

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043556**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

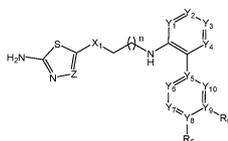
- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.31</p> <p>(21) Номер заявки
201992120</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2018.04.03</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 285/135 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) **ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ ПЛУТАМИНИЛЦИКЛАЗЫ**

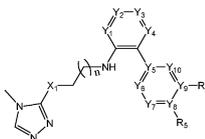
- | | |
|---|---|
| <p>(31) 1705263.0</p> <p>(32) 2017.03.31</p> <p>(33) GB</p> <p>(43) 2020.01.29</p> <p>(86) PCT/EP2018/058391</p> <p>(87) WO 2018/178384 2018.10.04</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВИВОРАЙОН ТЕРАПЬЮТИКС Н.В.
(DE)</p> <p>(72) Изобретатель:
Хайзер Ульрих, Хоффманн Торстен,
Луэс Ингеборг, Майер Антье (DE)</p> <p>(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)</p> <p>(56) WO-A1-2011029920
WO-A2-2011131748
MARIA JIMENEZ-SANCHEZ ET AL.: "siRNA screen identifies QPCT as a druggable target for Huntington's disease", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, vol. 11, no. 5, 1 May 2015 (2015-05-01), pages 347-354, XP055479437, Basingstoke, ISSN: 1552-4450, DOI:10.1038/nchembio.1790, figure 3a
US-A1-2013165458
WO-A1-2017025868
MARK G. SAULNIER ET AL.: "Nucleophilic Capture of the Imino-Quinone Methide Type Intermediates Generated from 2-Aminothiazol-5-yl Carbinols", ORGANIC LETTERS, vol. 11, no. 22, 19 November 2009 (2009-11-19), pages 5154-5157, XP055014692, ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/ol902023g, compounds 8, 9
STEFANIA FERRARI ET AL.: "Virtual Screening Identification of Nonfolate Compounds, Including a CNS Drug, as Antiparasitic Agents Inhibiting Pteridine Reductase", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 54, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 211-221, XP002643161, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM1010572 [retrieved on 2010-12-02] page 214; compounds 24b, 25b
WO-A2-2008008375
MARKIAN M. STEC ET AL.: "Structure-Activity Relationships of Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Dual Inhibitors: Investigations of Various 6,5-Heterocycles to Improve Metabolic Stability", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 14, 28 July 2011 (2011-07-28), pages 5174-5184, XP055258397, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm2004442, compounds 15, 18</p> | <p>347-354, XP055479437, Basingstoke, ISSN: 1552-4450, DOI:10.1038/nchembio.1790, figure 3a
US-A1-2013165458
WO-A1-2017025868
MARK G. SAULNIER ET AL.: "Nucleophilic Capture of the Imino-Quinone Methide Type Intermediates Generated from 2-Aminothiazol-5-yl Carbinols", ORGANIC LETTERS, vol. 11, no. 22, 19 November 2009 (2009-11-19), pages 5154-5157, XP055014692, ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/ol902023g, compounds 8, 9
STEFANIA FERRARI ET AL.: "Virtual Screening Identification of Nonfolate Compounds, Including a CNS Drug, as Antiparasitic Agents Inhibiting Pteridine Reductase", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 54, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 211-221, XP002643161, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM1010572 [retrieved on 2010-12-02] page 214; compounds 24b, 25b
WO-A2-2008008375
MARKIAN M. STEC ET AL.: "Structure-Activity Relationships of Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Dual Inhibitors: Investigations of Various 6,5-Heterocycles to Improve Metabolic Stability", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 14, 28 July 2011 (2011-07-28), pages 5174-5184, XP055258397, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm2004442, compounds 15, 18</p> |
|---|---|

- (57) Изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из соединений формул (IIa), (IIIa), (IVa), (Va) и (XVa)

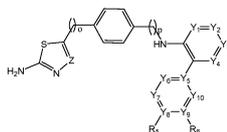
B1**043556****043556
B1**



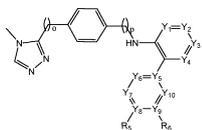
(IIIa).



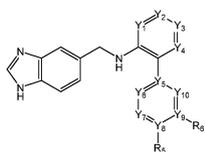
(IIIa).



(IVa).



(IVa).



(XVa).

где Z выбран из CH и N; X₁ выбран из метила, N, O, S; n равняется 1 или 2; Y₁-Y₄ и Y₆, Y₇ и Y₁₀ независимо выбраны из CH и N; Y₅ представляет собой C; Y₈ и Y₉ независимо выбраны из C и N; R₅ выбран из галогена, C₁₋₁₂алкила и O-C₁₋₁₂алкила и R₆ выбран из водорода, C₁₋₁₂алкила и O-C₁₋₁₂алкила; o равняется 0 или 1; p равняется 0 или 1; Y₄ необязательно замещен C₁₋₁₂алкилом или галогеном. Соединения представляют собой ингибиторы глутаминилциклазы (QC, EC 2.3.2.5). QC катализирует внутримолекулярную циклизацию N-концевых остатков глутамин в пироглутаминовую кислоту (5-оксопролил, pGlu*) с высвобождением аммиака и внутримолекулярную циклизацию N-концевых остатков глутамата в пироглутаминовую кислоту с высвобождением воды.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым гетероциклическим производным в качестве ингибиторов глутаминилциклазы (QC, ЕС 2.3.2.5). QC катализирует внутримолекулярную циклизацию N-концевых остатков глутаминина в пироглутаминовую кислоту (5-оксипролил, pGlu*) с высвобождением аммиака и внутримолекулярную циклизацию N-концевых остатков глутамата в пироглутаминовую кислоту с высвобождением воды.

Предпосылки изобретения

Глутаминилциклаза (QC, ЕС 2.3.2.5) катализирует внутримолекулярную циклизацию N-концевых остатков глутаминина в пироглутаминовую кислоту (pGlu*) с высвобождением аммиака. QC впервые была выделена Messer из молочного сока тропического растения *Carica papaya* в 1963 г. (Messer, M. 1963 Nature 4874, 1299). Соответствующая ферментативная активность была обнаружена 24 годами позднее в гипофизе животных (Busby, W. H. J. et al., 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. and Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci USA 84, 3628-3632). В случае QC млекопитающих превращение Gln в pGlu с помощью QC может быть продемонстрировано для предшественников TRH и GnRH (Busby, W. H. J. et al., 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. and Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632). Кроме того, в первоначальных экспериментах по локализации QC обнаружена ее совместная локализация со своими гипотетическими продуктами катализа в бычьем гипофизе, что дополнительно подтверждает предполагаемую функцию в синтезе пептидных гормонов (Bockers, T. M. et al., 1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453). Напротив, физиологическая функция растительной QC менее понятна. В случае фермента из *C. papaya* предполагалась роль в защите растений от патогенных микроорганизмов (El Moussaoui, A. et al., 2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570). Предполагаемые QC из других растений были недавно идентифицированы с помощью сравнений последовательностей (Dahl, S. W. et al., 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Физиологическая функция данных ферментов, однако, все еще является неопределенной.

Известные QC из растений и животных демонстрируют строгую специфичность в отношении L-глутаминина в N-концевом положении субстратов, и было обнаружено, что их кинетические свойства подчиняются уравнению Михаэлиса-Ментена (Pohl, T. et al., 1991 Proc Natl Acad Sci USA 88, 10059-10063; Consalvo, A. P. et al., 1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M. Y. et al., 1996 Biol Chem Hoppe Seyler 377, 395-398). Сравнение первичных структур QC из *C. papaya* и структур высококонсервативной QC млекопитающих, тем не менее, не выявило какой-либо гомологии последовательностей (Dahl, S. W. et al., 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). В то время как, по видимому, растительные QC принадлежат к новому семейству ферментов (Dahl, S. W. et al., 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), обнаружено, что QC млекопитающих обладают выраженной гомологией последовательностей с бактериальными аминопептидазами (Bateman, R. C. et al., 2001 Biochemistry 40, 11246-11250), что приводит к выводу о том, что QC из растений и животных имеют различные эволюционные пути происхождения.

Недавно было показано, что рекомбинантная QC человека, а также QC-активность из экстрактов головного мозга катализируют циклизацию N-концевых остатков глутаминила, так и глутамата. Наиболее неожиданным является тот факт, что катализируемой циклозой Glu₁-превращению способствует значение pH около 6,0, при этом Glu₁-превращение в pGlu-производные происходит при оптимуме pH около 8,0. Поскольку образование pGlu-Aβ-связанных пептидов может быть подавлено с помощью ингибирования рекомбинантной QC человека и QC-активности из экстрактов свиного гипофиза, фермент QC является мишенью в разработке лекарственных средств для лечения болезни Альцгеймера.

Ингибиторы QC описаны, например, в

WO 2004/098625, WO 2004/098591, WO 2005/039548,
 WO 2005/075436, WO 2008/055945, WO 2008/055947, WO 2008/055950, WO 2008/065141,
 WO 2008/110523, WO 2008/128981, WO 2008/128982, WO 2008/128983, WO 2008/128984,
 WO 2008/128985, WO 2008/128986, WO 2008/128987, WO 2010/026212, WO 2011/029920,
 WO 2011/107530, WO 2011/110613, WO 2011/131748 и WO 2012/123563.

В EP 02011349.4 раскрыты полинуклеотиды, кодирующие глутаминилциклазу насекомых, а также кодируемые ими полипептиды и их применение в способах скрининга средств, которые снижают активность глутаминилциклазы. Такие средства являются пригодными в качестве пестицидов.

Определения.

Термины "K_i" или "K_I" и "K_D" представляют собой константы связывания, которые описывают связывание ингибитора с ферментом и последующее высвобождение от него. Другой величиной является значение "IC₅₀", отражающее концентрацию ингибитора, которая при заданной концентрации субстрата приводит к 50% активности фермента.

Термин "ингибитор DP IV" или "ингибитор дипептидилпептидазы IV" в общем известен специалисту в данной области техники и означает ингибиторы ферментов, которые подавляют каталитическую активность DP IV или подобных DP IV ферментов.

"Активность DP IV" определяется как каталитическая активность дипептидилпептидазы IV (DP IV) и подобных DP IV ферментов. Эти ферменты представляют собой постпролиновые (в меньшей степени посталаниновые, постсериновые или постглициновые) расщепляющие сериновые протеазы, обнаруживаемые в различных тканях организма млекопитающего, включая почку, печень и кишечник, где они с

высокой специфичностью удаляют дипептиды на N-конце биологически активных пептидов, если пролин или аланин образуют остатки, которые являются смежными с N-концевой аминокислотой в их последовательности.

Термин "ингибитор PEP" или "ингибитор пролилэндопептидазы" в общем известен специалисту в данной области техники и означает ингибиторы ферментов, которые подавляют каталитическую активность пролилэндопептидазы (PEP, пролилолигопептидаза, POP).

"Активность PEP" определяется как каталитическая активность эндопротеазы, которая способна гидролизовать постпролиновые связи в пептидах или белках, где пролин расположен в аминокислотном положении 3 или большего порядка, считая от N-конца пептидного или белкового субстрата.

Термин "QC", применяемый в данном документе, включает глутаминилциклазу (QC) и QC-подобные ферменты. QC и QC-подобные ферменты обладают идентичной или сходной ферментативной активностью, далее определенной как QC-активность. В этом отношении QC-подобные ферменты могут фундаментально отличаться по своей молекулярной структуре от QC. Примерами QC-подобных ферментов являются глутаминилпептидциклотрансферазаподобные белки (QPCTLs) от человека (GenBank NM017659), мыши (GenBank BC058181), *Macaca fascicularis* (GenBank AB168255), *Macaca mulatta* (GenBank XM001110995), *Canis familiaris* (GenBank XM541552), *Rattus norvegicus* (GenBank XM001066591), *Mus musculus* (GenBank BC058181) и *Bos taurus* (GenBank BT026254).

Термин "QC-активность", применяемый в данном документе, определяется как внутримолекулярная циклизация N-концевых остатков глутаминила в пироглутаминовую кислоту (pGlu*) или N-концевых остатков L-гомоглутаминила или L-β-гомоглутаминила в циклическое производное пирогомоглутаминила с высвобождением аммиака. Таким образом, см. схемы 1 и 2.

Схема 1. Циклизация глутаминила с помощью QC

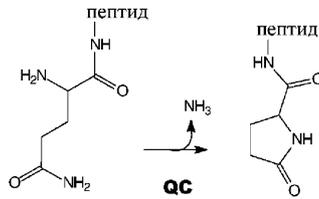
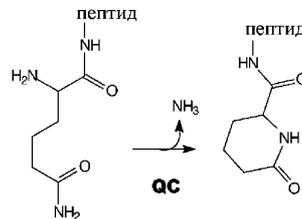


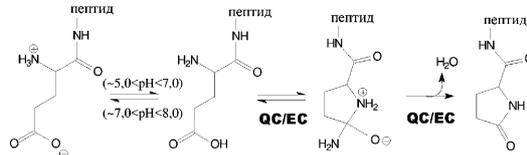
Схема 2. Циклизация L-гомоглутаминила с помощью QC



Термин "ЕС", применяемый в данном документе, включает активность QC и QC-подобных ферментов в качестве глутаматциклазы (ЕС), далее определенную как ЕС-активность.

Термин "ЕС-активность", применяемый в данном документе, определяется как внутримолекулярная циклизация N-концевых остатков глутамата в пироглутаминовую кислоту (pGlu*) с помощью QC. Таким образом, см. схему 3.

Схема 3. N-Концевая циклизация незаряженных глутамилпептидов с помощью QC (ЕС)



Термин "ингибитор QC" "ингибитор глутаминилциклазы" в общем известен специалисту в данной области техники и означает ингибиторы ферментов, которые подавляют каталитическую активность глутаминилциклазы (QC) или ее глутамилциклазную (ЕС) активность.

Эффективность подавления QC.

В свете корреляции с подавлением QC, в предпочтительных вариантах осуществления согласно заявленному способу и медицинскому применению используют средство с IC_{50} в отношении подавления QC, составляющей 10 мкМ или меньше, более предпочтительно 1 мкМ или меньше, даже более предпочтительно 0,1 мкМ или меньше, или 0,01 мкМ или меньше, или наиболее предпочтительно 0,001 мкМ или меньше. Действительно, рассматриваются ингибиторы со значениями K_i в диапазоне ниже микромолярного, предпочтительно наномолярного и даже более предпочтительно пикомолярного. Таким образом, наряду с тем, что активные средства для удобства описаны в данном документе как "ингибиторы QC", будет понятно, что такая номенклатура не предназначена для ограничения объекта настоящего изобретения конкретным механизмом действия.

Молекулярная масса ингибиторов QС.

В целом ингибиторы QС согласно заявленному способу или медицинскому применению будут представлять собой малые молекулы, например, со значениями молекулярной массы 500 г/моль или меньше, 400 г/моль или меньше, предпочтительно 350 г/моль или меньше, и даже более предпочтительно 300 г/моль или меньше, и даже 250 г/моль или меньше.

Термин "субъект", применяемый в данном документе, относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, который являлся объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество", применяемое в данном документе, означает количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ в системе ткани, у животного или человека, искомое исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом, которое предусматривает снижение тяжести симптомов заболевания или нарушения, подлежащих лечению.

Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый" охватывает как применение в отношении человека, так и ветеринарное применение. Например, термин "фармацевтически приемлемый" охватывает приемлемое в области ветеринарии соединение или соединение, приемлемое в области медицины и здравоохранения человека.

По всему описанию и формуле изобретения выражение "алкил", если нет конкретного ограничения, обозначает C₁₋₁₂алкильную группу, подходящим образом C₁₋₈алкильную группу, например, C₁₋₆алкильную группу, например, C₁₋₄алкильную группу. Алкильные группы могут быть с прямой или разветвленной цепью. Подходящие алкильные группы включают, например, метил, этил, пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил (например, н-пентил), гексил (например, н-гексил), гептил (например, н-гептил) и октил (например, н-октил). Выражение "алк", например, в выражениях "алкокси", "галогеналкил" и "тиоалкил" следует интерпретировать в соответствии с определением "алкил". Иллюстративные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси), бутокси (например, н-бутокси), пентокси (например, н-пентокси), гексокси (например, н-гексокси), гептокси (например, н-гептокси) и октокси (например, н-октокси). Иллюстративные тиоалкильные группы включают метилтио-. Иллюстративные галогеналкильные группы включают фторалкил, например, CF₃.

Выражение "алкилен" обозначает цепь формулы -(CH₂)_n-, где n представляет собой целое число, например 1-5, если нет конкретного ограничения.

Выражение "циклоалкил", если нет конкретного ограничения, обозначает C₃₋₁₀циклоалкильную группу (т.е. 3-10 атомов углерода в кольце), более подходяще C₃₋₈циклоалкильную группу, например, C₃₋₆циклоалкильную группу. Иллюстративные циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Наиболее подходящее число атомов углерода в кольце составляет от трех до шести.

Выражение "гетероцикл", если нет конкретного ограничения, относится к карбоциклической группе, где один или более (например, 1, 2 или 3) атомов в кольце заменены гетероатомами, выбранными из N, S и O. Конкретным примером гетероциклической группы является циклоалкильная группа (например, циклопентил или более конкретно циклогексил), где один или более (например, 1, 2 или 3, в частности, 1 или 2, особенно 1) атомов в кольце заменены гетероатомами, выбранными из N, S или O. Иллюстративные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают пирролидин, тетрагидрофуран и пиперидин, и иллюстративные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают морфолин, пиперазин, диоксолан и диоксан. Дополнительным конкретным примером гетероциклической группы является циклоалкенильная группа (например, циклогексенильная группа), где один или более (например, 1, 2 или 3, в частности, 1 или 2, особенно 1) атомов в кольце заменены гетероатомами, выбранными из N, S и O. Примером такой группы является дигидропиранил (например, 3,4-дигидро-2Н-пиранил-2-ил-).

Выражение "арил", если нет конкретного ограничения, обозначает C₆₋₁₂арильную группу, подходящим образом C₆₋₁₀арильную группу, более подходящим образом C₆₋₈арильную группу. Арильная группа будет содержать по меньшей мере одно ароматическое кольцо (например, одно, два или три кольца). Примером типичной арильной группы с одним ароматическим кольцом является фенил. Примером типичной арильной группы с двумя ароматическими кольцами является нафтил.

Выражение "гетероарил", если нет конкретного ограничения, обозначает арильный остаток, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4, подходящим образом 1, 2 или 3) атомов в кольце заменены гетероатомами, выбранными из N, S и O, или также 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один или более (например, 1, 2, 3 или 4, подходящим образом 1, 2 или 3) атомов в кольце, выбранных из N, S и O. Иллюстративные моноциклические гетероарильные группы, имеющие один гетероатом, включают пятичленные кольца (например, пиррол, фуран, тиофен) и шестичленные кольца, (например, пиридин, такой как пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил). Иллюстративные моноциклические гетероарильные группы, имеющие два гетероатома, включают пятичленные кольца (например, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, такой как имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил), шестичлен-

ные кольца (например, пиридазин, пиримидин, пиазин). Иллюстративные моноциклические гетероарильные группы, имеющие три гетероатома, включают 1,2,3-триазол и 1,2,4-триазол. Иллюстративные моноциклические гетероарильные группы, имеющие четыре гетероатома, включают тетразол. Иллюстративные бициклические гетероарильные группы включают индол (например, индол-6-ил), бензофуран, бензтиофен, хинолин, изохинолин, индазол, бензимидазол, бензтиазол, хиназолин и пурин.

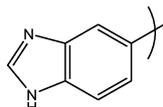
Выражение "-алкиларил", если нет конкретного ограничения, обозначает арильный остаток, который присоединен посредством алкиленового фрагмента, например, C₁₋₄алкиленового фрагмента.

Выражение "-алкилгетероарил", если нет конкретного ограничения, обозначает гетероарильный остаток, который присоединен посредством алкиленового фрагмента, например, C₁₋₄алкиленового фрагмента.

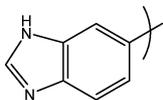
Термин "галоген" или "гало" включает фтор (F), хлор (Cl) и бром (Br).

Термин "амино" относится к группе -NH₂.

Если бензимидазолил показан в виде бензимидазол-5-ила, который представлен в виде



специалисту в данной области техники будет понятно, что бензимидазол-6-ил, который представлен в виде



представляет собой эквивалентную структуру. При использовании в данном документе две формы бензимидазолила охвачены термином "бензимидазол-5-ил".

Стереоизомеры.

Все возможные стереоизомеры заявленных соединений включены в настоящее изобретение.

Если соединения в соответствии с настоящим изобретением обладают по меньшей мере одним хиральным центром, они могут соответственно существовать в виде энантиомеров. Если соединения обладают двумя или более хиральными центрами, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси охвачены в пределах объема настоящего изобретения.

Получение и выделение стереоизомеров.

Если способы получения соединений в соответствии с настоящим изобретением обеспечивают смесь стереоизомеров, такие изомеры могут быть разделены с помощью традиционных методик, таких как препаративная хроматография. Соединения могут быть получены в рацемической форме, или отдельные энантиомеры могут быть получены либо с помощью энантиоспецифического синтеза, либо с помощью разделения. Соединения, например, могут быть разделены на компоненты, представляющие собой энантиомеры, с помощью стандартных методик, таких как образование диастереомерных пар путем образования соли с оптически активной кислотой, такой как (-)-ди-п-толуоил-d-винная кислота и/или (+)-ди-п-толуоил-l-винная кислота, с последующей фракционной кристаллизацией и восстановлением свободного основания. Соединения также могут быть разделены путем образования диастереомерных сложных эфиров или амидов с последующим хроматографическим разделением и удалением хиральных вспомогательных средств. В качестве альтернативы, соединения можно разделять с применением колонки для хиральной HPLC.

Фармацевтически приемлемые соли.

В свете тесной взаимосвязи между свободными соединениями и соединениями в форме их солей или сольватов, когда бы не упоминалось соединение в данном контексте, также предусмотрены соответствующие соль, сольват или полиморф, при условии, если это возможно или является подходящим в данных обстоятельствах.

Соли и сольваты соединений формулы (I) и их физиологически функциональные производные, которые являются подходящими для применения в медицине, являются такими, где противоион или связанный растворитель являются фармацевтически приемлемыми. Однако соли и сольваты, имеющие фармацевтически неприемлемые противоионы или связанные растворители, находятся в пределах объема настоящего изобретения, например, для применения в качестве промежуточных соединений при получении других соединений и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Подходящие соли в соответствии с настоящим изобретением включают образованные с помощью как органических, так и неорганических кислот или оснований. Фармацевтически приемлемые соли при соединении кислоты включают таковые, образованные из хлористоводородной, бромистоводородной, серной, азотной, лимонной, винной, фосфорной, молочной, пировиноградной, уксусной, трифторуксусной, трифенилуксусной, сульфаминовой, сульфаниловой, янтарной, щавелевой, фумаровой, малеиновой, яблочной, миндальной, глутаминовой, аспарагиновой, щавелево-уксусной, метансульфоновой, этансуль-

фоновой, арилсульфоновой (например, *p*-толуолсульфоновой, бензолсульфоновой, нафталинсульфоновой или нафталиндисульфоновой), салициловой, глутаровой, глюконовой, трикарбаллиловой, коричной, замещенной коричной (например, фенил-, метил-, метокси-или галогензамещенной коричной, включая 4-метил- и 4-метоксикоричную кислоту), аскорбиновой, олеиновой, нафтойной, гидроксинафтойной (например, 1- или 3-гидрокси-2-нафтойной), нафталинакриловой (например, нафталин-2-акриловой), бензойной, 4-метоксibenзойной, 2- или 4-гидроксibenзойной, 4-хлорбензойной, 4-фенилбензойной, бензолакриловой (например, 1,4-бензолдиакриловой), изэтионовых кислот, перхлорной, пропионовой, гликолевой, гидроксиэтансульфоновой, памовой, циклогексансульфаминовой, салициловой, сахариновой и трифторуксусной кислоты. Фармацевтически приемлемые основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, и соли с органическими основаниями, такие как дициклогексиламин и *N*-метил-*D*-глюкамин.

Все фармацевтически приемлемые формы солей присоединения кислоты соединений по настоящему изобретению предназначены для охватывания объемом настоящего изобретения.

Полиморфные кристаллические формы.

Кроме того, некоторые из кристаллических форм соединений могут существовать в виде полиморфов и как таковые предназначены для включения в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые из соединений могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или обычными органическими растворителями, и такие сольваты также предназначены для охватывания в пределах объема настоящего изобретения. Соединения, в том числе их соли, также можно получать в форме их гидратов, или они включают другие растворители, применяемые для их кристаллизации.

Пролекарства.

Настоящее изобретение дополнительно включает в своем объеме пролекарства соединений по настоящему изобретению. В целом, такие пролекарства будут представлять собой функциональные производные соединений, которые легко превращаются *in vivo* в необходимое терапевтически активное соединение. Таким образом, в таких случаях способов лечения по настоящему изобретению термин "введение" будет охватывать лечение различных нарушений, описанное с помощью вариантов пролекарств одного или более заявленных соединений, но которые превращаются в вышеуказанное соединение *in vivo* после введения субъекту. Традиционные процедуры отбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Защитные группы.

Во время любого из способов получения соединений по настоящему изобретению может быть необходимым и/или желательным обеспечить защиту чувствительных или реакционно-способных групп на любой из рассматриваемых молекул. Этого можно достигнуть посредством традиционных защитных групп, таких как описанные в Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, полностью включенных в данный документ посредством ссылки. Защитные группы могут быть удалены на подходящей последующей стадии с применением способов, известных из уровня техники.

Применяемый в данном документе термин "композиция" предназначен для охватывания продукта, содержащего заявленное соединение в терапевтически эффективных количествах, а также любой продукт, который образуется, непосредственно или опосредованно, из комбинаций заявленных соединений.

Носители и добавки для галеновых составов.

Таким образом, в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как, например, суспензии, настойки и растворы, подходящие носители и добавки могут преимущественно включать воду, гликоли, масла, спирты, ароматизирующие средства, консерванты, красящие средства и т.п.; в случае твердых препаратов для перорального применения, таких как, например, порошки, капсулы, желатиновые капсулы и таблетки, подходящие носители и добавки включают виды крахмала, сахара, разбавители, средства для гранулирования, смазывающие вещества, связующие средства, разрыхлители и т.п.

Носители, которые можно добавлять в смесь, включают необходимые и инертные фармацевтические вспомогательные вещества, включающие без ограничения подходящие связующие средства, суспендирующие средства, смазывающие вещества, ароматизаторы, подсластители, консерванты, покрытия, разрыхлители, красители и красящие средства.

Растворимые полимеры в качестве подлежащих нацеливанию носителей лекарственных средств могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатком пальмитоила. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть спарены с классом биологически разлагаемых полимеров, пригодных для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полиэпсилонкапролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортосложными эфирами, полиацеталами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и шитыми или амфифатическими блок-сополимерами гидрогелей.

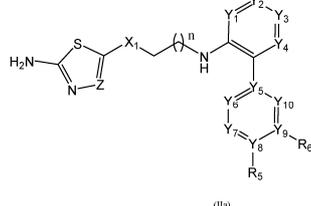
Подходящие связующие средства включают без ограничения крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бетагалактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, та-

кие как аравийская камедь, трагакант или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п.

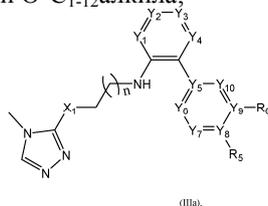
Разрыхлители включают без ограничения крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

Описание изобретения

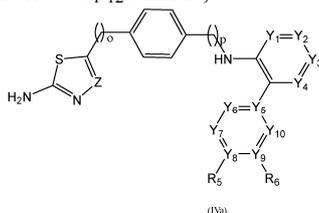
В соответствии с настоящим изобретением предусмотрено соединение формулы (I), выбранное из группы, состоящей из соединений формул (IIa), (IIIa), (IVa), (Va) и (XVa)



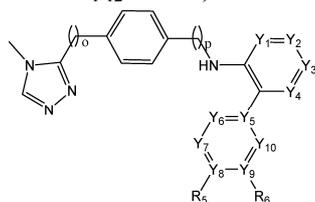
где Z выбран из CH и N;
 X_1 выбран из метила, N, O, S;
 n равняется 1 или 2;
 Y_1 - Y_4 и Y_6 , Y_7 и Y_{10} независимо выбраны из CH и N;
 Y_5 представляет собой C;
 Y_8 и Y_9 независимо выбраны из C и N;
 R_5 выбран из галогена, C_{1-12} алкила и O- C_{1-12} алкила и
 R_6 выбран из водорода, C_{1-12} алкила и O- C_{1-12} алкила;



где X_1 выбран из метила, N, O, S;
 n равняется 1 или 2;
 Y_1 - Y_4 и Y_6 , Y_7 и Y_{10} независимо выбраны из CH и N;
 Y_5 представляет собой C;
 Y_8 и Y_9 независимо выбраны из C и N;
 R_5 выбран из галогена, C_{1-12} алкила и O- C_{1-12} алкила и
 R_6 выбран из водорода, C_{1-12} алкила и O- C_{1-12} алкила;



где Z выбран из CH и N;
 o равняется 0 или 1;
 p равняется 0 или 1;
 Y_1 - Y_4 и Y_6 , Y_7 и Y_{10} независимо выбраны из CH и N;
 Y_5 представляет собой C;
 Y_8 и Y_9 независимо выбраны из C и N;
 R_5 выбран из галогена, C_{1-12} алкила, O- C_{1-12} алкила и O-фенила и
 R_6 выбран из водорода, C_{1-12} алкила и O- C_{1-12} алкила;

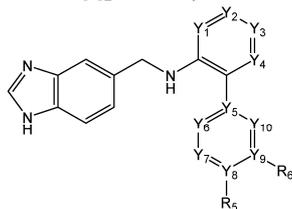


где o равняется 0 или 1;
 p равняется 0 или 1;
 Y_1 - Y_4 и Y_6 , Y_7 и Y_{10} независимо выбраны из CH и N;
 Y_5 представляет собой C;

Y_8 и Y_9 независимо выбраны из C и N;

R_5 выбран из галогена, C_{1-12} алкила, O- C_{1-12} алкила и O-фенила; и

R_6 выбран из водорода, C_{1-12} алкила и O- C_{1-12} алкила; и



(XXVa)

где Y_1 - Y_4 и Y_6 , Y_7 и Y_{10} независимо выбраны из CH и N;

Y_5 представляет собой C;

Y_8 и Y_9 независимо выбраны из C и N;

Y_4 необязательно замещен C_{1-12} алкилом или галогеном;

R_5 выбран из галогена, C_{1-12} алкила, O- C_{1-12} алкила, O-фенила и O- C_{3-10} циклоалкила и

R_6 выбран из водорода, C_{1-12} алкила и O- C_{1-12} алкила.

В предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, выбранное из следующего:

5-[3-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино]пропил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

5-[2-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино)этил]сульфанил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

5-[2-(3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино)этил]сульфанил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

4'-фтор-N-[3-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]-[1,1'-бифенил]-2-амин;

3',4'-диметокси-N-[3-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]-[1,1'-бифенил]-2-амин;

5-[4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино]фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

5-(4-[2-(3,4-диметоксифенил)фенил]амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

5-(4-[2-(4-метоксифенил)фенил]амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

N-[4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-метоксифенил)пиридин-2-амин;

N-[4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-метоксифенил)пиридин-4-амин;

N-[4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-4-амин;

N-[4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-фторфенил)пиридин-2-амин;

N-[4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-фторфенил)пиразин-2-амин;

5-(4-[2-(4-феноксифенил)фенил]амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

5-(4-[2-(4-пропоксифенил)фенил]амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

5-[4-(2-[4-(пропан-2-илокси)фенил]фенил]амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин;

4'-фтор-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-2-амин;

3',4'-диметокси-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-2-амин;

N-[2-(4-метоксифенил)фенил]-4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)анилин;

2-(4-метоксифенил)-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]пиридин-3-амин;

2-(4-фторфенил)-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]пиридин-3-амин;

4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-[2-(4-феноксифенил)фенил]анилин;

3-(3,4-диметоксифенил)-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]пиридин-4-амин;

N-[(1H-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амин;
 N-[(1H-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]-3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-амин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(4-метоксифенил)анилин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-амин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(4-метоксифенил)пиридин-2-амин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(4-метоксифенил)пиридин-4-амин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-4-(4-метоксифенил)пиридин-3-амин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-5-(4-метоксифенил)пиримидин-4-амин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-амин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-4-амин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-2-амин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(3,4-диметоксифенил)пиразин-2-амин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-амин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(4-фторфенил)пиридин-2-амин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(4-фторфенил)пиразин-2-амин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(4-феноксифенил)анилин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-[4-(циклогексилокси)фенил]анилин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(4-пропоксифенил)анилин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-[4-(пропан-2-илокси)фенил]анилин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(4-метоксифенил)-3-метиланилин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метиланилин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(4-хлорфенил)-3-фторанилин;
 N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-фторанилин и

N-(1H-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-фтор-2-(4-фторфенил)анилин;

или их фармацевтически приемлемые соль или сольват, включая все таутомеры и стереоизомеры.
 Способы синтеза.

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут быть получены с помощью способа, выбранного из способов синтеза A-R, описанных в разделе примеров ниже. Настоящее изобретение, таким образом, дополнительно относится к способам синтеза A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, O, P, Q и R.

В предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза A.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза B.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза C.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза D.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза E.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза F.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза G.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза H.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза I.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза К.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза L.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза M.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза N.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза O.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза P.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза Q.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно способу синтеза R.

Пути терапевтического применения.

Физиологические субстраты QC (EC) у млекопитающих представляют собой, например, амилоидные бета-пептиды (3-40), (3-42), (11-40 и (11-42), AB η i, ADa η , гастрин, нейротензин, FPP, CCL 2, CCL 7, CCL 8, CCL 16, CCL 18, фракталкин, орексин A, [Gln³]-глюкагон(3-29), [Gln⁵]-вещество P(5-11) и пептид QYNAD. Дополнительные подробности см. в табл. 1. Соединения и/или комбинации в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один ингибитор QC (EC), являются пригодными для лечения состояний, которые можно лечить посредством модуляции активности QC.

Таблица 1

Аминокислотные последовательности физиологически активных пептидов с N-концевым остатком глутамина, которые обладают склонностью к циклизации с образованием конечной pGlu

Пептид	Аминокислотная последовательность	Функция
Abeta(1-42)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Играет роль в нейродегенерации, например, при болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, синдроме Дауна
Abeta(1-40)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Играет роль в нейродегенерации, например, при болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, синдроме Дауна
Abeta(3-42)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Играет роль в нейродегенерации, например, при болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, синдроме Дауна
Abeta(3-40)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Играет роль в нейродегенерации, например, при болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, синдроме Дауна

Abeta(11-42)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Играет роль в нейродегенерации, например, при болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, синдроме Дауна
Abeta(11-40)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Играет роль в нейродегенерации, например, при болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, синдроме Дауна
ABri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIEEN	Пироглутаматная форма играет роль при семейной британской деменции
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFNSQEKHY	Пироглутаматная форма играет роль при семейной датской деменции
Гастрин 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (амид)	Гастрин стимулирует продуцирование и секрецию хлористоводородной кислоты слизистой желудка и секрецию своих пищеварительных ферментов поджелудочной железой. Он также стимулирует сокращение гладкой мускулатуры и повышает циркуляцию крови и секрецию воды в желудке и кишечнике.
Нейротензин Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL	Нейротензин играет эндокринную или паракринную роль в регуляции метаболизма жиров. Он вызывает сокращение гладкой мускулатуры.
FPP	QEP амид	Трипептид, родственный тиротропин-рилизинг-гормону (TRH), обнаруживается в семенной плазме. Новейшие данные, полученные <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> , продемонстрировали, что FPP играет важную роль в регуляции фертильности спермы.
TRH Swiss-Prot: P20396	QHP амид	TRH функционирует в качестве регулятора биосинтеза TSH в передней доле гипофиза и в качестве нейротрансмиттера/нейромодулятора в центральной и периферической нервной системе.
GnRH Swiss-Prot: P01148	QHWSYGL RP(G) амид	Стимулирует секрецию гонадотропинов; он стимулирует секрецию как лютеинизирующих, так и фолликулостимулирующих гормонов.
CCL16 (малый индуцируемый цитокин A16) Swiss-Prot: O15467	QPKVPEW VNPSTCCLK YYEKVLPRL VVGYRKALNC HLPALFVTK RNREVCNPN DDWVQEIYKD PNLPLPTRN LSTVKITAK NGQPQLNSQ	Демонстрирует хемотаксическую активность в отношении лимфоцитов и моноцитов, но не нейтрофилов. Также демонстрирует сильную миецеллопрессивную активность, подавляет пролиферацию миецеллодных клеток-предшественников. Рекombinantный SCYA16 демонстрирует хемотаксическую активность в отношении моноцитов и моноцитов THP-1, но не в отношении появившихся лимфоцитов и нейтрофилов. Индуцирует поток кальция в клетках THP-1, которые были десенбилизованы с помощью предшествующей экспрессии RANTES.
CCL8 (малый индуцируемый цитокин A8) Swiss-Prot: P80075	QPDVSI PITCCFNVIN RKIPIQRLES YRRTNIQCP KEAVIFKTR GKEVCADPKE RWRDRSMKHL DQIFQNLKP	Хемотаксический фактор, который привлекает моноциты, лимфоциты, базофилы и эозинофилы. Может играть роль в неоплазии и воспалительных ответах хозяина. Данный белок может связывать гепарин.
CCL2 (MCP-1, малый индуцируемый цитокин A2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCYNFN RKISVQRLAS YRRTSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KVVQDSMDHL DKQTQTPKT	Хемотаксический фактор, который привлекает моноциты и базофилы, но не нейтрофилы или эозинофилы. Повышает противоопухольную активность моноцитов. Вовлечен в патогенез заболеваний, характеризующихся инфильтрацией моноцитов, таких как псориаз, ревматоидный артрит или атеросклероз. Может быть вовлечен в рекрутинг моноцитов в артериальную стенку во время патологического процесса при атеросклерозе. Связывается с CCR2 и CCR4.
CCL18 (малый индуцируемый цитокин A18) Swiss-Prot: P55774	QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKPIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKLN A	Хемотаксический фактор, который привлекает лимфоциты, но не моноциты или гранулоциты. Может быть вовлечен в миграцию В-клеток в В-клеточные фолликулы в лимфатических узлах. Привлекает интактные Т-лимфоциты по направлению к дендритным клеткам и активированным макрофагам в лимфатических узлах, обладает хемотаксической активностью в отношении интактных Т-клеток, CD4+ и CD8+ Т-клеток и таким образом может играть роль как в гуморальных, так и клеточно-опосредованных иммунных ответах.
Фракталкин (нейротактин) Swiss-Prot: P78423	QHNGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCGK RAIILETRQH RLFCADPKEQ WVKDAMQHLD RQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRITPAAAGG MDESVVLEPE ATGESSLEP TPSSQEAQRA LGTSPLEPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP VTGELFRVPP VSTAATWQSS APHQGPPLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGQRVWQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMANHSVVP VSSEGTSPRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRGLVLITP VPDAQATTR QAVGLLAF LG LLFCLGVAMF TYQSLQGCPR KMAGEMA EGL RYIPRSCGSN SYVLVVP	Растворимая форма является хемотаксической в отношении Т-клеток и моноцитов, но не в отношении нейтрофилов. Связанная с мембраной форма способствует адгезии этих лейкоцитов с эндотелиальными клетками. Может играть роль в регуляции адгезии лейкоцитов и процессах миграции на эндотелии, связывается с CX3CR1.
CCL7 (малый индуцируемый цитокин A7) Swiss-Prot: P80098	QPVGINT STTCCYRFIN KKIPKQRLES YRRTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KVVQDFMKHL DKKTQTPKL	Хемотаксический фактор, который привлекает моноциты и эозинофилы, но не нейтрофилы. Повышает противоопухольную активность моноцитов. Также индуцирует высвобождение желатиназы В. Данный белок может связываться с гепарином. Связывается с CCR1, CCR2 и CCR3.

Орексин А (гипокретин-1) Swiss-Prot O43612	QPLDCCRQK HGAGNHAAGI LTL	TCSCRLYELL	Нейропептид, который играет значительную роль в регуляции потребления пищи и цикла сна и бодрствования, возможно путем координации комплекса поведенческих и физиологических ответов данных комплементарных гомеостатических функций. Он также играет более обширную роль в гомеостатической регуляции метаболизма энергии, автономной функции, гормонального баланса и регуляции жидкостей организма. Орексин-А связывается как с OX1R, так и с OX2R с высокой аффинностью.
Вещество P	RPK PQQFFGLM		Принадлежит к тахикининам. Тахикинины представляют собой активные пептиды, которые возбуждают нейроны, вызывают поведенческие ответы, представляют собой сильные вазодилататоры и стимуляторы секреции и вызывают сокращение (непосредственно или опосредованно) многих гладких мышц.
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp		Действует на потенциал-чувствительные натриевые каналы.

Глутамат обнаружен в положениях 3, 11 и 22 амилоидного β -пептида. Среди них мутация с глутаминовой кислоты (E) на глутамин (Q) в положении 22 (соответствующая белку-предшественнику амилоида APP 693, Swissprot P05067) была описана как так называемая мутация цереброартериального амилоидоза голландского типа.

β -Амилоидные пептиды с остатком пироглутаминовой кислоты в положениях 3, 11 и/или 22, как было описано, являются более цитотоксическими и гидрофобными, чем амилоидные β -пептиды 1-40(42/43) (Saido T.C. 2000 Medical Hypotheses 54(3): 427-429).

Многочисленные N-концевые варианты, например, Abeta(3-40), Abeta(3-42), Abeta(11-40) и Abeta(11-42), могут быть получены с помощью фермента β -секретазы, фермента, расщепляющего белок-предшественник амилоида в β -сайте (BACE) в различных участках (Huse J.T. et al., 2002 J. Biol. Chem. 277 (18): 16278-16284), и/или путем процессинга с помощью аминопептидазы или дипептидиламинопептидазы из полноразмерных пептидов Abeta(1-40) и Abeta(1-42). Во всех случаях циклизация полученных затем N-концевых остатков глутаминовой кислоты катализируется QC.

Трансэпителиальные транецирующие клетки, в частности, гастриновая (G) клетка, координируют секрецию желудочной кислоты при поступлении пищи в желудок. В недавних работах показано, что из предшественника гастрин образуется несколько активных продуктов, и в биосинтезе гастрин существует несколько контрольных точек. Биосинтетические предшественники и промежуточные соединения (прогастрин и Gly-гастрины) являются предположительными факторами роста; их продукты, амидированные гастрины, контролируют пролиферацию эпителиальных клеток, дифференциацию кислотопродуцирующих париетальных клеток и гистаминсекретирующих энтерохромаффинноподобных (ECL) клеток и экспрессию генов, связанных с синтезом гистамина и хранением в клетках ECL, а также секрецию кислоты, обеспечивающую сильную стимуляцию. Гастрин также стимулирует продуцирование представителей семейства эпидермальных факторов роста (EGF), которые, в свою очередь, подавляют функционирование париетальных клеток, но стимулируют рост поверхностных эпителиальных клеток. Концентрации гастрин в плазме крови повышены у субъектов с *Helicobacter pylori*, которые, как известно, характеризуются повышенным риском язвы двенадцатиперстной кишки и рака желудка (Dockray, G.J. 1999 J Physiol 15 315-324).

Известно, что пептидный гормон гастрин, высвобожденный из антральных G-клеток, стимулирует синтез и высвобождение гистамина из клеток ECL в кислотопродуцирующей слизистой посредством рецепторов ССК-2. Мобилизованный гистамин индуцирует секрецию кислоты путем связывания с рецепторами H(2), расположенными на париетальных клетках. Недавние исследования дают основание предполагать, что гастрин, как в своей полностью амидированной, так и в меньшей степени процессированной формах (прогастрин и гастрин, дополненный глицином), также является фактором роста для желудочно-кишечного тракта. Было установлено, что основной трофический эффект амидированного гастрин проявляется в отношении кислотопродуцирующей слизистой желудка, в которой он вызывает повышение пролиферации желудочных стволовых клеток и ECL-клеток, что приводит к увеличению массы париетальных и ECL-клеток. С другой стороны, основной трофической мишенью в меньшей степени процессированного гастрин (например, гастрин, дополненного глицином), по-видимому, является слизистая толстого кишечника (Koh, T. J. and Chen, D. 2000 Regul Pept 9337-44).

Нейротензин (NT) представляет собой нейропептид, вовлеченный в патофизиологию шизофрении, который специфически модулирует нейротрансмиттерные системы, регуляция которых, как было ранее продемонстрировано, является нарушенной при данном нарушении. В клинических исследованиях, в которых измерили концентрации NT в спинномозговой жидкости (CSF), обнаружена подгруппа пациентов с шизофренией с пониженными концентрациями NT в CSF, у которых наблюдалось восстановление при лечении с помощью эффективного нейролептического лекарственного средства. Существует также большое число данных, согласующихся с участием систем NT в механизме действия нейролептических лекарственных средств. Поведенческие и биохимические эффекты централизованно вводимого NT удивительным образом сходны с эффектами систематически вводимых нейролептических лекарственных

средств, и нейролептические лекарственные средства повышают нейротрансдукцию с участием NT. Это взаимосвязь данных приводит к гипотезе, что NT функционирует в качестве эндогенного нейролептического средства. Более того, типичные и атипичные нейролептические лекарственные средства по-разному изменяют нейротрансдукцию с участием NT в нигростриальной и мезолимбической терминальных областях дофамина, и такие эффекты являются прогнозируемыми в отношении подверженности побочным эффектам и эффективности соответственно (Binder, E. B. et al., 2001 *Biol Psychiatry* 50 856-872).

Способствующий оплодотворению пептид (FPP), трипептид, родственный тиреотропин-рилизинг-гормону (TRH), обнаруживается в семенной плазме. Новейшие данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, продемонстрировали, что FPP играет важную роль в регуляции фертильности спермы. В частности, изначально FPP стимулирует "включение" нефертильных (недееспособных) сперматозоидов и обеспечивает их более быстрое превращение в фертильные, затем обеспечивает арест дееспособности, в результате чего сперматозоиды не претерпевают спонтанную потерю акросомы и, следовательно, не теряют способности к оплодотворению. Такие ответы подвергаются имитации и фактически повышению с помощью аденозина, который, как известно, обеспечивает контроль пути трансдукции сигнала с участием аденилилциклазы (AC)/сAMP. Было показано, что и FPP, и аденозин стимулируют продуцирование сAMP в недееспособных клетках, но подавляют его в дееспособных клетках, при этом FPP-рецепторы каким-либо образом взаимодействуют с аденозиновыми рецепторами и G-белками с достижением регуляции AC. Такие события негативно влияют на состояние фосфорилирования тирозина различных белков, некоторые из которых являются важными при первоначальном "включении", другие, вероятно, вовлечены в реакцию акросомы как таковую. Кальцитонин и ангиотензин II, также обнаруживаемые в семенной плазме, обладают подобными эффектами *in vitro* в отношении недееспособных сперматозоидов и могут повышать ответы на FPP. Такие молекулы обладают подобными эффектами *in vivo*, обеспечивая влияние на фертильность путем стимуляции и затем поддержания оплодотворяющего потенциала. Либо показатели сокращения доступности FPP, аденозина, кальцитонина и ангиотензина II, либо дефекты в их рецепторах вносят вклад в мужское бесплодие (Fraser, L.R. and Adeoya-Osiguwa, S. A. 2001 *Vitam Horm* 63, 1-28).

CCL2 (MCP-1), CCL7, CCL8, CCL16, CCL18 и фракталкин играют важную роль при патофизиологических состояниях, таких как подавление пролиферации миелоидных клеток-предшественников, неоплазия, воспалительные ответы хозяина, рак, псориаз, ревматоидный артрит, атеросклероз, васкулит, гуморальные и клеточно-опосредованные иммунные ответы, процессы адгезии и миграции лейкоцитов в эндотелий, воспалительное заболевание кишечника, респираторная легочная фиброза, легочная гипертензия, фиброз печени, цирроз печени, нефросклероз, ремоделирование желудка, сердечная недостаточность, артериопатия после трансплантации органов и отторжение венозных трансплантатов.

В ряде исследований выделена, в частности, очень важная роль MCP-1 для развития атеросклероза (Gu, L., et al. (1998) *Mol.Cell* 2, 275-281; Gosling, I., et al. (1999) *J Clin.Invest* 103, 773-778); ревматоидного артрита (Gong, J. H., et al. (1997) *J Exp.Med* 186, 131-137; Ogata, H., et al. (1997) *J Pathol.* 182, 106-114); панкреатита (Bhatia, M., et al. (2005) *Am. J Physiol Gastrointest.Liver Physiol* 288, G1259-G1265); болезни Альцгеймера (Yamamoto, M., et al. (2005) *Am.J Pathol.* 166, 1475-1485); фиброза легкого (Inoshima, I., et al. (2004) *Am. J Physiol Lung Cell Mol. Physiol* 286, L1038-L1044); фиброза почек (Wada, T., et al. (2004) *J Am.Soc.Nephrol.* 15, 940-948) и отторжения трансплантата (Saiura, A., et al. (2004) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1886-1890). Кроме того, MCP-1 также может играть роль при гестозе (Katabuchi, H., et al. (2003) *Med Electron Microsc.* 36, 253-262), в качестве паракринного фактора в развитии опухоли (Ohta, M., et al. (2003) *Int. J Oncol.* 22, 773-778; Li, S., et al. (2005) *J Exp.Med* 202, 617-624), при нейропатической боли (White, F. A., et al. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*) и AIDS (Park, I. W., Wang, J. F., and Groopman, J. E. (2001) *Blood* 97, 352-358; Coll, B., et al. (2006) *Cytokine* 34, 51-55).

Уровни MCP-1 повышены в CSF у пациентов с AD и пациентов, демонстрирующих умеренное когнитивное нарушение (MCI) (Galimberti, D., et al. (2006) *Arch. Neurol.* 63, 538-543). Кроме того, MCP-1 характеризуется повышенным уровнем в сыворотке крови пациентов с MCI и ранней AD (Clerici, K., et al., (2006) *Neurobiol. Aging* 27, 1763-1768).

Несколько вакцин на основе пептидов цитотоксических Т-лимфоцитов против гепатита В, вируса иммунодефицита человека и меланомы недавно исследовали в клинических испытаниях. Одна интересная кандидатная вакцина против меланомы, отдельно или в комбинации с другими опухолевыми антигенами, представляет собой декапептид ELA. Этот пептид представляет собой аналог иммунодоминантного пептида антигена мелан-А/MART-1 с глутаминовой кислотой на N-конце. Было описано, что аминокислотная группа и гамма-карбоксовая группа остатков глутаминовой кислоты, а также аминокислотная группа и гамма-карбоксамидная группа остатков глутамина с легкостью конденсируются с образованием пироглутаминовых производных. Чтобы преодолеть данную проблему в отношении стабильности, было разработано несколько пептидов, представляющих фармацевтический интерес, с пироглутаминовой кислотой вместо глутамина или глутаминовой кислоты на N-конце без потери фармакологических свойств. К сожалению, по сравнению с ELA, производное пироглутаминовой кислоты (PyrELA), а также ацетил-кэппированное на N-конце производное (AcELA) потерпели неудачу в отношении индуцирования активности цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL). Несмотря на явные небольшие модификации, введенные в PyrELA и

AcELA, эти два производных, вероятно, обладают меньшей аффинностью, чем ELA, в отношении конкретного класса I главного комплекса гистосовместимости. Следовательно, с целью сохранения полной активности ELA нужно избегать образования PrgELA (Beck A. et al., 2001, J Pept Res 57(6):528-38.).

Орексин А представляет собой нейропептид, который играет значительную роль в регуляции потребления пищи и цикла сна и бодрствования, возможно путем координации комплекса поведенческих и физиологических ответов данных комплементарных гомеостатических функций. Он также играет роль в гомеостатической регуляции метаболизма энергии, автономной функции, гормонального баланса и регуляции жидкостей организма.

Недавно были идентифицированы повышенные уровни, по сравнению со здоровыми индивидуумами, пентапептида QYNAD в спинномозговой жидкости (CSF) пациентов, страдающих рассеянным склерозом или синдромом Гийена-Барре (Brinkmeier H. et al., 2000, Nature Medicine 6, 808-811). В литературе встречается множество противоречий касательно механизма действия пентапептида Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp (QYNAD), особенно в отношении эффективности его взаимодействия с натриевыми каналами и блокирования их, что приводит к повышению аксональной дисфункции, которая участвует в воспалительных аутоиммунных заболеваниях центральной нервной системы. Но недавно можно было продемонстрировать, что не QYNAD, а его циклизированная, пироглутаматная форма, pEYNAD, представляет собой активную форму, которая блокирует натриевые каналы, что приводит к повышению аксональной дисфункции. Натриевые каналы экспрессируются при высокой плотности на миелинизированных аксонах и играют обязательную роль в передаче потенциала действия по аксонам в головном мозге и спинном мозге млекопитающих. Таким образом, сделано предположение, что они вовлечены в несколько аспектов патофизиологии воспалительных аутоиммунных заболеваний, особенно рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

Кроме того, QYNAD представляет собой субстрат фермента глутаминилциклазы (QC, EC 2.3.2.5), который также присутствует в головном мозге млекопитающих, особенно в головном мозге человека. Глутаминилциклаза эффективно катализирует образование pEYNAD из своего предшественника QYNAD.

Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрено применение соединений формулы (I) для получения лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения, или снижения тяжести, или лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из умеренного когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, нейродегенерации при синдроме Дауна, болезни Гентингтона, болезни Кеннеди, язвенной болезни, рака двенадцатиперстной кишки с инфекциями, вызванными *Helicobacter pylori*, или без них, колоректального рака, синдрома Золлингера-Эллисона, рака желудка с инфекциями, вызванными *Helicobacter pylori*, или без них, патогенных психотических состояний, шизофрении, бесплодия, неоплазии, воспалительных ответов хозяина, рака, злокачественного метастазирования, меланомы, псориаза, ревматоидного артрита, атеросклероза, панкреатита, рестеноза, нарушения гуморальных и клеточно-опосредованных иммунных ответов, процессов адгезии и миграции лейкоцитов в эндотелий, нарушения потребления пищи, нарушения цикла сна-бодрствования, нарушения регуляции гомеостаза энергетического метаболизма, нарушения автономной функции, нарушения гормонального баланса или нарушения регуляции жидкостей организма, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

Кроме того, с помощью введения соединения в соответствии с настоящим изобретением млекопитающему может быть возможно стимулировать пролиферацию миелоидных клеток-предшественников.

В дополнение, введение ингибитора QC в соответствии с настоящим изобретением может привести к подавлению мужского бесплодия.

В предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено применение ингибиторов активности QC (EC) в комбинации с другими средствами, особенно для лечения нейронных заболеваний, атеросклероза и рассеянного склероза.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения вышеупомянутых заболеваний, включающий введение терапевтически активного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) млекопитающему, предпочтительно человеку.

Наиболее предпочтительно указанный способ и соответствующие пути применения предусмотрены для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из умеренного когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, нейродегенерации при синдроме Дауна, болезни Паркинсона и хореи Гентингтона, которые включают ведение терапевтически активного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) млекопитающему, предпочтительно человеку.

Даже еще предпочтительно в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения и соответствующие пути применения для лечения ревматоидного артрита, атеросклероза, панкреатита и рестеноза.

Фармацевтические комбинации.

В предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена композиция, предпочтительно фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один ингибитор QC,

необязательно в комбинации с по меньшей мере одним другим средством, выбранным из группы, состоящей из ноотропных средств, нейропротекторов, противопаркинсонических средств, ингибиторов отложения белка амилоида, ингибиторов синтеза бета-амилоида, антидепрессантов, анксиолитических лекарственных средств, нейролептических лекарственных средств и лекарственных средств против рассеянного склероза.

Наиболее предпочтительно указанный ингибитор QC представляет собой соединение формулы (I) по настоящему изобретению.

Более конкретно, вышеупомянутое другое средство выбрано из группы, состоящей из антител к бета-амилоиду, вакцин, ингибиторов цистеиновых протеаз, ингибиторов PEP, LiCl, ингибиторов ацетилхолинэстеразы (AChE), энхансеров PIMT, ингибиторов бета-секретаза, ингибиторов гамма-секретаза, ингибиторов аминопептидаз, предпочтительно ингибиторов дипептидилпептидаз, наиболее предпочтительно ингибиторов DP IV; ингибиторов нейтральной эндопептидазы, ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (PDE-4), ингибиторов TNF-альфа, антагонистов мускаринового рецептора M1, антагонистов рецептора NMDA, ингибиторов рецептора сигма-1, антагонистов гистамина H3, иммуномодулирующих средств, иммуносупрессивных средств, антагонистов MCP-1, или средства, выбранного из группы, состоящей из Antegren (натализумаб), Neurelan (фампридин-SR), Campath (алемтузумаб), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (типлимотид), паклитаксела, Anergix.MS (AG 284), SH636, Differin (CD 271, адапален), BAY 361677 (интерлейкин-4), ингибиторов матриксной металлопротеиназы (например, BB 76163), интерферона-тау (трофобластин) и SAIK-MS.

Кроме того, другое средство может представлять собой, например, противотревожное лекарственное средство или антидепрессант, выбранные из группы, состоящей из:

(a) бензодиазепинов, например, алпразолама, хлордiazепоксида, клобазамы, клоназепамы, клоразепата, диазепамы, флудиазепамы, лофлазепата, лоразепамы, матаквалона, оксазепамы, празепамы, транксена,

(b) селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI), например, циталопрама, флуоксетина, флувоксамина, эсциталопрама, сертралина, пароксетина,

(c) трициклических антидепрессантов, например, амитриптилина, кломипрамина, дезипрамина, доксепина, имипрамина,

(d) ингибиторов моноаминоксидазы (MAO),

(e) азапионов, например, буспирона, тандописона,

(f) ингибиторов обратного захвата серотонина-норэпинефрина (SNRI), например, венлафаксина, дулоксетина,

(g) миртазапина,

(h) ингибиторов обратного захвата норэпинефрина (NRI), например, ребоксетина,

(i) бупропиона,

(j) нефазодона,

(k) бета-блокаторов,

(l) лигандов NPY-рецепторов: агонистов или антагонистов NPY.

В дополнительном варианте осуществления другое средство может представлять собой, например, лекарственное средство против рассеянного склероза, выбранное из группы, состоящей из ингибиторов дигидрооротатдегидрогеназы, например, SC-12267, терифлуномида, MNA-715, HMR-1279 (син. HMR-1715, MNA-279), аутоиммунного подавляющего средства, например, лаквинимода, паклитаксела, антител, например, AGT-1, моноклонального антитела к гранулоцитарно-моноцитарному колониестимулирующему фактору (GM-CSF), модуляторов рецепторов Nogo, АВТ-874, алемтузумаба (Campath), антитела к OX40, CNTO-1275, DN-1921, натализумаба (син. AN-100226, Antegren, VLA-4 Mab), даклизумаба (син. зенепакс, Ro-34-7375, SMART к Tac), J-695, приликсимаба (син. центара, CEN-000029, CM-T412), MRA, Dantes, антитела к IL-12, препаратов на основе пептидной нуклеиновой кислоты (PNA), например, ретикулозы, интерферона-альфа, например, альфаферона, интерферона альфа-человека (син. омниферон, лейкоферон-альфа), интерферона-бета, например, фрона, подобного интерферону-бета-1a авонекса, бетрона (Rebif), аналогов интерферона-бета, слитого белка интерферон-бета-трансферрин, рекомбинантного подобного интерферону-бета-1b бетасерона, интерферона-тау, пептидов, например, AT-008, Anergix.MS, иммунокина (альфа-иммунокина-NNSO3), циклических пептидов, таких как KZD-7349, терапевтических ферментов, например, растворимого CD8 (sCD8), плазмиды, кодирующей специфический в отношении рассеянного склероза аутоантиген, и плазмиды, кодирующей цитокин, например, BHT-3009; ингибитора TNF-альфа, например, BLX-1002, талидомида, SH-636, антагонистов TNF, например, солимастата, ленерцепта (син. RO-45-2081, тенефуз), онерцепта (sTNFR1), CC-1069, TNF-альфа, например, этанерцепта (син. энбрел, TNR-001) антагонистов CD28, например, абатацепта, ингибиторов тирозинкиназы Lck, ингибиторов катепсина К, аналогов мембранного белка-транспортера таурина, нацеливающего на нейроны, и полученного из растений кальпайнового ингибитора лейпептина, например, нейродура, антагониста хемокинового рецептора-1 (CCR1), например, BX-471, антагонистов CCR2, антагонистов рецепторов АМРА, например, ER-167288-01 и ER-099487, E-2007, талампанела, блокаторов калиевых каналов, например фампридина, низкомолекулярных антагонистов тозил-пролин-фенилаланина при вза-

имодействии VLA-4/VCAM, например, TBC-3342, молекулярных ингибиторов клеточной адгезии, например TBC-772, антисмысловых олигонуклеотидов, например, EN-101, антагонистов связывания свободной легкой цепи иммуноглобулина (IgLC) с рецепторами тучных клеток, например, F-991, антигенов, индуцирующих апоптоз, например, алогена MS, агониста альфа-2-адренорецептора, например, тизанидина (син. занафлекс, тернелин, сирдалво, сирдалуд, мионидин), сополимера L-тирозина, L-лизина, L-глутаминовой кислоты и L-аланина, например, глатирамер ацетата (син. копаксон, COP-1, сополимер-1), модуляторов топоизомеразы II, например, митоксантрона гидрохлорида, ингибитора аденозиндезаминазы, например, кладрибина (син. лейстатин, милинакс, RWJ-26251), интерлейкина-10, например, илодекакина (син. теновил, Sch-52000, CSIF), антагонистов интерлейкина-12, например, лизофиллина (син. ST-1501R, LSF, лизофиллин), этанаминия, например SRI-62-834 (син. CRC-8605, NSC-614383), иммуномодуляторов, например, SAIK-MS, PNU-156804, пептида альфа-фетопротейна (AFP), IPDS, агонистов рецепторов ретиноидов, например, адапалена (син. Differin, CD-271), TGF-бета, например, GDF-1 (фактор роста и дифференциации 1), TGF-бета-2, например, BetaKine, ингибиторов MMP, например, гликомеда, ингибиторов фосфодиэстеразы 4 (PDE4), например, RPR-122818, ингибиторов пуриновой нуклеозидфосфоорилазы, например, 9-(3-пиридилметил)-9-дезагуанина, пелдизина (син. BCX-34, TO-200), антагонистов интегринов альфа-4/бета-1, например, ISIS-104278, антисмыслового интегрин альфа-4 (CD49d), например, ISIS-17044, ISIS-27104, цитокининдуцирующих средств, например, нуклеозидов, ICN-17261, ингибиторов цитокинов, вакцин на основе белков теплового шока, например, HSPPC-96, факторов роста, представляющих собой нейрегулин, например, GGF-2 (син. нейрегулин, фактор 2 роста глии), ингибиторов катепсина S, аналогов бропиримина, например, PNU-56169, PNU-63693, ингибиторов белка хемоаттрактанта 1 моноцитов, например, бензимидазолов, подобных ингибиторам MCP-1, LKS-1456, PD-064036, PD-064126, PD-084486, PD-172084, PD-172386.

Дополнительно в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, например, для парентерального, энтерального или перорального введения, содержащие по меньшей мере один ингибитор QC, необязательно в комбинации с по меньшей мере одним из других вышеупомянутых средств.

Данные комбинации обеспечивают, в частности, преимущественный эффект. Таким образом, показано, что такие комбинации являются эффективными и пригодными для лечения вышеупомянутых заболеваний. Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения таких состояний.

Способ включает либо совместное введение по меньшей мере одного ингибитора QC и по меньшей мере одного из других средств, либо их последовательное введение.

Совместное введение включает введение состава, который содержит по меньшей мере один ингибитор QC и по меньшей мере одно из других средств, или по сути одновременное введение отдельных составов каждого средства.

Антитела к бета-амилоидам и композиции, содержащие их, описаны, например, в

				WO/2009/065054,
WO/2009/056490,	WO/2009/053696,	WO/2009/033743,	WO/2007/113172,	WO/2007/022416,
WO 2006/137354,	WO 2006/118959,	WO 2006/103116,	WO 2006/095041,	WO 2006/081171,
WO 2006/066233,	WO 2006/066171,	WO 2006/066089,	WO 2006/066049,	WO 2006/055178,
WO 2006/046644,	WO 2006/039470,	WO 2006/036291,	WO 2006/026408,	WO 2006/016644,
WO 2006/014638,	WO 2006/014478,	WO 2006/008661,	WO 2005/123775,	WO 2005/120571,
WO 2005/105998,	WO 2005/081872,	WO 2005/080435,	WO 2005/028511,	WO 2005/025616,
WO 2005/025516,	WO 2005/023858,	WO 2005/018424,	WO 2005/011599,	WO 2005/000193,
WO 2004/108895,	WO 2004/098631,	WO 2004/080419,	WO 2004/071408,	WO 2004/069182,
WO 2004/067561,	WO 2004/044204,	WO 2004/032868,	WO 2004/031400,	WO 2004/029630,
WO 2004/029629,	WO 2004/024770,	WO 2004/024090,	WO 2003/104437,	WO 2003/089460,
WO 2003/086310,	WO 2003/077858,	WO 2003/074081,	WO 2003/070760,	WO 2003/063760,
WO 2003/055514,	WO 2003/051374,	WO 2003/048204,	WO 2003/045128,	WO 2003/040183,
WO 2003/039467,	WO 2003/016466,	WO 2003/015691,	WO 2003/014162,	WO 2003/012141,
WO 2002/088307,	WO 2002/088306,	WO 2002/074240,	WO 2002/046237,	WO 2002/046222,
WO 2002/041842,	WO 2001/062801,	WO 2001/012598,	WO 2000/077178,	WO 2000/072880,
WO 2000/063250,	WO 1999/060024,	WO 1999/027944,	WO 1998/044955,	WO 1996/025435,
WO 1994/017197,	WO 1990/014840,	WO 1990/012871,	WO 1990/012870,	WO 1989/006242.

Антитела к бета-амилоидам могут быть выбраны, например, из поликлональных, моноклональных, химерных или гуманизированных антител. Кроме того, указанные антитела могут быть применимы для разработки активных и пассивных средств иммунотерапии, т.е. вакцин и моноклональных антител.

Подходящими примерами антител к бета-амилоидам являются ACU-5A5, huC091 (Acumen/Merck); PF-4360365, RI-1014, RI-1219, RI-409, RN-1219 (Rinat Neuroscience Corp (Pfizer Inc)); терапевтические средства на основе нанотел Ablynx/Boehringer Ingelheim; специфические к бета-амилоидам гуманизированные моноклональные антитела Intellect Neurosciences/IBL; m266, m266.2 (Eli Lilly & Co.); AAB-02 (Elan); бапинеизумаб (Elan); BAN-2401 (Bioarctic Neuroscience AB); ABP-102 (Abiogen Pharma SpA); BA-27, BC-05 (Takeda); R-1450 (Roche); ESBA-212 (ESBATech AG); AZD-3102 (AstraZeneca) и антитела к бета-амилоидам Mindset BioPharmaceuticals Inc.

Особенно предпочтительными являются антитела, которые распознают N-конец A β -пептида. Подходящим антителом, которое распознает A β -N-конец, является, например, Acl-24 (AC Immune SA).

Моноклональные антитела к пептиду бета-амилоиду раскрыты в WO 2007/068412, WO/2008/156621 и WO/2010/012004. Соответствующие химерные и гуманизированные антитела раскрыты в WO 2008/011348 и WO/2008/060364. Композиция вакцины для лечения амилоид-ассоциированного заболевания раскрыта в

WO/2002/096937, WO/2005/014041, WO 2007/068411, WO/2007/097251,
WO/2009/029272, WO/2009/054537, WO/2009/090650 WO/2009/095857, WO/2010/016912,
WO/2010/011947, WO/2010/011999, WO/2010/044464.

Подходящие вакцины для лечения амилоид-ассоциированного заболевания представляют собой, например, Affitopes AD-01 и AD-02 (GlaxoSmithKline), ACC-01 и ACC-02 (Elan/Wyeth), CAD-106 (Novartis/Cytos Biotechnology).

Подходящими ингибиторами цистеиновых протеаз являются ингибиторы катепсина В. Ингибиторы катепсина В и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в

WO/2008/077109,
WO/2007/038772, WO 2006/060473, WO 2006/042103, WO 2006/039807, WO 2006/021413,
WO 2006/021409, WO 2005/097103, WO 2005/007199, WO2004/084830, WO 2004/078908,
WO 2004/026851, WO 2002/094881, WO 2002/027418, WO 2002/021509, WO 1998/046559,
WO 1996/021655.

Примеры подходящих энхансеров PIMT представляют собой 10-аминоалифатил-добенз[b,f]оксепины, описанные в WO 98/15647 и WO 03/057204 соответственно. Кроме того, пригодными в соответствии с настоящим изобретением являются модуляторы активности PIMT, описанные в WO 2004/039773.

Ингибиторы бета-секретазы и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в

WO/2010/094242, WO/2010/058333, WO/2010/021680, WO/2009/108550, WO/2009/042694,
WO/2008/054698, WO/2007/051333, WO/2007/021793, WO/2007/019080, WO/2007/019078,
WO/2007/011810, WO03/059346, WO2006/099352, WO2006/078576, WO2006/060109, WO2006/057983,
WO2006/057945, WO2006/055434, WO2006/044497, WO2006/034296, WO2006/034277, WO2006/029850,
WO2006/026204, WO2006/014944, WO2006/014762, WO2006/002004, US 7109217, WO2005/113484,
WO2005/103043, WO2005/103020, WO2005/065195, WO2005/051914, WO2005/044830, WO2005/032471,
WO2005/018545, WO2005/004803, WO2005/004802, WO2004/062625, WO2004/043916, WO2004/013098,
WO03/099202, WO03/043987, WO03/039454, US 6562783, WO02/098849 и WO02/096897.

Подходящие примеры ингибиторов бета-секретазы для цели настоящего изобретения представляют собой WY-25105 (Wyeth); посифен, (+)-фенсерин

(TorreyPines/NIH); LSN-2434074, LY-2070275, LY-2070273, LY-2070102 (Eli Lilly & Co.); PNU-159775A, PNU-178025A, PNU-17820A, PNU-33312, PNU-38773, PNU-90530 (Eli Lilly/Pfizer); KMI-370, KMI-358, kmi-008 (Kyoto University); OM-99-2, OM-003 (Athenagen Inc.); AZ-12304146 (AstraZeneca/Astex); GW-840736X (GlaxoSmithKline plc.); DNP-004089 (De Novo Pharmaceuticals Ltd.) и CT-21166 (CoMentis Inc.).

Ингибиторы гамма-секретазы и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в

WO/2010/090954, WO/2009/011851, WO/2009/008980, WO/2008/147800, WO/2007/084595,
WO2005/008250, WO2006/004880, US 7122675, US 7030239, US 6992081, US 6982264, WO2005/097768,
WO2005/028440, WO2004/101562, US 6756511, US 6683091, WO03/066592, WO03/014075, WO03/013527,
WO02/36555, WO01/53255, US 7109217, US 7101895, US 7049296, US 7034182, US 6984626,
WO2005/040126, WO2005/030731, WO2005/014553, US 6890956, EP 1334085, EP 1263774,
WO2004/101538, WO2004/00958, WO2004/089911, WO2004/073630, WO2004/069826, WO2004/039370,
WO2004/031139, WO2004/031137, US 6713276, US 6686449, WO03/091278, US 6649196, US 6448229,
WO01/77144 и WO01/66564.

Подходящие ингибиторы гамма-секретазы для цели настоящего изобретения представляют собой

GSI-953, WAY-GSI-A, WAY-GSI-B (Wyeth); MK-0752, MRK-560, L-852505, L-685-458, L-852631, L-852646 (Merck & Co. Inc.); LY-450139, LY-411575, AN-37124 (Eli Lilly & Co.); BMS-299897, BMS-433796 (Bristol-Myers Squibb Co.); E-2012 (Eisai Co. Ltd.); EHT-0206, EHT-206 (ExonHit Therapeutics SA); NGX-555 (TorreyPines Therapeutics Inc.) и семарацестар (Eli Lilly).

Ингибиторы DP IV и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в US6011155;

US6107317; US6110949; US6124305; US6172081; WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, DE19834591, WO97/40832, WO95/15309, WO98/19998, WO00/07617, WO99/38501, WO99/46272, WO99/38501, WO01/68603, WO01/40180, WO01/81337, WO01/81304, WO01/55105, WO02/02560, WO01/34594, WO02/38541, WO02/083128, WO03/072556, WO03/002593, WO03/000250, WO03/000180, WO03/000181, EP1258476, WO03/002553, WO03/002531, WO03/002530, WO03/004496, WO03/004498, WO03/024942, WO03/024965, WO03/033524, WO03/035057, WO03/035067, WO03/037327, WO03/040174, WO03/045977, WO03/055881, WO03/057144, WO03/057666, WO03/068748, WO03/068757, WO03/082817, WO03/101449, WO03/101958, WO03/104229, WO03/74500, WO2004/007446, WO2004/007468, WO2004/018467, WO2004/018468, WO2004/018469, WO2004/026822, WO2004/032836, WO2004/033455, WO2004/037169, WO2004/041795, WO2004/043940, WO2004/048352, WO2004/050022, WO2004/052850, WO2004/058266, WO2004/064778, WO2004/069162, WO2004/071454, WO2004/076433, WO2004/076434, WO2004/087053, WO2004/089362, WO2004/099185, WO2004/103276, WO2004/103993, WO2004/108730, WO2004/110436, WO2004/111041, WO2004/112701, WO2005/000846, WO2005/000848, WO2005/011581, WO2005/016911, WO2005/023762, WO2005/025554, WO2005/026148, WO2005/030751, WO2005/033106, WO2005/037828, WO2005/040095, WO2005/044195, WO2005/047297, WO2005/051950, WO2005/056003, WO2005/056013, WO2005/058849, WO2005/075426, WO2005/082348, WO2005/085246, WO2005/087235, WO2005/095339, WO2005/095343, WO2005/095381, WO2005/108382, WO2005/113510, WO2005/116014, WO2005/116029, WO2005/118555, WO2005/120494, WO2005/121089, WO2005/121131, WO2005/123685, WO2006/995613; WO2006/009886; WO2006/013104; WO2006/017292; WO2006/019965; WO2006/020017; WO2006/023750; WO2006/039325; WO2006/041976; WO2006/047248; WO2006/058064; WO2006/058628; WO2006/066747; WO2006/066770 и WO2006/068978.

Подходящие ингибиторы DP IV для цели настоящего изобретения представляют собой, например, ситаглиптин, дес-фтор-ситаглиптин (Merck & Co. Inc.); вилдаглиптин, DPP-728, SDZ-272-070 (Novartis); ABT-279, ABT-341 (Abbott Laboratories); денглиптин, TA-6666 (Glaxo SmithKline plc); SYR-322 (Takeda San Diego Inc.); талабостат (Point Therapeutics Inc.); Ro-0730699, R-1499, R-1438 (Roche Holding AG); FE-999011 (Ferring Pharmaceuticals); TS-021 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.); GRC-8200 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); ALS-2-0426 (Alantos Pharmaceuticals Holding Inc.); ARI-2243 (Arisaph Pharmaceuticals Inc.); SSR-162369 (Sanofi-Synthelabo); MP-513 (Mitsubishi Pharma Corp.); DP-893, CP-867534-01 (Pfizer Inc.); TSL-225, TMC-2A (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.); PHX-1149 (Phenomenix Corp.); саксаглиптин (Bristol-Myers Squibb Co.); PSN-9301 ((OSI) Prosidion), S-40755 (Servier); KRP-104 (ActivX Biosciences Inc.); сульфостин (Zaidan Hojin); KR-62436 (Корейский исследовательский институт химической технологии); P32/98 (Pro-biodrag AG); BI-A, BI-B (Boehringer Ingelheim Corp.); SK-0403 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd.) и NNC-72-2138 (Novo Nordisk A/S).

Другие предпочтительные ингибиторы DP IV представляют собой:

(i) дипептидоподобные соединения, раскрытые в WO 99/61431, например, N-валилпролил, O-бензоилгидроксиламин, аланилпирролидин, изолейцилтиазолидин, такой как L-аллоизолейцилтиазолидин, L-треоизолейцилпирролидин и их соли, особенно фумаровые соли, и L-аллоизолейцилпирролидин и его соли;

(ii) пептидные структуры, раскрытые в WO 03/002593, например, трипептиды;

(iii) пептидилкетоны, раскрытые в WO 03/033524;

(iv) замещенные аминокетоны, раскрытые в WO 03/040174;

(v) ингибиторы DP IV местного действия, раскрытые в WO 01/14318;

(vi) пролекарства ингибиторов DP IV, раскрытые в WO 99/67278 и WO 99/67279; и

(vii) ингибиторы DP IV на основе глутамила, раскрытые в WO 03/072556 и WO 2004/099134.

Подходящие ингибиторы синтеза бета-амилоида для цели настоящего изобретения представляют собой, например, биснорцимсерин (Axonix Inc.); (R)-флурбипрофен (MCP-7869; Flurizan) (Myriad Genetics); нитрофлурбипрофен (NicOx); BGC-20-0406 (Sankyo Co. Ltd.) и BGC-20-0466 (BTG plc), RQ-00000009 (RaQualia Pharma Inc).

Подходящие ингибиторы отложения белка амилоида для цели настоящего изобретения представляют собой, например, SP-233 (Samaritan Pharmaceuticals); AZD-103 (Ellipsis Neurotherapeutics Inc.); AAB-001 (бапинеизумаб), AAB-002, ACC-001 (Elan Corp plc); колостринин (ReGen Therapeutics plc); трамипросат (Neurochem); AdPEDI-(амилоид-бета1-6)11 (Vaxin Inc.); MPI-127585, MPI-423948 (Mayo Foundation); SP-08 (университет Джорджтауна); ACU-5A5 (Acumen/Merck); транстиретин (Государственный университет Нью-Йорка); PTI-777, DP-74, DP 68, экзебрил (ProteoTech Inc.); m266 (Eli Lilly & Co.); EGb-761 (Dr. Willmar Schwabe GmbH); SPI-014 (Satori Pharmaceuticals Inc.); ALS-633, ALS-499 (Advanced Life Sciences Inc.); AGT-160 (ArmaGen Technologies Inc.); TAK-070 (Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.); CHF-5022, CHF-5074, CHF-5096 и CHF-5105 (Chiesi Farmaceutici SpA.), SEN-1176 и SEN-1329 (Senexis Ltd.), AGT-160 (ArmaGen Technologies), давунетид (Allon Therapeutics), ELND-005 (Elan Corp/Transition Therapeutics) и нилвадипин (Archer Pharmaceuticals).

Подходящий ингибиторы PDE-4 для цели настоящего изобретения представляют собой, например, доксофиллин (Istituto Biologico Chemioterapica ABC SpA.); глазные капли идудиласт, типелукаст, ибудиласт (Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.); теофиллин (Elan Corp.); циломиласт (GlaxoSmithKline plc); ато-

пик (Barrier Therapeutics Inc.); тофимиласт, CI-1044, PD-189659, CP-220629, ингибитор PDE 4d BHN (Pfizer Inc.); арофиллин, LAS-37779 (Almirall Prodesfarma SA.); рофлумиласт, гидроксипумафентрин (Altana AG), тетомиласт (Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.); типелукаст, ибудиласт (Kyorin Pharmaceutical), CC-10004 (Celgene Corp.); HT-0712, IPL-4088 (Inflazyme Pharmaceuticals Ltd.); MEM-1414, MEM-1917 (Memory Pharmaceuticals Corp.); оглемиласт, GRC-4039 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); AWD-12-281, ELB-353, ELB-526 (Elbion AG); EHT-0202 (ExonHit Therapeutics SA.); ND-1251 (Neuro3d SA.); 4AZA-PDE4 (4 AZA Bioscience NV); AVE-8112 (Sanofi-Aventis); CR-3465 (Rottapharm SpA.); GP-0203, NCS-613 (Centre National de la Recherche Scientifique); KF-19514 (Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.); ONO-6126 (Ono Pharmaceutical Co. Ltd.); OS-0217 (Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.); IBFB-130011, IBFB-150007, IBFB-130020, IBFB-140301 (IBFB Pharma GmbH); IC-485 (ICOS Corp.); RBx-14016 и RBx-11082 (Ranbaxy Laboratories Ltd.). Предпочтительный ингибитор PDE-4 представляет собой ролипрам.

Ингибиторы MAO и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в WO2006/091988, WO2005/007614, WO2004/089351, WO01/26656, WO01/12176, WO99/57120, WO99/57119, WO99/13878, WO98/40102, WO98/01157, WO96/20946, WO94/07890 и WO92/21333.

Подходящие ингибиторы MAO для цели настоящего изобретения, представляют собой, например, Linezolid (Pharmacia Corp.); RWJ-416457 (Фармацевтический исследовательский институт Р.В. Джонсона); будипин (Altana AG); GPX-325 (BioResearch Ireland); изокарбоксазид; фенелзин; транилципромин; индантадол (Chiesi Farmaceutici SpA.); моклобемид (Roche Holding AG); SL-25.1131 (Sanofi-Synthelabo); CX-1370 (Burroughs Wellcome Co.); CX-157 (Krenitsky Pharmaceuticals Inc.); дезоксипеганин (HF Arzneimittelforschung GmbH & Co. KG); бифемелан (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.); RS-1636 (Sankyo Co. Ltd.); эзупрон (BASF AG); разагилин (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.); ладостигил (Еврейский университет Иерусалима); сафинамид (Pfizer), NW-1048 (Newron Pharmaceuticals SpA.), EVT-302 (Evotec).

Подходящие антагонисты гистамина H3 для цели настоящего изобретения представляют собой, например, ABT-239, ABT-834 (Abbott Laboratories); 3874-H1 (Aventis Pharma); UCL-2173 (Берлинский свободный университет), UCL-1470 (BioProjet, Societe Civile de Recherche); DWP-302 (Daewoong Pharmaceutical Co Ltd); GSK-189254A, GSK-207040A (GlaxoSmithKline Inc.); ципрализант, GT-2203 (Gliatech Inc.); ципроксифан (INSERM), 1S,2S-2-(2-аминоэтил)-1-(1H-имидазол-4-ил)циклопропан (Университет Хоккайдо); JNJ-17216498, JNJ-5207852 (Johnson & Johnson); NNC-0038-0000-1049 (Novo Nordisk A/S) и Sch-79687 (Schering-Plough).

Ингибиторы PER и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в

JP 01042465,

JP 03031298, JP 04208299, WO 00/71144, US 5,847,155; JP 09040693, JP 10077300, JP 05331072, JP 05015314, WO 95/15310, WO 93/00361, EP 0556482, JP 06234693, JP 01068396, EP 0709373, US 5965556, US 5756763, US 6121311, JP 63264454, JP 64000069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4977180, US 5091406, US 4983624, US 5112847, US 5100904, US 5254550, US 5262431, US 5340832, US 4956380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956, US 4857537, EP 0461677, EP 0345428, JP 02275858, US 5506256, JP 06192298, EP 0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5118811, JP 05025125, WO 9313065, JP 05201970, WO 9412474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5073549, US 4999349, EP 0268281, US 4743616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957, US 4757083, US 4810721, US 5198458, US 4826870, EP 0201742, EP 0201741, US 4873342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4772587, EP 0372484, US 5028604, WO 91/18877, JP 04009367, JP 04235162, US 5407950, WO 95/01352, JP 01250370, JP 02207070, US 5221752, EP 0468339, JP 04211648, WO 99/46272, WO 2006/058720 и PCT/EP2006/061428.

Подходящие ингибиторы пролилэндопептидазы для цели настоящего изобретения представляют собой, например, Fmoc-Ala-Pyrr-CN, Z-Phe-Pro-бензогиазол (Probiobdrag), Z-321 (Zeria Pharmaceutical Co Ltd.); ONO-1603 (Ono Pharmaceutical Co Ltd); JTP-4819 (Japan Tobacco Inc.) и S-17092 (Servier).

Другими подходящими соединениями, которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением в комбинации с ингибиторами QC, являются NPY, миметик NPY, или агонист NPY, или антагонист или лиганд рецепторов NPY.

Предпочтительными в соответствии с настоящим изобретением являются антагонисты рецепторов NPY.

Подходящие лиганды или антагонисты рецепторов NPY представляют собой полученные из 3a,4,5,9b-тетрагидро-1H-бенз[e]индол-2-иламина соединения, раскрытые в WO 00/68197.

Антагонисты рецепторов NPY, которые могут быть упомянуты, включают раскрытые в Европейских заявках на патент EP 0614911, EP 0747357, EP 0747356 и EP 0747378; международных заявках на патент

WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494 и WO 98/07420; WO 00/30674, патентах США №№ 5552411, 5663192 и 5567714; 6114336,

заявках на патент Японии JP 09157253; международных заявках на патент WO 94/00486, WO 93/12139, WO 95/00161 и WO 99/15498; патенте США № 5328899; заявке на патент Германии DE 3939797; Европейских заявках на патент EP 355794 и EP 355793 и заявках на патент Японии JP 06116284

и JP 07267988. Предпочтительные антагонисты NPY включают те соединения, которые конкретно раскрыты в данных патентных документах. Более предпочтительные соединения включают аминокислотные и не основанные на пептидах антагонисты NPY Аминокислотные и не основанные на пептидах антагонисты NPY, которые могут быть упомянуты, включают раскрытые в Европейских заявках на патент EP 0614911, EP 0747357, EP 0747356 и EP 0747378; международных заявках на патент

WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913,
WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820,
WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250,
WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494, WO 98/07420 и WO 99/15498; патентах США №№ 5552411,
5663192 и 5567714

и заявке на патент Японии JP 09157253. Предпочтительные аминокислотные и не основанные на пептидах антагонисты NPY включают соединения, которые конкретно раскрыты в данных патентных документах.

Особенно предпочтительные соединения включают антагонисты NPY на основе аминокислот. Соединения на основе аминокислот, которые могут быть упомянуты, включают раскрытые в международных заявках на патент WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 97/19914 или предпочтительно WO 99/15498. Предпочтительные антагонисты NPY на основе аминокислот включают таковые, которые конкретно раскрыты в данных патентных документах, например, ВІВР3226 и особенно (R)-1Н-(дифенилацетил)-(R)-N-[1-(4-гидроксифенил)этил]аргининамид (пример 4 международной заявки на патент WO 99/15498).

Агонисты рецептора M1 и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в WO2004/087158, WO91/10664.

Подходящие рецепторы антагонистов M1 для цели настоящего изобретения, представляют собой, например, CDD-0102 (Cognitive Pharmaceuticals); цевимелин (Evocas) (Snow Brand Milk Products Co. Ltd.); NGX-267 (TorreyPines Therapeutics); сабкомелин (GlaxoSmithKline); алвамелин (H Lundbeck A/S); LY-593093 (Eli Lilly & Co.); VRTX-3 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); WAY-132983 (Wyeth), CI-101 7/(PD-151832) (Pfizer Inc.) и MCD-386 (Mitridion Inc.).

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в

WO2006/071274, WO2006/070394, WO2006/040688, WO2005/092009, WO2005/079789, WO2005/039580,
WO2005/027975, WO2004/084884, WO2004/037234, WO2004/032929, WO03/101458, WO03/091220,
WO03/082820, WO03/020289, WO02/32412, WO01/85145, WO01/78728, WO01/66096, WO00/02549,
WO01/00215, WO00/15205, WO00/23057, WO00/33840, WO00/30446, WO00/23057, WO00/15205,
WO00/09483, WO00/07600, WO00/02549, WO99/47131, WO99/07359, WO98/30243, WO97/38993,
WO97/13754, WO94/29255, WO94/20476, WO94/19356, WO93/03034 и WO92/19238.

Подходящие ингибиторы ацетилхолинэстеразы для цели настоящего изобретения представляют собой, например, донепезил (Eisai Co. Ltd.); ривастигмин (Novartis AG); (-)-фенсерин (TorreyPines Therapeutics); ладостигил (Еврейский университет Иерусалима); гуперзин А (Mayo Foundation); галантамин (Johnson & Johnson); мемокин (Universita di Bologna); SP-004 (Samaritan Pharmaceuticals Inc.); BGC-20-1259 (Sankyo Co. Ltd.); физостигмин (Forest Laboratories Inc.); NP-0361 (Neuropharma SA); ZT-1 (Debiopharm); такрин (Warner-Lambert Co.); метрифонат (Bayer Corp.), INM-176 (Whanln), гуперзин А (NeuroHitech/Xel Pharmaceutical), мимопезил (Debiopharm) и димебон (Medivation/Pfizer).

Антагонисты рецепторов NMDA и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в

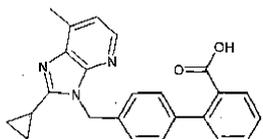
WO2006/094674, WO2006/058236, WO2006/058059, WO2006/010965, WO2005/000216, WO2005/102390,
WO2005/079779, WO2005/079756, WO2005/072705, WO2005/070429, WO2005/055996, WO2005/035522,
WO2005/009421, WO2005/000216, WO2004/092189, WO2004/039371, WO2004/028522, WO2004/009062,
WO03/010159, WO02/072542, WO02/34718, WO01/98262, WO01/94321, WO01/92204, WO01/81295,
WO01/32640, WO01/10833, WO01/10831, WO00/56711, WO00/29023, WO00/00197, WO99/53922,
WO99/48891, WO99/45963, WO99/01416, WO99/07413, WO99/01416, WO98/50075, WO98/50044,
WO98/10757, WO98/05337, WO97/32873, WO97/23216, WO97/23215, WO97/23214, WO96/14318,
WO96/08485, WO95/31986, WO95/26352, WO95/26350, WO95/26349, WO95/26342, WO95/12594,
WO95/02602, WO95/02601, WO94/20109, WO94/13641, WO94/09016 и WO93/25534.

Подходящие антагонисты рецепторов NMDA для цели настоящего изобретения представляют собой, например, мемантин (Merz & Co. GmbH); топирамат (Johnson & Johnson); AVP-923 (Neurodex) (Центр неврологических исследований); EN-3231 (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.); нерамексан (MRZ-2/579) (Merz and Forest); CNS-5161 (CeNeS Pharmaceuticals Inc.); дексанабиол (HU-211; Sinnabidol; PA-50211) (Pharmos); EpiCept NP-1 (Dalhousie University); индантадол (V-3381; CNP-3381) (Vernalis); перзинфотел (EAA-090, WAY-126090, EAA-129) (Wyeth); RGH-896 (Gedeon Richter Ltd.); траксопродил (CP-101606), безонпродил (PD-196860, CI-1041) (Pfizer Inc.); CGX-1007 (Cognetix Inc.); делуцемин (NPS-1506) (NPS Pharmaceuticals Inc.); EVT-101 (Roche Holding AG); акампрозат (Synchronuron LLC); CR-3991, CR-2249, CR-3394 (Rottapharm SpA.); AV-101 (4-Cl-кинуренин (4-Cl-KYN)), 7-хлоркинуреновую кислоту (7-Cl-KYNA) (VistaGen); NPS-1407 (NPS Pharmaceuticals Inc.); YT-1006 (Yaupon Therapeutics Inc.); ED-1812 (Sosei R&D Ltd.); гиамнтган (гидрохлорид N-2-(адамантил)гексаметиленмина) (RAMS); ланцицеин (AR-R-15896) (AstraZeneca); EVT-102, Ro-25-6981 и Ro-63-1908 (Hoffmann-La Roche AG/Evotec), нерамексан (Merz).

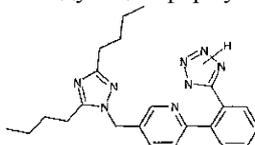
Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинированным средствам терапии, пригодным для лечения атеросклероза, рестеноза или артрита, введению ингибитора QC в комбинации с другим терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ); блокаторов рецепторов ангиотензина II; диуретиков; блокаторов кальциевых каналов (ССВ); бета-блокаторов; ингибиторов агрегации тромбоцитов; модуляторов всасывания холестерина; ингибиторов HMG-Co-A-редуктазы; соединений, повышающих содержание липопротеинов высокой плотности (HDL); ингибиторов ренина; ингибиторов IL-6; противовоспалительных кортикостероидов; антипролиферативных средств; доноров оксида азота; ингибиторов синтеза внеклеточного матрикса; ингибиторов передачи сигнала с участием факторов роста или цитокинов; антагонистов MCP-1 и ингибиторов тирозинкиназы, обеспечивающих преимущественные или синергетические терапевтические эффекты при сравнении с каждым компонентом монотерапии отдельно.

Под блокаторами рецепторов ангиотензина II понимаются те активные средства, которые связываются с AT₁-рецепторным подтипом рецептора ангиотензина II, но не приводят к активации рецептора. Как следствие блокады AT₁-рецептора такие антагонисты, например, могут использоваться в качестве антигипертензивных средств.

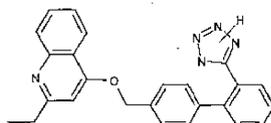
Подходящие блокаторы рецепторов ангиотензина II, которые можно применять в комбинации по настоящему изобретению, включают антагонисты AT₁-рецептора, характеризующиеся различающимися структурными особенностями, предпочтительно таковые с непептидными структурами. Например, можно упомянуть соединения, которые выбраны из группы, состоящей из валзартана (EP 443983), лозартана (EP 253310), кандесартана (EP 459136), эпросартана (EP 403159), ирбесартана (EP 454511), олмесартана (EP 503785), тазосартана (EP 539086), телмисартана (EP 522314), соединения с обозначением E-4177 формулы:



соединения с обозначением SC-52458 следующей формулы:



и соединения с обозначением соединение ZD-8731 формулы:



или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительные антагонисты AT₁-рецептора являются такими средствами, которые были одобрены и достигли рынка, при этом наиболее предпочтительные представляют собой валзартан или его фармацевтически приемлемую соль.

Препятствование ферментативному распаду ангиотензина до ангиотензина II с помощью ингибиторов АСЕ представляет собой успешный вариант регуляции кровяного давления и, таким образом, также делает доступным терапевтический способ лечения гипертензии.

Подходящий ингибитор АСЕ, подлежащий применению в комбинации по настоящему изобретению представляет собой, например, соединение, выбранное из группы, состоящей из алацеприла, беназеприла, беназеприлата; каптоприла, церонаприла, цилазаприла, делаприла, эналаприла, эноприлата, фозиноприла, имидаприла, лизиноприла, мовелтоприла, периндоприла, кинаприла, рамиприла, спираприла, те-мокаприла и трандолаприла или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительные ингибиторы АСЕ представляют собой такие средства, которые были представлены на рынке, при этом наиболее предпочтительными являются беназеприл и эналаприл.

Диуретик представляет собой, например, производное тиазида, выбранное из группы, состоящей из хлортиазида, гидрохлортиазида, метилхлортиазида и хлорталидона. Наиболее предпочтительный диуретик представляет собой гидрохлортиазид. Диуретик, кроме того, предусматривает калийсберегающий диуретик, такой как амилорид или триаметерин или их фармацевтически приемлемую соль.

Класс ССВ по сути включает дигидропиридины (DHP) и отличные от DHP средства, такие как ССВ дилтиазевого типа и верапамилового типа.

ССВ, пригодный в указанной комбинации, предпочтительно является представителем DHP, выбранным из группы, состоящей из амлодипина, фелодипина, риозидина, израдипина, лацидипина, никардипина, нифедипина, нигулдипина, нилудипина, нимодипина, низолдипина, нитрендипина и нивалдипи-

на, и предпочтительно представляет собой представителя отличного от ДНР средства, выбранного из группы, состоящей из флунаризина, прениламина, дилтиазема, фендилина, галлопамила, мибефрадила, анипамила, тиапамила и верапамила и в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли. Все такие ССВ являются терапевтически применимыми, например, в качестве антигипертензивных средств, лекарственных средств против стенокардии или аритмии.

Предпочтительные ССВ включают амлодипин, дилтиазем, израдипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, низолдипин, нитрендипин и верапамил или, например, в зависимости от конкретного ССВ, их фармацевтически приемлемую соль. Особенно предпочтительным в качестве ДНР является амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль, особенно безилат. Особенно предпочтительными иллюстративными отличными от ДНР средствами являются верапамил или его фармацевтически приемлемый соль, особенно гидрохлорид.

Бета-блокаторы, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают бета-адренергические блокирующие средства (бета-блокаторы), которые конкурируют с эпинефрином за бета-адренергические рецепторы и препятствуют действию эпинефрина. Предпочтительно бета-блокаторы являются селективными в отношении бета-адренергического рецептора по сравнению с альфа-адренергическими рецепторами и поэтому не обладают значительным альфа-блокирующим эффектом. Подходящие бета-блокаторы включают соединения, выбранные из ацебутолола, атенолола, бетаксолола, бисопролола, картеолола, карведилола, эсмолола, лабеталола, метопролола, надолола, окспренолола, пембутолола, пиндолола, пропранолола, соталола и тимолола. Если бета-блокатор представляет собой кислоту или основание или иным образом способен образовывать фармацевтически приемлемые соли или пролекарства, такие формы считаются охваченными в данном документе, и известно, что соединения могут быть введены в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, такой как физиологически гидролизуемый и приемлемый сложный эфир. Например, метопролол подходящим образом вводят в виде его тартратной соли, пропранолол подходящим образом вводят в виде его гидрохлоридной соли и т.д.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов включают PLAVIX® (клопидогреля бисульфат), PLETAL® (цилостазол) и аспирин.

Модуляторы всасывания холестерина включают ZETIA® (эзетимиб) и KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical Co., Япония).

Под ингибиторами HMG-Co-A-редуктазы (также называемыми ингибиторами бета-гидрокси-бета-метилглутарилкоэнзим-A-редуктазы или статинами) понимаются такие активные средства, которые можно применять для снижения уровней липидов в крови, включая холестерин.

Класс ингибиторов HMG-Co-A-редуктазы включает соединения, обладающие различающимися структурными особенностями. Например, можно упомянуть соединения, которые выбраны из группы, состоящей из аторвастатина, церивастатина, флувастатина, ловастатина, питавастатина, правастатина, розувастатина и симвастатина или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительные ингибиторы HMG-Co-A-редуктазы представляют собой такие средства, которые были представлены на рынке, при этом наиболее предпочтительные представляют собой аторвастатин, питавастатин или симвастатин или их фармацевтически приемлемую соль.

Повышающие уровень HDL соединения включают без ограничения ингибиторы белка переноса сложных эфиров холестерина (СЕТР). Примеры ингибиторов СЕТР включают JT705, раскрытый в примере 26 патента США № 6426365, опубликованного 30 июля 2002 года, и его фармацевтически приемлемые соли.

Подавление опосредованного интерлейкином 6 воспаления может быть опосредованно достигнуто с помощью регуляции синтеза эндогенного холестерина и истощения изопреноидов или с помощью прямого подавления пути передачи сигнала, при котором участвуют ингибитор интерлейкина-6/антитело, ингибитор рецепторов интерлейкина-6/антитело, антисмысловой олигонуклеотид интерлейкина-6 (ASON), ингибитор белка gp130/антитело, ингибиторы тирозинкиназы/антитела, ингибиторы сериновых/треониновых киназ/антитела, ингибиторы митоген-активированных протеинкиназ (МАР)/антитела, ингибиторы фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K)/антитела, ингибиторы ядерного фактора каппа-B (NF-κB)/антитела, ингибиторы I B-киназы (IKK)/антитела, ингибиторы белка-активатора 1 (AP-1)/антитела, ингибиторы факторов транскрипции STAT/антитела, измененный IL-6, частичные пептиды IL-6 или рецептора IL-6, или белок SOCS (супрессоры передачи сигнала с участием цитокинов), активаторы/лиганды PPAR гамма и/или PPAR бета/дельта или их функциональный фрагмент.

Подходящий противовоспалительный кортикостероид представляет собой дексаметазон.

Подходящими антипролиферативными средствами являются кладрибин, рапамидин, винкристин и таксол.

Подходящим ингибитором синтеза внеклеточного матрикса является галофугинон.

Подходящий ингибитор передачи сигнала с участием факторов роста или цитокинов представляет собой, например ингибитор Ras R115777.

Подходящий ингибитор тирозинкиназы представляет собой тирфостин.

Подходящие ингибиторы ренина описаны, например, в WO 2006/116435. Предпочтительный ингибитор ренина представляет собой алискирен, предпочтительно в форме его полуфумаратной соли.

Антагонисты MCP-1, например, можно выбрать из антител к MCP-1, предпочтительно моноклональных или гуманизированных моноклональных антител, ингибиторов экспрессии MCP-1, CCR2-антагонистов, ингибиторов TNF-альфа, ингибиторов экспрессии генов VCAM-1 и моноклональных антител к C5a.

Антагонисты MCP-1 и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в

WO02/070509,
WO02/081463, WO02/060900, US2006/670364, US2006/677365, WO2006/097624, US2006/316449,
WO2004/056727, WO03/053368, WO00/198289, WO00/157226, WO00/046195, WO00/046196,
WO00/046199, WO00/046198, WO00/046197, WO99/046991, WO99/007351, WO98/006703, WO97/012615,
WO2005/105133, WO03/037376, WO2006/125202, WO2006/085961, WO2004/024921, WO2006/074265.

Подходящие антагонисты MCP-1 представляют собой, например, C-243 (Telik Inc.); NOX-E36 (Noxxon Pharma AG); AP-761 (Actimis Pharmaceuticals Inc.); ABN-912, NIBR-177 (Novartis AG); CC-11006 (Celgene Corp.); SSR-150106 (Sanofi-Aventis); MLN-1202 (Millenium Pharmaceuticals Inc.); AGI-1067, AGIX-4207, AGI-1096 (AtherioGenics Inc.); PRS-211095, PRS-211092 (Pharmos Corp.); моноклональные антитела к C5a, например, нейтраумаб (G2 Therapies Ltd.); AZD-6942 (AstraZeneca plc); 2-меркаптоимидазолы (Johnson & Johnson); TEI-E00526, TEI-6122 (Deltagen); RS-504393 (Roche Holding AG); SB-282241, SB-380732, ADR-7 (Glaxo SmithKline); моноклональные антитела к MCP-1 (Johnson & Johnson).

Комбинации ингибиторов QC с антагонистами MCP-1 могут быть пригодны для лечения воспалительных заболеваний в целом, в том числе нейродегенеративных заболеваний.

Комбинации ингибиторов QC с антагонистами MCP-1 являются предпочтительными для лечения болезни Альцгеймера.

Наиболее предпочтительно ингибитор QC объединяют с одним или более соединениями, выбранными из следующей группы: PF-4360365, m266, бапинеизумаб, R-1450, Posiphen, (+)-фенсерин, МК-0752, LY-450139, E-2012, (R)-флурбипрофен, AZD-103, ААВ-001 (бапинеизумаб), трамипролат, EGb-761, ТАК-070, доксифиллин, теofilлин, циломиласт, тофимиласт, рофлумиласт, тетомиласт, типелукаст, ибудиласт, НТ-0712, МЕМ-1414, оглемиласт, линезолид, будипин, изокарбоксазид, фенелзин, транилципромин, индантодол, моклобемид, разагилин, ладостигил, сафинамид, АВТ-239, АВТ-834, GSK-189254А, ципроксифан, JNJ-17216498, Fmoc-Ala-Pyr-CN, Z-Phe-Pro-бензотиазол, Z-321, ONO-1603, JTP-4819, S-17092, ВІВР3226; (R)-N2-(дифенилацетил)-(R)-N-[1-(4-гидроксифенил)этил]аргининамид, цевимелин, сабкомелин, (PD-151832), донепезил, ривастигмин, (-)-фенсерин, ладостигил, галантамин, такрин, метрифонат, мемантин, топирамат, AVP-923, EN-3231, нерамексан, валзартан, беназеприл, эналаприл, гидрoхлoртиазид, амлодипин, дилтиазем, израдипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, низолдипин, нитрендипин, верапамил, амлодипин, ацебутолол, атенолол, бетаксолoл, бисопролол, картеолол, карведилол, эсмолол, лабеталол, метопролол, надолол, окспренолол, пенбутолол, риндолол, пропранолол, соталол, тимолол, PЛАVIX® (клопидогреля бисульфат), PLETAL® (цилостазол), аспирин, ZETIA® (эзетимиб) и КТ6-971, статины, аторвастатин, питавастатин или симвастатин; дексаметазон, кладрибин, рапамин, винкристин, таксол, алискирен, C-243, ABN-912, SSR-150106, MLN-1202 и бетаферон.

В частности, рассматриваются следующие комбинации:

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1-1323, в комбинации с аторвастатином для лечения и/или предупреждения атеросклероза,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1-1323, в комбинации с иммуносупрессивными средствами, предпочтительно рапаминoм, для предупреждения и/или лечения рестеноза,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1-1323, в комбинации с иммуносупрессивными средствами, предпочтительно паклитакселом, для предупреждения и/или лечения рестеноза,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1-1323, в комбинации с ингибиторами АChE, предпочтительно донепезилом, для предупреждения и/или лечения болезни Альцгеймера,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1-1323, в комбинации с интерферонами, предпочтительно аронексом, для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1-1323, в комбинации с интерферонами, предпочтительно бетафероном, для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1-1323, в комбинации с интерферонами, предпочтительно ребифом, для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза,

Такая комбинированная терапия особенно пригодна в отношении AD, FAD, FDD и нейродегенерации при синдроме Дауна, а также атеросклероза, ревматоидного артрита, рестеноза и панкреатита.

Такие комбинированные средства терапии могут приводить к лучшему терапевтическому эффекту (меньшая степень пролиферации, а также меньшая степень воспаления, стимул пролиферации), чем имел бы место при применении средства отдельно.

В отношении конкретной комбинации ингибиторов QC и дополнительных соединений есть ссылка, в частности, на WO 2004/098625 в связи с этим, который включен в данный документ посредством ссылки.

Фармацевтические композиции.

Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению по меньшей мере одно соединение формулы (I), необязательно в комбинации с по меньшей мере одним из других вышеупомянутых средств, может применяться в качестве активного(ых) ингредиента(ов). Активный(ые) ингредиент(ы) тщательно смешивают с фармацевтическим носителем в соответствии с традиционными фармацевтическими методиками составления, при этом данный носитель может принимать ряд разнообразных форм в зависимости от формы препарата, необходимого для введения, например, перорального или парентерального, такого как внутримышечный. При получении композиций в лекарственной форме для перорального применения можно применять любую из обычных фармацевтических сред. Таким образом, в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как, например, суспензии, настойки и растворы, подходящие носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, ароматизирующие средства, консерванты, красящие средства и т.п.; в случае твердых препаратов для перорального применения, таких как, например, порошки, капсулы, желатиновые капсулы и таблетки, подходящие носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, средства для гранулирования, смазывающие вещества, связующие средства, разрыхлители и т.п. Благодаря легкости при введении таблетки и капсулы представляет собой наиболее преимущественную стандартную лекарственную форму для перорального применения, в случае которых очевидно используют твердые фармацевтические носители. При необходимости таблетки могут быть покрыты сахарной оболочкой или покрыты кишечнорастворимой оболочкой посредством стандартных методик. В случае парентерального введения носитель будет обычно содержать стерильную воду, тем не менее могут быть включены другие ингредиенты, например, в целях, таких как облегчение растворения или для консервации.

Также можно получать инъекционные суспензии, в случае которых можно применять подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. Фармацевтические композиции в данном документе будут содержать на единицу дозирования, например, таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, чайную ложку и т.п., количество активный(ого) ингредиент(ов), необходимое для доставки эффективной дозы, как описано выше. Фармацевтические композиции в данном документе будут содержать на единицу дозирования, например, таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, суппозиторий, чайную ложку и т.п., от приблизительно 0,03 мг до 100 мг/кг (предпочтительно 0,1-30 мг/кг) и могут быть предоставлены при дозировке приблизительно 0,1-300 мг/кг в день (предпочтительно 1-50 мг/кг в день) каждого активного ингредиента или их комбинации. Дозировки, однако, могут варьировать в зависимости от требования пациентов, тяжести состояния, лечение которого осуществляют и используемого соединения. Можно применять либо ежедневное введение, либо послепериодичное введение дозы.

Предпочтительно такие композиции представлены в стандартных лекарственных формах, из таких как таблетки, пилюли, капсулы, порошки, гранулы, стерильные растворы или суспензии для парентерального применения, дозируемый аэрозоль или жидкие спреи, капли, ампулы, устройства в виде шприца-тюбика или суппозитории; для перорального, парентерального, интраназального, сублингвального или ректального введения или для введения с помощью ингаляции или инсуффляции. В качестве альтернативы, композиция может быть представлена в форме, подходящей для еженедельного или ежемесячного введения; например, нерастворимой соли активного соединения, такого как деканоатная соль, может быть адаптированной для обеспечения депо-препарата для внутримышечной инъекции. Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например, традиционными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат или смолы, и другими фармацевтическими разбавителями, например, водой, с образованием композиции до придания ей твердой лекарственной формы, содержащей однородную смесь соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. При указании таких композиций до придания им лекарственной формы подразумевают, что активный ингредиент равномерно диспергирован в композиции, за счет чего композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Данную композицию до придания ей твердой лекарственной формы затем разделяют на стандартные лекарственные формы типа, описанного выше, содержащие от 0,1 до приблизительно 500 мг каждого активного ингредиента или их комбинации по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли из композиций по настоящему изобретению могут быть покрыты или иным образом смешаны с обеспечением лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгиро-

ванного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний лекарственный и внешний компонент дозы, при том второй находится в форме оболочки вокруг первого. Два компонента могут быть отделены кишечнорастворимым слоем, который служит для препятствования распаду в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить интактным в двенадцатиперстную кишку или задерживать его высвобождение. Можно применять множество материалов в случае таких кишечнорастворимых слоев или покрытий, при этом такие материалы включают ряд полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетилцеллюлоза.

Данные жидкие формы, в которых композиции по настоящему изобретению могут быть включены для введения перорально или с помощью инъекции, включают водные растворы, подходящим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии со съедобными маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настойки и сходные фармацевтические среды-носители. Подходящие диспергирующие или суспендирующие средства для водных суспензий включают синтетические и природные смолы, такие как трагакант, аравийская камедь, альгинат, декстран, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или желатин.

Фармацевтическая композиция может содержать от приблизительно 0,01 мг до 100 мг, предпочтительно от приблизительно 5 до 50 мг каждого соединения, и может быть составлена в любой форме, подходящей для выбранного способа введения. Носители включают необходимые и инертные фармацевтические вспомогательные вещества, включая без ограничения связующие средства, суспендирующие средства, смазывающие вещества, ароматизаторы, подсластители, консерванты, красители и покрытия. Композиции, подходящие для перорального введения, включают твердые формы, такие как пилюли, таблетки, капли, капсулы (каждая из которых включает составы с немедленным высвобождением, с установленным по времени высвобождением и замедленным высвобождением), гранулы, порошки и жидкие формы, такие как растворы, сиропы, настойки, эмульсии и суспензии. Формы, пригодные для парентерального введения, включают стерильные растворы, эмульсии и суспензии.

Преимущественно соединения по настоящему изобретению можно вводить в единичной ежедневной дозе, или общую ежедневную дозу можно вводить в разделенных дозах два, три или четыре раза каждый день. Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно вводить в интраназальной форме посредством местного применения подходящих интраназальных сред-носителей или посредством трансдермальных кожных пластырей, широко известных специалистам в данной области техники. При введении в форме трансдермальной системы доставка введения дозы будет, конечно, скорее непрерывным, чем перемежающимся в схеме введения дозы.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный лекарственный компонент может быть объединен с нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем для перорального применения, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Более того, по желанию или необходимости, подходящие связующие средства; смазывающие вещества, разрыхлители и красящие средства могут быть также включены в смесь. Подходящие связующие средства включают без ограничения крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бетагалактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Разрыхлители включают без ограничения крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

Жидкие формы в подходящих ароматизированных суспендирующих или диспергирующих средствах, таких как синтетические и природные смолы, например, трагакант, аравийская камедь, метилцеллюлоза и т.п. Для парентерального введения необходимы стерильные суспензии и растворы. Изотонические препараты, которые в общем содержат подходящие консерванты, применяют, если необходимо внутривенное введение.

Соединения или комбинации по настоящему изобретению также можно вводить в форме систем доставки на основе липосом, таких как малые однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из ряда фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Соединения или комбинации по настоящему изобретению также можно доставлять с применением моноклональных антител в качестве отдельных носителей, к которым присоединены молекулы соединения. Соединения по настоящему изобретению также можно соединять с растворимыми полимерами в качестве подлежащих нацеливанию носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатком пальмитоила. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть спарены с классом биологически разлагаемых полимеров, пригодных для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полиэpsilonкапролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортосложными эфирами, полиацетальями, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Соединения или комбинации по настоящему изобретению можно вводить в любой из вышеуказанных композиций и в соответствии со схемами введения доз, установленными в уровне техники, когда бы ни требовалось лечение указанных нарушений.

Ежедневная дозировка продуктов может варьироваться в широком диапазоне от 0,01 до 1,000 мг на млекопитающее в день. Для перорального введения композиции предпочтительно представлены в форме таблеток, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 и 500 миллиграмм каждого активного ингредиента или их комбинаций, для симптоматической регуляции дозы у пациента, подлежащего лечению. Эффективное количество лекарственного средства обычно обеспечивают при уровне дозы от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 300 мг/кг веса тела в день. Предпочтительно диапазон составляет от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг/кг веса тела в день. Соединения или комбинации можно вводить при схеме от 1 до 4 раз в день.

Оптимальные дозы, подлежащие введению, могут быть легко определены специалистом в данной области техники и будут варьироваться в зависимости от конкретного применяемого соединения, способа введения, силы препарата, способа введения и степени тяжести болезненного состояния. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, лечение которого осуществляют, включая возраст, вес, рацион пациента и время введение, будут приводить в результате к необходимости регуляции доз.

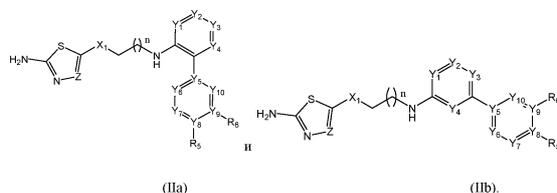
В дополнительном аспекте в настоящем изобретении также предусмотрен способ получения фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), обязательно в комбинации с по меньшей мере одним из других вышеупомянутых средств, и фармацевтически приемлемый носитель.

Композиции предпочтительно представлены в стандартной лекарственной форме в количестве, подходящем для соответствующей ежедневной дозировки.

Подходящие дозировки, в том числе особенно стандартные дозировки соединений по настоящему изобретению включают известные дозировки, включая стандартные дозы таких соединений, которые описаны или на которые ссылаются в литературных источниках, таких как Британская фармакопея и фармакопея США, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (например, см. 31-е изд., с. 341, и страницы, указанные в нем) или вышеупомянутые публикации.

Примеры

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формул (IIa) и (IIb), где X_1 , n , Z , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 , Y_8 , Y_9 , Y_{10} , R_5 и R_6 являются такими, как определено в примерах 1-265

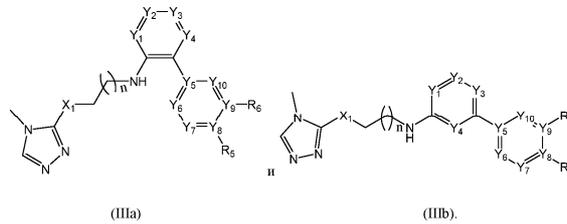


Coel.	X ₁	n	Z	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y ₉	Y ₁₀	R ₅	R ₆
1	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
2	CH ₂	1	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
3	S	1	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
4	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H	H
5	CH ₂	1	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H	H
6	S	1	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H	H
7	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H	H
8	CH ₂	1	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H	H
9	S	1	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H	H
10	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H	H
11	CH ₂	1	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H	H
12	S	1	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H	H
13	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	H	H	H
14	CH ₂	1	N	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	H	H	H
15	S	1	N	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	H	H	H
16	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	H	H
17	CH ₂	1	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует	H
18	S	1	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует	H
19	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует	H
20	CH ₂	1	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует	H
21	S	1	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует	H
22		1						C	CH	CH		CH	H	H	H
23	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	H	Отсутствует	H
24	CH ₂	1	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	H	Отсутствует	H
25	S	1	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	H	Отсутствует	H
26	CH ₂	1	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
27	CH ₂	1	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
28	S	1	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
29	CH ₂	1	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H	H
30	CH ₂	1	N	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H	H
31	S	1	N	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H	H
32	CH ₂	1	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H	H
33	CH ₂	1	N	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H	H
34	S	1	N	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H	H
35	CH ₂	1	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H	H
36	CH ₂	1	N	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H	H
37	S	1	N	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H	H
38	CH ₂	1	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует	H
39	CH ₂	1	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует	H
40	S	1	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует	H
41	CH ₂	1	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H	H
42	CH ₂	1	N	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H	H
43	S	1	N	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H	H
44	CH ₂	1	CH	N	N	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует	H
45	CH ₂	1	N	N	N	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует	H
46	S	1	N	N	N	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует	H
47	CH ₂	1	CH	N	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
48	CH ₂	1	N	N	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
49	S	1	N	N	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
50	CH ₂	1	CH	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
51	CH ₂	1	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
52	S	1	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
53	CH ₂	1	CH	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H	H
54	CH ₂	1	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H	H
55	S	1	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H	H
56	CH ₂	1	CH	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H	H
57	CH ₂	1	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H	H
58	S	1	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H	H
59	CH ₂	1	CH	CH	N	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует	H
60	CH ₂	1	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует	H
61	S	1	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует	H
62	CH ₂	1	CH	CH	N	CH	C	N	CH	CH	N	CH	H	H	H
63	CH ₂	1	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	N	CH	H	H	H
64	S	1	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	N	CH	H	H	H
65	CH ₂	1	CH	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует	H
66	CH ₂	1	N	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует	H
67	S	1	N	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует	H
68	CH ₂	1	CH	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	H	Отсутствует	H
69	CH ₂	1	N	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	H	Отсутствует	H
70	S	1	N	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	H	Отсутствует	H
71	CH ₂	1	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
72	CH ₂	1	N	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
73	S	1	N	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H	H
74	CH ₂	1	CH	N	CH	N	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H	H
75	CH ₂	1	N	N	CH	N	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H	H

76	S	1	N	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
77	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
78	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
79	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
80	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
81	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
82	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
83	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
84	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
85	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
86	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
87	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
88	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
89	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	H	H
90	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
91	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	H	H
92	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
93	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
94	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
95	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
96	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
97	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
98	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
99	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
100	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
101	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
102	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
103	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
104	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
105	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
106	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
107	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
108	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Отсутствует
109	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
110	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	Отсутствует	H
111	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	Отсутствует	H
112	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
113	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	Отсутствует	H
114	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
115	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
116	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
117	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
118	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
119	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
120	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
121	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
122	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
123	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
124	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
125	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
126	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
127	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
128	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	Отсутствует	H
129	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	Отсутствует	H
130	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
131	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
132	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
133	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
134	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	Отсутствует	H
135	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	Отсутствует	H
136	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
137	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
138	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
139	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
140	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
141	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
142	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
143	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
144	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
145	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
146	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
147	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	Отсутствует	H
148	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
149	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
150	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	Отсутствует	H
151	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H

228	CH ₂	1	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
229	S	1	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
230	CH ₂	1	CH	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
231	CH ₂	1	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
232	S	1	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
233	CH ₂	1	CH	CH	N	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	
234	CH ₂	1	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует
235	S	1	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	
236	CH ₂	1	CH	CH	N	CH	C	N	CH	CH	N	CH	OMe	OMe
237	CH ₂	1	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	N	CH	OMe	OMe
238	S	1	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	N	CH	OMe	OMe
239	CH ₂	1	CH	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	N		OMe
240	CH ₂	1	N	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	OMe
241	S	1	N	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	N		OMe
242	CH ₂	1	CH	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	CH		OMe
243	CH ₂	1	N	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	OMe
244	S	1	N	CH	N	CH	C	CH	CH	N	CH	CH		OMe
245	CH ₂	1	CH	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
246	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
247	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
248	CH ₂	1	CH	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
249	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
250	S	1	N	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
251	CH ₂	1	CH	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	OMe	OMe
252	CH ₂	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	OMe	OMe
253	S	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	OMe	OMe
254	CH ₂	1	CH	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
255	CH ₂	1	N	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
256	S	1	N	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
257	CH ₂	1	CH	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
258	CH ₂	1	N	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
259	S	1	N	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
260	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
261	CH ₂	1	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
262	S	1	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
263	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	OMe	OMe
264	CH ₂	1	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	OMe	Отсутствует
265	S	1	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	OMe	OMe

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формул (IIIa) и (IIIb), где X₁, n, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉, Y₁₀, R₅ и R₆ являются такими, как определено в примерах 266-443



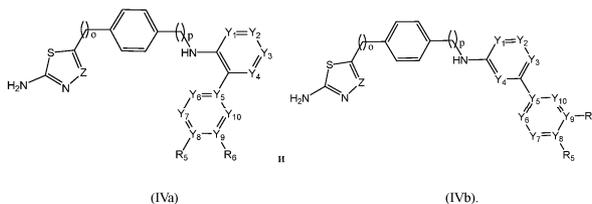
Соед.	X ₁	n	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y ₉	Y ₁₀	R ₅	R ₆
266	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
267	S	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
268	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
269	S	1	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
270	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
271	S	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
272	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
273	S	1	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
274	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	H	H
275	S	1	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	H	H
276	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
277	S	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
278	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
279	S	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
280	CH ₂	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
281	S	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
282	CH ₂	1	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
283	S	1	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
284	CH ₂	1	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
285	S	1	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
286	CH ₂	1	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
287	CH ₂	1	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H

288	S	I	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
289	CH ₂	I	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
290	S	I	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
291	CH ₂	I	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
292	S	I	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
293	CH ₂	I	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
294	S	I	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
295	CH ₂	I	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
296	CH ₂	I	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
297	S	I	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
298	CH ₂	I	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
299	S	I	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
300	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
301	S	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
302	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
303	S	I	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
304	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
305	S	I	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
306	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
307	S	I	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
308	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	H	H
309	S	I	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	H	H
310	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
311	S	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
312	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
313	S	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
314	CH ₂	I	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
315	S	I	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
316	CH ₂	I	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
317	S	I	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
318	CH ₂	I	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
319	S	I	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
320	CH ₂	I	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
321	S	I	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
322	CH ₂	I	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
323	S	I	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
324	CH ₂	I	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
325	S	I	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
326	CH ₂	I	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
327	S	I	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
328	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
329	S	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
330	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
331	S	I	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
332	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
333	S	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
334	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	H
335	S	I	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	H
336	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	F	H
337	S	I	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	F	H
338	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
339	S	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
340	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	
341	S	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	
342	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
343	S	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
344	CH ₂	I	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
345	S	I	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
346	CH ₂	I	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
347	S	I	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
348	CH ₂	I	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
349	S	I	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
350	CH ₂	I	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	H
351	S	I	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	H
352	CH ₂	I	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
353	S	I	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
354	CH ₂	I	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
355	S	I	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
356	CH ₂	I	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
357	S	I	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
358	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
359	S	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H

360	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
361	S	I	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
362	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
363	S	I	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
364	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
365	S	I	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
366	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	F	Отсутствует
367	S	I	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	F	Отсутствует
368	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	F	H
369	S	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	F	H
370	CH ₂	I	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
371	S	I	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
372	CH ₂	I	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
373	S	I	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
374	CH ₂	I	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
375	S	I	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
376	CH ₂	I	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
377	S	I	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
378	CH ₂	I	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
379	S	I	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
380	CH ₂	I	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
381	S	I	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
382	CH ₂	I	CH	CH	CH	N	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
383	S	I	CH	CH	CH	N	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
384	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
385	S	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
386	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
387	S	I	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
388	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
389	S	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
390	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	OMe	OMe
391	S	I	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	OMe	OMe
392	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
393	S	I	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
394	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует
395	S	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует
396	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	OMe	Отсутствует
397	S	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	OMe	Отсутствует
398	CH ₂	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	OMe	Отсутствует
399	S	I	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	OMe	Отсутствует
400	CH ₂	I	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
401	S	I	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
402	CH ₂	I	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
403	S	I	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
404	CH ₂	I	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
405	S	I	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
406	CH ₂	I	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	OMe	OMe
407	S	I	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	OMe	OMe
408	CH ₂	I	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	OMe	Отсутствует
409	S	I	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	OMe	Отсутствует
410	CH ₂	I	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
411	S	I	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
412	CH ₂	I	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	OMe	Отсутствует
413	S	I	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	OMe	Отсутствует
414	CH ₂	I	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
415	S	I	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
416	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
417	S	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
418	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
419	S	I	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
420	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
421	S	I	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
422	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует
423	S	I	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует
424	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	OMe	OMe
425	S	I	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	OMe	OMe
426	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	OMe	Отсутствует
427	S	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	OMe	Отсутствует
428	CH ₂	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	OMe	Отсутствует
429	S	I	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	OMe	Отсутствует
430	CH ₂	I	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
431	S	I	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe

432	CH ₂	I	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
433	S	I	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
434	CH ₂	I	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
435	S	I	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
436	CH ₂	I	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
437	S	I	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
438	CH ₂	I	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
439	S	I	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
440	CH ₂	I	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
441	S	I	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
442	CH ₂	I	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	OMe
443	S	I	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	OMe

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формул (IVa) и (IVb), где X₁, o, Z, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉, Y₁₀, R₅ и R₆ являются такими, как определено в примерах 444-795



Как в формуле (IVa), так и в формуле (IVb) o равняется 0.

Соед.	p	Z	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y ₉	Y ₁₀	R ₅	R ₆
444	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
445	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
446	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
447	0	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
448	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
449	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
450	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
451	0	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
452	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	H	H
453	0	N	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	H	H
454	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
455	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
456	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует
457	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует
458	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	H	Отсутствует
459	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	H	Отсутствует
460	0	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
461	0	N	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
462	0	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
463	0	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
464	0	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
465	0	N	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
466	0	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
467	0	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
468	0	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует
469	0	N	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует
470	0	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
471	0	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
472	0	CH	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует
473	0	N	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует
474	0	CH	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
475	0	N	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
476	0	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
477	0	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
478	0	CH	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
479	0	N	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
480	0	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
481	0	N	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
482	0	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
483	0	N	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
484	0	CH	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	H	H
485	0	N	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	H	H
486	0	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует
487	0	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	H	Отсутствует
488	0	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	H	Отсутствует
489	0	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	H	Отсутствует
490	0	CH	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
491	0	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
492	0	CH	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
493	0	N	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
494	0	CH	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
495	0	N	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H

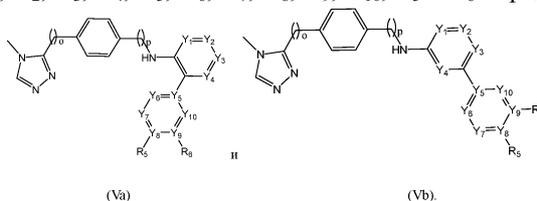
496	0	CH	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
497	0	N	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
498	0	CH	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
499	0	N	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
500	0	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
501	0	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
502	0	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
503	0	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
504	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
505	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
506	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
507	0	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
508	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
509	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
510	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	H
511	0	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	H
512	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	F	H
513	0	N	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	F	H
514	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
515	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
516	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	
517	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	
518	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
519	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
520	0	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
521	0	N	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
522	0	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
523	0	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
524	0	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
525	0	N	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
526	0	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	H
527	0	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	H
528	0	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
529	0	N	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
530	0	CH	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
531	0	N	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
532	0	CH	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
533	0	N	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
534	0	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
535	0	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
536	0	CH	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
537	0	N	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
538	0	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
539	0	N	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
540	0	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
541	0	N	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
542	0	CH	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	F	Отсутствует
543	0	N	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	F	Отсутствует
544	0	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
545	0	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
546	0	CH	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
547	0	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
548	0	CH	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
549	0	N	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
550	0	CH	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
551	0	N	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
552	0	CH	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
553	0	N	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
554	0	CH	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
555	0	N	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
556	0	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
557	0	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
558	0	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
559	0	N	CH	CH	CH	N	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
560	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
561	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
562	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
563	0	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
564	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
565	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
566	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	OMe	OMe
567	0	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	OMe	OMe
568	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
569	0	N	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
570	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует
571	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует
572	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	OMe
573	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	OMe
574	0	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	OMe
575	0	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	OMe
576	0	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
577	0	N	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
578	0	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
579	0	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe

664	1	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	Н
665	1	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	Н
666	1	CH	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	Н	Н
667	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	Н	Н
668	1	CH	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	Н	Н
669	1	N	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	Н	Н
670	1	CH	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	Н	Н
671	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	Н	Н
672	1	CH	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	Н	Н
673	1	N	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	Н	Н
674	1	CH	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	Н	Н
675	1	N	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	Н	Н
676	1	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	Н	Н
677	1	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	Н	Н
678	1	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	Н
679	1	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	Н
680	1	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
681	1	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
682	1	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	Н
683	1	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	Н
684	1	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	Н
685	1	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	Н
686	1	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	Н
687	1	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	Н
688	1	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	F	Н
689	1	N	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	F	Н
690	1	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
691	1	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
692	1	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	
693	1	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	
694	1	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Н	
695	1	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	Н
696	1	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
697	1	N	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
698	1	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	Н
699	1	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	Н
700	1	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	Н
701	1	N	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	Н
702	1	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	Н
703	1	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	Н
704	1	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Н	
705	1	N	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	Н
706	1	CH	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
707	1	N	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
708	1	CH	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Н	
709	1	N	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	Н
710	1	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
711	1	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
712	1	CH	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	Н
713	1	N	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	Н
714	1	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	Н
715	1	N	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	Н
716	1	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
717	1	N	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
718	1	CH	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	F	Отсутствует
719	1	N	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	F	Отсутствует
720	1	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N		N	Отсутствует	Н
721	1	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N		N	Отсутствует	Н
722	1	CH	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
723	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
724	1	CH	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	Н
725	1	N	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	Н
726	1	CH	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	Н
727	1	N	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	Н
728	1	CH	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
729	1	N	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
730	1	CH	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
731	1	N	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
732	1	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
733	1	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	Н
734	1	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	N	CH	CH	CH	F	Н
735	1	N	CH	CH	CH	N	C	CH	N	CH	CH	CH	F	Н
736	1	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
737	1	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
738	1	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
739	1	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
740	1	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
741	1	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
742	1	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	OMe	OMe
743	1	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	OMe	OMe
744	1	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
745	1	N	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
746	1	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует
747	1	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует

Созд.	p	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y ₉	Y ₁₀	R ₃	R ₆
796	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
797	0	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
798	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
799	0	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
800	0	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	H	H
801	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
802	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
803	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
804	0	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
805	0	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
806	0	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
807	0	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
808	0	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
809	0	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
810	0	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
811	0	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
812	0	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
813	0	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
814	0	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
815	0	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
816	0	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	H	H
817	0	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
818	0	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
819	0	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
820	0	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
821	0	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
822	0	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
823	0	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
824	0	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
825	0	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
826	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
827	0	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
828	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
829	0	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	H
830	0	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	F	H
831	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
832	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	
833	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
834	0	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
835	0	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
836	0	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
837	0	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	H
838	0	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
839	0	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
840	0	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
841	0	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
842	0	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
843	0	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
844	0	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
845	0	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	F	Отсутствует
846	0	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
847	0	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
848	0	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
849	0	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
850	0	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
851	0	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
852	0	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
853	0	CH	CH	CH	N	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
854	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
855	0	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
856	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
857	0	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	OMe	OMe
858	0	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
859	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует
860	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	OMe
861	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	OMe
862	0	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
863	0	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe

943	1	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
944	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
945	1	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	OMe	OMe	
946	1	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	OMe	OMe	
947	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует	
948	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	OMe	
949	1	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	OMe	
950	1	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe	
951	1	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe	
952	1	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe	
953	1	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	OMe	OMe	
954	1	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	OMe	
955	1	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe	
956	1	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	OMe	
957	1	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe	
958	1	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe	
959	1	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe	
960	1	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe	
961	1	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует	
962	1	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	OMe	OMe	
963	1	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	OMe	
964	1	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	OMe	
965	1	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe	
966	1	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe	
967	1	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe	
968	1	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe	
969	1	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe	
970	1	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe	
971	1	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	OMe	

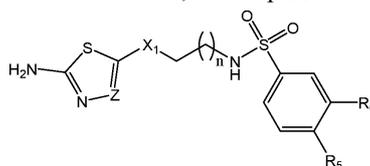
В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формул (Va) и (Vb), где o, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉, Y₁₀, R₅ и R₆ определены в примерах 1297-1300



Как в формуле (Va), так и в формуле (Vb) o равняется 0.

Соед.	p	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y ₉	Y ₁₀	R ₅	R ₆
1297	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	H
1298	0	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	H
1299	0	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	О-Фенил	H
1300	0	CH	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe

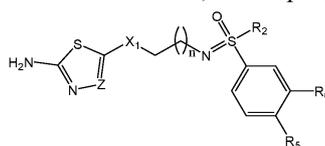
В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (VI), где X₁, n, Z, R₅ и R₆ являются такими, как определено в примерах 972-977



(VI).

Соед.	X ₁	Z	n	R ₅	R ₆
972	CH ₂	CH	1	F	H
973	CH ₂	N	1	F	H
974	S	N	1	F	H
975	CH ₂	CH	1	OMe	OMe
976	CH ₂	N	1	OMe	OMe
977	S	N	1	OMe	OMe

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (VII), где X₁, n, Z, R₂, R₅ и R₆ являются такими, как определено в примерах 978-54

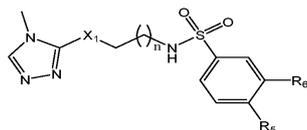


(VII).

Соед.	X ₁	Z	n	R ₂	R ₅	R ₆
978	CH ₂	CH	1	Me	F	H
979	CH ₂	N	1	Me	F	H

980	S	N	1	Me	F	H
981	CH ₂	CH	1	Me	OMe	OMe
982	CH ₂	N	1	Me	OMe	OMe
983	S	N	1	Me	OMe	OMe
984	CH ₂	CH	1	Циклопропил	F	H
985	CH ₂	N	1	Циклопропил	F	H
986	S	N	1	Циклопропил	F	H
987	CH ₂	CH	1	Циклопропил	OMe	OMe
988	CH ₂	N	1	Циклопропил	OMe	OMe
989	S	N	1	Циклопропил	OMe	OMe

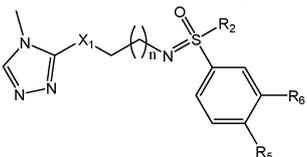
В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (VIII), где X₁, n, R₅ и R₆ являются такими, как определено в примерах 990-993



(VIII).

Соед.	X ₁	n	R ₅	R ₆
990	CH ₂	1	F	H
991	S	1	F	H
992	CH ₂	1	OMe	OMe
993	S	1	OMe	OMe

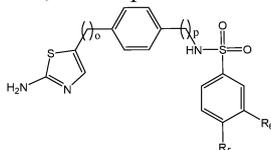
В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (IX), где X₁, n, R₂, R₅ и R₆ являются такими, как определено в примерах 994-1001



(IX).

Соед.	X ₁	n	R ₂	R ₅	R ₆
994	CH ₂	1	Me	F	H
995	S	1	Me	F	H
996	CH ₂	1	Me	OMe	OMe
997	S	1	Me	OMe	OMe
998	CH ₂	1	Циклопропил	F	H
999	S	1	Циклопропил	F	H
1000	CH ₂	1	Циклопропил	OMe	OMe
1001	S	1	Циклопропил	OMe	OMe

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (X), где o, R₅ и R₆ являются такими, как определено в примерах 1002-1005

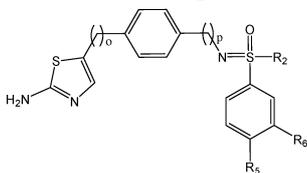


(X).

o равняется 0.

Соед.	p	R ₅	R ₆
1002	0	F	H
1003	0	OMe	OMe
1004	1	F	H
1005	1	OMe	OMe

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (XI), где o, R₂, R₅ и R₆ являются такими, как определено в примерах 1006-1013

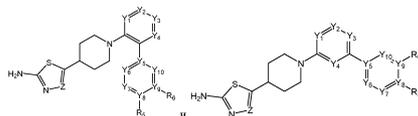


(XI).

o равняется 0.

Соед.	p	R ₂	R ₅	R ₆
1006	0	Me	F	H
1007	0	Me	OMe	OMe
1008	0	Циклопропил	F	H
1009	0	Циклопропил	OMe	OMe
1010	1	Me	F	H
1011	1	Me	OMe	OMe
1012	1	Циклопропил	F	H
1013	1	Циклопропил	OMe	OMe

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формул (XIa) и (XIb), где Z, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉, Y₁₀, R₅ и R₆ являются такими, как определено в примерах 1014-1189



(XIa)

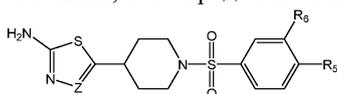
(XIb)

Соед.	Z	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y ₉	Y ₁₀	R ₅	R ₆
1014	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1015	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1016	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1017	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1018	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
1019	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
1020	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
1021	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
1022	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	H	H
1023	N	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	H	H
1024	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
1025	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
1026	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1027	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1028	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
1029	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
1030	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1031	N	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1032	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1033	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1034	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
1035	N	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
1036	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
1037	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
1038	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1039	N	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1040	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1041	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1042	CH	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1043	N	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1044	CH	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1045	N	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1046	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1047	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1048	CH	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1049	N	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1050	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
1051	N	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
1052	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
1053	N	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
1054	CH	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	H	H
1055	N	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	H	H
1056	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1057	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1058	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
1059	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
1060	CH	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1061	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1062	CH	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1063	N	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1064	CH	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
1065	N	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
1066	CH	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1067	N	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1068	CH	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1069	N	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1070	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1071	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1072	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
1073	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
1074	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H

1075	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1076	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	F	H
1077	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	F	H
1078	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	F	H
1079	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	F	H
1080	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	F	H
1081	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	F	H
1082	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	F	H
1083	N	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	F	H
1084	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	F	Отсутствует
1085	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	F	
1086	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует
1087	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	
1088	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует
1089	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	
1090	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1091	N	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1092	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	F	H
1093	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	F	H
1094	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	F	H
1095	N	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	F	H
1096	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	F	H
1097	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	F	H
1098	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует
1099	N	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	
1100	CH	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1101	N	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1102	CH	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует
1103	N	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	
1104	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1105	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1106	CH	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	F	H
1107	N	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	F	H
1108	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	F	H
1109	N	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	F	H
1110	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	Отсутствует
1111	N	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	
1112	CH	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	Отсутствует
1113	N	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	
1114	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует
1115	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	
1116	CH	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1117	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1118	CH	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	F	H
1119	N	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	F	H
1120	CH	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	F	H
1121	N	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	F	H
1122	CH	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1123	N	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1124	CH	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1125	N	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1126	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1127	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	F	H
1128	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	N	CH	CH	F	H
1129	N	CH	CH	CH	N	C	CH	N	CH	CH	F	H
1130	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1131	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1132	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1133	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1134	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	OMe	OMe
1135	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	OMe	OMe
1136	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1137	N	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1138	CH	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	OMe	OMe
1139	N	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	OMe	OMe
1140	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	Отсутствует
1141	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	
1142	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует
1143	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	
1144	CH	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует
1145	N	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	
1146	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1147	N	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1148	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1149	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1150	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	OMe	OMe
1151	N	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	OMe	OMe
1152	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1153	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1154	CH	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует
1155	N	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	
1156	CH	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1157	N	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1158	CH	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует

1159	N	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N		OMe
1160	CH	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1161	N	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1162	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1163	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1164	CH	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1165	N	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1166	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1167	N	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1168	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует
1169	N	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	
1170	CH	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	OMe	OMe
1171	N	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	OMe	OMe
1172	CH	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	OMe	Отсутствует
1173	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	OMe	
1174	Cl	Cl	N	Cl	Cl	C	Cl	Cl	N	Cl	Cl	OMe	Отсутствует
1175	N	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	OMe	
1176	CH	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1177	N	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1178	CH	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1179	N	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1180	CH	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1181	N	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1182	CH	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1183	N	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1184	CH	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1185	N	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1186	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1187	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1188	CH	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	OMe	Отсутствует
1189	N	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	OMe	

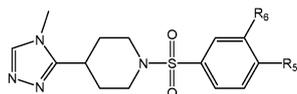
В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (XIII), где Z, R₅ и R₆ являются такими, как определено в примерах 1190-1193



(XIII).

Соед.	Z	R ₅	R ₆
1190	CH	F	H
1191	N	F	H
1192	CH	OMe	OMe
1193	N	OMe	OMe

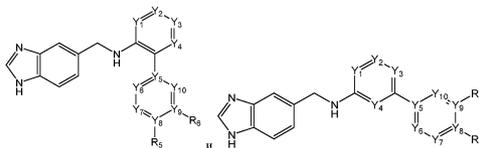
В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (XIV), где R₅ и R₆ являются такими, как определено в примерах 1194-1195



(XIV).

Соед.	R ₅	R ₆
1194	F	H
1195	OMe	OMe

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединений формул (XVa) и (XVb), где Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉, Y₁₀, R₅ и R₆ являются такими, как определено в примерах 1196-1282



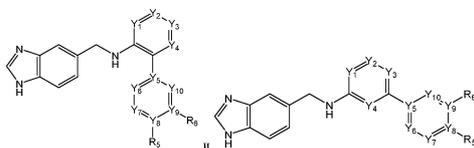
(XVa)

(XVb).

Соед.	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y ₉	Y ₁₀	R ₅	R ₆
1196	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1197	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1198	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
1199	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
1200	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	H	H
1201	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
1202	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1203	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
1204	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1205	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1206	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
1207	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	H	H
1208	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1209	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1210	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1211	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1212	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1213	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1214	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
1215	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	H	Отсутствует
1216	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	H	H
1217	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1218	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
1219	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1220	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	H	H
1221	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	H	H
1222	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1223	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1224	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	H	H
1225	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
1226	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
1227	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
1228	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
1229	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	H
1230	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	F	H
1231	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
1232	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	
1233	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	H
1234	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
1235	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
1236	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
1237	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	F	H
1238	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1239	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
1240	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1241	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
1242	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H
1243	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
1244	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	F	Отсутствует
1245	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	F	Отсутствует
1246	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	H
1247	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
1248	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	F	H

1249	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
1250	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
1251	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
1252	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
1253	CH	CH	CH	N	C	CH	N	CH	CH	CH	F	H
1254	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1255	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1256	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1257	CH	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	OMe	OMe
1258	CH	CH	CH	CH	C	N	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1259	CH	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует
1260	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	N	N	Отсутствует	OMe
1261	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	OMe
1262	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1263	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1264	N	CH	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1265	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	N	OMe	OMe
1266	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	OMe
1267	N	CH	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1268	N	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	OMe
1269	N	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1270	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1271	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1272	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1273	CH	N	CH	CH	C	CH	N	CH	N	CH	OMe	Отсутствует
1274	CH	N	CH	CH	C	N	CH	CH	N	CH	OMe	OMe
1275	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	N	Отсутствует	OMe
1276	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	N	CH	CH	Отсутствует	OMe
1277	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1278	N	CH	N	CH	C	N	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1279	N	CH	N	CH	C	CH	N	CH	CH	CH	OMe	OMe
1280	CH	N	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1281	CH	CH	N	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1282	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формул (XVa) и (XVb), где $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, Y_9, Y_{10}, R_5$ и R_6 являются такими, как определено в примерах 1310-1319

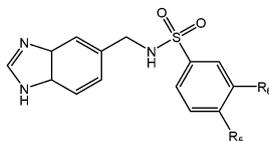


(XVa)

(XVb)

Соед.	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5	Y_6	Y_7	Y_8	Y_9	Y_{10}	R_5	R_6
1301	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	H
1302	CH	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	H
1303	N	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	H
1304	CH	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	H
1305	CH	N	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	H
1306	N	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	H
1307	N	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	H
1308	CH	CH	N	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1309	N	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1310	N	CH	CH	N	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H
1311	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	О-Фенил	H
1312	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	О-Циклогексил	H
1313	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	Пропилокси	H
1314	CH	CH	CH	CH	C	CH	CH	CH	CH	CH	Пропан-2-илокси	H
1315	CH	CH	CH	CH, замещ. Me	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	H
1316	CH	CH	CH	CH, замещ. Me	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1317	CH	CH	CH	CH замещ. F	C	CH	CH	CH	CH	CH	Cl	OMe
1318	CH	CH	CH	CH замещ. F	C	CH	CH	CH	CH	CH	OMe	OMe
1319	CH	CH	CH	CH замещ. F	C	CH	CH	CH	CH	CH	F	H

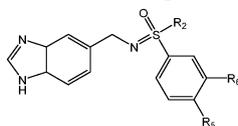
В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (XVI), где R_5 и R_6 являются такими, как определено в примерах 1283-1284



(XVI)

Соед.	R5	R6
1283	F	H
1284	OMe	OMe

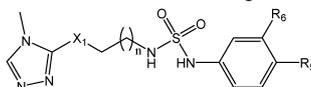
В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (XVII), где R₂, R₅ и R₆ являются такими, как определено в примерах 1285-1288



(XVII).

Соед.	R2	R5	R6
1285	Me	F	H
1286	Me	OMe	OMe
1287	Циклопропил	F	H
1288	Циклопропил	OMe	OMe

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (XVIII), где X₁, n, R₅ и R₆ являются такими, как определено в примерах 1320-1323



(XVIII).

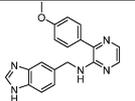
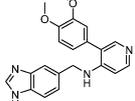
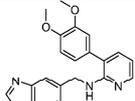
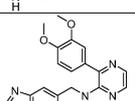
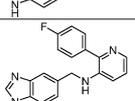
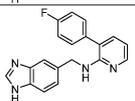
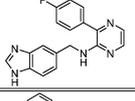
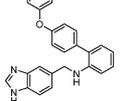
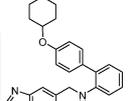
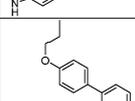
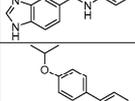
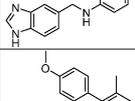
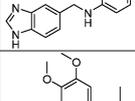
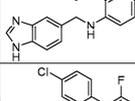
Соед.	X ₁	n	R5	R6
1320	CH ₂	1	F	H
1321	S	1	F	H
1322	CH ₂	1	OMe	OMe
1323	S	1	OMe	OMe

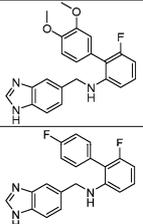
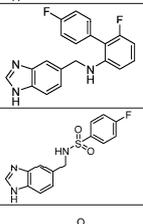
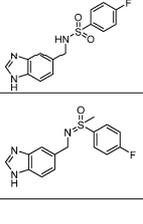
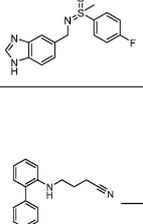
В предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I), или их фармацевтически приемлемые соль, сольват или полиморф, включая все их таутомеры и стереоизомеры, где указанное соединение формулы (I) выбрано из следующего.

Пример Соединение	Синтез Пример	Название соединения	Структура	Формула	Мол. масса	hQC K _s [мкМ] pH 6	hQC K _s [мкМ] pH 8
93	A2	5-[3-(4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино]проп-1,3,4-тиадиазол-2-амин		C ₁₇ H ₁₇ FN ₄ S	328,40	2,6	1102
94	A3	5-[2-(4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино]этилсульфинил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин		C ₁₆ H ₁₅ FN ₄ S ₂	346,44	2,97	11,51
178	A4	5-[2-(3',4'-Диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино]этилсульфинил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂	388,50	1,10	0,97
328	B1	4'-Фтор-N-[3-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]-[1,1'-бифенил]-2-амин		C ₁₈ H ₁₉ FN ₄	310,36	1,97	2,86
384	B3	3',4'-Диметокси-N-[3-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]-[1,1'-бифенил]-2-амин		C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂	352,43	0,13	0,26
505	C2	5-[4-(4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино]фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин		C ₂₀ H ₁₅ FN ₄ S	362,42	1,52	1,81
561	C3	5-(4-[2-(3,4-Диметоксифенил)этил]амино]фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин		C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	404,48	0,42	1,09
1289	C4	5-(4-[2-(4-Метоксифенил)этил]амино]фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин		C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O S	374,46	1,87	1,48

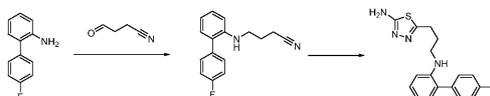
1290	C5	N-[4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-метоксифенил)пирдин-2-амин		$C_{20}H_{17}N_5O$ S	375,44	4,17	4,70
1291	C6	N-[4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-метоксифенил)пирдин-4-амин		$C_{20}H_{17}N_5O$ S	375,44	7,16	4,22
1292	C7	N-[4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(3,4-диметоксифенил)пирдин-4-амин		$C_{21}H_{19}N_5O_2$ S	405,47	54,69	7,46
521	C8	N-[4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-фторфенил)пирдин-2-амин		$C_{19}H_{14}FN_5S$	363,41	2,69	4,27
1293	C9	N-[4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-фторфенил)пирдин-2-амин		$C_{18}H_{13}FN_5S$	364,39	1,66	6,89
1294	C10	5-(4-{[2-(4-Феноксифенил)фенил]амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин		$C_{28}H_{20}N_4O$ S	436,52	4,37	2,23
1295	C11	5-(4-{[2-(4-Проксифенил)фенил]амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин		$C_{23}H_{22}N_4O$ S	402,51	2,15	2,36
1296	C12	5-[4-(2-[4-(Пролин-2-илокси)фенил]фенил)амино]фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин		$C_{23}H_{22}N_4O$ S	402,51	1,51	3,27
826	D1	4'-Фтор-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-2-амин		$C_{21}H_{17}FN_4$	344,38	1,44	1,74
854	D2	3',4'-Диметоксип-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-2-амин		$C_{23}H_{22}N_4O_2$	386,45	0,44	1,48
1297	D3	N-[2-(4-Метоксифенил)фенил]-4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)анлин		$C_{22}H_{20}N_4O$	356,42	0,99	1,69
1298	D4	2-(4-Метоксифенил)-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]пирдин-3-амин		$C_{21}H_{19}N_5O$	357,40	1,70	3,37
852	D5	2-(4-Фторфенил)-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]пирдин-3-амин		$C_{20}H_{16}FN_5$	345,37	2,69	5,05
1299	D6	4-(4-Метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-[2-(4-феноксифенил)фенил]анлин		$C_{27}H_{22}N_4O$	418,48	1,33	1,81
1300	D7	3-(3,4-Диметоксифенил)-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]пирдин-4-амин		$C_{22}H_{21}N_5O_2$	387,43	Не определено	10,07
973	E2	N-[3-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропил]-4-фторбензол-1-сульфонамид		$C_{11}H_{13}FN_4O_2S_2$	316,37	18,08	9,38
974	E3	N-[2-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфанил]этанил]-4-фторбензол-1-сульфонамид		$C_{10}H_{11}FN_4O_2S_3$	334,41	19,91	26,48
979	F2	5-(3-{[(4-Фторфенил)(метил)окси]сульфанил}амино}пропил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин		$C_{15}H_{15}FN_4OS_2$	314,40	11,41	11,70

990	G1	4-Фтор-N-[3-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]бензол-1-сульфонамид		$C_{13}H_{13}FN_4$ O_2S	298,33	-	-
991	G2	4-Фтор-N-[2-[(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]этил]бензол-1-сульфонамид		$C_{11}H_{11}FN_4$ O_2S_2	316,37	8,84	11,49
1332	G5	[(3,4-Диметоксифенил)сульфамонил]({2-[(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]этил})амин		$C_{13}H_{19}N_4O_4$ S_2	373,45	13,63	11,76
1002	I1	N-[4-(2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)фенил]-4-фторбензол-1-сульфонамид		$C_{17}H_{12}FN_3$ O_2S_2	349,40	2,93	2,64
1003	I2	N-[4-(2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)фенил]-3,4-диметоксбензол-1-сульфонамид		$C_{17}H_{17}N_3O_4$ S_2	391,46	0,20	0,34
1075	L2	5-[1-(4-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин		$C_{19}H_{19}FN_5S$	354,44	0,09	0,248
1190	M1	5-[1-(4-Фторбензолсульфонил)пиперидин-4-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин		$C_{14}H_{16}FN_3$ O_2S_2	341,42	1,32	1,70
1191	M2	5-[1-(4-Фторбензолсульфонил)пиперидин-4-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин		$C_{12}H_{12}FN_4$ O_2S_2	342,41	1,18	1,60
1194	N1	1-(4-Фторбензолсульфонил)-4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин		$C_{14}H_{17}FN_4$ O_2S	324,37	3,05	3,30
1226	O1	N-[(1Н-1,3-Бензодиазол-5-ил)метил]-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амин		$C_{20}H_{18}FN_3$	317,35	5,91	5,29
1254	O2	N-[(1Н-1,3-Бензодиазол-5-ил)метил]-3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-амин		$C_{22}H_{21}N_3O_2$	359,42	0,12	0,27
1301	O3	N-[(1Н-1,3-Бензодиазол-5-ил)метил]-2-(4-метоксифенил)пиперидин		$C_{21}H_{19}N_3O$	329,39	1,44	1,65
1302	O4	N-[(1Н-1,3-Бензодиазол-5-ил)метил]-2-(4-метоксифенил)пиперидин-3-амин		$C_{20}H_{18}N_4O$	330,38	9,52	2,96
1303	O5	N-[(1Н-1,3-Бензодиазол-5-ил)метил]-3-(4-метоксифенил)пиперидин-2-амин		$C_{20}H_{18}N_4O$	330,38	2,74	2,41
1304	O6	N-[(1Н-1,3-Бензодиазол-5-ил)метил]-3-(4-метоксифенил)пиперидин-4-амин		$C_{20}H_{18}N_4O$	330,38	15,05	10,85
1305	O7	N-[(1Н-1,3-Бензодиазол-5-ил)метил]-4-(4-метоксифенил)пиперидин-3-амин		$C_{20}H_{18}N_4O$	330,38	11,14	4,24
1306	O8	N-[(1Н-1,3-Бензодиазол-5-ил)метил]-5-(4-метоксифенил)пиперидин-4-амин		$C_{19}H_{17}N_5O$	331,37	Не опред елено	18,31

1307	O9	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-(4-метоксифенил)пирразин-2-амин		$C_{19}H_{17}N_3O$	331,37	1,90	2,21
1308	O10	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-4-амин		$C_{21}H_{20}N_4O_2$	360,40	1,63	0,88
1262	O11	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-2-амин		$C_{21}H_{20}N_4O_2$	360,40	0,10	0,23
1309	O12	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-(3,4-диметоксифенил)пирразин-2-амин		$C_{20}H_{19}N_4O_2$	361,39	0,13	0,42
1252	O13	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-амин		$C_{19}H_{13}FN_4$	318,34	145,4 2	21,96
1234	O14	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-(4-фторфенил)пиридин-2-амин		$C_{19}H_{13}FN_4$	318,34	58,79	12,28
1310	O15	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-(4-фторфенил)пирразин-2-амин		$C_{18}H_{11}FN_5$	319,33	10,52	11,74
1311	O16	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(4-феноксифенил)анилин		$C_{20}H_{21}N_3O$	391,46	4,34	2,11
1312	O17	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-[4-(циклогексилоксифенил)]анилин		$C_{20}H_{27}N_3O$	397,51	2,03	4,17
1313	O18	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(4-пропоксифенил)анилин		$C_{23}H_{23}N_3O$	357,44	3,59	2,64
1314	O19	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-[4-(пропан-2-илокси)фенил]анилин		$C_{23}H_{23}N_3O$	357,44	1,53	3,39
1315	O20	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(4-метоксифенил)-3-метиланилин		$C_{22}H_{21}N_3O$	343,42	2,38	1,64
1316	O21	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метиланилин		$C_{23}H_{23}N_3O_2$	373,45	0,43	0,42
1317	O22	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(4-хлорфенил)-3-фторанилин		$C_{20}H_{15}ClFN$	351,8	4,89	6,83

1318	O23	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-фторанилин		$C_{22}H_{20}FN_3$ O_2	377,41	0,055	0,10
1319	O24	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-фтор-2-(4-фторфенил)анилин		$C_{20}H_{13}F_3N_3$	335,35	5,81	9,41
1283	P1	N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-4-фторбензол-1-сульфонамид		$C_{14}H_{12}FN_3$ O_2S	305,32	38,34	24,74
1285	Q1	1-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-4-(4-фторфенил)метилсульфонилданилин		$C_{19}H_{15}FN_3$ OS	303,35	8,05	5,18

Синтез примеров.
Способ синтеза А



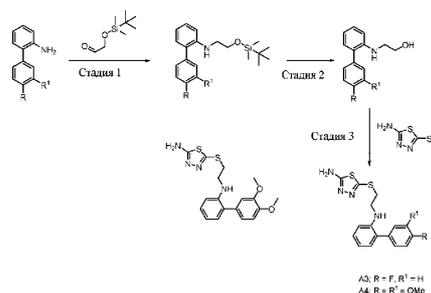
4-({4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил}амино)бутаннитрил.

4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-амин (0,5 г, 2,7 ммоль), цианоборгидрид натрия (0,25 г, 4,0 ммоль) и 4-оксобутаннитрил (0,44 г, 5,3 ммоль) растворяли в сухом MeOH (15 мл) и добавляли уксусную кислоту (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, пока не наблюдали полное расходование амина посредством анализа с помощью UPLC. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, и выпаривали, и очищали посредством колоночной хроматографии с применением 10-20% этилацетата в гексанах в качестве элюента с получением чистого указанного в заголовке соединения (0,17 г, 12%).

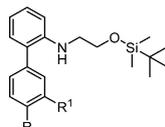
5-[3-({4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил}амино)пропил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин (A2).

4-({4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил}амино)бутаннитрил (0,16 г, 0,6 ммоль) и тиосемикарбазид (0,06 г, 0,7 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (1,3 мл). Реакцию контролировали посредством проведения анализа с помощью UPLC. После завершения реакции растворитель удаляли in vacuo и неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-2% MeOH в DCM в качестве элюента с получением чистого указанного в заголовке соединения (70 мг, 33%). LCMS-способ 10 (200 нм): RT=5,81 мин, чистота 95,2%, [M+1]=329,2, 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,46-7,36 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,05-6,89 (m, 3H), 6,76-6,55 (m, 2H), 4,61 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3,10 (q, J=6,6 Гц, 2H), 2,82 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,85 (p, J=7,2 Гц, 2H).

Способ синтеза В

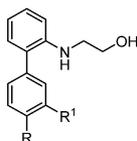


Стадия 1



2-Замещенный анилин (1,0 экв.), цианоборгидрид натрия (1,5 экв.) и трет-бутилдиметилсилилоксиацетальдегид (2,0 экв.) растворяли в сухом MeOH (30,0 об.) и добавляли уксусную кислоту (1,0 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1-2 ч, пока не наблюдали полное расходование амина посредством анализа с помощью UPLC. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали, применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2



Продукт со стадии 1 (1,0 экв.) и тригидрат фторида тетрабутиламмония (1,05 экв.) растворяли в THF (40,0 об.). Реакцию контролировали посредством проведения анализа с помощью UPLC. После завершения реакции растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенный материал переносили на стадию 3.

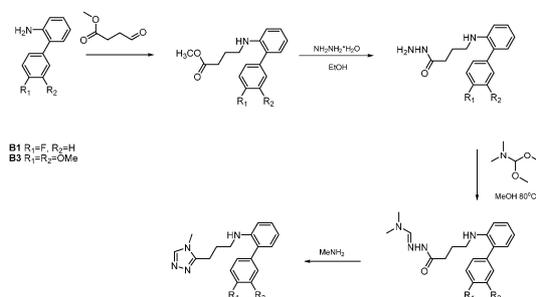
5-{[2-(4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино]этил}сульфанил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (A3).

К раствору 2-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)аминоэтан-1-ола (0,58 г, 2,5 ммоль), 2-амино-5-меркапто-тиадиазола (0,50 г, 3,8 ммоль) и трифенилфосфина (1,18 г, 4,5 ммоль) в безводном THF (16,0 мл) добавляли по каплям диэтиленазодикарбоксилат (0,66 г, 3,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. По прошествии этого времени растворители удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-3% MeOH в DCM и дополнительно повторно очищали посредством способа препаративной TLC с применением MeOH в DCM в качестве элюента. Конечную повторную очистку проводили посредством способа препаративной HPLC с получением чистого продукта (40 мг, 7%). LCMS-способ 7 (200 нм): RT=5,81 мин, чистота 98,7%, [M]=346,0, ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,48-7,31 (m, 1H), 7,27-7,10 (m, 2H), 7,01 (dd, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 6,84-6,52 (m, 1H), 3,47 (t, J=6,6 Гц, 1H), 3,26 (t, J=6,6 Гц, 1H).

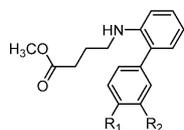
5-{[2-(3',4'-Диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино]этил}сульфанил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (A4).

К раствору 2-(3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)аминоэтан-1-ола (0,9 г, 8,3 ммоль), 2-амино-5-меркапто-тиадиазола (1,0 г, 7,5 ммоль) и трифенилфосфина (2,17 г, 8,3 ммоль) в безводном THF (10,0 мл) добавляли по каплям диэтиленазодикарбоксилат (2,25 г, 9,8 ммоль) в 5 мл безводного тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. По прошествии этого времени растворители удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-3% MeOH в DCM и повторно очищали посредством способа препаративной HPLC с получением чистого продукта (80 мг, 7%). LCMS-способ 7 (205 нм): RT=5,27 мин, чистота 98,1%, [M]=386,9, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,30 (s, 1H), 7,14 (td, J=7,8, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,89 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, OH), 6,75-6,61 (m, 1H), 4,94 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,79 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,38 (d, J=6,5 Гц, 1H), 3,24 (t, J=6,4 Гц, 1H).

Способ синтеза С



Стадия 1

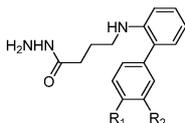


К раствору амина (4,27 ммоль) в MeOH (25,0 мл) добавляли метил-4-оксобутаноат (0,99 г, 8,54 ммоль) и уксусную кислоту (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды. По прошествии этого времени добавляли NaBH₃CN (0,40 мг, 6,41 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали с получением продукта.

Метил-4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)аминобутаноат (0,875 г, 71%). Применяли 4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амин. Неочищенное вещество (1,47 г) очищали посредством колоночной хроматографии с применением 100% DCM в качестве элюента. UPLC (254 нм): RT=4,14 мин, чистота 76%, [M+H]=288,20.

Метил-4-(3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)аминобутаноат (1,00 г, 71%). Применяли 3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-амин. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-20% EA в гексане в качестве элюента.

Стадия 2

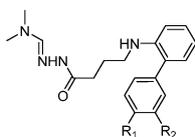


К раствору соответствующего исходного материала (3,04 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли 50% гидразин в H₂O (5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 80°C. По прошествии этого времени растворитель выпаривали с получением чистого соединения.

4-(4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино)бутангидразид (0,85 г, 96%). В качестве исходного материала применяли метил-4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино)бутаноат (0,875 г, 3,04 ммоль). UPLC (254 нм): RT=3,06 мин, [M+H]=288,35.

4-(3',4'-Диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино)бутангидразид (0,97 г, 97%). В качестве исходного материала применяли метил-4-(3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино)бутаноат (1,0 г, 3,04 ммоль). UPLC (254 нм): RT=2,82 мин, [M+H]=330,30.

Стадия 3

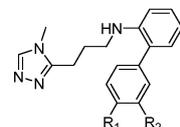


К раствору соответствующего исходного материала (2,6 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли диметил-ацеталь N,N-диметилформамида (311 мг, 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. По прошествии этого времени растворитель выпаривали с получением необходимого продукта.

N'-[(1E)-(Диметиламино)метилен]-4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино)бутангидразид (0,894 г, 100%). В качестве исходного материала применяли 4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино)бутангидразид (0,75 г, 2,61 ммоль). UPLC (254 нм): RT=3,40 мин, [M+H]=343,15.

4-(3',4'-Диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино)-N'-[(1E)-(диметиламино)метилен]-бутангидразид (1,014 г, 100%). В качестве исходного материала применяли 4-(3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино)бутангидразид (0,869 г, 2,64 ммоль). UPLC (254 нм): RT=3,40 мин, [M+H]=385,30.

Стадия 4

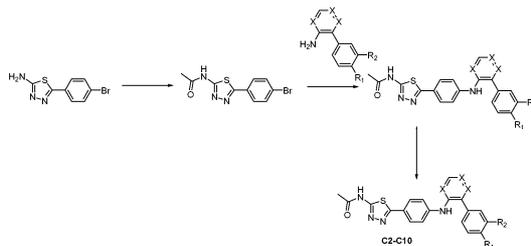


MeNH₂ 2M в THF (20 экв.) добавляли к раствору соответствующего исходного материала в безводном THF (10,0 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли уксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 100°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали три раза с помощью EA (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-4% MeOH в DCM в качестве элюента и затем повторно очищали посредством препаративной HPLC. Фракцию, содержащую указанное в заголовке соединение в чистом виде, концентрировали с получением продукта.

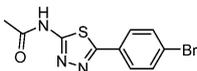
4'-Фтор-N-[3-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]-[1,1'-бифенил]-2-амин (B1) (101 мг, 11%). В качестве исходного материала применяли N'-[(1E)-(диметиламино)метилен]-4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино)бутангидразид (1,00 г, 2,92 ммоль). LCMS-способ 2 (220 нм): RT=4,78 мин, чистота 98,89%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,32-7,21 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,95 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,72-6,61 (m, 2H), 4,10 (q, J=5,3 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,69 (d, J=7,5 Гц, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H).

3',4'-Диметокси-N-[3-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]-[1,1'-бифенил]-2-амин (B3) (5 мг, 0,4%). В качестве исходного материала применяли 4-(3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино)-N'-[(1E)-(диметиламино)-метилен]-бутангидразид (1,10 г, 2,86 ммоль). LCMS-способ 8 (210 нм): RT=12,12 мин, чистота 99,45%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,09-6,84 (m, 4H), 6,66 (d, J=7,9 Гц, 2H), 4,11 (q, J=5,4 Гц, 2H), 3,79 (d, J=5,4 Гц, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,40 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,18 (d, J=5,3 Гц, 3H), 1,89-1,96 (m, 2H).

Способ синтеза D

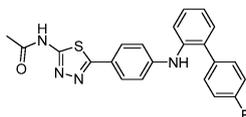


Стадия 1



N-[5-(4-Бромфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид. 5-(4-Бромфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (0,5 г, 2,0 ммоль), триэтиламин (0,54 мл, 4,0 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и добавляли по каплям ацетилхлорид (0,17 г, 2,15 ммоль) при 5°C, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, по прошествии этого времени добавляли другую порцию триэтиламина и ацетилхлорида при 5°C и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Смесь разбавляли с помощью DCM (15,0 мл) и промывали нас. раствором бикарбоната натрия (20 мл), водой (20 мл). Указанное в заголовке соединение получали в виде смеси 1:1 ацетилированного (UPLC (254 нм): RT=3,13 мин, [M+H]=297,9) и диацетилированного амина (UPLC (254 нм): RT=3,58 мин, [M+H]=338,9) (0,40 г, 60%). Полученное применяли на следующей стадии без очистки.

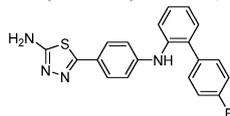
Стадия 2



N-{5-[4-({4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид.

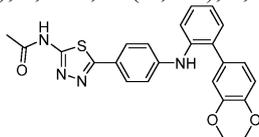
N-[5-(4-Бромфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид (0,2 г, 0,67 ммоль), 4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амин (0,12 г, 0,56 ммоль), трет-бутанолат натрия (0,15 мг, 1,56 ммоль) и XantPhos (40 мг, 0,07 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (6 мл), реакционную смесь дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли аддукт трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ (35 мг, 0,035 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-3% MeOH в DCM в качестве элюента с получением чистого продукта (0,24 г, 88%). UPLC (254 нм): RT=3,78 мин, чистота 85%, [M+H]=404,8.



5-[4-({4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин (C2).

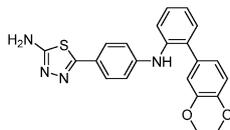
К раствору N-{5-[4-({4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида (0,17 г, 0,42 ммоль) в метаноле (2,5 мл) добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (2,5 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (6×15 мл), органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством способа препаративной HPLC с получением чистого продукта (40 мг, 25%). LCMS-способ 6 (200 нм): RT=20,57 мин, чистота 91,6%, [M+H]=363,14, LCMS (340 нм): RT=20,57 мин, чистота 99,2%, [M+H]=363,14, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (s, 1H), 7,59-7,33 (m, 7H), 7,27-7,04 (m, 5H), 6,89-6,54 (m, 2H).



N-{5-[4-({2-(3,4-Диметоксифенил)фенил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид.

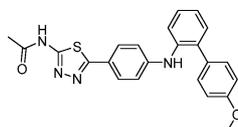
N-[5-(4-бромфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид (100 мг, 0,34 ммоль), 2-(3,4-диметоксифенил)анилин (60 мг, 0,28 ммоль), трет-бутанолат натрия (75 мг, 1,56 ммоль) и XantPhos (40 мг, 0,035 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (3 мл), реакционную смесь дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли аддукт трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ (17 мг, 0,017 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. По прошествии этого време-

ни реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-3% MeOH в DCM в качестве элюента с получением чистого продукта (0,2 г, 80%). UPLC (254 нм): RT=3,64 мин, чистота 85%, [M+H]=447,15.



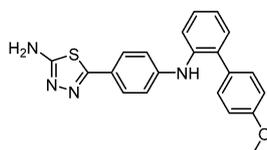
5-(4-{2-(3,4-Диметоксифенил)фенил}амино)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (C3).

К раствору N-[5-(4-{2-(3,4-диметоксифенил)фенил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида (0,20 г, 0,42 ммоль) в метаноле (3,0 мл) добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (3,0 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (6×15 мл), органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством способа препаративной HPLC с получением чистого продукта (44 мг, 25%). LCMS (LCMS-способ 10, 200 нм), RT=5,22 мин, чистота 96,1%, [M+H]=405,11, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (s, 1H), 7,55-7,31 (m, 6H), 7,37-7,13 (m, 5H), 6,81-6,64 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,50 (s, J=7,0 Гц, 3H).



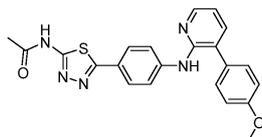
N-[5-(4-{2-(4-Метоксифенил)фенил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид.

N-[5-(4-Бромфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид (128 мг, 0,43 ммоль), 2-(4-метоксифенил)анилин (102 мг, 0,51 ммоль), карбонат цезия (279 мг, 0,86 ммоль) и XantPhos (50 мг, 0,09 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (3,8 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин. и добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (35 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 96 часов. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→98:2 в качестве элюента с получением продукта в виде желтого твердого вещества (62,5 мг, 35,01%). UPLC (254 нм): RT=7,14 мин, чистота 80,9%, [M+H]=417,10.



5-(4-{2-(4-Метоксифенил)фенил}амино)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (C4).

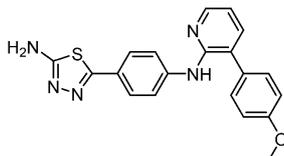
К раствору N-[5-(4-{2-(4-метоксифенил)фенил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамида (63 мг, 0,15 ммоль) в метаноле (1,0 мл) добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (1,0 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), выпаривали метанол и проводили экстракцию этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси Hex/EtOAc/MeOH 70:25:5, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (19,6 мг, 35%). LCMS (LCMS-способ 11, 200 нм): RT=2,75 мин, чистота 98,9%, [M+H]=375,21. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,74 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 5H), 7,23-7,14 (m, 3H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 2H), 3,75 (s, 3H).



N-[5-(4-{3-(4-Метоксифенил)пиридин-2-ил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид.

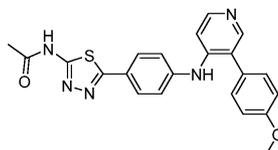
N-[5-(4-Бромфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид (87 мг, 0,29 ммоль), 3-(4-метоксифенил)пиридин-2-амин (70 мг, 0,35 ммоль), карбонат цезия (190 мг, 0,58 ммоль) и XantPhos (34 мг, 0,06 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (2,6 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (24 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 72 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, выпаривали и очищали посред-

ством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→95:5 в качестве элюента с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (114 мг, 93,6%). UPLC (254 нм): RT=5,35 мин, чистота 65%, [M+H]=418,70.



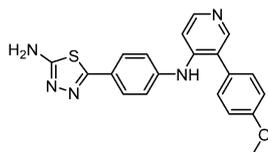
N-[4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-метоксифенил)пиридин-2-амин (C5).

К раствору N-[5-(4-{[3-(4-метоксифенил)пиридин-2-ил]амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида (114 мг, 0,27 ммоль) в метаноле (1,7 мл) добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (1,7 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), выпаривали метанол и проводили экстракцию этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 9:1, с получением необходимого продукта в виде желтоватого твердого вещества (16,4 мг, 16%). LCMS-способ 5 (200 им): RT=1,75 мин, чистота 99,3%, [M+H]=376,19. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (dd, J=4,9, 1,9 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67-7,56 (m, 4H), 7,53 (dd, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,98 (dd, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H).



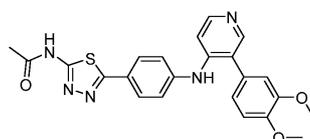
N-[5-(4-{[3-(4-Метоксифенил)пиридин-4-ил]амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид.

N-[5-(4-Бромфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид (100 мг, 0,34 ммоль), 3-(4-метоксифенил)пиридин-4-амин (81 мг, 0,40 ммоль), карбонат цезия (219 мг, 0,67 ммоль) и XantPhos (39 мг, 0,07 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (3 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (27 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 72 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→95:5 в качестве элюента с получением продукта в виде желтого твердого вещества (75 мг, 53,6%). UPLC (310 нм): RT=3,96 мин, чистота 93%, [M+H]=418,95.



N-[4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-метоксифенил)пиридин-4-амин (C6).

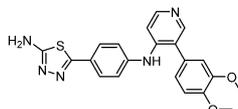
К раствору N-[5-(4-{[3-(4-метоксифенил)пиридин-4-ил]амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида (75 мг, 0,18 ммоль) в метаноле (1,12 мл) добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (1,12 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), выпаривали метанол и проводили экстракцию этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 9:1. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 9:1, с получением необходимого продукта в виде беловатого твердого вещества (32,0 мг, 47%). LCMS-способ 3 (200 нм): RT=3,01 мин, чистота 99,8%, [M+H]=376,18. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26-8,20 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,32-7,18 (m, 5H), 7,07-7,02 (m, 2H), 3,80 (s, 3H).



N-[5-(4-{[3-(3,4-Диметоксифенил)пиридин-4-ил]амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид.

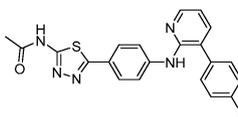
N-[5-(4-Бромфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид (100 мг, 0,34 ммоль), 3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-4-амин (93 мг, 0,40 ммоль), карбонат цезия (219 мг, 0,67 ммоль) и XantPhos

(39 мг, 0,07 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (3 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (27 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 72 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→95:5 в качестве элюента с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (49 мг, 32,7%). UPLC (310 нм): RT=4,72 мин, чистота 100%, [M+H]=448,15.



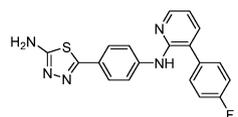
N-[4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-4-амин (C7).

К раствору N-[5-(4-{[3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-4-ил]амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида (49 мг, 0,11 ммоль) в метаноле (0,75 мл) добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (0,75 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), выпаривали метанол и проводили экстракцию этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 95:5, с получением необходимого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (11 мг, 24,8%). LCMS-способ 3 (200 нм): RT=2,90 мин, чистота 99,6%, [M+H]=406,17. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28-8,22 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 5H), 7,09-6,99 (m, 3H), 3,77 (d, J=12,1 Гц, 6H).



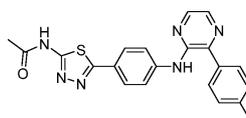
N-[5-(4-{[3-(4-Фторфенил)пиридин-2-ил]амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид.

N-[5-(4-Бромфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид (100 мг, 0,34 ммоль), 3-(4-фторфенил)пиридин-2-амин (52 мг, 0,28 ммоль), карбонат цезия (219 мг, 0,67 ммоль) и XantPhos (39 мг, 0,07 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (3 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (27 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 72 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→99:1 в качестве элюента с получением продукта в виде желтоватого твердого вещества (75 мг, 55,6%). UPLC (254 нм): RT=5,92 мин, чистота 96,8%, [M+H]=406,95.



N-[4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-фторфенил)пиридин-2-амин (C8).

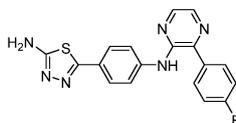
К раствору N-[5-(4-{[3-(4-фторфенил)пиридин-2-ил]амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида (75 мг, 0,18 ммоль) в метаноле (1,2 мл) добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (1,2 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), выпаривали метанол и проводили экстракцию этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 95:5. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 95:5, с получением необходимого продукта в виде желтоватого твердого вещества (4,3 мг, 6,4%). LCMS-способ 2 (200 нм): RT=4,69 мин, чистота 98,9%, [M+H]=364,18. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,22 (dd, J=5,0, 1,9 Гц, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,60-7,47 (m, 5H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,02 (dd, J=7,4, 5,0 Гц, 1H).



N-[5-(4-{[3-(4-Фторфенил)пиридин-2-ил]амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид.

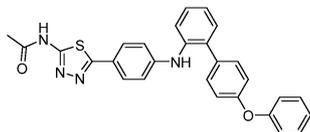
N-[5-(4-Бромфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид (100 мг, 0,34 ммоль), 3-(4-фторфенил)пиридин-2-амин (76 мг, 0,40 ммоль), карбонат цезия (219 мг, 0,67 ммоль) и XantPhos (39 мг, 0,07 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (3 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (27 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь пе-

ремешивали при 100°C в течение 72 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→97:3 в качестве элюента с получением продукта в виде желтоватого твердого вещества (68 мг, 49,8%). UPLC (254 нм): RT=5,88 мин, чистота 95,5%, [M+H]=407,05.



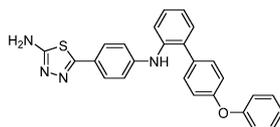
N-[4-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-фторфенил)пиразин-2-амин (C9).

К раствору N-[5-(4-{3-(4-фторфенил)пиразин-2-ил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида (68 мг, 0,17 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), выпаривали метанол и проводили экстракцию этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 9:1. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 95:5, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (20,2 мг, 33,2%). LCMS-способ 4 (328 нм): RT=2,44 мин, чистота 97,0%, [M+H]=365,15. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,64 (s, 4H), 7,46-7,27 (m, 4H).



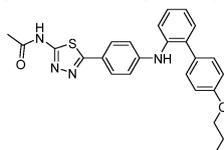
N-[5-(4-{2-(4-феноксифенил)фенил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид.

N-[5-(4-Бромфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид (100 мг, 0,34 ммоль), 2-(4-феноксифенил)анилин (105 мг, 0,40 ммоль), карбонат цезия (219 мг, 0,67 ммоль) и XantPhos (39 мг, 0,07 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (3 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (27 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 72 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→98:2 в качестве элюента с получением продукта в виде желтого твердого вещества (115 мг, 71,7%). UPLC (254 нм): RT=7,96 мин, чистота 88,6%, [M+H]=479,15.



5-(4-{2-(4-Феноксифенил)фенил}амино)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (C10).

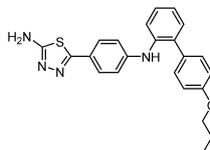
К раствору N-[5-(4-{2-(4-феноксифенил)фенил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида (95 мг, 0,20 ммоль) в метаноле (1,4 мл) добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (1,4 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), выпаривали метанол и проводили экстракцию этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 8:2. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси Hex/EtOAc/MeOH 70:25:5, с получением необходимого продукта в виде желтоватого твердого вещества (17,2 мг, 19,9%). LCMS-способ 11 (200 нм): RT=3,57 мин, чистота 97,5%, [M+H]=437,16. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,52-7,43 (m, 2H), 7,41-7,15 (m, 8H), 7,10-7,01 (m, 1H), 6,97-6,84 (m, 4H), 6,82-6,72 (m, 2H).



N-[5-(4-{2-(4-Пропоксифенил)фенил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид.

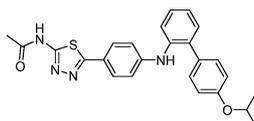
N-[5-(4-Бромфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид (120 мг, 0,40 ммоль), 2-(4-пропоксифенил)анилин (110 мг, 0,48 ммоль), карбонат цезия (262 мг, 0,80 ммоль) и XantPhos (47 мг, 0,08 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (3,6 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью потока аргона в течение

20 мин и добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (33 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 72 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→97:3 в качестве элюента с получением продукта в виде желтоватого твердого вещества (55,7 мг, 31,1%). UPLC (254 нм): RT=8,07 мин, чистота 86,8%, [M+H]=445,30.



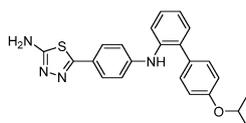
5-(4-{[2-(4-Пропоксифенил)фенил]амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (C11).

К раствору N-[5-(4-{[2-(4-пропоксифенил)фенил]амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида (56 мг, 0,13 ммоль) в метаноле (0,84 мл) добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (0,84 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), выпаривали метанол и проводили экстракцию этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC, элюируя с помощью Нех/EtOAc/MeOH 70:25:5. Повторную очистку проводили посредством вымачивания с помощью диэтилового эфира с получением необходимого продукта в виде светло-коричневого твердого вещества (11 мг, 22%). LCMS-способ 4 (200 нм): RT=3,67 мин, чистота 98,9%, [M+H]=403,19. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,56-7,47 (m, 2H), 7,41-7,27 (m, 5H), 7,17 (td, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 6,96-6,81 (m, 4H), 3,94 (t, J=6,5 Гц, 2H), 1,79 (dtd, J=13,8, 7,4, 6,4 Гц, 2H), 1,04 (t, J=7,4 Гц, 3H).



N-[5-[4-({2-[4-(Пропан-2-илокси)фенил]фенил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид.

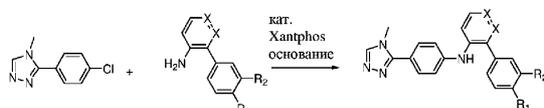
N-[5-(4-Бромфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид (100 мг, 0,34 ммоль), 2-[4-(пропан-2-илокси)фенил]анилин (91 мг, 0,40 ммоль), карбонат цезия (219 мг, 0,67 ммоль) и XantPhos (39 мг, 0,07 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (3 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (27 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 72 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→97:3 в качестве элюента с получением продукта в виде желтоватого твердого вещества (87,4 мг, 58,6%). UPLC (254 нм): RT=7,59 мин, чистота 87,6%, [M+H]=445,15.



5-[4-({2-[4-(Пропан-2-илокси)фенил]фенил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин (C12).

К раствору N-[5-[4-({2-[4-(пропан-2-илокси)фенил]фенил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида (87 мг, 0,20 ммоль) в метаноле (1,3 мл) добавляли по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту (1,3 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл), выпаривали метанол и проводили экстракцию этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC, элюируя с помощью Нех/EtOAc/MeOH 70:25:5. Повторную очистку проводили посредством вымачивания с помощью метанола с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (7 мг, 8,8%). LCMS-способ 4 (200 нм): RT=3,54 мин, чистота 97,4%, [M+H]=403,20. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,55-7,47 (m, 2H), 7,41-7,27 (m, 5H), 7,18 (td, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 6,94-6,81 (m, 4H), 4,59 (dq, J=12,1, 6,1 Гц, 1H), 1,30 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Способ синтеза E

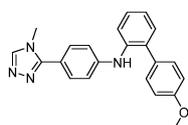


К раствору 4-(хлорфенил)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазола (100 мг, 0,52 ммоль) и соответствующего основания (1,20 ммоль, 2,3 экв.) в 1,4-диоксане (3,0 мл) добавляли амин (1,0 экв.). Реакционную смесь дега-

зировали в течение 30 мин. Затем добавляли Xantphos (30 мг, 0,05 ммоль) и соответствующий катализатор и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-10% MeOH в DCM в качестве элюента. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали. Продукт повторно очищали посредством P-TLC с применением 4% MeOH в DCM в качестве элюента.

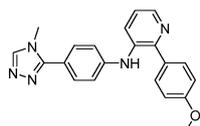
4'-Фтор-N-[4-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-2-амин (D1) (34 мг, 19%). Применяли 4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амин (97 мг, 0,52 ммоль), t-BuONa (115 мг, 1,2 ммоль), аддукт хлороформа и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (26 мг, 0,05 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (30 мг, 0,05 ммоль). LCMS-способ 2 (200 нм): RT=5,54 мин, чистота 97,6%, [M+H]=345,15. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,17-7,25 (m, 3H), 6,88 (d, J=9,0 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H).

3',4'-Диметокси-N-[4-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-2-амин (D2) (45 мг, 28%). Применяли 3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-4-амин (120 мг, 0,52 ммоль), Cs₂CO₃ (396 мг, 1,2 ммоль), аддукт хлороформа и трис-(дибензилиденацетон)диалладия(0) (26 мг, 0,05 ммоль). LCMS-способ 2 (200 нм): RT=4,8 мин, чистота 98,7%, [M+H]=387,14. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47 (d, J=9 Гц, 2H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,19-7,25 (m, 1H), 6,99 (d, 2H, J=6 Гц), 6,88 (d, 2H, J=9 Гц), 3,76 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 3H).



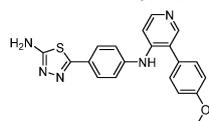
N-[2-(4-Метоксифенил)фенил]-4-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)анилин (D3).

К раствору 4-(хлорфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазола (73 мг, 0,38 ммоль) и Cs₂CO₃ (285 мг, 0,87 ммоль) в 1,4-диоксане (2,25 мл) добавляли 2-(4-метоксифенил)анилин (75 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 30 мин. Затем добавляли Xantphos (22 мг, 0,04 ммоль) и аддукт хлороформа и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (19 мг, 0,02 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-10% MeOH в DCM в качестве элюента. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали. Продукт повторно очищали посредством P-TLC с применением 4% MeOH в DCM в качестве элюента с получением необходимого продукта в виде оранжевого твердого вещества (13 мг, 10%). LCMS-способ 2 (200 нм): RT=5,38 мин, чистота 94,03%, [M+H]=357,21. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,48 (s, 1H), 7,45 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 4H), 7,29-7,13 (m, 1H), 6,94 (dd, J=8,8, 3,3 Гц, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).



2-(4-Метоксифенил)-N-[4-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]пиридин-3-амин (D4).

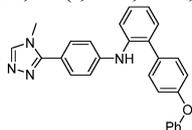
К раствору 4-(хлорфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазола (68 мг, 0,35 ммоль) и Cs₂CO₃ (264 мг, 0,81 ммоль) в 1,4-диоксане (2,10 мл) добавляли 2-(4-метоксифенил)пиридин-3-амин (70 мг, 0,35 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 30 мин. Затем добавляли Xantphos (20 мг, 0,03 ммоль) и аддукт хлороформа и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (18 мг, 0,02 ммоль) и перемешивали смесь при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-10% MeOH в DCM в качестве элюента. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали. Продукт повторно очищали посредством P-TLC с применением 4% MeOH в DCM в качестве элюента с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (35 мг, 28%). LCMS-способ 1 (200 нм): RT=5,58 мин, чистота 96,3%, [M+H]=358,22. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,43 (d, J=5,9 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,39 (dd, J=8,1, 4,7 Гц, 3H), 6,98 (t, J=9,1 Гц, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).



2-(4-Фторфенил)-N-[4-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]пиридин-3-амин (D5).

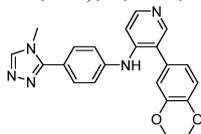
К раствору 4-(хлорфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазола (77 мг, 0,40 ммоль) и Cs₂CO₃ (301 мг, 0,92 ммоль) в 1,4-диоксане (2,25 мл) добавляли 2-(4-фторфенил)пиридин-3-амин (75 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 30 мин. Затем добавляли Xantphos (23 мг, 0,04 ммоль) и аддукт хлороформа и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (20 мг, 0,02 ммоль) и смесь перемешивали при

100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-10% MeOH в DCM в качестве элюента. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали. Продукт повторно очищали посредством Р-TLC с применением 4% MeOH в DCM в качестве элюента с получением необходимого продукта в виде светло-оранжевого твердого вещества (5 мг, 4%). LCMS-способ 1 (205 нм): RT=5,82 мин, чистота 99,46%, [M+H]=346,22. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (s, 1H), 8,37 (dd, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,89 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=9,1, 5,6 Гц, 2H), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (dd, J=8,2, 4,7 Гц, 1H), 7,16 (t, J=8,7 Гц, 2H), 7,01 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H).



4-(4-Метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-[2-(4-феноксифенил)фенил]анилин (D6).

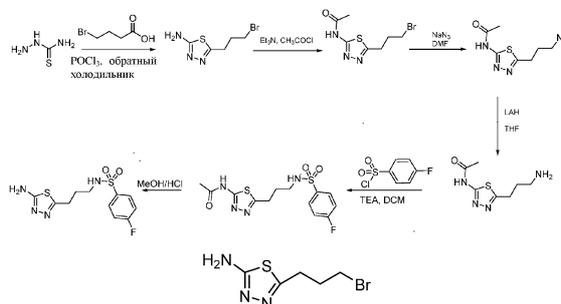
К раствору 4-(хлорфенил)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазола (74 мг, 0,38 ммоль) и Cs₂CO₃ (289 мг, 0,89 ммоль) в 1,4-диоксане (3,00 мл) добавляли 2-(4-феноксифенил)анилин (100 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 30 мин. Затем добавляли Хантфос (22 мг, 0,04 ммоль) и аддукт хлороформа и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (20 мг, 0,02 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-5% MeOH в DCM в качестве элюента. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали. Продукт повторно очищали посредством Р-TLC с применением 4% MeOH в DCM в качестве элюента с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (25 мг, 16%). LCMS-способ 5 (200 нм): RT=2,25 мин, чистота 99,51%, [M+H]=419,20. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,47 (s, 1H), 7,74-7,14 (m, 11H), 7,09 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,09-6,77 (m, 6H), 3,75 (s, 3H).



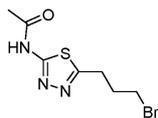
3-(3,4-Диметоксифенил)-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]пиридин-4-амин (D7).

К раствору 4-(хлорфенил)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазола (59 мг, 0,30 ммоль) и Cs₂CO₃ (230 мг, 0,71 ммоль) в 1,4-диоксане (2,10 мл) добавляли 3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-4-амин (70 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 30 мин. Затем добавляли Хантфос (18 мг, 0,03 ммоль) и аддукт хлороформа и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (16 мг, 0,02 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-10% MeOH в DCM в качестве элюента. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали. Продукт повторно очищали посредством Р-TLC с применением 4% MeOH в DCM в качестве элюента с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (20 мг, 16%). LCMS-способ 3 (305 нм): RT=2,69 мин, чистота 98,21%, [M+H]=388,24. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,55 (s, 1H), 8,26-8,19 (m, 2H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7,43-7,25 (m, 3H), 7,09 (d, J=4,2 Гц, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

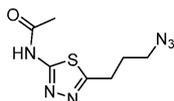
Способ синтеза F



5-(3-Бромпропил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин. Фосфорилхлорид (7,37 мл, 79,0 ммоль) добавляли к аминотиомочевине (2,185 г, 24,0 ммоль) и 4-бромбутановой кислоте. Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, охлаждали и выливали в лед. К смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и водный слой экстрагировали три раза с помощью EA (3×80 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-10% DCM в MeOH в качестве элюента. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали (3,301 г, 62%). UPLC (254 нм): RT=1,91 мин, чистота 68%, [M-H]=223,7.

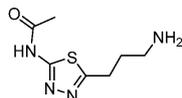


N-[5-(3-бромпропил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид. К раствору 5-(3-бромпропил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (3,3 г, 14,8 ммоль) в безводном DCM (35 мл) в атмосфере аргона добавляли триэтиламин (4,14 мл, 29,7 ммоль) и ацетилхлорид (1,16 мл, 16,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при температуре окружающей среды. По прошествии этого времени добавляли 1 М HCl (50 мл) и водный слой экстрагировали три раза с помощью DCM (3×80 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали с получением чистого продукта (3,144 г, 80%). UPLC (254 нм): RT=2,43 мин, чистота 89%, [M+H]=265,65.



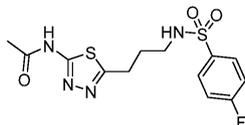
N-[5-(3-Азидопропил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид.

К раствору N-[5-(3-бромпропил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида (1,0 г, 3,8 ммоль) в безводном DMF (20,0 мл) в атмосфере аргона добавляли азид натрия (0,37 г, 5,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. По прошествии этого времени добавляли воду (10 мл) и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×80 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением чистого продукта (0,6 г, 71%). UPLC (254 нм): RT=2,29 мин, чистота 98%, [M+H]=227,0.



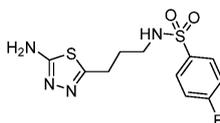
N-[5-(3-Аминопропил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид.

Раствор метил-N-[5-(3-азидопропил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида (0,6 г, 2,7 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (7 мл) каплями добавляли к суспензии гранул ЛАН (0,1 г, 2,8 ммоль) в безводном THF (5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали 1 ч. при температуре окружающей среды. По прошествии этого времени добавляли ЛАН (0,1 г, 2,8 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 2 ч. По прошествии этого времени добавляли 0,2 мл воды с последующим добавлением 0,4 мл 20% NaOH и 0,6 мл воды. Суспензию фильтровали через целит и промывали с помощью смеси DCM/MeOH 9:1. В результате выпаривания растворителей получали указанное в заголовке соединение (0,22 г, 41%). UPLC (254 нм): RT=1,17 мин, чистота 57%, [M-H]=201,2.



N-{5-[3-(4-Фторбензолсульфонамидо)пропил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид.

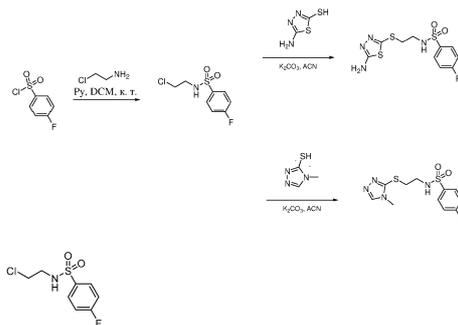
К раствору 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорида (165 мг, 0,85 ммоль) в смеси растворителей, представляющих собой DCM (1,0 мл) и пиридин (1,0 мл), добавляли N-[5-(3-аминопропил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид (170 мг, 0,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. По прошествии этого времени растворители выпаривали, к остаткам добавляли 1 М HCl и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали с получением продукта (0,02 г, 7%). UPLC (254 нм): RT=2,56 мин, чистота 98%, [M+H]=358,85.



N-[3-(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропил]-4-фторбензол-1-сульфонамид (E2).

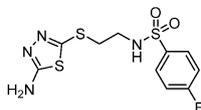
N-{5-[3-(4-Фторбензолсульфонамидо)пропил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}ацетамид (20 мг, 0,06 ммоль) растворяли в растворе HCl (2 мл) и MeOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 80°C. По прошествии этого времени добавляли раствор бикарбоната натрия и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. В результате очистки неочищенного продукта посредством P-TLC с применением 4% метанола в дихлорметане в качестве элюента получали необходимый продукт (3 мг, 17%). LCMS-способ 1 (200 нм): RT=2,56 мин, чистота 96,0%. ¹H ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 7,87-7,94 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 2H), 2,86-2,97 (m, 4H), 1,82-1,91 (m, 2H).

Способ синтеза G



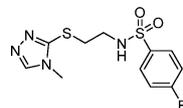
N-(2-Хлорэтил)-4-фторбензол-1-сульфонамид.

2-Хлорэтиламина гидрохлорид (0,25 г, 2,2 ммоль), 4-фторбензолсульфонилхлорид (0,42 г, 2,2 ммоль) растворяли в DCM (2,5 мл) и пиридине (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью DCM (15,0 мл) и промывали 1 М раствором хлористоводородной кислоты (20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла (0,5 г, выход 86%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,82-7,95 (m, 2H), 7,25-7,33 (m, 2H), 4,92 (t, 1H), 3,54-3,64 (t, 2H), 3,32-3,44 (dt, 2H).



N-{2-[(5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфанил]этил}-4-фторбензол-1-сульфонамид (E3).

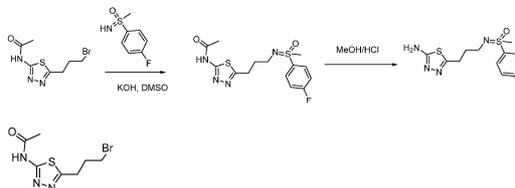
N-(2-Хлорэтил)-4-фторбензол-1-сульфонамид (0,18 г, 0,75 ммоль), 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазол (0,10 г, 0,75 ммоль), карбонат калия (0,31 г, 2,25 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2,0 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-5% MeOH в DCM в качестве элюента с получением чистого продукта (120 мг, 48%). LCMS-способ 2 (200 нм): RT=4,24 мин, чистота 99,71%, [M+H]=334,97, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92 (br s, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,37-7,47 (m, 2H), 7,30 (br s, 2H), 3,07 (m, 4H).



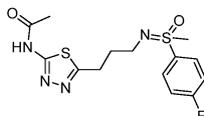
4-Фтор-N-{2-[(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]этил}бензол-1-сульфонамид (G2).

N-(2-Хлорэтил)-4-фторбензол-1-сульфонамид (0,21 г, 0,87 ммоль), 3-меркапто-4-метил-4Н-1,2,4-триазол (0,10 г, 0,87 ммоль), карбонат калия (0,36 г, 2,61 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2,0 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-5% MeOH в DCM в качестве элюента с получением чистого продукта (200 мг, 73%). LCMS-способ 2 (200 нм): RT=3,79 мин, чистота 97,39%, [M+H]=317,05, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88-7,77 (m, 2H), 7,49-7,35 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,21-2,99 (m, 4H).

Способ синтеза H



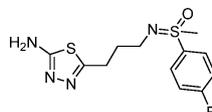
N-[5-(3-Бромпропил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для E2.



N-[5-(3-[(4-Фторфенил)(метил)оксо-λ-сульфанилиден]амино)пропил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид.

К раствору (4-фторфенил)(имино)метил-λ-сульфанона (0,1 г, 0,58 ммоль) в безводном DMSO (4 мл) в атмосфере аргона добавляли KOH (0,065 г, 1,15 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 1,5 ч при

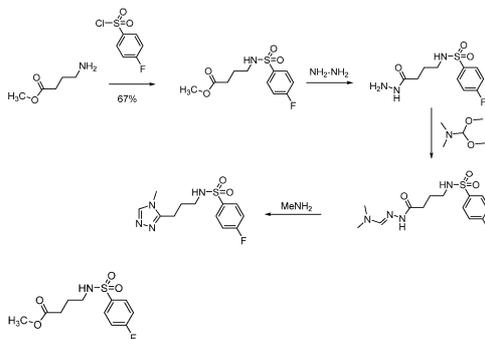
температуре окружающей среды. По прошествии этого времени медленно (1,5 ч) добавляли каплями раствор N-[5-(3-бромпропил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамида (0,229 г, 0,87 ммоль) в безводном DMSO (4 мл). Сразу же после завершения добавления каплями реакцию гасили водой (5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (10 мл) и после этого экстрагировали 5 раз смесью хлороформ/изопропиловый спирт 3:1 (5×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали с получением чистого продукта (0,06 г, 29%). UPLC (254 нм): RT=2,2 мин, чистота 61%, [M+H]=357,2.



5-(3-{{(4-Фторфенил)(метил)оксо-λ-сульфанилиден}амино}пропил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (F2).

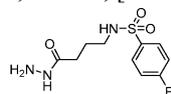
N-[5-(3-{{(4-Фторфенил)(метил)оксо-λ-сульфанилиден}амино}пропил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]ацетамид (20 мг, 0,06 ммоль) растворяли в растворе HCl (2 мл) и MeOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C. По прошествии этого времени добавляли раствор бикарбоната натрия и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. В результате очистки неочищенного продукта посредством P-TLC с применением 4% метанола в дихлорметане в качестве элюента получали необходимый продукт (5 мг, 9%). LCMS (245 нм): RT=5,91 мин, чистота 98,88%. [M+H]=315,17, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,98-7,87 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,89-3,09 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 2H).

Способ синтеза I



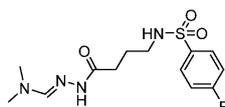
Метил-4-(4-фторбензолсульфонамидо)бутаноат.

К раствору 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорида (633 мг, 3,25 ммоль) в DCM (3,0 мл) добавляли триэтиламин (1,3 мл, 9,76 ммоль) и метил-4-аминобутаноата гидрохлорид (500 мг, 3,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. По прошествии этого времени добавляли 1 М HCl (5 мл) и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали с получением продукта (0,605 г, 68%). UPLC (254 нм): RT=2,89 мин, [M+H]=275,85.



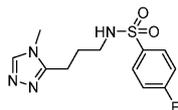
4-Фтор-N-[3-(гидразинкарбонил)пропил]бензол-1-сульфонамид.

К раствору метил-4-(4-фторбензолсульфонамидо)бутаноата (605 мг, 2,09 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли 50% гидразин в H₂O (0,65 мл, 10,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали, добавляли воду (20 мл) и водный слой экстрагировали три раза с помощью EA (3×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением чистого продукта (180 мг, 31%). UPLC (254 нм): RT=1,88 мин, чистота 65%, [M+H]=276,2.



N-(3-{{N'-[(1-Диметиламино)метилен]гидразинкарбонил}пропил)-4-фторбензол-1-сульфонамид.

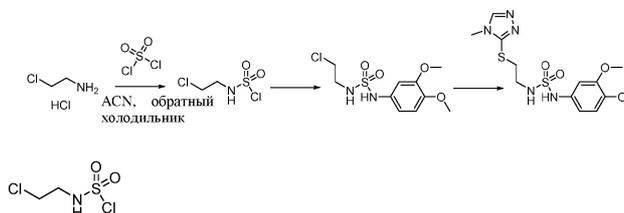
К раствору 4-фтор-N-[3-(гидразинкарбонил)пропил]бензол-1-сульфонамида (180 мг, 0,65 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли диметилацеталь N,N-диметилформамида (78 мг, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. По прошествии этого времени растворитель выпаривали с получением необходимого продукта (216 мг, 100%). UPLC (254 нм): RT=1,78 мин, чистота 60%, [M+H]=331,3.



4-Фтор-N-[3-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]бензол-1-сульфонамид (G1).

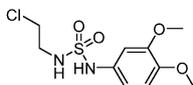
2 М MeNH₂ в THF (32 мл, 3,3 ммоль) добавляли к раствору N-(3-((1-диметиламино)метилен)гидразинкарбонил)пропил)-4-фторбензол-1-сульфонамида (216 мг, 0,63 ммоль) в безводном THF (5,0 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли уксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (5 мл) и водный слой экстрагировали три раза с помощью EA (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-4% MeOH в DCM в качестве элюента. Полученные 40 мг продукта повторно очищали посредством P-TLC с применением 4% MeOH в DCM в качестве элюента и затем повторно очищали посредством препаративной HPLC. Фракцию, содержащую указанное в заголовке соединение в чистом виде, концентрировали (3 мг, 2%). LCMS-способ 1 (200 нм): RT=6,17 мин, чистота 99,5%, [M+H]=299,2. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 2H), 5,62 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,12 (q, J=3,1 Гц, 2H), 2,85 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,06-2,15 (m, 2H).

Способ синтеза К



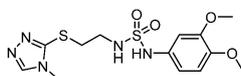
N-(2-Хлорэтил)сульфоилахлорид.

2-Хлорэтиламина гидрохлорид (0,50 г, 4,3 ммоль), сульфурилхлорид (3,49 г, 2,10 мл, 25,8 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и применяли непосредственно на следующей стадии. Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла (0,5 г, выход 86%). ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO) δ 11,0 (bs, 1H), 3,83 (t, 2H), 3,36 (t, 2H).



(2-Хлорэтил)[(3,4-диметоксифенил)сульфоамил]амин.

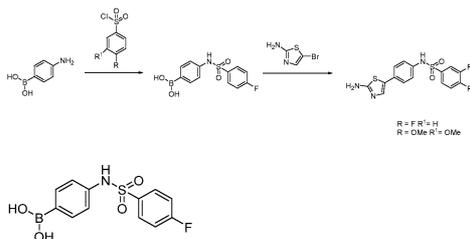
N-(2-Хлорэтил)сульфоамилхлорид (0,14 г, 0,78 ммоль) и 3,4-диметоксанилин (0,12 г, 0,78 ммоль) растворяли в DCM (1,2 мл) и пиридине (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли с помощью DCM (15,0 мл) и промывали 1 М раствором хлористоводородной кислоты (20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла (0,23 г, выход 100%). Соединение применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC (280 нм): RT=3,14 мин, чистота 11%, [M+H]=294,95.



[(3,4-Диметоксифенил)сульфоамил]({2-[(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]этил})амин (G5).

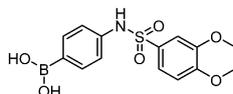
(2-Хлорэтил)[(3,4-диметоксифенил)сульфоамил]амин (0,085 г, 0,74 ммоль), 3-меркапто-4-метил-4Н-1,2,4-триазол (0,22 г, 0,74 ммоль), карбонат калия (0,31 г, 2,21 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1,7 мл) и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-5% MeOH в DCM в качестве элюента с получением чистого продукта (8 мг, 3%). LCMS-способ 2 (200 нм): RT=3,08 мин, чистота 99,1%, [M+H]=374,03, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,57 (s, 1H), 6,96-6,75 (m, 2H), 6,72-6,63 (m, 1H), 3,71 (d, J=2,7 Гц, 6H), 3,51 (s, 3H), 3,23-3,08 (m, 4H).

Способ синтеза L



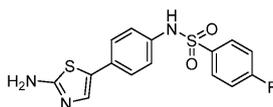
[4-(4-Фторбензолсульфонамидо)фенил]бороновая кислота.

4-Аминофенилбороновую кислоту (1,5 г, 8,7 ммоль) и 4-фторфенилсульфонилхлорид (1,53 г, 7,9 ммоль) растворяли в пиридине (43 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (5,4 г, 200%). UPLC (254 нм): RT=2,88 мин, чистота 50%, [M-2H]=293,5.



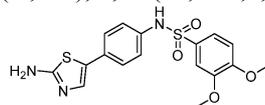
[4-(3,4-Диметоксибензолсульфонамидо)фенил]бороновая кислота.

4-Аминофенилбороновую кислоту (2,35 г, 11,6 ммоль) и 3,4-диметоксифенилсульфонилхлорид (1,53 г, 7,9 ммоль) растворяли в пиридине (80 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (8,1 г, 200%). UPLC (254 нм): RT=2,77 мин, чистота 50%, [M-2H]=335,6.



N-[4-(2-Амино-1,3-тиазол-5-ил)фенил]-4-фторбензол-1-сульфонамид (I1).

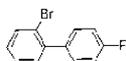
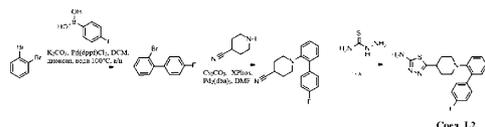
Раствор [4-(4-фторбензолсульфонамидо)фенил]бороновой кислоты (2,75 г, 9,2 ммоль), 2-амино-5-бромтиазола бромгидрата (2,00 г, 7,7 ммоль) и карбоната калия (3,21 г, 23,1 ммоль) в 1,4-диоксане (40,0 мл) и воде (4,0 мл) дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли одной порцией комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (0,84 г, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 130°C. По прошествии этого времени реакционную смесь фильтровали через целит, при этом промывали с помощью DCM, добавляли воду (40 мл), разделяли слои и водный слой трижды экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл), органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением метанола в DCM (0-3%) в качестве элюента и фракцию, содержащую продукт, дополнительно повторно очищали посредством способа препаративной HPLC с получением чистого продукта в виде красного твердого вещества (48 мг, 2%). LCMS-способ 1 (254 нм): RT=6,73 мин, чистота 99,6%, [M+H]=349,7. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,28 (dd, J=6,6, 2,0 Гц, 3H), 7,14-6,97 (m, 4H).



N-[4-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)фенил]-3,4-диметоксибензол-1-сульфонамид (I2).

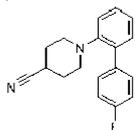
Раствор [4-(3,4-диметоксибензолсульфонамидо)фенил]бороновой кислоты (1,64 г, 5,5 ммоль), 2-амино-5-бромтиазола бромгидрата (1,20 г, 4,6 ммоль) и карбоната калия (3,21 г, 23,1 ммоль) в 1,4-диоксане (40,0 мл) и воде (4,0 мл) дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли одной порцией комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (0,51 г, 0,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 130°C. По прошествии этого времени реакционную смесь фильтровали через целит, при этом промывали с помощью DCM, добавляли воду (40 мл), разделяли слои и водный слой трижды экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл), органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением метанола в DCM (0-3%) в качестве элюента и фракцию, содержащую продукт, дополнительно повторно очищали посредством способа препаративной HPLC с получением чистого продукта в виде оранжевого твердого вещества (45 мг, 3%). LCMS-способ 2 (200 нм): RT=2,99 мин, чистота 99,9%, [M+H]=392,0. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,34-7,22 (m, 5H), 7,13-6,95 (m, 5H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

Способ синтеза М



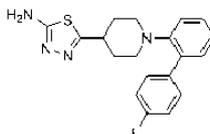
2-Бром-4'-фтор-1,1'-бифенил.

Раствор 1,2-дибромбензола (8,26 г, 35,0 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (2,5 г, 17,9 ммоль) и карбоната натрия (3,79 г, 35,0 ммоль) в этаноле (35,0 мл), толуоле (35,0 мл) и воде (35,0 мл) дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли одной порцией тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (1,00 г, 0,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. По прошествии этого времени реакционную смесь фильтровали через целит, разделяли слои и дважды экстрагировали водный слой этилацетатом (2×15 мл), органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением гексанов в качестве элюента с получением указанного в заголовке продукта (5,50 г, 122%). UPLC (254 нм): RT=4,33 мин, чистота 91%, [M+H]=не наблюдали.



1-{4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-4-карбонитрил.

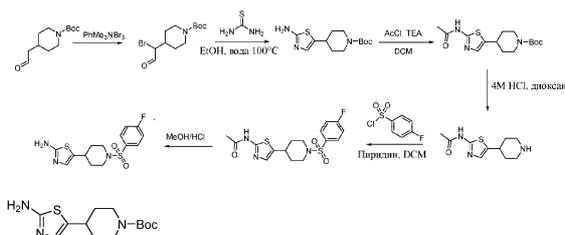
Раствор 2-бром-4'-фтор-1,1'-бифенила (0,3 г, 1,2 ммоль), пиперидин-4-карбонитрила (0,2 г, 1,8 ммоль), XantPhos (0,14 г, 0,24 ммоль) и карбоната цезия (0,78 г, 2,4 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (3,0 мл) дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли одной порцией трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,11 г, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. По прошествии этого времени реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью этилацетата и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением этилацетата в гексане (0-4%) в качестве элюента с получением указанного в заголовке продукта (0,18 г, 54%). UPLC (254 нм): RT=4,25 мин, чистота 90%, [M+H]=281,4.



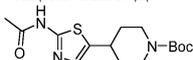
5-(1-{4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил}пиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (L2).

Раствор 1-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (0,18 г, 0,7 ммоль) и тиосемикарбазида (0,09 г, 1,05 ммоль) в трифторуксусной кислоте (1,5 мл) перемешивали при 65°C в течение 2 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×15 мл), органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт растирали в порошок с этилацетатом (1 мл), отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением чистого продукта (100 мг, 45%). LCMS (LCMS-способ: LCMS-002-20-80-95-12-05-25 (Gemini-BCM)-UV, 200 нм): RT=4,97 мин, чистота 96,7%, [M+H]=355,2. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70-7,58 (m, 2H), 7,38-7,17 (m, 4H), 7,16-6,89 (m, 4H), 3,05 (d, J=11,8 Гц, 2H), 2,87 (ddd, J=11,5, 7,6, 3,9 Гц, 1H), 2,62 (t, J=11,3 Гц, 2H), 1,86 (d, J=12,7 Гц, 2H), 1,54 (qd, J=12,0, 3,8 Гц, 2H).

Способ синтеза N

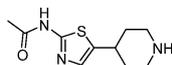


трет-Бутил-4-(2-амино-1,3-тиадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат синтезировали за две стадии в соответствии с литературными источниками (общий выход: 60%).



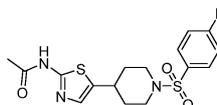
трет-Бутил-4-(2-ацетиамидо-1,3-тиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(2-амино-1,3-тиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3,75 г, 13,23 ммоль) в безводном DCM (35 мл) в атмосфере аргона добавляли триэтиламин (3,69 мл, 26,4 ммоль) и ацетилхлорид (1,00 мл, 14,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при температуре окружающей среды. По прошествии этого времени добавляли воду (50 мл) и пять раз экстрагировали водный слой с помощью DCM (5×80 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением чистого продукта (4,175 г, 97%). UPLC (254 нм): RT=4,27 мин, [M+H]=326,25.



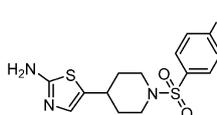
N-[5-(Пиперидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид.

К раствору трет-бутил-4-(2-ацетиамидо-1,3-тиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (4,175 г, 12,83 ммоль) в THF (90,0 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь фильтровали, осадок промывали с помощью EA (2×40 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением чистого продукта (2,752 г, 82%). UPLC (254 нм): RT=2,1 мин, [M+H]=226,25.



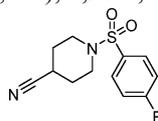
N-[5-[1-(4-фторбензолсульфонил)пиперидин-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид.

К раствору 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорида (182 мг, 0,94 ммоль) в смеси растворителей, представляющих собой DCM (3,0 мл) и пиридин (3,0 мл), добавляли N-[5-(пиперидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид (211 мг, 0,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при температуре окружающей среды. По прошествии этого времени растворители выпаривали и неочищенный продукт переносили на следующую стадию.



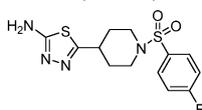
5-[1-(4-Фторбензолсульфонил)пиперидин-4-ил]-1,3-тиазол-2-амин (M1).

N-[5-[1-(4-Фторбензолсульфонил)пиперидин-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид (300 мг, 0,78 ммоль) растворяли в растворе HCl (12 мл) и MeOH (12 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 80°C. По прошествии этого времени добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-10% MeOH в DCM в качестве элюента. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали. Продукт повторно очищали посредством P-TLC с применением 4% MeOH в DCM в качестве элюента (16 мг, 6%). LCMS-способ 1 (220 нм): RT=6,37 мин, чистота 95,99 %, [M+H]=342,07. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,85-7,90 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 6,7 (s, 1H), 3,82 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,61-2,73 (m, 1H), 2,40-2,49 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 2H).



1-(4-Фторбензолсульфонил)пиперидин-4-карбонитрил.

К раствору пиперидин-4-карбонитрила (500 мг, 4,54 ммоль) в смеси растворителей, представляющих собой DCM (5,0 мл) и пиридин, добавляли 4-фторбензолсульфонилхлорид (880 мг, 4,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с помощью 1 М HCl (50 мл) и DCM (50 мл) и разделяли слои. Органический слой дважды промывали с помощью 1 М HCl (2×50 мл) и концентрировали с получением необходимого продукта в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,98-7,66 (m, 2H), 7,36-7,12 (m, 2H), 3,29-3,06 (m, 4H), 2,91-2,71 (m, 1H), 2,17-1,89 (m, 4H).

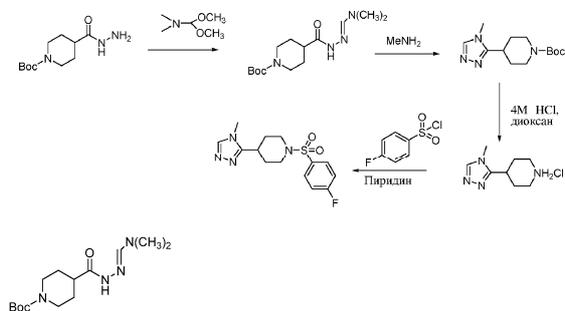


5-[1-(4-Фторбензолсульфонил)пиперидин-4-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин (M2).

1-(4-Фторбензолсульфонил)пиперидин-4-карбонитрил (500 мг, 1,86 ммоль) и тисемикарбазид (190 мг, 2,05 ммоль) растворяли в TFA (4,0 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. По прошествии этого времени растворитель концентрировали, и остаток суспендировали в растворе

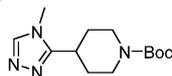
DCM:MeOH (4,0 мл, 95:5 об.:об.), и осадок фильтровали с получением необходимого соединения в виде белого твердого вещества (610 мг, 96,0%). LCMS-способ 2 (способ: LCMS-способ 2 (Gemini BCM)-UV, 200 нм): RT=4,29 мин, чистота 97,59%, [M+H]=343,13. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20-7,71 (m, 2H), 7,51 (t, J=8,8 Гц, 2H), 3,66 (dt, J=12,2, 3,7 Гц, 2H), 2,95 (ddd, J=11,3, 7,5, 3,8 Гц, 1H), 2,43 (dd, J=11,8, 2,6 Гц, 2H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,76-1,43 (m, 2H).

Способ синтеза О



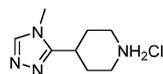
трет-Бутил-4-{{N'-[(1E)-(диметиламино)метилен]гидразинкарбонил}пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,05 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли диметилацеталь N,N-диметилформамида (245 мг, 2,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 100°C. По прошествии этого времени растворитель выпаривали с получением необходимого продукта (601 мг, 98%).



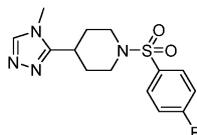
трет-Бутил-4-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-{{N'-[(1E)-(диметиламино)метилен]гидразинкарбонил}пиперидин-1-карбоксилата (600 мг, 2,01 ммоль) в безводном THF (6,0 мл) добавляли 2 М MeNH₂ в THF (15 мл, 40,2 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли уксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 100°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл) и водный слой экстрагировали три раза с помощью EA (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного соединения (511 мг, 95%).



4-(4-Метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин.

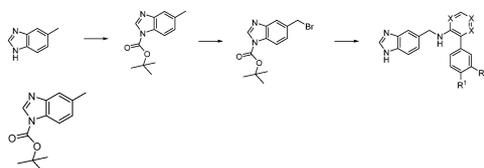
К раствору трет-бутил-4-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (511 мг, 1,71 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (6,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь фильтровали, осадок промывали с помощью EA (2×40 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением продукта (347 мг, 100%).



1-(4-Фторбензолсульфонил)-4-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин (N1).

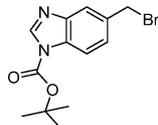
К раствору 4-фторбензолсульфонилхлорида (117 мг, 0,60 ммоль) в пиридине (1,0 мл) добавляли 4-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин (100 мг, 0,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. По прошествии этого времени растворитель выпаривали, добавляли 1 М HCl (5 мл) и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Продукт очищали посредством P-TLC с применением 5% MeOH в DCM в качестве элюента (6 мг, 3%). LCMS-способ 2 (220 нм): RT=3,63 мин, чистота 96,34%, [M+H]=325,11, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,77-7,90 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,78-7,83 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,60-2,86 (m, 4H), 2,02-2,15 (m, 4H).

Способ синтеза Р



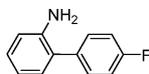
трет-Бутил-5-метил-1Н-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат.

5-Метил-1Н-1,3-бензодиазол (0,5 г, 7,6 ммоль), Вос-ангидрид (2,44 г, 11,4 ммоль), DMAP (92 мг, 0,76 ммоль) и триэтиламин (2,11 мл, 15 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, охлаждали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением DCM в качестве элюента. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали (0,80 г, 46%). UPLC (254 нм): RT=3,75 мин, чистота 93,2%, [M+H]=233,2.



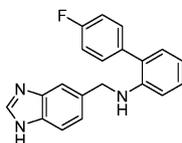
трет-Бутил-5-(бромметил)-1Н-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат.

трет-Бутил-5-метил-1Н-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (0,8 г, 3,44 ммоль), N-бромсукцинимид (0,64 г, 3,62 ммоль), дибензоилпероксид (22 мг, 0,1 ммоль) суспендировали в тетрахлорметане (16 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до 0°C, осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в виде бледно-желтого масла (0,95 г, 89%). UPLC (254 нм): RT=3,75 мин, чистота 80%, [M+H]=312,75.



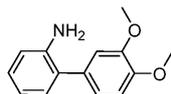
4'-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-амин.

Раствор 2-броманилина (1,5 г, 8,7 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (1,46 г, 10,5 ммоль) и карбоната калия (4,16 г, 30,1 ммоль) в 1,4-диоксане (15,0 мл) и воде (15,0 мл) дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли одной порцией комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (0,43 г, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. По прошествии этого времени реакционную смесь фильтровали через целит, разделяли слои и дважды экстрагировали водный слой этилацетатом (2×15 мл), органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением 10% этилацетата в гексанах в качестве элюента с получением чистого продукта (1,65 г, 100%). UPLC (254 нм): RT=3,31 мин, чистота 99%, [M+H]=187,9.



N-[(1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амин (O1).

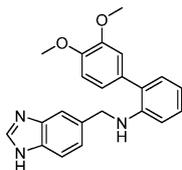
К раствору 4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амина (100 мг, 0,53 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1Н-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (244 мг, 0,59 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (170 мг, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15,0 мл) и промывали полунасыщенным солевым раствором (3×20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-2% MeOH в DCM в качестве элюента с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (48 мг, 22%). LCMS-способ 2 (200 нм): RT=4,13 мин, чистота 97,2%, [M+H]=318,25. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,62-7,43 (m, 3H), 7,32 (t, J=8,9 Гц, 2H), 7,18 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,05 (ddd, J=8,5, 7,4, 1,6 Гц, 1H), 6,97 (dd, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 6,70-6,44 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,40 (d, J=5,9 Гц, 2H).



3',4'-Диметокси-[1,1'-бифенил]-2-амин.

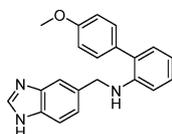
Раствор 2-броманилина (3,0 г, 17,4 ммоль), 3,4-диметоксифенилбороновой кислоты (3,81 г, 20,9 ммоль) и карбоната калия (8,32 г, 30,1 ммоль) в 1,4-диоксане (30,0 мл) и воде (30,0 мл) дегазировали с помощью потока аргона в течение 20 мин и добавляли одной порцией комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (0,85 г, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. По прошествии этого времени реакционную смесь фильтровали через целит, разделяли слои и дважды экстрагировали водный слой этилацетатом (2×15 мл), органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочи-

щенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением 2-10% этилацетата в гексанах в качестве элюента с получением чистого продукта (3,2 г, 80%). UPLC (254 нм): RT=3,25 мин, чистота 90%, [M+H]=229,9.



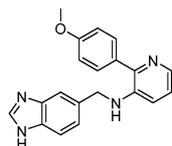
N-[(1H-1,3-Бензодиазол-5-ил)метил]-3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-амин (O2).

К раствору 3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-амина (200 мг, 0,87 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (0,398 г, 0,96 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (277 мг, 2,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15,0 мл) и промывали полунасыщенным соевым раствором (3×20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением 0-2% MeOH в DCM в качестве элюента с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (70 мг, 17%). LCMS-способ 2 (205 нм): RT=3,66 мин, чистота 96,5%, [M+H]=360,1. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,20 (dd, J=8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,12-6,87 (m, 5H), 6,61 (ddd, J=8,3, 5,9, 1,2 Гц, 2H), 5,26 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,40 (d, J=5,9 Гц, 2H).



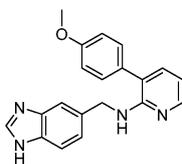
N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(4-метоксифенил)анилин (O3).

К раствору 2-(4-метоксифенил)анилина (90 мг, 0,45 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (156 мг, 0,50 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (144 мг, 1,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 100:0→98:2. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 95:5, с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (35 мг, 23%). LCMS-способ 2 (230 нм): RT=3,90 мин, чистота 96,6%, [M+H]=330,24. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,13 (s, 1H), 7,56 (d, J=5,5 Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,25 (dd, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,15-6,93 (m, 4H), 6,75-6,63 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).



N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-амин (O4).

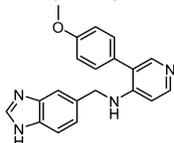
К раствору 2-(4-метоксифенил)пиридин-3-амина (90 мг, 0,45 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (155 мг, 0,50 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (143 мг, 1,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH/NH₃ 100:0:0→9:1:0,1. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0,1, с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (10 мг, 7%). LCMS-способ 1 (205 нм): RT=4,66 мин, чистота 97,8%, [M+H]=331,27. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,58 (t, J=3,9 Гц, 4H), 7,27 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,20-6,97 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).



N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-(4-метоксифенил)пиридин-2-амин (O5).

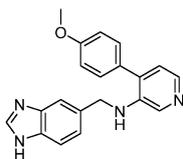
К раствору 3-(4-метоксифенил)пиридин-2-амина (100 мг, 0,50 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (202 мг, 0,65 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (159

мг, 1,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (4 мг, 2,5%). LCMS-способ 3 (200 нм): RT=2,66 мин, чистота 96,3%, [M+H]=331,11. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,12 (s, 1H), 7,97 (dd, J=5,2, 1,8 Гц, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,35 (t, J=8,7 Гц, 3H), 7,25 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,69 (dd, J=7,2, 5,2 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).



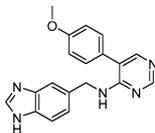
N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-(4-метоксифенил)пиридин-4-амин (O6).

К раствору 3-(4-метоксифенил)пиридин-4-амина (100 мг, 0,50 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (172 мг, 0,55 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (159 мг, 1,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (12 мг, 7%). LCMS-способ 3 (245 нм): RT=2,36 мин, чистота 97,4%, [M+H]=331,25. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,28 (s, 1H), 8,26-8,18 (m, 2H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,11 (d, J=6,7 Гц, 2H), 6,98 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).



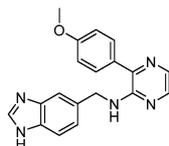
N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-4-(4-метоксифенил)пиридин-3-амин (O7).

К раствору 4-(4-метоксифенил)пиридин-3-амина (100 мг, 0,50 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (172 мг, 0,55 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (159 мг, 1,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1. Повторную очистку проводили посредством препаративной HPLC с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (5 мг, 4%). LCMS (LCMS-способ 3, 245 нм): RT=2,43 мин, чистота 73,7%, [M+H]=331,25. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,67-7,51 (m, 4H), 7,44 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,92 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).



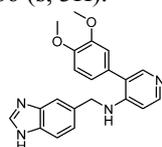
N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-5-(4-метоксифенил)пиримидин-4-амин (O8).

К раствору 5-(4-метоксифенил)пиримидин-4-амина (50 мг, 0,25 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (86 мг, 0,28 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли карбонат натрия (79 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC с получением необходимого продукта в виде желтоватого твердого вещества (1,96 мг, 1,8%). LCMS-способ 12 (200 нм): RT=4,5 мин, чистота 100,0%, [M+H]=332,20. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,86 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,14-7,06 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).



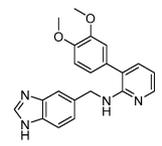
N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-амин (O9).

К раствору 3-(4-метоксифенил)пиразин-2-амина (140 мг, 0,70 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (240 мг, 0,77 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (221 мг, 2,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1, с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (5 мг, 2%). LCMS-способ 3 (270 нм): RT=3,04 мин, чистота 87,4%, [M+H]=332,24. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,13 (s, 1H), 7,96 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,76 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=12,8, 8,6 Гц, 4H), 7,29 (dd, J=8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).



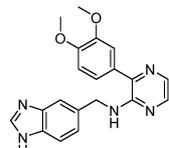
N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-4-амин (O10).

К раствору 3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-4-амина (100 мг, 0,43 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (214 мг, 0,69 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (137 мг, 1,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 95:5→9:1. Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали. Остаток суспендировали в MeOH и фильтровали с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (11 мг, 7%). LCMS-способ 9 (200 нм): RT=2,8 мин, чистота 95,2%, [M+H]=361,16. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,28 (d, J=2,2 Гц, 2H), 8,21 (dd, J=7,2, 1,9 Гц, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,37 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,07-6,94 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).



N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-2-амин (O11).

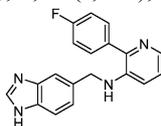
К раствору 3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-2-амина (100 мг, 0,43 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (150 мг, 0,48 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (138 мг, 1,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1, с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (11 мг, 7%). LCMS-способ 1 (200 нм): RT=4,98 мин, чистота 93,2%, [M+H]=361,25. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,13 (s, 1H), 7,98 (dd, J=5,2, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,37 (dd, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,09-6,91 (m, 3H), 6,69 (dd, J=7,2, 5,2 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).



N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-(3,4-диметоксифенил)пиразин-2-амин (O12).

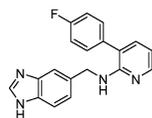
К раствору 3-(3,4-диметоксифенил)пиразин-2-амина (100 мг, 0,43 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (175 мг, 0,56 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (137 мг, 1,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии

ствии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1, с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (8 мг, 5%). LCMS-способ 3 (200 нм): RT=2,97 мин, чистота 87,7%, [M+H]=362,21. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,14 (s, 1H), 7,98 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,65-7,44 (m, 2H), 7,37-7,20 (m, 3H), 7,09 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).



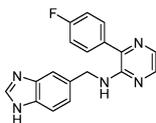
N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-амин (O13).

К раствору 2-(4-фторфенил)пиридин-3-амина (110 мг, 0,58 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (202 мг, 0,65 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (186 мг, 1,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1, с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (8 мг, 4%). LCMS-способ 1 (200 нм): RT=3,04 мин, чистота 96,1%, [M+H]=319,23. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,20 (s, 1H), 7,84 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,77-7,51 (m, 4H), 7,30 (t, J=8,6 Гц, 3H), 7,23-7,01 (m, 2H), 4,53 (s, 2H).



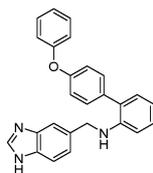
N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-(4-фторфенил)пиридин-2-амин (O14).

К раствору 3-(4-фторфенил)пиридин-2-амина (70 мг, 0,37 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (128 мг, 0,41 ммоль) в DMF (0,7 мл) добавляли карбонат натрия (118 мг, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0,1, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (7,7 мг, 4,95%). LCMS-способ 1 (200 нм): RT=5,04 мин, чистота 97,1%, [M+H]=319,23. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,09 (s, 1H), 8,00 (dd, J=5,2, 1,8 Гц, 1H), 7,58-7,41 (m, 4H), 7,34 (dd, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,25-7,14 (m, 3H), 6,70 (dd, J=7,2, 5,2 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H).



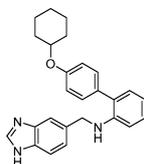
N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-(4-фторфенил)пиразин-2-амин (O15).

К раствору 3-(4-фторфенил)пиразин-2-амина (100 мг, 0,53 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (214 мг, 0,69 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (137 мг, 1,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0→9:1:0,1, с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (3 мг, 2%). LCMS-способ 1 (202 нм): RT=3,08 мин, чистота 95,4%, [M+H]=320,22. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=8,8, 5,4 Гц, 2H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 3H), 4,73 (s, 2H).



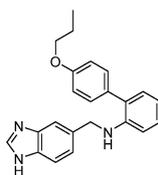
N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(4-феноксифенил)анилин (O16).

К раствору 2-(4-феноксифенил)анилина (100 мг, 0,38 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (132 мг, 0,42 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (122 мг, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→96:4. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0,1, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (25 мг, 16,7%). LCMS-способ 2 (205 нм): RT=4,99 мин, чистота 99,6%, [M+H]=392,26. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,13 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,47-7,33 (m, 4H), 7,27 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,17-7,02 (m, 7H), 6,71 (ddd, J=7,8, 6,2, 1,2 Гц, 2H), 4,48 (s, 2H).



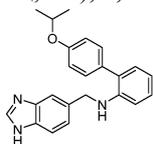
N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-[4-(циклогексилокси)фенил]анилин (O17).

К раствору 2-[4-(циклогексилокси)фенил]анилина (100 мг, 0,37 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (129 мг, 0,42 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (119 мг, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 95:5. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 95:5, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (4,9 мг, 3,3%). LCMS-способ 2 (200 нм): RT=5,17 мин, чистота 100%, [M+H]=398,26. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,12 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,37-7,21 (m, 3H), 7,11-6,96 (m, 4H), 6,68 (ddd, J=8,6, 5,5, 1,3 Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,34 (tt, J=8,4, 3,6 Гц, 1H), 2,06-1,75 (m, 4H), 1,66-1,28 (m, 6H).



N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(4-пропоксифенил)анилин (O18).

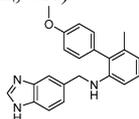
К раствору 2-(4-пропоксифенил)анилина (100 мг, 0,44 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (152 мг, 0,49 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (140 мг, 1,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→98:2. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 95:5, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (34,4 мг, 21,9%). LCMS-способ 2 (200 нм): RT=4,58 мин, чистота 100%, [M+H]=358,25. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,09 (s, 1H), 7,53 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,36-7,25 (m, 2H), 7,20 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,10-6,89 (m, 4H), 6,66 (t, J=7,3 Гц, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,90 (t, J=6,5 Гц, 2H), 1,77 (dtd, J=13,8, 7,4, 6,4 Гц, 2H), 1,02 (t, J=7,4 Гц, 3H).



N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-[4-(пропан-2-илокси)фенил]анилин (O19).

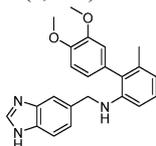
К раствору 2-[4-(пропан-2-илокси)фенил]анилина (100 мг, 0,44 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (152 мг, 0,49 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (140

мг, 1,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→99:1. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 95:5, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (24,3 мг, 15,5%). LCMS-способ 4 (200 нм): RT=2,42 мин, чистота 97,3%, [M+H]=358,26. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,10 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,37-7,26 (m, 2H), 7,21 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,10-6,91 (m, 4H), 6,66 (t, J=7,3 Гц, 2H), 4,57 (гепт., J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 1,31 (d, J=6,0 Гц, 6H).



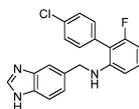
N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(4-метоксифенил)-3-метиланилин (O20).

К раствору 2-(4-метоксифенил)-3-метиланилина (100 мг, 0,47 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (162 мг, 0,52 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (149 мг, 1,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→97:3. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 9:1, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (40,7 мг, 25,3%). LCMS (LCMS-способ 4, 205 нм): RT=2,14 мин, чистота 98,9%, [M+H]=344,27. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,33 (d, J=11,8 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,57-7,36 (m, 2H), 7,18-7,05 (m, 5H), 6,93 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,54-6,38 (m, 2H), 4,44 (d, J=17,8 Гц, 1H), 4,34 (d, J=5,1 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).



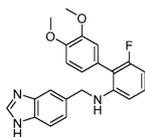
N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метиланилин (O21).

К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метиланилина (100 мг, 0,41 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (142 мг, 0,46 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (131 мг, 1,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→97:3. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 95:5, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (47,5 мг, 31%). LCMS (LCMS-способ 4, 205 нм): RT=1,99 мин, чистота 97,3%, [M+H]=374,27. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,33 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (t, J=7,8 Гц, 2H), 6,93 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,79-6,71 (m, 2H), 6,47 (dd, J=15,8, 7,8 Гц, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,34 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,79 (d, J=9,0 Гц, 6H), 1,92 (s, 3H).



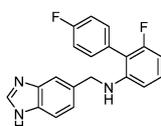
N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(4-хлорфенил)-3-фторанилин (O22).

К раствору 2-(4-хлорфенил)-3-фторанилина (100 мг, 0,45 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (156 мг, 0,50 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (143 мг, 1,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→97:3. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 95:5, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (40,6 мг, 25,6%). LCMS (LCMS-способ 4, 200 нм): RT=2,29 мин, чистота 94,2%, [M+H]=344,27. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,33 (d, J=17,3 Гц, 1H), 8,15 (d, J=4,1 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,8, 7,0 Гц, 3H), 7,50-7,36 (m, 3H), 7,20-7,10 (m, 1H), 7,05 (td, J=8,3, 6,8 Гц, 1H), 6,46-6,34 (m, 2H), 5,48 (dt, J=16,2, 6,0 Гц, 1H), 4,38 (t, J=6,0 Гц, 2H).



N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-фторанилин (O23).

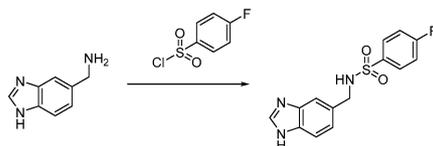
К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-3-фторанилина (100 мг, 0,40 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (140 мг, 0,45 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (129 мг, 1,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→97:3. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 9:1, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (29,3 мг, 19,2%). LCMS (LCMS-способ 4, 200 нм): RT=1,92 мин, чистота 90,1%, [M+H]=378,23. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,21-6,98 (m, 3H), 6,93-6,85 (m, 2H), 6,45-6,37 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,39 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,80 (d, J=7,1 Гц, 6H).



N-(1H-1,3-Бензодиазол-5-илметил)-3-фтор-2-(4-фторфенил)анилин (O24).

К раствору 3-фтор-2-(4-фторфенил)анилина (100 мг, 0,49 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-1,3-бензодиазол-1-карбоксилата (168 мг, 0,54 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли карбонат натрия (155 мг, 1,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Подушку из целита промывали с помощью MeOH. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH 1:0→97:3. Повторную очистку проводили посредством препаративной TLC, элюируя с помощью смеси DCM/MeOH 9:1, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (29,3 мг, 19,2%). LCMS (LCMS-способ 4, 205 нм): RT=2,12 мин, чистота 96,6%, [M+H]=336,23. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,32 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,10-6,99 (m, 1H), 6,46-6,36 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,39 (d, J=6,0 Гц, 2H).

Способ синтеза Q

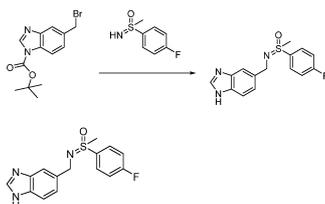


N-[(1H-1,3-Бензодиазол-5-ил)метил]-4-фторбензол-1-сульфонамид (P1).

(1H-1,3-бензодиазол-5-ил)метанамина дигидрохлорид (0,25 г, 1,15 ммоль) растворяли в пиридине (7 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 4-фторфенилсульфонилхлорид (0,21 г, 1,08 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили с помощью 10 мл 20%-го водного раствора гидроксида натрия и перемешивали при 70°C в течение еще одной ночи. Слои разделяли и пиридин выпаривали in vacuo. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением MeOH в DCM (0-3%) в качестве элюента.

Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали (55 мг, 19%). LCMS-способ 1 (200 нм): RT=5,81 мин, чистота 93,2%, [M+ACN]=347,27. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,04-7,66 (m, 2H), 7,56-7,31 (m, 4H), 7,05 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H).

Способ синтеза R



[(1H-1,3-Бензодиазол-5-ил)метил]-(4-фторфенил)(метил)оксо-λ-сульфаниден]амин (Q1).

(4-Фторфенил)(имино)метил-λ-сульфанон (250 мг, 1,5 ммоль) и гидроксид калия (234 мг, 2,18 ммоль) в DMSO (13,0 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч. По прошествии этого времени реакци-

онную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли трет-бутил-5-(бромметил)-1Н-1,3-бензодиазол-1-карбоксилат (650 мг, 2,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а по прошествии этого времени добавляли воду (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (5×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали с получением раствора неочищенного продукта в DMSO, который очищали с помощью способа препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (26 мг, 5%). LCMS-способ 1 (200 нм): RT=5,72 мин, чистота 96,3%, [M+H]=304,15. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 8,03-7,91 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,12 (dd, J=8,3, 1,6 Гц, 1H), 4,15 (d, J=14,4 Гц, 1H), 3,98 (d, J=14,5 Гц, 1H), 3,25 (s, 3H).

Аналитические методы ЯМР.

¹H ЯМР-спектры (300 МГц) записывали на BRUKER FOURIER 300. Растворителем был DMSO-D₆, если не указано иное. Химические сдвиги выражены в частях на миллион (ppm) в сторону слабого поля от сигнала тетраметилсилана. Паттерны расщепления обозначены следующим образом: s (синглет), d (дублет), dd (дублет дублетов), t (триплет), m (мультиплет) и br (широкий сигнал).

HPLC-MS.

LCMS-способ 1.

Прибор: Dionex Ultimate 3000 для UHPLC с детектором DAD/MSQ Plus Thermo Scientific.

Колонка: Gemini-NX 3 мкм C18 (4,6×50 мм), 110 Å, № колонки OOB-4453-EO, внутренний № колонки 002.

Реагенты:

муравьиная кислота ≥98%, Sigma-Aldrich;
ацетонитрил для HPLC УФ/градиентная чистота, Baker;
вода квалификации Milli-Q для LCMS.

Условия HPLC:

диапазон показателей длины волны: (190-340) нм ±4 нм;
расход: 0,5 мл/мин;
температура колонки: 25°C;
температура автоматического дозатора: 20°C;
объем впрыска: 2,0 мкл;
продолжительность анализа: 14 мин;
элюирование: градиент.

Время [мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]	Расход [мл/мин.]
0,0	95	5	0,5
2,0	95	5	0,5
9,5	20	80	0,5
10,5	20	80	0,5
12,0	95	5	0,5
14,0	95	5	0,5

Подвижная фаза А: 0,1 об./об.% водный раствор муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 0,1 об./об.% ацетонитрильный раствор муравьиной кислоты.

Раствор для промывания с помощью шприца: 20% MeOH.

Условия MS:

диапазон массовых чисел: 100-1000 мас./заряд;
ионизация: переменная;
скорость сканирования: 12000 а.е.м./с.

LCMS-способ 2.

Прибор: Dionex Ultimate 3000 для UHPLC с детектором DAD/MSQ Plus Thermo Scientific.

Колонка: Gemini-NX 3 мкм C18 (4,6×50 мм), 110 Å, № колонки OOB-4453-EO, внутренний № колонки 002.

Реагенты:

муравьиная кислота ≥98%, Sigma-Aldrich;
ацетонитрил для HPLC УФ/градиентная чистота, Baker;
вода квалификации Milli-Q для LCMS.

Условия HPLC:

диапазон показателей длины волны: (190-340) нм ±4 нм;
расход: 0,5 мл/мин;
температура колонки: 25°C;
температура автоматического дозатора: 20°C;
объем впрыска: 2,0 мкл;
продолжительность анализа: 12 мин;
элюирование: градиент.

Время [мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]	Расход [мл/мин.]
0,0	80	20	0,5
6,7	20	80	0,5
7,5	20	80	0,5
7,8	5	95	0,5
9,5	5	95	0,5
10,0	80	20	0,5
12,0	80	20	0,5

Подвижная фаза А: 0,1 об./об.% водный раствор муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 0,1 об./об.% ацетонитрильный раствор муравьиной кислоты.

Раствор для промывания с помощью шприца: 20% MeOH.

Условия MS:

диапазон массовых чисел: 100-1000 мас./заряд;

ионизация: переменная;

скорость сканирования: 12000 а.е.м./с.

LCMS-способ 3.

Прибор: Dionex Ultimate 3000 для UHPLC с детектором DAD/MSQ Plus Thermo Scientific.

Колонка: Kinetex® 2,6 мкм XB-C18 (4,6×50 мм), 110 Å, № колонки 00B-4496-E0, внутренний № колонки 019.

Реагенты:

муравьиная кислота ≥98%, Sigma-Aldrich;

ацетонитрил для HPLC УФ/градиентная чистота, Baker;

вода квалификации Milli-Q для LCMS.

Условия HPLC:

диапазон показателей длины волны: (190-340) нм ±4 нм;

расход: 1,0 мл/мин;

температура колонки: 25°C;

температура автоматического дозатора: 20°C;

объем впрыска: 2,0 мкл;

продолжительность анализа: 7 мин;

элюирование: градиент.

Время [мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]	Расход [мл/мин.]
0,0	95	5	1,0
1,0	95	5	1,0
4,75	20	80	1,0
5,25	20	80	1,0
6,0	95	5	1,0
7,0	95	5	1,0

Подвижная фаза А: 0,1 об./об.% водный раствор муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 0,1 об./об.% ацетонитрильный раствор муравьиной кислоты.

Раствор для промывания с помощью шприца: 20% MeOH.

Условия MS:

диапазон массовых чисел: 100-1000 мас./заряд;

ионизация: переменная;

скорость сканирования: 12000 а.е.м./с.

LCMS-способ 4.

Прибор: Dionex Ultimate 3000 для UHPLC с детектором DAD/MSQ Plus Thermo Scientific.

Колонка: Kinetex® 2,6 мкм XB-C18 (4,6×50 мм), 110 Å, № колонки 00B-4496-E0, внутренний № колонки 019.

Реагенты:

муравьиная кислота ≥98%, Sigma-Aldrich;

ацетонитрил для HPLC УФ/градиентная чистота, Baker;

вода квалификации Milli-Q для LCMS.

Условия HPLC:

диапазон показателей длины волны: (190-340) нм ±4 нм;

расход: 1,0 мл/мин;

температура колонки: 25°C;

температура автоматического дозатора: 20°C;

объем впрыска: 2,0 мкл;

продолжительность анализа: 6 мин;

элюирование: градиент.

Время [мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]	Расход [мл/мин.]
0,0	80	20	1,0
3,35	20	80	1,0
3,75	20	80	1,0
3,9	5	95	1,0
4,75	5	95	1,0
5,0	80	20	1,0
6,0	80	20	1,0

Подвижная фаза А: 0,1 об./об.% водный раствор муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 0,1 об./об.% ацетонитрильный раствор муравьиной кислоты.

Раствор для промывания с помощью шприца: 20% MeOH.

Условия MS:

диапазон массовых чисел: 100-1000 мас./заряд;

ионизация: переменная;

скорость сканирования: 12000 а.е.м./с.

LCMS-способ 5.

Прибор: Dionex Ultimate 3000 для UHPLC с детектором DAD/MSQ Plus Thermo Scientific.

Колонка: Kinetex® 2,6 мкм XB-C18 (4,6×50 мм), 110 Å, № колонки OOB-4496-E0, внутренний № колонки 019.

Реагенты:

муравьиная кислота ≥98%, Sigma-Aldrich;

ацетонитрил для HPLC УФ/градиентная чистота, Baker;

вода квалификации Milli-Q для LCMS.

Условия HPLC:

диапазон показателей длины волны: (190-340) нм ±4 нм;

расход: 1,0 мл/мин;

температура колонки: 25°C;

температура автоматического дозатора: 20°C;

объем впрыска: 2,0 мкл;

продолжительность анализа: 7 мин;

элюирование: градиент.

Время [мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]	Расход [мл/мин.]
0,0	80	20	1,0
2,0	20	80	1,0
2,35	20	80	1,0
2,45	5	95	1,0
4,25	5	95	1,0
5,0	80	20	1,0
7,0	80	20	1,0

Подвижная фаза А: 0,1 об./об.% водный раствор муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 0,1 об./об.% ацетонитрильный раствор муравьиной кислоты.

Раствор для промывания с помощью шприца: 20% MeOH.

Условия MS:

диапазон массовых чисел: 100-1000 мас./заряд;

ионизация: переменная;

скорость сканирования: 12000 а.е.м./с.

HPLC-способ 6.

Прибор: HPLC-MERCK CHROMASTER с градиентным насосом и детектором DAD.

Колонка: XBridge C18 3,5 мкм (4,6×150 мм), № колонки 186003034, внутренний № колонки 009.

Реагенты:

метанол для HPLC со степенью чистоты для Ultra Gradient HPLC, Baker борная кислота ≥99,5%, Sigma-Aldrich;

гидроксид натрия аналитической степени чистоты, Eurochem BGD очищенная вода для HPLC.

Условия HPLC:

длина волны: 210,0 нм ±4,0 нм;

расход: 0,5 мл/мин;

температура колонки: 25°C;

температура автоматического дозатора: 20°C;

объем впрыска: 5 мкл;

продолжительность анализа: 30 мин.

элюирование: градиент.

Время [мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]	Расход [мл/мин.]
0,0	50	50	0,5
22,0	5	95	0,5
25,0	5	95	0,5
27,0	50	50	0,5
30,0	50	50	0,5

Подвижная фаза А.

Боратный буфер $c=5$ мМ, рН 9,6.

Получение: 0,618 г борной кислоты, помещенной в мерную колбу объемом 2 л, растворяли в 1,5 л очищенной воды. Показатель рН регулировали до 9,6 с применением 1 М раствора NaOH (6 мл). Наконец, раствор разбавляли до отметки с применением очищенной воды.

Подвижная фаза В.

1 л MeOH с аналогичным количеством 1 М NaOH, как в фазе А (3 мл).

Раствор для промывания с помощью шприца: ацетонитрил.

LCMS-способ 7.

Прибор: Dionex Ultimate 3000 для UHPLC с детектором DAD/MSQ Plus Thermo Scientific.

Колонка: Gemini-NX 3 мкм C18 (4,6×50 мм), 110 Å, № колонки OOB-4453-EO, внутренний № колонки 002.

Реагенты:

муравьиная кислота $\geq 98\%$, Sigma-Aldrich;

ацетонитрил для HPLC УФ/градиентная чистота, Baker;

вода квалификации Milli-Q для LCMS.

Условия HPLC:

диапазон показателей длины волны: (190-340) нм ± 4 нм;

расход: 0,5 мл/мин;

температура колонки: 25°C;

температура автоматического дозатора: 20°C;

объем впрыска: 2,0 мкл;

продолжительность анализа: 12 мин;

элюирование: градиент.

Время [мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]	Расход [мл/мин.]
0,0	60	40	0,5
6,7	20	80	0,5
7,5	20	80	0,5
7,8	5	95	0,5
9,5	5	95	0,5
10,0	60	40	0,5
12,0	60	40	0,5

Подвижная фаза А: 0,1 об./об.% водный раствор муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 0,1 об./об.% ацетонитрильный раствор муравьиной кислоты.

Раствор для промывания с помощью шприца: 20% MeOH.

Условия MS:

диапазон массовых чисел: 100-1000 мас./заряд;

ионизация: переменная;

скорость сканирования: 12000 а.е.м./с.

LCMS-способ 8.

Прибор: Dionex Ultimate 3000 для UHPLC с детектором DAD/MSQ Plus Thermo Scientific.

Колонка: Gemini-NX 3 мкм C18 (4,6×50 мм), 110 Å, № колонки OOB-4453-EO, внутренний № колонки 002.

Реагенты:

муравьиная кислота $\geq 98\%$, Sigma-Aldrich;

ацетонитрил для HPLC УФ/градиентная чистота, Baker;

вода квалификации Milli-Q для LCMS.

Условия HPLC:

диапазон показателей длины волны: (190-340) нм ± 4 нм;

расход: 0,5 мл/мин;

температура колонки: 25°C;

температура автоматического дозатора: 20°C;

объем впрыска: 2,0 мкл;

продолжительность анализа: 28 мин;

элюирование: градиент.

Время [мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]	Расход [мл/мин.]
0,0	95	5	0,5
4,0	95	5	0,5
19,0	20	80	0,5
21,0	20	80	0,5
24,0	95	5	0,5
28,0	95	5	0,5

Подвижная фаза А: 0,1 об./об.% водный раствор муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 0,1 об./об.% ацетонитрильный раствор муравьиной кислоты.

Раствор для промывания с помощью шприца: 20% MeOH.

Условия MS:

диапазон массовых чисел: 100-1000 мас./заряд;

ионизация: переменная;

скорость сканирования: 12000 а.е.м./с.

LCMS-способ 9.

Прибор: Dionex Ultimate 3000 для UHPLC с детектором DAD/MSQ Plus Thermo Scientific.

Колонка: Kinetex XB-C18 2,6 мкм (4,6×50 мм), 100 Å, № колонки 00B-4496-E0, внутренний № колонки 019.

Реагенты:

муравьиная кислота ≥98%, Sigma-Aldrich;

ацетонитрил для HPLC УФ/градиентная чистота, Baker;

вода квалификации Milli-Q для LCMS.

Условия HPLC:

диапазон показателей длины волны: (190-340) нм ±4 нм;

расход: 1,0 мл/мин;

температура колонки: 25°C;

температура автоматического дозатора: 20°C;

объем впрыска: 2,0 мкл;

продолжительность анализа: 7 мин;

элюирование: градиент.

Время [мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]	Расход [мл/мин.]
0,0	100	0	1,0
1,0	95	5	1,0
4,0	80	20	1,0
4,75	20	80	1,0
5,25	20	80	1,0
6,0	95	5	1,0
7,0	100	0	1,0

Подвижная фаза А: 0,1 об./об.% водный раствор муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 0,1 об./об.% ацетонитрильный раствор муравьиной кислоты.

Раствор для промывания с помощью шприца: 20% MeOH.

Условия MS:

диапазон массовых чисел: 100-1000 мас./заряд;

ионизация: переменная;

скорость сканирования: 12000 а.е.м./с.

LCMS-способ 10.

Прибор: Dionex Ultimate 3000 для UHPLC с детектором DAD/MSQ Plus Thermo Scientific.

Колонка: Gemini-NX 3 мкм C18 (4,6×50 мм), 110 Å, № колонки OOB-4453-E0, внутренний № колонки 002.

Реагенты:

муравьиная кислота ≥98%, Sigma-Aldrich;

ацетонитрил для HPLC УФ/градиентная чистота, Baker;

вода квалификации Milli-Q для LCMS.

Условия HPLC:

диапазон показателей длины волны: (190-340) нм ±4 нм;

расход: 0,5 мл/мин;

температура колонки: 25°C;

температура автоматического дозатора: 20°C;

объем впрыска: 2,0 мкл;

продолжительность анализа: 12 мин;

элюирование: градиент.

Время [мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]	Расход [мл/мин.]
0,0	70	30	0,5
6,7	20	80	0,5
7,5	20	80	0,5
7,8	5	95	0,5
9,5	5	95	0,5
10,0	70	30	0,5
12,0	70	30	0,5

Подвижная фаза А: 0,1 об./об.% водный раствор муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 0,1 об./об.% ацетонитрильный раствор муравьиной кислоты.

Раствор для промывания с помощью шприца: 20% MeOH.

Условия MS:

диапазон массовых чисел: 100-1000 мас./заряд;

ионизация: переменная;

скорость сканирования: 12000 а.е.м./с.

LCMS-способ 11.

Прибор: Dionex Ultimate 3000 для UHPLC с детектором DAD/MSQ Plus Thermo Scientific.

Колонка: Kinetex® 2,6 мкм XB-C18 (4,6×50 мм), 110 Å, № колонки 00B-4496-E0, внутренний № колонки 019.

Реагенты:

муравьиная кислота ≥98%, Sigma-Aldrich;

ацетонитрил для HPLC УФ/градиентная чистота, Baker;

вода квалификации Milli-Q для LCMS.

Условия HPLC:

диапазон показателей длины волны: (190-340) нм ±4 нм;

расход: 1,0 мл/мин;

температура колонки: 25°C;

температура автоматического дозатора: 20°C;

объем впрыска: 2,0 мкл;

продолжительность анализа: 6 мин;

элюирование: градиент.

Время [мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]	Расход [мл/мин.]
0,0	30	70	1,0
3,35	20	80	1,0
3,75	20	80	1,0
3,9	5	95	1,0
4,75	5	95	1,0
5,0	30	70	1,0
6,0	30	70	1,0

Подвижная фаза А: 0,1 об./об.% водный раствор муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 0,1 об./об.% ацетонитрильный раствор муравьиной кислоты.

Раствор для промывания с помощью шприца: 20% MeOH.

Условия MS:

диапазон массовых чисел: 100-1000 мас./заряд;

ионизация: переменная;

скорость сканирования: 12000 а.е.м./с.

LCMS-способ 12.

Прибор: Dionex Ultimate 3000 для UHPLC с детектором DAD/MSQ Plus Thermo Scientific.

Колонка: Gemini-NX 3 мкм C18 (4,6×50 мм), 110 Å, № колонки OOB-4453-E0, внутренний № колонки 002.

Реагенты:

муравьиная кислота ≥98%, Sigma-Aldrich;

ацетонитрил для HPLC УФ/градиентная чистота, Baker;

вода квалификации Milli-Q для LCMS.

Условия HPLC:

диапазон показателей длины волны: (190-340) нм ±4 нм;

расход: 0,5 мл/мин;

температура колонки: 25°C;

температура автоматического дозатора: 20°C;

объем впрыска: 2,0 мкл;

продолжительность анализа: 14 мин;

элюирование: градиент.

Время [мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]	Расход [мл/мин.]
0,0	100	0	0,5
2,0	95	5	0,5
8,0	80	20	0,5
9,5	20	80	0,5
10,5	20	80	0,5
12,0	95	5	0,5
14,0	100	0	0,5

Подвижная фаза А: 0,1 об./об.% водный раствор муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 0,1 об./об.% ацетонитрильный раствор муравьиной кислоты.

Раствор для промывания с помощью шприца: 20% MeOH.

Условия MS:

диапазон массовых чисел: 100-1000 мас./заряд;

ионизация: переменная;

скорость сканирования: 12000 а.е.м./с.

UPLC-MS.

Прибор: одинарный квадрупольный масс-спектрометр Shimadzu LCMS-2020 для жидкостной хроматографии.

Колонка: Acquity UPLC 1,8 мкм C18 (2,1×50 мм), 100 Å, № колонки 186003532, внутренний № колонки Pur CC-MS001.

Реагенты:

муравьиная кислота $\geq 98\%$, Sigma-Aldrich;
ацетонитрил для HPLC УФ/градиентная чистота, Baker;
очищенная вода для HPLC.

Условия UPLC:

длина волны: 254 и 280 нм;
расход: 0,5 мл/мин;
температура колонки: 25°C;
температура автоматического дозатора: 20°C;
объем впрыска: 3 мкл;
продолжительность анализа: 6,0 мин;
элюирование: градиент.

Время [мин.]	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]	Расход [мл/мин.]
0,01	95	5	0,5
4,00	5	95	0,5
5,00	5	95	0,5
5,20	95	5	0,5
6,00	95	5	0,5

Подвижная фаза А: 0,1 об./об.% водный раствор муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 0,1 об./об.% ацетонитрильный раствор муравьиной кислоты.

Раствор для промывания с помощью шприца:

100% ацетонитрил.

Условия MS:

диапазон массовых чисел: 50-1000 мас./заряд;
ионизация: переменная;
скорость сканирования: 7500 а.е.м./с.

Скрининг активности.

Глутаминилциклаза, определение с помощью анализа значений IC_{50} и расчет значений K_i .

Получали 10 мМ исходные растворы соединений в DMSO. Для определения IC_{50} исходные растворы соединений подвергали серийному разбавлению (1:3) в DMSO.

Все измерения проводили с помощью многорежимного ридера EnSpire Perkin Elmer с применением глутаминил-7-амино-4-метилкумарина (H-Gln-AMC) в качестве субстрата и рекомбинантную пироглутамиламинопептидазу (pGAP) в качестве вспомогательного фермента. Реакции проводили при температуре окружающей среды в черных 96-луночных полуплощадных микропланшетах. Каждый образец состоял из 1 мкл раствора тестируемого соединения или растворителя (DMSO) и 49 мкл QC, соответствующим образом разбавленной в буфере для анализа (50 мМ Tris/HCl, pH 8,0, или 50 мМ MES-буфер, pH=6,0). Через 10 мин. преинкубации при температуре окружающей среды начинали ферментативную реакцию путем добавления 50 мкл смеси Gln-AMC-субстрата/pGAP в буфере для анализа. Конечные концентрации субстрата составляли 50 и 200 мкМ в случае измерения при pH 8,0 или 6,0 соответственно. Высвобождение флуорогенного AMC записывали при значениях длины волны возбуждения/испускания 380/460 нм. Первоначальную скорость ферментативной реакции рассчитывали с помощью линейной регрессии первых 10 точек данных с применением программного обеспечения Enspire Manager. Конечную оценку и расчет значений IC_{50} проводили с применением программного обеспечения GraphPad Prism. Значения IC_{50} рассчитывали из нормализованных данных (активность QC без ингибитора=100%) с помощью криволинейной регрессии в соответствии с 4-параметрическим логистическим уравнением.

K_i -значения рассчитывали в соответствии со следующей формулой:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [S]/K_m),$$

где [S] отражает концентрацию субстрата в анализе (200 мкМ при pH 6,0, 50 мкМ при pH 8,0), а K_m представляет собой соответствующую константу Михаэлиса-Ментена (390 мкМ при pH 6,0, 62 мкМ при pH 8,0).

Масс-спектрометрия MALDI-TOF.

Масс-спектрометрию с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией проводили с применением системы Hewlett-Packard G2025 LD-TOF с линейным времяпролетным анализатором. Прибор был оснащен азотным лазером 337 нм, источником потенциального ускорения (5 кВ) и прелетной трубкой 1,0 м. Операцию детектора осуществляли в режиме положительных ионов, и сигналы записывали и фильтровали с применением осциллоскопа с цифровым запоминающим устройством LeCroy 9350M, присоединенного к персональному компьютеру. Образцы (5 мкл) смешивали с равными объемами раствора матрицы. Для матрицы использовали раствор DMAP/ДАНС, полученный растворением 30 мг 2',6'-дигидроксиацетофенона (Aldrich) и 44 мг гидроцитрата диамония (Fluka) в 1 мл ацетонитрила/0,1% TFA в воде (1/1, об./об.). Небольшой объем (1 мкл) смеси из матрицы и анализируемого вещества переносили на наконечник зонда и немедленно выпаривали в вакуумной камере (устройство для пробоподготовки образцов Hewlett-Packard G2024A) для обеспечения быстрой и однородной кристаллизации образца.

Для долговременного тестирования Glu¹-циклизации полученные из Aβ пептиды инкубировали в 100 мкл 0,1 М натрий-ацетатного буфера, pH 5,2, или 0,1 М Bis-Трис-буфера, pH 6,5, при 30°C. Пептиды применяли при концентрациях 0,5 мМ [Aβ(3-11)a] или 0,15 мМ [Aβ(3-21)a], а 0,2 Ед. QC добавляли все 24 ч. В случае Aβ(3-21)a анализы включали 1% DMSO. В различные моменты времени образцы удаляли из трубки для анализа, пептиды экстаргировали с применением ZipTips (Millipore) в соответствии с рекомендациями производителя, смешивали с раствором матрицы (1:1 об./об.) и последовательно записывали масс-спектры. Отрицательные контроли либо не содержали QC, либо содержали термоинактивированный фермент. Для исследований ингибитора композиция образца являлась такой же, как описано выше, кроме добавления ингибирующего соединения (5 мМ или 2 мМ тестируемого соединения по настоящему изобретению).

Соединения и комбинации по настоящему изобретению могут обладать преимуществом в том, что они являются, например, более эффективными, более селективными, характеризуются меньшим количеством побочных эффектов, имеют лучший состав и свойства стабильности, имеют лучшие фармакокинетические свойства, являются более биодоступными, способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и являются более эффективными в головном мозге млекопитающих, являются более совместимыми или эффективными в комбинации с другими лекарственными средствами или легче синтезируются, чем другие соединения из уровня техники.

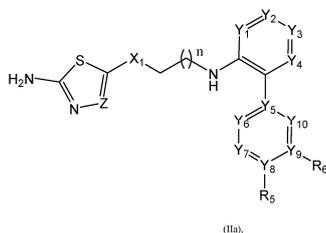
По всему описанию и нижеследующей формуле изобретения, если в контексте не требуется иное, слово "содержать" и варианты, такие как "содержит" и "содержащий", как следует понимать, будут предполагать включение указанных целого числа, стадии, группы целых чисел или групп стадий, но не исключение любого другого целого числа, стадии, группы целых чисел или групп стадий.

Все патенты и заявки на патент, упомянутые в описании настоящего изобретения, включены в данный документ во всей их полноте посредством ссылки.

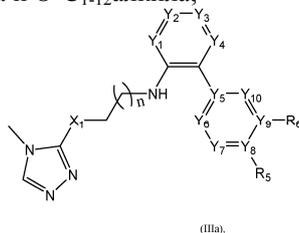
Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных и более предпочтительных групп и варианты осуществления групп, упомянутых выше.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

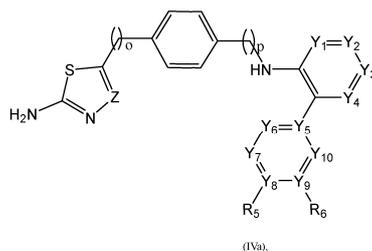
1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений формул (IIa), (IIIa), (IVa), (Va) и (XVa)



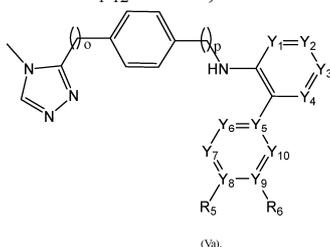
где Z выбран из CH и N;
 X₁ выбран из метила, N, O, S;
 n равняется 1 или 2;
 Y₁-Y₄ и Y₆, Y₇ и Y₁₀ независимо выбраны из CH и N;
 Y₅ представляет собой C;
 Y₈ и Y₉ независимо выбраны из C и N;
 R₅ выбран из галогена, C₁₋₁₂алкила и O-C₁₋₁₂алкила и
 R₆ выбран из водорода, C₁₋₁₂алкила и O-C₁₋₁₂алкила;



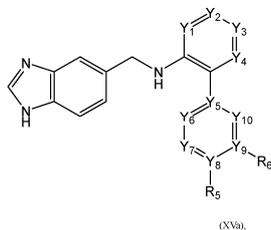
где X₁ выбран из метила, N, O, S;
 n равняется 1 или 2;
 Y₁-Y₄ и Y₆, Y₇ и Y₁₀ независимо выбраны из CH и N;
 Y₅ представляет собой C;
 Y₈ и Y₉ независимо выбраны из C и N;
 R₅ выбран из галогена, C₁₋₁₂алкила и O-C₁₋₁₂алкила и
 R₆ выбран из водорода, C₁₋₁₂алкила и O-C₁₋₁₂алкила;



где Z выбран из CH и N;
 o равняется 0 или 1;
 p равняется 0 или 1;
 Y₁-Y₄ и Y₆, Y₇ и Y₁₀ независимо выбраны из CH и N;
 Y₅ представляет собой C;
 Y₈ и Y₉ независимо выбраны из C и N;
 R₅ выбран из галогена, C₁₋₁₂алкила, O-C₁₋₁₂алкила и O-фенила и
 R₆ выбран из водорода, C₁₋₁₂алкила и O-C₁₋₁₂алкила;



где o равняется 0 или 1;
 p равняется 0 или 1;
 Y₁-Y₄ и Y₆, Y₇ и Y₁₀ независимо выбраны из CH и N;
 Y₅ представляет собой C;
 Y₈ и Y₉ независимо выбраны из C и N;
 R₅ выбран из галогена, C₁₋₁₂алкила, O-C₁₋₁₂алкила и O-фенила и
 R₆ выбран из водорода, C₁₋₁₂алкила и O-C₁₋₁₂алкила; и



где Y₁-Y₄ и Y₆, Y₇ и Y₁₀ независимо выбраны из CH и N;
 Y₅ представляет собой C;
 Y₈ и Y₉ независимо выбраны из C и N;
 Y₄ необязательно замещен C₁₋₁₂алкилом или галогеном;
 R₅ выбран из галогена, C₁₋₁₂алкила, O-C₁₋₁₂алкила, O-фенила и O-C₃₋₁₀циклоалкила и
 R₆ выбран из водорода, C₁₋₁₂алкила и O-C₁₋₁₂алкила.

2. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение, выбранное из
- 5-[3-({4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил}амино)пропил]-1,3,4-тиадиазол-2-амина;
 - 5-{{2-({4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил}амино)этил}сульфанил}-1,3,4-тиадиазол-2-амина;
 - 5-{{2-({3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил}амино)этил}сульфанил}-1,3,4-тиадиазол-2-амина;
 - 4'-фтор-N-[3-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]-[1,1'-бифенил]-2-амина;
 - 3',4'-диметокси-N-[3-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пропил]-[1,1'-бифенил]-2-амина;
 - 5-[4-({4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-амина;
 - 5-(4-{{2-(3,4-диметоксифенил)фенил}амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина;
 - 5-(4-{{2-(4-метоксифенил)фенил}амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина;
 - N-[4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-метоксифенил)пиридин-2-амина;
 - N-[4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-метоксифенил)пиридин-4-амина;
 - N-[4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-4-амина;
 - N-[4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-фторфенил)пиридин-2-амина;
 - N-[4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]-3-(4-фторфенил)пиразин-2-амина;
 - 5-(4-{{2-(4-феноксифенил)фенил}амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина;
 - 5-(4-{{2-(4-пропоксифенил)фенил}амино}фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина;
 - 5-[4-({2-[4-(пропан-2-илокси)фенил]фенил}амино)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-амина;

4'-фтор-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-2-амина;
 3',4'-диметокси-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-2-амина;
 N-[2-(4-метоксифенил)фенил]-4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)анилина;
 2-(4-метоксифенил)-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]пиридин-3-амина;
 2-(4-фторфенил)-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]пиридин-3-амина;
 4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-[2-(4-феноксифенил)фенил]анилина;
 3-(3,4-диметоксифенил)-N-[4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]пиридин-4-амина;
 N-[(1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амина;
 N-[(1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]-3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-амина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(4-метоксифенил)анилина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-амина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(4-метоксифенил)пиридин-2-амина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(4-метоксифенил)пиридин-4-амина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-4-(4-метоксифенил)пиридин-3-амина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-5-(4-метоксифенил)пиримидин-4-амина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-амина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-4-амина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(3,4-диметоксифенил)пиридин-2-амина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(3,4-диметоксифенил)пиразин-2-амина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-амина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(4-фторфенил)пиридин-2-амина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-(4-фторфенил)пиразин-2-амина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(4-феноксифенил)анилина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-[4-(циклогексилокси)фенил]анилина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(4-пропоксифенил)анилина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-[4-(пропан-2-илокси)фенил]анилина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(4-метоксифенил)-3-метиланилина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метиланилина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(4-хлорфенил)-3-фторанилина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-фторанилина;
 N-(1Н-1,3-бензодиазол-5-илметил)-3-фтор-2-(4-фторфенил)анилина;

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, включая все таутомеры и стереоизомеры.

3. Применение соединения по п.1 или 2 в качестве лекарственного препарата.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 или 2 в комбинации с одним или более терапевтически приемлемыми разбавителями или носителями.

5. Применение соединения по п.1 или 2 в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из умеренного когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, семейной британской деменции и семейной датской деменции.

6. Применение фармацевтической композиции по п.4 в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из умеренного когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, семейной британской деменции и семейной датской деменции.

7. Способ лечения или предупреждения заболевания, выбранного из группы, состоящей из умеренного когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, семейной британской деменции и семейной датской деменции, который включает введение субъекту эффективного количества соединения по п.1 или 2 или фармацевтической композиции по п.4.

