF_3N_3O_2S_2$ ($M=419.82$ г/моль): триклинная, пространственная группа P-1 (№ 2), $a=10.0426(2)$ Å, $b=12.6946(3)$ Å, $c=13.5882(3)$ Å, $\alpha=89.219(2)^\circ$, $\beta=83.540(2)^\circ$, $\gamma=73.357(2)^\circ$, $V=1648.89(6)$ Å³, $Z=4$, $T=120(1)$ К, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0.533$ мм⁻¹, $D_{\text{вычисл}}=1.691$ г/см³, всего 106625 отражений ($6.04^\circ \leq 2\theta \leq 62.5^\circ$), 10259 уникальных отражений ($R_{\text{int}}=0.0431$, $R_{\text{sigma}}=0.0252$), которые были использованы для всех расчетов. Итоговый $R_1=0.0700$ ($>2\sigma(I)$) и $wR_2=0.1358$ (все данные).

Структура монокристалла соединения 1 изображена на фиг. 5А. На фиг. 5В показана монокристаллическая структура асимметрической ячейки соединения 1. Было обнаружено, что асимметрическая ячейка содержит две независимых молекулы соединения 1 с уточненной заселенностью для 1-хлортрифторфенильного фрагмента молекулы 'В', равной 34.1:43.2:22.7%. Других разупорядочений не было обнаружено для всей модели.

В табл. 2 показаны подробности кристаллографического уточнения для соединения 1 (форма 1).

Таблица 2

Эмпирическая формула	$C_{15}H_9ClF_3N_3O_2S_2$
Расчетный мол.вес	419.82
Температура / К	120(1)
Кристаллическая система	триклинная
Пространственная группа	P-1
$a/\text{Å}$	10.0426(2)
$b/\text{Å}$	12.6946(3)
$c/\text{Å}$	13.5882(3)
$\alpha/^\circ$	89.219(2)
$\beta/^\circ$	83.540(2)
$\gamma/^\circ$	73.357(2)
Объем/ Å ³	1648.89(6)
Z, Z'	4
$\rho_{\text{вычисл.}} \text{ г/см}^3$	1.691
$\mu/\text{мм}^{-1}$	0.533
$F(000)$	848.0
Размер кристалла/мм ³	$0.237 \times 0.158 \times 0.126$
Излучение	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
Диапазон 2θ для сбора данных/ $^\circ$	От 6.04 до 62.5
Интервалы индексов	$-14 \leq h \leq 14, -18 \leq k \leq 17, -19 \leq l \leq 19$
Получено отражений	106625
Независимых отражений	10259 [$R_{\text{int}} = 0.0431, R_{\text{sigma}} = 0.0252$]
Данные / ограничения / параметры	10259/20/634
S	1.232
Финальные индексы R [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	$R_1 = 0.0700, wR_2 = 0.1327$
Финальные индексы R [все данные]	$R_1 = 0.0787, wR_2 = 0.1358$
$\Delta\rho_{\text{макс}}, \Delta\rho_{\text{мин}} / e \text{ Å}^{-3}$	0.76/-1.18
$R_1 = (\sum F_o - F_c) / \sum F_o $ $wR_2 = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$ $S = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p)\}^{1/2}$	

В табл. 3 показана симулированная 20 диаграмма рентгеноструктурного анализа порошка (XRPD) соединения 1 (форма 1). XRPD изображен на фиг. 6.

Таблица 3

№	Положение [°2Th.]	FWHM [°2Th.]	Площадь [имп*°2Th.]	Межатомное расстояние d [Å]	Высота [имп.]	Отн. инт- сть. [%]
1	7.2633	0.096	89.50	12.1610	699.26	6.94
2	9.6858	0.096	119.57	9.1242	934.16	9.27
3	9.9875	0.120	158.90	8.8492	993.15	9.85
4	10.7073	0.120	101.23	8.2559	632.68	6.28
5	11.4394	0.096	122.72	7.7291	958.77	9.51
6	11.9245	0.096	32.83	7.4157	256.50	2.54
7	14.3055	0.096	317.49	6.1864	2480.38	24.61
8	14.5557	0.096	149.08	6.0806	1164.67	11.55
9	14.8445	0.096	233.35	5.9630	1823.05	18.09
10	15.1296	0.120	174.44	5.8512	1090.27	10.82
11	15.3639	0.096	111.84	5.7625	873.74	8.67
12	15.8539	0.096	381.04	5.5855	2976.84	29.53
13	16.5457	0.096	250.15	5.3535	1954.28	19.39
14	18.9653	0.096	125.47	4.6756	980.23	9.72
15	19.3893	0.168	842.79	4.5743	3762.45	37.32
16	19.7223	0.072	219.15	4.4978	2282.80	22.65
17	19.8198	0.072	244.04	4.4759	2542.05	25.22
18	20.3840	0.096	347.46	4.3533	2714.51	26.93
19	20.5478	0.072	98.72	4.3189	1028.31	10.20
20	20.9792	0.144	197.96	4.2311	1031.04	10.23
21	21.3094	0.072	304.21	4.1663	3168.82	31.44
22	21.5096	0.120	1522.85	4.1279	9517.79	94.42
23	21.8210	0.096	200.37	4.0697	1565.37	15.53
24	22.7420	0.120	92.33	3.9070	577.05	5.72
25	22.9527	0.096	94.20	3.8716	735.93	7.30
26	23.3841	0.120	94.20	3.8011	588.74	5.84
27	24.3296	0.096	171.62	3.6555	1340.75	13.30
28	24.8115	0.072	167.72	3.5856	1747.10	17.33
29	25.0252	0.096	1290.30	3.5554	10080.44	100.00
30	25.3797	0.096	374.34	3.5066	2924.51	29.01
31	25.5790	0.072	103.60	3.4797	1079.11	10.71
32	26.6520	0.072	79.62	3.3420	829.39	8.23
33	26.8121	0.072	175.89	3.3224	1832.21	18.18
34	26.9266	0.072	180.08	3.3085	1875.81	18.61
35	27.4026	0.096	73.50	3.2521	574.20	5.70
36	27.9857	0.096	64.48	3.1857	503.75	5.00
37	28.2013	0.096	130.86	3.1618	1022.32	10.14
38	28.5619	0.096	264.26	3.1227	2064.57	20.48
39	29.0172	0.072	59.44	3.0747	619.21	6.14
40	29.5813	0.096	119.64	3.0174	934.67	9.27
41	29.7121	0.096	186.01	3.0044	1453.19	14.42
42	29.9864	0.120	308.97	2.9775	1931.07	19.16
43	30.3430	0.120	243.43	2.9433	1521.46	15.09
44	31.8318	0.096	89.32	2.8090	697.82	6.92
45	31.9921	0.096	84.06	2.7953	656.71	6.51
46	32.5089	0.096	76.75	2.7520	599.61	5.95
47	33.9457	0.168	124.88	2.6388	557.50	5.53
48	35.9745	0.120	96.42	2.4945	602.63	5.98
49	38.0146	0.192	150.07	2.3651	586.21	5.82
50	38.9727	0.072	54.51	2.3092	567.82	5.63

Пример 13. In vivo исследования с использованием трансгенной мышинной модели Line 61 mThy1-альфа-синуклеин.

Проводили несколько исследований введения соединения 1 in vivo на линии 61 (L61) mThy1-альфа-синуклеин трансгенной мышинной модели болезни Паркинсона (PD). mThy1-альфа-синуклеин трансгенная мышинная модель сверхэкспрессирует человеческий ASYN дикого типа в исследованиях Thy-1 промотора (распространенное название - трансгенные мыши линии 61; Rockenstein et al., 2002). У таких трансгенных мышей развивается интенсивное накопление альфа-синуклеина (ASYN) в областях, релевантных для болезни Паркинсона (Rockenstein et al., 2002; Chesselet et al., 2012; Games et al., 2013), нейродегенерация, включающая дегенерацию дофаминергических нейронов, снижение уровня дофамина (DA) и потеря Т-хелперов в полосатом теле (Masliah et al., 2000; Lam et al., 2011), а также двигательные

дефекты (Fleming et al., 2004). Самцы трансгенных и нетрансгенных мышей из одного помета (3-3.5 месяца) использовались для всех *in vivo* тестов, описанных в настоящем тексте.

1) Влияние соединения 1 на патологию ASYN и маркер нейропротекции и аутофагии.

Альфа-синуклеин (ASYN) представляет собой нейрональный белок, нарушение регуляции которого наблюдается в патогенезе PD. Влияние соединения 1 на агрегацию альфа-синуклеина оценивали на L61 ASYN трансгенных и нетрансгенных мышцах в тесте с 1 месяцем введения. L61 ASYN трансгенным мышам (всего 36 мышей, n=8-11 мышей в группе) вводили инъекционно (интраперитонеально) 1, 5 или 10 мг/кг соединения 1 или контрольного раствора-носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в сутки в течение 1 месяца. Нетрансгенные мыши (всего 18 мышей, n=8-11 мышей в группе) использовались в качестве контроля, и им вводили инъекционно ежедневно (интраперитонеально) 10 мг/кг соединения 1 или контрольного раствора-носителя (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в сутки в течение 1 месяца. По окончании одного месяца, мышам забивали и проводили иммуногистохимическое (ИГХ) определение общего отложения альфа-синуклеина, нерастворимых отложений альфа-синуклеина (ПК+резистентный), ассоциированного с микротрубочками белка 1A/1B-легкая цепь 3 (LC3) и уровня мономерного альфа-синуклеина в тканях мозга.

Результаты теста с 1 месяцем введения показывают, что соединение 1 в дозировках 1, 5 и 10 мг/кг (интраперитонеально один раз в сутки) оказывает благотворное действие, которое включает уменьшение в кортикальном гиппокампе и полосатом теле уровня мономерного, общего и резистентного к Протеиназе К (нерастворимого) ASYN согласно данным иммуногистохимии (ИГХ) и/или биохимических методов. Полученные результаты показывают, что соединение 1 способствует клиренсу альфа-синуклеина (ASYN), нейронального белка, нарушение регуляции которого явно наблюдается при патогенезе PD. Помимо положительных эффектов для нейропатологии ASYN, введение соединения 1 повышало уровень ассоциированного с микротрубочками белка 1A/1B-легкая цепь 3 (LC3), маркера аутофагии и нейропротективных механизмов. Наконец, введение соединения 1 также обеспечивало функциональные улучшения в моторной деятельности L61 ASYN трансгенных мышей, введение которым осуществлялось в течение 3 месяцев.

На фиг. 7 показано количественно окрашивание общего альфа-синуклеина в поперечных срезах кортекса, гиппокампа и полосатого тела L61 ASYN трансгенных мышей и контрольной группы мышей после интраперитонеального введения соединения 1 или носителя в течение 1 месяца. На фиг. 8 показано ИГХ окрашивание отложений общего альфа-синуклеина на репрезентативных изображениях поперечных срезов неокортекса, гиппокампа и полосатого тела L61 ASYN трансгенных мышей и контрольной группы мышей после интраперитонеального введения соединения 1 или носителя в течение 1 месяца. Количественная оценка и ИГХ окрашивание общего альфа-синуклеина проводили по известным методикам (Rockenstein et al., *J. Neurosci. Res.*, 2002, 68(5):568-78; Tanji et al., *Acta Neuropathol.*, 2010, 120, 145-154; Nuber et al., *Brain.*, 2013, Feb, 136(Pt 2):412-32). На фиг. 7 показано, что введение соединения 1 (1, 5 или 10 мг/кг в сутки, интраперитонеально, в течение 1 месяца) понижало общий уровень ASYN в нейропиле (А) кортексе, (В) гиппокампе и (С) полосатом теле трансгенных мышей по сравнению с контрольной группой (которой вводили носитель) согласно количественным данным иммуногистохимии. Как показано на фиг. 7, снижение уровня общего альфа-синуклеина в кортексе, гиппокампе и полосатом теле вследствие введения соединения 1 является статистически значимым. В частности, данные на фиг. 7А показывают, что при введении ежедневно в дозировке 1, 5 и 10 мг/кг соединение 1 снижает уровень общего альфа-синуклеина в кортексе на 13, 32 и 38% соответственно в сравнении с контрольной группой (которой вводили носитель). Это также видно на фиг. 8, на которой показано отложение общего альфа-синуклеина в репрезентативных картинах поперечных срезов кортекса, гиппокампа и полосатого тела в тканях мозга этих мышей. Окрашивание на фиг. 8 показывает, что соединение 1 оказывает благотворное действие на снижение уровня общего альфа-синуклеина в кортексе, гиппокампе и полосатом теле.

На фиг. 9 показано количественно окрашивание ПК-резистентного альфа-синуклеина в поперечных срезах кортекса, гиппокампа и полосатого тела L61 ASYN трансгенных мышей и контрольной группы мышей после интраперитонеального введения соединения 1 или носителя в течение 1 месяца. На фиг. 10 показано ИГХ окрашивание отложений ПК-резистентного альфа-синуклеина на репрезентативных изображениях поперечных срезов неокортекса, гиппокампа и полосатого тела L61 ASYN трансгенных мышей и контрольной группы мышей после интраперитонеального введения соединения 1 или носителя в течение 1 месяца. Количественную оценку и ИГХ окрашивание ПК-резистентного альфа-синуклеина проводили по известным методикам (Rockenstein et al., *J. Neurosci. Res.*, 2002, 68(5):568-78; Tanji et al., *Acta Neuropathol.*, 2010, 120, 145-154; Nuber et al., *Brain.*, 2013, Feb, 136(Pt 2):412-32). Как показано на фиг. 9 и 10, введение соединения 1 (1, 5 или 10 мг/кг в сутки интраперитонеально в течение 1 месяца) уменьшало также отложения нерастворимого альфа-синуклеина (ПК+резистентный) в (А) кортексе, (В) гиппокампе и (С) полосатом теле трансгенных мышей. На фиг. 9 показано, что снижение уровня ПК-резистентного альфа-синуклеина в кортексе, гиппокампе и полосатом теле вследствие введения соединения 1 является статистически значимым. В частности, данные на фиг. 9А показывают, что при введении ежедневно в дозировке 5 и 10 мг/кг соединение 1 снижает уровень ПК-резистентного альфа-синуклеина в кортексе на 37 и 36% соответственно в сравнении с контрольной группой (которой вводили носитель).

Окрашивание на фиг. 10 показывает, что соединение 1 оказывает благотворное действие на снижение уровня

РК-резистентного альфа-синуклеина в кортексе, гиппокампе и полосатом теле.

На фиг. 11 показано, что введение соединения 1 (1, 5 или 10 мг/кг в сутки интраперитонеально в течение 1 месяца) понижало уровень мономерного ASYN в (А) кортексе и (В) гиппокампе в цитозольной фракции гомогенатов мозга у L61 ASYN трансгенных мышей. Биохимическое исследование проводили методом ProteinSimple® western. Вкратце образцы смешивали с заранее вычисленными объемами 0.1× буфера для образца и 5× флуоресцентного мастер-микса с финальной концентрацией образца 0.4 мг/мл в 10 мкл раствора для оптимизации сигнала и уменьшения испарения. Примерно 0.4 мкл образца смешивали с 2 мкл 5× флуоресцентного мастер-микса и 7.8 мкл 0.1× буфера для образца, перемешивали на вихревой мешалке, центрифугировали и нагревали при 95°C в течение 5 мин. После быстрого охлаждения образцы, блокирующий реагент, промывной буфер, первичные антитела, вторичные антитела и хемилюминисцентный субстрат диспергировали в предназначенных для них лунках в полученном от производителя планшете (Kit#PS-MK14, ProteinSimple). После загрузки планшета проводили автоматическое разделение и иммунодетектирование по заданным установкам.

Применяли программу Compass (ProteinSimple, version 2.6.7) для создания отчета, который включал молекулярный вес, площадь, процент площади и соотношение сигнал/шум для каждого детектированного белка. Данные для целевого белка нормализовывали по уровню бета-актина и дополнительно нормализовывали между картриджами. Данные представлены в виде средних значений±SEM (стандартная погрешность среднего значения).

На фиг. 11 показано, что при введении ежедневно в дозировке 1, 5 или 10 мг/кг соединение 1 понижает уровень мономерного ASYN в кортексе по сравнению с контрольной группой L61 трансгенных мышей (которым вводили носитель) статистически значимым образом.

На фиг. 12 и 13 показано, что введение соединения 1 (1, 5 или 10 мг/кг в сутки интраперитонеально в течение 1 месяца) повышало уровень иммунохимического окрашивания ассоциированного с микротрубочками белка 1A/1B-легкая цепь 3 (LC3) в (А) кортексе и (В) полосатом теле, но не в (В) гиппокампе трансгенных мышей.

ii) Влияние соединения 1 на двигательную деятельность.

Влияние соединения 1 на нарушение двигательной деятельности (сила захвата) и маркер нейровоспаления (транслокационный белок (18 кДа)) оценивали на L61 ASYN трансгенных и нетрансгенных мышах в тесте с 3 месяцами введения.

Соединение 1 вводили инъекционно L61 ASYN трансгенным мышам и нетрансгенным мышам в контрольной группе (интраперитонеально, 1 раз в сутки) в дозировках 5 и 10 мг/кг в течение 3 месяцев (всего 79 мышей, n=14-17 мышей в группе). Контрольный раствор-носитель состоял из раствора, содержащего 5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор. Базовую силу захвата у мышей определяли перед началом введения и затем снова определяли после 70 дней введения носителя или соединения 1 (5 или 10 мг/кг интраперитонеально 1 раз в сутки).

Как показано на фиг. 14, введение соединения 1 (5 или 10 мг/кг в сутки интраперитонеально 1 раз в сутки) в течение 3 месяцев тестирования оказывало благотворное действие на трансгенный фенотип с нарушением двигательной деятельности у L61 ASYN трансгенных мышей. В базовом состоянии наблюдался статистически значимый дефицит силы захвата у трансгенных мышей по сравнению с нетрансгенными мышами. Введение соединения 1 (5 и 10 мг/кг) оказывало благотворное действие на дефицит силы захвата у L61 ASYN трансгенных мышей. После 70 дней введения у трансгенных мышей, которым вводили соединение 1 в дозировках 5 и 10 мг/кг, сила захвата была статистически значимо выше, чем у контрольной группы трансгенных мышей, которым вводили носитель.

iii) Влияние соединения 1 на маркер нейровоспаления TSPO.

Нейровоспаление связано с усиленной экспрессией 18-кДа транслокационного белка (TSPO), который представляет собой маркер воспаления и присутствует в митохондриях активированной микроглии, астроглии и макрофагов (Crawshaw and Robertson, 2017). Влияние соединения 1 на уровень транслокационного белка (18 кДа) (TSPO) оценивали на L61 ASYN трансгенных и нетрансгенных мышах в описанном выше исследовании с 3 месяцами введения. По окончании теста мышей забивали и проводили иммунофлуоресцентное (IF) детектирование TSPO в тканях мозга.

На фиг. 15 показаны уровни иммунохимического окрашивания TSPO на репрезентативных поперечных срезах кортекса мышей. Как показано на фиг. 15А и 15В, введение соединения 1 (5 и 10 мг/кг интраперитонеально 1 раз в сутки) значительно понижало уровень TPSPO у L61 ASYN трансгенных мышей по сравнению с контрольной группой (которой вводили только носитель). На фиг. 15А показано репрезентативное иммунохимическое окрашивание TSPO в кортексе L61 трансгенных мышей, которым 1 раз в сутки инъекционно вводили соединение 1, относительно контрольной группы (которой вводили только носитель). На фиг. 15В количественно показано окрашивание TPSO из репрезентативных поперечных срезов. Ткани мозга фиксировали погружением в 4%-ный параформальдегид (ПФА), делали срез с помощью вибратора и репрезентативные срезы исследовали на предмет TSPO стандартным мето-

дом иммунофлуоресцентного (IF) окрашивания. Вкратце правую половину мозга фиксировали в фосфатно-буферном 4%-ном ПФА (pH 7.4) при 4°C в течение 48 ч и затем делали серию коронарных срезов толщиной 40 мкм с помощью вибратора. Срезы инкубировали в свободно плавающем состоянии в течение ночи при 4°C. Иммунохимическое окрашивание TSPO проводили с применением нокаут валидированных кроличьих моноклональных антител к TSPO (1:500; ab199779; abcam, Temecula, CA, USA), предварительно конъюгированных с Alexa Fluor 488 вторичным антителом. Иммунохимическое окрашивание, визуализацию и анализ проводили на закодированных срезах от трансгенных мышей линии 61 и нетрансгенных мышей. Слайды визуализировали с помощью системы визуализации EVOS Auto FL (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA) с 10-кратным объективом (EVOS PlanFL PH2 LWD; AMEP4681). Оцифрованные изображения анализировали с применением пакета программ для анализа изображений Halo (Indica Labs, Corrales, NM, USA), помещая рамку ROI в неокортекс (стандартизованное положение рамки для всех изображений). Создавали алгоритм сравнения с порогом и затем одинаковым образом применяли его ко всем изображениям для определения процента иммуноокрашенного кортекса ROI TSPO. Затем результаты анализа экспортировали для построения диаграмм и статистического анализа.

Репрезентативные IF изображения на фиг. 15A показывают, что при введении 1 раз в сутки в дозировке 5 или 10 мг/кг соединение 1 оказывало благотворное действие на уменьшение уровня TSPO в кортексе, что визуально заметно по уменьшению интенсивности IF окрашивания. Кроме того, количественная оценка на фиг. 15B показала, что соединение 1 в дозировке 5 или 10 мг/кг понижает уровень TSPO статистически значимым образом по сравнению с контрольной группой мышей (которой вводили носитель).

iv) Влияние соединения 1 на маркер нейровоспаления GFAP.

Нейровоспаление связано также с усиленной экспрессией глиофибрилярного кислого белка (GFAP) в активированных астроцитах, которая запускается рядом молекул, включая провоспалительные медиаторы, высвобождающиеся из активированной микроглии (Saijo et al., 2009). Усиленная экспрессия глиофибрилярного кислого белка (GFAP) сопровождает активацию астроглии и глиоз при нейродегенерации (Brahmachari et al., 2006). Влияние соединения 1 на экспрессию GFAP оценивали на L61 ASYN трансгенных и нетрансгенных мышцах в исследовании с 1 месяцем введения. После 30 дней мышей забивали и проводили иммуногистохимическое детектирование GFAP в тканях мозга.

На фиг. 16 показано репрезентативное иммуноокрашивание GFAP в срезах, содержащих гиппокамп, L61 трансгенных мышей, которым 1 раз в сутки инъекционно вводили соединение 1 в сравнении с контрольной группой (которой вводили только носитель). На фиг. 17 показана количественная оценка указанного выше иммуноокрашивания GFAP на репрезентативных срезах мозга. Ткани мозга мышей фиксировали (погружая в 4%-ный ПФА) и затем делали срезы толщиной 40 мкм с помощью вибратора. Репрезентативные срезы, содержащие гиппокамп, исследовали на предмет GFAP методами стандартного иммуногистохимического окрашивания. Общие методики иммуноокрашивания GFAP соответствовали описанным в работе Rockenstein et al., *J. Neurosci. Res.*, 2002, 68(5):568-78. Репрезентативные иммуногистохимические (ИГХ) изображения на фиг. 16 показывают, что при введении 1 раз в сутки в дозировке 5 или 10 мг/кг соединение 1 оказывает благотворное действие, снижая уровень GFAP в кортексе, что визуально наблюдается как уменьшение интенсивности ИГХ окрашивания. Кроме того, количественное исследование на фиг. 17 показывает, что при дозировке 10 мг/кг соединение 1 снижает уровень GFAP в кортексе статистически значимым образом.

v) Влияние соединения 1 на уровень иммуногистохимического окрашивания переносчика дофамина (DAT).

При болезни Паркинсона неконтролируемое нейровоспаление, вызванное синергетической активацией микроглии и астроцитов, вносит вклад в усиление гибели DA нейронов в полосатом теле в ходе нейродегенерации.

На фиг. 18 показано репрезентативное иммуногистохимическое окрашивание переносчика дофамина (DAT) в срезах, соответствующих полосатому телу у L61 трансгенных мышей, после инъекционного введения 1 раз в сутки соединения 1 в сравнении с контрольной группой (которой вводили носитель). На фиг. 19 показана количественная оценка указанного выше окрашивания DAT с уровня, соответствующего сагиттальным срезам, содержащим полосатое тело и кортекс, в качестве референса. Ткани мозга фиксировали погружением в 4%-ный ПФА и делали срезы с помощью вибратора, и репрезентативные срезы, соответствующие полосатому телу и мозжечку, исследовали на предмет DAT методом ИГХ окрашивания.

Иммуногистохимическое окрашивание DAT проводили с использованием моноклональных антител (1:500; MAV369; Millipore, Temecula, CA) и биотинилированных вторичных антител (1:100; BA4000, Vector Labs) и анализ осуществляли на зашифрованных срезах L61 трансгенных мышей и нетрансгенных мышей. Слайды оцифровывали с помощью автоматического сканера высокого разрешения Napozoomer (Hamamatsu Corp.). Оцифрованные изображения анализировали с применением пакета программ для анализа изображений Halo (Indica Labs), помещая рамку ROI в дорсальный отдел полосатого тела, а дру-

гую - в отдельный регион сравнения в головном мозге (для нормализации сигнала DAT). Создавали алгоритм сравнения с порогом и затем одинаковым образом применяли его ко всем изображениям для определения средней оптической плотности иммуноокрашивания DAT в каждом ROI. Затем результаты анализа экспортировали для построения диаграмм и статистического анализа и вычисляли соотношение оптических плотностей DAT в полосатом теле / DAT в кортексе (регион сравнения) для каждого субъекта.

Репрезентативные IF изображения на фиг. 18 показывают, что при введении 1 раз в сутки в дозировке 5 или 10 мг/кг соединение 1 оказывает благотворное действие на восстановление уровня DAT в полосатом теле, что визуально видно по увеличению интенсивности иммунофлуоресценции в сравнении с контрольной группой L61 мышей, которым вводили только носитель. Количественную оценку плотности DAT проводили, вычисляя интенсивность иммунофлуоресценции в срезах полосатого тела относительно срезов мозжечка, получая соотношение полосатое тело/участок сравнения. Количественная оценка на фиг. 19 показывает, что соединение 1 в дозировке 10 мг/кг понижает уровень GFAP статистически значимым образом.

vi) Влияние соединения 1 на нейровоспаление и бета-амилоидные бляшки.

Нейровоспаление связано с повышенной экспрессией 18-кДа транслокаторного белка (TSPO), который присутствует в митохондриях активированной микроглии, астроглии и макрофагов (Crawshaw and Robertson 2017). Влияние соединения 1 на экспрессию TSPO оценивали на L41 APP трансгенных и нетрансгенных мышях в исследовании с 1 месяцем введения. L41 APP трансгенным мышам (всего 36 мышей, n=8-11 мышей в группе) инъекционно вводили (интраперитонеально) 1 раз в сутки 5 мг/кг соединения 1 или носителя в качестве контроля (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 3 месяцев. Нетрансгенные мыши (всего 18 мышей, n=8-11 мышей в группе) использовались в качестве контрольной группы, и им инъекционно вводили (интраперитонеально) 1 раз в сутки 10 мг/кг Соединения 1 (данные не показаны) или носителя в качестве контроля (5% ДМСО+20% Cremphor EL+0.9% физраствор) в течение 1 месяца. Через 30 дней мышам забивали и проводили иммунофлуоресцентное (IF) детектирование TSPO в тканях мозга.

На фиг. 20 показан количественный анализ окрашивания TPPO в репрезентативных срезах мозга. Ткани мозга фиксировали погружением в 4%-ный ПФА и делали срезы с помощью вибратора и репрезентативные срезы, соответствующие нейропиллю кортекса, исследовали на предмет TSPO с применением стандартного иммунофлуоресцентного (IF) окрашивания. Полученные результаты показывают, что при введении 1 раз в сутки в дозировке 5 мг/кг соединение 1 оказывает благотворное действие, снижая уровень TSPO в кортексе, что визуально заметно по снижению интенсивности IF окрашивания. Кроме того, количественный анализ на фиг. 20 показывает, что при введении 1 раз в сутки в дозировке 5 мг/кг соединение 1 снижает уровень TSPO статистически достоверным образом в сравнении с мышами линии 61, которым вводили только носитель.

vii) Влияние соединения 1 на бета-амилоидные бляшки.

Как описано ранее, трансгенные мыши линии 61 интенсивно экспрессируют мутантный hAPP751, и у них развиваются зрелые бляшки в кортексе, гиппокампе, таламусе и обонятельной области мышинного мозга. Влияние соединения 1 на образование бета-амилоидных бляшек изучали на L41 APP трансгенных и нетрансгенных мышях в исследовании с 1 месяцем введения. Через 30 дней мышам забивали и проводили иммунофлуоресцентное (IF) детектирование бета-амилоида в тканях мозга.

На фиг. 21 показан количественный анализ окрашивания бета-амилоида у L41 трансгенных мышей, которым инъекционно вводили 1 раз в сутки соединение 1, относительно контрольной группы (которой вводили носитель). Ткани мозга фиксировали погружением в 4%-ный ПФА и делали срезы с помощью вибратора и репрезентативные срезы и содержащие нейропилль кортекса, гипоталамуса и полосатого тела исследовали на предмет бета-амилоида с применением стандартного иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания.

Примерно в день 30 всех мышам забивали в течение 2 ч после последнего введения и отбирали мозг и другие образцы. Мозг удаляли и делили в сагиттальной плоскости. Правую половину мозга фиксировали в фосфатно-забуференном 4%-ном ПФА (pH 7.4) при 4°C в течение 48 ч для нейropатологического анализа. Из зафиксированных погружением половин мозга затем изготавливали серии корональных срезов толщиной 40 мкм с использованием вибратора. Срезы инкубировали в свободноплавающем состоянии в течение ночи при 4°C с первичными антителами. Для подтверждения специфичности первичных антител проводили контрольные эксперименты, в которых срезы инкубировали в течение ночи в отсутствие первичных антител (удалены), неиммунной сыворотки или первичных антител, преадсорбированных в течение 48 ч с 20-кратным избытком соответствующего пептида.

Исследование β -амилоидной патологии с применением иммуноокрашивания проводили с очищенными антителами к бета-амилоиду 1-16 (1:500; клон 6E10, реакционноспособен с аминокислотными остатками 1-16 Р-амилоида и APP; #SIG-39320; Covance Research Products, Inc., Dedham, MA, USA). После инкубации с первичными антителами, срезы затем инкубировали с биотинилированными вторичными антителами (1:200, Vector Laboratories, Burlingame, CA) и визуализировали с применением авидин-

биотинового (ABC) набора (Vector Laboratories, Burlingame, CA) с диаминобензидин тетрагидрохлоридом (DAB; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) в качестве хромогена.

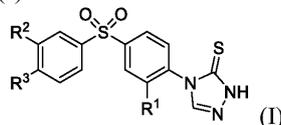
Полученные слайды визуализировали с увеличением 40×, используя сканер высокого разрешения Hamamatsu Nanozoomer™, расположенный в Microscopy Core Департамента микробиологии UCSD. Оцифрованные изображения затем переносили в Neuroforge и анализировали с использованием пакета программ Halo® (Indica Labs, Corrales, NM). Одинаковую стандартизованную маску участка (область интереса (ROI) с одинаковыми размерами для анализа одинаковой области) накладывали на каждое изображение и располагали поверх дорсального участка полосатого тела. Окно для сравнения определяли с помощью репрезентативных изображений в контрольной группе (которой вводили носитель), сохраняли и затем применяли ко всем изображениям с помощью алгоритма пакетной обработки. Результаты приведены в виде процента (%) площади ROI, иммунопозитивной для каждого маркера. Изображения обрабатывали для устранения проблем с образцом и изображением и все выявленные проблемы устраняли до раскрытия вида образца и проведения статистического анализа.

Полученные результаты показывают, что при введении 1 раз в сутки в дозировке 5 мг/кг соединение 1 оказывает благотворное действие, понижая уровень бета-амилоида в кортексе, что визуально определяется по снижению интенсивности IF окрашивания. Кроме того, количественная оценка на фиг. 20 показывает, что при введении 1 раз в сутки в дозировке 5 мг/кг соединение 1 понижает уровень бета-амилоида статистически значимым образом в сравнении с контрольной группой мышей линии 41, которым вводили только носитель.

Для всех фигур все данные приведены как средние значения для групп ± стандартная погрешность среднего (**** $p < 0.0001$ или * $p < 0.05$ означают статистически значимый базовый фенотип или фенотип у контрольной группы (на носителе) в сравнении с контрольной группой (на носителе) нетрансгенных мышей; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ или #### $p < 0.0001$ означает статистически значимый эффект введения у трансгенных групп на соединении 1 в сравнении с контрольными трансгенными группами (которым вводили только носитель)).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу (I)



где R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо представляет собой атом водорода, гидрокси-группу, галоген, незамещенный C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкил, замещенный одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-NR^fR^g$, циано-группы, нитро-группы, C_{1-4} -алкокси-группы и C_{1-4} -галогеналкокси-группы, где R^f и R^g каждый независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил, незамещенную C_{1-4} -алкокси-группу, C_{1-4} -алкокси-группу, замещенную гидроксилом, галогеном, $-NR^fR^g$, циано-группой, нитро-группой, C_{1-4} -алкокси-группой и C_{1-4} -галогеналкокси-группой, где R^f и R^g каждый независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил, $-CN$, $-C(O)R^x$, $-C(O)OR^x$, $-S(O)_2R^z$ или $-NR^yR^z$;

R^x , R^y и R^z каждый независимо представляет собой H, незамещенный C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -алкил, замещенный одним или больше гидроксильными, или R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют незамещенное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо или моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или больше заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, гидроксила, галогена, $-NR^fR^g$, циано-группы, нитро-группы, C_{1-4} -алкокси-группы и C_{1-4} -галогеналкокси-группы, где R^f и R^g каждый независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил и где моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранные из азота и кислорода;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой атом водорода, незамещенную C_{1-4} -алкокси-группу, замещенную C_{1-4} -алкокси-группу или $-NR^yR^z$.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой атом водорода.

4. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-4} -алкокси-группу.

5. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-OCH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ или $-OCH_2CH_2OCH_3$.

6. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-NR^yR^z$, где R^y и R^z каждый независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-NHCH_2CH_2OH$ или $-N(CH_2CH_3)_2$.

8. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-NR^yR^z$ и R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют замещенное или незамещенное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо.

9. Соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-NR^yR^z$ и R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из морфолинила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, где морфолинил, пиперазинил, пиперидинил и пирролидинил каждый является незамещенным или замещенным.

10. Соединение по п.8 или 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой морфолинил, 4-метил-пиперазин-1-ил, пиперидинил или пирролидинил.

11. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой атом водорода, C_{1-4} -алкил или замещенный C_{1-4} -алкил.

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный галогеном.

13. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой CF_3 .

14. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой метил.

15. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой замещенную или незамещенную C_{1-4} -алкокси-группу, $-CN$ или $-NR^yR^z$.

16. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-NR^yR^z$, где R^y и R^z каждый независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил, где C_{1-4} -алкил незамещенный или замещенный.

17. Соединение по п.16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-N(CH_3)_2$.

18. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-NR^yR^z$ и R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют замещенное или незамещенное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо.

19. Соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-NR^yR^z$ и R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из морфолинила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, где морфолинил, пиперазинил, пиперидинил и пирролидинил каждый является незамещенным или замещенным.

20. Соединение по любому из пп.15, 18 или 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой морфолинил.

21. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-CN$.

22. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_{1-4} -алкокси-группу, незамещенную или замещенную.

23. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой метокси-группу, $-OCH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ или $-OCH_2CH_2OCH_3$.

24. Соединение по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой галоген.

25. Соединение по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой хлор.

26. Соединение по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой атом водорода.

27. Соединение по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C_{1-4} -алкил или замещенный C_{1-4} -алкил.

28. Соединение по п.27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой метил.

29. Соединение по п.27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный одним или больше атомами галогена.

30. Соединение по п.29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой CF_3 .

31. Соединение по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой $-CN$.

32. Соединение по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой $-NR^yR^z$, где R^y и R^z каждый независимо представляет собой H или C_{1-4} -алкил, где C_{1-4} -алкил незамещенный или замещенный.

33. Соединение по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой $-NR^yR^z$ и R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют замещенное или незамещенное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо.

34. Соединение по п.33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой

$-NR^yR^z$ и R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из морфолинила, пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, где морфолинил, пиперазинил, пиперидинил и пирролидинил каждый является незамещенным или замещенным.

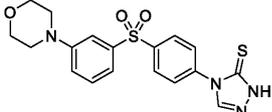
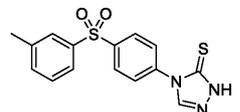
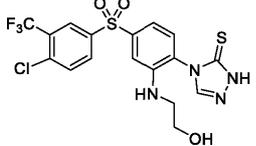
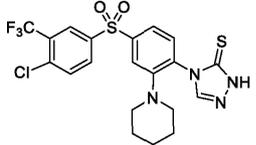
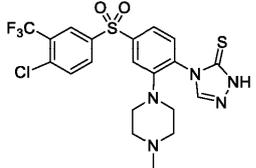
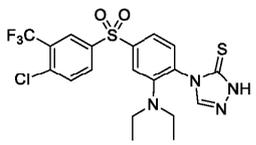
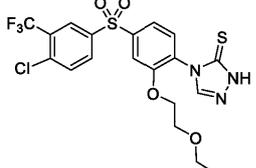
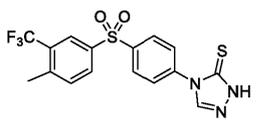
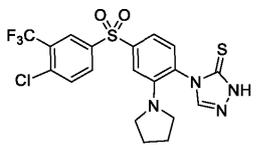
35. Соединение по п.33 или 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой морфолинил.

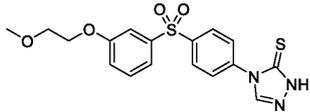
36. Соединение по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C_{1-4} -алкокси-группу, незамещенную или замещенную.

37. Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

Соединение	Структура	Название
1		4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
2		4-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-морфолинофенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
3		4-(4-(фенилсульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
4		4-(4-((4-хлорфенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
5		4-(4-((4-хлор-3-метилфенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
6		4-(4-(5-тиоксо-1,5-дигидро-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)сульфонил)бензонитрил;
7		4-(4-(4-морфолинофенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;

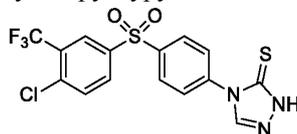
8		4-(4-(4-метоксифенил)сульфонил) фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
9		4-(4-тозилфенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
10		4-(4-(4-фторфенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
11		4-(4-(3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
12		4-(4-(3-метоксифенил)сульфонил) фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
13		4-(4-(3-(2-этоксизетокси)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
14		3-(4-(5-тиоксо-1,5-дигидро-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)сульфонил)бензонитрил;
15		4-(4-(3-(диметиламино)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;

16		4-((3-морфолинофенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
17		4-(4-(m-толилсульфони)л)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
18		4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(2-гидроксиэтил)амино)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
19		4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(пиперидин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
20		4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
21		4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(диэтиламино)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
22		4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(2-этоксизетокси)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
23		4-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион;
24		4-((4-хлор-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(пирролидин-1-ил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион; and

25		4-(4-((3-(2-метоксиэтокси)фенил)сульфонил)фенил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион,
----	---	---

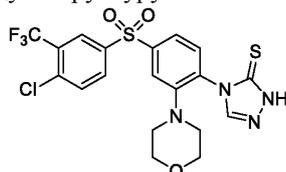
или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Соединение, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Соединение, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Фармацевтическая композиция для лечения патологического состояния, вызванного нейродегенерацией или накоплением белков, содержащая

(a) по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемую соль, и

(b) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

41. Фармацевтическая композиция по п.40, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой полимерный агент.

42. Фармацевтическая композиция по п.40, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из карбоксиметилцеллюлозы (СМС), гидроксипропилцеллюлозы (НРС), гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), желатина, гидролизата желатина, сахарозы, декстрозы, поливинилпирролидона (PVP), полиэтиленгликоля (ПЭГ), винилпирролидоновых сополимеров, прежелатинизированного крахмала, сорбита и глюкозы; и полиакрилатов.

43. Фармацевтическая композиция по п.40, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), поливинилпирролидона (PVP) и коллидона.

44. Фармацевтическая композиция по любому из пп.40-43, где фармацевтическая композиция имеет форму дисперсии, полученной методом сухого распыления (SDD).

45. Способ лечения патологического состояния, вызванного нейродегенерацией или накоплением белков, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное патологическое состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, деменцию вследствие болезни Паркинсона, множественную системную атрофию, боковой амиотрофический склероз или прогрессирующий надъядерный паралич.

46. Применение соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения патологического состояния, вызванного нейродегенерацией или накоплением белков, где указанное патологическое состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, деменцию вследствие болезни Паркинсона, множественную системную атрофию, боковой амиотрофический склероз или прогрессирующий надъядерный паралич.

47. Применение по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения патологического состояния, вызванного нейродегенерацией или накоплением белков, где указанное патологическое состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, деменцию вследствие болезни Паркинсона, множественную системную атрофию, боковой амиотрофический склероз или прогрессирующий надъядерный паралич.

48. Способ предотвращения агрегации, или накопления, или улучшения клиренса белка, устойчивого к действию протеазы, включающий контакт белка, устойчивого к действию протеазы, с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли, где указанный контакт происходит *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

49. Способ по п.48, где белок, устойчивый к действию протеазы, выбран из альфа-синуклеина,

а-бета, тау, хантингтина и TAR ДНК-связывающего белка 43 (TDP43).

50. Способ уменьшения нейровоспаления у пациента, включающий введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли.

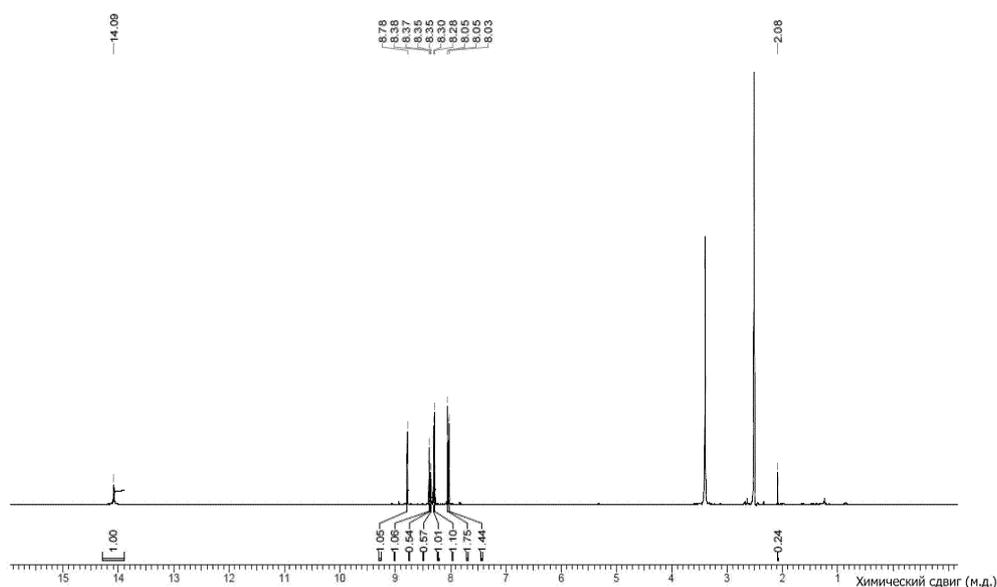
51. Применение соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли для уменьшения нейровоспаления.

52. Применение по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для уменьшения нейровоспаления.

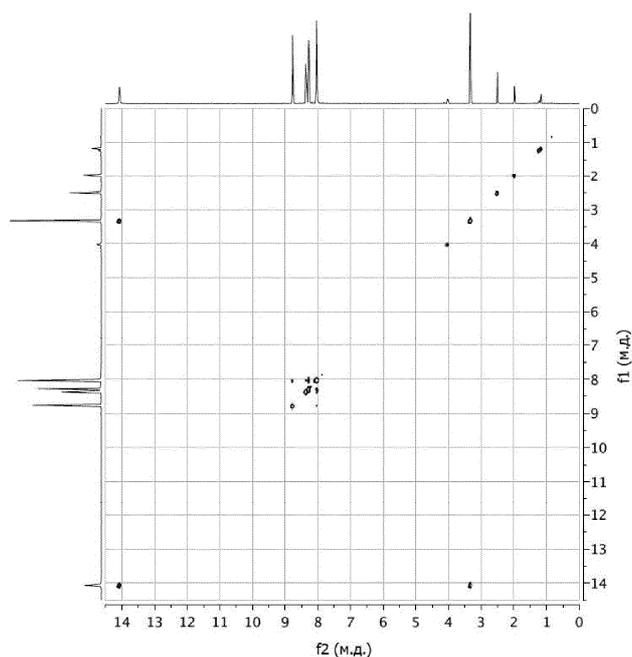
53. Способ лечения заболевания или патологического состояния, вызванного нейровоспалением, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли.

54. Применение соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или патологического состояния, вызванного нейровоспалением.

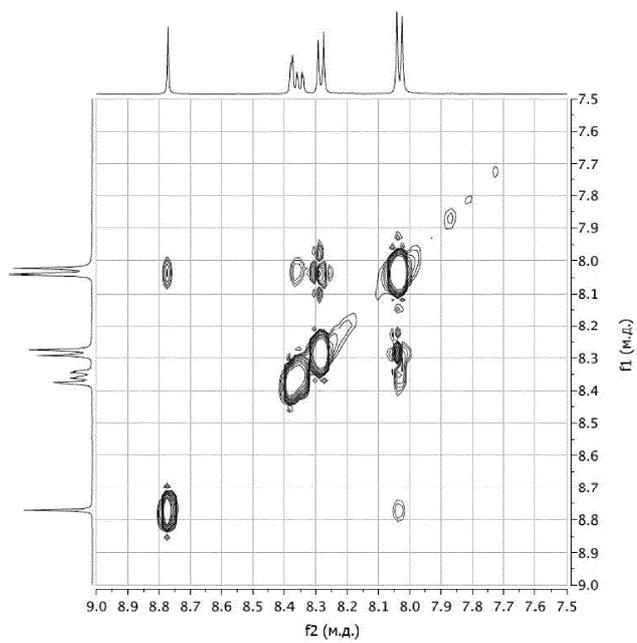
55. Применение по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-39 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, вызванного нейровоспалением.



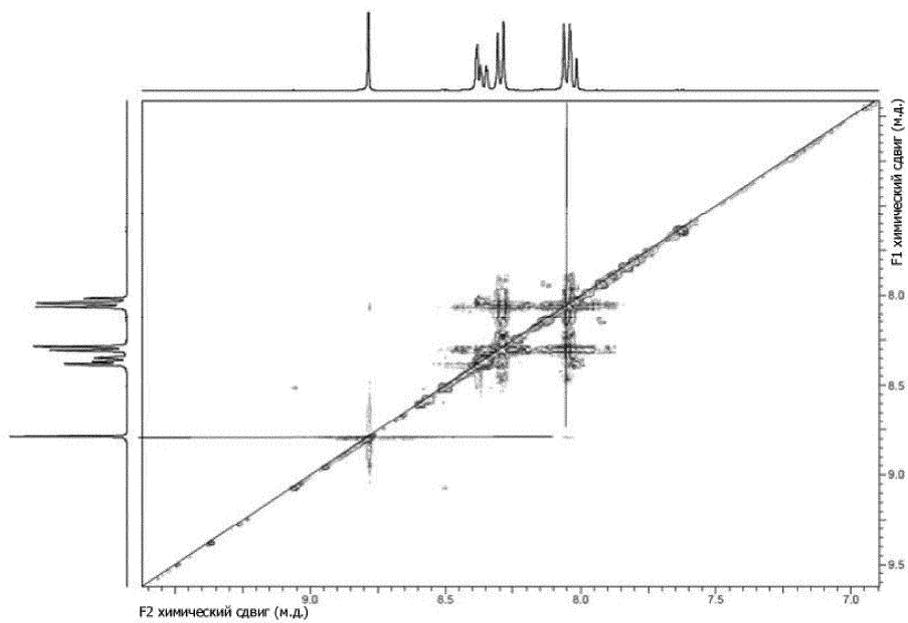
Фиг. 1А



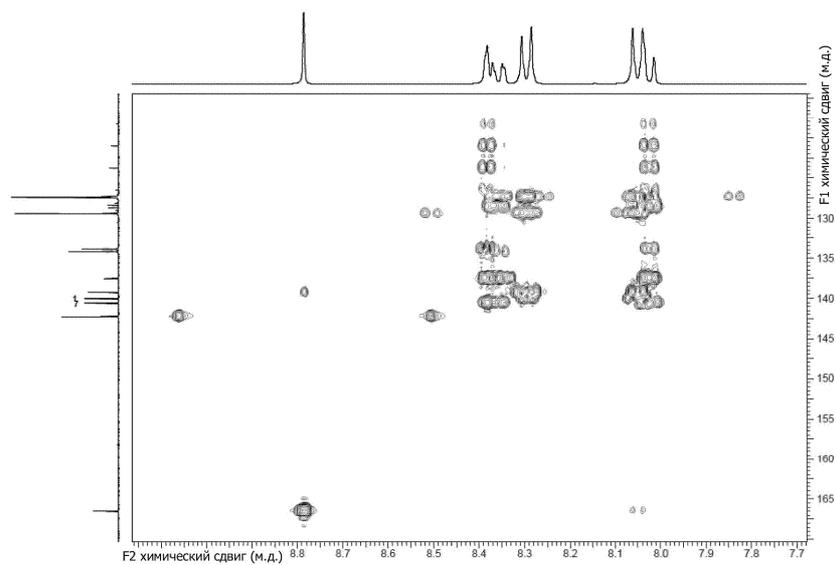
Фиг. 1В



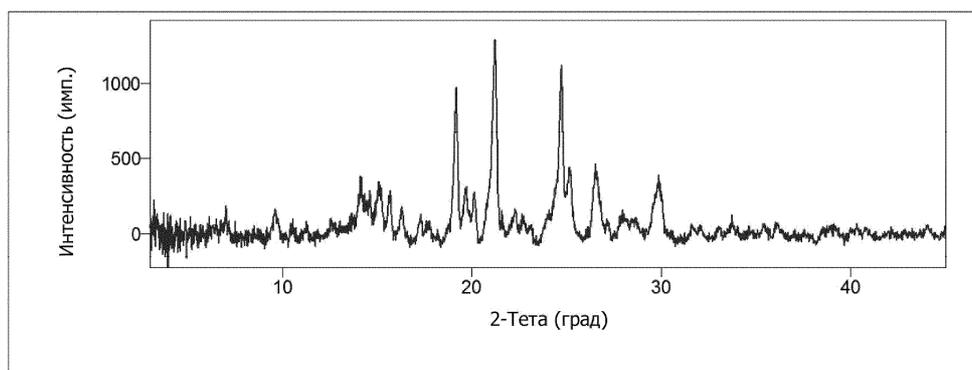
Фиг. 1С



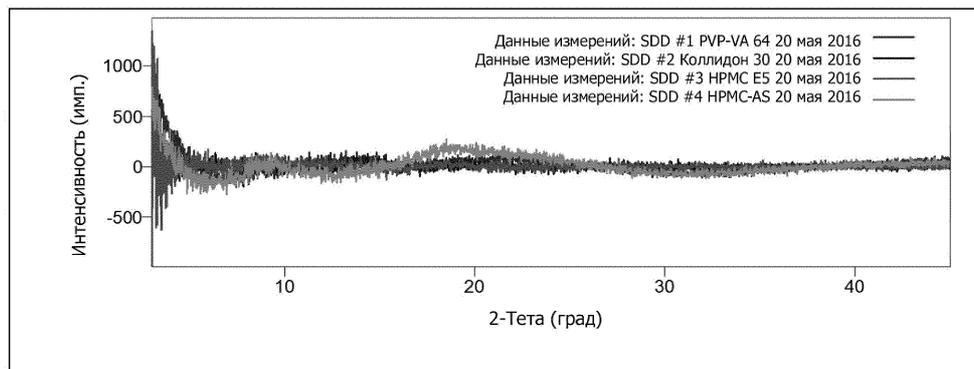
Фиг. 1D



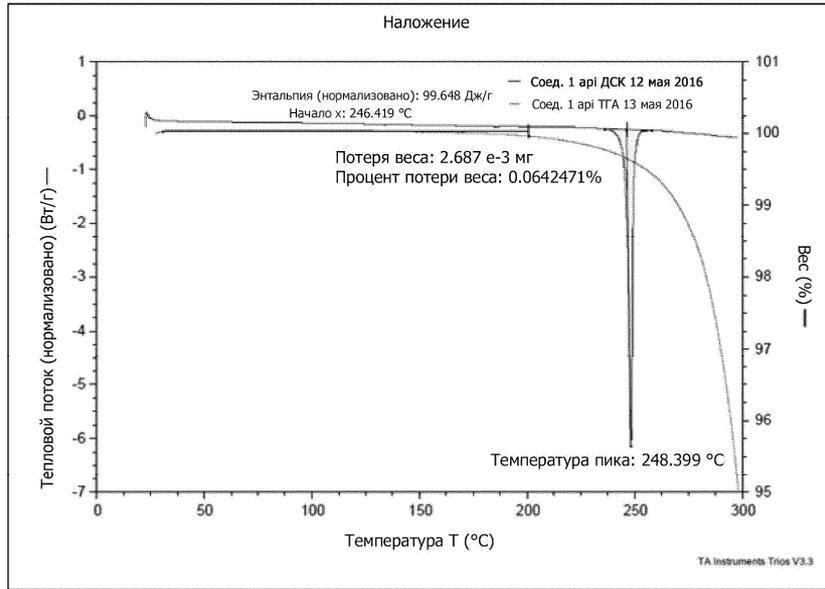
Фиг. 1Е



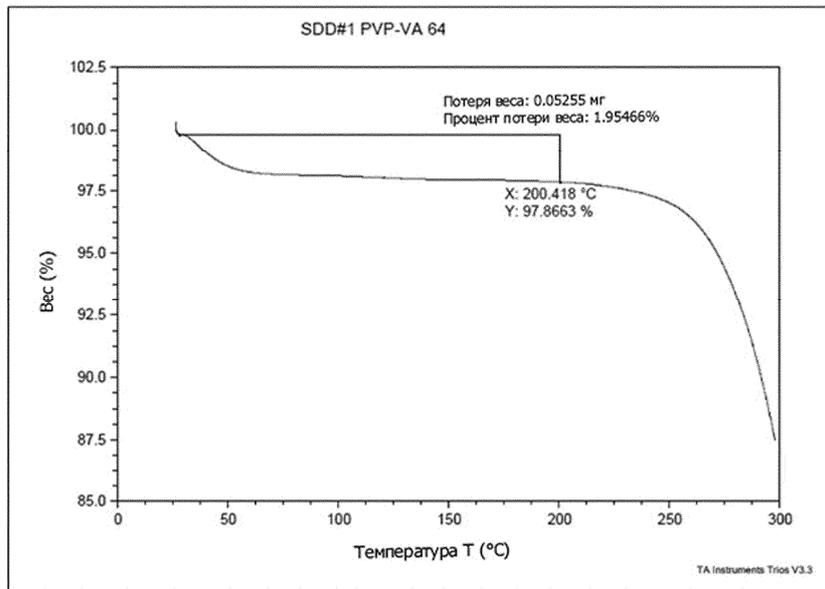
Фиг. 2А



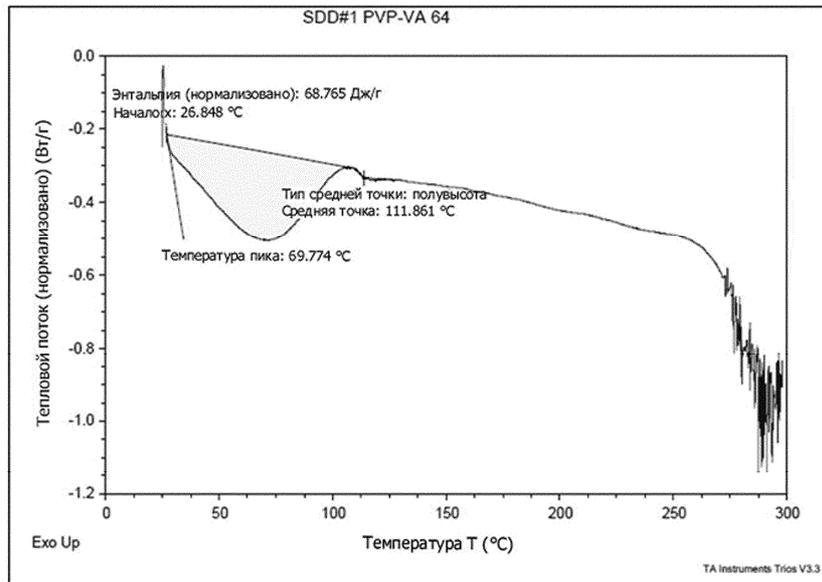
Фиг. 2В



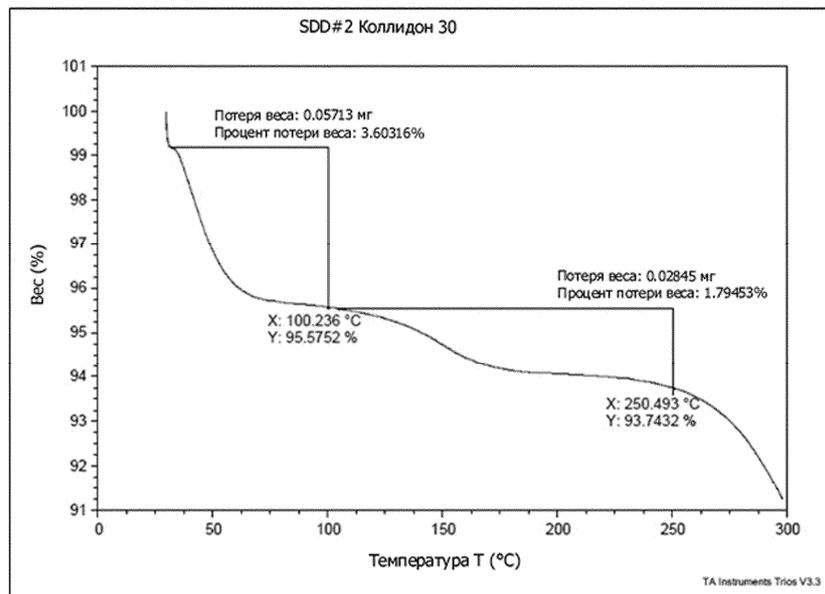
Фиг. 3А



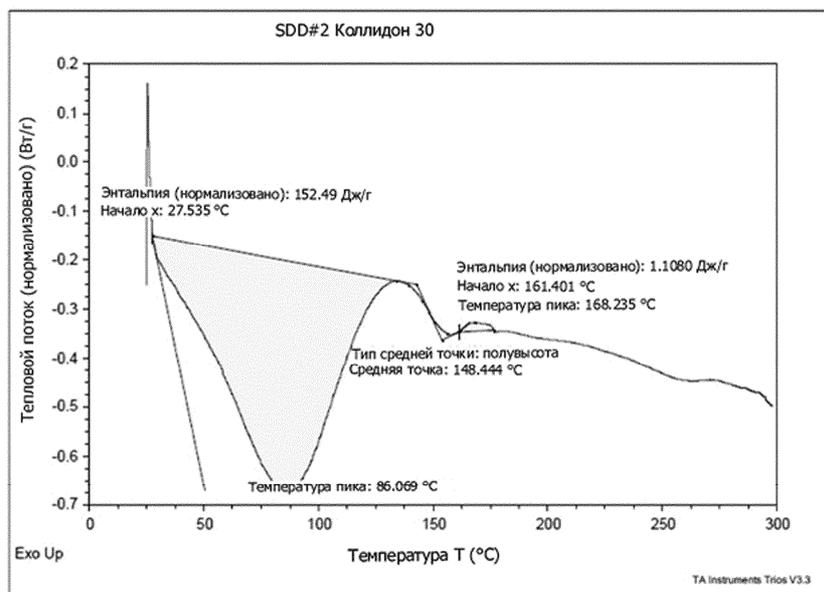
Фиг. 3В



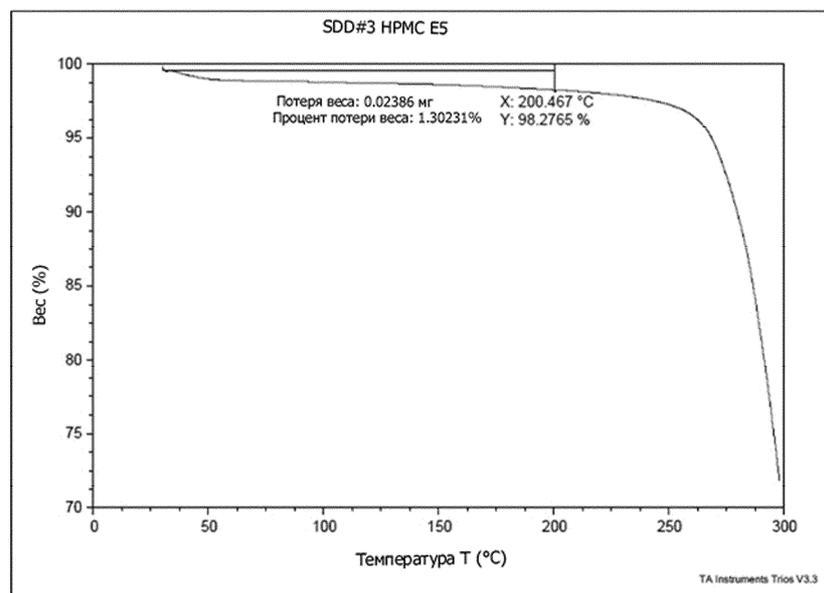
Фиг. 3С



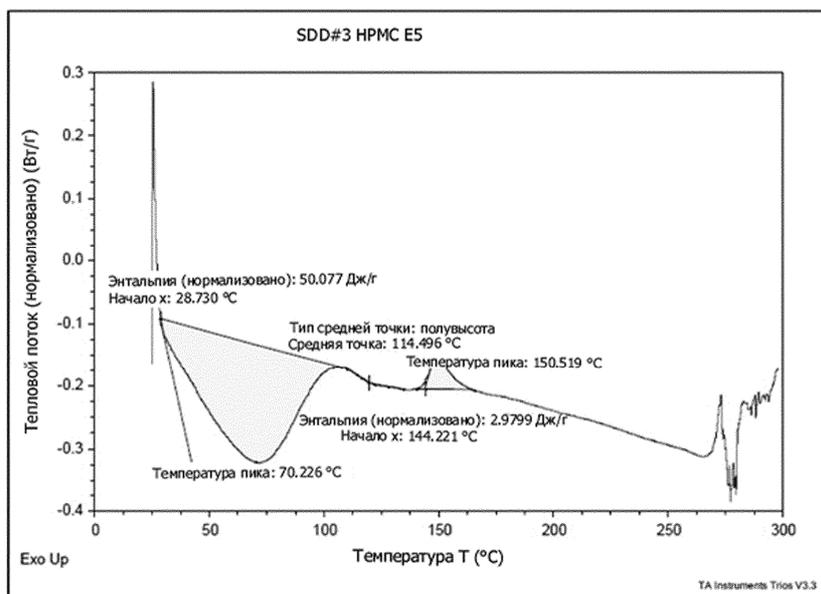
Фиг. 3D



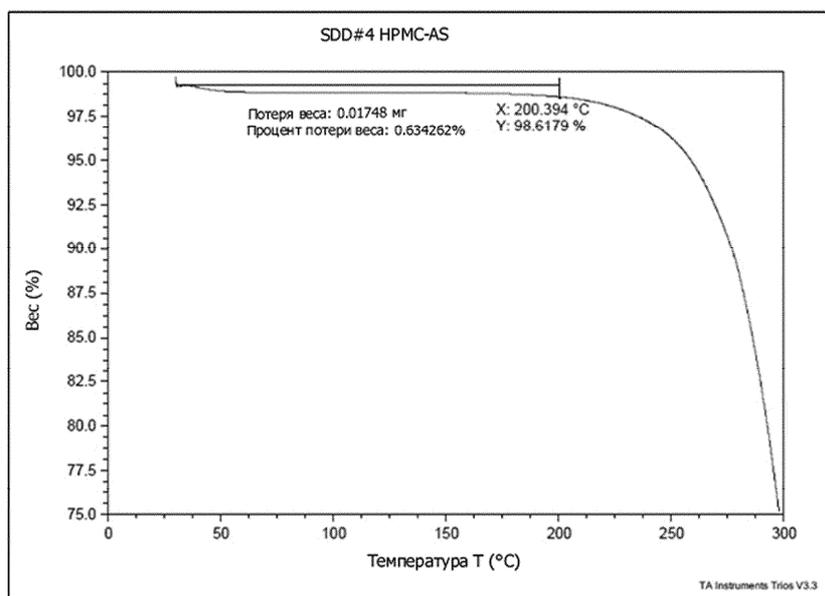
Фиг. 3Е



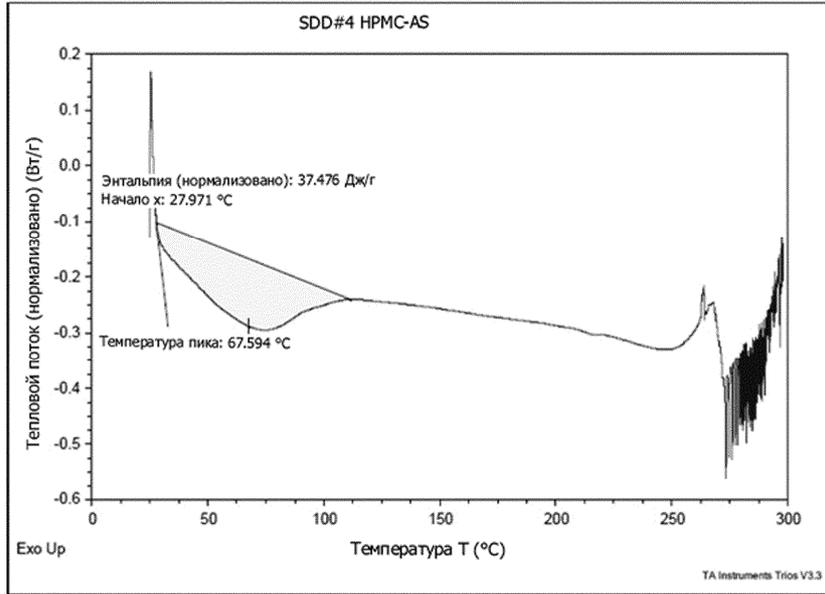
Фиг. 3F



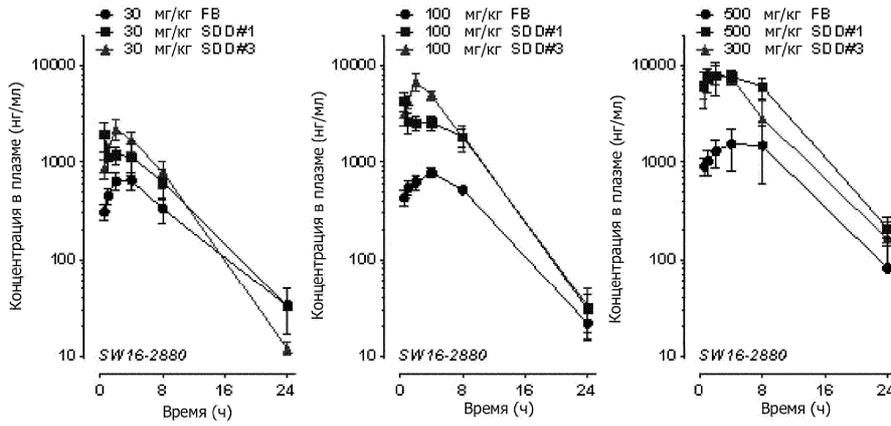
Фиг. 3Г



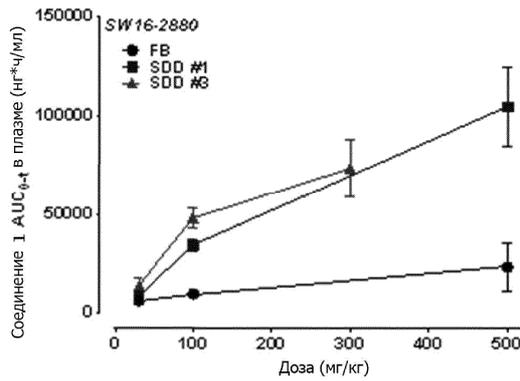
Фиг. 3Н



Фиг. 3I

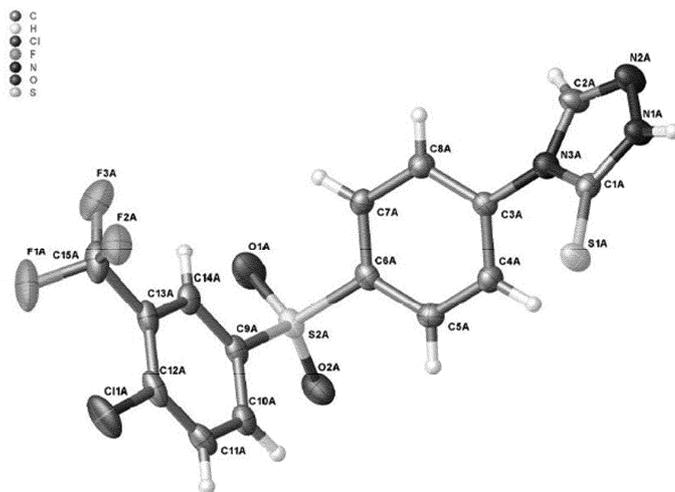


Фиг. 4A

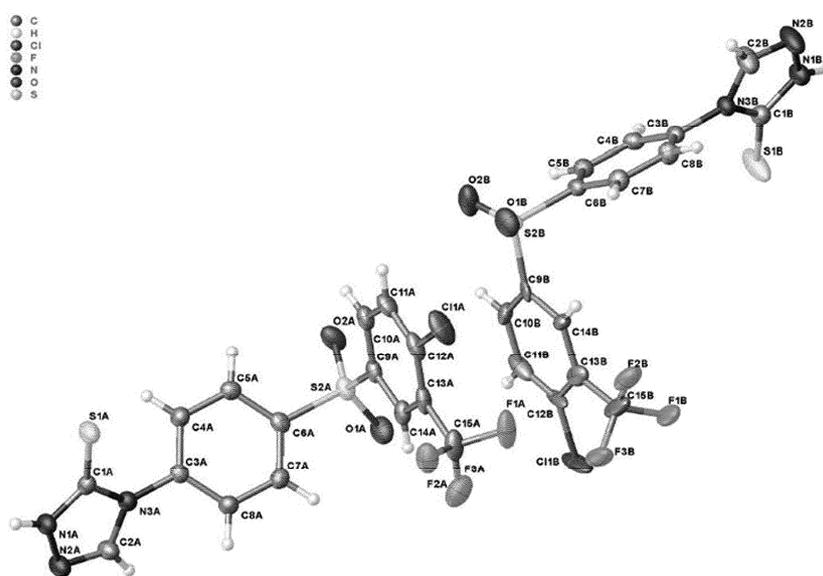


Фиг. 4B

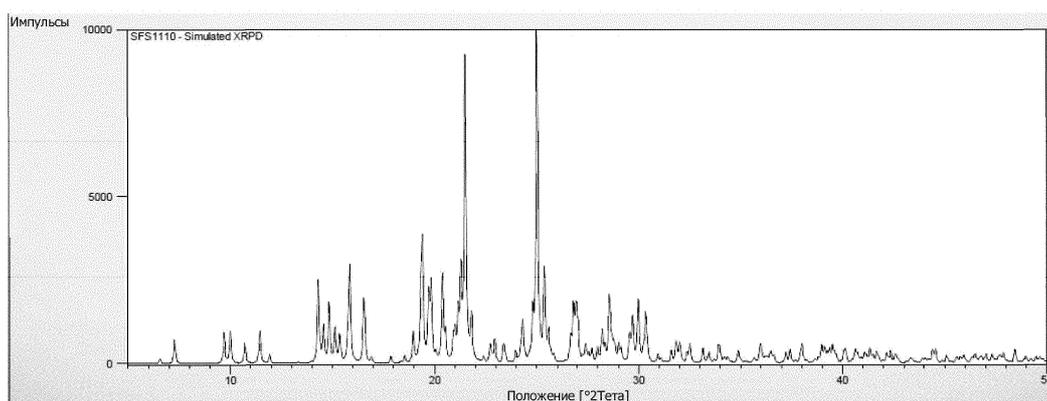
042432



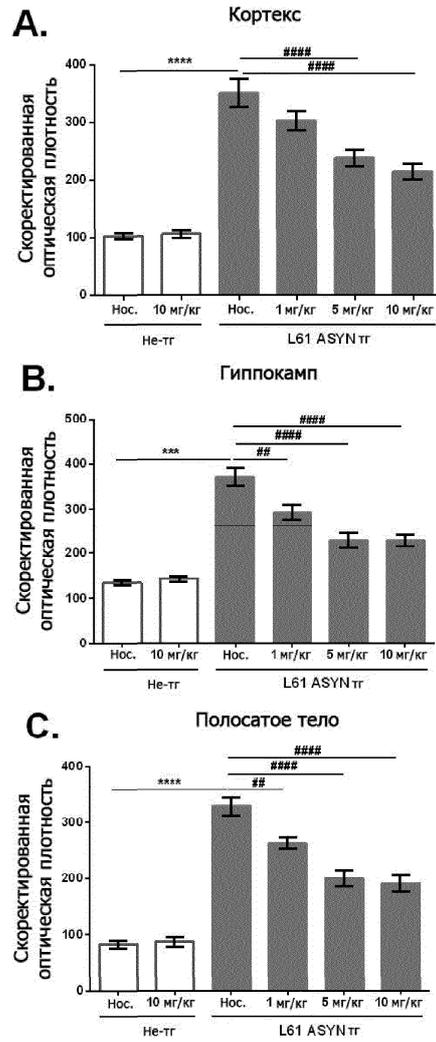
Фиг. 5А



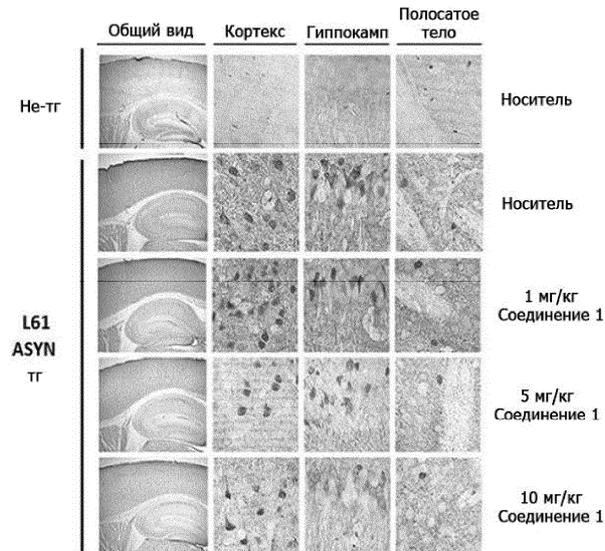
Фиг. 5В



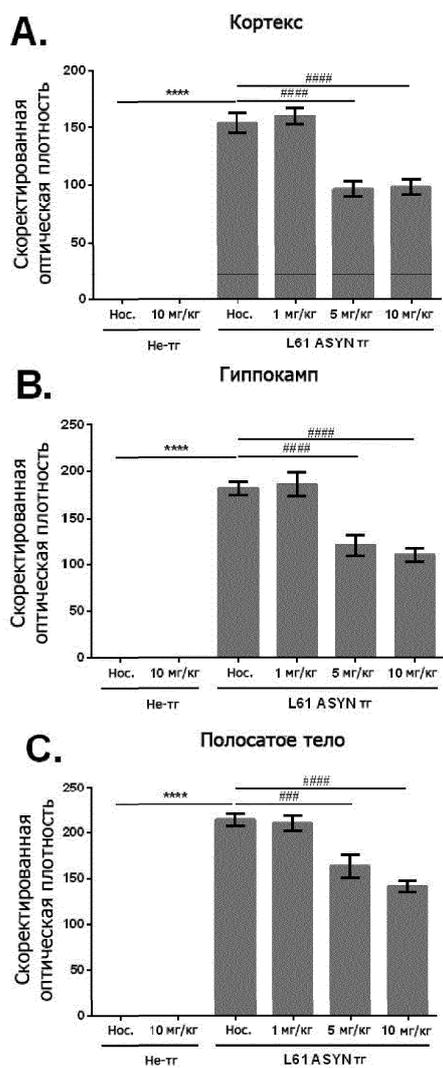
Фиг. 6



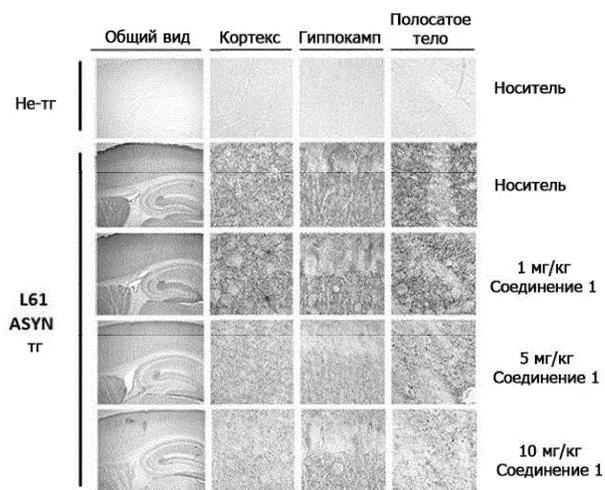
Фиг. 7



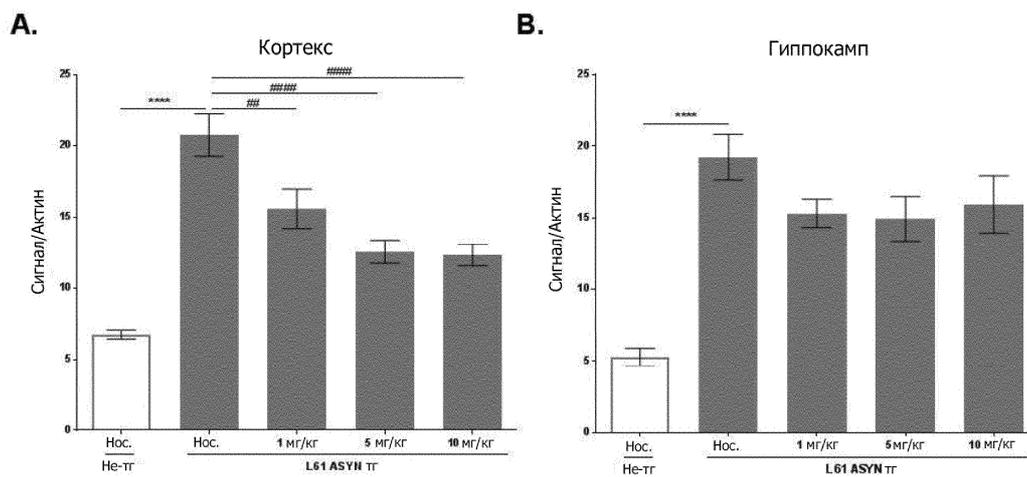
Фиг. 8



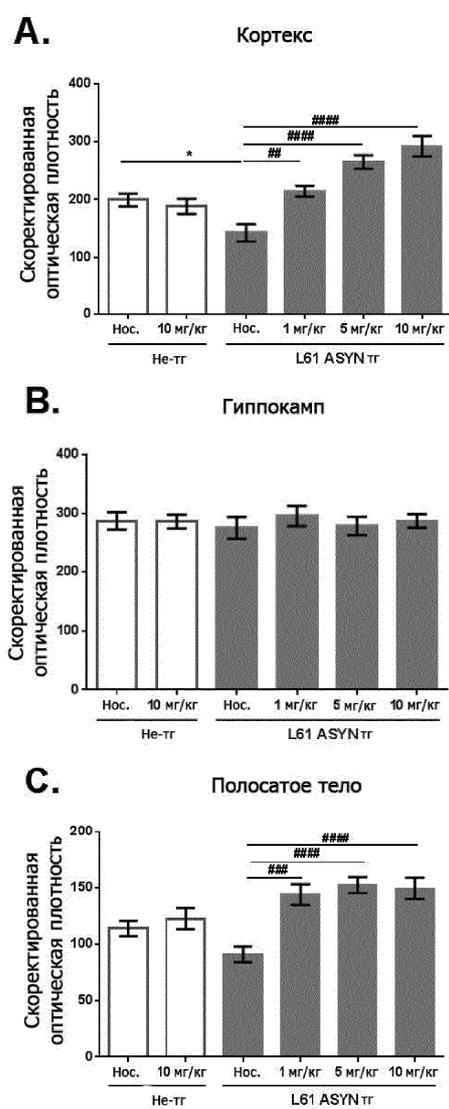
Фиг. 9



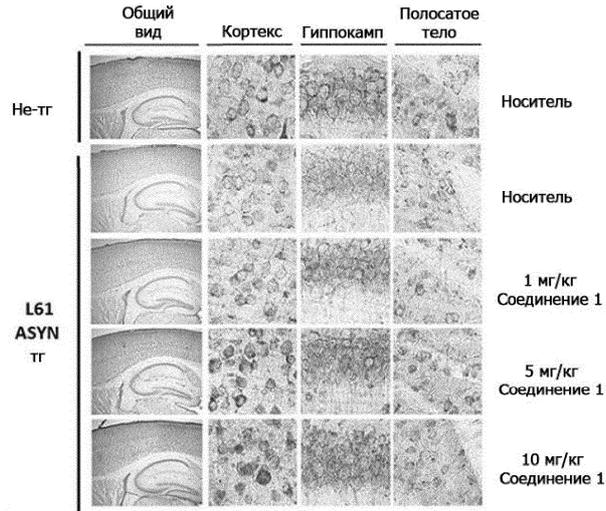
Фиг. 10



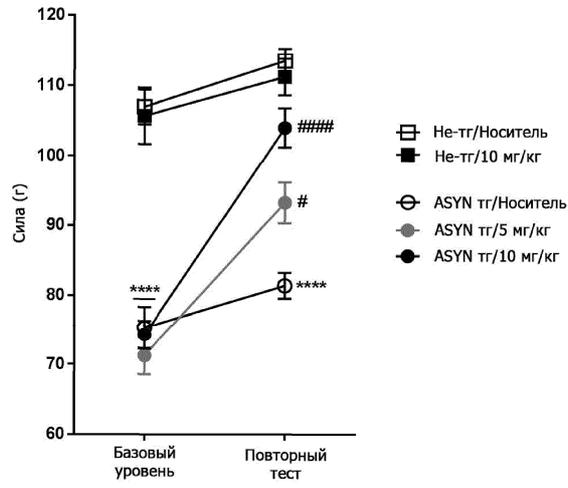
Фиг. 11



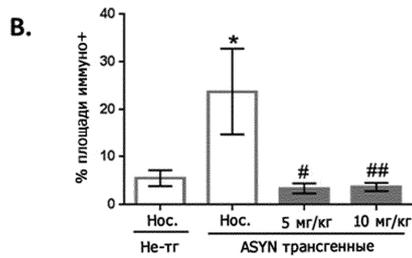
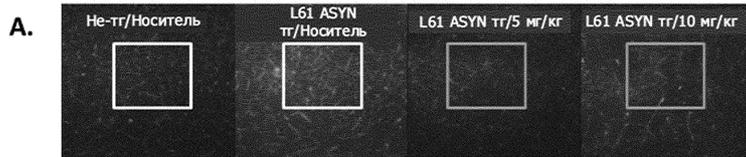
Фиг. 12



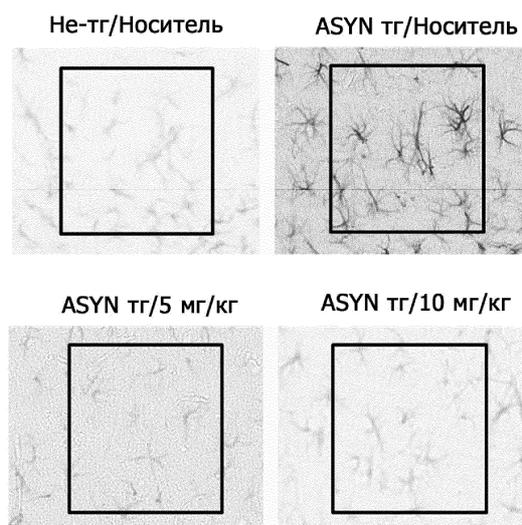
Фиг. 13



Фиг. 14

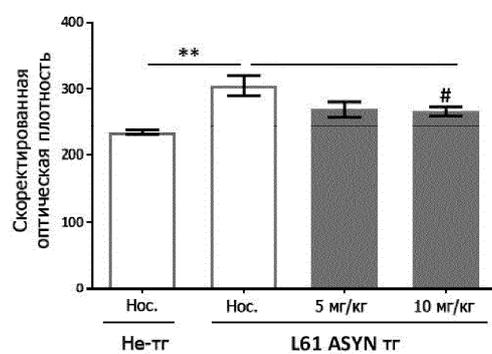


Фиг. 15



Фиг. 16

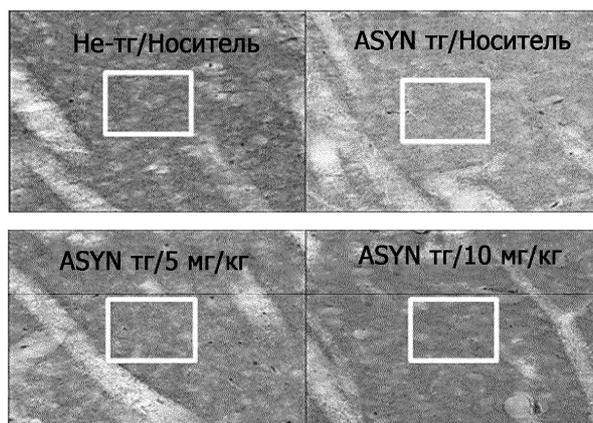
Иммуноокрашивание GFAP



** $p < 0.01$ vs. не-тг/носитель контрольная группа

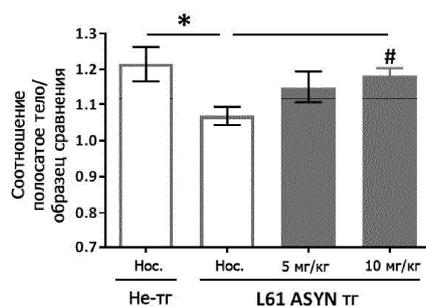
$p < 0.05$ ASYN тг/группа на Соединении 1 vs. ASYN тг/носитель контрольная группа

Фиг. 17



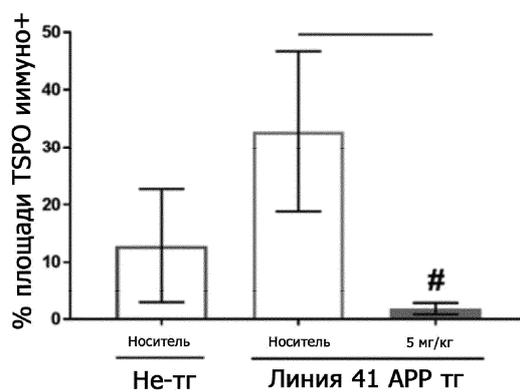
Фиг. 18

ИГХ переносчика дофамина (DAT)



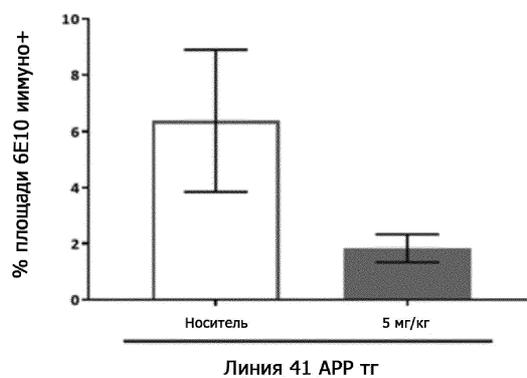
* $p < 0.05$ vs. не-тг/носитель контрольная группа
 # $p < 0.05$ ASYN тг/группа на Соединении 1 vs. ASYN тг/Носитель контрольная группа

Фиг. 19



** $p < 0.05$ vs. L41 тг/носитель контрольная группа

Фиг. 20



Фиг. 21

