

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292789** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.06

(51) Int. Cl. **C07D 417/06** (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.29

**(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛОНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
ПРОТЕИНКИНАЗ, В ЧАСТНОСТИ DYRK1A, CLK1 И/ИЛИ CLK4**

(31) 20305421.8; 21305361.4

(32) 2020.04.30; 2021.03.24

(33) EP

(86) PCT/EP2021/061349

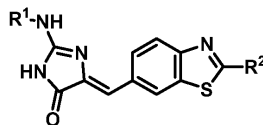
(87) WO 2021/219828 2021.11.04

(71) Заявитель:
ПЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛС (FR)

(72) Изобретатель:
**До Эмманюэль, Жорж Паскаль, Меже
Лоран, Мьеж Фредерик (FR)**

(74) Представитель:
**Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I)



где R¹ представляет собой (C₁-C₆)алкильную группу, спиро(C₅-C₁₁)бициклическое кольцо, конденсированную фенильную группу, замещенную фенильную группу, R'-L-группу, где L представляет собой либо одинарную связь, либо (C₁-C₃)алкандиильную группу, и R' представляет собой (C₃-C₈)циклоалкильную группу, мостиковую (C₆-C₁₀)циклоалкильную группу, (C₃-C₈)гетероциклоалкильную группу, или (C₃-C₈)гетероарильную группу, или R'-L-группу, где L представляет собой (C₁-C₃)алкандиильную группу и R' представляет собой необязательно замещенную фенильную группу, и где R² представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу или любую из ее фармацевтически приемлемых солей. Настоящее изобретение также относится к композиции, содержащей соединение формулы (I) и способу получения указанного соединения, а также его промежуточным продуктам синтеза. Изобретение также относится к указанному соединению для применения в качестве лекарственного средства, в частности, в лечении и/или предотвращении когнитивных нарушений, связанных с синдромом Дауна; болезнью Альцгеймера; деменцией; таупатиями; болезнью Паркинсона; расстройством, связанным с дефицитом CDKL5; синдромом Фелана-Макдермид; аутизмом; сахарным диабетом 1 и 2 типов; аномальным метаболизмом фолиевой кислоты и метионина; остеоартритом; мышечной дистрофией Дюшенна; несколькими видами рака; нейровоспалением, анемией и вирусными инфекциями и инфекциями одноклеточными, и для регулирования температуры тела.

A1

202292789

202292789

A1

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛОНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗ, В ЧАСТНОСТИ DYRK1A, CLK1 И/ИЛИ CLK4

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение относится к лейцеттинидам, классу новых соединений, пригодных в качестве лекарственного средства. Указанные новые соединения, в частности, пригодны в качестве ингибиторов киназы и, более конкретно, в качестве ингибиторов DYRK1A (киназа 1A, регулируемая тирозин-фосфорилированием, с двойной специфичностью) и/или CLK1 (CLK - cdc2-подобная киназа) и/или CLK4. Они
10 эффективны для лечения и/или предотвращения когнитивных нарушений, связанных с синдромом Дауна; болезнью Альцгеймера и связанными с ней заболеваниями; деменцией; таупатиями; болезнью Паркинсона; другими нейродегенеративными заболеваниями; расстройством дефицита CDKL5; сахарным диабетом типа 1 и 2 типа; аномальным метаболизмом фолиевой кислоты и метионина; остеоартритом; мышечной дистрофией
15 Дюшенна; несколькими видами рака и лейкемией, вирусными инфекциями и для регулирования температуры тела.

Некоторые из указанных соединений дополнительно являются ингибиторами других киназ, а именно других DYRK (DYRK1B, 2, 3, 4) и тесно связанных с cdc2-подобных киназ (CLK) (CLK 2, 3, 4). Указанные соединения могут быть также
20 эффективными для лечения и/или предотвращения синдрома Фелана-Макдермида; аутизма; вирусных инфекций, рака, нейровоспаления, анемии и инфекций, вызванных одноклеточными паразитами.

Он также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные новые соединения, и к способам химического синтеза для их получения.

25

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Семейства киназ DYRK и CLK принадлежат к группе киназ CMGC, которая также включает митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), циклин-зависимые киназы (CDK) и гликогенсинтазную киназу-3 (GSK-3). Они фосфорилируют многие субстраты,
30 участвующие в сигнальных путях. DYRK и CLK играют ключевую роль в сплайсинге мРНК (матричная РНК), транскрипции хроматина, восстановлении повреждений ДНК, выживаемости клеток, клеточном цикле, дифференцировке, регуляции гомоцистеина/метионина/фолиевой кислоты, эндоцитозе, развитии и функциях нейронов, синаптической пластичности.

35 DYRK1A и синдром Дауна (DS)

Ген, кодирующий DYRK1A, расположен на 21 хромосоме, в частности, в «критической области синдрома Дауна» (DSCR), триплоидия которой отвечает за большинство дефицитов, связанных с DS. Имеются значительные генетические и фармакологические данные, свидетельствующие о том, что простая 1,5-кратная
5 сверхэкспрессия DYRK1A ответственна за большинство когнитивных нарушений, особенно за нарушения памяти и обучения, наблюдаемые у пациентов с DS (Rueda N и др., 2020. Translational validity and implications of pharmacotherapies in preclinical models of Down syndrome. Prog Brain Res 251, 245). Фармакологическая или генетическая нормализация уровней DYRK1A восстанавливает когнитивные функции (Nguyen TL и др.,
10 2017. Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A (DYRK1A) inhibitors: a survey of recent patent literature. Expert Opin. Ther. Pat. 27, 1183-1199; Nguyen TL и др., 2018. Correction of cognitive deficits in mouse models of Down syndrome by pharmacological inhibitor of DYRK1A. Dis. Model Mech. 11, dmm035634).

DYRK1A и болезнь Альцгеймера (AD), таупатии

15 Существует все больше доказательств роли DYRK1A в возникновении AD. DYRK1A фосфорилирует ключевые вещества, участвующие в AD и деменции: тау-белок, септин 4, белок-предшественник амилоида (APP), пресенилин 1, неприлизин, Munc18-1, α -синуклеин, RCAN1, β -тубулин. Имеются доказательства аномальной экспрессии и посттрансляционных модификаций DYRK1A при AD. Модулируя альтернативный
20 сплайсинг экзона 10, DYRK1A способствует получению изоформы сплайсинга 3R-Tau (характерной для DS/AD/таупатии) по сравнению с нормальной изоформой 4R-Tau. Ингибирование DYRK1A способствует аутофагии, которая может уравновесить дефицит аутофагии, наблюдаемый при AD.

DYRK1A и болезнь Паркинсона (PD) и болезнь Пика

25 Исследования GWAS показали, что DYRK1A является фактором риска развития PD (Nalls MA и др., 2019. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. Lancet Neurol 18, 1091). DYRK1A фосфорилирует ключевые факторы для PD, такие как паркин, септин 4, α -синуклеин. Повышение уровня экспрессии микро-РНК, специфичной для экспрессии
30 DYRK1A мишени для PD (Chiu CC и др., 2019. Upregulated expression of microRNA-204-5p leads to the death of dopaminergic cells by targeting DYRK1A-mediated apoptotic signaling cascade. Front Cell Neurosci 13, 399). Существуют дополнительные доказательства того, что экспрессия DYRK1A повышается при PD. DYRK1A сверхэкспрессируется при болезни Пика.

DYRK1A и другие заболевания (вирусные инфекции, сахарный диабет 1 и 2 типа, раковые заболевания)

DYRK1A и DYRK1B используются во плацентарной репликации HCMV (цитомегаловирус человека). Ингибирование DYRK предотвращает репликацию различных вирусов, включая вирус герпеса, цитомегаловирус и ВИЧ-1 (вирус иммунодефицита человека 1). Ингибиторы DYRK1A стимулируют пролиферацию β -клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин, что является многообещающим подходом к лечению сахарного диабета 1 и 2 типа (Ackeifi C и др., 2020. Pharmacologic and genetic approaches define human pancreatic β cell mitogenic targets of DYRK1A inhibitors. JCI Insight 5, e132594; Kumar K и др., 2021. DYRK1A inhibitors as potential therapeutics for β -Cell regeneration for diabetes. J. Med. 2021 Mar 8. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c02050. Epub ahead of print. PMID: 33682417). Существует множество источников, демонстрирующих связь DYRK1A с раком. Наиболее яркими примерами являются мегакариобластный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, рак поджелудочной железы и опухоль головного мозга (глиобластома).

Соответственно, нарушения в количестве DYRK1A связаны с когнитивными расстройствами, наблюдаемыми при синдроме Дауна и болезни Альцгеймера. DYRK1A является фактором риска развития болезни Паркинсона. Ингибирование DYRK1A дополнительно вызывает пролиферацию β -клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин. Таким образом, ингибиторам DYRK1A можно найти применение в предотвращении и/или лечении DS, AD и других таупатий, деменции, PD, болезни Ниманна-Пика типа C, расстройства, связанного с дефицитом CDKL5, сахарного диабета 1 и 2 типа, вирусных инфекций, нескольких видов рака (лейкоза, рака поджелудочной железы, глиобластомы), остеоартрита, инфекций, вызванных одноклеточными паразитами, и для регулирования температуры тела.

Другие DYRK и болезни человека

DYRK1B участвует в репликации различных вирусов, включая вирус гепатита C, вирус Чикунгунья, вирус денге и коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS), цитомегаловирус и вирус папилломы человека. Как и DYRK1A, ингибирование DYRK1B приводит к пролиферации β -клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин. DYRK1B участвует в нейровоспалении. Нацеливание на DYRK1B обеспечивает новое обоснование для лечения различных видов рака, таких как липосаркома или рак молочной железы.

DYRK2 в сочетании с GSK-3 β регулирует морфогенез нейронов. DYRK2 участвует в развитии рака различными путями.

DYRK3 способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы. DYRK3 соединяет конденсацию/растворение стрессовых гранул с сигнализацией mTORC1 (мишень рапамицина у млекопитающих 1). DYRK3 регулирует фазовый переход безмембранных органелл при митозе. DYRK3 и DYRK4 участвуют в регуляции цитоскелетной организации и процесса роста в нейронах.

DYRK1A уменьшает рост аксонов, DYRK3 и DYRK4 увеличивают дендритное ветвление, а DYRK2 уменьшает рост и ветвление как аксонов, так и дендритов.

CLK и болезни человека

Важно, что CLK является запутанной аббревиатурой, поскольку она имеет следующие значения: (а) монооксигеназа CLK-1 (гомолог человека COQ7); (b) коллектин-K1 (CL-K1 или CL-11), многофункциональный Ca(2+)-зависимый лектин; (с) ген MAPK патогена *Curvularia lunata* у кукурузы, Clk1; (d) митохондриальный мембраносвязанный фермент Clock-1 (CLK-1); (е) киназа 1 *Colletotrichum lindemuthianum* (clk1).

CLK играют важную роль в альтернативном сплайсинге. CLK выступают в качестве "сенсора" температуры тела, который глобально контролирует альтернативные сплайсинг и экспрессию генов. Активность CLK действительно очень чувствительна к физиологическим изменениям температуры, что обусловлено структурными перестройками в сегменте активации киназы (Haltenhof T и др., 2020. Сенсор температуры тела на основе консервативной киназы глобально контролирует альтернативный сплайсинг и экспрессию генов. *Mol Cell* 78, 57).

CLK1 и болезнь человека

CLK1 запускает периодический альтернативный сплайсинг во время цикла деления клеток. CLK1 регулирует сплайсинг мРНК вируса гриппа А, а его ингибирование предотвращает репликацию вируса. CLK1 и CLK2 также регулируют экспрессию гена ВИЧ-1. CLK1 является индуктором аутофагии. Ингибирование CLK1 может предотвратить химиорезистентность при глиоме, а ингибирование CLK1 TG693 позволяет пропустить мутированный экзон 31 гена дистрофина при мышечной дистрофии Дюшенна.

Другие CLK и болезни человека

Ингибирование CLK2 было предложено в качестве способа улучшения нейронных функций и борьбы с умственной отсталостью и аутизмом при синдроме Фелана-Макдермида (PMDS). Двойное ингибирование CLK2 и DYRK1A лорецивинтом является потенциальным болезнью-модифицирующим подходом при остеоартрите коленного

сустава. Ингибирование CLK2 негативно влияет на опухоли молочной железы, вызванные MYC, тройной негативный рак молочной железы и глиобластома. Ингибирование CLK2 улучшает аутистические характеристики при синдроме Фелана-Макдермида (PMDS). Альтернативный сплайсинг тау-экзона 10 регулируется CLK2 и другими CLK, что приводит к изменениям соотношения изоформ 3R/4R и нейродегенерации при спорадической AD. Ингибирование CLK2, CLK3, CLK4 блокирует продукцию ВИЧ-1. Регулируя альтернативные сплайсинговые CLK, модулируют баланс между проапоптотическими и антиапоптотическими регуляторами, и ингибирование CLK может, таким образом, найти применение в лечении многочисленных видов рака.

CLK3 способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы и рака предстательной железы.

В следующей таблице 1 обобщено влияние киназ DYRK и CLK при различных заболеваниях.

Таблица 1

Киназная мишень	Болезнь
DYRK1A	Синдром Дауна (DS)
DYRK1A	Болезнь Альцгеймера (AD) и другие таупатии
DYRK1A	Болезнь Паркинсона
DYRK1A	Болезнь Пика
DYRK1A	расстройств, связанное с дефицитом CDKL5
DYRK1A	Сахарный диабет 1 и 2 типа
DYRK1A	Аномальный метаболизм фолиевой кислоты и метионина
DYRK1A	Глиобластома
DYRK1A	Плоскоклеточная карцинома головы и шеи
DYRK1A	Аденокарцинома протоков поджелудочной железы
DYRK1A	Мегакариобластный лейкоз
DYRK1A	Острый лимфобластный лейкоз (ALL)
DYRK1A	Остеоартрит коленного сустава
DYRK1A	Вирус иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1)
DYRK1A, DYRK1B	Цитомегаловирус человека (HCMV)
DYRK1B	Вирус гепатита С, вирус Чикунгунья, вирус денге и коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома, цитомегаловирус, вирус

Киназная мишень	Болезнь
	папилломы человека
DYRK1B	Сахарный диабет 1 и 2 типа
DYRK1B	Нейровоспаление
DYRK1B	Липосаркома, рак молочной железы, Hedgehog/GLI-зависимый рак (GLI - глиома)
DYRK2	Тройной негативный рак молочной железы (TNBC) и множественная миелома (MM)
DYRK2	Глиобластома
DYRK3	Гепатоцеллюлярная карцинома
DYRK3	Репликация вируса гриппа
DYRK3	Анемия
DYRK	Глиобластома
DYRK	Вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус ветряной оспы
LmDYRK1 (Lm - Leishmania)	Лейшманиоз
TbDYRK (Tb - Trypanosoma brucei)	Trypanosoma brucei
CLK1	Глиобластома
CLK1	Мышечная дистрофия Дюшенна
CLK1	Грипп А
CLK2	ВИЧ-1
CLK1/CLK2	Тройной негативный рак молочной железы
CLK2	Аутизм, синдром Фелана-Макдермида (PMDS)
CLK2	Остеоартрит коленного сустава
CLK2	Рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, глиобластома
CLK2	Болезнь Альцгеймера (альтернативный сплайсинг экзона 10 тау-белка)
CLK3	Гепатоцеллюлярная карцинома, рак предстательной железы
CLK	Температура тела
CLK	Рак предстательной железы, рак желудочно-кишечного тракта

Киназная мишень	Болезнь
PfCLK (Plasmodium falciparum)	Малярия
DYRK/CLK	Глиобластома и многие другие виды рака

DYRK и ингибиторы CLK

В последние годы сообщалось о нескольких ингибиторах DYRK1A. Большинство ингибиторов DYRK1A также ингибируют DYRK1B, 2, 3, 4, а также тесно связанные CLK1, 2, 3, 4, с несколькими возможными профилями ингибирования.

Некоторые производные имидазолон, названные лейцеттинами в тексте ниже, были описаны в WO2009/050352 в качестве ингибиторов киназы и, в частности, в качестве ингибиторов киназы DYRK1A.

По-прежнему существует необходимость в определении новых соединений для лечения и/или предотвращения заболеваний, как указано выше, и, в частности, посредством ингибирования и, в частности, селективного ингибирования DYRK1A, других DYRK и родственных CLK-киназ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящее время установлено, что соединения по формуле (I) в настоящем документе, пригодны в лечении и/или предотвращении заболевания, выбранного из когнитивного нарушения, связанного с синдромом Дауна; болезнью Альцгеймера и связанных с ней заболеваний; деменцией; таупатий; болезнью Паркинсона; другими нейродегенеративными заболеваниями; расстройством, связанном с дефицитом CDKL5; синдромом Фелана-Макдермида; аутизмом; сахарным диабетом 1 и 2 типа; аномальным метаболизмом фолиевой кислоты и метионина; остеоартритом; несколькими видами рака; нейровоспалением, анемией, инфекциями, вызванными одноклеточными паразитами, вирусными инфекциями, и для регулирования температуры тела.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено ниже.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), как определено ниже для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше для применения в лечении и/или предотвращении заболевания, выбранного из

когнитивного нарушения, связанного с синдромом Дауна; болезнью Альцгеймера и связанных с ней заболеваний; деменцией; таупатий; болезнью Паркинсона; другими нейродегенеративными заболеваниями; расстройством, связанном с дефицитом CDKL5; синдромом Фелана-Макдермида; аутизмом; сахарным диабетом 1 и 2 типа; аномальным метаболлизмом фолиевой кислоты и метионина; остеоартритом; несколькими видами рака; нейровоспалением, анемией, инфекциями, вызванными одноклеточными паразитами, вирусными инфекциями, и для регулирования температуры тела.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей его, и к способу его получения.

Настоящее изобретение, наконец, относится к синтетическим промежуточным соединениям формулы (II), как определено ниже.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Как используется в настоящем документе термин "пациент" относится либо к животному, такому как ценное животное для целей размножения, компании или сохранения, либо предпочтительно к человеку или человеческому ребенку, который страдает или может страдать от одного или более заболеваний и состояний, описанных в настоящем документе.

В частности, как используется в настоящей заявке, термин «пациент» относится к млекопитающему, такому как грызун, кошка, собака, примат или человек; предпочтительно, указанный субъект является человеком, и также относится к птицам.

Идентификация тех пациентов, которые нуждаются в лечении описанных в настоящем документе заболеваний и состояний, находится в пределах возможностей и знаний специалиста в данной области техники. Ветеринар или врач в данной области техники может легко идентифицировать, используя клинические тесты, медицинский осмотр, медицинский/семейный анамнез или биологические и диагностические тесты, тех пациентов, которые нуждаются в таком лечении.

В контексте настоящего изобретения термин «лечение» или «обработка», как используется в настоящем документе, означает предотвращение, обращение вспять, облегчение, ингибирование прогрессирования или предотвращение заболевания и его когнитивных, моторных или метаболических изменений, возникающих в результате высокой экспрессии и активности киназы DYRK1A и/или CLK1, и необязательно связанных с нарушениями других DYRK (DYRK1B, 2, 3, 4) и тесно связанных с ними дополнительных cdc2-подобных киназ (CLK) (CLK 2, 3, 4) и, более конкретно, в связи с заболеваниями, описанными в настоящем документе после в разделе «ПАТОЛОГИИ».

Следовательно, термин «лечение» или «обработка» охватывает в рамках настоящего изобретения улучшение состояния здоровья пациентов, страдающих заболеваниями, описанными в настоящем документе ниже в параграфе «ПАТОЛОГИИ», связанными с высокой экспрессией и активностью любой из киназ DYRK1A и CLK1, и
5 необязательно связанными с нарушениями других DYRK (DYRK1B, 2, 3, 4) и тесно связанных cdc2-подобных киназах (CLK) (CLK 2, 3, 4).

Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое эффективно для
10 предотвращения, уменьшения, устранения, лечения или контроля симптомов описанных в настоящем документе заболеваний и состояний.

Термин «контроль» предназначен для обозначения всех процессов, где может происходить замедление, прерывание, торможение или остановка прогрессирования заболеваний и состояний, описанных в настоящем документе, но не обязательно
15 указывает на полное устранение всех симптомов заболевания и состояния, и предназначен для включения профилактического лечения.

Термин «эффективное количество» включает «профилактически эффективное количество», а также «эффективное количество для лечения».

Термин «предотвращение», как используется в настоящем документе, означает
20 снижение риска возникновения или замедления возникновения данного явления, а именно в настоящем изобретении, заболевания, возникающего в результате аномальной активности киназы DYRK/CLK, в частности активности киназы DYRK1A.

Как используется в настоящем документе термин «предотвращение» также охватывает «снижение вероятности возникновения» или «снижение вероятности
25 повторного возникновения».

Термин «эффективное для профилактики количество» относится к концентрации соединения по настоящему изобретению, которая эффективна для ингибирования, предотвращения, снижения вероятности любого из описанных выше заболеваний.

Аналогичным образом, термин «эффективное для лечения количество» относится к
30 концентрации соединения, которое является эффективным при лечении описанных выше заболеваний, например, приводит к снижению или нормализации активности киназы DYRK1A и/или CLK1, и, необязательно, дополнительно к активности киназ DYRK/CLK в целом, после обследования при введении после возникновения заболевания.

Как используется в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый"
35 относится к тем соединениям, веществам, эксципиентам, композициям или

лекарственным формам, которые в пределах разумного медицинского суждения подходят для приведения в контакт с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблемных осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

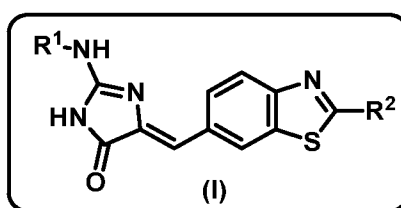
5

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что соединения формулы (I), описанные в настоящем документе, ингибируют DYRK1A, другие DYRK (DYRK1B, DYRK2, DYRK3, DYRK4) и CLK (CLK1, CLK2, CLK3, CLK4). Это утверждение основано на данных, как проиллюстрировано в следующих примерах и более подробно описано ниже.

10

Согласно первому аспекту, объект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I)



15

где R¹ представляет собой:

(i). (C₁-C₆)алкильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из -COOR^a группы, гидроксигруппы, атома галогена, (C₁-C₄)алкоксигруппы и бензилоксигруппы, причем указанная бензилоксигруппа необязательно замещена на ее фенильной группе одним-тремя атомами галогена,

20

(ii). спиро(C₅-C₁₁)бициклическое кольцо,

(iii). конденсированную фенильную группу, выбранную из фенильных групп, конденсированных с (C₅-C₆)циклоалкилом или (C₅-C₆)гетероциклоалкилом, причем (C₅-C₆)циклоалкильное и (C₅-C₆)гетероциклоалкильное кольца необязательно являются ненасыщенными и необязательно замещены (C₁-C₄)алкильной группой, гидроксигруппой, атомом галогена, (C₁-C₃)алкоксигруппой или -COR^a группой,

25

(iv). фенильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₃)фторалкила, фтор(C₁-C₄)алкоксигруппы, атома галогена и (C₄-C₇)гетероциклоалкильной группы, причем указанная (C₄-C₇)гетероциклоалкильная группа сама по себе необязательно замещена (C₁-C₄)алкильной группой, или

30

(v). R'-L- группу, где L представляет собой либо одинарную связь, либо (C₁-C₃)алкандиильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из гидроксигруппы и (C₁-C₃)алкоксигруппы, и

R' представляет собой:

5 (v.1). (C₃-C₈)циклоалкильную группу, необязательно замещенную одной, двумя или тремя группами, выбранными из (C₁-C₄)алкильной группы, гидроксигруппы, атома галогена и (C₁-C₃)алкоксигруппы,

(v.2). мостиковую (C₆-C₁₀)циклоалкильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из (C₁-C₄)алкильной группы, (C₁-C₄)алкоксигруппы, 10 атома галогена, гидроксигруппы, -O-C(O)-R^d группы, -O-C(O)-NHR^d группы и -NH-C(O)-R^d группы, -SO₂-R^d группы, -N(R^e)₂ группы и -COOR^a группы,

(v.3). (C₃-C₈)гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из -COOR^a группы, гидроксигруппы, атома галогена, (C₁-C₄)алкильной группы и оксогруппы,

15 (v.4). (C₃-C₈)гетероарильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из атома галогена, (C₁-C₄)алкильной группы, (C₁-C₄)алкоксигруппы и N-метилпиперазинильной группы, или

(v.5). мостиковую (C₆-C₁₀)гетероциклоалкильную группу, или

(vi). R'-L- группу, где L представляет собой (C₁-C₃)алкандиильную группу, 20 необязательно замещенную группой, выбранной из -NR^bR^c группы, (C₁-C₄)алкоксигруппы, гидроксигруппы, -COOR^a группы и атома галогена, и

R' представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкильной группы, фтор(C₁-C₄)алкильной группы и фтор(C₁-C₄)алкоксигруппы, атома галогена и 25 гидроксигруппы,

R^a представляет собой (C₁-C₄)алкильную группу или атом водорода,

R^b и R^c независимо представляют собой (C₁-C₆)алкильную группу или атом водорода,

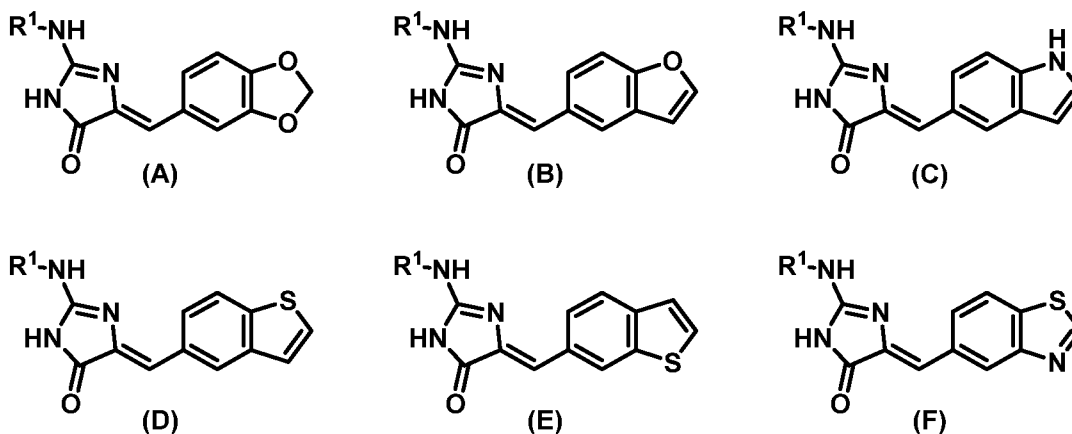
R^d представляет собой (C₁-C₄)алкильную группу или циклопропильную группу,

30 R^e представляет собой (C₁-C₃)алкильную группу, и

R² представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, или любой из его фармацевтически приемлемых солей.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что соединения, имеющие 35 следующие каркасы формулы (A)-(F), проявляют значительно сниженную ингибирующую

активность в отношении киназ DYRK1A и других родственных киназ по сравнению с их гомологами бензотиазола (соединениями согласно изобретению): значения IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования) были снижены в 10-1000 раз, и некоторые соединения были полностью неактивны при самой высокой испытанной дозе (10 мкМ).



Эти значительно сниженные ингибирующие активности в отношении киназы были протестированы, например, путем индивидуального сравнения соединения формулы (I) и соединения, имеющего каркас формулы (A)-(F), где в обоих случаях R^2 представляет собой атом водорода, и R^1 выбран из группы, состоящей из циклогексила, циклогептила, циклооктила, 2-метокси-1-фенил-этила.

Согласно конкретному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено в настоящем документе выше, где R^1 представляет собой:

(i). (C_2-C_6) алкильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из $-COOR^a$ группы, гидроксигруппы, атома галогена, (C_1-C_4) алкоксигруппы и бензилоксигруппы, причем указанная бензилоксигруппа необязательно замещена на ее фенильной группе одним-тремя атомами галогена,

(ii). спиро (C_7-C_9) бициклическое кольцо,

(iii). конденсированную фенильную группу, выбранную из фенильных групп, конденсированных с цикlopентилом или гетероциклопентилом, причем цикlopентильная и гетероциклопентильная группы необязательно являются ненасыщенными и необязательно замещены (C_1-C_4) алкильной группой, гидроксигруппой, атомом галогена, (C_1-C_3) алкоксигруппой или $-COR^a$ группой,

(iv). фенильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_3) фторалкила, фтор (C_1-C_4) алкоксигруппы, атома галогена и (C_4-C_7) гетероциклоалкильной группы, причем указанная (C_4-C_7) гетероциклоалкильная группа сама по себе необязательно замещена (C_1-C_4) алкильной группой, или

(v). R'-L- группу, где

- L представляет собой либо одинарную связь, либо (C₁-C₃)алкандиильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из гидроксигруппы и (C₁-C₃)алкоксигруппы, и

5 • R' представляет собой:

(v.1). (C₃-C₈)циклоалкильную группу, необязательно замещенную одной, двумя или тремя группами, выбранными из (C₁-C₄)алкильной группы, гидроксигруппы, атома фтора и (C₁-C₃)алкоксигруппы,

10 (v.2). мостиковую (C₇-C₁₀)циклоалкильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из (C₁-C₄)алкильной группы, (C₁-C₄)алкоксигруппы, гидроксигруппы, атома галогена, -O-C(O)-R^d группы, -O-C(O)-NHR^d группы, -NH-C(O)-R^d группы, -SO₂-R^d группы, -N(R^e)₂ группы и -COOR^a группы,

15 (v.3). (C₄-C₇)гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из -COOR^a группы, гидроксигруппы, атома галогена, (C₁-C₄)алкильной группы и оксогруппы,

 (v.4). гетероарильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из атома галогена, (C₁-C₄)алкильной группы, (C₁-C₄)алкоксигруппы и N-метилпиперазинильной группы, или

 (v.5). мостиковую (C₆-C₁₀)гетероциклоалкильную группу, или

20 (vi). R'-L- группу, где

- L представляет собой (C₁-C₃)алкандиильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из -NR^bR^c группы, (C₁-C₃)алкоксигруппы, гидроксигруппы, -COOR^a группы и атома галогена, и
 - R' представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную
- 25 одной-тремя группами, выбранными из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкильной группы, фтор(C₁-C₄)алкильной группы и фтор(C₁-C₄)алкоксигруппы, гидроксигруппы и атома галогена,

R^a представляет собой (C₁-C₄)алкильную группу или атом водорода,

30 R^b и R^c независимо представляют собой (C₁-C₆)алкильную группу или атом водорода,

R^d представляет собой (C₁-C₄)алкильную группу или циклопропильную группу,

R^e представляет собой (C₁-C₃)алкильную группу, и

R² представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

или любой из его фармацевтически приемлемых солей.

Согласно другому конкретному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено в настоящем документе выше, где R^1 представляет собой:

- (i). (C_2-C_6) алкильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из $-COOCH_3$ группы, гидроксигруппы, атома фтора, метоксигруппы, этоксигруппы, трет-бутоксигруппы, циклопропоксигруппы и бензилоксигруппы, причем указанная бензилоксигруппа необязательно замещена на ее фенильной группе атомом фтора,
- (ii). спиро (C_7-C_8) бициклическое кольцо, в частности спиро[3.3]гептил, спиро[2.5]октанил или 7-азаспиро[3.5]нонил,
- (iii). конденсированную фенильную группу, выбранную из фенильных групп, конденсированных с цикlopентилом или гетероциклопентилом, причем цикlopентильная и гетероциклопентильная группы необязательно являются ненасыщенными и необязательно замещены метилом, гидроксигруппой, метоксигруппой и $-COCH_3$ группой,
- (iv). фенильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из метила, гексила, трифторметила, дифторметоксигруппы, атома галогена, в частности атома фтора, морфолиновой группы и N-метилпиперазинильной группы, или
- (v). $R'-L$ - группу, где L представляет собой либо одинарную связь, либо (C_1-C_3) алкандиильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из гидроксигруппы и (C_1-C_3) алкоксигруппы, и
- и R' выбирается из группы, состоящей из:
- (v.1). (C_3-C_8) циклоалкильной группы, в частности циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила или циклооктила, необязательно замещенной одной, двумя или тремя группами, выбранными из метила, изопропила, гидроксигруппы и метоксигруппы,
- (v.2). мостиковой (C_7-C_{10}) циклоалкильной группы, в частности адамантила или бицикло[3.1.1]гептила, необязательно замещенной одной-тремя группами, выбранными из метильной группы, метоксигруппы, гидроксигруппы, атома фтора, $-O-C(O)-CH_3$ группы, $-O-C(O)-C(CH_3)_3$ группы, $-O-C(O)-NH-C(CH_3)_3$ группы, $-NH-C(O)-CH_3$ группы, $-NH-C(O)-C_3H_4$ группы, $-S(O)_2-CH_3$ группы, $-S(O)_2-C_3H_4$ группы, $-N(CH_3)_2$ группы и $-C(O)-O-CH_3$ группы,
- (v.3). (C_5-C_8) гетероциклоалкильной группы, в частности тетрагидропиранила, пиперидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила или оксепанила, тетрагидротиопиранила, пирролидинила, диоксепанила или пиперидинила, необязательно замещенной одной, двумя или тремя группами, выбранными из $-COOR^f$ группы, гидроксигруппы, метильной

группы, и оксогруппы, где R^f представляет собой либо этильную, либо изопропильную группу,

(v.4). гетероарильной группы, в частности пиримидинила, пиридинила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, тиадиазолила, пиридазинила, пиразинила, фурила, 5
необязательно замещенной одной-тремя группами, выбранных из метильной группы, метоксигруппы и N-метилпиперазинильной группы, или

(v.5). мостиковой (C_7 - C_{10})циклоалкильной группы, в частности хинуклидин-3-ила, или

(vi). $R'-L$ - группу, где L представляет собой (C_1 - C_3)алкандиильную группу, 10
необязательно замещенную группой, выбранной из группы, состоящей из $-NR^bR^c$ группы, (C_1 - C_4)алкоксигруппы, гидроксигруппы, $-COOR^a$ группы и атома галогена, в частности, атома фтора, и

R' представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из метильной группы, 15
трифторметильной группы и трифторметоксигруппы,

R^a представляет собой (C_1 - C_3)алкильную группу,

R^b и R^c независимо выбраны из метильной группы или атома водорода, и

R^2 представляет собой атом водорода или (C_1 - C_3)алкильную группу,

или любой из его фармацевтически приемлемых солей.

20
Согласно другому конкретному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, где R^1 представляет собой $R'-L$ - группу, где L выбран из группы, состоящей из $-CH_2$ - группы, $-CH(CH_3)$ - группы, $-CH(CH_2OH)-CH_2$ - группы, $-CH(CH_2OH)$ - группы, $-CH(CH_2OCH_3)$ - группы, $-CH(OH)-CH_2$ - 25
группы, $-CH_2-CH(CH_2OCH_3)$ - группы, $-CH(OCH_3)-CH_2$ - группы, $-CH_2-CH(COOCH_3)$ - группы, $-CH(CH_2F)$ - группы, $-CH(CH_2NH_2)$ - группы, $-CH(CH_2NHCH_3)$ - группы, $-CH(CH_2N(CH_3)_2)$ - группы, $-CH_2-CH(CH_2OH)$ - группы, $-CH(OCH_3)-CH_2$ - группы, $-CH_2-CH(OCH_3)$ - группы, $-CH_2-CH(OH)-CH_2$ - группы, $-CH_2-CH(OCH_3)-CH_2$ группы, $-(CH_2)_3$ - группы, $-(CH_2)_2$ - группы и $-CH(CH_2OC(CH_3)_3)$ - группы, или любой из ее фармацевтически 30
приемлемых солей.

Согласно другому конкретному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено в настоящем документе выше, где R^1 представляет собой $R'-L$ - группу, где:

(v.1). когда R' представляет собой (C₃-C₈)циклоалкильную группу, L выбран из группы, состоящей из одинарной связи, -CH₂- группы, -CH(CH₃)- группы, -CH(CH₂OH)-CH₂- группы, -CH(CH₂OH)- группы, -CH(CH₂OCH₃)- группы и -CH(OH)-CH₂- группы и -CH(OCH₃)-CH₂- группы,

5 (v.2.) (когда R' представляет собой мостиковую (C₇-C₁₀)циклоалкильную группу, L представляет собой одинарную связь, -CH₂- группу или -CH(CH₃)- группу,

(v.3.) когда R' представляет собой (C₅-C₈)гетероциклоалкильную группу, включающую спиро(C₃-C₈)гетероциклоалкилы, L представляет собой одинарную связь или -CH₂- группу,

10 (v.4.) когда R' представляет собой фенил, L выбран из группы, состоящей из одинарной связи, -CH₂- группы, -CH₂-CH(COOCH₃)- группы, -CH(CH₂F)- группы, -CH(CH₂NH₂)- группы, -CH(CH₂NHCH₃)- группы, -CH(CH₂N(CH₃)₂)- группы, -CH₂-CH(CH₂OH)- группы, -CH(CH₂OH)- группы, -CH(CH₂OCH₃)- группы, -CH(OH)-CH₂- группы, -CH₂-CH(CH₂OCH₃)- группы, -CH₂-CH(OH)-CH₂- группы и -CH₂-CH(OCH₃)-CH₂ группы,

15 (v.5.) когда R' представляет собой гетероарильную группу, L выбран из группы, содержащей одинарную связь, -CH₂- группу, -(CH₂)₃- группу и -(CH₂)₂- группу.

Согласно другому конкретному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено в настоящем документе выше, где

20 R¹ представляет собой:

- адамантильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами и, в частности, замещенную одной группой, выбранной из метильной группы, метоксигруппы, гидроксигруппы, атома фтора, -O-C(O)-CH₃- группы, -O-C(O)-C(CH₃)₃ группы, -O-C(O)-NH-C(CH₃)₃ группы, -NH-C(O)-CH₃ группы, -NH-C(O)-C₃H₄ группы, -S(O)₂-CH₃ группы, -S(O)₂-C₃H₄ группы, -N(CH₃)₂ группы и -C(O)-O-CH₃ группы, причем адамантильная группа предпочтительно является незамещенной; или

- группу R''-O-CH₂ (R'''), где:

- R'' представляет собой (C₁-C₄)алкильную группу, предпочтительно метильную или этильную группу, и
- R''' представляет собой (C₁-C₄)алкильную группу, в частности (C₃-C₄)алкильную группу, и предпочтительно изопропилметильную группу, или
- R''' представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами и, в частности, замещенную одной группой, выбранной из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкильной группы, фтор(C₁-

С₄)алкильной группы, фтор(С₁-С₄)алкоксигруппы, атома галогена и гидроксигруппы, причем фенильная группа предпочтительно является незамещенной.

5 Согласно другому конкретному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено в настоящем документе выше, где R¹ представляет собой:

- (С₁-С₆)алкильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из -COOR^a группы, гидроксигруппы, атома фтора, (С₁-С₄)алкоксигруппы и бензилоксигруппы, причем указанная бензилоксигруппа
10 необязательно замещена на ее фенильной группе атомом галогена,
- спиро(С₅-С₁₁)бициклическое кольцо, или
- R'-L- группу, где
 - L представляет собой либо одинарную связь, либо (С₁-С₃)алкандиильную
15 группу, необязательно замещенную группой, выбранной из гидроксигруппы и (С₁-С₃)алкоксигруппы, и
 - R' выбран из группы, состоящей из:
 - (С₃-С₈)циклоалкильной группы, необязательно замещенной одной, двумя
или тремя группами, выбранными из (С₁-С₄)алкильной группы, гидроксигруппы и (С₁-С₃)алкоксигруппы, и
20
 - мостиковой (С₆-С₁₀)циклоалкильной группы, необязательно замещенной одной-тремя группами, выбранными из (С₁-С₄)алкильной группы, (С₁-С₄)алкоксигруппы, атома галогена, гидроксигруппы, -O-C(O)-R^d группы, -O-C(O)-NHR^d группы и -NH-C(O)-R^d группы, -SO₂-R^d группы, -N(R^e)₂ группы
25 и -COOR^a группы,

R^a представляет собой (С₁-С₄)алкильную группу, R^d представляет собой (С₁-С₄)алкильную группу или циклопропильную группу, и R^e представляет собой (С₁-С₃)алкильную группу, и

где R² представляет собой атом водорода или (С₁-С₃)алкильную группу,
30 или любой из его фармацевтически приемлемых солей.

Указанные подгруппы соединений собраны под типом соединений «A1» в настоящем документе после таблицы 1.

В соответствии с указанным вариантом осуществления R¹ может, более конкретно, представлять собой циклопропилметил, циклопропил, циклобутил, циклопентил,
35 циклогексилметил, циклогексил, циклогептилметил, циклогептил, циклооктил, 3-

гидрокси-2,2-диметилпропил, 2-бензилоксиэтил, 2-метилциклогексил, 1-циклогексилэтил, 1-адамантилметил, 1-(1-адамантил)этил, 1-адамантил, 2-адамантил, 3,5-диметил-1-адамантил, 5-гидрокси-2-адамантил, 3-гидрокси-1-адамантил, 3-метокси-1-адамантил, 2,6,6-триметилнорпинан-3-ил, 6,6-диметилнорпинан-2-ил, спиро[2.5]октан-2-ил, 5 спиро[3.3]гептан-2-ил, 1,7,7-триметилнорборнан-2-ил, норборнан-2-ил, 2-изопропил-5-метил-циклогексил, 1-(циклогексилметил)-2-гидрокси-этил, 1-(циклопентилметил)-2-гидрокси-этил, 1-(циклобутилметил)-2-гидрокси-этил, 1-(циклопропилметил)-2-гидрокси-этил, 1-(гидроксиметил)-3-метил-бутил, 1-(метоксиметил)-3-метил-бутил, 1-(гидроксиметил)пропил, 1-(фторметил)-3-метил-бутил, 1-циклогексил-2-гидрокси-этил, 1-циклогексил-2-метокси-этил, 2-циклогексил-2-гидрокси-этил, 2-циклогексил-2-метокси-этил, 2-гидроксициклопентил, 2-метоксициклопентил, 2-гидроксициклогексил, 3-гидроксициклогексил, 4-гидроксициклогексил, 2-метоксициклогексил, 4-метоксициклогексил, 2-гидроксициклогептил, 3-гидроксициклогептил, 2-метоксициклогептил, -CH(COOSCH₃)-CH(CH₃)₂, -CH(COOSCH₃)-CH₃, а -CH(COOSCH₃)-CH₂- 15 CH(CH₃)₂, а -CH(COOSCH₃)-CHОН-CH₃, 3,3-дифторциклопентил, 4,4-дифторциклогексил, 3,3-дифторциклогексил, 2,2-дифторциклогексил, 3,3-дифторциклогептил, 3-ацетокси-1-адамантил, 3-пивалоилокси-1-адамантил, 3-метоксициклогексил, 4-гидроксициклогептил, 3-метоксициклогептил, 3-метоксициклогептил, 4-метоксициклогептил, 3-норадамантил, 3-трет-бутилкарбамоилокси-1-адамантил, 3-фтор-1-адамантил, 1-(трет-бутоксиметил)-3-метилбутил, 3-ацетамидо-1-адамантил, 3-(циклопропанкарбониламино)-1-адамантил, 3-(метансульфонамидо)-1-адамантил, 3-(циклопропилсульфониламино)-1-адамантил, 3-(диметиламино)-1-адамантил, 2-метоксикарбонил-2-адамантил, 3,5-дигидрокси-1-адамантил, 3,5,7-трифтор-1-адамантил, 1-(этоксиметил)-3-метил-бутил, 1-(бензилоксиметил)-3-метил-бутил, 1-[(4-фторфенил)метоксиметил]-3-метилбутил или 1- 25 (циклопропоксиметил)-3-метилбутил.

Согласно другому конкретному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено в настоящем документе выше, где R¹ представляет собой:

- 30 - конденсированную фенильную группу, выбранную из фенильных групп, конденсированных с (C₅-C₆)циклоалкилом или (C₅-C₆)гетероциклоалкилом, где (C₅-C₆)циклоалкильная и (C₅-C₆)гетероциклоалкильная группы необязательно являются ненасыщенными и необязательно замещены (C₁-C₄)алкильной группой, гидроксигруппой, атомом галогена, (C₁-C₃)алкоксигруппой и -COR^a 35 группой,

- фенильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₃)фторалкила, фтор(C₁-C₄)алкоксигруппы, атома галогена и (C₄-C₇)гетероциклоалкильной группы, причем указанная (C₄-C₇)гетероциклоалкильная группа сама по себе необязательно замещена (C₁-C₄)алкильной группой, или

- R'-L- группу, где

○ L представляет собой (C₁-C₃)алкандиильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из гидроксигруппы, (C₁-C₄)алкоксигруппы, -NR^bR^c группы, -COOR^a группы и атома галогена, и

○ R' представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкильной группы, фтор(C₁-C₄)алкильной группы и фтор(C₁-C₄)алкоксигруппы, атома галогена и гидроксигруппы,

где R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил или атом водорода, и R^b и R^c независимо выбраны из (C₁-C₆)алкила и атома водорода, и

где R² представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, или любой его фармацевтически приемлемых солей.

Указанные подгруппы соединений собраны под типом соединений «A2» и «A5» в настоящем документе после таблицы 1.

Еще в соответствии с указанным вариантом осуществления R¹ может более конкретно представлять собой бензил, индан-2-ил, (3,4-диметилфенил)метил, (2,4-диметилфенил)метил, [2-(трифторметил)фенил]метил, [2-(трифторметокси)фенил]метил, 2-гидроксииндан-1-ил, 2-метоксииндан-1-ил, -CH(COOCH₃)-CH₂-Ph, -CH(CH₂F)Ph, 2-амино-1-фенил-этил, 2-(метиламино)-1-фенил-этил, 2-(диметиламино)-1-фенил-этил, 1-бензил-2-гидрокси-этил, 1-бензил-2-метокси-этил, 2-гидрокси-1-фенил-этил, 2-метокси-1-фенил-этил, 2-гидрокси-2-фенил-этил, 2-метокси-2-фенил-этил, 2-гидрокси-3-фенил-пропил, 2-метокси-3-фенил-пропил, 3-фтор-4-метил-фенил, 4-фторфенил, 4-n-гексилфенил, 4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил, 3-(дифторметокси)фенил, 1-ацетилиндолин-6-ил, 3-(трифторметил)фенил, индан-5-ил, 4-морфолинофенил, 1-метилиндазол-7-ил или 2-трет-бутоксид-1-фенилэтил.

Согласно другому конкретному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено в настоящем документе выше, где R² представляет собой атом водорода или метильную группу.

Согласно другому конкретному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено в настоящем документе выше, где R^1 представляет собой $R'-L$ - группу, где:

- R' представляет собой (C_3-C_8) гетероарильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из атома галогена, (C_1-C_4) алкильной группы, (C_1-C_4) алкоксигруппы и N-метилпиперазинильной группы, или

- L представляет собой (C_1-C_3) алкандиил или одинарную связь, и

где R^2 представляет собой атом водорода,

или любой его фармацевтически приемлемых солей.

Указанные подгруппы соединений собраны под типом соединений «A3» и «A6» в настоящем документе после таблицы 1.

Еще в соответствии с указанным вариантом осуществления R^1 может более конкретно представлять собой (5-метилпирозин-2-ил)метил, 2-пиридилметил, 3-пиридилметил, 4-пиридилметил, (5-метил-2-фурил)метил, (4-метилтиазол-2-ил)метил, 3-имидазол-1-илпропил, 2-(2-пиридил)этил, 1,3-бензотиазол-2-илметил, 2-пиримидинил, 2-пиридил, 1-метилпирозол-3-ил, 2-метокси-6-метил-3-пиридил, пиримидин-5-ил, 3-пиридил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил, 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил, 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил, 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пирозин-2-ил или 6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил.

Согласно другому конкретному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено в настоящем документе выше, где R^1 представляет собой $R'-L$ - группу, где:

- R' представляет собой (C_3-C_5) гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из гидроксигруппы, (C_1-C_4) алкильной группы, оксогруппы и $-COOR^a$ группы, где R^a является таким, как определено выше, и

- L представляет собой метилен или одинарную связь, и

где R^2 представляет собой атом водорода,

или любую его фармацевтически приемлемую соль.

Указанные подгруппы соединений собраны под типом соединений «A4» и «A7» в настоящем документе после таблицы 1.

Согласно указанному варианту осуществления R^1 может более конкретно представлять собой (1-метил-4-пиперидил)метил, тетрагидропиран-4-ил-метил, 1-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил-метил, 7-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил, тетрагидропиран-4-ил, 1-трет-бутилоксикарбонилпиперидин-4-ил, 1-этилоксикарбонилпиперидин-4-ил, 1-метил-4-пиперидил, 1-метил-3-пиперидил, оксетан-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидропиран-3-ил, 6,6-диметилтетрагидропиран-3-ил, 4-гидрокситетрагидропиран-3-ил, оксепан-3-ил, 2-оксопиперидин-3-ил, 2-оксо-пиперидин-5-ил, хинуклидин-3-ил, тетрагидротиопиран-3-ил, 1,4-диоксепан-6-ил, 2-оксо-пирролидин-3-ил, 1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил, 4,4-диметил-2-оксо-пирролидин-3-ил, 1-метил-2-оксо-пиперидин-3-ил, 3-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил или 1,3-диметил-2-оксо-пирролидин-3-ил.

В контексте настоящего изобретения:

- под "галогеном" подразумевается хлор, фтор, бром или йод, и, в частности, обозначает хлор, фтор или бром,

- « (C_1-C_x) алкил», как используется в настоящем документе, соответственно, относится к нормальному, вторичному или третичному одновалентному насыщенному углеводородному радикалу C_1-C_x , например (C_1-C_6) алкилу. Примерами являются, но не ограничиваются ими, метильная, этильная, пропильная, н-пропильная, изопропильная, бутильная, изобутильная, втор-бутильная, трет-бутильная, пентильная, изопентильная, гексильная и изогексильная группы и т.п.

- « (C_1-C_3) алкандиил», как используется в настоящем документе, относится к двухвалентному насыщенному углеводородному радикалу, который является разветвленным или линейным, содержит от 1 до 3 атомов углерода, и, более конкретно, метилен, этилен или пропилен, такой как линейный пропилен или изопропилен, причем указанный алкандиил может быть замещен, как это очевидно из следующего описания.

- « (C_3-C_8) циклоалкил», как используется в настоящем документе, относится к циклическому насыщенному углеводороду, от 3 до 8 атомов углерода, насыщенному или частично ненасыщенному и незамещенному или замещенному. Примерами являются, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

- « (C_3-C_8) гетероциклоалкильная группа», как используется в настоящем документе, относится к (C_3-C_8) циклоалкильной группе, где один или два атома углерода заменены гетероатомом, таким как кислород, азот или сера, и более конкретно, таким как атом кислорода или азота. Такая гетероциклоалкильная группа может быть насыщенной или

частично насыщен и незамещен или замещен. Примерами являются, но не ограничиваются ими, морфолин, пиперазин, пиперидин, пирролидин, азиридин, оксан, оксетан, тетрагидропиранин, морфолин, тетрагидрофуран, оксепан, диазепан, диоксан и тетрагидротиапиранин, и, в частности, пиперидин и пиперазин, и, еще более конкретно, пиперазин.

- «(C₁-C_x)алкокси», как используется в настоящем документе, относится к -O-(C₁-C_x)алкильному или -O-(C₃-C_x)циклоалкильному фрагменту, где алкил и циклоалкил являются такими, как определено выше, например (C₁-C₆)алкокси. Примерами являются, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, 1-пропокси, 2-пропокси, циклопропокси, бутокси, трет-бутокси и пентокси.

- «Спиро(C₅-C₁₁)бициклическое кольцо» относится к двум кольцам, соединенным через определяющий один общий атом. Такой спиробициклический алкил обычно содержит от 5 до 11 атомов углерода, относящихся к «спиро(C₅-C₁₁)бициклической алкильной группе». В конкретном варианте осуществления один или более атомов углерода колец заменены гетероатомом (-ами), таким как кислород, азот или сера, и, более конкретно, таким как атом азота, образуя спиро(C₅-C₁₁)бициклическую гетероалкильную группу. Такое спиробициклическое кольцо может быть незамещенным или замещенным, в частности, по меньшей мере одной (C₁-C₃)алкильной группой, такой как метил. Примерами являются, но не ограничиваются ими, спиро[3.3]гептан, спиро[2.5]октан, 7-азаспиро[3.5]нонан.

- «Мостиковая (C₆-C₁₀)циклоалкильная» группа, как используется в настоящем документе, относится к би- или трициклическому соединению, где циклы представляют собой циклоалкилы, кольца имеют три или более атомов, и мостик содержит по меньшей мере один атом, например, 1, 2 или 3 атома. Такие мостиковые циклоалкильные группы могут быть замещены одним или более C₁-C₃ алкилами. Примерами являются, но не ограничиваются ими, адамант, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт, бицикло[3.1.1]гепт, 1,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт.

- «Мостиковая (C₆-C₁₀)гетероциклоалкильная» группа, как используется в настоящем документе, относится к мостиковому (C₆-C₁₀)циклоалкилу, как определено в настоящем документе выше, где один или более атомов углерода колец заменены гетероатомом (-ами), таким как кислород, азот или сера, и более конкретно, таким как атом азота. Примерами являются, но не ограничиваются ими, хинуклидин-3-ил.

- «Конденсированная фенильная группа» относится к бициклическому радикалу, который содержит фенильный фрагмент и может быть замещен. Указанная конденсированная фенильная группа может быть конденсирована с циклоалкилом или с

гетероциклоалкилом и связана с остальной частью молекулы либо своим фенильным участком, либо указанным циклоалкилом или гетероциклоалкилом. Примерами являются, но не ограничиваются ими, инданил, ацетилиндолинил, метилиндазолил, гидроксинданил, бензотиазолил, индолил, индазолил, метоксиинданил и т.п.

5 - (C₅-C₁₁)гетероарильная группа, как используется в настоящем документе, относится к моноциклической ароматической группе или к бициклической ароматической группе, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и где один-три атома углерода кольца замещен гетероатомом, таким как азот, кислород или сера. В качестве примеров гетероарильных групп можно упомянуть, но не ограничиваясь этим: оксазол, 10 изоксазол, пиридин, пиримидин, пиридазин, триазин, пиазин, оксадиазол, фуран, пиазол, тиазол, изотиазол, тиадиазол, имидазол, триазол и тому подобное. В рамках настоящего изобретения гетероарил предпочтительно представляет собой пиридин, имидазол, пиазин, фуран, тиазол, пиазол, тиадиазол, пиридазин и пиримидин.

15 - Ароматическое кольцо означает, согласно правилу Хюккеля, что молекула имеет $4n+2$ π -электрона.

- (C₁-C_x)фторалкильная группа, как используется в настоящем документе, относится к (C₁-C_x)алкилу, как определено в настоящем документе выше, в котором один или более фторов были замещены водородом. В одном варианте осуществления изобретения все атомы водорода заменены атомами фтора, образуя перфторалкильные 20 группы, такие как трифторметил.

- (C₁-C_x)фторалкокси, как используется в настоящем документе, относится к (C₁-C_x)алкокси, как определено в настоящем документе выше, в котором один или более фторов были замещены водородом, таким как трифторметокси. В одном варианте осуществления изобретения все атомы водорода замещены атомами фтора, образуя 25 перфторалкоксигруппы, такие как трифторметокси.

В контексте настоящего изобретения термины «ароматическое кольцо» и «гетероарил» включают все позиционные изомеры.

Номенклатуру следующих соединений (1)-(216) получали в соответствии с 30 принципами Международного союза теоретической и прикладной химии, используя Accelrys Draw 4.1 SP1. Во избежание путаницы символ «(±)», добавленный для обозначения рацемической смеси; префиксы «цис» и «транс» также использовались для присвоения относительной стереохимии двух смежных хиральных центров.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения 35 соединение формулы (I) выбрано из:

(1) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-(циклопропилметилами́но)-1H-имидазол-5-она,

(2) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-(циклопропилами́но)-1H-имидазол-5-она,

5 (3) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-(циклобутилами́но)-1H-имидазол-5-она,

(4) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-(циклопентилами́но)-1H-имидазол-5-она,

10 (5) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-(циклогексилметилами́но)-1H-имидазол-5-она,

(6) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-(циклогексилами́но)-1H-имидазол-5-она,

(7) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-(циклогептилметилами́но)-1H-имидазол-5-она,

15 (8) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-(циклогептилами́но)-1H-имидазол-5-она,

(9) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-(циклооктилами́но)-1H-имидазол-5-она,

20 (10) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)ами́но]-1H-имидазол-5-она,

(11) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-(2-бензилоксиэтилами́но)-1H-имидазол-5-она,

(12) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[цис-2-метилциклогексил]ами́но]-1H-имидазол-5-она,

25 (13) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[(1R)-1-циклогексилэтил]ами́но]-1H-имидазол-5-она,

(14) (4Z)-2-(1-адамантилметилами́но)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-1H-имидазол-5-она,

30 (15) (±)-(4Z)-2-[1-(1-адамантил)этилами́но]-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-1H-имидазол-5-она,

(16) (4Z)-2-(1-адамантилами́но)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-1H-имидазол-5-она,

(17) (4Z)-2-(2-адамантилами́но)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-1H-имидазол-5-она,

- (18) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[3,5-диметил-1-адамантил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (19) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(транс-5-гидрокси-2-адамантил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- 5 (20) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (21) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3-метокси-1-адамантил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (22) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R,2R,3R,5S)-2,6,6-
- 10 триметилнорпинан-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (23) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилнорпинан-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (24) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R,2R,5R)-6,6-диметилнорпинан-2-ил]метиламино]-1H-имидазол-5-она,
- 15 (25) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(спиро[2.5]октан-2-иламино)-1H-имидазол-5-она,
- (26) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(спиро[3.3]гептан-2-иламино)-1H-имидазол-5-она,
- (27) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(2R)-1,7,7-триметилнорборнан-2-
- 20 ил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (28) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(норборнан-2-иламино)-1H-имидазол-5-она,
- (29) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метил-циклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- 25 (30) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R)-1-(циклогексилметил)-2-гидрокси-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (31) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R)-1-(циклопентилметил)-2-гидрокси-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (32) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R)-1-(циклобутилметил)-2-
- 30 гидрокси-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (33) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R)-1-(циклопропилметил)-2-гидрокси-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (34) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R)-1-(гидроксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(35) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[[(1R)-1-(метоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(36) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[[(1S)-1-(гидроксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

5 (37) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[[(1S)-1-(метоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(38) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[[(1R)-1-(гидроксиметил)пропил]амино]-1H-имидазол-5-она,

10 (39) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[[(1S)-1-(гидроксиметил)пропил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(40) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[1-(фторметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(41) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-циклогексил-2-гидрокси-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

15 (42) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-циклогексил-2-метокси-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(43) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-циклогексил-2-гидрокси-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

20 (44) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-циклогексил-2-метокси-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(45) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[цис-2-гидроксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(46) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[транс-2-гидроксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она,

25 (47) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[цис-2-метоксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(48) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[транс-2-метоксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она,

30 (49) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[цис-2-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(50) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[транс-2-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(51) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(52) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(53) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

5 (54) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(55) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[цис-3-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

10 (56) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[транс-3-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(57) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[транс-4-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(58) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[цис-2-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

15 (59) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[транс-2-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(60) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[транс-4-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

20 (61) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[цис-2-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(62) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[транс-2-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(63) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[(1R,2R)-2-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

25 (64) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[(1S,2S)-2-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(65) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[цис-3-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

30 (66) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[транс-3-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(67) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[цис-2-метоксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(68) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[транс-2-метоксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(69) метил-(2S)-2-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-3-метил-бутаноата,

(70) метил-(2S)-2-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]пропаноата,

5 (71) метил-(2S)-2-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-4-метил-пентаноата,

(72) метил-(2R)-2-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-4-метил-пентаноата,

10 (73) метил-(2S)-2-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-3-гидрокси-бутаноата,

(74) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(бензиламино)-1H-имидазол-5-она,

(75) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(индан-2-иламино)-1H-имидазол-5-она,

15 (76) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3,4-диметилфенил)метиламино]-1H-имидазол-5-она,

(77) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(2,4-диметилфенил)метиламино]-1H-имидазол-5-она,

(78) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[2-(трифторметил)фенил]метиламино]-1H-имидазол-5-она,

20 (79) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[2-(трифторметокси)фенил]метиламино]-1H-имидазол-5-она,

(80) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[цис-2-гидроксииндан-1-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

25 (81) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-2-гидроксииндан-1-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(82) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(83) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[(1S,2S)-2-гидроксииндан-1-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

30 (84) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[цис-2-метоксииндан-1-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(85) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-2-метоксииндан-1-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

35 (86) метил-(2S)-2-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-3-фенил-пропаноата,

(87) метил-(2R)-2-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-3-фенил-пропаноата,

(88) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-фтор-1-фенил-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

5 (89) (±)-(4Z)-2-[(2-амино-1-фенил-этил)амино]-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-1H-имидазол-5-он дигидрохлорида,

(90) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[2-(метиламино)-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-он дигидрохлорида,

10 (91) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[2-(диметиламино)-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(92) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-бензил-2-гидрокси-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(93) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R)-1-бензил-2-гидрокси-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

15 (94) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-бензил-2-метокси-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(95) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-гидрокси-1-фенил-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

20 (96) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R)-2-гидрокси-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(97) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1S)-2-гидрокси-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(98) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-метокси-1-фенил-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

25 (99) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-гидрокси-2-фенил-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(100) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-метокси-2-фенил-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

30 (101) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-гидрокси-3-фенил-пропил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(102) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-метокси-3-фенил-пропил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(103) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(5-метилпиразин-2-ил)метиламино]-1H-имидазол-5-она,

(104) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(2-пиридилметиламино)-1H-имидазол-5-она,

(105) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(3-пиридилметиламино)-1H-имидазол-5-она,

5 (106) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(4-пиридилметиламино)-1H-имидазол-5-она,

(107) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(5-метил-2-фурил)метиламино]-1H-имидазол-5-она,

10 (108) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(4-метилтиазол-2-ил)метиламино]-1H-имидазол-5-она,

(109) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(3-имидазол-1-илпропиламино)-1H-имидазол-5-она,

(110) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[2-(2-пиридил)этиламино]-1H-имидазол-5-она,

15 (111) (4Z)-2-(1,3-бензотиазол-2-илметиламино)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-1H-имидазол-5-она,

(112) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1-метил-4-пиперидил)метиламино]-1H-имидазол-5-она,

20 (113) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(тетрагидропиранил-4-илметиламино)-1H-имидазол-5-она,

(114) трет-бутил-4-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата,

(115) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(7-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,

25 (116) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(3-фтор-4-метил-анилино)-1H-имидазол-5-она,

(117) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(4-фторанилино)-1H-имидазол-5-она,

30 (118) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(4-гексиланилино)-1H-имидазол-5-она,

(119) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилино]-1H-имидазол-5-она,

(120) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[3-(дифторметокси)анилино]-1H-имидазол-5-она,

(121) (4Z)-2-[(1-ацетилиндолин-6-ил)амино]-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-1H-имидазол-5-она,

(122) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[3-(трифторметил)анилино]-1H-имидазол-5-она,

5 (123) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(индан-5-иламино)-1H-имидазол-5-она,

(124) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(4-морфолиноанилино)-1H-имидазол-5-она,

10 (125) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-метилиндазол-7-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(126) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(пиримидин-2-иламино)-1H-имидазол-5-она,

(127) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(2-пиридиламино)-1H-имидазол-5-она,

15 (128) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-метилпиразол-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(129) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-метокси-6-метил-3-пиридил)амино]-1H-имидазол-5-он,

20 (130) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(пиримидин-5-иламино)-1H-имидазол-5-она,

(131) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(3-пиридиламино)-1H-имидазол-5-она,

(132) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(1,3,4-тиадиазол-2-иламино)-1H-имидазол-5-она,

25 (133) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(134) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]амино]-1H-имидазол-5-она,

30 (135) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(136) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(137) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(138) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(139) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-1H-имидазол-5-она,

5 (140) трет-бутил-4-[[4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата,

(141) этил-4-[[4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата,

10 (142) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-метил-4-пиперидил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(143) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-метил-3-пиперидил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(144) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(оксетан-3-иламино)-1H-имидазол-5-она,

15 (145) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(146) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

20 (147) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(148) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3S)-тетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(149) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(6,6-диметилтетрагидропиран-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,

25 (149A) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3R)/(3S)-6,6-диметилтетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(149B) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3R)/(3S)-6,6-диметилтетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

30 (150) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3R,4R)-4-гидрокситетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(151) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(оксепан-3-иламино)-1H-имидазол-5-она,

(152) (±)-3-[[4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]пиперидин-2-она,

(153) (3S)-3-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]пиперидин-2-она,

(154) (5S)-5-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]пиперидин-2-она,

5 (155) ($\pm$)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3,3-дифторциклопентил)амино]-1H-имидазол-5-он,

(156) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-1H-имидазол-5-она,

10 (157) ($\pm$)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3,3-дифторциклогексил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(158) ($\pm$)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2,2-дифторциклогексил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(159) ($\pm$)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3,3-дифторциклогептил)амино]-1H-имидазол-5-она,

15 (160) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[[(1R)-1-(фторметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(161) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[[(1S)-1-(фторметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

20 (162) [3-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-адамантил] ацетата,

(163) [3-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-адамантила]2,2-диметилпропаноата,

(164) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[[(1R,2R)-2-метоксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она,

25 (165) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[[(1S,2S)-2-метоксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(166) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[[(1R,2R)-2-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

30 (167) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[[(1S,2S)-2-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(168) ($\pm$)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[цис-3-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(169) ($\pm$)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[транс-3-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(169A) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[(1R,3R)/(1S,3S)-3-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(169B) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[(1R,3R)/(1S,3S)-3-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

5 (170) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[цис-4-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(171) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[транс-4-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

10 (171A) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[(1R,4R)/(1S,4S)-4-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(171B) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[(1R,4R)/(1S,4S)-4-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(172) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[цис-3-метоксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

15 (173) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[транс-3-метоксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(174) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[цис-4-метоксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

20 (175) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[транс-4-метоксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(176) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[(1R)-2-метокси-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(177) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[(1S)-2-метокси-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

25 (178) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[(2R)-2-гидрокси-2-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(179) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[(2S)-2-гидрокси-2-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

30 (180) (4Z)-2-[[(1R)-2-амино-1-фенил-этил]амино]-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-1H-имидазол-5-он дигидрохлорида,

(181) (4Z)-2-[[(1S)-2-амино-1-фенил-этил]амино]-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-1H-имидазол-5-он дигидрохлорида,

(182) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметиле́н)-2-[[(3R)-хинуклидин-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(183) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(3S)-хинуклидин-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(184) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(тетрагидротиопиран-3-иламино)-1H-имидазол-5-она,

5 (185) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(1,4-диоксепан-6-иламино)-1H-имидазол-5-она,

(186) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-оксопирролидин-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,

10 (187) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(188) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(4,4-диметил-2-оксо-пирролидин-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(189) (3R)-3-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]пиперидин-2-она,

15 (190) (±)-3-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-метил-пиперидин-2-она,

(191) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,

20 (192) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1,3-диметил-2-оксо-пирролидин-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(192A) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(3R)/(3S)-1,3-диметил-2-оксо-пирролидин-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(192B) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(3R)/(3S)-1,3-диметил-2-оксо-пирролидин-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

25 (193) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(3S,4S)-4-гидрокситетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(194) (4Z)-2-(3-норадамантиламино)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-1H-имидазол-5-она,

30 (195) [3-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-адамантил]N-трет-бутилкарбамата,

(196) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3-фтор-1-адамантил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(197) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R)-1-(трет-бутоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(198) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R)-2-трет-бутокси-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(199) N-[3-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-адамантил]ацетамида,

5 (200) N-[3-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-адамантил]циклопропанкарбоксамида,

(201) N-[3-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-адамантил]метансульфонамида,

10 (202) N-[3-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-адамантил]циклопропансульфонамида,

(203) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[3-(диметиламино)-1-адамантил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(204) метил-2-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]адамантан-2-карбоксилата,

15 (205) (4Z)-2-(циклогексиламино)-4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метилен]-1H-имидазол-5-она,

(206) (4Z)-2-(циклогептиламино)-4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метилен]-1H-имидазол-5-она,

20 (207) (4Z)-2-[[(1R)-1-(метоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метилен]-1H-имидазол-5-она,

(208) (4Z)-2-[[(1R)-2-метокси-1-фенил-этил]амино]-4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метилен]-1H-имидазол-5-она,

(209) (4Z)-2-(1-адамантиламино)-4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метилен]-1H-имидазол-5-она, и

25 (210) (4Z)-2-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]-4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метилен]-1H-имидазол-5-она,

(211) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3,5-дигидрокси-1-адамантил)амино]-1H-имидазол-5-она,

30 (212) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3,5,7-трифтор-1-адамантил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(213) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R)-1-(этоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(214) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R)-1-(бензилоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(215) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[[(1R)-1-[(4-фторфенил)метоксиметил]-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(216) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[[(1R)-1-(циклопропоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

5 или любой из их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно еще более предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений (4), (5), (6), (7), (8), (9), (12), (13), (14), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25), (27), (28), (30), (31), (32), (34), (35), (36), (38), (40), (41), (42), (43), (44), (46), (48), (49), (50), (51), 10 (53), (55), (56), (57), (59), (60), (61), (62), (63), (64), (65), (66), (67), (68), (69), (70), (71), (72), (73), (74), (77), (78), (80), (81), (83), (85), (86), (89), (90), (92), (93), (94), (95), (96), (97), (98), (99), (104), (106), (108), (117), (119), (125), (127), (128), (135), (146), (147), (148), (149), (149A), (149B), (150), (151), (154), (155), (157), (158), (159), (160), (161), (162), (164), (165), (167), (168), (169), (169A), (169B), (170), (171), (171A), (171B), (172), (173), (174), (175), 15 (176), (178), (179), (180), (181), (182), (184), (185), (191), (192), (192A), (194), (195), (196), (197), (198), (199), (200), (201), (203), (204), (208), (209), (210) и их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с еще более предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений (6), (7), (8), (9), (12), (14), (16), (17), (19), (20), (21), (22), (24), (25), (27), (28), 20 (31), (32), (34), (35), (36), (38), (40), (41), (43), (44), (46), (48), (49), (51), (53), (55), (56), (57), (59), (61), (62), (63), (64), (65), (66), (67), (68), (69), (74), (77), (78), (81), (83), (85), (86), (89), (90), (92), (93), (95), (96), (97), (98), (99), (108), (119), (125), (146), (148), (149), (149A), (149B), (150), (151), (155), (157), (158), (159), (160), (161), (162), (164), (165), (167), (168), 25 (169), (169A), (169B), (170), (171), (171A), (171B), (172), (173), (174), (175), (176), (178), (179), (180), (181), (182), (184), (185), (191), (192), (192A), (194), (195), (196), (197), (198), (199), (200), (201), (203), (204), (208) и их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно еще более предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений (9), 30 (16), (17), (19), (20), (21), (22), (25), (27), (34), (35), (40), (48), (61), (65), (66), (78), (81), (83), (89), (95), (96), (97), (99), (158), (159), (160), (162), (169), (172), (173), (175), (176), (184), (194), (195), (196), (199), (200), (201), (203), (210) и их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с альтернативным вариантом осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений (1), 35

(3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (12), (13), (14), (16), (17), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43), (44), (45), (46), (47), (48), (49), (50), (51), (53), (55), (56), (57), (58), (59), (60), (61), (62), (63), (64), (65), (66), (67), (68), (69), (70), (71), (72), (73), (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80), (81), (82), (83), (85), (86), (88), (89), (90), (92), (93), (94), (95), (96), (97), (98), (99), (100), (101), (102), (103), (104), (105), (106), (107), (108), (109), (110), (111), (113), (117), (119), (120), (121), (126), (127), (128), (129), (130), (131), (132), (135), (137), (139), (141), (144), (145), (146), (147), (148), (149), (149A), (149B), (150), (151), (154), (155), (156), (157), (158), (159), (160), (161), (162), (163), (164), (165), (166), (167), (168), (169), (169A), (169B), (170), (171), (171A), (171B), (172), (173), (174), (175), (176), (178), (179), (180), (181), (182), (183), (184), (185), (191), (192), (192A), (192B), (194), (195), (196), (197), (198), (199), (200), (201), (203), (208), (209), (210) и их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно еще более предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений (1), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (12), (13), (14), (16), (17), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (38), (40), (41), (43), (44), (46), (48), (49), (51), (53), (55), (56), (57), (59), (61), (62), (63), (64), (65), (66), (67), (68), (69), (70), (71), (73), (74), (76), (77), (78), (79), (80), (81), (82), (83), (85), (86), (88), (89), (90), (92), (93), (94), (95), (96), (97), (98), (99), (100), (101), (102), (104), (105), (106), (108), (109), (113), (117), (119), (127), (128), (130), (131), (135), (139), (141), (146), (147), (148), (149), (149A), (149B), (150), (151), (155), (156), (157), (158), (159), (160), (161), (162), (163), (164), (165), (166), (167), (168), (169), (169A), (169B), (170), (171), (171A), (171B), (172), (173), (174), (175), (176), (178), (179), (180), (181), (182), (183), (184), (185), (191), (192), (192A), (192B), (194), (195), (196), (198), (199), (200), (201), (203), (210) и их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно еще более предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений (9), (16), (19), (20), (21), (35), (48), (61), (73), (78), (81), (95), (96), (155), (159), (160), (161), (169), (169A), (171A), (176), (184), (196), (199), (200), (201), (203), (210) и их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений (7), (8), (9), (10), (12), (16), (17), (19), (20), (21), (23), (25), (26), (28), (32), (33), (34), (35), (40), (41), (43), (44), (46), (48), (55), (56), (57), (59), (61), (62), (63), (65), (66), (67), (68), (69), (70), (73), (77), (78), (81), (83), (88), (89), (90), (95), (96), (97), (98), (99), (100), (101), (102), (104), (105), (106), (117), (119), (127), (131), (139), (148), (149), (149B), (151), (155), (156), (157),

(158), (159), (160), (161), (164), (165), (167), (169), (169A), (169B), (170), (171), (171A), (171B), (172), (173), (176), (178), (179), (180), (181), (184), (185), (191), (192), (192A), (194), (196), (198), (199), (200), (201), (203), (210) и их фармацевтически приемлемых солей.

Группы соединений, определенные списком соединений, как определено в примере 4 ниже в таблицах 4A-4F и конкретно определены как наиболее сильнодействующие ингибиторы киназы, а также многоцелевые ингибиторы киназы, также составляют часть настоящего изобретения.

Согласно другому аспекту объект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I), как определено выше, или к любой из его фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере к любому из соединений (1)-(216), или к любой из его фармацевтически приемлемых солей, для применения в качестве лекарственного средства.

«Его фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые образованы из солей присоединения кислот, образованных неорганическими кислотами (например, соляной кислотой, бромистоводородной кислотой), а также из солей, образованных органическими кислотами, такими как уксусная кислота, винная кислота, янтарная кислота.

Подходящие физиологически приемлемые соли присоединения кислот соединений формулы (I) включают гидробромид, тартрат, гидрохлорид, сукцинат и ацетат.

Соединения формулы (I) и любое из соединений (1)-(216) или любая из их фармацевтически приемлемых солей могут образовывать сольваты или гидраты, и изобретение включает все такие сольваты и гидраты.

Термины "гидраты" и "сольваты" просто означают, что соединения (I) согласно изобретению могут быть в форме гидрата или сольвата, то есть объединены или связаны с одной или более молекулами воды или растворителя. Это только химическая характеристика таких соединений, которая может быть применена ко всем органическим соединениям этого типа.

Соединения формулы (I) могут содержать один или более асимметричных атомов углерода. Таким образом, они могут существовать в форме энантиомеров или диастереоизомеров. Эти энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, включая рацемические смеси, входят в объем настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены обычными способами органического синтеза, применяемыми специалистами в данной области техники. Общие последовательности реакций, описанные ниже, представляют собой

общий способ, пригодный для получения соединений по настоящему изобретению, и не предназначены для ограничения объема или применимости.

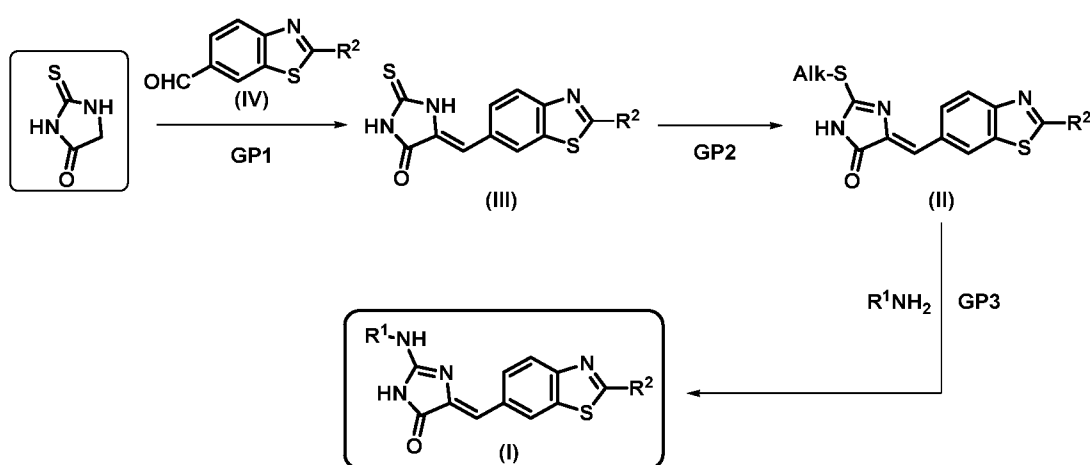
Список сокращений:

Сокращение/акроним	Наименование
Ac	Ацетил
ACN	Ацетонитрил
Alk	Алкил
ATP	Аденозинтрифосфат
br s	Широкий синглет
c	Молярная концентрация
Cpd №	Номер соединения
d	Дублет
DCM	Дихлорметан
dd	Дублет дублетов
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMF	Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
DTT	Дитиотреитол
Eq	Эквивалент
ESI	Ионизация электроспреем
Et	Этил
FC	Флэш-хроматография
GP	Общий протокол
GST	Глутатион-S-трансфераза
Hal	Галоген
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
His-tagged	Полигистидиновая метка
HPLC	Жидкостная хроматография высокого давления
IC ₅₀	Концентрация полумаксимального ингибирования
m	Мультиплет
M	Молярность
Me	Метил
MS	Масс-спектрометрия
MW	Молекулярный вес
NMR	Ядерный магнитный резонанс
НД	Нет данных
НП	Не протестировано
Piv	Пивалоил
Rac	Рацемический (рац)
К.т.	Комнатная температура
s	Синглет
SFC	Сверхкритическая флюидная хроматография
SDS-PAGE	Электрофорез белков в полиакриламидном геле
t	Триплет
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран

Сокращение/акроним	Наименование
TLC	Тонкослойная хроматография
t °C	Температура в градусах Цельсия
PTLC	Препаративная тонкослойная хроматография
UV	Ультрафиолет
v/v	Соотношение объема к объему (об/об)
w/v	Соотношение массы к объему (м/об)
δ_H	Химический сдвиг водорода
μW	Микроволновое облучение

Соединения общей формулы (I) могут быть получены в соответствии со схемой 1 ниже.

Схема 1: Путь синтеза:



Синтез соединений согласно изобретению основан на функционализации соединения формулы (II) амином формулы R^1NH_2 , где R^1 является таким, как определено выше, в соответствии с общим протоколом 3 (GP3), описанным в настоящем документе ниже.

Согласно GP3, соединение формулы (II) может быть помещено в апротонный растворитель, такой как THF или диоксан, или смесь обоих. Амин формулы R^1NH_2 может быть добавлен, например, в молярном соотношении от 2 до 6, в частности, 4, по отношению к соединению формулы (II). Реакционная смесь может быть помещена в герметичную пробирку и может получать энергию, например, от нагревательного блока или от микроволн. После завершения реакции смесь может быть возвращена к комнатной температуре.

В варианте осуществления под названием GP3-A реакционную смесь можно перемешивать при температуре от $-10^\circ C$ до $10^\circ C$, например, при $0^\circ C$, в течение периода времени от 30 минут до 2 часов, например, в течение 1 часа. В зависимости от состояния полученного продукта (твердого, осадка) могут быть выполнены способы очистки, хорошо известные специалисту в данной области техники, например, фильтрация,

промывка, растирание в порошок, сушка в вакууме, флэш-хроматография, осаждение и нагревание с обратным холодильником.

В варианте осуществления под названием GP3-B, где продукт не осаждается, реакционную смесь можно концентрировать, в частности, в вакууме, и очищать, в частности, флэш-хроматографией. Может быть выполнена вторая стадия очистки, в частности, выбранная из повторного осаждения, растирания в порошок и перекристаллизации.

В другом варианте осуществления под названием GP3-C, где продукт не осаждается, реакционную смесь можно концентрировать, в частности, в вакууме, и полученное неочищенное вещество можно очистить путем растирания в порошок в протонном полярном растворителе, таком как этанол. Указанное растирание в порошок может быть выполнено при температуре, составляющей от 20 до 100 °C, в частности, при комнатной температуре. Может быть выполнена вторая стадия очистки, в частности, выбранная из повторного осаждения, растирания в порошок и перекристаллизации.

Соединение формулы (II), как определено выше, может быть получено путем S-алкилирования соединения формулы (III), где R^2 является таким, как определено выше, и Alk представляет собой (C_1 - C_5)алкил.

Согласно общему протоколу GP2, соединение формулы (III) может быть помещено в полярный апротонный растворитель, такой как диметилформамид (DMF). Алкилгалид формулы Alk-Hal, где Hal представляет собой галогенид, такой как йод или бром, затем может быть добавлен по каплям, например, в молярном соотношении от 0,75 до 1,50, в частности 1,05, по отношению к соединению формулы (III), в присутствии неорганического основания, такого как K_2CO_3 , например, в молярном соотношении от 0,7 до 1,5, в частности 1, по отношению к соединению формулы (III). Реакционную смесь можно перемешивать во время добавления алкилгалогенида.

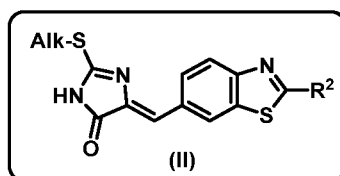
В конкретном варианте осуществления полученную смесь затем можно перемешивать, например, от 8 до 16 часов, в частности, в течение 12 часов при комнатной температуре.

В другом варианте осуществления полученную смесь можно перемешивать, например, от 2 до 8 часов, в частности, в течение 6 часов, при температуре в диапазоне от -10 °C до 10 °C, в частности, при 0 °C.

Соединение формулы (III), как определено выше, может быть получено из соединения формулы (IV), где R^2 является таким, как определено выше, в соответствии с общим протоколом GP1.

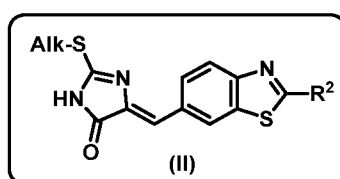
Согласно GP1, соединение формулы (IV) может быть помещено в протонный растворитель, такой как этанол, в присутствии 2-тиогидантоина, например, в молярном соотношении от 0,85 до 1,15, в частности 1, по отношению к соединению формулы (IV), в присутствии органического основания, такого как пиперидин, в молярном соотношении от 0,85 до 1,15, в частности 1, еще по отношению к соединению формулы (II), в присутствии органической кислоты, такой как уксусная кислота, например, в молярном соотношении от 0,85 до 1,15, в частности 1, еще по отношению к соединению формулы (IV). Реакционную смесь можно помещать в герметичную пробирку, перемешивать и нагревать при температуре в диапазоне, например, от 60 °C до 130 °C, в частности, от 80 °C до продолжительности в диапазоне от 10 до 100 минут, в частности, от 15 до 90 минут. Реакционную смесь можно облучать, например, микроволнами.

Соответственно, настоящее изобретение дополнительно относится к способу синтеза для получения новых соединений формулы (I), как определено выше, включающему по меньшей мере стадию замещения соединения формулы (II) первичным амином. Настоящее изобретение относится к способу синтеза для получения соединения формулы (I), как определено выше, или любой его фармацевтически приемлемой соли или любого из соединений (1)-(216), как определено выше, или любой из их фармацевтически приемлемых солей, включающему по меньшей мере стадию связывания соединения формулы (II) ниже



где Alk представляет собой (C_1-C_5) алкил,
с амином формулы R^1NH_2 , где R^1 и R^2 являются такими, как определено выше.

Настоящее изобретение также относится к синтетическому промежуточному соединению формулы (II) ниже



где Alk представляет собой (C_1-C_5) алкил, в частности, Alk выбран из группы, состоящей из этила и метила, и R^2 является таким, как определено выше.

Химические структуры, аналитические и спектроскопические данные некоторых соединений формулы (I) изобретения проиллюстрированы соответственно в следующей таблице 2 и таблице 3.

5

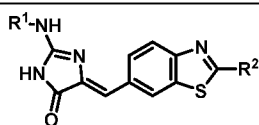
Реакции проводили с использованием высушенной в сушильной печи стеклянной посуды в инертной атмосфере аргона. Если не указано иное, все реактивы и растворители реактивной чистоты были получены от коммерческих поставщиков и использовались в том виде, в каком они были получены. Реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии с силикагелем 60 F254, предварительно покрытым алюминиевыми пластинами (0,25 мм). Визуализацию проводили под ультрафиолетовым излучением и 254 или 312 нм, или с соответствующими TLC-красителями, включая, но не ограничиваясь ими: фосфомолибдиновую кислоту, KMnO_4 , нингидрин, САМ, ванилин, п-анизальдегид.

Микроволновые эксперименты проводились в микроволновом реакторе Anton Paar Monowave 400 ®. Эксперименты проводили в монорежимной полости с подачей мощности в диапазоне от 0 до 850 Вт, что позволяло проводить реакции под давлением (от 0 до 30 бар) в герметичных стеклянных флаконах (от 4 до 30 мл), оснащенных защелками и кремниевыми перегородками. Температура (от 0 до 300 °C) контролировалась бесконтактным инфракрасным датчиком и калибровалась рубиновым термометром. Профили температуры, давления и мощности редактировались и контролировались с помощью панели управления с сенсорным экраном. Время, указанное в различных протоколах, - это время, измеренное, когда смеси достигли запрограммированной температуры после 3-минутного периода линейного изменения температуры.

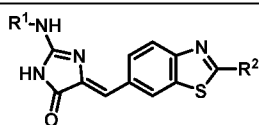
Хроматографическую очистку соединений проводили на автоматизированной колонке Interchim Puriflash XS420, оснащенной 30 мкм сферическими предварительно упакованными колонками с силикагелем в качестве стационарной фазы.

Некоторые соединения по изобретению описаны со своей структурой в приведенной ниже таблице 2, которая является просто иллюстративной и не ограничивает объем настоящего изобретения.

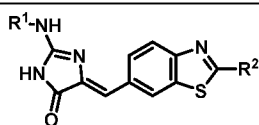
Таблица 2: Структура соединений (1)-(216). Формулы и молекулярные массы были получены с использованием Perkin Elmer's Chemdraw ® версии 17.1.0.105.



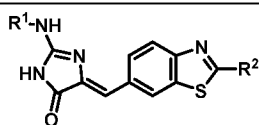
Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
1		H	A1	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ OS	298,36	НД
2		H	A1	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ OS	284,34	НД
3		H	A1	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ OS	298,36	НД
4		H	A1	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ OS	312,39	НД
5		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ OS	340,45	НД
6		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ OS	326,42	НД
7		H	A1	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ OS	354,47	НД
8		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ OS	340,45	НД
9		H	A1	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ OS	354,47	НД
10		H	A1	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	330,41	НД
11		H	A1	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	НД
12		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ OS	340,45	транс - рац
13		H	A1	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ OS	354,47	(1R)
14		H	A1	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ OS	392,17	НД



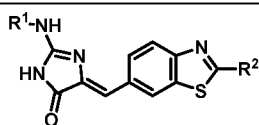
Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
15		H	A1	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ OS	406,55	рац
16		H	A1	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ OS	378,49	НД
17		H	A1	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ OS	378,49	НД
18		H	A1	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ OS	406,55	НД
19		H	A1	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	394,49	транс
20		H	A1	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	394,49	НД
21		H	A1	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	408,52	НД
22		H	A1	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ OS	380,51	(1R,2R,3R,5S)
23		H	A1	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ OS	380,51	(1S,2S,3S,5R)
24		H	A1	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ OS	380,51	(1R,2R,5R)
25		H	A1	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ OS	352,46	рац
26		H	A1	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ OS	338,43	НД
27		H	A1	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ OS	380,51	(2R)
28		H	A1	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ OS	380,51	рац



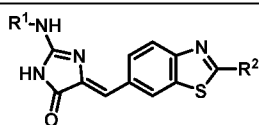
Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
29		H	A1	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ OS	382,53	(1R,2S,5R)
30		H	A1	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	384,50	(1R)
31		H	A1	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	(1R)
32		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	(1R)
33		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	(1R)
34		H	A1	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	344,43	(1R)
35		H	A1	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	344,43	(1R)
36		H	A1	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	344,43	(1S)
37		H	A1	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	344,43	(1S)
38		H	A1	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	316,38	(1R)
39		H	A1	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	316,38	(1S)
40		H	A1	C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ OS	346,42	рац
41		H	A1	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	рац
42		H	A1	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	384,50	рац



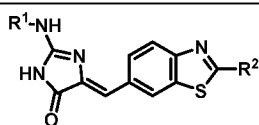
Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
43		H	A1	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	384,50	рац
44		H	A1	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	384,50	рац
45		H	A1	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	328,39	цис - рац
46		H	A1	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	328,39	транс - рац
47		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	цис - рац
48		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	транс - рац
49		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	цис - рац
50		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	транс - рац
51		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	(1R,2S)
52		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	(1S,2R)
53		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	(1R,2R)
54		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	(1S,2S)
55		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	цис - рац
56		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	транс - рац



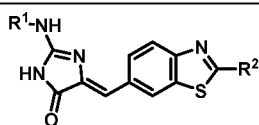
Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
57		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	транс
58		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	цис - рац
59		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	транс - рац
60		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	транс
61		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	цис - рац
62		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	транс - рац
63		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	(1R,2R)
64		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	(1S,2S)
65		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	цис - рац
66		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	транс - рац
67		H	A1	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	цис - рац
68		H	A1	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	транс - рац
69		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	358,42	(2S)
70		H	A1	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	330,36	(2S)



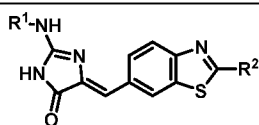
Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
71		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	372,44	(2S)
72		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	372,44	(2R)
73		H	A1	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	360,39	(2S)
74		H	A2	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ OS	334,40	НД
75		H	A2	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ OS	360,44	НД
76		H	A2	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ OS	362,45	НД
77		H	A2	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ OS	362,45	НД
78		H	A2	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₄ OS	402,40	НД
79		H	A2	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₂ S	418,39	НД
80		H	A2	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	376,43	цис - рац
81		H	A2	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	376,43	транс - рац
82		H	A2	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	376,43	(1R,2R)
83		H	A2	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	376,43	(1S,2S)



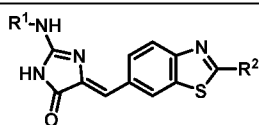
Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
84		H	A2	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	390,46	цис - рац
85		H	A2	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	390,46	транс - рац
86		H	A2	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	406,46	(2S)
87		H	A2	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	406,46	(2R)
88		H	A2	C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ OS	366,41	рац
89		H	A2	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ OS	436,36	рац
90		H	A2	C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ OS	450,38	рац
91		H	A2	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ OS	391,49	рац
92		H	A2	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	рац
93		H	A2	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	(1R)
94		H	A2	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	392,48	рац
95		H	A2	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	364,42	рац
96		H	A2	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	364,42	(1R)



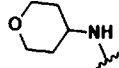
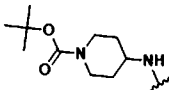
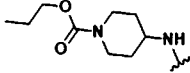
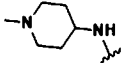
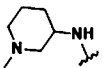
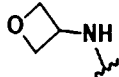
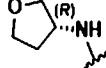
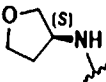
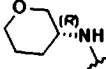
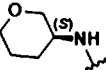
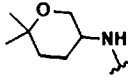
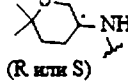
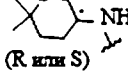
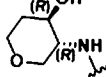
Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
97		H	A2	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	364,42	(1S)
98		H	A2	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	рац
99		H	A2	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	364,42	рац
100		H	A2	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	рац
101		H	A2	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	рац
102		H	A2	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	392,48	рац
103		H	A3	C ₁₇ H ₁₄ N ₆ OS	350,41	НД
104		H	A3	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ OS	335,39	НД
105		H	A3	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ OS	335,39	НД
106		H	A3	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ OS	335,39	НД
107		H	A3	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	338,39	НД
108		H	A3	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ OS ₂	355,43	НД
109		H	A3	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ OS	352,42	НД
110		H	A3	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ OS	349,41	НД

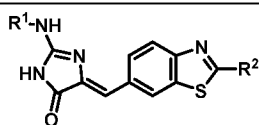


Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
111		H	A3	C ₁₉ H ₁₃ N ₅ OS ₂	391,47	НД
112		H	A4	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ OS	355,46	НД
113		H	A4	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	НД
114		H	A4	C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₃ S	441,55	НД
115		H	A4	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ OS	381,50	НД
116		H	A5	C ₁₈ H ₁₃ FN ₄ OS	352,39	НД
117		H	A5	C ₁₇ H ₁₁ FN ₄ OS	338,37	НД
118		H	A5	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ OS	404,53	НД
119		H	A5	C ₂₂ H ₂₂ N ₆ OS	418,52	НД
120		H	A5	C ₁₈ H ₁₂ F ₂ N ₄ O ₂ S	386,37	НД
121		H	A5	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	403,47	НД
122		H	A5	C ₁₈ H ₁₁ F ₃ N ₄ OS	388,37	НД
123		H	A5	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ OS	360,44	НД
124		H	A5	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	405,48	НД



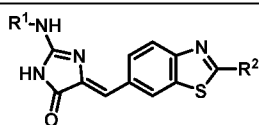
Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
125		H	A5	C ₁₉ H ₁₄ N ₆ OS	374,42	НД
126		H	A6	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ OS	322,35	НД
127		H	A6	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ OS	321,36	НД
128		H	A6	C ₁₅ H ₁₂ N ₆ OS	324,37	НД
129		H	A6	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	365,41	НД
130		H	A6	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ OS	322,35	НД
131		H	A6	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ OS	321,36	НД
132		H	A6	C ₁₃ H ₈ N ₆ OS ₂	328,37	НД
133		H	A6	C ₂₁ H ₂₁ N ₇ OS	419,51	НД
134		H	A6	C ₂₁ H ₂₁ N ₇ OS	419,51	НД
135		H	A6	C ₂₀ H ₂₀ N ₈ OS	420,50	НД
136		H	A6	C ₂₀ H ₂₀ N ₈ OS	420,50	НД
137		H	A6	C ₂₀ H ₂₀ N ₈ OS	420,50	НД
138		H	A6	C ₂₀ H ₂₀ N ₈ OS	420,50	НД

Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
139		H	A7	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	328,39	НД
140		H	A7	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₃ S	427,52	НД
141		H	A7	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	399,47	НД
142		H	A7	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ OS	341,43	НД
143		H	A7	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ OS	341,43	рац
144		H	A7	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	300,34	НД
145		H	A7	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	314,36	(3R)
146		H	A7	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	314,36	(3S)
147		H	A7	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	328,39	(3R)
148		H	A7	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	328,39	(3S)
149		H	A7	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	рац
149A		H	A7	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	Энантиомер А (3R) или (3S)
149B		H	A7	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	Энантиомер В (3R) или (3S)
150		H	A7	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	344,39	(3R,4R)

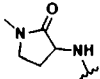
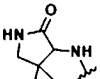
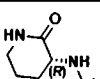
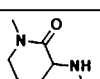
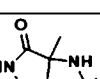
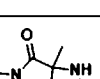
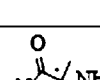
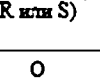
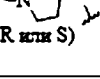
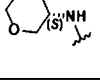
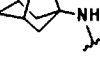
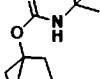
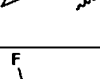


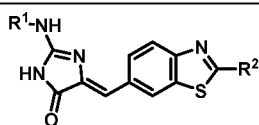
Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
151		H	A7	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	рац
152		H	A7	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	341,39	рац
153		H	A7	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	341,39	(3S)
154		H	A7	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	341,39	(5S)
155		H	A1	C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₄ OS	348,37	рац
156		H	A1	C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ OS	362,40	НД
157		H	A1	C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ OS	362,40	рац
158		H	A1	C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ OS	362,40	рац
159		H	A1	C ₁₈ H ₁₈ F ₂ N ₄ OS	376,43	рац
160		H	A1	C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ OS	346,42	(1R)
161		H	A1	C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ OS	346,42	(1S)
162		H	A1	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	436,53	НД
163		H	A1	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃ S	478,61	НД
164		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	(1R,2R)

Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
165		H	A1	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	(1S,2S)
166		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	(1R,2R)
167		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	(1S,2S)
168		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	цис-рац
169		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	транс-рац
169A		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	Энантиомер А (1R,3R) или (1S,3S)
169B		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	Энантиомер В (1R,3R) или (1S,3S)
170		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	цис-рац
171		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	транс-рац
171A		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	Энантиомер А (1R,4R) или (1S,4S)
171B		H	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	Энантиомер В (1R,4R) или (1S,4S)
172		H	A1	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	цис-рац

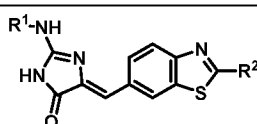


Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
173		H	A1	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	транс-рац
174		H	A1	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	цис-рац
175		H	A1	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	транс-рац
176		H	A2	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	(1R)
177		H	A2	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	(1S)
178		H	A2	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	364,42	(2R)
179		H	A2	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	364,42	(2S)
180		H	A2	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ OS	436,36	(1R)
181		H	A2	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ OS	436,36	(1S)
182		H	A7	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ OS	353,44	(3R)
183		H	A7	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ OS	353,44	(3S)
184		H	A7	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ OS ₂	344,45	рац
185		H	A7	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	344,39	НД
186		H	A7	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	327,36	рац

Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
187		H	A7	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	341,39	рац
188		H	A7	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	355,42	рац
189		H	A7	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	341,39	(3R)
190		H	A7	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	355,42	рац
191		H	A7	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	341,39	рац
192		H	A7	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	355,42	рац
192A		H	A7	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	355,42	Энантиомер А (3R) или (3S)
192B		H	A7	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	355,42	Энантиомер В (3R) или (3S)
193		H	A7	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	344,39	(3S,4S)
194		H	A1	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ OS	364,47	НД
195		H	A1	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₃ S	493,63	НД
196		H	A1	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ OS	396,48	НД
197		H	A1	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	400,54	(1R)



Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
198		H	A2	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	420,53	(1R)
199		H	A1	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	435,55	НД
200		H	A1	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	461,58	НД
201		H	A1	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃ S ₂	471,59	НД
202		H	A1	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₃ S ₂	497,63	НД
203		H	A1	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ OS	421,56	НД
204		H	A1	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	436,53	НД
205		Me	A1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ OS	340,45	НД
206		Me	A1	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ OS	354,47	НД
207		Me	A1	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	372,49	(1R)
208		Me	A2	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	392,48	(1R)
209		Me	A1	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ OS	392,52	НД
210		Me	A1	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	408,52	НД



Cpd №	R ¹ -NH-	R ²	Класс	Формула	MW	Стереохимия
211		H	A1	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	410,49	НД
212		H	A1	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₄ OS	432,47	НД
213		H	A1	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	372,49	(1R)
214		H	A1	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	434,56	(1R)
215		H	A1	C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S	452,55	(1R)
216		H	A1	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	384,50	(1R)

В приведенной ниже таблице 3 описаны аналитические и спектроскопические данные соединений, представленных в таблице 2.

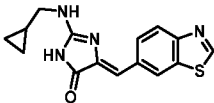
Анализы ¹H NMR (400 или 500 МГц) и спектры ¹³C NMR (101 МГц) регистрировали с помощью спектрометра Bruker ULTRASHIELD 500 или 400. Обработку и анализ спектров проводили с помощью MestReNova. Данные появляются в следующем порядке: химические сдвиги в млн⁻¹, которые были связаны с внутренним сигналом растворителя, кратностью, количеством протонов и константой связи J в герцах.

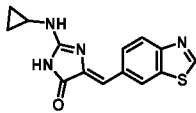
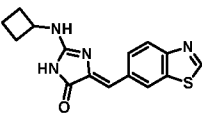
Анализы обращенно-фазовой HPLC/MS (жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией) проводили с помощью HPLC Waters Alliance 2795, оснащенной автосамплером, встроенным мембранным дегазатором, колоночным термостатом (T = 45 °C), УФ-детектором и квадрупольным массовым детектором ZQ, работающим в режиме ионизации электроспреем. Соединения (от 0,1 до 0,3 мг) солюбилизировали в минимальном количестве DMSO в комплексе с ацетонитрилом (V_{общ.} = 1 мл). Стандартные аналитические параметры: скорость потока: 1 мл/мин, V_{инж.} = 5 мкл.

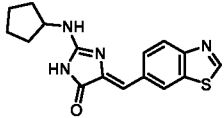
- Кислотные условия: колонка Waters XSelect CSH C18 (3,5 мкм, 2,1×50 мм).
Градиент: (H₂O+0,04% об/об HCOOH (10 mM))/ACN от 95/5 до 0/100 за 18,5 мин.
- Щелочные условия: колонка Waters Xbridge C18 (3,5 мкм, 2,1×50 мм).
Градиент: (H₂O+0,06% об./об. NH₃(водн.) (10 mM))/ACN от 95/5 до 0/100 за 18,5 мин.

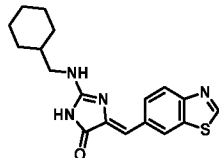
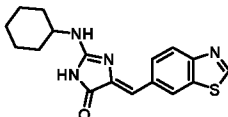
Энантиомеры рацемических продуктов (149), (169), (171) и (192) разделяли с помощью Reach Separations (Bio City, Pennyfoot St., Nottingham, NG1 1GF, UK. www.reachseparations.com) с помощью препаративной хиральной SFC. Вкратце: рацемические продукты солубилизировали в MeOH и очищали с помощью препаративной SFC (условия в таблице 3). Объединенные фракции, содержащие первый элюирующий энантиомер, затем выпаривали до почти сухого состояния с использованием роторного испарителя, переносили в конечные сосуды с DCM, который удаляли на Biotage V10 при 35 °C, перед хранением в вакуумной печи при 35 °C и 5 мбар до постоянной массы с получением чистого энантиомера. Фракции, содержащие второй элюирующий энантиомер, объединяли, концентрировали и очищали, как описано выше. Оптическую чистоту каждого энантиомера контролировали по отношению к рацемату с помощью аналитической хиральной SFC (условия в таблице 3). Химическую чистоту каждого энантиомера контролировали с помощью аналитической UHPLC (сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография) на Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 50×2,1 мм) (60 °C, 1 мл/мин, объем впрыска = 1 мкл), градиент: (H₂O +0,1% об/об TFA)/ACN от 98/2 до 0/100 за 2,02 мин.

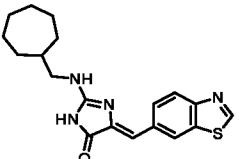
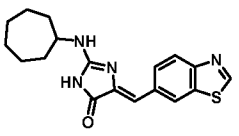
Таблица 3. Спектроскопическая и аналитическая характеристика соединений (1)-(216)

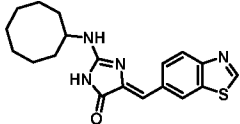
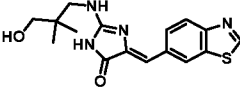
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
1		C ₁₅ H ₁₄ N ₄ OS	298,36	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,66 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,35 (s, 1H),

Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					8,80 (s, 1H), 8,39 – 8,13 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,56 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,40 (s, 1H), 3,32 – 3,10 (m, 2H), 1,18 – 1,02 (m, 1H), 0,57 – 0,41 (m, 2H), 0,38 – 0,23 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 299,2.
2		C ₁₄ H ₁₂ N ₄ OS	284,34	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 11,13 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,13 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 8,03 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,04 – 2,62 (m, 1H), 0,83 – 0,69 (m, 2H), 0,68 – 0,54 (m, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 285,1.
3		C ₁₅ H ₁₄ N ₄ OS	298,36	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K)

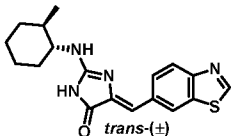
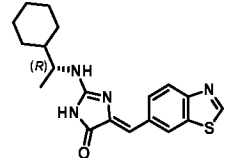
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					основного таутомера δ_H 10,72 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,34 – 8,22 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,83 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,74 – 4,02 (m, 1H), 2,38 – 2,20 (m, 2H), 2,17 – 1,97 (m, 2H), 1,69 (s, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 299,2.
4		C ₁₆ H ₁₆ N ₄ OS	312,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,53 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,41 (s, 1H), 4,43 – 4,05 (m, 1H), 2,04 – 1,92 (m, 2H), 1,76 – 1,67 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,40 (m, 2H). MS (ESI⁺):

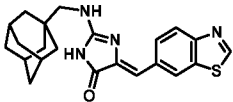
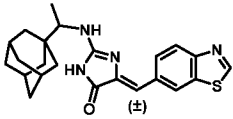
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					$[M+H]^+$ 313,2.
5		$C_{18}H_{20}N_4OS$	340,45	97%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 300K) основного таутомера δ_H 10,57 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,38 (s, 1H), 3,28 – 3,00 (m, 2H), 1,83 – 1,49 (m, 6H), 1,35 – 1,09 (m, 3H), 1,08 – 0,82 (m, 2H). MS (ESI⁺): $[M+H]^+$ 341,2.
6		$C_{17}H_{18}N_4OS$	326,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 300K) основного таутомера δ_H 10,62 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,90 – 8,65 (m, 1H), 8,37 – 8,13 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен),

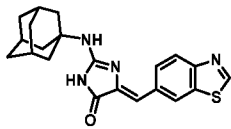
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					6,39 (s, 1H), 3,97 – 3,46 (m, 1H), 2,07 – 1,80 (m, 2H), 1,80 – 1,65 (m, 2H), 1,65 – 1,53 (m, 1H), 1,49 – 1,05 (m, 5H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 327,2.
7		C ₁₉ H ₂₂ N ₄ OS	354,47	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,61 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,39 (s, 1H), 3,29 – 3,02 (m, 2H), 1,95 – 1,36 (m, 11H), 1,33 – 1,12 (m, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 355,2.
8		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ OS	340,45	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,40 (br s, 1H, NH, D₂O-

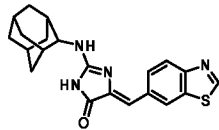
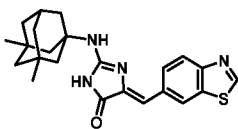
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					обмен), 9,35 (s, 1H), 9,05 – 8,69 (m, 1H), 8,42 – 8,13 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,39 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 1,93 (s, 2H), 1,78 – 1,35 (m, 10H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 341,2.
9		C ₁₉ H ₂₂ N ₄ OS	354,47	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,43 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,98 (m, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,25 – 3,91 (m, 1H), 1,94 – 1,35 (m, 14H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 355,2.
10		C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	330,41	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K)

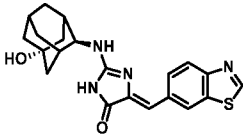
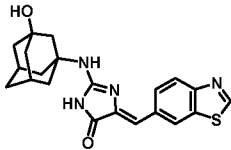
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					основного таутомера δ_H 10,59 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,37 (s, 1H), 8,82 – 8,62 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,45 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,43 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 5,02 (s, 1H), 3,33 – 3,24 (m, 2H), 3,22 – 3,11 (m, 2H), 1,09 – 0,65 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 331,2.
11		C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,62 (s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,39 – 8,25 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,72 – 7,42 (m, 1H), 7,40 – 7,20 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 4,61 – 4,50 (m, 2H), 3,88 – 3,47 (m, 4H). MS

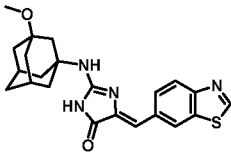
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(ESI ⁺): [M+H] ⁺ 379,2.
12	 (trans-±) - транс-(±))	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ OS	340,45	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,49 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,92 – 8,69 (m, 1H), 8,27 – 8,15 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,42 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,36 (s, 1H), 3,65 – 3,34 (m, 1H), 3,23 – 2,84 (m, 1H), 2,01 – 1,13 (m, 8H), 0,98 – 0,84 (m, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 341,2.
13		C ₁₉ H ₂₂ N ₄ OS	354,47	более 97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,34 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,92 – 8,73 (m, 1H), 8,26 – 8,18 (m, 1H), 8,03

Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,37 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,37 (s, 1H), 4,12 – 3,39 (m, 1H), 1,72 (d, J = 13,8 Гц, 4H), 1,65 – 1,57 (m, 1H), 1,46 (s, 1H), 1,26 – 0,96 (m, 8H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 355.2.
14		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ OS	392,17	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,33 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,35 – 8,14 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,41 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,38 (s, 1H), 3,25 – 2,80 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,72 – 1,43 (m, 12H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 393,3.
15		C ₂₃ H ₂₆ N ₄ OS	406,55	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 343K) основного

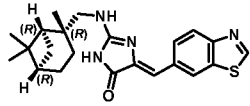
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					таутомера δ_H 10,22 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,30 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,14 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,39 (s, 1H), 3,76 – 3,59 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,77 – 1,49 (m, 12H), 1,17 – 1,05 (m, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 407,3.
16		C ₂₁ H ₂₂ N ₄ OS	378,49	95%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 9,99 (br s, 1H, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,17 – 8,13 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,09 (br s, 1H, D₂O-обмен), 6,42 (s, 1H), 2,26 – 2,02 (m, 10H), 1,80 – 1,64 (m, 5H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 379,2.

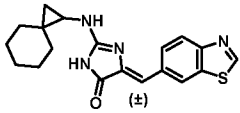
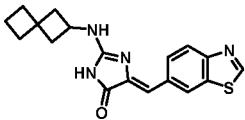
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
17		$C_{21}H_{22}N_4OS$	378,49	93%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 343K) основного таутомера δ_H 10,06 (br s, 1H, D_2O-обмен), 9,31 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,35 (br s, 1H, D_2O-обмен), 6,44 (s, 1H), 4,15 – 3,95 (m, 1H), 2,13 – 1,56 (m, 14H). MS (ESI$^+$): $[M+H]^+$ 379,2.
18		$C_{23}H_{26}N_4OS$	406,55	97%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 300K) основного таутомера δ_H 10,04 (br s, 1H, NH, D_2O-обмен), 9,35 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,16 (br s, 1H, NH, D_2O-обмен), 6,41 (s, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 2,02 – 1,70 (m, 6H), 1,49 – 1,28 (m, 4H), 1,25 – 1,14 (m, 2H), 0,98 –

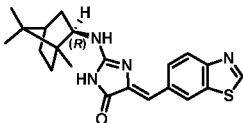
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					0,85 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 407,2.
19		C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	394,49	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 9,93 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,98 – 8,76 (m, 1H), 8,37 – 8,11 (m, 1H), 8,11 – 7,97 (m, 1H), 7,48 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,57 – 4,36 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 4,20 – 3,78 (m, 1H), 2,25 – 2,00 (m, 3H), 1,97 – 1,74 (m, 4H), 1,72 – 1,60 (m, 4H), 1,49 – 1,32 (m, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 395,2.
20		C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	394,49	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,01 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H),

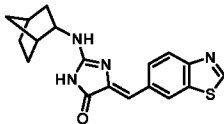
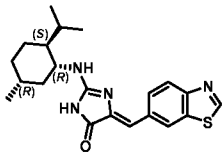
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					9,00 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,17 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,62 (br s, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 2,28 – 2,17 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 5H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,69 – 1,45 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 395,2.
21		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	408,52	96%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,08 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,27 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,43 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,38 – 1,91 (m, 8H), 1,83 – 1,47 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 409,3.

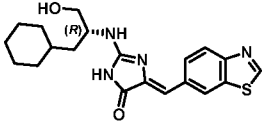
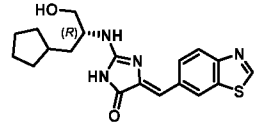
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
22		C ₂₁ H ₂₄ N ₄ OS	380,51	95%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,64 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 9,12 – 8,81 (m, 1H), 8,17 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,71 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,39 (s, 1H), 4,57 – 4,23 (m, 1H), 3,98 – 3,66 (m, 1H), 2,64 – 2,52 (m, 1H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,21 – 2,04 (m, 1H), 2,04 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,61 (m, 2H), 1,38 – 0,89 (m, 9H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 381,2.
23		C ₂₁ H ₂₄ N ₄ OS	380,51	95%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,64 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 9,12 – 8,81 (m, 1H),

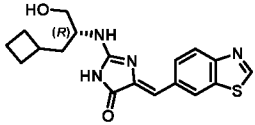
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					8,17 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,71 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,39 (s, 1H), 4,57 – 4,23 (m, 1H), 3,98 – 3,66 (m, 1H), 2,64 – 2,52 (m, 1H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,21 – 2,04 (m, 1H), 2,04 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,61 (m, 2H), 1,38 – 0,89 (m, 9H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 381,2.
24		C ₂₁ H ₂₄ N ₄ OS	380,51	94%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 343K) основного таутомера 10,51 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,30 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,36 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,40 (s, 1H), 3,54 – 3,35 (m, 2H), 2,42 – 2,29 (m, 2H), 2,09 – 1,80 (m, 5H), 1,72 – 1,58 (m, 1H), 1,20 (s, 6H),

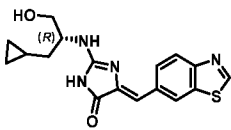
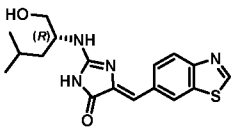
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					0,92 (d, J = 9,5 Гц, 1H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 381,2.
25		C ₁₉ H ₂₀ N ₄ OS	352,46	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,68 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 9,14 – 8,80 (m, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,43 (s, 1H), 2,72 – 2,58 (m, 1H), 1,92 – 1,20 (m, 10H), 0,71 (dd, J = 7,9, 5,1 Гц, 1H), 0,55 (t, J = 4,7 Гц, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 353,2.
26		C ₁₈ H ₁₈ N ₄ OS	338,43	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,71 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,32 –

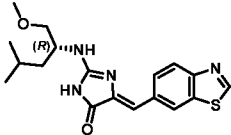
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					8,17 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,75 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,39 (s, 1H), 4,61 – 3,67 (m, 2H), 2,45 – 2,32 (m, 2H), 2,16 – 1,99 (m, 3H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,87 – 1,74 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 339,2.
27		C ₂₁ H ₂₄ N ₄ OS	380,51	96%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,19 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,38 (s, 1H), 4,50 – 3,70 (m, 1H), 2,39 – 2,17 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,42 – 1,20 (m, 2H), 1,14 – 0,61 (m, 10H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 381,2.

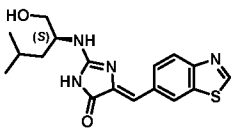
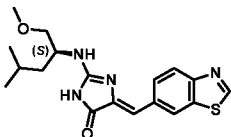
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
28		$C_{18}H_{18}N_4OS$	338,43	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 300K) основного таутомера δ_H 10,30 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,97 – 8,71 (m, 1H), 8,40 – 8,20 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,30 – 3,71 (m, 1H), 2,47 – 2,34 (m, 1H), 2,27 – 2,12 (m, 1H), 2,08 – 1,86 (m, 1H), 1,74 – 1,25 (m, 6H), 1,18 – 1,02 (m, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 339,2
29		$C_{21}H_{26}N_4OS$	382,53	91%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 300K) основного таутомера δ_H 10,52 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,27 – 8,15 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Гц, 1H),

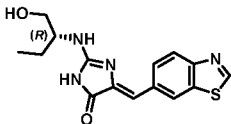
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					7,37 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,36 (s, 1H), 3,97 – 3,66 (m, 1H), 2,11 – 1,20 (m, 7H), 1,19 – 0,58 (m, 11H) MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 383,3.
30		C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	384,50	96%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,07 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,28 (s, 1H), 9,03 – 8,63 (m, 1H), 8,35 – 8,04 (m, 1H), 8,04 – 7,90 (m, 1H), 6,90 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,54 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 4,14 – 3,93 (m, 1H), 3,66 – 3,44 (m, 2H), 1,95 – 0,90 (m, 13H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 385,2.
31		C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,11

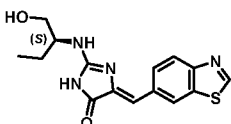
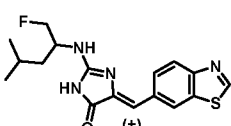
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,28 (s, 1H), 9,03 – 8,85 (m, 1H), 8,28 – 8,09 (m, 1H), 8,07 – 7,95 (m, 1H), 6,91 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,43 (s, 1H), 4,55 (br s, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 4,08 – 3,86 (m, 1H), 3,66 – 3,44 (m, 2H), 1,99 – 1,08 (m, 11H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 371,2.
32		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,38 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,35 (s, 1H), 9,03 – 8,72 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,22 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,86 (br s, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 4,14 – 3,75 (m, 1H), 3,71 – 3,39 (m, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 1H), 2,18 –

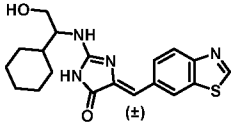
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					1,92 (m, 2H), 1,88 – 1,45 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 357,2.
33		C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,2	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,37 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,33 (s, 1H), 8,98 – 8,72 (m, 1H), 8,34 – 8,12 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,23 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,41 (s, 1H), 4,77 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 4,11 – 3,87 (m, 1H), 3,70 – 3,44 (m, 2H), 1,69 – 1,51 (m, 1H), 1,51 – 1,40 (m, 1H), 0,87 – 0,71 (m, 1H), 0,52 – 0,37 (m, 2H), 0,25 – 0,03 (m, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 343,1.
34		C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	344,43	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного

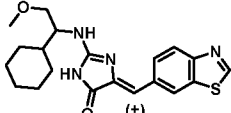
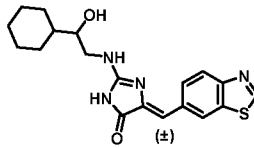
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					таутомера δ_H 10,42 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,26 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,87 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 4,34 – 4,04 (m, 1H), 3,62 – 3,42 (m, 2H), 1,86 – 1,57 (m, 1H), 1,60 – 1,34 (m, 2H), 1,15 – 0,77 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 345,2.
35		C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	358,46	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,16 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,27 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,43 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,83 –

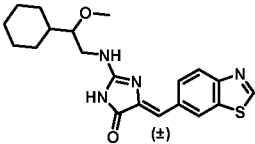
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					1,66 (m, 1H), 1,62 – 1,39 (m, 2H), 1,14 – 0,81 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 359,2.
36		C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	344,43	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,42 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,26 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,87 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 4,34 – 4,04 (m, 1H), 3,62 – 3,42 (m, 2H), 1,86 – 1,57 (m, 1H), 1,60 – 1,34 (m, 2H), 1,15 – 0,77 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 345,2.
37		C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	358,46	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,16

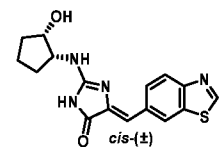
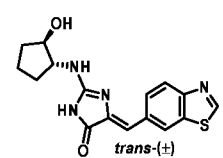
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,27 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,43 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,83 – 1,66 (m, 1H), 1,62 – 1,39 (m, 2H), 1,14 – 0,81 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 359,2.
38		C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	316,38	88%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 333K)основного таутомера δ_H 10,41 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,32 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,19 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,41 (s, 1H), 4,89 – 4,62 (m, 1H, OH, D₂O-обмен), 3,81 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 1,76 – 1,62 (m, 1H), 1,62 –

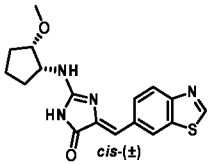
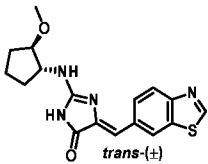
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					1,45 (m, 1H), 1,00 – 0,87 (m, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 317,5.
39		C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	316,38	более 96%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 333K) основного таутомера δ_H 10,41 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,32 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,19 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,41 (s, 1H), 4,86 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 3,81 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 1,76 – 1,62 (m, 1H), 1,62 – 1,45 (m, 1H), 1,00 – 0,87 (m, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 317,5.
40		C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ OS	346,42	91%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,28 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,28 (s, 1H),

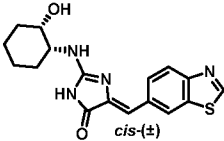
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					8,85 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,25 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,46 (s, 1H), 4,64 – 4,52 (m, 1H), 4,50 – 4,40 (m, 1H), 4,37 – 4,22 (m, 1H), 1,84 – 1,71 (m, 1H), 1,65 – 1,55 (m, 1H), 1,52 – 1,41 (m, 1H), 1,04 – 0,81 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 347,2.
41		C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 343K) основного таутомера δ _H 10,26 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,31 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,11 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,41 (s, 1H), 4,81 – 4,55 (m, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 3,91 – 3,69 (m, 1H), 3,67 – 3,50 (m, 2H), 1,90 – 1,53 (m, 6H), 1,34 – 0,98

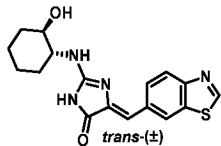
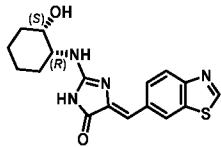
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(m, 5H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 371,2.
42		C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	384,0	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) основного таутомера δ_H 10,27 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,38 – 9,24 (m, 1H), 8,94 – 8,72 (m, 1H), 8,39 – 8,12 (m, 1H), 8,12 – 7,96 (m, 1H), 7,24 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,50 – 6,25 (m, 1H), 4,03 – 3,83 (m, 1H), 3,60 – 3,44 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,86 – 1,53 (m, 6H), 1,30 – 1,03 (m, 5H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 385,2.
43		C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 298K) основного таутомера δ_H 10,54 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,29 – 8,09 (m, 1H), 8,01

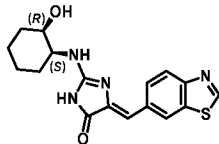
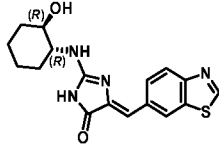
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,42 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,41 (s, 1H), 4,95 – 4,72 (br s, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 3,82 – 3,36 (m, 2H), 3,25 – 3,08 (m, 1H), 2,02 – 1,50 (m, 5H), 1,45 – 0,91 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 371,3.
44		C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	384,50	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,46 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,33 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,42 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,43 (s, 1H), 3,71 – 3,55 (m, 1H), 3,45 – 3,33 (m, 4H), 3,32 – 3,23 (m, 1H), 1,90 – 1,50 (m, 6H), 1,28 – 1,07 (m, 5H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 385,2.

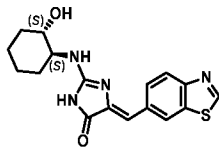
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
45	 (cis-(±) – ЦИС-(±))	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	328,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,13 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,28 (s, 1H), 8,87 – 8,67 (m, 1H), 8,41 – 8,13 (m, 1H), 8,09 – 7,94 (m, 1H), 6,73 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,44 (s, 1H), 4,73 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 4,22 – 3,96 (m, 2H), 2,11 – 1,51 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 329,2.
46	 (trans-(±))	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	328,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,53 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,33 (s, 1H), 8,93 – 8,63 (m, 1H), 8,35 – 8,12 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,61 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,94 (br

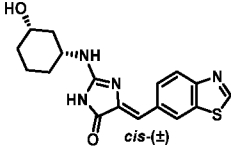
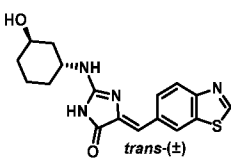
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					s, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 4,10 – 3,75 (m, 2H), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 1,98 – 1,82 (m, 1H), 1,79 – 1,42 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 329,2.
47		C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 343K) основного таутомера δ_H 10,18 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,31 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,44 – 8,15 (m, 1H), 8,15 – 7,97 (m, 1H), 6,96 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,44 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,13 – 1,90 (m, 1H), 1,89 – 1,50 (m, 5H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 343,2.
48		C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 343K) основного таутомера δ_H 10,12 (br s, 1H, NH, D₂O-

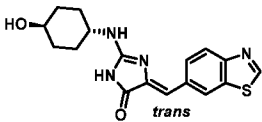
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					обмен), 9,28 (s, 1H), 8,97 – 8,76 (m, 1H), 8,25 – 8,09 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,28 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,46 (s, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 3,86 – 3,79 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,80 – 1,58 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 343,2.
49		C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 343K) основного таутомера δ _H 10,18 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,31 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,86 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,77 – 4,63 (m, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 4,02 – 3,74 (m, 2H), 1,88 – 1,47 (m, 6H), 1,46 – 1,25 (m, 2H). MS (ESI ⁺):

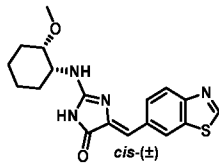
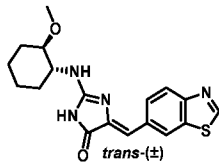
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					$[M+H]^+$ 343,2.
50		$C_{17}H_{18}N_4O_2S$	342,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 343K) основного таутомера δ_H 10,45 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,30 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,31 – 8,09 (m, 1H), 8,09 – 7,96 (m, 1H), 7,35 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,39 (s, 1H), 4,64 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 3,59 – 3,31 (m, 2H), 2,13 – 1,84 (m, 2H), 1,78 – 1,58 (m, 2H), 1,48 – 1,11 (m, 4H). MS (ESI⁺): $[M+H]^+$ 343,2.
51		$C_{17}H_{18}N_4O_2S$	342,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 343K) основного таутомера δ_H 10,18 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,31 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1H),

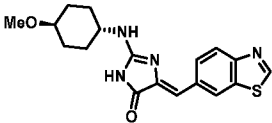
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					6,86 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,77 – 4,63 (m, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 4,02 – 3,74 (m, 2H), 1,88 – 1,47 (m, 6H), 1,46 – 1,25 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 343,2.
52		C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 343K)основного таутомера δ _H 10,18 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,31 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,86 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,77 – 4,63 (m, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 4,02 – 3,74 (m, 2H), 1,88 – 1,47 (m, 6H), 1,46 – 1,25 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 343,2.
53		C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 343K)

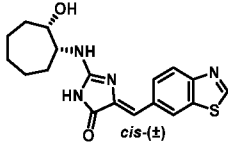
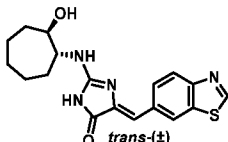
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					основного таутомера δ_H 10,45 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,30 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,31 – 8,09 (m, 1H), 8,09 – 7,96 (m, 1H), 7,35 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,39 (s, 1H), 4,64 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 3,59 – 3,31 (m, 2H), 2,13 – 1,84 (m, 2H), 1,78 – 1,58 (m, 2H), 1,48 – 1,11 (m, 4H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 343,2.
54		C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 343K) основного таутомера δ_H 10,45 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,30 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,31 – 8,09 (m, 1H), 8,09 – 7,96 (m, 1H), 7,35 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,39 (s, 1H), 4,64 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 3,59 – 3,31 (m, 2H), 2,13 –

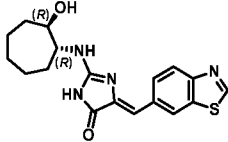
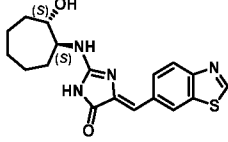
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					1,84 (m, 2H), 1,78 – 1,58 (m, 2H), 1,48 – 1,11 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 343,2.
55		C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,24 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,28 (s, 1H), 8,91 – 8,53 (m, 1H), 8,31 – 8,05 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,24 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,39 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 3,88 – 3,75 (m, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 1H), 2,21 – 2,05 (m, 1H), 1,94 – 1,69 (m, 3H), 1,41 – 1,14 (m, 4H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 343,2.
56		C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,34

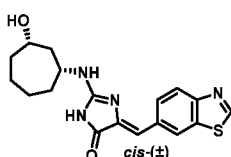
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,33 (s, 1H), 8,97 – 8,55 (m, 1H), 8,37 – 8,09 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,40 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,53 – 4,32 (br s, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 4,24 – 4,02 (m, 1H), 4,01 – 3,91 (m, 1H), 1,90 – 1,60 (m, 4H), 1,59 – 1,34 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 343,1.
57		C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 343K) основного таутомера δ _H 10,34 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,31 (s, 1H), 9,05 – 8,54 (m, 1H), 8,41 – 8,08 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,41 (s, 1H), 4,36 (d, J = 4,4 Гц, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 3,79 – 3,55 (m, 1H), 3,52 –

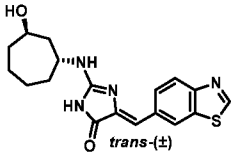
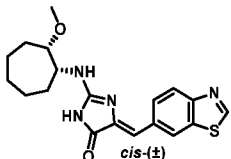
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					3,34 (m, 1H), 2,12 – 1,76 (m, 4H), 1,55 – 1,20 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 343,2.
58		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 343K) основного таутомера δ_H 10,06 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,31 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,96 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,44 (s, 1H), 4,15 – 3,83 (m, 1H), 3,59 – 3,44 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,57 (m, 3H), 1,57 – 1,30 (m, 4H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 357,2.
59		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,62 (br s, 1H, NH, D₂O-

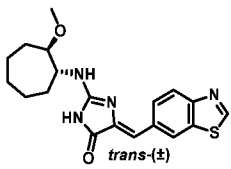
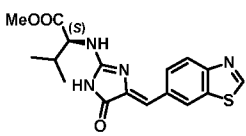
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					обмен), 9,32 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,39 (s, 1H), 3,82 – 3,53 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 2,15 – 1,90 (m, 2H), 1,76 – 1,59 (m, 2H), 1,47 – 1,15 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 357,2.
60		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 343K) основного таутомера δ _H 10,51 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,30 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,41 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,41 (s, 1H), 3,82 – 3,62 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,10 – 1,93 (m, 4H), 1,50 – 1,36 (m, 2H), 1,36 – 1,22 (m, 2H).

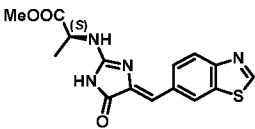
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 357,2.
61		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,15 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,07 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,96 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 4,08 – 3,77 (m, 2H), 1,98 – 1,29 (m, 10H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 357,2.
62		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,46 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,33 (s, 1H), 9,08 – 8,72 (m, 1H), 8,39 – 8,09 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (br s, 1H,

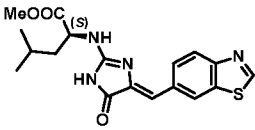
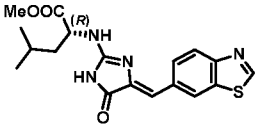
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					NH, D ₂ O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,76 (br s, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 3,89 – 3,53 (m, 2H), 2,03 – 1,37 (m, 10H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 357,2.
63		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,46 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,33 (s, 1H), 9,08 – 8,72 (m, 1H), 8,39 – 8,09 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,76 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 3,89 – 3,53 (m, 2H), 2,03 – 1,37 (m, 10H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 357,2.
64		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного

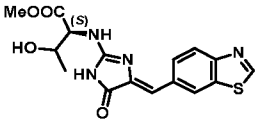
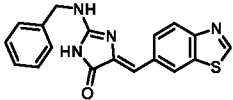
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					таутомера δ_H 10,46 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,33 (s, 1H), 9,08 – 8,72 (m, 1H), 8,39 – 8,09 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,76 (br s, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 3,89 – 3,53 (m, 2H), 2,03 – 1,37 (m, 10H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 357,4.
65		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 373K) основного таутомера δ_H 10,15 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,28 (s, 1H), 8,99 – 8,54 (m, 1H), 8,28 – 8,06 (m, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,17 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,43 (s, 1H), 4,23 (br s, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 4,05 – 3,91 (m, 1H), 3,90 – 3,77 (m, 1H), 2,21 – 2,05

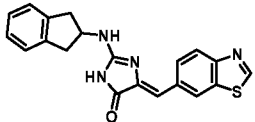
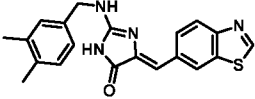
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(m, 1H), 2,05 – 1,39 (m, 9H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 357,2.
66		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,33 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,33 (s, 1H), 8,99 – 8,65 (m, 1H), 8,34 – 8,07 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,41 (s, 1H), 4,47 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 4,19 – 4,01 (m, 1H), 3,96 – 3,83 (m, 1H), 2,08 – 1,89 (m, 3H), 1,86 – 1,30 (m, 7H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 357,2.
67		C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,04 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,23 (d,

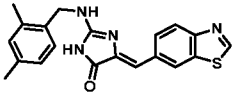
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					J = 9,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,21 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,43 (s, 1H), 4,25 – 3,85 (m, 1H), 3,74 – 3,49 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,03 – 1,28 (m, 10H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 371,2.
68		C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 343K) основного таутомера δ_H 10,39 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,30 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,47 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,41 (s, 1H), 4,00 – 3,83 (m, 1H), 3,51 – 3,38 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,93 – 1,40 (m, 10H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 371,2.
69		C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	358,42	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K)

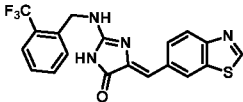
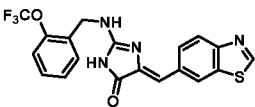
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					основного таутомера δ_{H} 10,41 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,38 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,39 – 7,86 (m, 2H + NH, D₂O-обмен), 6,48 (s, 1H), 4,50 – 4,26 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,29 – 2,16 (m, 1H), 1,16 – 0,80 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 359,2.
70		C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	330,36	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_{H} 10,85 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,37 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,14 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 8,03 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,68 – 4,45 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,2 Гц, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 331,1.

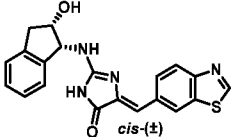
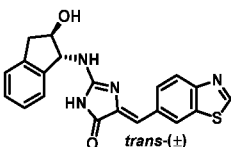
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
71		$C_{18}H_{20}N_4O_3S$	372,44	91%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 300K) основного таутомера δ_H 10,75 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,37 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,09 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 8,03 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,70 – 4,41 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,84 – 1,57 (m, 3H), 1,07 – 0,77 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 373,2.
72		$C_{18}H_{20}N_4O_3S$	372,44	98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 300K) основного таутомера δ_H 10,75 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,37 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,09 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 8,03 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,70 – 4,41 (m,

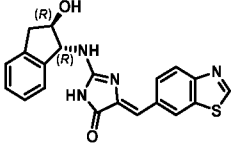
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					1H), 3,71 (s, 3H), 1,84 – 1,57 (m, 3H), 1,07 – 0,77 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 373,2.
73		C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	360,4	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,28 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,37 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58 – 7,34 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,49 (s, 1H), 5,31 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 4,66 – 4,49 (m, 1H), 4,35 – 4,16 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,3 Гц, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 361,2.
74		C ₁₈ H ₁₄ N ₄ OS	334,40	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,86 (br s, 1H, NH, D₂O-

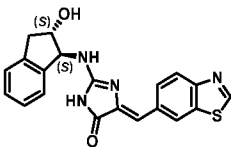
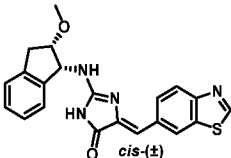
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					обмен), 9,36 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,26 – 8,20 (m, 1H), 8,19 – 8,06 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 8,03 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55 – 7,20 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,67 – 4,48 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 335,2.
75		C ₂₀ H ₁₆ N ₄ OS	360,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (500 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,55 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,44 – 8,17 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,92 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,20 – 7,17 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,96 – 4,44 (m, 1H), 3,38 – 3,31 (m, 2H), 3,09 – 2,88 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 361,1.
76		C ₂₀ H ₁₈ N ₄ OS	362,45	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (500 МГц,

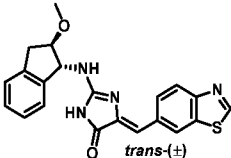
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,79 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 9,36 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,99 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,28 – 7,06 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H) MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 363,2.
77		C ₂₀ H ₁₈ N ₄ OS	362,45	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (500 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,69 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 9,36 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,15 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 8,03 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 – 7,17 (m, 1H), 7,14 – 7,03 (m, 1H), 7,03 – 6,89 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s,

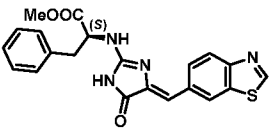
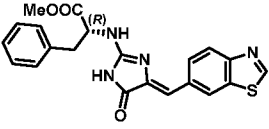
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 363,2.
78		C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₄ OS	402,40	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,96 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,23 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 8,10 – 7,93 (m, 2H), 7,77 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 2H), 7,55 – 7,43 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,80 (s, 2H) MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 403,1.
79		C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₂ S	418,39	98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,93 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,14 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 –

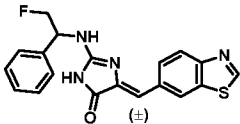
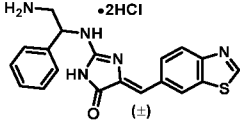
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					7,36 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,63 (s, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 419,2.
80		C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	376,43	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,25 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,31 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55 – 7,07 (m, 4H + NH, D₂O-обмен), 6,51 (s, 1H), 5,54 – 5,40 (m, 1H), 5,34 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 4,68 – 4,57 (m, 1H), 3,19 – 3,13 (m, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 377,2.
81		C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	376,43	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,18 (br s, 1H, NH, D₂O-

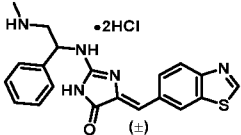
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					обмен), 9,27 (s, 1H), 8,87 – 8,56 (m, 1H), 8,27 – 8,06 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,67 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,39 – 7,11 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 5,55 – 4,90 (m, 1H + OH, D ₂ O-обмен), 4,49 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 3,26 (dd, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 2,82 (dd, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 377,2.
82		C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	376,43	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 373K) основного таутомера δ _H 10,18 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,27 (s, 1H), 8,87 – 8,56 (m, 1H), 8,27 – 8,06 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,67 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,39 – 7,11 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 5,55 – 4,90 (m, 1H + OH, D ₂ O-обмен), 4,49 (q,

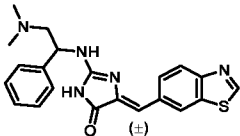
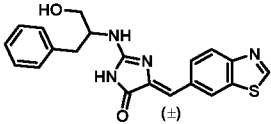
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					J = 6,7 Гц, 1H), 3,26 (dd, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 2,82 (dd, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 377,1.
83		C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	376,43	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,18 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,27 (s, 1H), 8,87 – 8,56 (m, 1H), 8,27 – 8,06 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,67 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 7,39 – 7,11 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 5,55 – 4,90 (m, 1H + OH, D₂O-обмен), 4,49 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 3,26 (dd, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 2,82 (dd, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 377,1.
84		C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	390,46	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K)

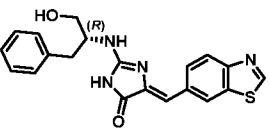
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					основного таутомера δ_H 10,22 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,44 – 8,23 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 7,44 – 7,15 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 5,77 – 5,54 (m, 1H), 4,39 – 4,19 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,19 – 3,01 (m, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 391,2.
85		C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	390,46	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,73 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,12 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 8,01 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,44 – 7,10 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 5,60 – 5,22 (m, 1H), 4,30 – 4,13 (m, 1H),

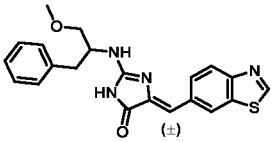
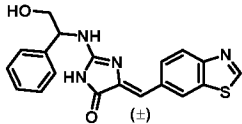
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					3,46 (s, 3H), 3,41 – 3,33 (m, 1H), 2,93 – 2,74 (m, 1H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 391,2.
86		C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	406,46	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,68 (br s, 1H, D₂O-обмен), 9,38 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 7,39 – 7,18 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 4,82 – 4,66 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,26 – 3,09 (m, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 407,2.
87		C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	406,46	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,68 (br s, 1H, D₂O-обмен), 9,38 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,19 (d,

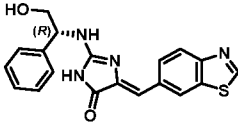
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					J = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,39 – 7,18 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 4,82 – 4,66 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,26 – 3,09 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 407,1.
88		C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ OS	366,41	94%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,76 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,37 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,45 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 8,19 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58 – 7,16 (m, 5H), 6,44 (s, 1H), 5,58 – 5,22 (m, 1H), 4,96 – 4,52 (m, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 367,1.
89		C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ OS	436,36	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного

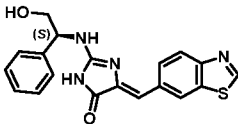
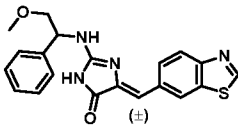
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					таутомера δ_H 9,38 (s, 1H), 8,88 – 8,73 (m, 1H), 8,28 (br s, 3H, NH, D ₂ O-обмен), 8,14 – 8,02 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,35 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,53 – 5,35 (m, 1H), 4,45 (br s, 3H, NH, D ₂ O-обмен), 3,50 – 3,37 (m, 1H), 3,34 – 3,22 (m, 1H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 364,1 (+2HCl).
90		C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ OS	450,38	84%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ + D ₂ O, 300K) основного таутомера δ_H 9,39 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,73 – 7,28 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,61 – 5,43 (m, 1H), 3,43 – 3,33 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 2,66 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 378,2

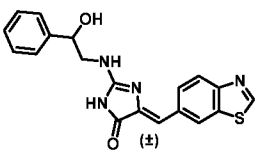
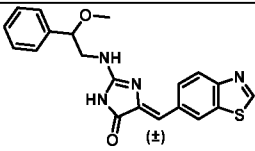
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(+2HCl).
91		C ₂₁ H ₂₁ N ₅ OS	391,49	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,56 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,86 – 8,66 (m, 1H), 8,15 – 7,96 (m, 2H), 7,83 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 7,51 – 7,21 (m, 5H), 6,40 (s, 1H), 5,17 – 4,80 (m, 1H), 2,81 (dd, J = 12,5, 9,4 Гц, 1H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,26 (s, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 392,1.
92		C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,45 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,38 (s, 1H), 9,04 – 8,83 (m, 1H), 8,31 – 8,10 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (br s, 1H,

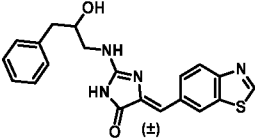
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					NH, D ₂ O-обмен), 7,42 – 7,26 (m, 4H), 7,26 – 7,10 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,33 – 4,75 (m, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 4,30 – 3,84 (m, 1H), 3,68 – 3,39 (m, 2H), 3,11 – 2,70 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 379,2.
93		C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,45 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,38 (s, 1H), 9,04 – 8,83 (m, 1H), 8,31 – 8,10 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,42 – 7,26 (m, 4H), 7,26 – 7,10 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,33 – 4,75 (m, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 4,30 – 3,84 (m, 1H), 3,68 – 3,39 (m, 2H), 3,11 – 2,70 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺

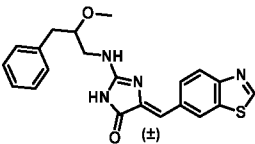
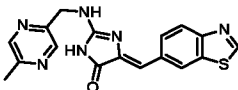
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					379,2.
94		C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	392,48	96%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,09 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,29 (s, 1H), 8,96 – 8,72 (m, 1H), 8,33 – 8,07 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 – 7,26 (m, 4H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 7,12 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,44 (s, 1H), 4,38 – 4,26 (m, 1H), 3,57 – 3,44 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,05 – 2,90 (m, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 393,2.
95		C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	364,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,50 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 9,00 – 8,63 (m, 1H), 8,25 – 8,07 (m, 1H), 8,07 – 7,97 (m, 1H),

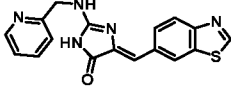
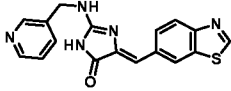
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					7,92 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,51 – 7,43 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,26 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,25 – 4,77 (m, 1H + OH, D ₂ O-обмен), 3,75 (d, J = 6,1 Гц, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 365,2.
96		C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	364,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 323K) основного таутомера δ _H 10,50 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,34 (s, 1H), 9,00 – 8,63 (m, 1H), 8,25 – 8,07 (m, 1H), 8,07 – 7,97 (m, 1H), 7,92 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,51 – 7,43 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,26 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,25 – 4,77 (m, 1H + OH, D ₂ O-обмен), 3,75 (d, J = 6,1 Гц, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 365,2.

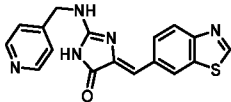
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
97		$C_{19}H_{16}N_4O_2S$	364,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 323K) основного таутомера δ_H 10,50 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 9,00 – 8,63 (m, 1H), 8,25 – 8,07 (m, 1H), 8,07 – 7,97 (m, 1H), 7,92 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 7,51 – 7,43 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,26 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,25 – 4,77 (m, 1H + OH, D₂O-обмен), 3,75 (d, J = 6,1 Гц, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 365,2.
98		$C_{20}H_{18}N_4O_2S$	378,45	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 323K) основного таутомера δ_H 10,55 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,29 – 7,92 (m, 2H + NH, D₂O-обмен), 7,48 (d,

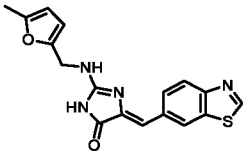
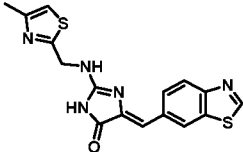
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					J = 7,6 Гц, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,35 – 5,11 (m, 1H), 3,88 – 3,58 (m, 2H), 3,34 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 379,2.
99		C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	364,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,57 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,37 (s, 1H), 9,05 – 8,80 (m, 1H), 8,30 – 8,13 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,53 – 7,23 (m, 5H), 6,44 (s, 1H), 5,69 (br s, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 5,19 – 4,67 (m, 1H), 3,85 – 3,50 (m, 1H), 3,48 – 3,33 (m, 1H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 365,2.
100		C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц,

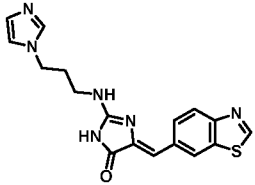
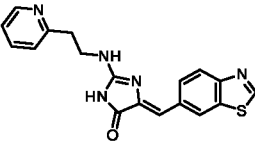
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,57 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 9,37 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 7,53 – 7,26 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 4,73 – 4,41 (m, 1H), 3,80 – 3,42 (m, 2H), 3,21 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 379,2.
101		C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 373K) основного таутомера δ _H 10,13 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 9,29 (s, 1H), 8,75 – 8,59 (m, 1H), 8,21 – 8,05 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,35 – 7,15 (m, 5H), 7,14 – 6,92 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 6,44 (s, 1H), 5,12 – 4,60 (m, 1H,

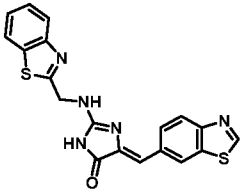
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					OH, D ₂ O exchanged), 4,12 – 3,86 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 13,4, 3,8 Гц, 1H), 3,34 (dd, J = 13,3, 7,0 Гц, 1H), 2,89 – 2,72 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 379,2.
102		C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	392,48	96%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,44 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,94 – 8,73 (m, 1H), 8,36 – 8,10 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,41 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 7,36 – 7,17 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 3,77 – 3,66 (m, 1H), 3,60 – 3,41 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,91 – 2,78 (m, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 393,2.
103		C ₁₇ H ₁₄ N ₆ OS	350,41	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, Methanol-d₄, 300K)

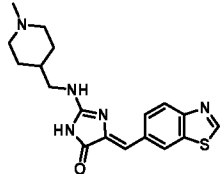
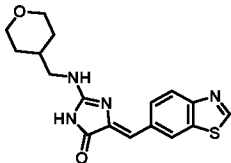
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					основного таутомера δ_{H} 9,24 (s, 1H), 8,89 – 8,56 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,22 – 7,78 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,54 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 351,2.
104		C ₁₇ H ₁₃ N ₅ OS	335,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (500 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ_{H} 10,84 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,12 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 8,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,81 (td, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,72 – 4,48 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 336,2.
105		C ₁₇ H ₁₃ N ₅ OS	335,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц,

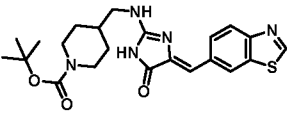
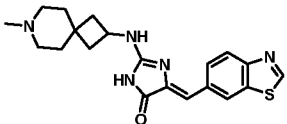
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,95 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,91 – 8,75 (m, 1H), 8,73 – 8,57 (m, 1H), 8,47 (dd, J = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,30 – 8,20 (m, 1H), 8,15 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,89 – 7,78 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,72 – 4,48 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ : 336,2.
106		C ₁₇ H ₁₃ N ₅ OS	335,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 11,04 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 8,20 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,15 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,41

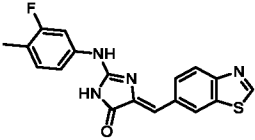
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(d, J = 4,6 Гц, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,72 – 4,54 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ : 336,2.
107		C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	338,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,77 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,45 (s, 1H), 6,26 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 6,02 (dd, J = 3,0, 1,3 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 339,2.
108		C ₁₆ H ₁₃ N ₅ OS ₂	355,43	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 11,01 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,33 (br

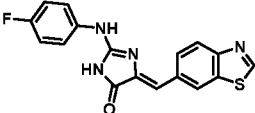
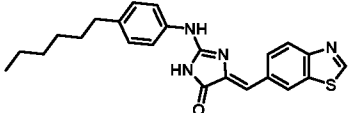
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 8,22 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 356,2.
109		C ₁₇ H ₁₆ N ₆ OS	352,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (500 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,86 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,86 – 8,71 (m, 1H), 8,39 – 8,20 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,26 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,08 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,45 – 3,28 (m, 2H), 2,12 – 1,97 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 353,2.
110		C ₁₈ H ₁₅ N ₅ OS	349,41	95%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (500 МГц, DMSO-d ₆ , 300K)

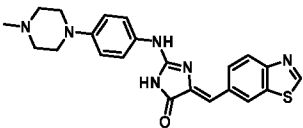
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					основного таутомера δ_H 10,67 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,54 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,30 – 8,18 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,75 (td, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,53 (br s, 1H, NH, доказательство D₂O-обмена), 7,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,85 – 3,68 (m, 2H), 3,16 – 3,03 (m, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 350,1.
111		C ₁₉ H ₁₃ N ₅ OS ₂	391,47	98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 11,13 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,47 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 8,19 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00

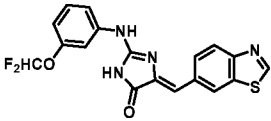
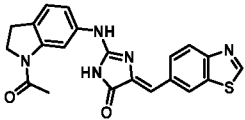
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(t, J = 9,0 Гц, 2H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,12 – 4,91 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 392,2.
112		C ₁₈ H ₂₁ N ₅ OS	355,46	92 %	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, Methanol-d₄, 300K) основного таутомера δ_H 9,24 (s, 1H), 8,81 – 7,74 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 3,59 – 3,36 (m, 2H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 2,73 – 2,42 (m, 5H), 2,09 – 1,76 (m, 3H), 1,63 – 1,38 (m, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 356,2.
113		C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,64 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,36 – 8,18 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H),

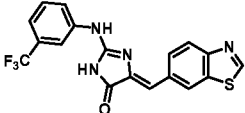
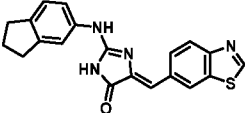
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					7,56 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,40 (s, 1H), 3,97 – 3,78 (m, 2H), 3,31 – 3,11 (m, 3H), 2,03 – 1,74 (m, 1H), 1,63 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 1,43 – 1,10 (m, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 343,3.
114		C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₃ S	441,55	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,64 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,38 – 8,17 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,15 – 3,81 (m, 2H), 3,31 – 3,01 (m, 2H), 2,90 – 2,57 (m, 2H), 1,96 – 1,60 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,19 – 0,94 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 442,3.
115		C ₂₀ H ₂₃ N ₅ OS	381,5	90%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц,

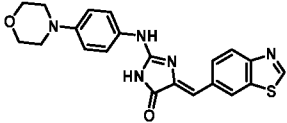
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,22 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,33 (s, 1H), 8,93 – 8,64 (m, 1H), 8,33 – 8,09 (m, 1H + NH, D ₂ O-обмен), 8,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,45 – 4,14 (m, 1H), 2,33 – 2,16 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,95 – 1,74 (m, 3H), 1,65 – 1,45 (m, 5H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 382,3.
116		C ₁₈ H ₁₃ FN ₄ OS	352,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (500 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,89 (s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 10,08 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,42 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,29 (t, J =

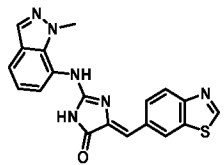
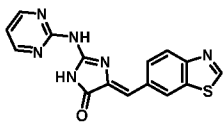
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					8,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,23 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 353,1.
117		C ₁₇ H ₁₁ FN ₄ OS	338,37	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,87 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,97 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,41 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,91 – 7,76 (m, 2H), 7,26 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 6,65 (s, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 339,1.
118		C ₂₃ H ₂₄ N ₄ OS	404,53	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,76 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,85 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,41 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,49 –

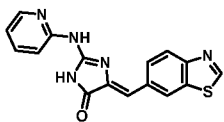
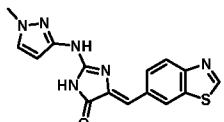
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					8,24 (m, 1H), 8,22 – 8,02 (m, 1H), 7,90 – 7,54 (m, 2H), 7,37 – 7,11 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 2,67 – 2,53 (m, 2H), 1,72 – 1,47 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 0,87 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 405,3.
119		C ₂₂ H ₂₂ N ₆ OS	418,52	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 Гц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,73 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,73 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,39 (s, 1H), 8,88 – 8,77 (m, 1H), 8,43 – 8,30 (m, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,73 – 7,53 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,18 – 3,10 (m, 4H), 2,48 – 2,44 (m, 4H), 2,23 (s, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 419,2.

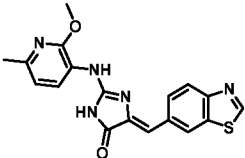
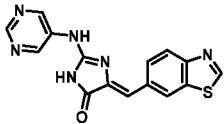
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
120		$C_{18}H_{12}F_2N_4O_2S$	386,37	96%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (500 МГц, DMSO-d_6, 300K) основного таутомера δ_H 10,87 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 10,19 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,42 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,37 – 8,27 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 – 7,30 (m, 3H), 6,98 – 6,86 (m, 1H), 6,71 (s, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 387,1.
121		$C_{21}H_{17}N_5O_2S$	403,47	98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 300K) основного таутомера δ_H 10,57 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,89 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,39 (s, 1H), 9,27 – 9,00 (m, 2H), 8,32 – 8,00 (m, 2H), 7,36 – 7,06 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,31 – 4,04 (m, 2H), 3,20 –

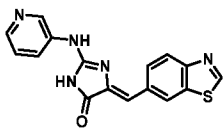
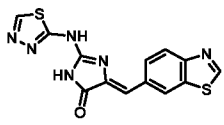
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					3,06 (m, 2H), 2,31 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 404,2.
122		C ₁₈ H ₁₁ F ₃ N ₄ OS	388,37	95%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 11,02 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 10,34 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,42 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,62 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 389,1.
123		C ₂₀ H ₁₆ N ₄ OS	360,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,72 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,83 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,40 (s, 1H),

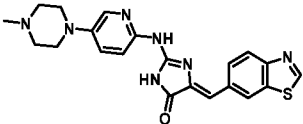
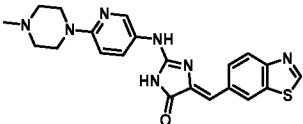
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					9,03 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,96 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,86 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,08 (p, J = 7,4 Гц, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 361,1.
124		C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	405,48	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (500 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,72 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,73 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,39 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,01 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,81 – 3,72 (m, 4H), 3,15 – 3,06 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 406,2.

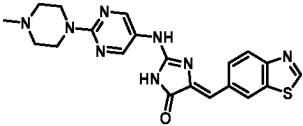
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
125		C ₁₉ H ₁₄ N ₆ OS	374,42	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 11,21 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 10,40 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,39 (s, 1H), 8,74 – 8,59 (m, 1H), 8,16 – 7,91 (m, 3H), 7,72 – 7,41 (m, 1H), 7,27 – 6,88 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,19 (s, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 375,1.
126		C ₁₅ H ₁₀ N ₆ OS	322,35	98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 11,56 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 11,37 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,44 (s, 1H), 9,12 – 8,84 (m, 1H), 8,65 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 8,42 – 8,25 (m, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,38 – 7,06 (m, 1H), 6,81 (s,

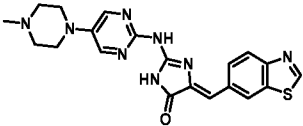
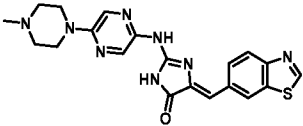
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					1H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 323,2.
127		C ₁₆ H ₁₁ N ₅ OS	321,36	96%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 11,20 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 10,97 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,43 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,49 – 8,26 (m, 2H), 8,12 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,84 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66 – 7,33 (m, 1H), 7,23 – 6,98 (m, 1H), 6,76 (s, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 322,2.
128		C ₁₅ H ₁₂ N ₆ OS	324,37	более 98%	Бледно-желтое твердое вещество. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,58 (br s, 2H, NH, D₂O-обмен), 9,40 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,48 – 8,03 (m, 2H), 7,80 – 7,63 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,49 – 6,23 (m,

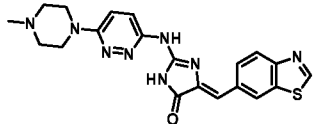
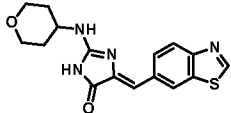
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					1H), 3,80 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 325,1.
129		C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	365,41	98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (500 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,30 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,42 (s, 1H), 9,06 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 8,90 – 8,72 (m, 1H), 8,72 – 8,54 (m, 1H), 8,44 – 8,23 (m, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 366,2.
130		C ₁₅ H ₁₀ N ₆ OS	322,35	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (500 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 11,30 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 10,37 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,42 (s, 1H), 9,41 – 9,02 (m, 2H),

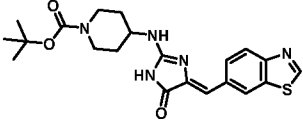
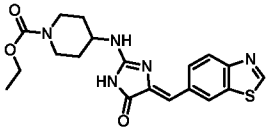
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					8,92 (s, 1H), 8,88 – 8,69 (m, 1H), 8,45 – 8,17 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,93 – 6,49 (m, 1H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 323,1.
131		C ₁₆ H ₁₁ N ₅ OS	321,36	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 11,03 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 10,16 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,42 (s, 1H), 9,06 – 8,90 (m, 1H), 8,87 – 8,78 (m, 1H), 8,44 – 8,21 (m, 3H), 8,11 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 6,70 (s, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 322,2.
132		C ₁₃ H ₈ N ₆ OS ₂	328,37	95%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 12,52 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 11,38 (br s,

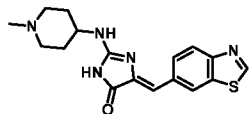
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					¹H, NH, D₂O-обмен), 9,44 (s, 1H), 9,18 – 9,03 (m, 1H), 8,87 – 8,71 (m, 1H), 8,53 – 8,24 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 329,2.
133		C ₂₁ H ₂₁ N ₇ OS	419,51	95%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 11,02 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 10,78 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,42 (s, 1H), 8,99 – 8,65 (m, 1H), 8,47 – 8,22 (m, 1H), 8,20 – 8,06 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 1H), 7,48 – 7,22 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,23 – 3,06 (m, 4H), 2,62 – 2,52 (m, 4H), 2,28 (s, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 420,3.
134		C ₂₁ H ₂₁ N ₇ OS	419,51	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц,

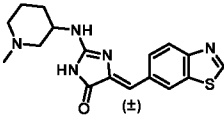
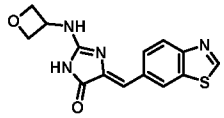
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,92 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 9,79 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 9,39 (s, 1H), 8,87 – 8,72 (m, 1H), 8,50 – 8,37 (m, 1H), 8,36 – 8,23 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,04 – 7,90 (m, 1H), 6,92 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,53 – 3,43 (m, 4H), 2,45 – 2,39 (m, 4H), 2,23 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 420,3.
135		C ₂₀ H ₂₀ N ₈ OS	420,50	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 11,12 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 9,79 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 9,39 (s, 1H), 8,93 – 8,52 (m, 3H), 8,32 – 8,16 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H),

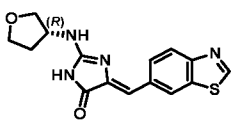
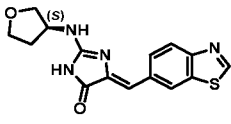
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					3,86 – 3,65 (m, 4H), 2,48 – 2,36 (m, 4H), 2,26 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 421,2.
136		C ₂₀ H ₂₀ N ₈ OS	420,50	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 373K) основного таутомера δ _H 11,00 (br s, 2H, NH, D ₂ O- обмен), 9,35 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,25 – 7,98 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,26 – 3,17 (m, 4H), 2,54 – 2,51 (m, 4H), 2,27 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 421,2.
137		C ₂₀ H ₂₀ N ₈ OS	420,50	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 11,35 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 10,82 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 9,42 (s, 1H), 9,01 – 7,83 (m, 5H), 6,64 (s, 1H), 3,60 –

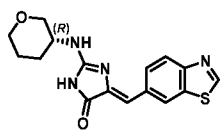
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					3,44 (m, 4H), 2,48 – 2,41 (m, 4H), 2,24 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 421,2.
138		C ₂₀ H ₂₀ N ₈ OS	420,50	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,99 (br s, 2H, NH, D₂O-обмен), 9,40 (s, 1H), 8,76 – 8,59 (m, 1H), 8,25 – 8,00 (m, 2H), 7,71 – 7,53 (m, 1H), 7,47 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,60 – 3,48 (m, 4H), 2,48 – 2,42 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 421,2.
139		C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	328,40	95%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,68 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,37 – 8,21 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Гц, 1H),

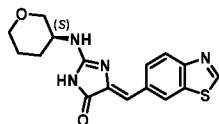
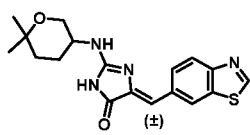
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					7,66 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,41 (s, 1H), 4,21 – 3,70 (m, 3H), 3,55 – 3,33 (m, 2H), 2,00 – 1,79 (m, 2H), 1,67 – 1,50 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 329,2.
140		C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₃ S	427,52	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,66 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,32 – 8,13 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,62 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,22 – 3,66 (m, 3H), 3,08 – 2,73 (m, 2H), 2,00 – 1,79 (m, 2H), 1,54 – 1,30 (m, 11H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 428,3.
141		C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	399,47	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (500 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,79

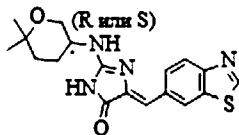
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,45 – 8,16 (m, 1H), 8,13 – 7,95 (m, 1H), 7,68 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,19 – 3,77 (m, 5H), 3,17 – 2,82 (m, 2H), 2,12 – 1,79 (m, 2H), 1,60 – 1,33 (m, 2H), 1,20 (t, J = 6,8 Гц, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 400,2.
142		C ₁₇ H ₁₉ N ₅ OS	341,43	96%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 9,74 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,82 – 8,66 (m, 1H), 8,36 – 8,09 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,78 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,40 (s, 1H), 3,89 – 3,56 (m, 1H), 2,81 – 2,62 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 2H), 1,64 – 1,50 (m, 2H).

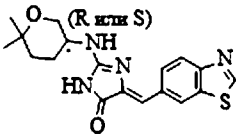
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 342,2.
143		C ₁₇ H ₁₉ N ₅ OS	341,43	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,59 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,43 – 8,18 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,68 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,44 (s, 1H), 4,40 – 3,95 (m, 1H), 3,15 – 2,96 (m, 2H), 2,47 – 2,28 (m, 3H), 1,94 – 1,43 (m, 4H), 1,18 (t, J = 7,3 Гц, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 342,2.
144		C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	300,34	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 302K) основного таутомера δ_H 10,92 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,37 (s, 1H), 8,92 – 8,73 (m, 1H), 8,44 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 8,31 –

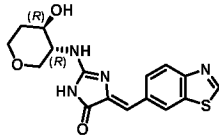
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					8,16 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,19 – 4,93 (m, 1H), 4,90 – 4,73 (m, 2H), 4,72 – 4,54 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 301,1.
145		C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	314,36	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,71 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,97 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,44 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,00 – 3,80 (m, 2H), 3,80 – 3,69 (m, 1H), 3,69 – 3,59 (m, 1H), 2,30 – 2,17 (m, 1H), 2,01 – 1,85 (m, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 315,2.
146		C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	314,36	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K)

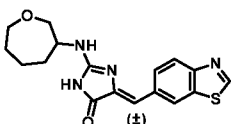
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					основного таутомера δ_H 10,71 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,97 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,44 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,00 – 3,80 (m, 2H), 3,80 – 3,69 (m, 1H), 3,69 – 3,59 (m, 1H), 2,30 – 2,17 (m, 1H), 2,01 – 1,85 (m, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 315,2.
147		C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	328,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,45 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,62 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,43 (s, 1H), 4,18 – 3,36 (m, 5H), 2,09 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,46 (m, 3H).

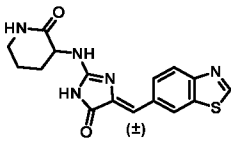
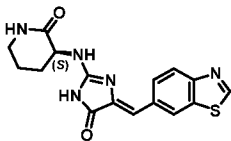
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 329,2
148		C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	328,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,45 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,62 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,43 (s, 1H), 4,18 – 3,36 (m, 5H), 2,09 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,46 (m, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 329,2.
149		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,20 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,28 (s, 1H), 8,89 – 8,64 (m, 1H), 8,33 – 8,11 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,14 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен),

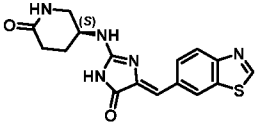
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					6,45 (s, 1H), 3,95 – 3,72 (m, 2H), 3,62 – 3,49 (m, 1H), 2,01 – 1,76 (m, 2H), 1,73 – 1,60 (m, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,29 – 1,15 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 357,2. Аналитическая хиральная SFC: Аму-С (4,6 мм x 250 мм, 5 мкм), (40 °C, 4 мл/мин, 210-400 нм, объем впрыска: 1 мкл; изократические условия: 1/1 (MeOH/CO₂ (0,2% об./об.NH₃)), t_R(149A): 1,21 мин, t_R(149B): 1,52 мин.
149A		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,20 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,28 (s, 1H), 8,89 – 8,64 (m, 1H), 8,33 – 8,11 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц,

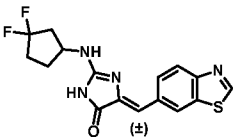
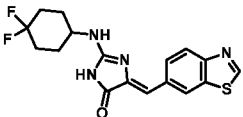
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					1H), 7,14 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,45 (s, 1H), 3,95 – 3,72 (m, 2H), 3,62 – 3,49 (m, 1H), 2,01 – 1,76 (m, 2H), 1,73 – 1,60 (m, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,29 – 1,15 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 357,2. Препаративная хиральная SFC 149: Lux A1 (21,2 мм x 250 мм, 5 мкм), (40 °C, 50 мл/мин, 210 нм, объем впрыска: 1300 мкл (19,5 мг); изократические условия: 1/1 (MeOH/CO₂). Аналитическая хиральная SFC: те же условия, что и 149. <i>t</i>_R(149A): 1,21 мин, ee = >99%.
149B		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,20 (br s, 1H, NH, D₂O-

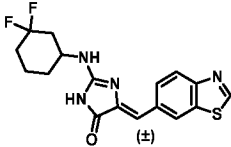
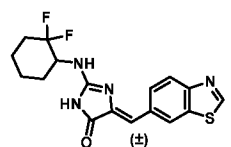
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					обмен), 9,28 (s, 1H), 8,89 – 8,64 (m, 1H), 8,33 – 8,11 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,14 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,45 (s, 1H), 3,95 – 3,72 (m, 2H), 3,62 – 3,49 (m, 1H), 2,01 – 1,76 (m, 2H), 1,73 – 1,60 (m, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,29 – 1,15 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 357,2. Препаративная хиральная SFC 149: Lix A1 (21,2 мм x 250 мм, 5 мкм), (40 °C, 50 мл/мин, 210 нм, объем впрыска: 1300 мкл (19,5 мг); изократические условия: 1/1 (MeOH/CO₂). Аналитическая хиральная SFC: те же условия, что и 149. <i>t_R</i>(149B): 1,51 мин, ee = >99%.
150		C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	344,39	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц,

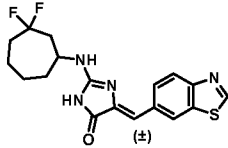
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					DMSO-d ₆ , 343K) основного таутомера δ _H 10,12 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,32 (s, 1H), 8,89 – 8,54 (m, 1H), 8,34 – 8,08 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,45 (s, 1H), 4,96 (br s, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 4,01 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,93 – 3,79 (m, 1H), 3,78 – 3,58 (m, 2H), 3,41 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,33 – 3,20 (m, 1H), 1,94 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 1,63 – 1,47 (m, 1H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 345,2.
151		C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,31 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,35 – 8,17 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Гц, 1H),

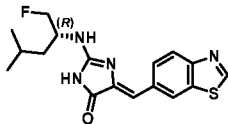
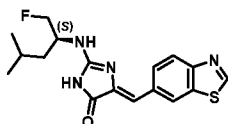
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					7,51 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,32 – 3,99 (m, 1H), 3,89 – 3,53 (m, 4H), 1,96 – 1,50 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 343,2.
152		C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	341,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,75 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,78 (br s, 2H, NH, D₂O-обмен), 6,43 (s, 1H), 4,49 – 4,16 (m, 1H), 3,28 – 3,12 (m, 2H), 2,30 – 2,09 (m, 1H), 1,88 (s, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 342,2.
153		C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	341,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,75 (br s, 1H, NH, D₂O-

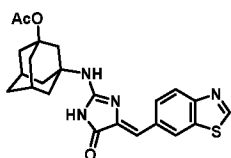
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					обмен), 9,36 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,78 (br s, 2H, NH, D ₂ O-обмен), 6,43 (s, 1H), 4,49 – 4,16 (m, 1H), 3,28 – 3,12 (m, 2H), 2,30 – 2,09 (m, 1H), 1,88 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 342,2.
154		C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	341,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,76 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,40 – 8,20 (m, 1H), 8,09 – 8,00 (m, 1H), 7,79 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,52 (br s, 1H, NH, D ₂ O exchanged), 6,44 (s, 1H), 4,38 – 3,73 (m, 1H), 3,58 – 3,39 (m, 2H), 2,36 – 1,78 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 342,2.

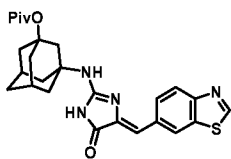
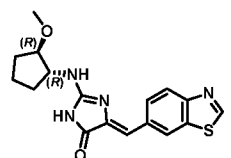
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
155		C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₄ OS	348,37	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,69 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,91 – 8,66 (m, 1H), 8,35 – 8,11 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,81 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,46 (s, 1H), 4,54 – 4,31 (m, 1H), 2,70 – 2,53 (m, 1H), 2,38 – 2,03 (m, 4H), 1,97 – 1,83 (m, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 349,2.
156		C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ OS	362,40	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,67 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,97 – 8,65 (m, 1H), 8,42 – 8,16 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен),

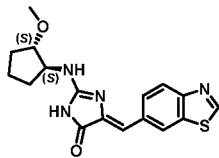
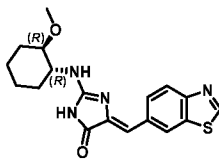
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					6,44 (s, 1H), 4,02 – 3,80 (m, 1H), 2,19 – 1,85 (m, 6H), 1,82 – 1,63 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 363,1.
157		C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ OS	362,40	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,76 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,36 (s, 1H), 8,98 – 8,75 (m, 1H), 8,37 – 8,12 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,70 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,45 (s, 1H), 4,21 – 3,82 (m, 1H), 2,48 – 2,28 (m, 1H), 2,09 – 1,68 (m, 5H), 1,61 – 1,36 (m, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 363,1.
158		C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ OS	362,40	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,46 (br s, 1H, NH, D₂O-

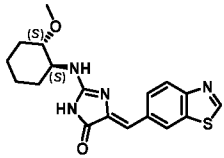
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					обмен), 9,35 (s, 1H), 8,93 – 8,67 (m, 1H), 8,43 – 8,14 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,80 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,48 (s, 1H), 4,43 – 4,12 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 2,05 – 1,38 (m, 7H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 363,2.
159		C ₁₈ H ₁₈ F ₂ N ₄ OS	376,43	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 323K) основного таутомера δ _H 10.52 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,33 (s, 1H), 9,11 – 8,85 (m, 1H), 8,30 – 8,09 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,46 (s, 1H), 4,19 – 3,99 (m, 1H), 2,70 – 2,52 (m, 1H), 2,45 – 2,26 (m, 1H), 2,25 – 1,96 (m, 3H), 1,85 – 1,50 (m, 5H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 377,2.

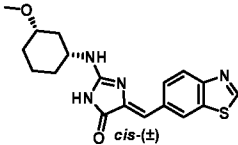
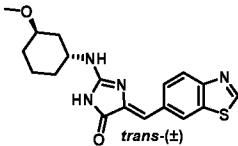
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
160		C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ OS	346,42	95%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,28 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,28 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,25 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,46 (s, 1H), 4,64 – 4,52 (m, 1H), 4,50 – 4,40 (m, 1H), 4,37 – 4,22 (m, 1H), 1,84 – 1,71 (m, 1H), 1,65 – 1,55 (m, 1H), 1,52 – 1,41 (m, 1H), 1,04 – 0,81 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 347,2.
161		C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ OS	346,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,28 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,28 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Гц, 1H),

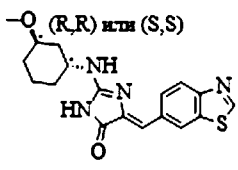
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					7,25 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,46 (s, 1H), 4,64 – 4,52 (m, 1H), 4,50 – 4,40 (m, 1H), 4,37 – 4,22 (m, 1H), 1,84 – 1,71 (m, 1H), 1,65 – 1,55 (m, 1H), 1,52 – 1,41 (m, 1H), 1,04 – 0,81 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 347,2.
162		C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	436,53	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,09 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,29 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,43 (s, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,35 – 2,00 (m, 8H), 1,99 – 1,88 (m, 5H), 1,66 – 1,54 (m, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 437,3.

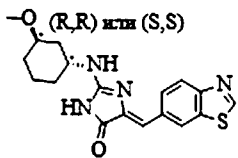
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
163		$C_{26}H_{30}N_4O_3S$	478,61	98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 373K) основного таутомера δ_H 9,84 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,31 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,00 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,45 (s, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,39 – 1,90 (m, 10H), 1,69 – 1,58 (m, 2H), 1,12 (s, 9H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 479,4.
164		$C_{17}H_{18}N_4O_2S$	342,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 343K) основного таутомера δ_H 10,12 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,28 (s, 1H), 8,97 – 8,76 (m, 1H), 8,25 – 8,09 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,28 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,46 (s, 1H), 4,21 –

Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					4,12 (m, 1H), 3,86 – 3,79 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,80 – 1,58 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 343,2.
165		C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	342,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 343K) основного таутомера δ _H 10,12 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,28 (s, 1H), 8,97 – 8,76 (m, 1H), 8,25 – 8,09 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,28 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,46 (s, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 3,86 – 3,79 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,80 – 1,58 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 343,2.
166		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 323K) основного

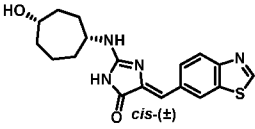
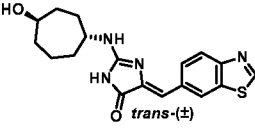
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					таутомера δ_H 10,62 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,32 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,39 (s, 1H), 3,82 – 3,53 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 2,15 – 1,90 (m, 2H), 1,76 – 1,59 (m, 2H), 1,47 – 1,15 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 357,2.
167		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 323K) основного таутомера δ_H 10,62 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,32 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,39 (s, 1H), 3,82 – 3,53 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 2,15 – 1,90 (m, 2H),

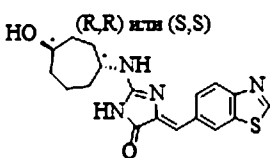
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					1,76 – 1,59 (m, 2H), 1,47 – 1,15 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 357,2.
168		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,29 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,28 (s, 1H), 9,00 – 8,58 (m, 1H), 8,34 – 8,07 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,19 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,43 (s, 1H), 3,87 – 3,74 (m, 1H), 3,36 – 3,22 (m, 4H), 2,39 – 2,24 (m, 1H), 1,99 – 1,72 (m, 3H), 1,41 – 1,15 (m, 4H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 357,2.
169		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,40 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,33 (s, 1H),

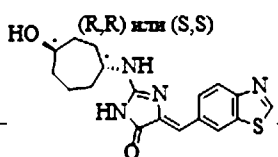
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					8,99 – 8,76 (m, 1H), 8,31 – 8,11 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,39 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,41 (s, 1H), 4,14 – 3,91 (m, 1H), 3,65 – 3,53 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,34 – 2,04 (m, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,76 – 1,35 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 357,2. Аналитическая хиральная SFC: Lux A2 (4,6 мм x 250 мм, 5 мкм), (40 °C, 4 мл/мин, 210-400 нм, объем впрыска: 1 мкл; изократические условия: 25/75 (MeOH/CO₂ (0,2% об./об.NH₃)), t_R(169A): 5,06 мин, t_R(169B): 6,27 мин.
169A		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,40 (br s, 1H, NH, D₂O-

Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					обмен), 9,33 (s, 1H), 8,99 – 8,76 (m, 1H), 8,31 – 8,11 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,39 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,41 (s, 1H), 4,14 – 3,91 (m, 1H), 3,65 – 3,53 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,34 – 2,04 (m, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,76 – 1,35 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 357,2. Препаративная хиральная SFC 169: Lux A2 (21,2 мм x 250 мм, 5 мкм), (40 °C, 50 мл/мин, 218 нм, объем впрыска: 500 мкл (10 мг); изократические условия: 25/75 (MeOH/CO₂). Аналитическая хиральная SFC: те же условия, что и 169. t_R(169A): 5,04 мин, ee = >99%.
169B		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K)

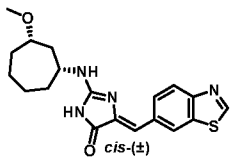
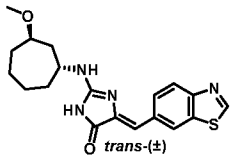
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					основного таутомера δ_H 1040 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,33 (s, 1H), 8,99 – 8,76 (m, 1H), 8,31 – 8,11 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,39 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,41 (s, 1H), 4,14 – 3,91 (m, 1H), 3,65 – 3,53 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,34 – 2,04 (m, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,76 – 1,35 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 357,2. Препаративная хиральная SFC 169: Lux A2 (21,2 мм x 250 мм, 5 мкм), (40 °C, 50 мл/мин, 218 нм, объем впрыска: 500 мкл (10 мг); изократические условия: 25/75 (MeOH/CO₂). Аналитическая хиральная SFC: те же условия, что и 169. t_R(169B): 6,25 мин, ee = >98%.

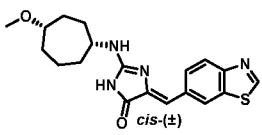
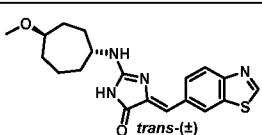
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
170		$C_{18}H_{20}N_4O_2S$	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 323K) основного таутомера δ_H 10,37 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,33 (s, 1H), 8,97 – 8,59 (m, 1H), 8,36 – 8,08 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,46 – 4,23 (m, 1H, OH, D₂O-обмен), 4,09 – 3,83 (m, 1H), 3,83 – 3,69 (m, 1H), 2,01 – 1,53 (m, 8H), 1,53 – 1,39 (m, 1H), 1,38 – 1,21 (m, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 357,2.
171		$C_{18}H_{20}N_4O_2S$	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 373K) основного таутомера δ_H 10,36 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,31 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,01

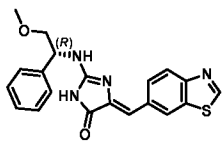
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,35 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,23 (d, J = 4,2 Гц, 1H, OH, D₂O-обмен), 4,04 – 3,82 (m, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 1H), 2,05 – 1,72 (m, 4H), 1,69 – 1,39 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺357,2. Аналитическая хиральная SFC: Chiralpak IG (4,6 мм x 250 мм, 5 мкм), (40 °C, 4 мл/мин, 210-400 нм, объем впрыска: 1 мкл; изократические условия: 1/1 (MeOH/CO₂ (0,2% об./об.NH₃)), t_R(171A): 1,79 мин, t_R(171B): 2,34 мин.
171A		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,36 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,31 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,20 (d,

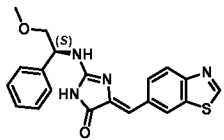
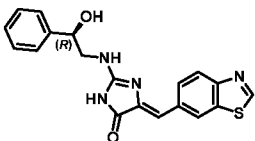
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					J = 8,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,35 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,23 (d, J = 4,2 Гц, 1H, OH, D₂O-обмен), 4,04 – 3,82 (m, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 1H), 2,05 – 1,72 (m, 4H), 1,69 – 1,39 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺357,2. MS (ESI⁺): [M+H]⁺357,2. Препаративная хиральная SFC 171: Chiralpak IG (20 мм x 250 мм, 5 мкм), (40 °C, 50 мл/мин, 218 нм, объем впрыска: 500 мкл (8 мг); изократические условия: 4/6 (MeOH/CO₂). Аналитическая хиральная SFC: те же условия, что и 171. $t_R(171a)$: 1,80 мин, ee = >99%.
171B		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	356,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K)

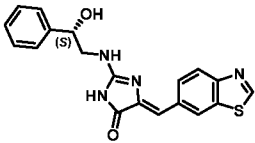
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					основного таутомера δ_H 10,36 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 9,31 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,35 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,23 (d, J = 4,2 Гц, 1H, OH, D ₂ O- обмен), 4,04 – 3,82 (m, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 1H), 2,05 – 1,72 (m, 4H), 1,69 – 1,39 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 357,2. MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 357,2. Препаративная хиральная SFC 171: Chiralpak IG (20 мм x 250 мм, 5 мкм), (40 °C, 50 мл/мин, 218 нм, объем впрыска: 500 мкл (8 мг); изократические условия: 4/6 (MeOH/CO ₂). Аналитическая хиральная SFC: те же условия, что и 171. IR(171B): 2,36

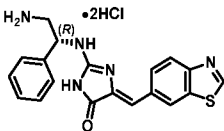
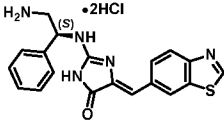
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					мин, ее = >97,8%.
172		$C_{19}H_{22}N_4O_2S$	370,47	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 323K) основного таутомера δ_H 10,50 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,33 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,27 – 8,13 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,14 – 3,78 (m, 1H), 3,55 – 3,36 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,39 – 2,14 (m, 1H), 2,04 – 1,80 (m, 2H), 1,81 – 1,38 (m, 7H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 371,1.
173		$C_{19}H_{22}N_4O_2S$	370,47	98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 323K) основного таутомера δ_H 10,44 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,32 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H),

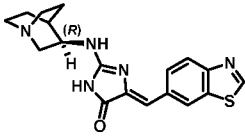
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					7,48 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,41 (s, 1H), 4,21 – 3,96 (m, 1H), 3,57 – 3,45 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,23 – 2,06 (m, 1H), 2,05 – 1,78 (m, 3H), 1,78 – 1,33 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 371,2.
174		C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,46 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,33 (s, 1H), 8,92 – 8,75 (m, 1H), 8,28 – 8,16 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,08 – 3,79 (m, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,01 – 1,48 (m, 9H), 1,42 – 1,29 (m, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 371,2.
175		C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	370,47	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц,

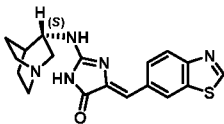
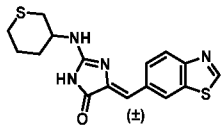
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					DMSO-d ₆ , 323K) основного таутомера δ _H 10,46 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 9,33 (s, 1H), 9,03 – 8,63 (m, 1H), 8,31 – 8,09 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,09 – 3,81 (m, 1H), 3,43 – 3,31 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,08 – 1,88 (m, 3H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,73 – 1,44 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 371,2.
176		C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 323K) основного таутомера δ _H 10,55 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 9,34 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,29 – 7,92 (m, 2H + NH, D ₂ O-обмен), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H),

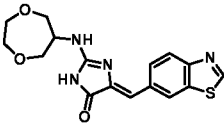
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					5,35 – 5,11 (m, 1H), 3,88 – 3,58 (m, 2H), 3,34 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 379,2.
177		C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,45	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,55 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,29 – 7,92 (m, 2H + NH, D₂O-обмен), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,35 – 5,11 (m, 1H), 3,88 – 3,58 (m, 2H), 3,34 (s, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 379,2.
178		C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	364,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,57 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,37 (s, 1H), 9,05 – 8,80 (m, 1H),

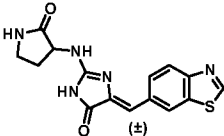
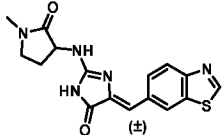
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					8,30 – 8,13 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,53 – 7,23 (m, 5H), 6,44 (s, 1H), 5,69 (br s, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 5,19 – 4,67 (m, 1H), 3,85 – 3,50 (m, 1H), 3,48 – 3,33 (m, 1H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 365,1.
179		C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	364,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,57 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,37 (s, 1H), 9,05 – 8,80 (m, 1H), 8,30 – 8,13 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,53 – 7,23 (m, 5H), 6,44 (s, 1H), 5,69 (br s, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 5,19 – 4,67 (m, 1H), 3,85 – 3,50 (m, 1H), 3,48 – 3,33 (m, 1H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 365,1.

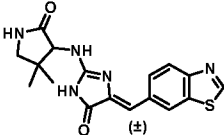
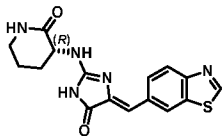
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
180		$C_{19}H_{19}Cl_2N_5OS$	436,36	98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 323K) основного таутомера δ_H 9,38 (s, 1H), 8,88 – 8,73 (m, 1H), 8,28 (br s, 3H, NH, D₂O-обмен), 8,14 – 8,02 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,35 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,53 – 5,35 (m, 1H), 4,45 (br s, 3H, NH, D₂O-обмен), 3,50 – 3,37 (m, 1H), 3,34 – 3,22 (m, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 364,1 (+2HCl).
181		$C_{19}H_{19}Cl_2N_5OS$	436,36	97%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 323K) основного таутомера δ_H 9,38 (s, 1H), 8,88 – 8,73 (m, 1H), 8,28 (br s, 3H, NH, D₂O-обмен), 8,14 – 8,02 (m, 2H), 7,53 (d, J =

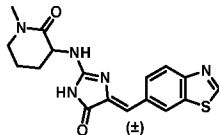
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					7,3 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,35 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,53 – 5,35 (m, 1H), 4,45 (br s, 3H, NH, D ₂ O-обмен), 3,50 – 3,37 (m, 1H), 3,34 – 3,22 (m, 1H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 364,1 (+2HCl).
182		C ₁₈ H ₁₉ N ₅ OS	353,44	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 373K) основного таутомера δ_H 10,52 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,31 (s, 1H), 8,88 – 8,66 (m, 1H), 8,33 – 8,09 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,89 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,47 (s, 1H), 4,21 – 4,05 (m, 1H), 3,61 – 3,43 (m, 1H), 3,18 – 2,81 (m, 5H), 2,23 – 2,08 (m, 1H), 2,01 – 1,72 (m, 3H), 1,67 – 1,53 (s, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 354,2.

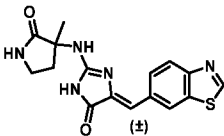
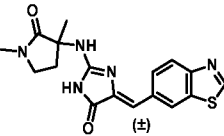
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
183		$C_{18}H_{19}N_5OS$	353,44	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 373K) основного таутомера δ_H 10,52 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,31 (s, 1H), 8,88 – 8,66 (m, 1H), 8,33 – 8,09 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,89 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,47 (s, 1H), 4,21 – 4,05 (m, 1H), 3,61 – 3,43 (m, 1H), 3,18 – 2,81 (m, 5H), 2,23 – 2,08 (m, 1H), 2,01 – 1,72 (m, 3H), 1,67 – 1,53 (s, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 354,2.
184		$C_{16}H_{16}N_4OS_2$	344,45	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 373K) основного таутомера δ_H 10,20 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,29 (s, 1H), 8,95 – 8,61 (m, 1H), 8,36 – 8,08 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Гц,

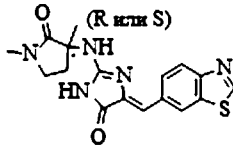
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					1H), 7,24 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,46 (s, 1H), 4,16 – 3,99 (m, 1H), 2,95 – 2,88 (m, 1H), 2,66 (dd, J = 13,0, 8,9 Гц, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 2H), 2,16 – 1,89 (m, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 1H), 1,69 – 1,57 (m, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 345,1.
185		C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	344,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 343K) основного таутомера δ_H 10,41 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,32 (s, 1H), 8,97 – 8,65 (m, 1H), 8,39 – 8,11 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,45 (s, 1H), 3,92 – 3,71 (m, 3H), 3,71 – 3,57 (m, 2H), 3,56 – 3,29 (m, 4H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 345,2.

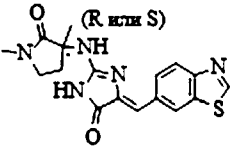
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
186		$C_{15}H_{13}N_5O_2S$	327,36	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 323K) основного таутомера δ_H 10,65 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,90 – 8,70 (m, 1H), 8,34 – 8,16 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,90 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 7,71 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,46 (s, 1H), 4,58 – 4,40 (m, 1H), 3,39 – 3,23 (m, 2H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,20 – 2,04 (m, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 328,1.
187		$C_{16}H_{15}N_5O_2S$	341,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 323K) основного таутомера δ_H 10,72 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,77 (br s, 1H, NH,

Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					D ₂ O-обмен), 6,46 (s, 1H), 4,66 – 4,43 (m, 1H), 3,48 – 3,32 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,19 – 2,01 (m, 1H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 342,2.
188		C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	355,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,51 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 9,00 – 8,66 (m, 1H), 8,32 – 8,10 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,87 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 7,65 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,47 (s, 1H), 4,62 – 4,37 (m, 1H), 3,19 – 3,13 (m, 1H), 3,00 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 1,30 (s, 3H), 0,99 (s, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 356,1.
189		C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	341,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц,

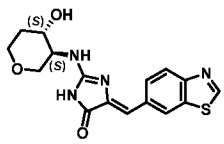
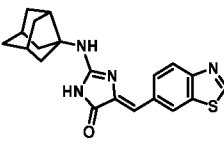
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,75 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 9,36 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,78 (br s, 2H, NH, D ₂ O-обмен), 6,43 (s, 1H), 4,49 – 4,16 (m, 1H), 3,28 – 3,12 (m, 2H), 2,30 – 2,09 (m, 1H), 1,88 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 342,1.
190		C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	355,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 323K) основного таутомера δ _H 10,65 (br s, 1H, NH, D ₂ O- обмен), 9,34 (s, 1H), 8,91 – 8,70 (m, 1H), 8,34 – 8,12 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,45 (s, 1H), 4,41 – 4,22 (m, 1H), 3,46 – 3,27 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,35 – 2,17 (m,

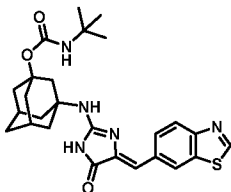
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					1H), 2,10 – 1,86 (m, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 356,1.
191		C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	341,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 10,10 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,94 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 7,33 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,48 (s, 1H), 3,46 – 3,25 (m, 2H), 2,85 – 2,70 (m, 1H), 2,30 (dd, J = 12,8 и 7,2 Гц, 1H), 1,46 (s, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 342,1.
192		C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	355,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 10,33 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,37 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,18

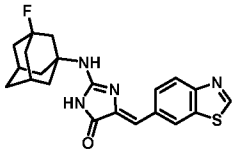
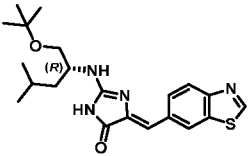
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,70 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,46 (s, 1H), 3,56 – 3,41 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,40 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 356,2. Аналитическая хиральная SFC: Аму-С (4,6 мм x 250 мм, 5 мкм), (40 °С, 4 мл/мин, 210-400 нм, объем впрыска: 1 мкл; изократические условия: 4/6 (MeOH/CO ₂ (0,2% об./об.NH ₃)), t _R (192A): 1,95 мин, t _R (192B): 2,53 мин.
192A		C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	355,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 300K) основного таутомера δ _H 10,33 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,37 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,18

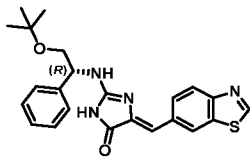
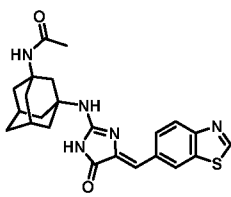
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,70 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,46 (s, 1H), 3,56 – 3,41 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,40 (s, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 356,1. ee = >99%. Препаративная хиральная SFC из 192: Lux A1 (21,2 мм x 250 мм, 5 мкм), (40 °C, 50 мл/мин, 210 нм, объем впрыска: 1000 мкл (19 мг); изократические условия: 4/6 (MeOH/CO₂). Аналитическая хиральная SFC: те же условия, что и 192. t_R(192A): 1,96 мин, ee = >99%.
192B		C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	355,42	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного

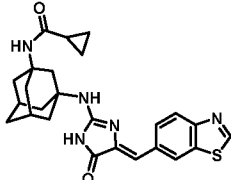
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					таутомера δ_{H} 10,33 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,37 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,70 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,46 (s, 1H), 3,56 – 3,41 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,40 (s, 3H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 356,1. ee = >99%. Препаративная хиральная SFC из 192: Lux A1 (21,2 мм x 250 мм, 5 мкм), (40 °C, 50 мл/мин, 210 нм, объем впрыска: 1000 мкл (19 мг); изократические условия: 4/6 (MeOH/CO₂). Аналитическая хиральная SFC: те же условия, что и 192. t_{R}(192B): 2,51 мин, ee = >99%.

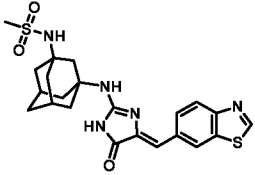
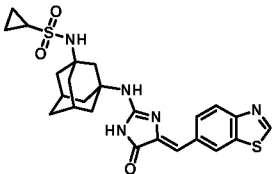
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
193		$C_{16}H_{16}N_4O_3S$	344,39	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 343K) основного таутомера δ_H 10,12 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,32 (s, 1H), 8,89 – 8,54 (m, 1H), 8,34 – 8,08 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,45 (s, 1H), 4,96 (br s, 1H, OH, D₂O-обмен), 4,01 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,93 – 3,79 (m, 1H), 3,78 – 3,58 (m, 2H), 3,41 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,33 – 3,20 (m, 1H), 1,94 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 1,63 – 1,47 (m, 1H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 345,2.
194		$C_{20}H_{20}N_4OS$	364,47	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 343K) основного таутомера δ_H 9,95 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,30 (s, 1H),

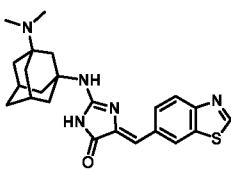
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					8,99 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,29 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,43 (s, 1H), 2,72 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 2,37 – 2,26 (m, 4H), 2,22 – 2,12 (m, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 2H), 1,74 – 1,53 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 365,2.
195		C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₃ S	493,63	92 % NMR	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 343K) основного таутомера δ _H 9,81 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,31 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,98 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,44 (s, 1H), 6,20 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 2,60 (s, 1H), 2,40 – 1,93 (m, 9H), 1,68 – 1,39 (m, 4H), 1,31 – 1,09 (m, 9H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺

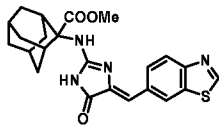
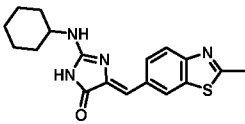
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					494,3.
196		$C_{21}H_{21}FN_4OS$	396,48	98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 343K) основного таутомера δ_H 9,89 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,31 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,04 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,46 (s, 1H), 2,44 – 2,25 (m, 4H), 2,23 – 1,98 (m, 4H), 1,96 – 1,83 (m, 4H), 1,67 – 1,53 (m, 2H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 397,2.
197		$C_{21}H_{28}N_4O_2S$	400,54	95%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 343K) основного таутомера δ_H 10,31 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,30 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,02 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,42 (s,

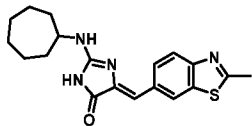
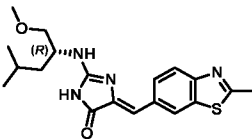
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					1H), 4,21 – 3,92 (m, 1H), 3,60 – 3,32 (m, 2H), 1,81 – 1,62 (m, 1H), 1,61 – 1,40 (m, 2H), 1,18 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,4 Гц, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 401,3.
198		C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	420,53	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 343K) основного таутомера δ_H 10,39 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,32 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,66 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 7,55 – 7,19 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 5,16 – 4,96 (m, 1H), 3,81 – 3,58 (m, 2H), 1,16 (s, 9H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 421,3.
199		C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	435,55	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 323K) основного таутомера δ_H 9,87

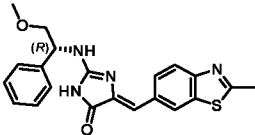
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					(br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,32 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,36 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,99 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,43 (s, 1H), 2,49 – 2,43 (m, 2H), 2,35 – 2,11 (m, 4H), 2,10 – 1,85 (m, 6H), 1,76 (s, 3H), 1,68 – 1,55 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 436,2.
200		C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	461,58	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 323K) основного таутомера δ _H 9,87 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,32 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,01 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,43 (s, 1H), 2,49 – 2,44 (m, 2H), 2,38 – 2,11 (m, 4H),

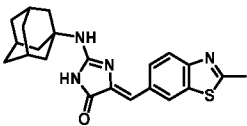
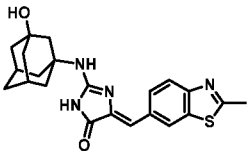
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					2,11 – 1,84 (m, 6H), 1,70 – 1,51 (m, 3H), 0,75 – 0,44 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 462,2.
201		C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃ S ₂	471,59	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 323K) основного таутомера δ _H 9,90 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,32 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,04 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,93 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,43 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,43 (s, 2H), 2,29 – 1,84 (m, 10H), 1,68 – 1,54 (m, 2H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 472,1.
202		C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₃ S ₂	497,63	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 323K) основного таутомера δ _H 9,89 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,32 (s, 1H),

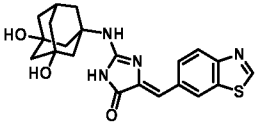
Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					8,93 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,03 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,91 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,44 (s, 1H), 2,58 – 2,51 (m, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,30 – 1,87 (m, 10H), 1,69 – 1,48 (m, 2H), 0,99 – 0,85 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 498,1.
203		C ₂₃ H ₂₇ N ₅ OS	421,56	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 373K) основного таутомера δ _H 9,61 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,28 (s, 1H), 9,10 – 8,85 (m, 1H), 8,26 – 8,06 (m, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,71 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,44 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,26 – 1,93 (m, 8H), 1,79 – 1,53 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 422,1.

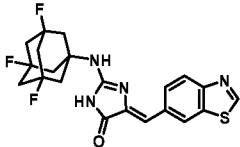
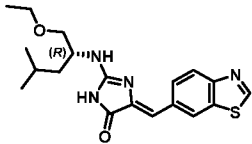
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
204		$C_{23}H_{24}N_4O_3S$	436,53	85% (NM R)	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 323K) основного таутомера δ_H 9,91 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,46 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,70 – 2,58 (m, 2H), 2,19 – 2,00 (m, 4H), 1,91 – 1,58 (m, 8H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 437,0.
205		$C_{18}H_{20}N_4OS$	340,45	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 343K) основного таутомера δ_H 10,14 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 8,78 – 8,51 (m, 1H), 8,20 – 7,95 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,33 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,37 (s, 1H), 3,79 – 3,66 (m, 1H),

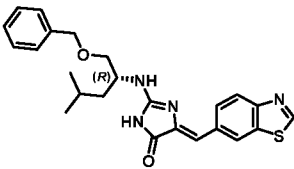
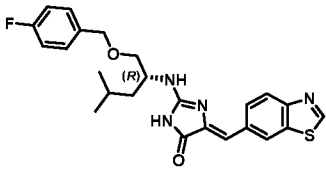
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					2,79 (s, 3H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,80 – 1,69 (m, 2H), 1,65 – 1,56 (m, 1H), 1,43 – 1,15 (m, 5H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 341,2.
206		C ₁₉ H ₂₂ N ₄ OS	354,47	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 343K) основного таутомера δ _H 10,29 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 8,93 – 8,59 (m, 1H), 8,26 – 7,98 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,31 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,38 (s, 1H), 4,03 – 3,83 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 2H), 1,81 – 1,40 (m, 10H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 355,2.
207		C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	372,49	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 343K) основного таутомера δ _H 10,29 (br s, 1H, NH, D ₂ O-

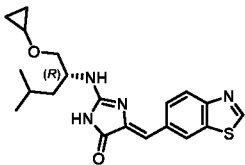
Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					обмен), 8,92 – 8,59 (m, 1H), 8,18 – 7,95 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,18 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,39 (s, 1H), 4,27 – 4,05 (m, 1H), 3,52 – 3,37 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,80 – 1,64 (m, 1H), 1,59 – 1,47 (m, 1H), 1,47 – 1,36 (m, 1H), 1,02 – 0,90 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 373,3.
208		C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	392,48	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 343K) основного таутомера δ _H 10,37 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 8,79 – 8,57 (m, 1H), 8,06 – 7,99 (m, 1H), 7,95 – 7,83 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен) 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,26 – 5,12 (m, 1H),

Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					3,79 – 3,72 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 10,1, 5,1 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,80 (s, 3H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 393,2.
209		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ OS	392,52	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 300K) основного таутомера δ_H 9,95 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 8,94 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,05 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,39 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,36 – 1,98 (m, 9H), 1,90 – 1,56 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 393,3.
210		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	408,52	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 343K) основного таутомера δ_H 9,73 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 8,88 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Гц,

Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					1H), 7,83 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,81 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,40 (s, 1H), 4,39 (br s, 1H, OH, D ₂ O-обмен), 2,80 (s, 3H), 2,28 – 2,19 (m, 2H), 2,15 – 1,90 (m, 6H), 1,74 – 1,47 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 409,3.
211		C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	410,49	более 80%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 343K) основного таутомера δ_H 10,04 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,35 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,24 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,71 (s, 2H, OH, D₂O-обмен), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,03 – 1,78 (m, 6H), 1,65 – 1,37 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 411,1.

Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
212		$C_{21}H_{19}F_3N_4OS$	432,47	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 343K) основного таутомера δ_H 10,12 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,34 (s, 1H), 9,15 – 8,77 (m, 1H), 8,31 – 7,93 (m, 2H), 7,50 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,52 (s, 1H), 2,48 – 2,05 (m, 12H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 433,2.
213		$C_{19}H_{24}N_4O_2S$	372,49	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. 1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6, 343K) основного таутомера δ_H 10,35 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,30 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,18 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,24 – 4,06 (m, 1H), 3,62 – 3,39 (m, 4H), 1,80 – 1,63 (m, 1H), 1,59 – 1,38 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,0

Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					Hz, 3H), 1,05 – 0,82 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 373,1.
214		C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	434,56	97%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 343K) основного таутомера δ_H 10,40 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,30 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55 – 7,06 (m, 5H + NH, D₂O-обмен), 6,43 (s, 1H), 4,66 – 4,49 (m, 2H), 4,36 – 4,14 (m, 1H), 3,66 – 3,49 (m, 2H), 1,81 – 1,63 (m, 1H), 1,62 – 1,42 (m, 2H), 1,08 – 0,87 (m, 6H). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 435,2.
215		C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S	452,55	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, 343K) основного таутомера δ_H 10,39 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,30 (s, 1H),

Cpd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					8,89 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 8,5, 5,7 Гц, 2H), 7,24 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 7,10 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,61 – 4,47 (m, 2H), 4,31 – 4,12 (m, 1H), 3,56 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 1,78 – 1,64 (m, 1H), 1,61 – 1,40 (m, 2H), 1,05 – 0,84 (m, 6H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 453,1.
216		C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	384,50	более 98%	Твердое вещество желтого цвета. ¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆ , 343K) основного таутомера δ _H 10,34 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 9,30 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,18 (br s, 1H, NH, D ₂ O-обмен), 6,42 (s, 1H), 4,28 – 4,05 (m, 1H), 3,63 – 3,47 (m, 2H), 3,42 – 3,31 (m,

Срd №	Структура	Формула	MW	HPLC	Описание
					1H), 1,79 – 1,60 (m, 1H), 1,57 – 1,34 (m, 2H), 1,04 – 0,83 (m, 6H), 0,57 – 0,37 (m, 4H). MS (ESI ⁺): [M+H] ⁺ 385,1.

ПАТОЛОГИИ

Соединения формулы (I) могут быть пригодны в лечении и/или предотвращении заболевания, выбранного из когнитивных нарушений, связанных с синдромом Дауна (трисомия 21); болезнью Альцгеймера и связанных с ней заболеваний; деменцией; таупатиями; и другими нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Паркинсона, болезнь Пика, включая болезнь Ниманна-Пика типа C); расстройством, связанным с дефицитом CDKL5; синдромом Макдермида; аутизмом; сахарным диабетом 1 и 2 типа; аномальным метаболизмом фолиевой кислоты и метионина; остеоартритом, в частности остеоартритом коленного сустава; мышечной дистрофией Дюшенна; несколькими видами рака, такими как рак головного мозга, включая глиобластому, лейкоз, включая мегакариобластный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, рак поджелудочной железы, включая аденокарциному протоков поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, такой как тройной негативный рак молочной железы (TNBC), рак тканей, включая липосаркому, Hedgehog/GLI-зависимый рак (GLI - глиома), рак печени, включая гепатоцеллюлярную карциному, и вирусными инфекциями, например, вызванными вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), цитомегаловирусом человека (HCMV), вирусом гриппа А, вирусом герпеса, цитомегаловирусом макак-резусов, вирусом ветряной оспы, вирусом простого герпеса (HSV), вирусом гепатита С, вирусом Чикунгунья, вирусом денге, вирусом гриппа и коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), цитомегаловирусом и вирусом папилломы человека; нейровоспалением; анемией; инфекциями, вызванными одноклеточными паразитами, такими как малярия, лейшманиоз, болезнь Шагаса и сонная болезнь (вызванные видами *Trypanosoma*), и заболеваниями крупного рогатого скота, вызванными одноклеточными патогенами, и для регулирования температуры тела.

В соответствии с конкретным вариантом осуществления соединения формулы (I) настоящего изобретения могут быть пригодны в лечении и/или предотвращении заболевания, выбранного из когнитивных нарушений, связанных с синдромом Дауна (трисомия 21); болезнью Альцгеймера и связанных с ней заболеваний; деменцией; тауопатиями; другими нейродегенеративными заболеваниями (болезнью Паркинсона; болезнью Пика, включая болезнь Ниманна-Пика типа C); расстройством, связанным с дефицитом CDKL5; сахарным диабетом 1 и 2 типа; аномальным метаболизмом фолиевой кислоты и метионина; остеоартритом, в частности, остеоартритом коленного сустава; мышечной дистрофией Дюшенна; несколькими видами рака, такими как рак головного мозга, включая глиобластому, лейкоз, включая мегакариобластический лейкоз и острый лимфобластический лейкоз, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, рак поджелудочной железы, включая аденокарциному протоков поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудочно-кишечного тракта и рак молочной железы, такой как тройной негативный рак молочной железы (TNBC) и вирусными инфекциями, например, вызванными вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), цитомегаловирусом человека (HCMV), вирусом гриппа А, вирусом герпеса, цитомегаловирусом макак-резусов, вирусом ветряной оспы и вирусом простого герпеса (HSV) и для регулирования температуры тела. Указанные заболевания более конкретно связаны с нарушениями в дозировке DYRK1A и/или CLK1.

Тем не менее, в соответствии с этим конкретным вариантом осуществления соединения формулы (I) настоящего изобретения могут быть пригодны в лечении и/или предотвращении заболевания, выбранного из синдрома Дауна, болезни Альцгеймера, деменции, таупатий, болезни Паркинсона, болезни Ниманна-Пика типа C, расстройства дефицита CDKL5 и синдрома Фелана-Макдермида и связанных с ними когнитивных и моторных состояний, в частности, из-за высокой экспрессии и активности DYRK1A.

Тем не менее, в соответствии с этим конкретным вариантом осуществления соединения формулы (I) настоящего изобретения могут быть пригодны в лечении и/или предотвращении заболевания, выбранного из синдрома Дауна, болезни Альцгеймера и связанных с ней таупатий, болезни Паркинсона, когнитивных/моторных расстройств, связанных с ними, или одного или более симптомов таких заболеваний. Типичным симптомом таких заболеваний является ухудшение обучаемости, памяти и социальных взаимодействий.

Тем не менее, в соответствии с этим конкретным вариантом осуществления соединения формулы (I) настоящего изобретения могут быть пригодны в борьбе со снижением когнитивных функций, связанных с синдромом Дауна (трисомия 21), с

ухудшением обучаемости и памяти, в частности, связанных с когнитивными или нейродегенеративными расстройствами, как упомянуто выше.

Тем не менее, в соответствии с этим конкретным вариантом осуществления изобретения, соединения формулы (I) настоящего изобретения могут быть пригодны в лечении и/или предотвращении сахарного диабета 1 и 2 типа.

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут быть пригодны в лечении и/или предотвращении сахарного диабета 1 и 2 типа либо путем непосредственного лечения пациента с диабетом, либо путем лечения панкреатических островков или β -клеток перед трансплантацией пациентам с диабетом.

Тем не менее, в соответствии с этим конкретным вариантом осуществления соединения формулы (I) настоящего изобретения могут быть пригодны в лечении и/или предотвращении вирусных инфекций, в частности, таких, как вызванных вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), цитомегаловирусом человека (HCMV), вирусом гриппа А, вирусом герпеса, цитомегаловирусом макака-резусов, вирусом ветряной оспы и вирусом простого герпеса (HSV), и, в частности, вирусом герпеса, коронавирусами, цитомегаловирусами и вирусом гриппа. Эти инфекции могут быть связаны с высокой экспрессией и активностью DYRK1A и/или CLK1, и необязательно дополнительно с двойными ингибиторами CLK/DYRK5.

Острые респираторные заболевания недавно были вызваны новым коронавирусом (SARS-CoV-2 (коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома-2), ранее известный как 2019-nCoV (новый коронавирус 2019 года)), также известным в настоящем документе как коронавирус 2019 (COVID-19), который относится к Coronaviridae. Соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению также могут лечить указанную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2.

Тем не менее, в соответствии с этим конкретным вариантом осуществления соединения формулы (I) настоящего изобретения могут быть пригодны в лечении и/или предотвращении рака, такого как рак головного мозга, включая глиобластому, лейкоз, включая мегакариобластный лейкоз и острый лимфобластный лейкоз, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, рак поджелудочной железы, включая аденокарциному протоков поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудочно-кишечного тракта и рак молочной железы, такой как тройной негативный рак молочной железы (TNBC). Эти раковые заболевания могут быть связаны с высокой экспрессией и активностью DYRK1A и/или CLK1, и необязательно дополнительно с двойными ингибиторами CLK/DYRK5.

Тем не менее, в соответствии с этим конкретным вариантом осуществления изобретения, соединения формулы (I) настоящего изобретения могут быть пригодны в

лечении и/или предотвращении остеоартрита. Остеоартрит может быть связан с высокой экспрессией и активностью DYRK1A и/или CLK2.

Тем не менее, в соответствии с этим конкретным вариантом осуществления соединения формулы (I) настоящего изобретения могут быть пригодны в лечении и/или предотвращении инфекций, вызванных одноклеточными паразитами, таких как малярия, лейшманиоз, болезнь Шагаса и сонная болезнь (вызванные видами *Trypanosoma*), и заболеваний крупного рогатого скота, вызванных одноклеточными патогенами. Указанные паразитарные инфекции могут быть связаны с экспрессией и активностью DYRK/CLK.

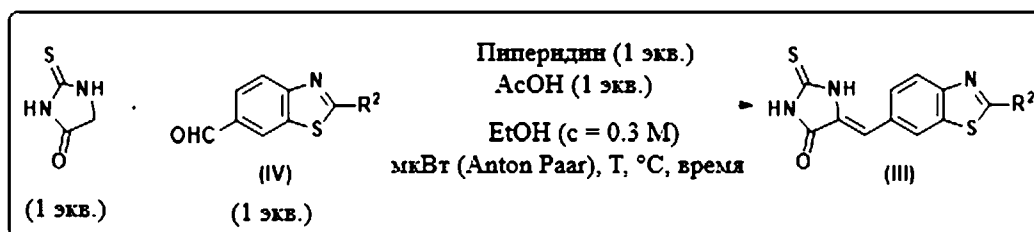
Тем не менее, в соответствии с этим конкретным вариантом осуществления соединения формулы (I) настоящего изобретения могут быть пригодны в регулировании температуры тела. Указанное регулирование температуры тела может быть связано с экспрессией и активностью CLK.

В соответствии с другим конкретным вариантом осуществления соединения формулы (I) настоящего изобретения могут быть пригодны в лечении и/или предотвращении заболевания, выбранного из синдрома Фелана-Макдермида; аутизма; дополнительно вирусных инфекций, таких как вызванные вирусом гепатита С, вирусом Чикунгунья, вирусом денге, вирусом гриппа и коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), цитомегаловирусом и папилломавирусом человека; дополнительно видов рака, таких как рак ткани, включая липосаркому, Hedgehog/GLI-зависимый рак, рак печени, включая гепатоцеллюлярную карциному, нейровоспаления, анемии, инфекций, вызванных одноклеточными паразитами, такими как малярия, лейшманиоз, болезнь Шагаса и сонная болезнь (вызванные видами *Trypanosoma*), и заболеваний крупного рогатого скота, вызванных одноклеточными патогенами. Указанные заболевания более конкретно связаны с нарушениями в других DYRK (DYRK1B, 2, 3, 4) и тесно связанных дополнительных cdc2-подобных киназах (CLK) (CLK 2, 3, 4).

Следующие примеры приведены в качестве иллюстраций и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Следующие примеры подробно иллюстрируют получение некоторых соединений по изобретению. Структуры полученных продуктов подтверждены NMR-анализом и масс-спектрометрией.

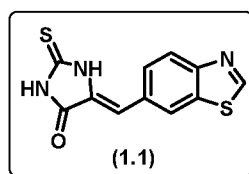
Пример 1: Общий протокол 1 - Синтез (5Z)-5-гетероарил-2-тиоксоимидазолидин-4-онов



В приведенной выше схеме R^2 представляет собой атом водорода или (C_1 - C_3)алкильную группу, в частности R^2 представляет собой атом водорода или метильную группу.

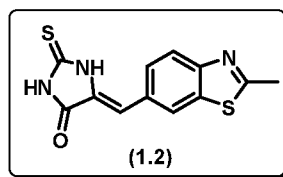
GP1: перемешиваемый раствор 2-тиогидантоина (1 экв.), соответствующий гетероарилкарбальдегид (1 экв.), пиперидин (1 экв.) и АсОН (уксусная кислота) (1 экв.) в EtOH (этанол) (с = 0,3 М) нагревали в герметичной пробирке в микроволновой печи (Anton Paar) в течение соответствующего времени при указанной температуре. По завершении (с последующим расходом альдегида на TLC) реакционную среду охлаждали и по каплям добавляли в воду. Осажденное твердое вещество перемешивали в течение 30 мин, отфильтровывали на воронке из фриттованного стекла, тщательно высушивали и могли использовать на следующей стадии без дополнительной очистки. При необходимости окончательное растирание в порошок в EtOH может помочь удалить следовые примеси без значительной потери выхода.

Пример 1.1: Синтез (5Z)-5-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-тиоксо-имидазолидин-4-она (1.1)



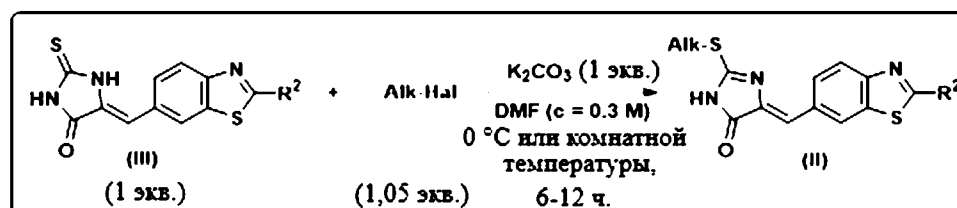
Соединение (1.1) синтезировали в соответствии с GP1: реакцию проводили в количестве 4,2 ммоль 2-тиогидантоина, бензотиазол-6-карбальдегида, АсОН и пиперидина. Температура реакции: 110 °C, время: 90 мин. Желтое твердое вещество растирали порошок в EtOH после фильтрации. Желтое твердое вещество, 89% (978 мг). 1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ_H 12,44 (br s, 1H, NH, D $_2$ O-обмен), 12,25 (br s, 1H, NH, D $_2$ O-обмен), 9,47 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 8,6, 1,8 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 МГц, DMSO- d_6) δ_C 179,3, 165,7, 158,0, 153,1, 134,4, 129,8, 128,9, 128,1, 123,7, 123,1, 110,9. MS (ESI $^+$): $[M+H]^+$ 262,1.

Пример 1.2: Синтез (5Z)-5-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метилден]-2-тиоксоимидазолидин-4-она (1.2)



Соединение (1.2) синтезировали в соответствии с GP1: реакцию проводили в количестве 7,34 ммоль 2-тиогидантоина, 2-метил-1,3-бензотиазол-6-карбальдегида, AcOH и пиперидина. Температура реакции: 110 °C, время: 90 мин. Желтое твердое вещество растирали порошок в EtOH после фильтрации. Желтое твердое вещество, 94% (1,898 г). ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ_{H} 12,42 (br s, 1H, NH, D $_2$ O-обмен), 12,21 (br s, 1H, NH, D $_2$ O-обмен), 8,48 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,82 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 МГц, DMSO- d_6) δ_{C} 179,2, 169,1, 165,7, 153,1, 136,0, 129,0, 128,8, 127,7, 123,0, 122,0, 111,1, 20,0. MS (ESI $^+$): [M+H] $^+$ 275,9.

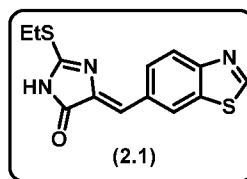
Пример 2: Общий протокол 2-S-алкилирование (5Z)-5-гетероарил-2-тиоксоимидазолидин-4-онов



В приведенной выше схеме Hal представляет собой атом галогена, в частности, выбранный из атома йода и атома брома, Alk представляет собой (C $_1$ -C $_5$)алкил, и R 2 представляет собой атом водорода или (C $_1$ -C $_3$)алкильную группу, в частности R 2 представляет собой атом водорода или метильную группу.

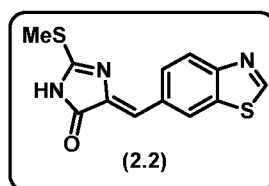
GP2: Соответствующий алкилиодид (1,05 экв.) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору (5Z)-5-гетероарил-2-тиоксоимидазолидин-4-она (1 экв.) и K $_2$ CO $_3$ (1 экв.) в DMF (с = 0,3 М) при соответствующей температуре. Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение соответствующего времени. По окончании (TLC) смесь выливали в воду. Осажденное твердое вещество перемешивали в течение 30 мин и отфильтровывали на воронке из фриттованного стекла, тщательно высушивали и могли использовать на следующей стадии без дополнительной очистки. Следовые примеси, полученные в результате двойного алкилирования, могут быть удалены FC: элюированием циклогексаном/AcOEt от 7/3 до 3/7 или растиранием в порошок.

Пример 2.1: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-этилсульфанил-1H-имидазол-5-она (2.1)



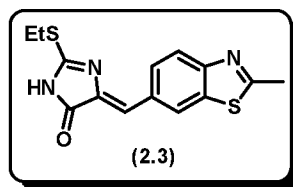
Соединение (2.1) синтезировали согласно GP2: реакцию проводили с (5Z)-5-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-тиоксо-имидазолидин-4-оном (7,69 ммоль) и EtI (иодэтан), при комнатной температуре, в течение 12 ч. Желтое твердое вещество, 89% (978 мг). ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ_{H} 11,85 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,46 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,70 – 3,17 (m, 2H), 1,44 (t, J = 7,3 Гц, 3H). ^{13}C NMR (101 МГц, DMSO- d_6) δ_{C} 170,5, 165,0, 157,8, 153,2, 139,5, 134,1, 132,0, 129,2, 125,4, 123,0, 119,9, 24,4, 14,5. MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 289,9.

Пример 2.2: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-метилсульфанил-1H-имидазол-5-она (2.2)



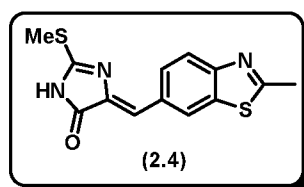
Соединение (2.2) синтезировали согласно GP2: реакцию проводили с (5Z)-5-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-тиоксо-имидазолидин-4-оном (3,83 ммоль) и MeI (иодметан), при 0 °C, в течение 6 ч. Желтое твердое вещество растирали в порошок в DCM после фильтрации. Желтое твердое вещество, 83% (879 мг). ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ_{H} 11,89 (br s, 1H, NH, D₂O-обмен), 9,46 (s, 1H), 8,92 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,72 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 МГц, DMSO- d_6) δ_{C} 171,1, 166,1, 158,3, 153,7, 140,0, 134,6, 132,4, 129,8, 125,9, 123,5, 120,4, 12,8. MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 275,9.

Пример 2.3: Синтез (4Z)-2-этилсульфанил-4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метилден]-1H-имидазол-5-она (2.3)



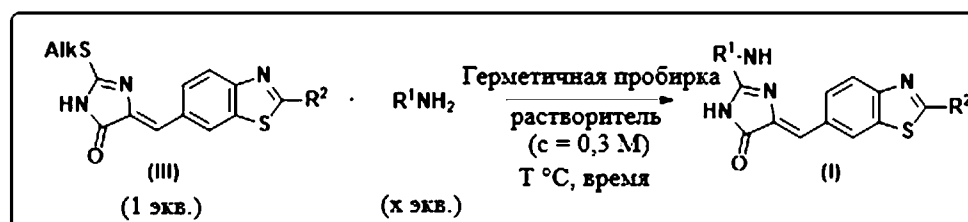
Соединение (2.3) синтезировали согласно GP2: реакцию проводили с (5Z)-5-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метилен]-2-тиоксо-имидазолидин-4-оном (1,45 ммоль) и EtI, при комнатной температуре, в течение 12 ч. Желтое твердое вещество, 84% (368 мг). ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ_{H} 11,82 (br s, 1H, NH, D $_2$ O-обмен), 8,75 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,43 – 3,21 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,3 Гц, 3H). ^{13}C NMR (101 МГц, DMSO- d_6) δ_{C} 170,5, 169,0, 164,6, 153,3, 139,2, 135,7, 131,2, 129,1, 124,8, 122,0, 120,1, 24,3, 19,9, 14,5. MS (ESI $^+$): [M+H] $^+$ 303,9.

Пример 2.4: Синтез (4Z)-4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метилен]-2-метилсульфанил-1H-имидазол-5-она (2.4)



Соединение (2.4) синтезировали согласно GP2: реакцию проводили с (5Z)-5-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метилен]-2-тиоксо-имидазолидин-4-оном (3,63 ммоль) и MeI, при комнатной температуре, в течение 6 ч. Желтое твердое вещество растирали в порошок в DCM после фильтрации. Желтое твердое вещество, 92% (962 мг). ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ_{H} 11,86 (br s, 1H, NH, D $_2$ O-обмен), 8,77 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 МГц, DMSO- d_6) δ_{C} 170,6, 169,0, 165,3, 153,3, 139,2, 135,7, 131,2, 129,3, 124,9, 121,9, 120,2, 19,9, 12,3. MS (ESI $^+$): [M+H] $^+$ 290,1.

Пример 3: Общий протокол 3 - Добавление алифатических и ароматических аминов на (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-алкилсульфанил-1H-имидазол-5-онах



В приведенной выше схеме Alk представляет собой (C₁-C₅)алкил и R² представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, в частности R² представляет собой атом водорода или метильную группу.

Соответствующий амин^(a) (х экв.) добавляли к перемешиваемой суспензии (4Z)-4-гетероарил-2-алкилсульфанил-1H-имидазол-5-она (b) (1 экв.) в соответствующей смеси растворителей (с = 0,3 М) в герметичной пробирке (нагревательный блок или мкВт). Смесь тщательно продували циклами вакуум/аргон и нагревали (мкВт или нагревательный блок) при соответствующей температуре в течение указанного времени. По завершении (с последующим расходом тиомочевины на TLC) смесь возвращали к комнатной температуре.

- GP3-A: прямое осаждение целевого продукта: Реакционную среду перемешивали 1 час при 0 °C. Осажденное твердое вещество отфильтровывали на воронке из фриттованного стекла. Высокая чистота может быть достигнута после фильтрации путем промывки, повторного осаждения, растирания в порошок или перекристаллизации.

- GP3-B: продукт не осаждался: реакцию смесь концентрировали *in vacuo*, адсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью FC. Высокая чистота может быть достигнута после фильтрации путем повторного осаждения, растирания в порошок или перекристаллизации.

- GP3-C: продукт не осаждался: реакцию смесь концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество растирали в порошок в EtOH (при комнатной температуре или с обратным холодильником), отфильтровывали на воронке из фриттованного стекла. Высокая чистота может быть достигнута после фильтрации путем очистки повторного осаждения, растирания в порошок или перекристаллизации.

(a) При использовании гидрохлоридов амина их гасили *in situ* с помощью TEA или DIPEA.

(b) Может потребоваться активация AcOH, в зависимости от амина.

Выбранные примеры из подгруппы A1:

Пример 3.1: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(циклогексиламино)-1H-имидазол-5-она (6)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-A, в THF (0,3 М), в количестве 2,73 ммоль (2,1), с 4 экв циклогексиламина при 110 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 12 ч. Продукт непосредственно осаждали в реакционной среде: его

выделяли после фильтрации, промывая холодным THF, затем пентаном. Выделенный выход: 34%.

Пример 3.2: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-(циклогептилметиламино)-1H-имидазол-5-она (7)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M), в количестве 1,01 ммоль (2,1), с 4 экв циклогептилметиламина при 110 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 12 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал повторного осаждения из DCM/пентана при 0 °C. Выделенный выход: 23%.

Пример 3.3: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-(циклогептилметиламино)-1H-имидазол-5-она (8)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-A, в THF (0,3 M), в количестве 4,84 ммоль (2,1), с 4 экв циклогептиламина при 110 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 12 ч. Продукт непосредственно осаждали в реакционной среде: его выделяли после фильтрации, промывая холодным THF, затем пентаном. Выделенный выход: 49%.

Пример 3.4: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-(циклооктиламино)-1H-имидазол-5-она (9)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-A, в THF (0,3 M), в количестве 2,73 ммоль (2,1), с 4 экв циклооктиламина при 110 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 12 ч. Продукт непосредственно осаждали в реакционной среде, его выделяли после фильтрации, промывая холодным THF, затем пентаном. Выделенный выход: 58%.

Пример 3.5: Синтез (4Z)-2-(1-адамантиламино)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-1H-имидазол-5-она (16)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M), в количестве 2,54 ммоль (2,2), с 3 экв. 1-адамантиламина и 15 экв. AcOH, при 160 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 24 часов. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал двух последовательных растираний в порошок с нагреванием в EtOH с обратным холодильником. Выделенный выход: 61%.

Пример 3.6: Синтез (4Z)-2-2-(1-адамантиламино)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-1H-имидазол-5-она (17)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 М), в количестве 746 мкмоль (2,2), с 4 экв. 2-адамантиламина и 15 экв. АсОН, при 170 °С (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 12 часов. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал растирания в порошок в EtOH при 0 °С. Выделенный выход: 44%.

Пример 3.7: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(транс-5-гидрокси-2-адамантил)амино]-1H-имидазол-5-она (19)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 М), в количестве 746 мкмоль (2,2), с 4 экв. транс-4-аминоадамантан-1-олом и 15 экв. АсОН, при 170 °С (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 12 часов. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал растирания в порошок в EtOH при 0 °С. Выделенный выход: 27%.

Пример 3.8: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]-1H-имидазол-5-она (20)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 М), в количестве 746 мкмоль (2,2), с 4 экв. 3-амино-1-адамантанола и 15 экв. АсОН, при 160 °С (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 12 часов. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал растирания в порошок в EtOH при 0 °С. Выделенный выход: 59%.

Пример 3.9: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1R,2R,3R,5S)-2,6,6-триметилнорпинан-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она (22)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 М), в количестве 746 мкмоль (2,1), с 4 экв. (1R,2R,3R,5S)-3-пинанамина, при 120 °С (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 12 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал повторного осаждения из DCM/пентана при 0 °С. Выделенный выход: 60%.

Пример 3.10: Синтез (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(спиро[2.5]октан-2-иламино)-1H-имидазол-5-она (25)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в ТГФ (0,3 М), в количестве 773 мкмоль (2,1), с 2 экв. (±)-спиро[2,5]октан-2-амин гидрохлорида и 2 экв. ТЕА, при 110 °С (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 12 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал повторного осаждения из DCM/пентана при 0 °С. Выделенный выход: 61%.

Пример 3.11: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[2R)-1,7,7-триметилнорборнан-2-ил]амино]-1H-имидазол-5-она (27)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 М) в количестве 746 мкмоль (2,1), с 3 экв. (R)-(+)-борниламина, при 150 °С (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 8 часов. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал повторного осаждения из DCM/пентана при 0 °С. Выделенный выход: 34%.

Пример 3.12: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1R)-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино]-1H-имидазол-5-она (34)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 М) в количестве 746 мкмоль (2,1), с 4 экв. D-лейцинола, при 110 °С (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 12 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал повторного осаждения из DCM/пентана при 0 °С. Выделенный выход: 39%.

Пример 3.13: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1R)-1-(метоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она (35)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 М) в количестве 2,91 ммоль (2,2), с 2,5 экв. (2R)-1-метокси-4-метил-пентан-2-амин, при 120 °С (герметичная трубка, нагревательный блок), в течение 12 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал повторного осаждения из DCM/пентана при 0 °С. Выделенный выход: 74%.

Пример 3.14: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1S)-1-(гидроксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она (36)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 М) в количестве 746 мкмоль (2,1), с 4 экв. L-лейцинола, при 110 °С (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 12 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7).

Конечный продукт требовал повторного осаждения из DCM/пентана при 0 °С. Выделенный выход: 39%.

Пример 3.15: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1-(фторметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она (40)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 М) в количестве 908 мкмоль (2,2), с 1,2 экв. (±)-1-фтор-4-метил-пентан-2-амин, при 150 °С (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 96 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7), затем путем PTLC. Выделенный выход: 8%.

Пример 3.16: Синтез (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-2-метоксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она (48)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 М) в количестве 272 мкмоль (2,2), с 3 экв. (±)-транс-2-метоксициклопентанамин гидрохлорида и 4 экв. DIPEA, при 120 °С (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 7 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал растирания в порошок с нагреванием в EtOH с обратным холодильником. Выделенный выход: 81%.

Пример 3.17: Синтез (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[цис-3-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она (55)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 М) в количестве 272 мкмоль (2,2), с 3 экв. (±)-цис-3-аминоциклогексанола гидрохлорида и 4 экв. DIPEA, при 120 °С (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 24 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Выделенный выход: 82%.

Пример 3.18: Синтез (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-3-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она (56)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 М) в количестве 272 мкмоль (2,2), с 3 экв. (±)-транс-3-аминоциклогексанола гидрохлорида и 4 экв. DIPEA, при 120 °С (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 24 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7), затем путем PTLC. Выделенный выход: 82%.

Пример 3.19: Синтез (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-2-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она (59)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M) в количестве 272 мкмоль (2,2), с 3 экв. (±)-транс-2-метоксициклогексанамина гидрохлорида и 4 экв. DIPEA, при 120 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 28 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Выделенный выход: 82%.

Пример 3.20: Синтез (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-[[цис-2-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она (61)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M) в количестве 272 мкмоль (2,2), с 3 экв. (±)-цис-2-аминоциклогептанола гидрохлорида и 4 экв. DIPEA, при 120 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 28 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал растирания в порошок с нагреванием в EtOH с обратным холодильником. Выделенный выход: 56%.

Пример 3.21: Синтез (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-[[транс-2-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она (62)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M) в количестве 272 мкмоль (2,2), с 3 экв. (±)-транс-2-аминоциклогептанола гидрохлорида при 120 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 6 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал растирания в порошок с нагреванием в EtOH с обратным холодильником. Выделенный выход: 31%.

Пример 3.22: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-[[(1R,2R)-2-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она (63)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M) в количестве 746 мкмоль (2,1), с 3 экв. (1R,2R)-2-аминоциклогептанола, при 110 °C (герметичная трубка, нагревательный блок) в течение 12 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал повторного осаждения из DCM/пентана при 0 °C. Выделенный выход: 49%.

Пример 3.23: Синтез (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-[[цис-3-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она (65)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M) в количестве 218 мкмоль (2,2), с 3 экв. (±)-цис-2-аминоциклогептанола гидрохлорида и 4 экв. DIPEA, при 150 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 6 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Выделенный выход: 46%.

Пример 3.24: Синтез $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-3-гидроксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она (66)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M) в количестве 272 мкмоль (2,2), с 3 экв. $(\pm)$ -транс-3-аминоциклопентанола гидрохлорида и 4 экв. DIPEA, при 120 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 31 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7), затем путем PTLC. Выделенный выход: 67%.

Пример 3.25: Синтез $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-2-метоксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она (68)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M) в количестве 272 мкмоль (2,2), с 3 экв. $(\pm)$ -транс-2-метоксициклопентанамина при 120 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 24 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Выделенный выход: 79%.

Выбранные примеры из подгруппы A2:

Пример 3.26: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(бензиламино)-1H-имидазол-5-она (74)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-A, в THF (0,3 M), в количестве 1,38 ммоль (2,1), с 4 экв бензиламина при 110 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 12 ч. Продукт непосредственно осаждали в реакционной среде: его выделяли после фильтрации, промывая холодным THF, затем пентаном. Выделенный выход: 80%.

Пример 3.27: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[2-(трифторметил)фенил]метиламино]-1H-имидазол-5-она (78)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-A, в THF (0,3 M), в количестве 272 мкмоль (2,2), с 3 экв. [2-(трифторметил)фенил]метанамина при 120 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок) в течение 24 часов. Продукт непосредственно осаждали в реакционной среде: его выделяли после фильтрации, промывая холодным THF. Конечный продукт требовал растирания в порошок с нагреванием в EtOH с обратным холодильником. Выделенный выход: 72%.

Пример 3.28: Синтез $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-2-гидроксииндан-1-ил]амино]-1H-имидазол-5-она (81)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M) в количестве 272 мкмоль (2,2), с 3 экв. $(\pm)$ -транс-1-аминоиндан-2-ола при 120 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 30 ч. Продукт непосредственно осаждали в реакционной среде: его выделяли после фильтрации, промывая холодным THF. Конечный продукт требовал растирания в порошок в EtOH при комнатной температуре. Выделенный выход: 56%.

Пример 3.29: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1S,2S)-2-гидроксииндан-1-ил]амино]-1H-имидазол-5-она (83)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M) в количестве 272 мкмоль (2,2), с 3 экв. (1S,2S)-1-аминоиндан-2-ола при 120 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 40 ч. Продукт непосредственно осаждали в реакционной среде: его выделяли после фильтрации, промывая холодным THF. Конечный продукт требовал растирания в порошок в EtOH при комнатной температуре. Выделенный выход: 62%.

Пример 3.30: Синтез $(\pm)$ -(4Z)-2-[(2-амино-1-фенил-этил)амино]-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-1H-имидазол-5-она дигидрохлорида (89)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B в THF (0,3 M) в количестве 363 мкмоль (2,2) с 3 экв. $(\pm)$ -трет-бутил-N-(2-амино-2-фенил-этил)карбамата при 120 °C (герметичная трубка, нагревательный блок) в течение 48 часов. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7) с последующим снятием защиты с помощью HCl (4M в диоксане). Выделенный выход: 63%.

Пример 3.31: Синтез $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(2-гидрокси-1-фенил-этил)амино]-1H-имидазол-5-она (95)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M) в количестве 272 мкмоль (2,2), с 3 экв. $(\pm)$ -2-фенилглицинола при 150 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 8 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал растирания в порошок с нагреванием в EtOH с обратным холодильником. Выделенный выход: 37%.

Пример 3.32: Синтез $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-[(2-метокси-1-фенил-этил)амино]-1H-имидазол-5-она (98)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M) в количестве 272 мкмоль (2,2), с 3 экв. $(\pm)$ -2-метокси-1-фенил-этанамии при 120 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 48 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал растирания в порошок с нагреванием в EtOH с обратным холодильником. Выделенный выход: 41%.

Пример 3.33: Синтез $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-[(2-гидрокси-1-фенил-этил)амино]-1H-имидазол-5-она (99)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M) в количестве 272 мкмоль (2,2), с 3 экв. $(\pm)$ -2-амино-1-фенил-этанола гидрохлорида и 4 экв. DIPEA, при 120 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок), в течение 2,5 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал растирания в порошок с нагреванием в EtOH с обратным холодильником. Выделенный выход: 41%.

Пример 3.34: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-[[1R)-2-метокси-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она (176)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-A, в THF (0,3 M), в количестве 12,71 ммоль (2,2), с 3 экв. (1R)-2-метокси-1-фенил-этанамии при 140 °C (герметичная трубка, нагревательный блок) в течение 24 часов. Продукт непосредственно осаждали в реакционной среде: его выделяли после фильтрации, промывая холодным THF. Конечный продукт требовал растирания в порошок с нагреванием в EtOH с обратным холодильником. Выделенный выход: 51%.

Выбранные примеры из подгруппы A3:

Пример 3.35: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-[(5-метилпиазин-2-ил)метиламино]-1H-имидазол-5-она (103)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M), в количестве 182 мкмоль (2,2), с 3 экв. (5-метилпиазин-2-ил)метанамии, при 80 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок) в течение 16 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Выделенный выход: 47%.

Пример 3.36: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-[(4-метилтиазол-2-ил)метиламино]-1H-имидазол-5-она (108)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M), в количестве 182 мкмоль (2,2), с 3 экв. (4-метилтиазол-2-ил)метанамина, при 120 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок) в течение 24 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал растирания в порошок с нагреванием в EtOH с обратным холодильником. Выделенный выход: 40%.

Выбранные примеры из подгруппы A4:

Пример 3.37: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-(тетрагидропиран-4-илметиламино)-1H-имидазол-5-она (113)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M), в количестве 182 мкмоль (2,2), с 3 экв. тетрагидропиран-4-илметанамин, при 120 °C (герметичная пробирка, нагревательный блок) в течение 2 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Выделенный выход: 51%.

Выбранные примеры из подгруппы A5:

Пример 3.38: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилино]-1H-имидазол-5-она (119)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-A, в THF (0,3 M), в количестве 182 мкмоль (2,1), с 5 экв 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина, при 150 °C (герметичная пробирка, мкВт) в течение 3 ч. Продукт непосредственно осаждали в реакционной среде: его выделяли после фильтрации. Конечный продукт требовал двух последовательных растираний в порошок с нагреванием в EtOH с обратным холодильником. Выделенный выход: 65%.

Пример 3.39: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилден)-2-[(1-метилиндазол-7-ил)амино]-1H-имидазол-5-она (125)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-A, в THF (0,3 M), в количестве 182 мкмоль (2,2), с 5 экв 1-метилиндазол-7-амин и 15 экв AcOH, при 130 °C (герметичная трубка, нагревательный блок) в течение 5 часов. Продукт непосредственно осаждали в реакционной среде: его выделяли после фильтрации. Конечный продукт требовал растирания в порошок в EtOH при комнатной температуре. Выделенный выход: 52%.

Выбранные примеры из подгруппы A6:

Пример 3.40: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(2-пиридиламино)-1H-имидазол-5-она (127)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-A, в THF (0,3 M), в количестве 1,05 ммоль (2,2), с 5 экв пиридин-2-амин и 15 экв AcOH, при 150 °C (герметичная пробирка, мкВт) в течение 2 ч. Продукт непосредственно осаждали в реакционной среде: его выделяли после фильтрации. Конечный продукт требовал растирания в порошок с нагреванием в EtOH с обратным холодильником. Выделенный выход: 41%.

Пример 3.41: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1-метилпиразол-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она (128)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-A, в THF (0,3 M), в количестве 182 мкмоль (2,2), с 5 экв 1-метилпиразол-3-амин, при 150 °C (герметичная пробирка, мкВ) в течение 3 ч. Продукт непосредственно осаждали в реакционной среде: его выделяли после фильтрации. Конечный продукт требовал растирания в порошок в EtOH при комнатной температуре. Выделенный выход: 71%.

Выбранные примеры из подгруппы A7:

Пример 3.42: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она (146)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M), в количестве 746 мкмоль (2,2), с 3 экв. (3S)-тетрагидрофуран-3-амин, при 120 °C (герметичная трубка, нагревательный блок) в течение 12 ч. Продукт непосредственно осаждали в реакционной среде: его выделяли после фильтрации. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал повторного осаждения из DCM/пентана при 0 °C. Выделенный выход: 51%.

Пример 3.43: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она (147)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M), в количестве 1,04 ммоль (2,1), с 4 экв. (3R)-тетрагидропиран-3-амин гидрохлорида и 6 экв. TEA, при 110 °C (герметичная трубка, нагревательный блок) в течение 12 ч. Очистка путем FC

(элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал повторного осаждения из DCM/пентана при 0 °C. Выделенный выход: 60%.

Пример 3.44: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[(3S)-тетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она (148)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M), в количестве 746 мкмоль (2,2), с 3 экв. (3S)-тетрагидропиран-3-амин гидрохлорида и 4 экв. DIPEA при 130 °C (герметичная трубка, нагревательный блок) в течение 12 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал повторного осаждения из DCM/пентана при 0 °C. Выделенный выход: 62%.

Пример 3.45: Синтез (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[(3R,4R)-4-гидрокситетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она (150)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M), в количестве 746 мкмоль (2,2), с 3 экв. (3R,4R)-3-аминотетрагидропиран-4-ола, при 130 °C (герметичная трубка, нагревательный блок) в течение 12 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Конечный продукт требовал повторного осаждения из DCM/пентана при 0 °C. Выделенный выход: 35%.

Пример 3.46: Синтез (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(оксепан-3-иламино)-1H-имидазол-5-она (151)

Реакцию проводили в соответствии с GP3-B, в THF (0,3 M), в количестве 272 мкмоль (2,2), с 1,2 экв. (±)-оксепан-3-амин, при 130 °C (герметичная трубка, нагревательный блок) в течение 12 ч. Очистка путем FC (элюирование: DCM/MeOH: от 99/1 до 93/7). Выделенный выход: 33%.

Пример 4: Биологическая активность

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

АНАЛИЗЫ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

1. Общие положения

Анализы проводились компанией ProQinase GmbH (Engesserstr. 4, D-79108 Freiburg, Germany. www.proqinase.com) (Now Reaction Biology; <https://www.reactionbiology.com/>). Профиль IC₅₀ всех соединений определяли с использованием 12 протеинкиназ (CDK5/p25, CK1ε, CLK1, 2, 3, 4, DYRK1A, 1B, 2, 3, 4,

GSK3 β). Значения IC₅₀ измеряли путем тестирования 10 концентраций (от 10 мкМ до 30 нМ) каждого соединения в единичных экземплярах.

2. Тестовые соединения

Соединения получали в виде 1 мкМ исходных растворов в 100% DMSO. Перед испытанием исходные растворы 1 мкМ подвергали серийному полулогарифмическому разведению с использованием 100 % DMSO в качестве растворителя. Это привело к 10 различным концентрациям, с конечной точкой разведения 3×10 нМ/100 % DMSO, со 100 % DMSO в качестве контроля. В процессе в каждую лунку каждого планшета для разведения соединений добавляли 90 мкл H₂O. Чтобы свести к минимуму возможное осаждение, H₂O добавляли в каждый планшет всего за несколько минут до переноса растворов соединений в аналитические планшеты. Планшет тщательно встряхивали, в результате чего получали планшет для разведения соединений/10% DMSO.

Для анализов (см. ниже) 5 мкл раствора из каждой лунки планшетов для разведения соединений/10% DMSO переносили в планшеты для анализа. Конечный объем анализа составлял 50 мкл. Все соединения испытывали при 10 конечных концентрациях для анализа в диапазоне от 10 мкМ до 30 нМ. Конечная концентрация DMSO в реакционных коктейлях во всех случаях составляла 1%.

3. Рекомбинантные протеинкиназы

Все протеинкиназы, представленные ProQinase, экспрессировались в клетках насекомых Sf9 или в E. coli в виде рекомбинантных слитых с GST белков или His-меченых белков, либо в виде полноразмерных, либо ферментативно активных фрагментов. Все киназы получали из кДНК (комплементарная ДНК) человека и очищали либо с помощью GSH-аффинной (GSH - глутатион) хроматографии, либо с помощью иммобилизованного металла. Аффинные метки удаляли из ряда киназ во время очистки. Чистоту протеинкиназ исследовали методом окрашивания SDS-PAGE/Кумасси, подлинность проверяли методом масс-спектрометрии.

4. Анализ протеинкиназы

Для измерения киназной активности 12 протеинкиназ использовали радиометрический анализ протеинкиназы (33PanQinase® Activity Assay). Все анализы киназы проводили в 96-луночных FlashPlates™ от PerkinElmer (Бостон, Массачусетс, США) в реакционном объеме 50 мкл. Реакционный коктейль пипетировали в четыре этапа в следующем порядке:

- 25 мкл буфера для анализа (стандартный буфер/ $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$) (АТР-аденозинтрифосфат),
- 10 мкл раствора АТР (в H_2O),
- 5 мкл испытуемого соединения (в 10% DMSO),
- 10 мкл смеси фермент/субстрат.

Анализ для всех протеинкиназ содержал 70 mM HEPES-NaOH pH 7,5, 3 mM MgCl_2 , 3 mM MnCl_2 , 3 мкМ Na-ортованадата, 1,2 mM DTT, 50 мкг/мл PEG20000 (PEG - полиэтиленгликоль), АТР (переменные концентрации, соответствующие кажущемуся АТР- K_m соответствующей киназы), $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$ (приблизительно $6,5 \times 10^{-5}$ cpm (количество импульсов в минуту) на лунку), протеинкиназу (переменные количества) и субстрат (переменные количества). Реакционные коктейли инкубировали при 30 °C в течение 60 минут. Реакцию останавливали с помощью 50 мкл 2% (об./об.) H_3PO_4 , планшеты аспирировали и дважды промывали 200 мкл 0,9% (мас./об.) NaCl. Включение ^{33}P i определяли с помощью сцинтилляционного счетчика для микропланшетов (Microbeta, Wallac). Значения IC_{50} для всех соединений рассчитывали по кривым зависимости ответа от дозы

5. Контроль качества

В качестве параметра качества анализа использовали Z' -фактор (Zhang и др., J. Biomol. Screen. 2: 67-73, 1999) для низких и высоких контролей каждого аналитического планшета ($n = 8$). Критерием ProQinase для повторения аналитического планшета является Z' -фактор ниже 0,4 (Iversen и др., J. Biomol. Screen. 3: 247-252, 2006).

Их активность была классифицирована по двум критериям: активность ингибирования киназы и селективность киназы.

Классификация активности ингибирования киназы проводилась в соответствии со следующими диапазонами значений IC_{50} :

Некоторые соединения имеют IC_{50} активности, варьирующуюся от более 0,050 мкМ. Эти соединения соответствуют указанному выше классу E. Некоторые соединения имеют IC_{50} активности, варьирующую от 0,025 до 0,050 мкМ. Эти соединения соответствуют указанному выше классу D. Некоторые соединения по изобретению имеют IC_{50} активности, варьирующуюся от 0,010 до 0,025 мкМ. Эти соединения соответствуют указанному выше классу C. Кроме того, некоторые конкретные соединения имеют IC_{50} активности, варьирующую от 0,005 до 0,010 мкМ. Эти соединения соответствуют указанному выше классу B. Даже предпочтительными являются соединения по изобретению, которые имеют IC_{50} активности менее 0,005 мкМ. Эти соединения

соответствуют указанному выше классу А. Эта классификация была применена к CLK1 и DYRK1A. Указанные буквы от А до Е были использованы для цитирования активности/эффективности соединений по изобретению в следующей таблице 4, 4А и 4В.

Классификация киназной селективности была основана на сравнении значений IC_{50} DYRK1A с CLK1 или с DYRK1B. Классификацию проводили в соответствии со следующими диапазонами значений: I: кратное отношение IC_{50} CLK1 или DYRK1B к IC_{50} DYRK1A более 10 раз (большинство DYRK1A-селективных соединений); II: кратное отношение от 2 до 10 раз; III: кратное отношение от 0,5 до 2 раз; IV: кратное отношение от 0,1 до 0,5 раз; V: кратное отношение более 0,1 раза (большинство CLK1- или DYRK1B-селективных соединений). Указанные числа от I до V использовали для цитирования относительной селективности соединений по изобретению в следующих таблицах.

Таблица 4. Активность ингибирования киназ соединений (1)-(216), протестированных на 12 киназах. Значения IC_{50} рассчитывали по кривым "доза-реакция". Соединения дополнительно классифицировали с точки зрения эффективности в отношении CLK1 или DYRK1A (уменьшающийся диапазон эффективности: от А до Е) и с точки зрения относительной селективности (уменьшающийся диапазон селективности: от I до V).

Cpd №	Класс активности CLK1	Класс активности DYRK1A	Класс селективности DYRK1A по сравнению с CLK1	Класс селективности DYRK1A по сравнению с DYRK1B
1	D	E	IV	III
2	E	E	IV	III
3	E	E	IV	III
4	D	E	III	III
5	D	E	IV	III
6	C	D	IV	III
7	C	D	IV	III
8	C	C	III	III
9	B	B	III	III
10	C	E	V	IV
11	E	E	IV	III
12	C	C	III	II

Cpd №	Класс активности CLK1	Класс активности DYRK1A	Класс селективности DYRK1A по сравнению с CLK1	Класс селективности DYRK1A по сравнению с DYRK1B
13	D	E	IV	II
14	C	C	III	II
15	E	E	III	II
16	B	A	II	III
17	C	B	II	II
18	E	E	II	III
19	A	A	II	II
20	B	A	I	II
21	B	A	II	II
22	C	A	I	II
23	C	E	IV	IV
24	D	C	III	III
25	C	A	II	II
26	C	E	V	V
27	C	A	II	II
28	C	D	IV	I
29	E	E	II	II
30	D	E	III	III
31	C	D	IV	III
32	D	C	III	III
33	C	E	V	IV
34	C	A	II	III
35	B	A	II	II
36	D	C	II	II
37	E	E	IV	II
38	D	D	III	III
39	E	E	III	III
40	C	B	II	II
41	D	D	III	III
42	E	E	III	I

Cpd №	Класс активности CLK1	Класс активности DYRK1A	Класс селективности DYRK1A по сравнению с CLK1	Класс селективности DYRK1A по сравнению с DYRK1B
43	C	C	III	II
44	C	C	III	II
45	E	E	III	II
46	C	D	IV	II
47	E	E	III	III
48	B	A	III	II
49	D	D	III	II
50	E	E	III	II
51	C	C	III	II
52	E	E	III	II
53	D	D	III	II
54	E	E	III	II
55	C	C	III	II
56	D	C	III	II
57	D	C	III	II
58	E	E	IV	III
59	C	C	III	II
60	E	E	III	II
61	B	A	II	II
62	C	C	III	II
63	C	C	III	II
64	D	C	III	II
65	C	A	II	II
66	C	A	II	II
67	C	D	IV	II
68	C	C	III	III
69	C	D	IV	III
70	C	E	IV	III
71	C	E	IV	II
72	E	E	III	III

Cpd №	Класс активности CLK1	Класс активности DYRK1A	Класс селективности DYRK1A по сравнению с CLK1	Класс селективности DYRK1A по сравнению с DYRK1B
73	B	E	IV	III
74	C	D	IV	III
75	E	E	IV	II
76	C	E	IV	II
77	C	D	IV	II
78	B	B	III	II
79	D	E	V	III
80	D	D	III	II
81	B	A	II	III
82	D	E	V	IV
83	C	B	II	IV
84	E	E	III	II
85	C	C	III	II
86	D	D	III	II
87	E	E	III	II
88	C	E	IV	IV
89	C	B	II	II
90	D	D	III	II
91	E	E	IV	III
92	C	D	III	III
93	D	D	III	II
94	D	E	IV	III
95	B	A	II	II
96	B	A	II	II
97	C	B	II	II
98	C	C	III	II
99	C	B	III	II
100	C	E	IV	IV
101	C	E	IV	III
102	C	E	V	III

Cpd №	Класс активности CLK1	Класс активности DYRK1A	Класс селективности DYRK1A по сравнению с CLK1	Класс селективности DYRK1A по сравнению с DYRK1B
103	E	E	IV	III
104	C	E	IV	III
105	C	E	V	III
106	C	E	IV	III
107	E	E	IV	III
108	C	D	III	III
109	D	E	IV	III
110	E	E	III	III
111	E	E	IV	II
112	E	E	IV	III
113	D	E	IV	III
114	E	E	-	III
115	E	E	V	IV
116	E	E	III	I
117	D	E	IV	III
118	E	E	-	-
119	C	C	III	III
120	E	E	IV	I
121	E	E	III	II
122	E	E	IV	II
123	E	E	V	IV
124	E	E	-	-
125	E	D	II	III
126	E	E	IV	III
127	C	E	IV	
128	D	E	III	III
129	E	E	IV	II
130	C	E	IV	III
131	C	E	IV	III
132	E	E	IV	III

Cpd №	Класс	Класс	Класс	Класс
	активности CLK1	активности DYRK1A	селективности DYRK1A по сравнению с CLK1	селективности DYRK1A по сравнению с DYRK1B
133	НП	НП	НП	НП
134	НП	НП	НП	НП
135	D	E	III	IV
136	E	E	III	II
137	E	E	IV	III
138	НП	НП	НП	НП
139	C	E	IV	III
140	E	E	IV	III
141	D	E	IV	II
142	E	E	IV	III
143	E	E	IV	III
144	E	E	IV	II
145	E	E	IV	III
146	D	D	III	II
147	D	E	III	III
148	D	C	II	I
149	D	C	III	II
150	D	D	III	II
151	C	C	III	III
152	E	E	IV	II
153	E	E	IV	II
154	E	E	III	II
149A	D	D	III	II
149B	D	D	III	III
155	B	C	III	III
156	C	E	III	
157	C	C	III	III
158	C	B	III	II
159	B	A	II	II
160	B	A	II	II

Cpd №	Класс активности CLK1	Класс активности DYRK1A	Класс селективности DYRK1A по сравнению с CLK1	Класс селективности DYRK1A по сравнению с DYRK1B
161	B	D	IV	III
162	D	B	II	III
163	D	E	III	II
164	C	C	III	II
165	C	C	III	III
166	D	E	III	II
167	C	C	III	II
168	C	C	III	I
169	B	B	III	I
169A	B	C	III	II
169B	C	C	III	II
170	C	C	III	I
171	C	C	III	I
171A	B	C	III	III
171B	C	C	III	III
172	C	B	II	I
173	C	B	III	I
174	D	C	II	I
175	D	B	II	I
176	B	A	III	II
177	E	E	IV	II
178	C	C	III	I
179	C	C	III	III
180	C	C	III	III
181	D	C	III	II
182	C	D	III	II
183	D	E	III	II
184	B	A	II	II
185	C	C	III	I
186	E	E	IV	II

Cpd №	Класс активности CLK1	Класс активности DYRK1A	Класс селективности DYRK1A по сравнению с CLK1	Класс селективности DYRK1A по сравнению с DYRK1B
187	E	E	IV	II
188	E	E	III	II
189	E	E	III	II
190	E	E	III	I
191	C	D	III	I
192	C	C	III	II
192A	C	D	IV	II
192B	C	E	II	II
193	E	E	III	III
194	C	A	I	III
195	C	B	III	III
196	B	A	I	III
197	E	E	III	II
198	C	D	II	II
199	B	A	II	II
200	B	A	II	II
201	B	A	II	III
202	B	A	II	III
203	B	A	II	III
204	E	C	I	III
205	E	E	II	II
206	E	E	III	III
207	E	C	II	II
208	E	D	III	II
209	E	C	II	II
210	B	A	II	II
211	НП	НП	НП	НП
212	НП	НП	НП	НП
214	НП	НП	НП	НП
215	НП	НП	НП	НП

Cpd №	Класс активности CLK1	Класс активности DYRK1A	Класс селективности DYRK1A по сравнению с CLK1	Класс селективности DYRK1A по сравнению с DYRK1B
216	НП	НП	НП	НП

Таблица 4А. Наиболее активные ингибиторы CLK1 (IC_{50} менее 10 нМ). Классы активности ингибирования киназы: значения IC_{50} : А составляет 0,005 мкМ или менее; В составляет 0,010 мкМ или менее; С составляет 0,025 мкМ или менее; D составляет 0,050 мкМ или менее; Е составляет более 0,050 мкМ. Классы киназной селективности на основе DYRK1A: класс I (кратность селективности более 10 раз), класс II (кратность селективности от 2 до 10 раз), класс III (кратность селективности от 0,5 до 2 раз = эквипотентность). Некоторые соединения демонстрируют лучшую селективность к CLK1 или DYRK1B по сравнению с DYRK1A. Эти соединения соответствуют указанному выше IV классу (кратность селективности от 2 до 10 раз) или V классу (кратность селективности более 10 раз).

Cpd №	Класс активности CLK1	Класс активности DYRK1A	Класс селективности DYRK1A по сравнению с CLK1
19	A	A	II
73	B	E	IV
78	B	B	III
20	B	A	I
21	B	A	II
61	B	A	II
95	B	A	II
16	B	A	II
35	B	A	II
48	B	A	III
81	B	A	II
96	B	A	II
9	B	B	III
155	B	C	III
159	B	A	II

160	B	A	II
161	B	D	IV
169	B	B	III
169A	B	C	III
171A	B	C	III
176	B	A	III
184	B	A	II
196	B	A	I
199	B	A	II
200	B	A	II
201	B	A	II
202	B	A	II
203	B	A	II
210	B	A	II

Наиболее эффективными ингибиторами CLK2 с IC_{50} , составляющей 10 нМ или менее, являются соединения (9), (16), (20), (21), (22), (24), (25), (81), (83), (89), (95), (96), (159), (181), (194), (196), (199), (200), (201), (202) и (203).

Наиболее эффективными ингибиторами CLK3 с IC_{50} , составляющей 100 нМ или менее, являются соединения (48), (89) (90), (159), (164), (165), (169), (169B), (178) и (181).

Наиболее эффективные ингибиторы CLK4 с IC_{50} , составляющей 10 нМ или менее, представляют собой соединения (7), (8), (9), (10), (12), (16), (17), (19), (20), (21), (23), (25), (26), (28), (32), (33), (34), (35), (40), (41), (43), (44), (46), (48), (51), (55), (56), (57), (59), (61), (62), (63), (65), (66), (67), (68), (69), (70), (73), (77), (78), (81), (83), (88), (89), (90), (95), (96), (97), (98), (99), (100), (101), (102), (104), (105), (106), (117), (119), (127), (131), (139), (148), (149), (149B), (151), (155), (156), (157), (158), (159), (160), (161), (164), (165), (167), (169), (169A), (169B), (170), (171), (171A), (171B), (172), (173), (176), (178), (179), (180), (181), (184), (185), (191), (192), (192A), (194), (196), (198), (199), (200), (201), (202), (203) и (210).

Таблица 4B. Наиболее активные ингибиторы CLK1 (IC_{50} составляет 10 нМ или менее). Классы активности ингибирования киназы и классы селективности киназы, как описано в таблице 4A.

Cpd №	Класс	Класс	Класс селективности	Класс селективности
	активности	активности	DYRK1A по	DYRK1A по сравнению
	CLK1	DYRK1A	сравнению с CLK1	с DYRK1B
20	B	A	I	II
16	B	A	II	III
19	A	A	II	II
27	C	A	II	II
21	B	A	II	II
22	C	A	I	II
81	B	A	II	III
61	B	A	II	II
35	B	A	II	II
95	B	A	II	II
96	B	A	II	II
65	C	A	II	II
66	C	A	II	II
34	C	A	II	III
25	C	A	II	II
48	B	A	III	II
159	B	A	II	II
160	B	A	II	II
176	B	A	III	II
184	B	A	II	II
196	B	A	I	III
194	C	A	I	III
199	B	A	II	II
200	B	A	II	II
201	B	A	II	II
202	B	A	II	III
203	B	A	II	II
210	B	A	II	II
83	C	B	II	IV
40	C	B	II	II
9	B	B	III	III
89	C	B	II	II

Cpd №	Класс активности	Класс активности	Класс селективности	Класс селективности
	CLK1	DYRK1A	DYRK1A по сравнению с CLK1	DYRK1A по сравнению с DYRK1B
17	C	B	II	II
78	B	B	III	II
97	C	B	II	II
99	C	B	III	II
169	B	B	III	I
158	C	B	III	II
172	C	B	II	I
173	C	B	III	I
195	C	B	III	III
162	D	B	II	III
175	D	B	II	I

Наиболее эффективными ингибиторами DYRK1B с IC_{50} , составляющей 10 нМ или менее, являются соединения (20), (16), (83), (81), (34), (95), (21), (22), (27), (35), (61), (9), (96), (159), (160), (162), (176), (194), (196), (199), (200), (201), (202), (203) и (210).

Наиболее эффективными ингибиторами DYRK2 с IC_{50} , составляющей 100 нМ или менее, являются соединения (16), (20), (21), (48), (89), (90), (99), (119), (158), (159), (169), (179), (194), (196), (199), (200), (201), (203) и (210).

Наиболее эффективными ингибиторами DYRK3 с IC_{50} , составляющей 100 нМ или менее, являются соединения (16), (20), (21), (89), (90), (119), (162), (159), (181), (194), (196), (199), (200), (201) и (203).

Наиболее эффективными ингибиторами DYRK4 с IC_{50} , составляющей 100 нМ или менее, являются соединения (20) и (48), (164), (194) и (196).

Таблица 4С. Большинство селективных ингибиторов DYRK1A по сравнению с CLK1. Классы селективности киназы, как описано в Таблице 4А.

Cpd №	Класс селективности
	DYRK1A по сравнению с CLK1
20	I

22	I
194	I
196	I
204	I
16	II
17	II
21	II
61	II
27	II
35	II
95	II
96	II
97	II
89	II
19	II
81	II
148	II
65	II
34	II
40	II
25	II
66	II
83	II
18	II
29	II
125	II
36	II
159	II
160	II
162	II
172	II
174	II
175	II
184	II
192B	II

199	II
200	II
201	II
202	II
203	II
205	II
209	II
210	II

Таблица 4D. Большинство селективных ингибиторов CLK1 по сравнению с DYRK1A. Классы селективности киназы, как описано в Таблице 4A.

Класс селективности	
Cpd №	DYRK1A по сравнению с CLK1
79	V
115	V
123	V
82	V
10	V
33	V
102	V
26	V
105	V

Таблица 4E. Большинство селективных ингибиторов DYRK1A по сравнению с DYRK1B. Классы селективности киназы, как описано в Таблице 4A.

Класс селективности	
Cpd №	DYRK1A по сравнению с DYRK1B
28	I
120	I
116	I
42	I
148	I
168	I
169	I

Cpd №	Класс селективности
	DYRK1A по сравнению с DYRK1B
170	I
171	I
172	I
173	I
174	I
175	I
178	I
185	I
190	I
191	I
76	II
111	II
75	II
122	II
46	II
71	II
67	II
129	II
144	II
141	II
37	II
153	II
13	II
152	II
77	II
15	II
136	II
48	II
85	II
49	II
62	II
59	II
90	II

Cpd №	Класс селективности
	DYRK1A по сравнению с DYRK1B
43	II
99	II
63	II
80	II
98	II
86	II
45	II
12	II
56	II
149	II
50	II
150	II
121	II
55	II
146	II
44	II
93	II
51	II
52	II
53	II
54	II
57	II
78	II
64	II
60	II
154	II
14	II
87	II
84	II
17	II
61	II
27	II
35	II

Cpd №	Класс селективности
	DYRK1A по сравнению с DYRK1B
95	II
96	II
97	II
89	II
19	II
65	II
40	II
25	II
66	II
29	II
36	II
20	II
21	II
22	II
149A	II
158	II
159	II
160	II
163	II
164	II
166	II
167	II
169A	II
169B	II
176	II
177	II
181	II
182	II
183	II
184	II
186	II
187	II
188	II

Cpd №	Класс селективности
	DYRK1A по сравнению с DYRK1B
189	II
192	II
192A	II
192B	II
197	II
198	II
199	II
200	II
205	II
207	II
208	II
209	II
210	II

Таблица 4F. Большинство селективных ингибиторов DYRK1B по сравнению с DYRK1A. Классы селективности киназы, как описано в Таблице 4A.

Cpd №	Класс селективности
	DYRK1A по сравнению с DYRK1B
26	V
115	IV
123	IV
82	IV
10	IV
33	IV
88	IV
23	IV
100	IV
135	IV
83	IV

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство соединений по настоящему изобретению обладают IC₅₀ активности менее 2 мкМ в отношении CLK или DYRK. Все соединения являлись ингибиторами DYRK1A и CLK1 (таблица 4).

Соединения предпочтительно ингибировали CLK1 (таблица 4A), CLK4, DYRK1A (таблица 4B) и DYRK1B.

Некоторые из них наиболее селективны в отношении DYRK1A по сравнению с CLK1 (таблица 4C), DYRK1A по сравнению с DYRK1B (таблица 4E), DYRK1B по сравнению с DYRK1A (таблица 4F) или CLK1 по сравнению с DYRK1A (таблица 4D). Некоторые соединения демонстрируют лучшую селективность к DYRK1A по сравнению с CLK1 или DYRK1B. Эти соединения соответствуют указанному выше классу I (кратность селективности более 10 раз) или классу II (кратность селективности от 2 до 10 раз). Некоторые соединения являются эквипотентными. Эти соединения соответствуют указанному выше классу III (кратность селективности от 0,5 до 2 раз). Некоторые соединения демонстрируют лучшую селективность к CLK1 или DYRK1B по сравнению с DYRK1A. Эти соединения соответствуют указанному выше IV классу (кратность селективности от 2 до 10 раз) или V классу (кратность селективности более 10 раз).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании предыдущих результатов можно сделать вывод, что соединения формулы (I) являются подходящими химическими соединениями в предотвращении/или лечении когнитивных нарушений, связанных с синдромом Дауна (трисомия 21); болезнью Альцгеймера и связанных с ней заболеваний; деменцией; таупатиями; другими нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Паркинсона; болезнь Пика, включая болезнь Ниманна-Пика типа C); расстройством, связанным с дефицитом CDKL5; сахарным диабетом 1 и 2 типа; аномальным метаболизмом фолиевой кислоты и метионина; остеоартритом, частности остеоартритом коленного сустава; мышечной дистрофией Дюшенна; несколькими видами рака, такими как рак головного мозга, включая глиобластому, лейкоз, включая мегакариобластный лейкоз и острый лимфобластный лейкоз, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, рак поджелудочной железы, включая аденокарциному протоков поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, такой как тройной негативный рак молочной железы (TNBC), малярией, лейшманиозом, болезнью Шагаса и сонной болезнью (вызванные видами *Trypanosoma*), и заболеваниями крупного рогатого скота, вызванными одноклеточными патогенами, вирусными инфекциями, например, вызванными вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), цитомегаловирусом

человека (HCMV), вирусом гриппа А, вирусом герпеса, цитомегаловирусом макак-резусов, вирусом ветряной оспы, вирусом простого герпеса (HSV), и для регулирования температуры тела.

Кроме того, можно сделать вывод, что некоторые соединения формулы (I) дополнительно подходят для лечения и/или предотвращения синдрома Фелана-Макдермида; аутизма; дополнительно вирусных инфекций, таких как вызванные вирусом гепатита С, вирусом Чикунгунья, вирусом денге, вирусом гриппа и коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), цитомегаловирусом и папилломавирусом человека; дополнительно видов рака, таких как рак тканей, включая липосаркому, Hedgehog/GLI-зависимый рак, рак печени, включая гепатоцеллюлярную карциному, нейровоспаление, анемию, инфекции, вызванные одноклеточными паразитами, такими как малярия, лейшманиоз, болезнь Шагаса и сонная болезнь (вызванные видами *Trypanosoma*), и заболеваний крупного рогатого скота, вызванных одноклеточными патогенами.

Лейцеттинибы демонстрируют значительно более высокую эффективность (вплоть до субмикромольных и однозначных значений IC_{50}) по сравнению с эталонными соединениями. Они также демонстрируют большой диапазон селективности по отношению к DYRK1A или CLK1. И некоторые продукты, являющиеся эквипотентными в отношении CLK и DYRK, также могут найти применение в качестве ингибиторов двойной специфичности.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), как определено выше, или любую из его фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере любое из соединений (1)-(216), как определено выше, или любую из его фармацевтически приемлемых солей, а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать одно или более соединений по изобретению в любой форме, описанной в настоящем документе.

Еще один предмет настоящего изобретения состоит в применении по меньшей мере одного соединения формулы (I), как определено выше, и соединений (1)-(216), как определено выше или одной из их фармацевтически приемлемых солей согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания, выбранного из когнитивных нарушений, связанных с синдромом Дауна (трисомия 21); болезнью Альцгеймера и связанных с ней заболеваний;

деменцией; таупатиями; и другими нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Паркинсона, болезнь Пика, включая болезнь Ниманна-Пика типа С); расстройством, связанным с дефицитом CDKL5; синдромом Макдермида; аутизмом; сахарным диабетом 1 и 2 типа; регуляцией метаболизма фолиевой кислоты и метионина; остеоартритом, в частности остеоартритом коленного сустава; мышечной дистрофией Дюшенна; несколькими видами рака, такими как рак головного мозга, включая глиобластому, лейкоз, включая мегакариобластный лейкоз, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, рак поджелудочной железы, включая аденокарциному протоков поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, такой как тройной негативный рак молочной железы (TNBC), рак тканей, включая липосаркому, Hedgehog/GLI-зависимый рак, рак печени, включая гепатоцеллюлярную карциному, и вирусными инфекциями, например, вызванными вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), цитомегаловирусом человека (HCMV), вирусом гриппа А, вирусом герпеса, цитомегаловирусом макак-резусов, вирусом ветряной оспы, вирусом простого герпеса (HSV), вирусом гепатита С, вирусом Чикунгунья, вирусом денге, вирусом гриппа и коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), цитомегаловирусом и вирусом папилломы человека; нейровоспалением; анемией; инфекциями, вызванными одноклеточными паразитами, такими как малярия, лейшманиоз, болезнь Шагаса и сонная болезнь (вызванные видами *Trypanosoma*), и заболеваниями крупного рогатого скота, вызванными одноклеточными патогенами, и для регулирования температуры тела.

Еще один предмет настоящего изобретения состоит в применении по меньшей мере одного соединения формулы (I), как определено выше, и соединений (1)-(216), как определено выше или одной из их фармацевтически приемлемых солей согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания, выбранного из когнитивных нарушений, связанных с синдромом Дауна (трисомия 21); болезнью Альцгеймера и связанных с ней заболеваний; деменцией; таупатиями; другими нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Паркинсона, болезнь Пика, включая болезнь Ниманна-Пика типа С); расстройством, связанным с дефицитом CDKL5; сахарным диабетом 1 и 2 типа; регуляцией метаболизма фолиевой кислоты и метионина; остеоартритом, в частности остеоартритом коленного сустава; мышечной дистрофией Дюшенна; несколькими видами рака, такими как рак головного мозга, включая глиобластому, лейкоз, включая мегакариобластный лейкоз, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, рак поджелудочной железы, включая аденокарциному протоков поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак

желудочно-кишечного тракта и рак молочной железы, такой как тройной негативный рак молочной железы (TNBC), инфекциями, вызванными одноклеточными паразитами, такими как малярия, лейшманиоз, болезнь Шагаса и сонная болезнь (вызванные видами *Trypanosoma*), и заболеваниями крупного рогатого скота, вызванными одноклеточными патогенами, и вирусными инфекциями, например, вызванными вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), цитомегаловирусом человека (HCMV), вирусом гриппа А, вирусом герпеса, цитомегаловирусом макака-резуса, вирусом ветряной оспы и вирусом простого герпеса (HSV) и для регулирования температуры тела.

Еще один дополнительный объект настоящего изобретения состоит в применении по меньшей мере одного соединения формулы (I), как определено выше, и соединений (1)-(216), как определено выше, или одной из их фармацевтически приемлемых солей согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для борьбы с заболеванием, выбранным из сахарного диабета 1 и 2 типа, вирусными инфекциями, в частности, с такими, как указано выше, остеоартритом, раковыми заболеваниями, в частности, с такими, как указано выше, инфекциями, вызванными одноклеточными паразитами, такими как малярия, лейшманиоз, болезнь Шагаса и сонная болезнь (вызванные видами *Trypanosoma*), и заболеваниями крупного рогатого скота, вызванными одноклеточными патогенами, и для регулирования температуры тела.

Согласно конкретному варианту осуществления лечение является непрерывным или периодическим.

«Непрерывное лечение» означает длительное лечение, которое может быть осуществлено с различной частотой введения, например, один раз в день, один раз в три дня, один раз в неделю или один раз в две недели или один раз в месяц или путем трансдермальной доставки через пластырь.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы (I) или любую из его фармацевтически приемлемых солей вводят в дозе, варьирующей от 0,1 до 1000 мг, в частности, варьирующей от 1 до 500 мг, или, например, варьирующей от 5 до 100 мг.

Другой объект изобретения относится к терапевтическому способу лечения и/или предотвращения заболевания, выбранного из когнитивных нарушений, связанных с синдромом Дауна (трисомия 21); болезнью Альцгеймера и связанных с ней заболеваний; деменцией; таупатиями; и другими нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Паркинсона, болезнь Пика, включая болезнь Ниманна-Пика типа С); расстройством, связанным с дефицитом CDKL5; синдромом Макдермиды; аутизмом; сахарным диабетом 1 и 2 типа; регуляцией фолиевой кислоты и метионина; остеоартритом, в частности остеоартритом коленного сустава; мышечной дистрофией

Дюшенна; несколькими видами рака, такими как рак головного мозга, включая глиобластому, лейкоз, включая мегакариобластный лейкоз, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, рак поджелудочной железы, включая аденокарциному протоков поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, такой как тройной негативный рак молочной железы (TNBC), рак тканей, включая липосаркому, Hedgehog/GLI-зависимый рак, рак печени, включая гепатоцеллюлярную карциному, и вирусными инфекциями, например, вызванными вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), цитомегаловирусом человека (HCMV), вирусом гриппа А, вирусом герпеса, цитомегаловирусом макака-резусов, вирусом ветряной оспы, вирусом простого герпеса (HSV), вирусом гепатита С, вирусом Чикунгунья, вирусом денге, вирусом гриппа и коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), цитомегаловирусом и вирусом папилломы человека; нейровоспалением; анемией; инфекциями, вызванными одноклеточными паразитами, такими как малярия, лейшманиоз, болезнь Шагаса и сонная болезнь (вызванные видами *Trypanosoma*), и заболеваниями крупного рогатого скота, вызванными одноклеточными патогенами, и для регулирования температуры тела, у пациента, нуждающегося в этом, включающий по меньшей мере стадию введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или соединений (1)-(216), как определено выше, или одной из их приемлемых солей.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает применение соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтически активного производного, или способ согласно изобретению, где соединение формулы (I) следует вводить в комбинации с сопутствующим агентом, пригодным для любого из вышеупомянутых заболеваний.

Соединения могут быть введены любым способом введения, таким как, например, внутримышечный, внутривенный, интраназальный или пероральный путь, трансдермальный пластырь и т.д.

Композиция по изобретению может дополнительно включать одну или более добавок, таких как разбавители, эксципиенты, стабилизаторы и консерванты. Такие добавки хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны, в частности, в “Ullmann’s Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6th Ed.” (различные авторы, 1989-1998, Marcel Dekker) и в “Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems” (ANSEL и др., 1994, WILLIAMS & WILKINS).

Вышеупомянутые эксципиенты выбраны в соответствии с лекарственной формой и желаемым способом введения.

Композиции по настоящему изобретению можно вводить любым способом, включая, но не ограничиваясь этим, перорально, парентерально, сублингвально, трансдермально, вагинально, ректально, трансмукозально, местно, интраназально посредством ингаляции, посредством буккального или интраназального введения или их комбинаций. Парентеральное введение включает, но не ограничивается этим, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, подкожное, внутримышечное, интратекальное и внутрисуставное. Композиции по настоящему изобретению также могут быть введены в виде имплантата, который обеспечивает медленное высвобождение композиций, а также медленную контролируемую внутривенную инфузию.

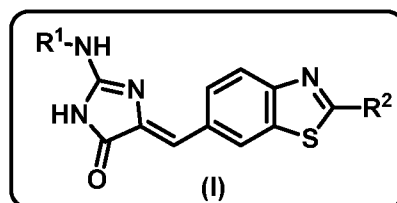
Например, соединение формулы (I) может присутствовать в любой фармацевтической форме, которая подходит для энтерального или парентерального введения, в сочетании с подходящими эксципиентами, например, в форме плоских или покрытых оболочкой таблеток, твердого желатина, капсул с мягкой оболочкой и других капсул, суппозиториев или пригодных для питья, таких как суспензии, сиропы или инъекционные растворы или суспензии.

В конкретном варианте осуществления соединение формулы (I) согласно изобретению вводят перорально.

Пероральный путь введения, в частности, является предпочтительным в аспекте профилактики или лечения согласно изобретению.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где R¹ представляет собой:

(i). (C₁-C₆)алкильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из -COOR^a группы, гидроксигруппы, атома галогена, (C₁-C₄)алкоксигруппы и бензилоксигруппы, причем указанная бензилоксигруппа необязательно замещена на ее фенильной группе одним-тремя атомами галогена,

(ii). спиро(C₅-C₁₁)бициклическое кольцо,

(iii). конденсированную фенильную группу, выбранную из фенильных групп, конденсированных с (C₅-C₆)циклоалкилом или (C₅-C₆)гетероциклоалкилом, причем (C₅-C₆)циклоалкильное и (C₅-C₆)гетероциклоалкильное кольца необязательно являются ненасыщенными и необязательно замещены (C₁-C₄)алкильной группой, гидроксигруппой, атомом галогена, (C₁-C₃)алкоксигруппой или -COR^a группой,

(iv). фенильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₃)фторалкила, фтор(C₁-C₄)алкоксигруппы, атома галогена и (C₄-C₇)гетероциклоалкильной группы, причем указанная (C₄-C₇)гетероциклоалкильная группа сама по себе необязательно замещена (C₁-C₄)алкильной группой, или

(v). R'-L-группу, где L представляет собой либо одинарную связь, либо (C₁-C₃)алкандиильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из гидроксигруппы и (C₁-C₃)алкоксигруппы, и

R' представляет собой:

(v.1) (C₃-C₈)циклоалкильную группу, необязательно замещенную одной, двумя или тремя группами, выбранными из (C₁-C₄)алкильной группы, гидроксигруппы, атома галогена и (C₁-C₃)алкоксигруппы,

(v.2) мостиковую (C₆-C₁₀)циклоалкильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из (C₁-C₄)алкильной группы, (C₁-C₄)алкоксигруппы, атома галогена, гидроксигруппы, -O-C(O)-R^d группы, -O-C(O)-NHR^d группы, -NH-C(O)-R^d группы, -SO₂-R^d группы, -N(R^e)₂ группы и -COOR^a группы,

(v.3) (C₃-C₈)гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из -COOR^a группы, гидроксигруппы, атома галогена, (C₁-C₄)алкильной группы и оксогруппы,

(v.4) (C₃-C₈)гетероарильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из атома галогена, (C₁-C₄)алкильной группы, (C₁-C₄)алкоксигруппы и N-метилпиперазинильной группы, или

(v.5) мостиковую (C₆-C₁₀)гетероциклоалкильную группу, или

(vi). R'-L- группу, где L представляет собой (C₁-C₃)алкандиильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из -NR^bR^c группы, (C₁-C₄)алкоксигруппы, гидроксигруппы, -COOR^a группы и атома галогена, и

R' представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкильной группы, фтор(C₁-C₄)алкильной группы и фтор(C₁-C₄)алкоксигруппы, атома галогена и гидроксигруппы,

R^a представляет собой (C₁-C₄)алкильную группу или атом водорода,

R^b и R^c независимо представляют собой (C₁-C₆)алкильную группу или атом водорода,

R^d представляет собой (C₁-C₄)алкильную группу или циклопропильную группу,

R^e представляет собой (C₁-C₃)алкильную группу, и

R² представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, или любая из его фармацевтически приемлемых солей.

2. Соединение формулы (I) по п. 1, где R¹ представляет собой:

(i). (C₂-C₆)алкильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из -COOR^a группы, гидроксигруппы, атома галогена, (C₁-C₄)алкоксигруппы и бензилоксигруппы, причем указанная бензилоксигруппа необязательно замещена на ее фенильной группе одним-тремя атомами галогена,

(ii). спиро(C₇-C₉)бициклическое кольцо,

(iii). конденсированную фенильную группу, выбранную из фенильных групп, конденсированных с цикlopентилом или гетероциклопентилом, причем цикlopентильная и гетероциклопентильная группы необязательно являются ненасыщенными и необязательно замещены (C₁-C₄)алкильной группой, гидроксигруппой, атомом галогена, (C₁-C₃)алкоксигруппой или -COR^a группой,

(iv). фенильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₃)фторалкила, фтор(C₁-C₄)алкоксигруппы, атома галогена и (C₄-

C₇)гетероциклоалкильной группы, причем указанная (C₄-C₇)гетероциклоалкильная группа сама по себе необязательно замещена (C₁-C₄)алкильной группой, или

(v). R'-L- группу, где

- L представляет собой либо одинарную связь, либо (C₁-C₃)алкандиильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из гидроксигруппы и (C₁-C₃)алкоксигруппы, и
- R' представляет собой:

(v.1) (C₃-C₈)циклоалкильную группу, необязательно замещенную одной, двумя или тремя группами, выбранными из (C₁-C₄)алкильной группы, гидроксигруппы, атома фтора и (C₁-C₃)алкоксигруппы,

(v.2) мостиковую (C₇-C₁₀)циклоалкильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из (C₁-C₄)алкильной группы, (C₁-C₄)алкоксигруппы, гидроксигруппы, атома галогена, -O-C(O)-R^d группы, -O-C(O)-NHR^d группы, -NH-C(O)-R^d группы, -SO₂-R^d группы, -N(R^e)₂ группы и -COOR^a группы,

(v.3) (C₄-C₇)гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из -COOR^a группы, гидроксигруппы, атома галогена, (C₁-C₄)алкильной группы и оксогруппы,

(v.4) гетероарильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из атома галогена, (C₁-C₄)алкильной группы, (C₁-C₄)алкоксигруппы и N-метилпиперазинильной группы, или

(v.5) мостиковую (C₆-C₁₀)гетероциклоалкильную группу, или

(vi). R'-L- группу, где

- L представляет собой (C₁-C₃)алкандиильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из -NR^bR^c группы, (C₁-C₄)алкоксигруппы, гидроксигруппы, -COOR^a группы и атома галогена, и
- R' представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкильной группы, фтор(C₁-C₄)алкильной группы и фтор(C₁-C₄)алкоксигруппы, гидроксигруппы и атома галогена,

R^a представляет собой (C₁-C₄)алкильную группу или атом водорода,

R^b и R^c независимо представляют собой (C₁-C₆)алкильную группу или атом водорода,

R^d представляет собой (C₁-C₄)алкильную группу или циклопропильную группу,

R^e представляет собой (C₁-C₃)алкильную группу, и

R² представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

или любая из его фармацевтически приемлемых солей.

3. Соединение формулы (I) по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой:

(i). (C_2-C_6) алкильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из $-COOCH_3$ группы, гидроксигруппы, атома фтора, метоксигруппы, этоксигруппы, трет-бутоксигруппы, циклопропоксигруппы и бензилоксигруппы, причем указанная бензилоксигруппа необязательно замещена на ее фенильной группе атомом фтора,

(ii). спиро (C_7-C_8) бициклическое кольцо, в частности спиро[3.3]гептил, спиро[2.5]октанил или 7-азаспиро[3.5]нонил,

(iii). конденсированную фенильную группу, выбранную из фенильных групп, конденсированных с цикlopентилом или гетероциклопентилом, причем цикlopентильная и гетероциклопентильная группы необязательно являются ненасыщенными и необязательно замещены метилом, гидроксигруппой, метоксигруппой и $-COCH_3$ группой,

(iv). фенильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из метила, гексила, трифторметила, дифторметоксигруппы, атома галогена, в частности атома фтора, морфолиновой группы и N-метилпиперазинильной группы, или

(v). $R'-L$ -группу, где L представляет собой либо одинарную связь, либо (C_1-C_3) алкандиильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из гидроксигруппы и (C_1-C_3) алкоксигруппы,

и R' выбран из группы, состоящей из:

(v.1) (C_3-C_8) циклоалкильной группы, в частности циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила или циклооктила, необязательно замещенной одной, двумя или тремя группами, выбранными из метила, изопропила, гидроксигруппы и метоксигруппы,

(v.2) мостиковой (C_7-C_{10}) циклоалкильной группы, в частности адамантила или бицикло[3.1.1]гептила, необязательно замещенной одной-тремя группами, выбранными из метильной группы, метоксигруппы, гидроксигруппы, атома фтора, $-O-C(O)-CH_3$ группы, $-O-C(O)-C(CH_3)_3$ группы, $-O-C(O)-NH-C(CH_3)_3$ группы, $-NH-C(O)-CH_3$ группы, $-NH-C(O)-C_3H_4$ группы, $-S(O)_2-CH_3$ группы, $-S(O)_2-C_3H_4$ группы, $-N(CH_3)_2$ группы и $-C(O)-O-CH_3$ группы,

(v.3) (C_5-C_8) гетероциклоалкильной группы, в частности тетрагидропиранила, пиперидинила, оксетанила, тетрагидрофуранила, оксепанила, тетрагидротиопиранила, пирролидинила, диоксепанила или пиперидинила, необязательно замещенной одной, двумя или тремя группами, выбранными из $-COOR^f$ группы, гидроксигруппы, метильной

группы и оксогруппы, где R^f представляет собой либо этильную, либо изопропильную группу,

(v.4) гетероарильной группы, в частности пиримидинила, пиридинила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, тиадиазолила, пиридазинила, пиразинила, фурила, необязательно замещенной одной-тремя группами, выбранными из метильной группы, метоксигруппы и N-метилпиперазинильной группы, или

(v.5) мостиковой (C_7 - C_{10})циклоалкильной группы, в частности хинуклидин-3-ила, или

(vi). $R'-L$ - группу, где L представляет собой (C_1 - C_3)алкандиильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из группы, состоящей из $-NR^bR^c$ группы, (C_1 - C_4)алкоксигруппы, гидроксигруппы, $-COOR^a$ группы и атома галогена, в частности, атома фтора, и

R' представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из метильной группы, трифторметильной группы и трифторметоксигруппы,

R^a представляет собой (C_1 - C_3)алкильную группу,

R^b и R^c независимо выбраны из метильной группы или атома водорода, и

R^2 представляет собой атом водорода или (C_1 - C_3)алкильную группу,

или любая из его фармацевтически приемлемых солей.

4. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-3, где L выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ группы, $-CH(CH_3)-$ группы, $-CH(CH_2OH)-CH_2-$ группы, $-CH(CH_2OH)-$ группы, $-CH(CH_2OCH_3)-$ группы, $-CH(OH)-CH_2-$ группы, $-CH_2-CH(CH_2OCH_3)-$ группы, $-CH(OCH_3)-CH_2-$ группы, $-CH_2-CH(COOCH_3)-$ группы, $-CH(CH_2F)-$ группы, $-CH(CH_2NH_2)-$ группы, $-CH(CH_2NHCH_3)-$ группы, $-CH(CH_2N(CH_3)_2)-$ группы, $-CH_2-CH(CH_2OH)-$ группы, $-CH(OCH_3)-CH_2-$ группы, $-CH_2-CH(OCH_3)-$ группы, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ группы, $-CH_2-CH(OCH_3)-CH_2$ группы, $-(CH_2)_3-$ группы, $-(CH_2)_2-$ группы и $-CH(CH_2OC(CH_3)_3)$ группы, или любая из его фармацевтически приемлемых солей.

5. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-4, где:

(v.1). когда R' представляет собой (C_3 - C_8)циклоалкильную группу, L выбран из группы, состоящей из одинарной связи, $-CH_2-$ группы, $-CH(CH_3)-$ группы, $-CH(CH_2OH)-CH_2-$ группы, $-CH(CH_2OH)-$ группы, $-CH(CH_2OCH_3)-$ группы, и $-CH(OH)-CH_2-$ группы, и $-CH(OCH_3)-CH_2-$ группы,

(v.2). когда R' представляет собой мостиковую (C₇-C₁₀)циклоалкильную группу, L представляет собой одинарную связь, -CH₂- группу или -CH(CH₃)- группу,

(v.3). когда R' представляет собой (C₅-C₈)гетероциклоалкильную группу, включающую спиро(C₃-C₈)гетероциклоалкилы, L представляет собой одинарную связь или -CH₂- группу,

(v.4). когда R' представляет собой фенил, L выбран из группы, состоящей из одинарной связи, -CH₂- группы, -CH₂-CH(COOCH₃)- группы, -CH(CH₂F)- группы, -CH(CH₂NH₂)- группы, -CH(CH₂NHCH₃)- группы, -CH(CH₂N(CH₃)₂)- группы, -CH₂-CH(CH₂OH)- группы, -CH(CH₂OH)- группы, -CH(CH₂OCH₃)- группы, -CH(OH)-CH₂- группы, -CH₂-CH(CH₂OCH₃)- группы, -CH₂-CH(OH)-CH₂- группы и -CH₂-CH(OCH₃)-CH₂ группы,

(v.5). когда R' представляет собой гетероарильную группу, L выбран из группы, содержащей одинарную связь, -CH₂- группу, -(CH₂)₃- группу и -(CH₂)₂- группу, и

(v.6). когда R' представляет собой мостиковую (C₇-C₁₀)гетероциклоалкильную группу, L представляет собой одинарную связь.

6. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-5, где R¹ представляет собой:

- адамантильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами и, в частности, замещенную одной группой, выбранной из метильной группы, метоксигруппы, гидроксигруппы, атома фтора, -O-C(O)-CH₃- группы, -O-C(O)-C(CH₃)₃ группы, -O-C(O)-NH-C(CH₃)₃ группы, -NH-C(O)-CH₃ группы, -NH-C(O)-C₃H₄ группы, -S(O)₂-CH₃ группы, -S(O)₂-C₃H₄ группы, -N(CH₃)₂ группы и -C(O)-O-CH₃ группы, причем адамантильная группа предпочтительно является незамещенной; или

- группу R''-O-CH₂ (R'''), где:

- R'' представляет собой (C₁-C₄)алкильную группу, предпочтительно метильную или этильную группу, и
- R''' представляет собой (C₁-C₄)алкильную группу, в частности (C₃-C₄)алкильную группу, и предпочтительно изопропилметильную группу, или
- R''' представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами и, в частности, замещенную одной группой, выбранной из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкильной группы, фтор(C₁-C₄)алкильной группы, фтор(C₁-C₄)алкокси группы, атома галогена и гидроксигруппы, причем фенильная группа предпочтительно является незамещенной.

7. Соединение формулы (I) по п. 1, где R^1 представляет собой:

- (C_1-C_6) алкильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из $-COOR^a$ группы, гидроксигруппы, атома фтора, (C_1-C_4) алкоксигруппы и бензилоксигруппы, причем указанная бензилоксигруппа необязательно замещена на ее фенильной группе атомом галогена,

- спиро (C_5-C_{11}) бициклическое кольцо, или

- $R'-L$ - группу, где

- L представляет собой либо одинарную связь, либо (C_1-C_3) алкандиильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из гидроксигруппы и (C_1-C_3) алкоксигруппы, и
- R' выбран из группы, состоящей из:
 - (C_3-C_8) циклоалкильной группы, необязательно замещенной одной, двумя или тремя группами, выбранными из (C_1-C_4) алкильной группы, гидроксигруппы и (C_1-C_3) алкоксигруппы, и
 - мостиковой (C_6-C_{10}) циклоалкильной группы, необязательно замещенной одной-тремя группами, выбранными из (C_1-C_4) алкильной группы, (C_1-C_4) алкоксигруппы, атома галогена, гидроксигруппы, $-O-C(O)-R^d$ группы, $-O-C(O)-NHR^d$ группы, $-NH-C(O)-R^d$ группы, $-SO_2-R^d$ группы, $-N(R^e)_2$ группы и $-COOR^a$ группы,

R^a представляет собой (C_1-C_4) алкильную группу, R^d представляет собой (C_1-C_4) алкильную группу или циклопропильную группу, и R^e представляет собой (C_1-C_3) алкильную группу, и

где R^2 представляет собой атом водорода или (C_1-C_3) алкильную группу, или любая из его фармацевтически приемлемых солей.

8. Соединение формулы (I) по п. 1, где R^1 представляет собой:

- конденсированную фенильную группу, выбранную из фенильных групп, конденсированных с (C_5-C_6) циклоалкилом или (C_5-C_6) гетероциклоалкилом, где (C_5-C_6) циклоалкильная и (C_5-C_6) гетероциклоалкильная группы необязательно являются ненасыщенными и необязательно замещены (C_1-C_4) алкильной группой, гидроксигруппой, атомом галогена, (C_1-C_3) алкоксигруппой и $-COR^a$ группой,

- фенильную группу, замещенную одной или двумя группами, выбранными из (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_3) фторалкила, фтор (C_1-C_4) алкоксигруппы, атома галогена и (C_4-C_7) гетероциклоалкильной группы, причем указанная (C_4-C_7) гетероциклоалкильная группа необязательно замещена (C_1-C_4) алкильной группой, или

- R'-L- группу, где

- L представляет собой (C₁-C₃)алкандиильную группу, необязательно замещенную группой, выбранной из гидроксигруппы, (C₁-C₄)алкоксигруппы, -NR^bR^c группы, -COOR^a группы и атома галогена, и
- R' представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкильной группы, фтор(C₁-C₄)алкильной группы и фтор(C₁-C₄)алкоксигруппы, атома галогена и гидроксигруппы,

где R^a представляет собой (C₁-C₄)алкил или атом водорода, и R^b и R^c независимо выбраны из (C₁-C₆)алкила и атома водорода, и

где R² представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, или любая его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-8, где R² представляет собой атом водорода или метильную группу.

10. Соединение формулы (I) по п. 1, где R¹ представляет собой группу R'-L-, где

- R' представляет собой (C₃-C₈)гетероарильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из атома галогена, (C₁-C₄)алкильной группы, (C₁-C₄)алкоксигруппы и N-метилпиперазинильной группы, или

- L представляет собой (C₁-C₃)алкандиил или одинарную связь, и

где R² представляет собой атом водорода,

или любая его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение формулы (I) по п. 1, где R¹ представляет собой группу R'-L-, где

- R' представляет собой (C₃-C₅)гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную одной-тремя группами, выбранными из гидроксигруппы, (C₁-C₄)алкильной группы, оксогруппы и -COOR^a группы, где R^a является таким, как определено в п. 1, и

- L представляет собой метилен или одинарную связь, и

где R² представляет собой атом водорода,

или любая его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-5, выбранное из:

(1) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(циклопропилметиламино)-1H-имидазол-5-она,

- (2) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(циклопропиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (3) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(циклобутиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (4) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(циклопентиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (5) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(циклогексилметиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (6) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(циклогексиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (7) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(циклогептилметиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (8) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(циклогептиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (9) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(циклооктиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (10) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (11) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(2-бензилоксиэтиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (12) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[цис-2-метилциклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (13) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R)-1-циклогексилэтил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (14) (4Z)-2-(1-адамантилметиламино)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-1H-имидазол-5-она,
- (15) (±)-(4Z)-2-[1-(1-адамантил)этиламино]-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-1H-имидазол-5-она,
- (16) (4Z)-2-(1-адамантиламино)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-1H-имидазол-5-она,
- (17) (4Z)-2-(2-адамантиламино)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-1H-имидазол-5-она,
- (18) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[3,5-диметил-1-адамантил]амино]-1H-имидазол-5-она,

- (19) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(транс-5-гидрокси-2-адамантил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (20) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (21) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3-метокси-1-адамантил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (22) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1R,2R,3R,5S)-2,6,6-триметилнорпинан-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (23) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилнорпинан-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (24) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1R,2R,5R)-6,6-диметилнорпинан-2-ил]метиламино]-1H-имидазол-5-она,
- (25) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(спиро[2.5]октан-2-иламино)-1H-имидазол-5-она,
- (26) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(спиро[3.3]гептан-2-иламино)-1H-имидазол-5-она,
- (27) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(2R)-1,7,7-триметилнорборнан-2-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (28) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(норборнан-2-иламино)-1H-имидазол-5-она,
- (29) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метил-циклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (30) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1R)-1-(циклогексилметил)-2-гидрокси-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (31) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1R)-1-(циклопентилметил)-2-гидрокси-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (32) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1R)-1-(циклобутилметил)-2-гидрокси-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (33) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1R)-1-(циклопропилметил)-2-гидрокси-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (34) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1R)-1-(гидроксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (35) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1R)-1-(метоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(36) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1S]-1-(гидроксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(37) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1S]-1-(метоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(38) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1R]-1-(гидроксиметил)пропил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(39) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1S]-1-(гидроксиметил)пропил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(40) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1-(фторметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(41) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1-циклогексил-2-гидрокси-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(42) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1-циклогексил-2-метокси-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(43) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[2-циклогексил-2-гидрокси-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(44) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[2-циклогексил-2-метокси-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(45) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[цис-2-гидроксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(46) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-2-гидроксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(47) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[цис-2-метоксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(48) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-2-метоксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(49) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[цис-2-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(50) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-2-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(51) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1R,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(52) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[1S,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

- (53) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (54) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (55) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[цис-3-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (56) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-3-гидроксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (57) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(транс-4-гидроксициклогексил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (58) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[цис-2-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (59) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-2-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (60) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(транс-4-метоксициклогексил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (61) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[цис-2-гидроксициклопептил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (62) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-2-гидроксициклопептил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (63) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[(1R,2R)-2-гидроксициклопептил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (64) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[(1S,2S)-2-гидроксициклопептил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (65) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[цис-3-гидроксициклопептил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (66) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-3-гидроксициклопептил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (67) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[цис-2-метоксициклопептил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (68) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-2-метоксициклопептил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (69) метил-(2S)-2-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-3-метил-бутаноата,

(70) метил-(2S)-2-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]пропаноата,

(71) метил-(2S)-2-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-4-метил-пентаноата,

(72) метил-(2R)-2-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-4-метил-пентаноата,

(73) метил-(2S)-2-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-3-гидрокси-бутаноата,

(74) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(бензиламино)-1H-имидазол-5-она,

(75) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(индан-2-иламино)-1H-имидазол-5-она,

(76) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3,4-диметилфенил)метиламино]-1H-имидазол-5-она,

(77) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2,4-диметилфенил)метиламино]-1H-имидазол-5-она,

(78) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[2-(трифторметил)фенил]метиламино]-1H-имидазол-5-она,

(79) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[2-(трифторметокси)фенил]метиламино]-1H-имидазол-5-она,

(80) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[цис-2-гидроксииндан-1-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(81) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[транс-2-гидроксииндан-1-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(82) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(83) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[1S,2S)-2-гидроксииндан-1-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(84) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[цис-2-метоксииндан-1-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(85) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[транс-2-метоксииндан-1-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(86) метил-(2S)-2-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-3-фенил-пропаноата,

(87) метил-(2R)-2-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-3-фенил-пропаноата,

(88) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-фтор-1-фенил-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(89) $(\pm)$ -(4Z)-2-[(2-амино-1-фенил-этил)амино]-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-1H-имидазол-5-он дигидрохлорида,

(90) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[2-(метиламино)-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-он дигидрохлорида,

(91) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[2-(диметиламино)-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(92) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-бензил-2-гидрокси-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(93) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[1R)-1-бензил-2-гидрокси-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(94) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-бензил-2-метокси-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(95) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-гидрокси-1-фенил-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(96) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[1R)-2-гидрокси-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(97) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[1S)-2-гидрокси-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(98) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-метокси-1-фенил-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(99) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-гидрокси-2-фенил-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(100) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-метокси-2-фенил-этил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(101) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-гидрокси-3-фенил-пропил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(102) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-метокси-3-фенил-пропил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(103) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(5-метилпиразин-2-ил)метиламино]-1H-имидазол-5-она,

(104) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(2-пиридилметиламино)-1H-имидазол-5-она,

- (105) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(3-пиридилметиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (106) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(4-пиридилметиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (107) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(5-метил-2-фурил)метиламино]-1H-имидазол-5-она,
- (108) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(4-метилтиазол-2-ил)метиламино]-1H-имидазол-5-она,
- (109) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(3-имидазол-1-илпропиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (110) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[2-(2-пиридил)этиламино]-1H-имидазол-5-она,
- (111) (4Z)-2-(1,3-бензотиазол-2-илметиламино)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-1H-имидазол-5-она,
- (112) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-метил-4-пиперидил)метиламино]-1H-имидазол-5-она,
- (113) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(тетрагидропиран-4-илметиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (114) трет-бутил-4-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата,
- (115) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(7-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (116) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(3-фтор-4-метил-анилино)-1H-имидазол-5-она,
- (117) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(4-фторанилино)-1H-имидазол-5-она,
- (118) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(4-гексиланилино)-1H-имидазол-5-она,
- (119) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилино]-1H-имидазол-5-она,
- (120) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[3-(дифторметокси)анилино]-1H-имидазол-5-она,
- (121) (4Z)-2-[(1-ацетилиндолин-6-ил)амино]-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-1H-имидазол-5-она,

- (122) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[3-(трифторметил)анилино]-1H-имидазол-5-она,
- (123) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(индан-5-иламино)-1H-имидазол-5-она,
- (124) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(4-морфолиноанилино)-1H-имидазол-5-она,
- (125) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-метилиндазол-7-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (126) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(пиримидин-2-иламино)-1H-имидазол-5-она,
- (127) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(2-пиридиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (128) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-метилпиразол-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (129) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-метокси-6-метил-3-пиридил)амино]-1H-имидазол-5-он,
- (130) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(пиримидин-5-иламино)-1H-имидазол-5-она,
- (131) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(3-пиридиламино)-1H-имидазол-5-она,
- (132) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(1,3,4-тиадиазол-2-иламино)-1H-имидазол-5-она,
- (133) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (134) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (135) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (136) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (137) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (138) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(139) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-1H-имидазол-5-она,

(140) трет-бутил-4-[[4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата,

(141) этил-4-[[4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата,

(142) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1-метил-4-пиперидил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(143) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1-метил-3-пиперидил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(144) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(оксетан-3-иламино)-1H-имидазол-5-она,

(145) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(146) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(147) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(148) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3S)-тетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(149) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(6,6-диметилтетрагидропиран-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,

(149A) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3R)/(3S)-6,6-диметилтетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(149B) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3R)/(3S)-6,6-диметилтетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(150) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3R,4R)-4-гидрокситетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(151) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-(оксепан-3-иламино)-1H-имидазол-5-она,

(152) (±)-3-[[4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]пиперидин-2-она,

(153) (3S)-3-[[4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]пиперидин-2-она,

- (154) (5S)-5-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]пиперидин-2-она,
- (155) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3,3-дифторциклопентил)амино]-1H-имидазол-5-он,
- (156) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (157) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3,3-дифторциклогексил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (158) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(2,2-дифторциклогексил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (159) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3,3-дифторциклогептил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (160) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1R)-1-(фторметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (161) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1S)-1-(фторметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (162) [3-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-адамантил] ацетата,
- (163) [3-[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-адамантила]2,2-диметилпропаноата,
- (164) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1R,2R)-2-метоксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (165) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1S,2S)-2-метоксициклопентил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (166) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1R,2R)-2-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (167) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1S,2S)-2-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (168) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[цис-3-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (169) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[транс-3-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (169A) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(1R,3R)/(1S,3S)-3-метоксициклогексил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(169B) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R,3R)/(1S,3S)-3-метоксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(170) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[цис-4-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(171) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[транс-4-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(171A) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R,4R)/(1S,4S)-4-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(171B) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R,4R)/(1S,4S)-4-гидроксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(172) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[цис-3-метоксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(173) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[транс-3-метоксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(174) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[цис-4-метоксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(175) (±)-(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[транс-4-метоксициклогептил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(176) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1R)-2-метокси-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(177) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(1S)-2-метокси-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(178) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(2R)-2-гидрокси-2-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(179) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(2S)-2-гидрокси-2-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(180) (4Z)-2-[[(1R)-2-амино-1-фенил-этил]амино]-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-1H-имидазол-5-он дигидрохлорида,

(181) (4Z)-2-[[(1S)-2-амино-1-фенил-этил]амино]-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-1H-имидазол-5-он дигидрохлорида,

(182) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(3R)-хинуклидин-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(183) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[[(3S)-хинуклидин-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,

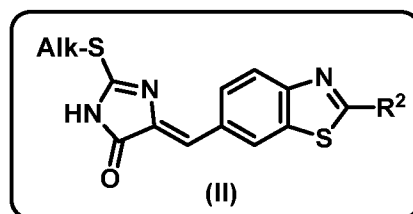
- (184) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(тетрагидротиопиран-3-иламино)-1H-имидазол-5-она,
- (185) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-(1,4-диоксепан-6-иламино)-1H-имидазол-5-она,
- (186) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(2-оксопирролидин-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (187) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (188) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(4,4-диметил-2-оксо-пирролидин-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (189) (3R)-3-[[4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]пиперидин-2-она,
- (190) $(\pm)$ -3-[[4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-метил-пиперидин-2-она,
- (191) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (192) $(\pm)$ -(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1,3-диметил-2-оксо-пирролидин-3-ил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (192A) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3R)/(3S)-1,3-диметил-2-оксо-пирролидин-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (192B) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3R)/(3S)-1,3-диметил-2-оксо-пирролидин-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (193) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3S,4S)-4-гидрокситетрагидропиран-3-ил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (194) (4Z)-2-(3-норадамантиламино)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-1H-имидазол-5-она,
- (195) [3-[[4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-адамантил]N-трет-бутилкарбамата,
- (196) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(3-фтор-1-адамантил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (197) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1R)-1-(трет-бутоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (198) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметилен)-2-[(1R)-2-трет-бутоксид-1-фенил-этил]амино]-1H-имидазол-5-она,

- (199) N-[3-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-адамантил]ацетамида,
- (200) N-[3-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-адамантил]циклопропанкарбоксамида,
- (201) N-[3-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-адамантил]метансульфонамида,
- (202) N-[3-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]-1-адамантил]циклопропансульфонамида,
- (203) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[3-(диметиламино)-1-адамантил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (204) метил-2-[[[(4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-5-оксо-1H-имидазол-2-ил]амино]адамантан-2-карбоксилата,
- (205) (4Z)-2-(циклогексиламино)-4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метил]-1H-имидазол-5-она,
- (206) (4Z)-2-(циклогептиламино)-4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метил]-1H-имидазол-5-она,
- (207) (4Z)-2-[[[(1R)-1-(метоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метил]-1H-имидазол-5-она,
- (208) (4Z)-2-[[[(1R)-2-метокси-1-фенил-этил]амино]-4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метил]-1H-имидазол-5-она,
- (209) (4Z)-2-(1-адамантиламино)-4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метил]-1H-имидазол-5-она, и
- (210) (4Z)-2-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]-4-[(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)метил]-1H-имидазол-5-она,
- (211) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3,5-дигидрокси-1-адамантил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (212) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[(3,5,7-трифтор-1-адамантил)амино]-1H-имидазол-5-она,
- (213) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[(1R)-1-(этоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (214) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[(1R)-1-(бензилоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,
- (215) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[(1R)-1-[(4-фторфенил)метоксиметил]-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,

(216) (4Z)-4-(1,3-бензотиазол-6-илметил)-2-[[[(1R)-1-(циклопропоксиметил)-3-метил-бутил]амино]-1H-имидазол-5-она,
или любой из их фармацевтически приемлемых солей.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-11 или любую его фармацевтически приемлемую соль, или по п. 12.

14. Способ синтеза для получения соединения формулы (I) по любому из пп. 1-11 или любой из его фармацевтически приемлемых солей, или по п. 12 или любой из его фармацевтически приемлемых солей, включающий по меньшей мере стадию связывания соединения формулы (II) ниже

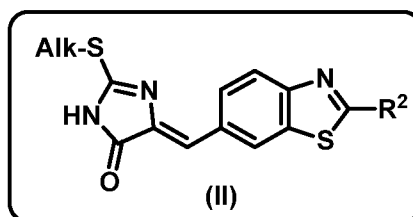


где Alk представляет собой (C₁-C₅)алкил,

с амином формулы R¹NH₂

где R¹ и R² являются такими, как определено в любом из пп. 1-11.

15. Синтетический промежуточный продукт формулы (II) ниже



где Alk представляет собой (C₁-C₅)алкил, в частности, Alk выбран из группы, состоящей из этила и метила, и R² является таким, как определено в любом из пп. 1-11.

16. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-11 или любая из его фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере любое из соединений (1)-(216) по п. 12 или любая из его фармацевтически приемлемых солей, используемые в качестве лекарственного средства.

17. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-11 или любая из его фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере любое из соединений (1)-(216)

по п. 12 или любая из его фармацевтически приемлемых солей, используемые для лечения и/или предотвращения заболевания, выбранного из когнитивных нарушений, связанных с синдромом Дауна (трисомия 21); болезнью Альцгеймера и связанных с ней заболеваний; деменцией; таупатиями; и другими нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Паркинсона, болезнь Пика, включая болезнь Ниманна-Пика типа С); расстройством, связанным с дефицитом CDKL5; синдромом Макдермида; аутизмом; сахарным диабетом 1 и 2 типа; аномальным метаболизмом фолиевой кислоты и метионина; остеоартритом, в частности остеоартритом коленного сустава; мышечной дистрофией Дюшенна; несколькими видами рака, такими как рак головного мозга, включая глиобластому, лейкоз, включая мегакариобластный лейкоз и острый лимфобластный лейкоз, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, рак поджелудочной железы, включая аденокарциному протоков поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, такой как тройной негативный рак молочной железы (TNBC), рак тканей, включая липосаркому, Hedgehog/GLI-зависимый рак (GLI - глиома), рак печени, включая гепатоцеллюлярную карциному, и вирусными инфекциями, например, вызванными вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), цитомегаловирусом человека (HCMV), вирусом гриппа А, вирусом герпеса, цитомегаловирусом макак-резусов, вирусом ветряной оспы, вирусом простого герпеса (HSV), вирусом гепатита С, вирусом Чикунгунья, вирусом денге, вирусом гриппа и коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), цитомегаловирусом и вирусом папилломы человека; нейровоспалением; анемией; инфекциями, вызванными одноклеточными паразитами, такими как малярия, лейшманиоз, болезнь Шагаса и сонная болезнь (вызванные видами *Trypanosoma*), и болезнью крупного рогатого скота, вызванной одноклеточными патогенами, и для регулирования температуры тела.

18. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-11 или любая из его фармацевтически приемлемых солей, или по меньшей мере любое из соединений (1)-(216) по п. 12 или любая из его фармацевтически приемлемых солей, используемые для лечения и/или предотвращения заболевания, выбранного из синдрома Дауна, болезни Альцгеймера, деменции, таупатий, болезни Паркинсона, болезни Ниманна-Пика типа С, расстройства, связанного с дефицитом CDKL5, и синдрома Фелана-Макдермида и связанных с ними когнитивных и моторных состояний, и сахарного диабета 1 и 2 типа 2.