

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191050** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.17

(22) Дата подачи заявки
2019.10.15

(51) Int.Cl. *C07D 209/44* (2006.01) *C07D 233/06* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) *C07D 277/18* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 249/06* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 333/10* (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01) *C07C 233/75* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/166* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/4035* (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01) *A61K 31/415* (2006.01)
C07D 213/16 (2006.01) *A61K 31/4192* (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
C07D 207/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ PFKFB3 И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

(31) 2018136333

(32) 2018.10.15

(33) RU

(86) PCT/RU2019/095001

(87) WO 2020/080979 2020.04.23

(71) Заявитель:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ГЕРО
ДИСКАВЕРИ" (RU)**

(72) Изобретатель:

**Федичев Петр Олегович (RU),
Гринман Кевин, Чи-Сун Чанг
(US), Холин Максим Николаевич,
Гетманцев Евгений Геннадиевич,
Жидкова Татьяна Владимировна,
Кадушкин Александр Викторович,
Пырков Тимофей Владимирович,
Шишов Дмитрий Вениаминович (RU),
Боляньюс Эрнандес Хуан Педро (ES),
Закурдаева Кристина Александровна,
Бурмистрова Ольга Андреевна (RU)**

(74) Представитель:

Котлов Д.В. (RU)

(57) Изобретение относится к новым производным фталимида и изоиндолинона и другим ингибиторам PFKFB3 для использования при лечении заболеваний. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие ингибиторы PFKFB3, способам их получения, способам их использования в качестве терапевтических агентов и способам получения лекарственного средства для применения в терапии, а также к наборам и другим изобретениям, содержащим такие ингибиторы PFKFB3. Эти ингибиторы PFKFB3 применимы для лечения и профилактики рака, нейродегенеративных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, воспалительных нарушений, рассеянного склероза, метаболических заболеваний, ингибирования ангиогенеза, других заболеваний и состояний, при которых модуляция PFKFB3 и/или PFKFB4 оказывает благоприятное воздействие, а также для нейропротекции.

A1

202191050

202191050

A1

ИНГИБИТОРЫ PFKFB3 И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Раковые клетки проявляют предпочтение гликолиза вместо окислительного фосфорилирования даже при нормоксии. Раковые клетки используют повышенный гликолитический поток для удовлетворения своей высокой потребности в энергии для быстрого роста и пролиферации. Эти данные используются в клинической практике в качестве диагностического инструмента для солидных опухолей, путем измерения захвата 2-фтор-[18F]-2-дезоксид-глюкозы с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). В последние годы гликолиз вновь привлек к себе внимание ввиду его связи с раком, и ферменты гликолитического пути изучались как потенциальные мишени для терапевтического вмешательства. Были идентифицированы низкомолекулярные ингибиторы, например, глюкозных транспортеров, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH), гексокиназы II и фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF1A). Было показано, что ингибирование гликолиза (например, 2-дезоксид-глюкозой, бромпирииноградной кислотой, лонидамином, флоретином, WZB117) способствует гибели клеток. Однако прямое таргетирование гликолитических ферментов может оказывать неблагоприятное воздействие на клетки, о чем свидетельствуют доклинические исследования лонидамина, выявившие значительную панкреатотоксичность и гепатотоксичность, и клиническое исследование 2-дезоксид-глюкозы, введение которой было связано с гипергликемией у всех получивших ее пациентов.

[0002] В свете вышесказанного, регулирующая роль 6-фосфофруктокиназы-2/фруктозо-2,6-бисфосфатазы 3 (PFKFB3) и 6-фосфофруктокиназы-2/фруктозо-2,6-бисфосфатазы 4 (PFKFB4) в метаболизме и пролиферации клеток представляет особый интерес. Фруктозо-2,6-бисфосфат (Fru-2,6-BP) является высокоактивным положительным аллостерическим регулятором ключевого гликолитического фермента фосфофруктокиназы-1 (ФФК-1). Уровень Fru-2,6-BP в клетке динамически регулируется семейством бифункциональных ферментов 6-фосфофруктокиназы-2/фруктозо-2,6-бисфосфатаз (PFKFB1-4), также называемых фосфофруктокиназой-2 (ФФК-2). Повышенный уровень Fru-2,6-BP способствует гликолитическому потоку, ослабляя ингибирующий эффект высоких концентраций АТФ ФФК-1.

[0003] Было показано, что антисмысловые миРНК против PFKFB3 ингибируют пролиферацию раковых клеток *in vitro*. Также наблюдался сниженный безъядерный рост фибробластов, обработанных миРНК, что предполагает потенциальный антиметастатический эффект. Недавно была установлена ключевая роль гликолиза, управляемого PFKFB3, в разрастании сосудов. Подавление экспрессии PFKFB3 нарушает активность ведущих эндотелиальных клеток, что также предполагает антиангиогенный потенциал терапии, направленной на PFKFB3.

[0004] Было показано, что PFKFB4 играет аналогичную роль в гликолитическом потоке, но имеет другой уровень распределения в тканях и более низкое соотношение киназа:бисфосфатаза - 4:1 по сравнению с 740:1 для PFKFB3. И PFKFB3, и PFKFB4 индуцируются гипоксией в различных опухолях. Интересно, что экспрессия PFKFB4 выше, чем экспрессия PFKFB3 в первичных глиобластомах по сравнению со вторичными глиобластомами, а также с астроцитомами более низкой злокачественности и коррелирует с плохой выживаемостью. Было показано, что PFKFB4 важен для выживания раковых клеток глиомы и простаты.

[0005] Уровень PFKFB3 и, следовательно, Fru-2,6-BP и гликолиз временно контролируются в течении прогрессии клеточного цикла и повышаются при фазовом переходе G1-S. Другим показателем роли PFKFB3 в клеточном цикле является инактивация ингибитора клеточного цикла p27 и активация киназы Cdk1, стимулирующей клеточный цикл, с помощью Fru-2,6-BP в ядре. Эти данные свидетельствуют о том, что фармакологическое ингибирование активности киназы PFKFB3 может выходить за рамки исключительно регуляции потока метаболитов гликолиза. PFKFB3 является ключевым регулятором гликолиза, центрального пути утилизации углеводов, и, как таковой, задействован в ряде других расстройств и патологических состояний. Было показано, что провоспалительный цитокин интерлейкин-6 (IL6) усиливает гликолитический поток в эмбриональных фибробластах мыши и линиях клеток человека. Исследования *in vitro* показали, что активация Т-клеток сопровождается заметным повышением уровня PFKFB3 и концентрации Fru-2,6-BP. Синовиальная оболочка при ревматоидном артрите (РА) характеризуется вызванными гипоксией изменениями экспрессии PFKFB3 и PFKFB4. В совокупности эти данные предполагают потенциальную роль ингибирования PFKFB3 в лечении воспалительных состояний, аутоиммунных расстройств, а также его применение в иммуносупрессии.

[0006] Нейродегенеративные патологии характеризуются прогрессирующей гибелью нейронов гиппокампа и коры при болезни Альцгеймера, дофаминергических нейронов черного вещества при болезни Паркинсона или моторных нейронов при боковом амиотрофическом склерозе. Экспериментальные данные предполагают, что эксайтотоксичность наряду с митохондриальной дисфункцией и повышенным уровнем АФК является общим способствующим фактором. В нормальных условиях нейроны поддерживают низкий уровень PFKFB3, который постоянно снижается комплексом стимуляции анафазы убиквитинлигазы E3 / циклосомой-Cdh1 (APC/C-Cdh1). При эксайтотоксичности APC/C-Cdh1 ингибируется, в результате чего PFKFB3 стабилизируется, что приводит к изменению

поглощения глюкозы при гликолизе за счет пентозофосфатного пути (PPP). Это пагубно сказывается на окислительно-восстановительном статусе глутатиона и, следовательно, негативно влияет на способность нейронов детоксицировать активные формы кислорода (АФК), что приводит к апоптической гибели.

[0007] Имеются предположения, что несколько малых молекул ингибируют киназную активность PFKFB3/PFKFB4, однако необходимы новые соединения и методы. Сообщалось, что ЗРО (3-(3-пиридинил)-1-(4-пиридинил)-2-пропен-1-он) и АСТ-РФК-158 ((Е)-1-(пиридин-4-ил)-3-(7-(трифторметил)хинолин-2-ил)проп-2-ен-1-он) ингибирует PFKFB3, снижает внутриклеточную концентрацию Fru-2,6-BP, снижает поглощение глюкозы и уменьшает рост установленных опухолей *in vivo*, однако ингибирование PFKFB3 ЗРО с точностью не установлено ввиду противоречивых данных исследований. ЗРО широко используется в исследованиях, и было показано, что он ингибирует пролиферацию активированных Т-клеток и ингибирует ангиогенез.

[0008] Новые методы лечения, способные регулировать роль PFKFB3 и PFKFB4 в метаболизме и пролиферации клеток, могут оказаться полезными при лечении различных патологий.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Данное раскрытие сущности изобретения относится к новым производным фталимида и изоиндолинона, таким как 6-фосфофруктокиназа-2/фруктозо-2,6-бисфосфатаза-3 и -4 (PFKFB3, PFKFB4) и другим модуляторам PFKFB3, а также к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и способам использования этих соединений для уменьшения клеточного гликолитического потока и/или лечения и предотвращения рака, воспаления, нейродегенерации, старения и других заболеваний и состояний, при которых модуляция PFKFB3 и/или PFKFB4 имеет положительный эффект, у млекопитающих, включая человека, и ее использованию в производстве соответствующих лекарственных средств и сопутствующих наборов.

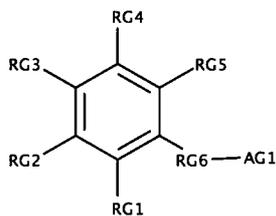
[0010] В некоторых вариантах реализации данное раскрытие сущности изобретения относится к новым видам применения агентов, удаляющих, уменьшающих, связывающих, ингибирующих или разрушающих PFKFB3, включая, не ограничиваясь указанным, известные ингибиторы PFKFB3 и их аналоги, а также к изобретениям, относящимся к таким новым видам применения. Ингибиторы PFKFB3 могут быть полезны для лечения нейродегенерации, старения и связанных со старением заболеваний, нарушений и состояний, могут использоваться для омоложения, а также при производстве соответствующего лекарственного средства. Новые отличительные признаки изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения и описании. Лучшее понимание особенностей и преимуществ настоящего изобретения будет получено при обращении к нижеследующему подробному описанию, где представлены иллюстративные варианты реализации, в которых используются принципы изобретения, а также к сопроводительным чертежам.

[0011] В настоящем документе раскрыты способы, агенты, фармацевтические композиции и системы для лечения против старения и лечения нейродегенерации, а также сопутствующие системы, способы и наборы.

[0012] В некоторых вариантах реализации удаление, ингибирование или разрушение PFKFB3 или модуляция косвенной мишени, как определено ниже, являются эффективными для снижения биологического возраста пациента или в качестве другого лечения против старения.

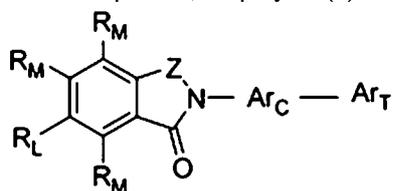
[0013] В некоторых вариантах реализации удаление, ингибирование или разрушение PFKFB3 или модуляция косвенной мишени, как определено ниже, являются эффективными для нейропротекции или лечения нейродегенеративного заболевания.

В настоящем документе раскрывается соединение Формулы (0):



Формула (0) или фармацевтически приемлемая соль таковой, где RG6 и RG5 являются одним из следующих: A) RG6 и RG5 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителей;

RG1, RG3 и RG4 независимо выбраны из R_M; RG2 это R_L; RG5 - это Z; RG6 это -C(=O)-; AG1 это -Ar_C-Ar_T; таким образом, Формула (0) может быть представлена как Формула (I):



необязательно замещенного С₂-С₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного С₃-С₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

где -OC(=O)C₁-С₆ алкил и -C(=O)O-C₁-С₆ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН и -NR⁷R⁸; и

где С₂-С₈ гетероциклоалкил, С₃-С₈ циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -ОН, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, С₁-С₆ алкила, С₁-С₆ алкокси, С₃-С₈ циклоалкила, -O-C₃-С₈ циклоалкила, С₂-С₈ гетероциклоалкила, -O-C₂-С₈ гетероциклоалкила и -NR⁷R⁸;

или R⁹ представляет собой С₃-С₈ циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, необязательно замещенного С₁-С₆ алкила, необязательно замещенного -O(C=O)C₁-С₆ алкила, необязательно замещенного -(C=O)OC₁-С₆ алкила, С₁-С₆ алкокси, -C(=O)ОН, -NR¹R², -(C=O)NR¹R², необязательно замещенного С₂-С₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного С₃-С₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

где С₁-С₆ алкил, -OC(=O)C₁-С₆ алкил и -C(=O)O-C₁-С₆ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН и -NR⁷R⁸; и

где С₂-С₈ гетероциклоалкил, С₃-С₈ циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -ОН, галогена, -C(=O)OR⁷, -(C=O)NR⁷R⁸, С₁-С₆ алкила, С₁-С₆ алкокси, С₃-С₈ циклоалкила, -O-C₃-С₈ циклоалкила, С₂-С₈ гетероциклоалкила, -O-C₂-С₈ гетероциклоалкила и -NR⁷R⁸;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода, необязательно замещенного С₁-С₆ алкила, необязательно замещенного С₃-С₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

где С₁-С₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -ОН, арила (необязательно замещенного -ОН, галогеном, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, С₁-С₆ алкилом, С₁-С₆ алкокси, -NR⁷R⁸) и гетероарила (необязательно замещенного -ОН, галогеном, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, С₁-С₆ алкилом, С₁-С₆ алкокси, -NR⁷R⁸, С₃-С₈ циклоалкилом, -O-C₃-С₈ циклоалкилом, С₂-С₈ гетероциклоалкилом или -O-C₂-С₈ гетероциклоалкилом); и

где С₃-С₈ циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -ОН, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², С₁-С₆ алкила, С₁-С₆ алкокси, С₃-С₈ циклоалкила, -O-C₃-С₈ циклоалкила, С₂-С₈ гетероциклоалкила, -O-C₂-С₈ гетероциклоалкила и -NR⁷R⁸;

или R¹⁰ и R¹¹ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием С₂-С₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, С₁-С₆ алкила и С₁-С₆ алкокси;

R¹² выбран из необязательно замещенного С₁-С₆ алкила, необязательно замещенного С₃-С₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

где С₁-С₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -ОН, арила, гетероарила, С₁-С₆ алкокси, С₃-С₈ циклоалкила, -O-C₃-С₈ циклоалкила, С₂-С₈ гетероциклоалкила и -O-C₂-С₈ гетероциклоалкила; и

где С₃-С₈ циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -ОН, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², С₁-С₆ алкила, С₁-С₆ алкокси, С₃-С₈ циклоалкила, -O-C₃-С₈ циклоалкила, С₂-С₈ гетероциклоалкила, -O-C₂-С₈ гетероциклоалкила и -NR⁷R⁸;

при условии, что:

a) по крайней мере один из R_c не является -NHCOR⁶, когда R_L представляет собой -NHCOR¹², а Ar_c представляет собой гетероциклоалкенилен или гетероариленилен; или

b) по крайней мере один из R_c не является -Me, когда R_L представляет собой -OMe; или

c) по крайней мере один из R_c не является -OEt, когда R_L представляет собой -C(=O)ОН; или

d) по крайней мере один из R_c не является -ОН, когда R_L представляет собой -C(=O)ОН; или

e) по крайней мере один из R_c не является -Me, когда R_L представляет собой -C(=O)ОН; или

f) по крайней мере один из R_c не является -Et, когда R_L представляет собой -OMe; или

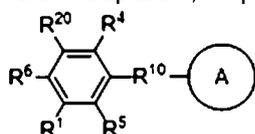
g) по крайней мере, один из R_c не является необязательно замещенным бензоксазолилом, когда R_L представляет собой -C(=O)ОН; или

h) по крайней мере, один из R_c не является необязательно замещенным изоиндолин-1,3-дионом, когда R_L представляет собой -C(=O)ОН.

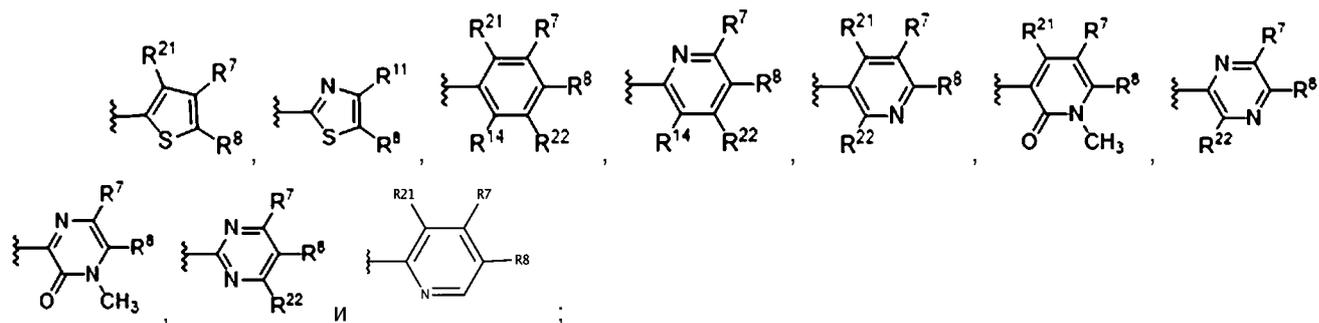
B) RG6 и RG5 не образуют С₂-С₈ гетероциклоалкил;

RG1 - это R⁵; RG2 - это R¹; RG3 - это R⁶; RG4 - это R²⁰; RG5 - это R⁴; RG6 - это R¹⁰; AG1 - это A;

таким образом, Формула (O) может быть представлена как Формула (VII):



Формула (VII) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:
А выбран из:



R¹ выбран из водорода, галогена, гидроксила, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами; каждый R² и R³ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами; или R² и R³ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила;

R⁴ выбран из водорода, галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

R⁵ выбран из -C(=O)OR¹⁵, -C(=O)NR²R³, -S(=O)₂NR²R³, -C(=O)NHR¹⁵, -CH₂OH, 3-гидроксиоксетан-3-ила и -NH₂;

R⁶ выбран из водорода, галогена, гидроксила, 5-членного гетероарила, C₁-C₆ алкила, -C(=O)OR¹⁵, -C(=O)R¹², -C(=O)NHR¹⁵ и -C(=O)N=S(=X³)(CH₃)₂,

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими R⁹, и

где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R¹⁷;

R⁷ выбран из водорода, -NO₂, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -O-(3-10-членного гетероциклоалкила), арила и гетероарила, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и где C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, -O-(3-10-членный гетероциклоалкил), арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R²⁴;

R⁸ выбран из водорода, -NO₂, C₁-C₆ алкила, арила и гетероарила, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из галогена; и

где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из R²³;

или R⁷ и R⁸, взятые вместе, образуют C₅-C₁₀ карбоцикл или 5-10-членный гетероцикл,

где C₅-C₁₀ карбоцикл и 5-10-членный гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, -NO₂, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -O-(3-10-членного гетероциклоалкила), арила и гетероарила,

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и

где арил, гетероарил, C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и -O-(3-10-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими R²³;

каждый R⁹ независимо выбран из гидроксила и -COOH;

R¹⁰ выбран из -C(=O)-X¹-, -CH₂-X¹-, -X¹-C(=O)-, и -X¹-CH₂-;

R¹¹ выбран из водорода, -NO₂, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и -O-(3-10-членного гетероциклоалкила),

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и

где C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и -O-(3-10-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими R²³;

R¹² выбран из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, триптофана, тирозина и валина, где точка присоединения R¹² представляет собой атом азота;

R¹⁴ выбран из водорода, галогена, гидроксила, нитрила, -C(=O)CR¹⁵ и -C(=O)OR¹⁵;

каждый R¹⁵ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, -гетероциклила,

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из -C(=O)NR²R³, -гетероциклила, -NR²R³;

где гетероцикл не обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из R^2 и R^3 .

R^{17} выбран из C_1-C_6 алкила, арила и 6-членного гетероарила,

где C_1-C_6 алкил не обязательно замещен одним или несколькими гидрокси, и

где арил и 6-членный гетероарил не обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-R^2$ и $-OR^2$;

R^{20} выбран из водорода, галогена, гидроксила, $-COOH$, $-NC(=O)R^2$, $-OR^2$, 5-членного гетероарила, C_1-C_6 алкила, $-C(=O)N=S(X^3)(CH_3)_2$, $-CH_2(OH)CH_2OH$ и $-NH-SO_2-R^2$,

где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома, и

где C_1-C_6 алкил не обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из 5-членного гетероарила, где 5-членный гетероарил содержит, по меньшей мере, два гетероатома;

R^{21} выбран из водорода и нитрила;

R^{22} выбран из водорода и гидрокси;

каждый R^{23} независимо выбран из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси,

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси не обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

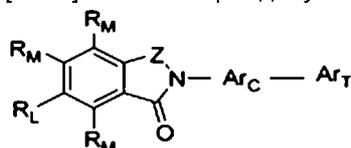
каждый R^{24} независимо выбран из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, 5-членного гетероарила;

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси не обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

каждый X^1 независимо выбран из $-NR^2-$ и $-CR^2R^3-$; и

каждый X^3 независимо выбран из NH и O.

[0014] В настоящем документе также раскрывается соединение Формулы (I):



Формула (I) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z выбран из $-C(=O)-$ и $-C(R^a)(R^b)-$;

R^a и R^b независимо выбраны из водорода, гидроксила, галогена, не обязательно замещенного C_1-C_6 алкила, не обязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, не обязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, не обязательно замещенного $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, не обязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила и не обязательно замещенного $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила;

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси не обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, C_2-C_8 гетероциклоалкила и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила; и

где C_3-C_8 циклоалкил, $-O-C_3-C_8$ циклоалкил, C_2-C_8 гетероциклоалкил и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкил не обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, C_2-C_8 гетероциклоалкила и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила;

Ar_C выбран из C_3-C_8 циклоалкенилена, C_2-C_8 гетероциклоалкенилена, арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C ;

каждый R_C независимо выбран из $-CN$, $-OH$, галогена, не обязательно замещенного C_1-C_6 алкила, не обязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, не обязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, не обязательно замещенного $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, не обязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила, не обязательно замещенного $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила, не обязательно замещенного гетероарила, не обязательно замещенного арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, $-S(=O)_2NR^4R^5$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(=O)R^6$, $-NHS(=O)_2R^6$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^6$;

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси не обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, C_2-C_8 гетероциклоалкила и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила; и

где C_3-C_8 циклоалкил, $-O-C_3-C_8$ циклоалкил, C_2-C_8 гетероциклоалкил, $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкил, арил и гетероарил не обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^1R^2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, C_2-C_8 гетероциклоалкила, $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила, не обязательно замещенного арила, не обязательно замещенного гетероарила и $-NR^7R^8$;

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода, не обязательно замещенного C_1-C_6 алкила и не обязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

где C_1-C_6 алкил не обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OH$, арила, гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, C_2-C_8 гетероциклоалкила и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила; и

или R¹⁰ и R¹¹ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

R¹² выбран из необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -ОН, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила; и

где C₃-C₈ циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -ОН, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила, -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила и -NR⁷R⁸;

при условии, что:

a) по крайней мере один из R_c не является -NHCOR⁶, когда R_L представляет собой -NHCOR¹², а Ar_c представляет собой гетероциклоалкенилен или гетероариленилен; или

b) по крайней мере один из R_c не является -Me, когда R_L представляет собой -OMe; или

c) по крайней мере один из R_c не является -OEt, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или

d) по крайней мере один из R_c не является -ОН, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или

e) по крайней мере один из R_c не является -Me, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или

f) по крайней мере один из R_c не является -Et, когда R_L представляет собой -OMe; или

g) по крайней мере, один из R_c не является необязательно замещенным бензоксазолоилом, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или

h) по крайней мере, один из R_c не является необязательно замещенным изоиндолин-1,3-дионом, когда R_L представляет собой -C(=O)OH.

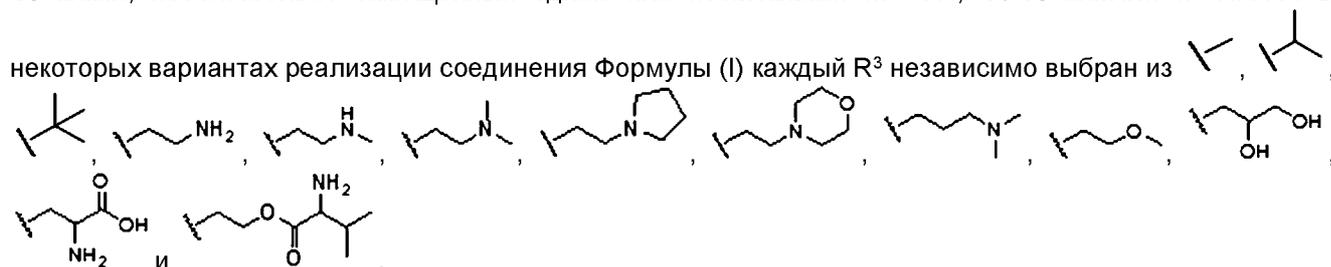
[0015] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), Z представляет собой -C(=O)-. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Z представляет собой -C(R^a)(R^b)-, и каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, галогена, -ОН, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Z представляет собой -C(R^a)(R^b)-, и каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, фтора и метила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Z представляет собой -CH₂-.

[0016] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), Ar_c представляет собой арилен или гетероариленилен; каждый из которых замещен одним или несколькими R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним или двумя R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Ar_c представляет собой фенилен, замещенный одним или двумя R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Ar_c представляет собой фенилен, замещенный одним R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Ar_c представляет собой гетероариленилен, замещенный одним или двумя R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Ar_c представляет собой гетероариленилен, замещенный одним R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Ar_c представляет собой тиофенилен, замещенный одним R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Ar_c представляет собой тиофенилен, замещенный двумя R_c.

[0017] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R_c независимо выбран из -CN, -ОН, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и -C(=O)NR⁴R⁵; где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -ОН, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила и C₂-C₈ гетероциклоалкила; и где C₃-C₈ циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -ОН, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и -NR⁷R⁸. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R_c независимо выбран из -CN, -ОН, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксилалкила, C₁-C₆ гидроксциклоалкила, C₁-C₆ алкокси, гетероарила, арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и -C(=O)NR⁴R⁵. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) один R_c выбран из -CN, -ОН, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксилалкила, C₁-C₆ гидроксциклоалкила, C₁-C₆ алкокси, гетероарила, арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и -C(=O)NR⁴R⁵; а второй R_c выбран из -ОН, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси или арила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R_c независимо выбран из -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и тетразолила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) один R_c выбран из -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и тетразолила; а второй R_c выбран из -ОН, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси или арила.

[0018] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R³ независимо выбран из C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из -ОН, необязательно замещенного -

OC(=O)C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, -C(=O)OH и -NR¹R²; где -OC(=O)C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими из следующих элементов: -OH и -NR⁷R⁸. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R³ независимо выбран из C₁-C₆ алкила (необязательно замещенного одним или более из -OH, C₁-C₆ алкокси и -NR¹R²) или -C₁-C₆ алкилена -OC(=O)C₁-C₆ алкила (где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими из следующих элементов: -OH и -NR⁷R⁸). В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из -OH, C₁-C₆ алкокси и -NR¹R². В



[0019] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила; или R⁴ и R⁵ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R⁴ и R⁵ представляет собой водород.

[0020] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один из R_C представляет собой -CN. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один из R_C представляет собой -C(=O)OH. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один из R_C представляет собой тетразолил.

[0021] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиазолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -NR⁷R⁸, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -OH, -NR⁷R⁸, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси.

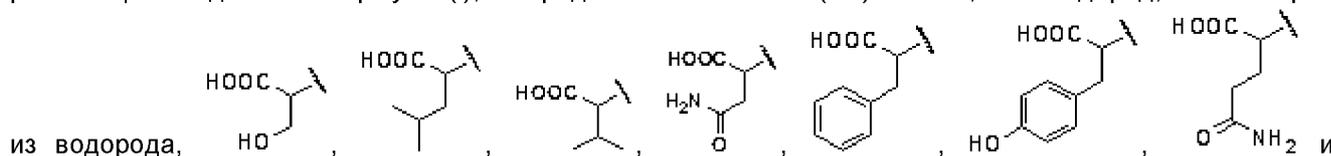
[0022] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) один R_M выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси; а каждый другой R_M независимо выбран из водорода и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R_M представляет собой водород.

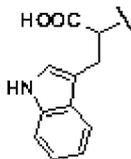
[0023] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)OR⁹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NHC(=O)R¹², -NHS(=O)₂R¹² и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксиалкила, C₁-C₆ алкокси, -OC(=O)C₁-C₆ алкила, (C₁-C₄ алкилена) -OC(=O)C₁-C₆ алкила, -C(=O)R¹², арила, гетероарила, C₁-C₆ алкил-(арила) и C₁-C₆ алкил-(гетероарила). В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)OR⁹. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)OR⁹, R⁹ представляет собой C₁-C₆ алкилен -OC(=O)C₁-C₆ алкил, где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или более -OH и -NR⁷R⁸.

[0024] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)OR⁹, а R⁹ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный -NR¹R². В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)OR⁹, и R⁹ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный -NR¹R², а каждый R¹ и R² независимо выбран из водорода или C₁-C₆ алкила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)OR⁹,

а R⁹ выбран из

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)NR¹⁰R¹¹, и каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)OH, -C(=O)NR¹R², -OH, арила и гетероарила; или R¹⁰ и R¹¹ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)NR¹⁰R¹¹; R¹⁰ - водород; и R¹¹ выбран





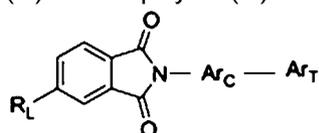
. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L выбран из $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$, а R^{12} выбран из C_1-C_6 алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой $-NHC(=O)R^{12}$; и R^{12} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой $-NHS(=O)_2R^{12}$; и R^{12} выбран из фенила, толуила и метила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; и R^{12} выбран из метила, бутила и фенила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой $-C(=O)OH$.

[0025] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, C_1-C_6 алкокси, $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $(C_1-C_4$ алкилена)- $OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)R^{12}$, арила, гетероарила, C_1-C_6 алкил-(арила) и C_1-C_6 -алкил-(гетероарила). В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) R_L представляет собой тетразолил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, C_1-C_6 алкокси, $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $(C_1-C_4$ алкилен)- $OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)R^{12}$, арила, гетероарила, C_1-C_6 алкил-(арила) и C_1-C_6 алкил-(гетероарила). В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) R_L представляет собой триазолил.

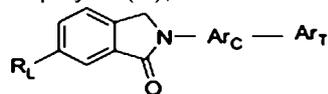
[0026] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^1 и R^2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R^1 , R^2 , R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R^1 и R^8 представляет собой водород, и каждый R^2 и R^7 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6 алкила.

[0027] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый из R^1 , R^2 , R^7 и R^8 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства, и пролекарство содержит сложноэфирный фрагмент. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства, и пролекарство содержит амидный фрагмент.

[0028] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлены соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib):



Формула (Ia),



Формула (Ib) или ее фармацевтически приемлемая соль, в которой:

Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C ;

каждый R_C независимо выбран из галогена, $-CN$, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, $-S(=O)_2NR^4R^5$, $-NHS(=O)_2R^6$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^6$; где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила; и

где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и $-NR^7R^8$;

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила;

или R^1 и R^2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, необязательно замещенного $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, необязательно замещенного $-C(=O)OC_1-C_6$ алкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)OH$ и $-NR^1R^2$; где $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил и $-C(=O)OC_1-C_6$ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и $-NR^7R^8$;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила;

или R^4 и R^5 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R^6 независимо выбран из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного арила;

где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила; и

где арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и $-NR^7R^8$;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

или R^7 и R^8 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиазолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$ или $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, (C_1-C_4) алкилена) $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)NR^1R^2$, $-C(=O)R^{12}$, арила и C_1-C_6 алкил-(арила);

R^9 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и $-NR^1R^2$;

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гидроксарила и гетероарила;

или R^{10} и R^{11} взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

R^{12} выбран из C_1-C_6 алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

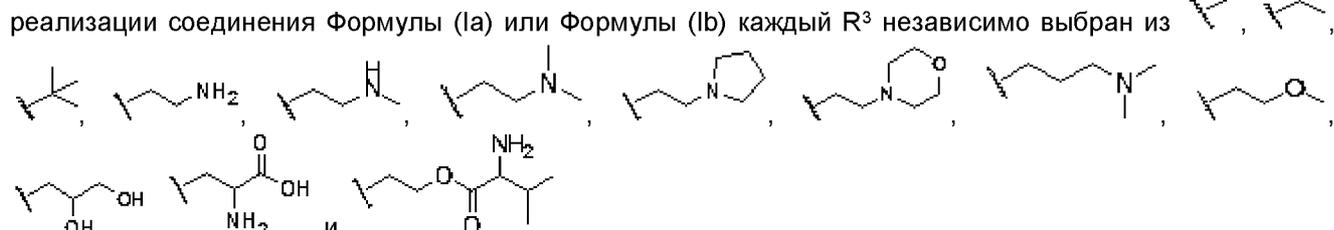
при условии, что по крайней мере один из R_C не является $-OH$, когда R_L представляет собой $-C(=O)OH$ в Формуле (Ia), или хотя бы один из R_C не является $-OEt$, когда R_L представляет собой $-C(=O)OH$ в Формуле (Ia).

[0029] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), Ar_C представляет собой арилен, замещенный одним или двумя R_C . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) Ar_C представляет собой моноциклический арилен, замещенный одним или двумя R_C . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) Ar_C представляет собой арилен, замещенный одним R_C . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) Ar_C представляет собой фенилен, замещенный одним R_C . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) Ar_C представляет собой гетероарилен, замещенный одним или двумя R_C . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) Ar_C представляет собой моноциклический гетероарилен, замещенный одним или двумя R_C . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) Ar_C представляет собой гетероарилен, замещенный одним R_C . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) Ar_C представляет собой тиофенилен, замещенный одним R_C . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), Ar_C представляет собой тиофенилен, замещенный двумя R_C .

[0030] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), каждый R_C независимо выбран из $-OH$, $-CN$, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 гидроксиалкила, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и $-C(=O)NR^4R^5$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) каждый R_C независимо выбран из $-CN$, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и $-C(=O)NR^4R^5$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) один R_C выбран из $-OH$, $-CN$, C_1-C_6 гидроксиалкила, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и $-C(=O)NR^4R^5$; а второй R_C выбран из $-OH$, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и арила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) каждый R_C независимо выбран из $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и тетразолила. В

некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) один R_C выбран из $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и тетразолила; и второй R_C выбран из $-OH$, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и арила.

[0031] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OH$, необязательно замещенного $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, необязательно замещенного $-C(=O)OC_1-C_6$ алкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)OH$, $-NR^1R^2$; где $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил и $-C(=O)OC_1-C_6$ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и $-NR^7R^8$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси и $-NR^1R^2$. В некоторых вариантах



[0032] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) каждый R^4 и R^5 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^4 и R^5 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) каждый R^4 и R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) по меньшей мере один из R_C представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) по меньшей мере один из R_C представляет собой $-C(=O)OH$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) по меньшей мере один из R_C представляет собой тетразолил.

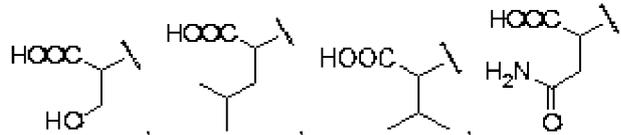
[0033] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), Ar_T выбран из тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), Ar_T представляет собой имидазолил, необязательно замещенный метилом.

[0034] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), R_L представляет собой $-C(=O)OR^9$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), R_L

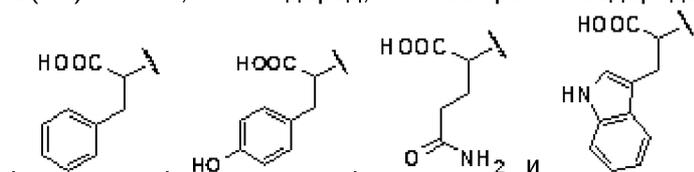
представляет собой $-C(=O)OR^9$, и R^9 выбран из



В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), R_L представляет собой



$C(=O)NR^{10}R^{11}$; R^{10} - водород; а R^{11} выбран из водорода,



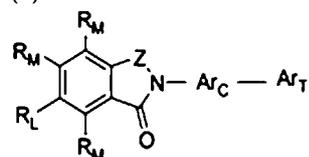
Формулы (Ia) или Формулы (Ib), R_L представляет собой $-NHC(=O)R^{12}$, и R^{12} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), R_L представляет собой $-NHS(=O)_2R^{12}$, и R^{12} выбран из фенила, толуила и метила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), R_L представляет собой $-C(=O)NHS(=O)R^{12}$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), R_L представляет собой $-C(=O)NHS(=O)R^{12}$, и R^{12} выбран из метила, бутила и фенила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), R_L представляет собой $-C(=O)OH$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), R_L представляет собой тетразолил. В некоторых вариантах реализации

соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib), R_L представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, (C_1-C_4 алкилена) $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)NR^1R^2$, $-C(=O)R^{12}$, арила и C_1-C_6 алкила- (арила). В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) R_L представляет собой триазолил.

[0035] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) каждый R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6 алкила, или R^1 и R^2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) каждый R^1 , R^2 , R^7 и R^8 представляет собой водород.

[0036] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства, и пролекарство содержит сложноеэфирный фрагмент. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства, и пролекарство содержит амидный фрагмент.

[0037] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлены соединения Формулы (II):



Формула (II), ее пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или их комбинация, где: Z представляет собой $-C(=O)-$ или $-C(R^a)(R^b)-$;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси;

Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C ;

каждый R_C независимо выбран из галогена, $-CN$, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, $-S(=O)_2NR^4R^5$, $-NHS(=O)_2R^6$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^6$;

где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила; и

где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и $-NR^7R^8$;

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила;

или R^1 и R^2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, необязательно замещенного $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, необязательно замещенного $-C(=O)OC_1-C_6$ алкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)OH$, $-NR^1R^2$;

где $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил и $-C(=O)OC_1-C_6$ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ или $-NR^7R^8$;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила;

или R^4 и R^5 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

каждый R^6 независимо выбран из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного арила;

где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила; и

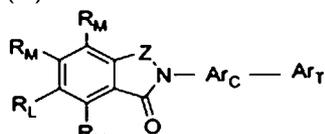
где арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и $-NR^7R^8$;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

или R^7 и R^8 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -OH, -NR⁷R⁸, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси; каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси; где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, -OH, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила; R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)OR⁹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NHC(=O)R¹², -NHS(=O)₂R¹² или -C(=O)NHS(=O)₂R¹²; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила, -OC(=O)C₁-C₆ алкила, (C₁-C₄ алкилена) -OC(=O)C₁-C₆ алкила, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)R¹², арила или C₁-C₆ алкил-(арила); R⁹ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH и -NR¹R²; каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гидроксарила или гетероарила; или R¹⁰ и R¹¹ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями; R¹² выбран из C₁-C₆ алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями; и где по крайней мере один R_C представляет собой -C(=O)OH; или R_L представляет собой -C(=O)OH.

[0038] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), Z представляет собой -C(=O)-. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) Z представляет собой -C(R^a)(R^b)-, и каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, фтора и метила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) Z представляет собой -CH₂-. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) один R_M выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси; и каждый другой R_M независимо выбран из водорода и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) каждый R_M представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), R_L представляет собой -C(=O)OH. [0039] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлены соединения Формулы (III):



Формула (III) или ее фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -C(=O)- или -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, галогена, -OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси; Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C; каждый R_C независимо выбран из галогена, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³, -C(=O)NR⁴R⁵, -S(=O)₂NR⁴R⁵, -NHS(=O)₂R⁶ и -C(=O)NHS(=O)₂R⁶; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила и C₂-C₈ гетероциклоалкила; и где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и -NR⁷R⁸; каждый R¹ и R² независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, -OH, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила и C₂-C₈ гетероциклоалкила; или R¹ и R² взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями; каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, необязательно замещенного -OC(=O)C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного -C(=O)OC₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, -C(=O)OH, -NR¹R²; где -OC(=O)C₁-C₆ алкил и -C(=O)OC₁-C₆ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH или -NR⁷R⁸; каждый R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила и C₂-C₈ гетероциклоалкила;

или R⁴ и R⁵ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями; R⁶ выбран из необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного арила; где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила и C₂-C₈ гетероциклоалкила; и

где арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и -NR⁷R⁸;

каждый R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

или R⁷ и R⁸ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями;

Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -OH, -NR⁷R⁸, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси;

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, -OH, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)OR⁹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NHC(=O)R¹², -NHS(=O)₂R¹² или -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;

где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила, -OC(=O)C₁-C₆ алкила, (C₁-C₄ алкилена) -OC(=O)C₁-C₆ алкила, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)R¹², арила или C₁-C₆ алкил-(арила);

R⁹ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH и -NR¹R²;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)OH, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гидроксиарила или гетероарила;

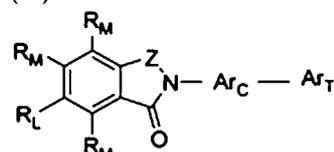
или R¹⁰ и R¹¹ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями;

R¹² выбран из C₁-C₆ алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями; и

где по меньшей мере один R_C представляет собой -C(=O)OR³, или R_L представляет собой -C(=O)OR⁹.

[0040] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), Z представляет собой -C(=O)-. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Z представляет собой -C(R^a)(R^b)-, где R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Z представляет собой -CH₂-. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) один R_M выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси; и каждый другой R_M независимо выбран из водорода и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) каждый R_M представляет собой водород.

[0041] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлены соединения Формулы (IV):



Формула (IV) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой -C(=O)- или -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;

Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; каждый замещен одним или несколькими R_C;

R_C выбран из -CN, -OH, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксилалкила, гетероарила, арила, -C(=O)OH и -C(=O)OR³;

каждый R¹ и R² независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

или R¹ и R² взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила;

каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими -NR¹R² или C₁-C₆ алкокси;

Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пиразолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -NR⁷R⁸, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

каждый R_M независимо выбран из водорода и галогена;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (C_1 - C_4 алкилен)- $OC(=O)C_1$ - C_6 алкила, $-C(=O)NR^1R^2$, $-C(=O)R^{12}$, арила и C_1 - C_6 алкил-(арила).
каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из $-C(=O)OH$, $-OH$, арила, гидроксиарила или гетероарила; и
 R^{12} выбран из C_1 - C_6 алкила и арила.

[0042] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):

Z представляет собой $-C(=O)-$ или $-CH_2-$;

Ar_c выбран из фенилена и моноциклического гетероарилена; каждый замещен одним или несколькими R_c ;

R_c выбран из $-CN$, $-OH$, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$;

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

каждый R^3 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими $-NR^1R^2$;

Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пиразолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси;

каждый R_m представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)R^{12}$ и арила.

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила; где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, арила, гидроксиарила и гетероарила; и

R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил или арил.

[0043] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):

Z выбран из $-C(=O)-$ и $-CH_2-$;

Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c ;

R_c выбран из $-C(=O)OH$ и тетразолила;

Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пиразолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими из следующих элементов: галоген, C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси;

каждый R_m представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом;

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила; где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, фенила, гидроксифенила и индолила; и

R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[0044] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), Ar_c представляет собой фенилен. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом.

[0045] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):

Z выбран из $-C(=O)-$ и $-CH_2-$;

Ar_c представляет собой гетероарилен, замещенный одним или двумя R_c ;

каждый R_c независимо выбран из $-CN$, C_1 - C_6 алкила и арила;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_6 алкила или C_1 - C_6 алкокси;

каждый R_m представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом;

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, фенила, гидроксифенила и индолила; и

R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[0046] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), Ar_c представляет собой тиофенилен. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV) один из R_c представляет собой $-CN$.

[0047] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):

Z выбран из $-C(=O)-$ и $-CH_2-$;

Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c ;

R_c представляет собой $-C(=O)OR^3$;

R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним NR^1R^2 ;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;

где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)OH, -OH, фенила, гидроксифенила и индолила; и

R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил.

[0048] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), Ar_c представляет собой фенилен. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.

[0049] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):

Z представляет собой -C(=O)-;

Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c;

R_c выбран из -C(=O)OH и тетразолила;

Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пиразолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;

где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)OH, -OH, арила, гидроксиарила и гетероарила; и

R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил.

[0050] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), Ar_c представляет собой фенилен. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.

[0051] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):

Z представляет собой -C(=O)-;

Ar_c представляет собой гетероарилен, замещенный одним или двумя R_c;

каждый R_c независимо выбран из -CN, C₁-C₆ алкила и арила;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими из следующих элементов: галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;

где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)OH, -OH, арила, гидроксиарила или гетероарила; и

R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил.

[0052] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), Ar_c представляет собой тиофенилен. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV) один из R_c представляет собой -CN.

[0053] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):

Z представляет собой -C(=O)-;

Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c;

R_c представляет собой -C(=O)OR³;

R¹ и R² независимо выбраны из водорода и C₁-C₆ алкила;

R³ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним -NR¹R²;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими из следующих элементов: галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;

где гетероарил необязательно замещен одним из следующих элементов: -C(=O)R¹² или арил;

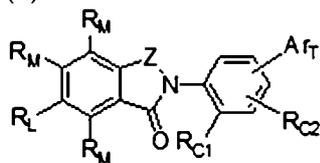
R¹⁰ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)OH, -OH, арила, гидроксиарила и гетероарила; и

R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил.

[0054] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), Ar₆ представляет собой фенилен. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), R_L представляет собой триазаолил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.

[0055] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе представлены соединения Формулы (V):



Формула (V) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой -C(=O)- или -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;

R_{C1} выбран из -OH, тетразолила, -C(=O)OH и -C(=O)OR³;

R_{C2} выбран из водорода, галогена, -OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксипалкила и C₁-C₆ алкокси;

R³ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из -NR¹R² или C₁-C₆ алкокси;

каждый R¹ и R² независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

или R¹ и R² взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила;

Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пиазолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

каждый R_M независимо выбран из водорода и галогена;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²; где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом;

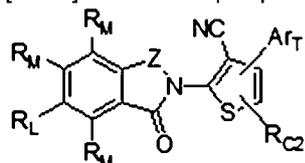
R¹⁰ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

R¹¹ выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими из следующих элементов: -C(=O)OH, -OH, арил, гидроксиарил и гетероарил; и

R¹² выбран из C₁-C₆ алкила и арила.

[0056] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (V), R_{C1} представляет собой тетразолил или -C(=O)OH. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (V) представляет собой -C(=O)OR³. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (V) R_{C2} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (V) Ar_T выбран из пиридинила, фенила и тиофенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (V), Ar_T представляет собой пиазолил или имидазолил, каждый из которых необязательно замещен метилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (V), R_L представляет собой триазаолил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.

[0057] В настоящем раскрытии представлены также соединения Формулы (VI):



Формула (VI) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой -C(=O)- или -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;

R_{C2} выбран из водорода, галогена, -OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксипалкила, C₁-C₆ алкокси и арила;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

каждый R_M независимо выбран из водорода и галогена;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²; где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом;

R¹⁰ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

R¹¹ выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими из следующих элементов -C(=O)OH, -OH, арил, гидроксиарил и гетероарил; и

R¹² выбран из C₁-C₆ алкила и арила.

[0058] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI) R_{C2} выбран из C₁-C₆ алкила и фенила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI) Z представляет собой -C(=O)-. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI) Z представляет собой -CH₂-. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI) каждый R_M представляет собой водород. В некоторых вариантах

реализации соединения Формулы (VI), R_L представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI) R_L представляет собой тетразолил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI), R_L представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI), R_L представляет собой -C(=O)OH. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI), R_L представляет собой -C(=O)NR¹⁰R¹¹, где R¹⁰ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила; и R¹¹ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила (необязательно замещенного одним или несколькими из следующих элементов: -C(=O)OH, -OH, фенил, гидроксифенил или индолил). В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI), R_L представляет собой -C(=O)NHS(=O)₂R¹². В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI) пролекарство содержит сложноеэфирный фрагмент. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI) пролекарство содержит амидный фрагмент.

[0059] В настоящем документе также раскрывается фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. В настоящем документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) в комбинации с другим терапевтическим агентом и, опционально, с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция дополнительно содержит второй терапевтический агент. В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

[0060] В настоящем документе также описан способ ингибирования гликолиза в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0061] В настоящем документе также описан способ модуляции активности PFKFB3 и/или PFKFB4 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0062] В настоящем документе также описан способ ингибирования PFKFB3 и/или PFKFB4 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0063] В настоящем документе также описан способ ингибирования 6-фосфофруктокиназы-2/фруктозо-2,6-бисфосфатазы 3 (PFKFB3), включающий приведение PFKFB3 в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0064] В настоящем документе также описан способ ингибирования 6-фосфофруктокиназы-2/фруктозо-2,6-бисфосфатазы 4 (PFKFB4), включающий приведение PFKFB4 в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0065] В настоящем документе также описан способ ингибирования PFKFB3 и/или PFKFB4 в клетке, при этом способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0066] В настоящем документе также описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния, при котором ингибирование гликолиза имеет положительный эффект, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0067] В настоящем документе также описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния, при котором ингибирование PFKFB3 и/или PFKFB4 имеет положительный эффект, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0068] В настоящем документе также раскрывается способ уменьшения гликолитического потока в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0069] В настоящем документе также описан способ лечения аутоиммунного заболевания, воспалительного нарушения, метаболического заболевания, вирусного заболевания, пролиферативного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0070] В настоящем документе также описан способ снижения пролиферативного потенциала клетки, при этом способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0071] В настоящем документе также описан способ увеличения антиоксидантного потенциала клетки, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0072] В настоящем документе также раскрывается способ усиления эффекта лучевой терапии рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0073] В настоящем документе также описан способ снижения способности раковых клеток восстанавливать свою ДНК, при этом способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0074] В настоящем документе также описан способ сенсбилизации раковой клетки к цитостатической и/или лучевой терапии, при этом способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0075] В настоящем документе также описан способ лечения новообразования, чувствительного к ингибированию PFKFB3 или/и PFKFB4, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0076] В настоящем документе также раскрывается способ лечения новообразований, чувствительных к ингибированию гликолиза, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0077] В настоящем документе также раскрывается способ снижения пролиферативного потенциала раковой клетки, включающий приведение раковой клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0078] В настоящем документе также описан способ лечения рака, включающий введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0079] В настоящем документе также описан способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0080] В настоящем документе также описан способ лечения солидных опухолей, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0081] В настоящем документе также описан способ лечения гематологического рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0082] В настоящем документе также раскрывается способ лечения отдельных видов рака, отобранных из случаев рака почки, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака печени, лимфомы, лейкемии, миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0083] В настоящем документе также описан способ лечения отдельных видов рака, отобранных из случаев атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли, опухоли головного мозга, рака анального канала, астроцитомы, рака влагалища, рака внепеченочных желчных протоков, внутриглазной меланомы, волосатоклеточного лейкоза, гепатоцеллюлярного рака печени, гестационной трофобластической болезни, эмбрионально-клеточной опухоли, гипофарингеального рака, гистиоцитоза, гистиоцитоза Лангерганса, низкодифференцированной астроцитомы, астроцитомы, глиомы, глиомы ствола головного мозга, инвазивного долькового рака, карциноидной опухоли ЖКТ, гастроинтестинальной стромальной опухоли, кожной Т-клеточной лимфомы, периферической Т-клеточной лимфомы, неспецифической майтингоклеточной лимфомы, лимфогранулематоза, колоректального рака, краниофарингиомы, лейкемии, тучноклеточного лейкоза, лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрёма (лимфоплазмоцитарной лимфомы), рака тонкого кишечника, мастоцитоза, злокачественной мезотелиомы, меланомы, мелкоклеточной карциномы, мелкоклеточной мезотермоцитомы (мелкоклеточного рака легкого), метастатического плоскоклеточного рака шеи, миелодиспластических/миелолипролиферативных новообразований, миелодиспластического синдрома, острого миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического миелолипролиферативного заболевания, множественной миеломы (плазматочной миеломы или болезни Калера), рака груди у мужчин, карциномы назальных клеток, нейробластомы, немелкоклеточного рака легкого, неходжкинской лимфомы, опухоли Вильмса, остеосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, папилломатоза,

параганглиомы, карциномы парацитарной железы, переходно-клеточного рака почечной лоханки, переходно-клеточного рака мочеточника, плевроролечной бластомы, плоскоклеточной карциномы, почечно-клеточного рака, протоковой карциномы *in situ*, рабдомиосаркомы, рака вульвы, рака глаза, рака головы и шеи, рака горла, рака гортани, рака губы и полости рта, рака желудка, рака желчного пузыря, рака желчного протока, рака кожи, рака коркового вещества надпочечников, рака кости, рака матки, карциномы Меркеля, рака мочевого пузыря, рака носоглотки, рака пищевода, рака полового члена, рака носовой полости, рака придаточных пазух носа, рака почечной лоханки, рака мочеточника, рака почек, папиллярного типа почечно-клеточного рака почек, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака ротовой полости, рака слюнной железы, рака уретры, рака шейки матки, рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака центральной нервной системы, рака яичка, рака яичников, ретинобластомы, саркомы, саркомы Капоши, саркомы матки, саркомы мягких тканей, саркомы Юинга, опухоли сердца, синдрома Сезари, рака глотки, феохромоцитомы, фиброзной гистиоцитомы кости, хордомы, хронического миелолипролиферативного заболевания, хронического лимфолейкоза, эпендимомы, эритролейкоза, эстеиоидобластомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0084] В настоящем документе также описан способ лечения рака, который включает введение эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) и по меньшей мере еще один противораковый препарат.

[0085] В настоящем документе также описан способ лечения рака, который включает введение эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) и по меньшей мере еще один противораковый препарат, выбранный из иринотекана и сунитиниба.

[0086] В настоящем документе также описан способ лечения рака, который включает введение эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) и по меньшей мере еще один противораковый препарат, при этом противораковый препарат представляет собой таргетную терапию.

[0087] В настоящем документе также описан способ лечения рака, который включает введение эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) и по меньшей мере еще один противораковый препарат, при этом противораковый препарат представляет собой иммунотерапию.

[0088] В настоящем документе также раскрывается способ воздействия на раковую клетку, включающий приведение раковой клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0089] В настоящем документе также описан способ индукции апоптоза раковой клетки, включающий приведение раковой клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0090] В настоящем документе также описан способ ингибирования ангиогенеза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[0091] В настоящем документе также описан способ нейротекции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любой из ингибиторов PFKFB3, выбранный из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке, или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любой из ингибиторов PFKFB3, выбранный из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[0092] В настоящем документе также раскрывается способ лечения нейродегенеративного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в данной заявке, или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любой из ингибиторов PFKFB3, выбранный из любого из пунктов с 1 по 1863 или

пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[0093] В настоящем документе также описан способ лечения нейродегенеративного заболевания, выбранного из случаев болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера с поздним началом, инсульта, атаксии-телеангиэктазии (синдрома Луи-Бара), заболевания, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, аутосомно-доминантной мозжечковой атаксии, болезни Баттена (болезни Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), кортикобазальной дегенерации, кортикобазальной ганглионарной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича (синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского), болезни Крейтцфельда-Якоба, фатальной семейной бессонницы, лобно-височной деменции и паркинсонизма, связанных с 17-й хромосомой, болезни включения промежуточных филаментов нейронов, болезни включения базофильных телец, болезни Пика, деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии, наследственной моторной и сенсорной нейропатии с проксимальным доминированием, ювенильной формы болезни Рефсума, болезни Мачадо-Джозефа, психической задержки развития и микроцефалии с понтоцеребеллярной гипоплазией (умственная отсталость, связанная с X-хромосомой, синдромная, тип Наджда), нейроакантоцидоза, понтоцеребеллярной гипоплазии, дефицита пируватдегидрогеназы (дефицита пируватдегидрогеназного комплекса), болезни Рефсума (*hereditary ataxia polyneuritisformis*), абеталипопротеинемии (синдрома Бассена-Корнцвейга), лобно-височной лобарной дегенерации, спинально-мышечной атрофии, атаксии Фридрейха, спиноцеребеллярной атаксии, дентаторubro-паллидо-люкисовой атрофии, синдрома Герстмана-Штреусслера-Шейнкера, болезни двигательного нейрона, болезни Шарко или болезни Лу Герига, склероза, спинально-мышечной атрофии, депрессии, биполярного расстройства, представляющего собой введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке, или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любой из ингибиторов PFKFB3, выбранный из любого из пунктов от 1 до 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанные в этой заявке.

[0094] В настоящем документе также раскрывается способ уменьшения поглощения глюкозы нейроном, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[0095] В настоящем документе также описан способ предотвращения апоптотической гибели нейрона, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[0096] В настоящем документе также описан способ предотвращения апоптотической гибели нейрона, вызванной чрезмерной активацией рецептора глутамата, путем введения нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке, или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанные в этой заявке.

[0097] В настоящем документе также раскрывается способ предотвращения апоптотической гибели нейрона, вызванной чрезмерной активацией рецептора глутамата, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[0098] В настоящем документе также раскрывается способ снижения поглощения глюкозы астроцитом, включающий приведение астроцита в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA),

(VII B), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[0099] В настоящем документе также раскрывается способ ингибирования пролиферации реактивных астроцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в данной заявке, или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого другого ингибитора PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[00100] В настоящем документе также раскрывается способ защиты нейрона от эксайтотоксичности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в данном документе, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке, или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого другого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[00101] В настоящем документе также раскрывается способ защиты энтерального нейрона от эксайтотоксичности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке, или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любой из ингибиторов PFKFB3, выбранный из любого из пунктов от 1 до 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или другие ингибиторы PFKFB3, описанных в этой заявке.

[00102] В настоящем документе также раскрывается способ защиты нейрона от эксайтотоксичности, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[00103] В настоящем документе также раскрывается способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение субъекту, который в этом нуждается, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00104] В настоящем документе также раскрывается способ лечения аутоиммунного заболевания, выбранного из псориаза, системной красной волчанки, склеродермии, болезни «трансплантат против хозяина» или отторжения трансплантированного органа, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00105] В настоящем документе также раскрывается способ лечения воспаления, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00106] В настоящем документе также раскрывается способ лечения расстройства, выбранного из атеросклероза, артрита, ревматоидного артрита, муковисцидоза, воспалительного заболевания кишечника, церебральной ишемии, неврологического инсульта, гриппа, воспаления, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3, включая, помимо прочего, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке, или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PFKFB3,

включая, но не ограничиваясь указанным, соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любой из ингибиторов PFKFB3, выбранный из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных в этой заявке, или другие ингибиторы PFKFB3, описанные в этой заявке.

[00107] В настоящем документе также раскрывается способ уменьшения атеросклеротического воспаления и/или по меньшей мере одного из его клинических последствий, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00108] В настоящем документе также раскрывается способ лечения метаболического заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00109] В настоящем документе также раскрывается способ лечения нарушения метаболизма глюкозы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB), или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00110] В настоящем документе также раскрывается способ лечения гиперлактатемии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00111] В настоящем документе также раскрывается способ иммуносупрессии, включающий этап введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00112] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики рака, аутоиммунного заболевания, воспалительного нарушения, метаболического заболевания, вирусного заболевания, пролиферативного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00113] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики новообразования, чувствительного к ингибированию PFKFB3 или/и PFKFB4, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00114] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики новообразования, чувствительного к ингибированию гликолиза, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB), или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00115] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики рака, включающий введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00116] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики рака, выбранного из солидных опухолей, а именно рака почки, толстой кишки, поджелудочной железы, легких, груди и печени, и гематологических новообразований, а именно лимфомы, лейкемии и миеломы, гематологического рака, рака молочной железы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB), или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00117] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики гематологического рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00118] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики рака, выбранного из рака почки, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака легких, рака груди, трижды негативного рака молочной железы, рака печени, лимфомы, лейкемии, миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00119] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики рака, отобранного из случаев атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли, опухоли головного мозга, рака анального канала,

астроцитомы, рака влагалища, рака внепеченочных желчных протоков, внутриглазной меланомы, волосатоклеточного лейкоза, гепатоцеллюлярного рака печени, гестационной трофобластической болезни, эмбрионально-клеточной опухоли, гипофарингеального рака, гистиоцитоза, гистиоцитоза Лангерганса, низкодифференцированной астроцитомы, астроцитомы, глиомы, глиомы ствола головного мозга, инвазивного долькового рака, карциноидной опухоли ЖКТ, гастроинтестинальной стромальной опухоли, кожной Т-клеточной лимфомы, периферической Т-клеточной лимфомы, неспецифической майтингоклеточной лимфомы, лимфогранулематоза, колоректального рака, краниофарингиомы, лейкемии, тучноклеточного лейкоза, лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрёма (лимфоплазмоцитарной лимфомы), рака тонкого кишечника, мастоцитоза, злокачественной мезотелиомы, меланомы, мелкоклеточной карциномы, мелкоклеточной мезотермоцитомы (мелкоклеточного рака легкого), метастатического плоскоклеточного рака шеи, миелодиспластических/миелолипролиферативных новообразований, миелодиспластического синдрома, острого миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического миелолипролиферативного заболевания, множественной миеломы (плазматической миеломы или болезни Калера), рака груди у мужчин, карциномы назальных клеток, нейробластомы, немелкоклеточного рака легкого, неходжкинской лимфомы, опухоли Вильмса, остеосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, папилломатоза, параганглиомы, карциномы паращитовидной железы, переходно-клеточного рака почечной лоханки, переходно-клеточного рака мочеточника, плевральной бластомы, плоскоклеточной карциномы, почечно-клеточного рака, протоковой карциномы *in situ*, рабдомиосаркомы, рака вульвы, рака глаза, рака головы и шеи, рака горла, рака гортани, рака губы и полости рта, рака желудка, рака желчного пузыря, рака желчного протока, рака кожи, рака коркового вещества надпочечников, рака кости, рака матки, карциномы Меркеля, рака мочевого пузыря, рака носоглотки, рака пищевода, рака полового члена, рака носовой полости, рака придаточных пазух носа, рака почечной лоханки, рака мочеточника, рака почек, папиллярного типа почечно-клеточного рака почек, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака ротовой полости, рака слюнной железы, рака уретры, рака шейки матки, рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака центральной нервной системы, рака яичка, рака яичников, ретинобластомы, саркомы, саркомы Капоши, саркомы матки, саркомы мягких тканей, саркомы Юинга, опухоли сердца, синдрома Сезари, рака глотки, феохромоцитомы, фиброзной гистиоцитомы кости, хордомы, хронического миелолипролиферативного заболевания, хронического лимфолейкоза, эпендимомы, эритролейкоза, эстезионервобластомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00120] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики рака, который включает введение эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00121] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики нейродегенеративного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке, или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого другого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанные в этой заявке.

[00122] В настоящем документе также описан способ профилактики нейродегенеративного заболевания, выбранного из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера с поздним началом, инсульта, атаксии-телеангиэктазии (синдрома Луи-Бара), заболевания, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, аутосомно-доминантной мозжечковой атаксии, болезни Баттена (болезни Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), кортикобазальной дегенерации, кортикобазальной ганглионарной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича (синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского), болезни Крейтцфельда-Якоба, фатальной семейной бессонницы, лобно-височной деменции и паркинсонизма, связанных с 17-й хромосомой, болезни включения промежуточных филаментов нейронов, болезни включения базофильных телец, болезни Пика, деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии, наследственной моторной и сенсорной нейропатии с проксимальным доминированием, ювенильной формы болезни Рефсума, болезни Мачадо-Джозефа, психической задержки развития и микроцефалии с понтоцеребеллярной гипоплазией (умственная отсталость, связанная с X-хромосомой, синдромная, тип Наджма), нейроакантоцитоза, понтоцеребеллярной гипоплазии, дефицита пируватдегидрогеназы (дефицита пируватдегидрогеназного комплекса), болезни Рефсума (*heredopathia atactica*

polyneuritiformis), абеталипопротеинемии (синдрома Бассена-Корнцвейга), лобно-височной лобарной дегенерации, спинально-мышечной атрофии, атаксии Фридрейха, спиноцеребеллярной атаксии, дентаторубро-паллидо-люйисовой атрофии, синдрома Герстмана-Штреусслера-Шейнкера, болезни двигательного нейрона, болезни Шарко или болезни Лу Герига, склероза, спинально-мышечной атрофии, депрессии, биполярного расстройства, представляющего собой введение субъекту, нуждающегося в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке, или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов от 1 до 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[00123] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики аутоиммунного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB), или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00124] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики заболевания, выбранного из псориаза, системной красной волчанки, склеродермии, болезни «трансплантат против хозяина» и отторжения трансплантированного органа, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00125] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики воспалительного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB), или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00126] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики расстройства, выбранного из атеросклероза, артрита, ревматоидного артрита, муковисцидоза, воспалительного заболевания кишечника, церебральной ишемии, неврологического инсульта, гриппа, воспаления, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке, или фармацевтической композиции, содержащей соединение ингибитора PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[00127] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики метаболического заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00128] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики нарушения метаболизма глюкозы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00129] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики гиперлактатемии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB).

[00130] В настоящем документе также раскрывается способ производства лекарственного средства, включающий использование соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) в качестве активного ингредиента.

[00131] В настоящем документе также раскрывается способ производства лекарственного средства, включающий использование соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB) в качестве активного ингредиента, где лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно из следующего: лекарственное средство для лечения заболевания или состояния, при котором ингибирование гликолиза оказывает положительное влияние, лекарственное средство для лечения рака, нейропротектор, лекарственное средство для лечения или профилактики заболевания или состояния, при котором ингибирование киназной активности PFKFB3 и/или PFKFB4 имеет положительный эффект, ингибитор гликолиза, ингибитор ангиогенеза.

[00132] В настоящем документе также описан набор для лечения состояния, опосредованного PFKFB3 и/или PFKFB4, включающий (a) фармацевтическую композицию, содержащую соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB); и (b) инструкции по применению.

[00133] В настоящем документе также раскрывается набор для лечения рака, содержащий (a) фармацевтическую композицию, содержащую соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA) или (VIIB); и (b) инструкции по применению.

[00134] В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, находятся в форме пролекарства. В некоторых вариантах реализации пролекарство содержит сложноэфирный фрагмент. В некоторых вариантах реализации пролекарство включает амидный фрагмент.

[00135] В настоящем документе также раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любой из ингибиторов PFKFB3, выбранный из любого из пунктов 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных в этой заявке, или другие ингибиторы PFKFB3, описанные в этой заявке, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, содержащихся в изобретениях, описанных в любой из позиций с 1548 по 1848. В настоящем документе также раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любой из ингибиторов PFKFB3, выбранный из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных ниже в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке, в комбинации с другим терапевтическим агентом и, опционально, одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция дополнительно содержит второй терапевтический агент.

[00136] В настоящем документе также раскрывается способ модуляции активности PFKFB3 в нейроне, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных ниже в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов с 1 по 1863, или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных ниже в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[00137] В настоящем документе также раскрывается способ нейропротекции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого другого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов от 1 до 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных ниже в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных ниже в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[00138] В настоящем документе также раскрывается способ лечения нейродегенеративного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных ниже в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных ниже в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[00139] В настоящем документе также раскрывается способ лечения нейродегенеративного заболевания, выбранного из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера с поздним началом, инсульта, атаксии-телеангиэктазии (синдрома Луи-Бара), заболевания, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, аутосомно-доминантной мозжечковой атаксии, болезни Баттена (болезни Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), кортикобазальной дегенерации, кортикобазальной ганглионарной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича (синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского), болезни Крейтцфельда-Якоба, фатальной семейной бессонницы, лобно-височной деменции и паркинсонизма, связанных с 17-й хромосомой, болезни включения промежуточных филаментов нейронов, болезни включения базофильных телец, болезни Пика, деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии, наследственной моторной и сенсорной нейропатии с проксимальным доминированием, ювенильной формы болезни Рефсума, болезни Мачадо-Джозефа, психической задержки развития и микроцефалии с понтоцеребеллярной гипоплазией (умственная отсталость, связанная с X-хромосомой, синдромная, тип Наджма), нейроакантоцитоза, понтоцеребеллярной гипоплазии, дефицита пируватдегидрогеназы

(дефицита пируватдегидрогеназного комплекса), болезни Рефсума (*heredopathia atactica polyneuritiformis*), абеталипопротеинемии (синдрома Бассена-Корнцвейга), лобно-височной лобарной дегенерации, спинально-мышечной атрофии, атаксии Фридрейха, спиноцеребеллярной атаксии, дентаторubro-паллидо-люйисовой атрофии, синдрома Герстмана-Штреусслера-Шейнкера, болезни двигательного нейрона, болезни Шарко или болезни Лу Герига, склероза, спинально-мышечной атрофии, депрессии, биполярного расстройства, представляющего собой применение у субъекта, нуждающегося в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных ниже в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[00140] В настоящем документе также раскрывается способ уменьшения поглощения глюкозы нейроном, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных ниже в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[00141] В настоящем документе также раскрывается способ предотвращения апоптотической гибели нейрона, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных ниже в этой заявке, или других ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[00142] В настоящем документе также раскрывается способ предотвращения апоптотической гибели нейрона, вызванной чрезмерной активацией рецептора глутамата, путем введения нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже.

[00143] В настоящем документе также раскрывается способ предотвращения апоптотической гибели нейрона, вызванной чрезмерной активацией рецептора глутамата, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже.

[00144] В настоящем документе также раскрывается способ снижения поглощения глюкозы астроцитом, включающий приведение астроцита в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже.

[00145] В настоящем документе также раскрывается способ ингибирования пролиферации реактивных астроцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже.

[00146] В настоящем документе также раскрывается способ защиты нейрона от эксайтотоксичности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже.

[00147] В настоящем документе также раскрывается способ защиты энтерального нейрона от эксайтотоксичности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов A, B, C, D, E, F, G, H ниже.

[00148] В настоящем документе также раскрывается способ защиты нейрона от эксайтотоксичности, включающий в себя приведение нейрона в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (0),

(I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже.

[00149] В настоящем документе также раскрывается способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже.

[00150] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики нейродегенеративного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранных из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любой из ингибиторов PFKFB3, выбранный из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже.

[00151] В настоящем документе также раскрывается способ профилактики нейродегенеративного заболевания, выбранного из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера с поздним началом, инсульта, атаксии-телеангиэктазии (синдрома Луи-Бара), заболевания, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, аутосомно-доминантной мозжечковой атаксии, болезни Баттена (болезни Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), кортикобазальной дегенерации, кортикобазальной ганглионарной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича (синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского), болезни Крейтцфельда-Якоба, фатальной семейной бессонницы, лобно-височной деменции и паркинсонизма, связанных с 17-й хромосомой, болезни включения промежуточных филаментов нейронов, болезни включения базофильных телец, болезни Пика, деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии, наследственной моторной и сенсорной нейропатии с проксимальным доминированием, ювенильной формы болезни Рефсума, болезни Мачадо-Джозефа, психической задержки развития и микроцефалии с понтоцереbellлярной гипоплазией (умственная отсталость, связанная с X-хромосомой, синдромная, тип Наджда), нейроакантоцитоза, понтоцереbellлярной гипоплазии, дефицита пируватдегидрогеназы (дефицита пируватдегидрогеназного комплекса), болезни Рефсума (*heredopathia atactica polyneuritiformis*), абеталипопротеинемии (синдрома Бассена-Корнцвейга), лобно-височной лобарной дегенерации, спинально-мышечной атрофии, атаксии Фридрейха, спиноцереbellлярной атаксии, денмато-рубро-паллидо-люйисовой атрофии, синдрома Герстмана-Штреусслера-Шейнкера, болезни двигательного нейрона, болезни Шарко или болезни Лу Герига, склероза, спинально-мышечной атрофии, депрессии, биполярного расстройства, представляющий собой введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы а (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже.

[00152] В настоящем документе также раскрывается способ производства лекарственного средства, включающий использование соединения Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любого из ингибиторов PFKFB3, выбранного из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже в качестве активного ингредиента, где лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно из следующих: нейропротектор, лекарство против старения, лекарство для омоложения.

[00153] В настоящем документе также раскрывается набор для лечения нейродегенеративного состояния, опосредованного PFKFB3, включающий (а) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), или любой из ингибиторов PFKFB3, выбранный из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже, или других формул, описанных в этой заявке, или другие ингибиторы PFKFB3, описанные в этой заявке; и (b) инструкции по применению.

[00154] В настоящем документе также раскрывается набор для лечения опосредованного PFKFB3 заболевания или состояния, связанного со старением, включающий (а) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор PFKFB3, включая, но не ограничиваясь указанным, соединение Формулы (0), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или любой из ингибиторов PFKFB3, выбранный из любого из пунктов с 1 по 1863 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H ниже или других формул, описанных в этой заявке, или другие ингибиторы PFKFB3, описанные в этой заявке; и (b) инструкции по применению.

[00155] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой набор, содержащий агент, раскрытый или описанный в настоящем документе, включая, но не ограничиваясь указанным, ингибитор PFKFB3, или композицию, раскрытую в этой заявке, или функциональный или

структурный аналог таковых или пролекарство, и примечание, описание или инструкцию, касающиеся уменьшения, или модуляции, или связывания, или ингибирования, или деградации PFKFB3, с помощью такого агента или композиции для лечения против старения или для нейропротекции, опционально содержащие, по меньшей мере, информацию на этикетке лекарственного средства, где такое уведомление, описание или инструкция опционально содержат информацию о введении соответствующего агента или композиции в дозировке и режиме, опционально для получения биологического эффекта, сравнимого, подобного или близкого к ингибированию PFKFB3.

[00156] В некоторых вариантах реализации это изобретение представляет собой набор, содержащий агент, модулирующий или связывающий, ингибирующий, деградирующий или активирующий по меньшей мере одну из Косвенных мишеней, опционально, где такая модуляция, связывание, ингибирование, деградация или активация имеет антивозрастной эффект или нейропротективный эффект, а также уведомление, описание или инструкцию относительно модуляции, связывания, ингибирования, деградации, активации или уменьшения по меньшей мере одной такой Косвенной мишени с помощью такого агента или композиции для лечения против старения или нейропротекции, опционально содержащих по меньшей мере информацию на этикетке лекарственного средства, где такое уведомление, описание или инструкция опционально содержат информацию о введении соответствующего агента или композиции в дозировке и режиме для получения биологического эффекта, сравнимого, подобного или близкого к ингибированию PFKFB3.

[00157] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой набор, содержащий ингибитор PFKFB3 или фармацевтическую композицию, содержащую такой ингибитор, и уведомление, описание или инструкцию относительно ингибирования PFKFB3 с помощью такого ингибитора или фармацевтической композиции для лечения против старения.

[00158] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой набор, содержащий ингибитор PFKFB3 или любой другой агент по настоящему изобретению, а также уведомление, описание или инструкцию по его применению человеком или другим животным в дозировке и режиме для поддержания концентрации такого агента в крови такого субъекта. В некоторых вариантах реализации такое уведомление, описание или инструкция содержат информацию, относящуюся к деактивации, ингибированию или PFKFB3 для лечения против старения.

[00159] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой набор, содержащий ингибитор PFKFB3 или любой другой агент по настоящему изобретению, а также уведомление, описание или инструкцию по его применению человеком или другим животным в дозировке и режиме для поддержания концентрации такого агента в крови такого субъекта. В некоторых вариантах реализации такое уведомление, описание или инструкция содержат информацию, относящуюся к деактивации, ингибированию или PFKFB3 для нейропротекции.

[00160] В некоторых вариантах реализации упомянутое уведомление, описание или инструкция прикреплены к такому устройству или отпечатаны, нарисованы или любым другим способом отображены на таком устройстве или каким-либо иным образом связаны с таким набором или композицией (например, в машиночитаемой форме). Одна из основных целей некоторых аспектов данного изобретения состоит в том, чтобы предоставить лекарства для лечения против старения и лечения нейродегенерации. Как правило, лекарство или набор, содержащий лекарство по настоящему изобретению, должны сопровождаться уведомлением, описанием или инструкцией (например, руководством по лечению и/или эксплуатации).

[00161] В некоторых вариантах реализации содержание и внешний вид такого уведомления, описания или инструкции регулируется соответствующими национальными или международными правилами, касающимися маркировки лекарств, включенными в настоящий документ посредством ссылки, или такое уведомление, описание или инструкция включают, по крайней мере, часть или, возможно, большую часть или, возможно, всю информацию, требуемую применимыми правилами маркировки лекарственных средств. Например, Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах (FFDCA) в США - это закон, в соответствии с которым FDA принимает меры в отношении регулируемых продуктов. В некоторых вариантах реализации «этикетка» определяется как: «отображение письменного, напечатанного или графического материала на непосредственном контейнере любого предмета ...» Термин «непосредственный контейнер» не включает вкладыши упаковки. В некоторых вариантах реализации «этикетка» представляет собой: «все этикетки и другой письменный, напечатанный или графический материал (1) на любом изделии, его контейнерах или обертках, или (2) сопровождающий такое изделие» в любое время, пока устройство представлено для продажи после отгрузки или доставки для отгрузки в межгосударственной торговле. Термин «сопровождающий» толкуется как нечто большее, чем просто физическая связь с продуктом. Он распространяется на плакаты, бирки, листовки, проспекты, буклеты, брошюры, инструкции, руководства, наполнители и т. д. «Сопровождение» также включает в себя маркировку, которая поставляется вместе с устройством после отгрузки или доставки для отправки в межгосударственной торговле. Согласно решению апелляционного суда: «Большая часть рекламы, если не вся реклама - это маркировка».

[00162] Уведомление, описание или инструкция, включая, помимо прочего, средства маркировки (например, инструкции по лечению и/или эксплуатации), могут быть предоставлены в любой форме, которая передает необходимую информацию. Средством инструктирования может быть звук, например

устная речь, записанная в аналоговой или цифровой форме (например, аудиозапись), или полученная и/или переданная в аналоговой или цифровой форме (например, по телефону, по конференц-связи или в виде аудиосигнала, передаваемого через сеть). Такая информация также может быть представлена в визуальной форме или в форме видео, или, например, на бумажном носителе (например, в виде руководства, на записанном носителе, буклете, листовке, в книге и т.п.) или на электронной копии (например, записанной в аналоговой или цифровой форме в виде записанного файла) на магнитном, электронном, оптическом или машиночитаемом носителе, таком как DVD, дисковой накопитель, CD-ROM и т.п.). Кроме того, средства инструктирования могут быть интерактивными или предполагать режим реального времени (например, телеконференция, интернет-чат или чат-бот).

[00163] Некоторые носители, наборы или агенты по настоящему изобретению могут включать напечатанные или изготовленные любым другим способом инструкции для информирования пользователя о шагах, необходимых для правильного использования, как вариант, для уменьшения, деактивации, ингибирования или разложения PFKFB3 для лечения против старения или для целей нейропротекции.

[00164] В некоторых вариантах реализации, носители, наборы или агенты по настоящему изобретению включают этикетку, сконфигурированную для связывания с соответствующими носителями, наборами или агентами по настоящему изобретению. Этикетка включает первую поверхность и вторую поверхность. В некоторых вариантах реализации первая поверхность может быть соединена с внешней поверхностью носителей, наборов или агентов по настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации, например, первая поверхность может включать клей. Вторая поверхность может включать текстовые обозначения, такие как, например, описание носителей, наборов или агентов по настоящему изобретению, знак, указывающий производителя или дистрибьютора, и/или инструкцию, относящуюся к использованию таких носителей, наборов, или агентов этого изобретения. Этикетка может дополнительно включать в себя систему электронных схем, сконфигурированную для вывода электронного сигнала. В некоторых вариантах реализации электронный сигнал может включать в себя инструкцию, связанную с использованием носителей, наборов или агентов по настоящему изобретению.

[00165] В некоторых вариантах реализации инструкция представляет собой инструкцию по применению в качестве лекарства.

[00166] В некоторых вариантах реализации уведомление, описание или инструкция, включая, но не ограничиваясь указанным, маркировку, могут быть показаны на линзах, компьютерных очках, переданы через нейрокомпьютерный интерфейс или любым другим способом или могут быть закодированы с помощью QR-кода или в любой другой машиночитаемой форме.

[00167] Уведомление, описание или инструкция, включая, помимо прочего, маркировку, могут быть реализованы в цифровых электронных схемах или в микропрограммном обеспечении компьютера, аппаратных средствах, программном обеспечении или в их комбинациях. Реализация может быть в виде компьютерного программного продукта, например компьютерной программы, материально воплощенной на носителе информации, например, в машиночитаемом запоминающем устройстве или в распространяемом сигнале, для выполнения или управления путем обработки данных устройством, например, на программируемом процессоре, компьютере или нескольких компьютерах. Компьютерная программа может быть записана на любом языке программирования, включая компилируемые или интерпретируемые языки, и компьютерная программа может быть развернута в любой форме, в том числе как автономная программа или как подпрограмма, элемент или другое устройство, подходящее для использования в вычислительной среде. Компьютерная программа может быть развернута для выполнения на одном компьютере или на нескольких компьютерах в одном или нескольких местах.

[00168] Уведомление, описание или инструкция, включая, но не ограничиваясь указанным, маркировку, могут выполняться одним или несколькими программируемыми процессорами, выполняющими компьютерную программу для выполнения функций изобретения, оперируя входными данными и генерируя выходные данные. Указанное также может быть выполнено, и устройство может быть реализовано как логическая схема специального назначения, например, FPGA (программируемая пользователем вентильная матрица) или ASIC (специализированная интегральная схема). Подпрограммы могут относиться к частям компьютерной программы и/или процессору/специальной схеме, которая реализует этот функционал

[00169] В некоторых вариантах реализации набор по настоящему изобретению дополнительно содержит информацию об одобрении соответствующим ведомством производства, использования или продажи для введения человеку.

[00170] Неограничивающими примерами наборов по настоящему изобретению могут быть бумажные наборы, которые представляют собой бумажные коробки, содержащие соответствующий фармацевтический препарат, описанный в настоящем документе, бумажную инструкцию и описание, включающее название вмешательства, показания и инструкции.

Соединение CHEMEBL3422676 (AZ67)	Антивозрастное, омолаживающее, антиастеническое, нейропротективное действие, улучшение когнитивных	Для внутривенной инъекции: одна ампула на инъекцию, один раз в день, 4 недели.
-------------------------------------	--	--

	способностей, улучшение силы кистевого хвата, устранение других нарушений, связанных со старением.	
Другой ингибитор PFKFB3, например 4-({4-карбокسي-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил) -6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	Антивозрастное, омолаживающее, антиастеническое, нейропротективное действие, улучшение когнитивных способностей, улучшение силы кистевого хвата, устранение других нарушений, связанных со старением.	Для внутривенной инъекции: одна ампула на инъекцию, два раза в день, 12 недель.
Соединение CNEMBL3422676 (AZ67)	Нейропротектор, ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт	Для внутривенной инъекции: одна ампула на инъекцию, один раз в день, 4 недели.
Другой ингибитор PFKFB3, например 4-({4-карбокسي-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил) -6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	Нейропротектор, ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт	Для внутривенной инъекции, одна ампула на инъекцию, два раза в день, 12 недель.
Соединение CNEMBL3422676 (AZ67)	Нейропротектор, черепно-мозговая травма, церебральная ишемия, в том числе ишемический инсульт	Для стереотаксической инъекции, или внутренней сонной артерии, или доставки в боковой желудочек или прямой инфузии в мозг. Один флакон на инъекцию / инфузию.
Соединение CNEMBL3422676 (AZ67)	Нейропротектор, инсульт, ишемия головного мозга, в том числе ишемический инсульт	Внутривенное введение через яремную вену сразу после реперфузии Один флакон на инъекцию.

МЕТОД ИСПЫТАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ

[00171] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой способ, включая, но не ограничиваясь указанным, тестирования эффективности терапии, удаляющей, снижающей, связывающей, ингибирующей или разрушающей PFKFB3, или модуляцию терапии (путем удаления, уменьшения, связывания, дезактивации, ингибирования или деградации) или путем активации или любым другим способом) по крайней мере одной из косвенных мишеней, где такая модуляция оказывает антивозрастное или нейропротективное действие, включая проверку у субъекта, получающего такую терапию, по крайней мере, одного из следующего: по крайней мере, один биомаркер старения пациента, по крайней мере, один из маркеров нейродегенерации или нейропротекции, по крайней мере, один возрастной дефицит или заболевание, по крайней мере, один из маркеров омоложения, астении, продолжительности сохранения здоровья или продолжительности жизни, или любой другой маркер или параметр, приемлемый для проверки при тестировании эффективности терапии против старения, опционально, где терапия представляет собой моноклональное или поликлональное антитело, опционально гуманизованное, которое распознает рецептор хотя бы одной соответствующей Косвенной мишени, белка, аптамера, пептида, полимера, вируса или малой молекулы, связывающих, ингибирующих или разлагающих PFKFB3 или по меньшей мере одну из Косвенных мишеней, или любую молекулу или композицию, описанные в настоящем документе, или аналог таковых.

[00172] В некоторых вариантах реализации изобретения проверка эффективности терапии может выполняться как измерение маркеров или симптомов связанных заболеваний или состояний, которое проводится через 1 месяц после введения терапии в терапевтически эффективном количестве, через 3 месяца, через 6 месяцев, через 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца или 36 месяцев после такой инфузии, или примерно на такую дату, либо на дату, разумно определенную врачом на основе измеряемого параметра и других факторов, известных специалисту в данной области.

СВЯЗАННЫЕ СИСТЕМЫ

[00173] В некоторых вариантах реализации это изобретение представляет собой материальный носитель, содержащий компьютерную программу, которая при выполнении заставляет носитель выполнять способ действия, представляющий собой: соотнесение информации о субъекте с информацией о лечении или терапии, связанной с деактивацией, удалением, уменьшением, связыванием, ингибированием или деградацией PFKFB3 или, в некоторых вариантах реализации, о лечении или терапии, связанной с модулированием или связыванием, ингибированием, деградацией или активацией по крайней мере одной из Косвенных мишеней, когда такая модуляция или связывание, ингибирование, деградация или активация имеют антивозрастной или нейропротективный эффект, опционально, при котором лечение представляет собой антивозрастное или нейропротективное лечение, при котором опционально такая деактивация, удаление, уменьшение, связывание, ингибирование или деградация достигается композицией или агентом, описанным в настоящем документе, опционально дополнительно включающим соотнесение информации о пациенте перед или после или до и после лечения с информацией о проверке по крайней мере одного параметра, выбранного из группы: биологический возраст пациента, по крайней мере, один биомаркер старения, по крайней мере, одно возрастное нарушение или заболевание, по крайней мере, один из маркеров омоложения, астении, продолжительности сохранения здоровья или продолжительности жизни, нейропротекции или уровня или маркера нейродегенерации.

[00174] Примером такого материального носителя может быть APPLE™ 2014 MACBOOK AIR™ 13" Intel™ i5 с установленным и запущенным Microsoft™ Excel™, в котором пациенту по имени Джон Джуниор Смит (родившемуся 2 января 1937 г.) присваивается информация об ингибировании PFKFB3 в том смысле, как это логически связано как информация в таблице Excel (в этом примере атрибуция реализована как размещение информации о лечении путем ингибирования PFKFB3 в той же строке в файле с именем и идентификатором пациента, которому назначено такое лечение) и позволяет легко находить пациентов, нуждающихся в антивозрастном или нейропротекторном лечении, которым назначено такое лечение, и осуществлять другую обработку такой информации.

ID пациента	Имя	Дата рождения	диагноз	Назначенное лечение
28282838	Джон Джуниор Смит	3 января 1937 г.	До лечения: умеренная старческая астения, умеренное снижение когнитивных способностей, сила кистевого хвата -21,3 кг и другие возрастные нарушения	Введение ингибитора PFKFB3.
28282839	Джон Блэк	3 августа 1940 г.	До лечения: нейродегенерация	Введение ингибитора PFKFB3

[00175] Одним из примеров таких ингибиторов PFKFB3 может быть фармацевтическая композиция, содержащая соединение CHEMBL3422676 (AZ67), другим примером может быть 4-({4-карбоксо-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота.

[00176] Процессоры, подходящие для выполнения компьютерной программы, связанной с данным изобретением, включают, например, микропроцессоры как общего, так и специального назначения, а также любой один или несколько процессоров любого типа цифрового компьютера. Как правило, процессор получает инструкции и данные из постоянного запоминающего устройства или оперативной памяти, либо и того и другого. Существенными элементами компьютера являются процессор для выполнения инструкций и одно или несколько запоминающих устройств для хранения инструкций и данных. Как правило, компьютер также включает в себя или может быть оперативно связан для приема данных с одним или несколькими запоминающими устройствами для хранения данных, передачи данных на них, или и того и другого, например, магнитных, магнитооптических дисков или оптических дисков. Передача данных и инструкции также могут происходить по сети связи. Носители информации, подходящие для выполнения инструкций и данных компьютерных программ, включают в себя все формы энергонезависимой памяти, включая, например, устройства полупроводниковой памяти, например, СППЗУ, ЭСППЗУ и устройства флэш-памяти; магнитные диски, например внутренние жесткие диски или съемные диски; магнитооптические диски; и диски CD-ROM и DVD-ROM. Процессор и память могут быть дополнены специальной логической схемой или могут быть включены в нее.

[00177] В некоторых вариантах реализации это изобретение представляет собой материальный носитель, содержащий компьютерную программу, которая при выполнении заставляет устройство выполнять способ действия, включающий: соотнесение информации о терапевтическом агенте или композиции с информацией о деактивации, удалении, сокращении, связывании, ингибировании или деградации PFKFB3, или, в некоторых вариантах реализации, информации о модуляции, связывании, ингибировании, деградации, или активации, по крайней мере, одной из Косвенных мишеней, если такая модуляция, связывание, ингибирование, деградация или активация имеет антивозрастной или нейропротективный

эффект, или цель такого действия состоит в том, чтобы вызвать эффект против старения или нейропротективный эффект, опционально, где информация об удалении, сокращении, связывании, ингибировании или деградации PFKFB3 соотнесена с информацией о лечении против старения или нейродегенерации, опционально, когда агент описан в данном документе.

[00178] В некоторых вариантах реализации это изобретение представляет собой материальный носитель, содержащий компьютерную программу, которая при выполнении заставляет носитель выполнять способ действия, включающий: соотнесение информации о терапии, агенте, композиции, носителе или процедуре, связанной с удалением, уменьшением, связыванием, ингибированием или деградацией PFKFB3, с информацией, относящейся к лечению против старения или к нейропротекции.

[00179] В качестве примера такой атрибуции может быть предложен файл Excel, исполняемый на компьютере, описанном выше, или веб-сайт или веб-страница, доступная в Интернете, размещенная на сервере, например www.ipage.com, любой из которых при запуске показывает в списке одну строку из следующего:

Название	Агент / Механизм действия / Способ действия	Показания
ASD1	Низкомолекулярный ингибитор PFKFB3, например 4-({4-карбоксо-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновая кислота	антивозрастное действие, уменьшение старческой астении, уменьшение умеренного снижения когнитивных функций, уменьшение потери силы кистевого хвата и уменьшение проявлений других возрастных нарушений
GER23	Низкомолекулярный ингибитор PFKFB3	Нейропротекция, лечение нейродегенеративных заболеваний
GER56	Соединение CHEMBL3422676 (AZ67)	антивозрастное действие, уменьшение старческой астении, уменьшение умеренного снижения когнитивных функций, уменьшение потери силы кистевого хвата и уменьшение проявлений других возрастных нарушений
FDS89	Соединение CHEMBL3422676 (AZ67)	Нейропротекция, лечение нейродегенеративных заболеваний
GERO288	4-({4-карбоксо-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновая кислота или любое другое соединение Формулы (O), (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIA), (VIIB).	рак

[00180] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой способ, содержащий соотнесение информации о пациенте с информацией о лечении, связанной с деактивацией, удалением, уменьшением, связыванием, ингибированием или деградацией PFKFB3, или связанной с информацией о модуляции, связывании или ингибировании или деградацией или активацией по крайней мере одной Косвенной мишени, при этом такая модуляция, связывание, ингибирование, деградация или активация имеет антивозрастной или нейропротективный эффект, при этом такая атрибуция информации выполняется в базе данных или на носителе, содержащем компьютерную программу, которая при выполнении вызывает такую атрибуцию, или в другой среде, опционально, где лечение описано как введение ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор, или введение модулятора Косвенной мишени или фармацевтической композиции, содержащей такой модулятор.

[00181] В некоторых вариантах реализации это изобретение представляет собой способ, включающий соотнесение информации о пациенте с информацией о дезактивации, удалении, уменьшении, связывании, ингибировании или деградации по меньшей мере одного из PFKFB3, или об агенте, модулирующем или связывающем, ингибирующем, деградирующем или активирующем по меньшей мере одну из Косвенных мишеней, при этом такая модуляция, связывание, ингибирование, деградация или активация имеют антивозрастной или нейропротективный эффект, при этом агент опционально выбран из группы: моноклональное или поликлональное антитело, белок, аптамер, пептид, полимер, генная терапия, вирус или малая молекула, наночастица, или любая идентификация, означающая такой агент

или композицию, или информация, относящаяся к лечению, связанному с удалением, уменьшением, связыванием, ингибированием или деградацией PFKFB3, где такая атрибуция выполняется в базе данных или на носителе, содержащем компьютерную программу, которая при выполнении заставляет носитель выполнять такую атрибуцию информации, или в другой среде, опционально, когда ингибирование или связывание PFKFB3 достигается по крайней мере одним из агентов, выбранных из ингибиторов PFKFB3, описанных в данной заявке, или его аналогом.

[00182] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой способ, включающий атрибуцию информации о терапии, агенте, среде или процедуре, связанной с деактивацией, удалением, уменьшением, связыванием, ингибированием или деградацией PFKFB3, с информацией, относящейся к лечению против старения или лечению нейродегенерации, при котором такая атрибуция информации выполняется в базе данных или на носителе, содержащем компьютерную программу, которая при выполнении заставляет среду выполнять такую атрибуцию, или на другом носителе, опционально, с информацией и маркировкой, относящейся к лекарству.

[00183] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой способ реализации настоящего изобретения, включающий указание информации о том, что возраст пациента превышает 30 лет, превышает 40 лет или превышает 50 лет, и/или пациент нуждается в лечении против старения и/или пациент нуждается в нейропротекторном лечении, опционально, где агент выбран из группы: моноклональное или поликлональное антитело, опционально гуманизированное, белок, аптамер, пептид, полимер, наночастица, вирус или малая молекула, или другой агент, описанный как ингибитор PFKFB3 в этой заявке, или его аналог, или информация о фармацевтической композиции, включающей такой агент или его аналог, или любой идентификатор/идентификация, обозначающие такой агент или композицию, или когда лечение представляет собой антивозрастное лечение или лечение нейродегенеративного заболевания или нейропротекцию.

[00184] В некоторых вариантах реализации это изобретение представляет собой способ или материальный носитель, содержащий компьютерную программу, которая при выполнении заставляет носитель выполнять способ действия, включающий этап атрибуции агенту этого изобретения информации, содержащейся в уведомлении, описании или инструкции, описанных в настоящем документе, для наборов, включая уведомление, описание или инструкцию.

[00185] В некоторых вариантах реализации способ реализации этого изобретения, содержащий атрибуцию информации, описанной в этом документе, является способом, реализуемым на компьютере. В некоторых вариантах реализации это изобретение представляет собой способ реализации данного изобретения, подразумевающий выполнение атрибуции информации на носителе этого изобретения и описанный в соответствующей части этого документа, относящейся к такому носителю.

[00186] В некоторых вариантах реализации это изобретение представляет собой материальный носитель, компьютерную систему или процессор, содержащие исполняемую инструкцию или компьютерную программу, которая при выполнении заставляет носитель выполнять способ действия, включающий атрибуцию информации, описанную в этом раскрытии.

[00187] В некоторых вариантах реализации это изобретение представляет собой устройство для выполнения способа действия, описанного в этом документе, устройство, содержащее процессор, устройство, содержащее материальный носитель, описанный в этом раскрытии.

миРНК

[00188] В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 представляет собой малую РНК, ингибирующую PFKFB3.

[00189] Соответственно, в таких вариантах реализации набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда, описанная в этой заявке, содержат вместо низкомолекулярного ингибитора PFKFB3, малую РНК, ингибирующую PFKFB3, или ингибитор PFKFB3 представляет собой малую РНК, ингибирующую PFKFB3.

[00190] РНК-интерференция (РНКи) - это естественный процесс, используемый клетками для регулирования экспрессии генов. Процесс подавления экспрессии генов начинается с проникновения в клетку молекулы двухцепочечной РНК (дцРНК), которая запускает путь РНКи. Затем двухцепочечная молекула разрезается на небольшие двухцепочечные фрагменты ферментом под названием дайсер. Эти небольшие фрагменты, которые включают малые интерферирующие РНК (миРНК) и микроРНК, имеют длину примерно 21–23 нуклеотида. Фрагменты интегрируются в мультисубъединичный белок, называемый РНК-индуцируемым комплексом выключения гена (RISC), который содержит белки Argonaute, являющиеся важными компонентами пути РНКи. Одна цепь молекулы, именуемая «направляющей» цепью, связывается с RISC, в то время как другая цепь, известная как «сопровождающая» цепь, разрушается. Направляющая или антисмысловая цепь фрагмента, который остается связанным с RISC, запускает специфичный для последовательности сайленсинг целевой молекулы мРНК. Экспрессия генов может подавляться молекулами миРНК, которые вызывают эндонуклеатическое расщепление целевых молекул мРНК, или молекулами микроРНК, которые подавляют трансляцию молекулы мРНК. При расщеплении или подавлении трансляции молекул мРНК гены, которые их образуют, по существу неактивны. Считается, что РНКи эволюционировала в механизм клеточной защиты от чужеродных агентов, таких как РНК-содержащие вирусы, или для борьбы с пролиферацией транспозонов внутри клеточной ДНК. Как РНК-содержащие вирусы, так и транспозоны могут существовать

как двухцепочечные РНК и приводить к активации РНКи. В настоящее время миРНК широко используются для подавления экспрессии определенных генов, а также для оценки функции генов. Компании, использующие этот подход, включают, помимо прочих, Alnylam, Sanofi, Arrowhead, Discerna и Persomics.

[00191] Сейчас миРНК можно легко получить способами, известными в данной области, и модифицировать для использования *in vivo*. Другим вариантом может быть покупка миРНК или миРНК, модифицированных для использования *in vivo*, для соответствующих мишеней. Например, миРНК Ambion® In Vivo разработаны с использованием алгоритма Silencer® Select и включают химические модификации, которые помогают обеспечить превосходную стабильность сыворотки для доставки *in vivo*.

[00192] Предварительно разработанные миРНК Invitrogen™ Silencer™ доступны в базе данных RefSeq для всех генов-мишеней человека, мыши и крысы. Эти миРНК разработаны для максимальной эффективности и специфичности с использованием высокоэффективного и всесторонне протестированного алгоритма. Каждая миРНК синтезирована в соответствии с высочайшими стандартами качества и снабжена полной информацией о последовательности. Более того, при покупке трех Предварительно разработанных Сайленсеров миРНК для одной и той же мишени, есть гарантия, что по крайней мере с двумя миРНК будет достигнут уровень снижения целевой мРНК более чем на 70%.

[00193] Дальнейшая модификация и оптимизация миРНК для медицинского применения для человека осуществляется способами, известными в данной области.

[00194] Антисмысловая терапия представляет собой форму лечения. Когда известно, что причиной определенного заболевания является генетическая последовательность определенного гена, можно синтезировать цепь нуклеиновой кислоты (ДНК, РНК или химический аналог), которая будет связываться с матричной РНК (мРНК), продуцируемой этим геном, и инактивировать его, фактически «отключая» этот ген. Это связано с тем, что для трансляции мРНК должна быть одноцепочечной. Как вариант, цепь может стать мишенью для связывания участка сплайсинга на пре-мРНК и изменения содержания экзона мРНК. Доставка. Поскольку нуклеазы, расщепляющие фосфодиэфирные связи в ДНК, экспрессируются почти в каждой клетке, немодифицированные молекулы ДНК обычно разлагаются до того, как достигнут своих мишеней. Следовательно, молекулы-кандидаты в антисмысловые лекарственные средства обычно модифицируются в процессе разработки на этапе изыскания лекарственных средств. Кроме того, большинство антисмысловых мишеней расположены внутри клеток, и проникновение нуклеиновых кислот через клеточные мембраны также затруднено. Следовательно, большинство клинических кандидатов имеют модифицированные «скелеты» ДНК, или изменяются нуклеотидное основание или сахарные компоненты нуклеотидов. Кроме того, другие молекулы могут быть конъюгированы с антисмысловыми молекулами для улучшения их способности таргетированного воздействия на определенные клетки или преодоления барьеров, таких как клеточные мембраны или гематоэнцефалический барьер.

[00195] PFKFB3-ингибирующая РНКи (миРНК, кшРНК, микроРНК), а также векторы невирусной ДНК могут быть доставлены *in vivo* с использованием синтетического носителя для миРНК или кшРНК / векторов переноса упакованной ДНК или голой ДНК или химически модифицированной миРНК (т.е. миРНК Ambion In Vivo). Синтетические носители включают катионные липосомы (носитель в виде стабильных липидных частиц нуклеиновой кислоты (SNALP) от Tekmira, миРНК-липopleкс AtuPLEX™), анионные липосомы, полимерные носители (наночастицы циклодекстрина от Calando, биоразлагаемая полимерная матрица LODER). Например, для системной доставки миРНК Ambion In Vivo (следует использовать дозу от 7 мг/кг) можно использовать инъекцию раствора миРНК 0,7 мг/мл в фосфатно-солевом буфере, физиологическом растворе (0,9% NaCl или варианты, содержащие сахара, такие как маннит или глюкоза (5-15%) или в растворе Рингера (147 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 1,13 мМ CaCl₂). Для доставки в печень можно использовать реагент Инвивофектамин 2.0 (Инвитроген) (рабочий раствор ~ 3 мг/мл). Для приготовления комплекса инвивофектамин-миРНК ресуспендированный дуплекс миРНК следует разбавить буфером для связывания 1:1. Затем этот раствор следует добавить к равному объему теплого реагента Инвивофектамин 2.0, перемешать с помощью вихревого смесителя в течение 2-3 секунд и инкубировать на 30 минут при 50°C. После этого следует добавить ~14 объемов фосфатно-солевого буфера, pH 7,4. Затем раствор диафильтровать, используя центробежное устройство Amicon® Ultra-15 с мембраной Ultracel-50. Затем собрать ретентат, содержащий комплекс Инвивофектамин 2.0-миРНК, доводят до 00 мкл. с фосфатно-солевым буфером и использовать для немедленной инъекции *in vivo*, или, как вариант, допускается хранение при 4°C в течение недели до инъекции. Специфическое подавление экспрессии генов-мишеней может быть подтверждено независимыми экспериментами, известными в данной области.

[00196] Примеры коммерчески доступной миРНК для PFKFB3:
Ambion In Vivo siRNAs от ThermoFisher Scientific (<https://www.thermofisher.com/ru/ru/home/life-science/mai/introduction-to-in-vivo-mai/ambion-in-vivo-sirna.html>): s10359, s10357, s10358, n364686, n364691, n364684, n364683, n364689, n364690, n364685, n364687, n364682, n364688
MISSION® siRNA от Sigma Aldrich (<https://www.sigmaldrich.com/life-science/functional-genomics-and-mai/>)
SIHK1581 MISSION® siRNA PFKFB3 киназы человека (миРНК2), наноразмерная шкала 0,25 нмоль
SIHK1580 MISSION® siRNA PFKFB3 киназы человека (миРНК1), наноразмерная шкала 0,25 нмоль
SIHK1582 MISSION® siRNA PFKFB3 киназы человека (миРНК3), наноразмерная шкала 0,25 нмоль

[00197] Примеры последовательностей миРНК для PFKFB3:

[00198] ID № ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ 1 GUCUUCGGUGUCUCCAUAUAAU, ID № ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ 2 GAAGCAGUACAGCUCCUACAA, ID № ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ 3 GCAGUACAGCUCCUACAACUU, ID № ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ 4 GCCUUAGCUGCCUUGAGAGAU, ID № ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ 5 GAAGAGGAUCAGUUGCUAUGA, ID № ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ 6 GACACCUACCCUGAGGAGUAU, ID № ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ 7 GGGAGCAGGACAAGUACUAUU ID № ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ 8 GGAGCAGGACAAGUACUAUUA, ID № ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ 9 GCAGGAGAAUGUGCUGGUCAU, ID № ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ 10 GCCUACUUCUGGAUAAGAGU, ID № ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ 11 GGAUAAGAGUGCAGAGGAGAU, ID № ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ 12 GAGGUCAGAGGAUGCAAAGAA, ID № ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ 13 GGAUGCAAAGAAGGGACCUAA

[00199] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой набор, способ, композицию, фармацевтическую композицию, применение, ингибитор PFKFB3, среду любого из пунктов этой заявки, где ингибитор PFKFB3 представляет собой малую интерферирующую РНК (миРНК), таргетированную на путь передачи сигнала PFKFB3 фосфоинозиотида.

[00200] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой набор, способ, состав, фармацевтическую композицию, применение, ингибитор PFKFB3, среду любого из пунктов этой заявки, где ингибитор PFKFB3 представляет собой малую интерферирующую РНК (миРНК), таргетированную на путь передачи сигнала PFKFB3.

[00201] В некоторых вариантах реализации это изобретение относится к следующим элементам миРНК:

1. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой набор, способ, состав, фармацевтическую композицию, применение, ингибитор PFKFB3, среду любого из пунктов данной заявки, где ингибитор PFKFB3 представляет собой химически модифицированную двуцепочечную молекулу миРНК, которая подавляет экспрессию гена PFKFB3 посредством РНК-интерференции (РНКи), при этом:

а) каждая цепь указанной молекулы миРНК независимо имеет длину от приблизительно 18 до приблизительно 28 нуклеотидов; а также

б) одна цепь указанной молекулы миРНК содержит нуклеотидную последовательность, имеющую достаточную комплементарность с РНК указанного гена PFKFB3 для молекулы миРНК, чтобы вызвать расщепление указанной РНК посредством РНК-интерференции.

2. Изобретение по пункту 1, в котором каждая цепь молекулы миРНК содержит от приблизительно 18 до приблизительно 28 нуклеотидов, и где каждая цепь содержит, по меньшей мере, от приблизительно 14 до 24 нуклеотидов, которые комплементарны нуклеотидам другой цепи.

3. Изобретение по пункту 1, в котором указанная молекула миРНК собрана из двух отдельных олигонуклеотидных фрагментов, где первый фрагмент включает смысловую цепь, а второй фрагмент включает антисмысловую цепь указанной молекулы миРНК.

4. Изобретение по пункту 3, в котором указанная смысловая цепь соединена с антисмысловой цепью через линкерную молекулу.

5. Изобретение по пункту 4, где указанная линкерная молекула представляет собой полинуклеотидный линкер.

6. Изобретение по пункту 4, где указанная линкерная молекула представляет собой ненуклеотидный линкер.

7. Изобретение по пункту 3, в котором указанный второй фрагмент содержит концевую кэп-группу на 5'-конце, 3'-конце или как на 5'-, так и на 3'-конце указанной второй цепи.

8. Изобретение по пункту 7, в котором указанная концевая кэп-группа представляет собой инвертированную дезокси-абазическую группу.

9. Изобретение по пункту 3, в котором указанный первый фрагмент содержит фосфоротионатную межнуклеотидную связь на 3'-конце указанной первой цепи.

10. Изобретение по пункту 1, в котором указанная молекула миРНК содержит по меньшей мере одну модификацию 2'-сахара.

11. Изобретение по пункту 10, в котором указанная модификация 2'-сахара представляет собой модификацию 2'-дезоксид-2'-фтор.

12. Изобретение по пункту 10, в котором указанная модификация 2'-сахара представляет собой модификацию 2'-О-метила.

13. Изобретение по пункту 10, в котором указанная модификация 2'-сахара представляет собой модификацию 2'-дезоксид.

14. Изобретение по пункту 1, в котором указанная молекула миРНК содержит по меньшей мере одну модификацию основания нуклеиновой кислоты.

15. Изобретение по пункту 1, в котором указанная молекула миРНК содержит по меньшей мере одну модификацию фосфатного остова.

16. Композиция, содержащая молекулу миРНК любого из пунктов данной заявки в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе.

[00202] В некоторых вариантах реализации это изобретение относится к следующим элементам миРНК:

1. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой набор, способ, состав, фармацевтическую композицию, применение, ингибитор PFKFB3, среду любого из пунктов этой заявки, где ингибитор PFKFB3 представляет собой изолированную молекулу миРНК (малой интерферирующей РНК), содержащую смысловую область и антисмысловую область, которая подавляет экспрессию гена

PFKFB3 посредством РНК-интерференции (РНКи), где смысловая область содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ с ID №: 1-, и где антисмысловая область содержит последовательность, которая является комплементарной с нуклеотидной последовательностью из группы, состоящей из ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ с ID №: 1-13.

2. Изобретение по пункту 1, в котором смысловая и антисмысловая цепи РНК, образующие дуплексную область, ковалентно связаны линкерной молекулой.

3. Изобретение по пункту 1, где миРНК дополнительно содержит ненуклеотидный материал.

4. Изобретение по пункту 1, где линкерная молекула представляет собой полинуклеотидный линкер.

5. Изобретение по пункту 1, где линкерная молекула представляет собой ненуклеотидный линкер.

6. Конструкция рекомбинантной нуклеиновой кислоты, включающая нуклеиновую кислоту, которая способна вызывать транскрипцию малой интерферирующей РНК (миРНК), и эта нуклеиновая кислота включает: (а) по меньшей мере один промотор; (б) полинуклеотидный сегмент ДНК, который функционально связан с промотором, (с) линкерную последовательность, содержащую по меньшей мере 4 нуклеотида, функционально связанных с полинуклеотидным сегментом ДНК из подпункта «б»; и (д) функционально связанный с линкерной последовательностью второй полинуклеотид, где полинуклеотидный сегмент из пункта «б» включает полинуклеотид, который выбран из группы, состоящей из ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ с ID №: 1-13, где второй полинуклеотид из пункта «д» включает полинуклеотид, комплементарный по меньшей мере одному полинуклеотиду из группы, состоящей из ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ с ID №: 1-13

[00203] РНКи может быть запущена *in vivo* в виде доставляемой вирусом кшРНК, например кшРНК MISSION® In Vivo от Sigma Aldrich (<https://www.sigmaaldrich.com/life-science/functional-genomics-and-rnai/shrna/>): частицы лентивирусной трансдукции кшРНК для человека SHCLNV-NM_004566 MISSION® и частицы лентивирусной трансдукции кшРНК для мыши SHCLNV-NM_172976 MISSION®.

[00204] МиРНК и кшРНК также коммерчески доступны от Santa Cruz biotechnology (sc-44011 и sc-44011-SH соответственно).

[00205] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой набор, способ, состав, фармацевтическую композицию, применение, ингибитор PFKFB3, среду любого из пунктов этой заявки, где ингибитор PFKFB3 представляет собой микроРНК.

[00206] МикроРНК представляют собой малые некодирующие молекулы РНК (содержащие около 22 нуклеотидов), встречающиеся в природе в растениях, животных и некоторых вирусах, которые участвуют в подавлении РНК и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов.

[00207] Миметики микроРНК представляют собой олигонуклеотиды двухцепочечной РНК, разработанные для имитации функции эндогенных зрелых микроРНК. Миметики микроРНК химически улучшены с помощью паттерна модификации ON-TARGET, чтобы предпочтительно программировать РНК-индуцируемый комплекс выключения гена с активной цепью микроРНК. Предварительно разработанные миметик микроРНК доступны для всех микроРНК человека, мыши и крысы, например, миметик микроРНК miRIDIAN от Dharmacon (<http://dharmacon.horizondiscovery.com/rnai/microrna/miridian-microrna-mimic/>) и миметики микроРНК miScript от Qiagen. (<https://www.qiagen.com/us/shop/pcr/real-time-pcr-enzymes-and-kits/miscript-mirna-mimics/>)

[00208] Неисчерпывающий список микроРНК, которые могут быть таргетированы на PFKFB3: hsa-miR-224-5p, hsa-miR-7110-3p, hsa-miR-3160-5p, hsa-miR-608, hsa-miR-940, hsa-miR-6893-5p, hsa-miR-6808-5p, hsa-miR-6791-3p, hsa-miR-513a-3p, hsa-miR-6829-3p, hsa-miR-3606-3p, hsa-miR-513c-3p, hsa-miR-1468-3p, hsa-miR-4731-5p, hsa-miR-4465, hsa-miR-26a-5p, hsa-miR-4660, hsa-miR-26b-5p, hsa-miR-1297, hsa-miR-6814-5p, hsa-miR-5692a, hsa-miR-4297

CRISPR-CAS9

[00209] В некоторых вариантах реализации данное изобретение представляет собой набор, способ, состав, фармацевтическую композицию, применение, ингибитор PFKFB3, среду любого из пунктов этой заявки, где ингибитор PFKFB3 представляет собой генную терапию, например, но не ограничиваясь указанным, терапию, включающую CRISPR-CAS9.

[00210] PFKFB3 может быть ингибирован путем редактирования гена PFKFB3 для целей этой заявки, таких как нейропротекция или лечение против старения. Инструменты редактирования генома включают сконструированные нуклеазы, то есть мегануклеазы, цинк-пальцевые нуклеазы (ZFN), нуклеазы на основе эфффекторов, подобных активаторам транскрипции (TALEN), и систему с короткими палиндромными повторами, регулярно расположенными группами (CRISPR/Cas9). Эти нуклеазы создают сайт-специфичные двухцепочечные разрывы (DSB) в желаемых местах генома. Индуцированные двухцепочечные разрывы репарируются посредством негомологичного соединения концов (NHEJ) или гомологичной рекомбинации (HR), что приводит к целевым мутациям («редактированию»).

[00211] Мегануклеазы представляют собой природные эндонуклеазы, характеризующиеся большим сайтом узнавания (двухцепочечные последовательности ДНК, включающие от 12 до 40 пар оснований); в результате этот сайт обычно встречается в любом конкретном геноме только один раз. Спроектированные мегануклеазы могут быть получены путем изменения специфичности существующих мегануклеаз путем внесения небольшого количества изменений в аминокислотную последовательность и последующего отбора функциональных белков в зависимости от вариантов естественного сайта узнавания. Методы конструирования мегануклеазы варьируются от высокопроизводительного

экспериментального скрининга до физических моделей *in silico* и моделей машинного обучения [Zaslavskiy M, Bertonati C, Duchateau P, Duclert A, Silva GH. Efficient design of meganucleases using a machine learning approach. BMC Bioinformatics. 2014;15:191].

[00212] Нуклеазы на основе эффекторов, подобных активаторам транскрипции (TALEN), представляют собой рестрикционные ферменты, которые могут быть сконструированы для вырезания определенных последовательностей ДНК. Их получают путем слияния ДНК-связывающего домена эффекторов, подобных активаторам транскрипции, с доменом расщепления ДНК (нуклеаза, разрезающая цепи ДНК). Эффекторы, подобные активаторам транскрипции (TALE), могут быть сконструированы для связывания практически с любой желаемой последовательностью ДНК, поэтому в сочетании с нуклеазой ДНК можно разрезать в определенных местах [Boch J (February 2011). "TALEs of genome targeting". Nature Biotechnology. 29 (2): 135–6].

[00213] Цинк-пальцевые нуклеазы (ZFN) представляют собой гибридные белки, состоящие из домена неспецифического расщепления из рестрикционного фермента FokI типа IIS и ДНК-связывающего домена, состоящего из цинковых пальцев (ZF). Количество пальцев в каждой ZFN может варьироваться. Минимальное количество для достижения адекватной аффинности - три пальца, и в некоторых контекстах были созданы и протестированы комбинации до шести пальцев. Строго для целей геномного расщепления были успешно использованы ZFN с тремя и четырьмя пальцами [Carroll D, Morton JJ, Beumer KJ, Segal DJ. Design, construction and in vitro testing of zinc finger nucleases. Nat Protoc. 2006;1(3):1329-41]

[00214] Система CRISPR/Cas9 широко используется для различных подходов к редактированию генома в культивируемых клетках и живых организмах и широко исследовалась для доклинического применения. CRISPR/CRISPR-ассоциированные (Cas) системы используют нуклеазу *Streptococcus pyogenes* Cas9, которая таргетирована на геномный сайт путем образования комплекса с синтетической направляющей РНК (sgRNA), связывается с ее комплементарной последовательностью протоспейсера-мишени, предшествующей дополнительному мотиву протоспейсера (PAM), распознаваемому Cas9. CRISPR/Cas9 генерирует двухцепочечный разрыв, который обычно восстанавливается негомологичным соединением концов (NHEJ), что способствует ошибкам и мутациям со сдвигом рамки считывания, приводящим к нокауту аллелей генов.

[00215] Аденоассоциированные вирусные векторы (AAV) обычно используются для доставки генов *in vivo* из-за их низкой иммуногенности и диапазона серотипов, допускающих преимущественное инфицирование определенных тканей. Поскольку упаковка *Streptococcus pyogenes* (SpCas9) и химерной sgRNA вместе (~ 4,2 т.п.н.) в вектор AAV является сложной задачей из-за низкой емкости упаковки AAV (~ 4,5 т.п.н.), используется двухвекторная система упаковки этих элементов.

[00216] Системы AAV CRISPR/CAS9 коммерчески доступны, например, от Takara ([https://www.takarabio.com/products/gene-function/viral-transduction/adenovirus-associated-virus-\(av\)/vector-systems/crispr/cas9-system](https://www.takarabio.com/products/gene-function/viral-transduction/adenovirus-associated-virus-(av)/vector-systems/crispr/cas9-system)).

[00217] sgRNA, таргетированная на PFKFB3 (chr10): экзон 7 AATGCGACAGGTGATTCCCGTGG, экзон 10 TTACCGCTACCCACCGGGAGG,

[00218] Экзон 4 AGCTACCTGGCGAAAGAAGGGGG, экзон 9TCGACGCGGTGAGTCCTGGGAGG,

[00219] Экзон 1 AGGTAGGAGTCCCGGTGACGCGG, экзон 11 CAGGTACCTCGGGCAGGTCTGTGG, экзон 1 TTTCTGAAGGGCATCGCGCGG, экзон 10 ACCCTGAGGAGTATGCGCTGCGG, экзон 11 GGCAAGCAGGCAGCGCAGGACGG, экзон 9 GGCGCTCAATGAGATCGACGCGG.

[00220] Набор для нокаута PFKFB3 CRISPR доступен в Origene (<https://www.origene.com/>) для мыши (каталожный номер: KN513141) и человека (каталожный номер: KN206043), GeneCopoeia (http://www.genecopoeia.com/product/search3/?s=PFKFB3&search_type=1&tags%5B%5D=7824&tags%5B%5D=7833&utm_source=genecards&utm_medium=referral&utm_campaign=product), и Santa Cruz Biotechnology (https://www.scbt.com/scbt/browse/PFK-2-CRISPR-Plasmids/_/N-irgxre).

[00221] В некоторых вариантах реализации это изобретение представляет собой набор, способ, состав, фармацевтическую композицию, применение, ингибитор PFKFB3, среду любого из элементов, описанных ниже или где-либо в этой заявке, где ингибитор PFKFB3 включает молекулу РНКи или генную терапию, выбранную из описанных выше, или ее аналог.

[00222] В некоторых вариантах реализации это изобретение представляет собой набор, способ, состав, фармацевтическую композицию, применение, ингибитор PFKFB3, среду любого из элементов, описанных ниже или где-либо в этой заявке, где ингибитор PFKFB3 включает молекулу РНКи или генную терапию, выбранную из описанных выше, или ее аналог для использования в омоложении или для любого другого использования против старения, выбранного из настоящей заявки.

[00223] Хотя в данном документе показаны и описаны предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения, для специалистов в данной области будет очевидно, что такие варианты реализации представлены исключительно в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены будут очевидны для специалистов в данной области без отступления от существа и объема данного изобретения. Следует понимать, что при практической реализации изобретения могут быть использованы различные альтернативы вариантам реализации изобретения, описанным в данном документе. Предусматривается, что объем изобретения определяется нижеприведенной формулой изобретения, и что ею охвачены способы и структуры в рамках этой формулы изобретения и их эквиваленты.

[00224] Соединения, такие как AZ67 и его аналоги, включая, помимо прочего, описанные далее в публикации, известны в данной области, и их методы синтеза описаны в J Med Chem. 2015 Apr 23;58(8):3611-25. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00352. Epub 13 apr. 2015 г.

Основанный на структуре дизайн мощных и селективных ингибиторов метаболической киназы PFKFB3. Для некоторых известных соединений, включенных в раскрытые изобретения, ссылки на способы их получения представлены в Таблице 5.

Таблицы. Таблица 1

«Ухудшения».

Не имеющий ограничительного характера список параметров, изменение которых, связанное с возрастом, рассматривается как возрастное ухудшение, и которые могут быть изменены в виде приведения в более молодое состояние или стабилизированы, или дальнейшее изменение которых в виде приведения в более старое состояние, отсрочивается путем антивозрастного вмешательства в соответствии с настоящим изобретением.

<i>Показатель</i>	<i>Единицы</i>	
Рост в положении стоя	см	
Объем форсированного выдоха м/сек (ОФВ)	литры	
Безжировая масса ноги (правой)	кг	
Ожидаемая масса ноги (правой)	кг	
Скорость основного обмена	кДж	
Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)	литры	
Безжировая масса ноги (левой)	кг	
Ожидаемая масса ноги (левой)	кг	
Систолическое артериальное давление, автом.считывание	мм рт. ст.	
Минеральная плотность пяточной кости (МПК) (левой)	г/см ²	
Количественный ультразвуковой индекс (КУИ) пяточной кости, прямой ввод (левая)		
Безжировая масса всего тела	кг	
Масса воды всего тела		кг
Т-показатель минеральной плотности пяточной кости (МПК) автоматическое считывание (левая)		ст. отклонение
Скорость прохождения звука через пяточную кость (левую)	м/с	
Рост в положении сидя	см	
Минеральная плотность пяточной кости (МПК) (правой)	г/кв.см.	
Количественный ультразвуковой индекс (КУИ) пяточной кости, прямой ввод (правой)		
Скорость прохождения звука через пяточную кость (правую)	м/с	
Т-показатель минеральной плотности пяточной кости (МПК) автоматическое считывание (правая)		ст. отклонение
Пиковая скорость выдоха (ПСВ)	л/мин	
Процент жира в ноге (левой)	проценты	
Безжировая масса туловища	кг	
Процент жира в ноге (правой)	проценты	
Ожидаемая масса туловища	кг	
Сила кистевого хвата (левая рука)		кг
Затухание ультразвука при широкополосной спектроскопии в области пятки (левой)		дБ / МГц
Затухание ультразвука при широкополосной спектроскопии в области пятки (правой)		дБ / МГц
Сила кистевого хвата (правая рука)	кг	
Продолжительность до первого нажатия кнопки в каждом подходе		миллисекунды
Среднее время, необходимое для правильной идентификации совпадений		миллисекунды
Процент жира в организме	проценты	
Процент жира в туловище	проценты	
Индекс массы тела (ИМТ)	кг/м ²	
Масса ноги (левой)	кг	
Безжировая масса руки (левой)	кг	
Ожидаемая масса рук (левой)	кг	
Безжировая масса руки (правой)	кг	
Гематокрит	процент	
Ожидаемая масса руки (правой)	кг	
Обхват талии	см	
Масса жира ноги (правой)	кг	
Концентрация гемоглобина	грамм / децилитр	
Процент жира в руке (левой)	процент	
Ширина лодыжки (левой)	мм	
Общая масса жира тела	кг	
Индекс массы тела (ИМТ)	кг/м ²	

Время от пика до пика пульсовой волны	миллисекунды	
Процент жира в руке (правой)	процент	
Вес	кг	
Средний объем эритроцитов	фемтолитр	
Масса жира туловища	кг	
Индекс артериальной ригидности пульсовой волны		
Ширина лодыжки (правой)	мм	
Тромбокрит	процент	
	10 ¹²	
Количество эритроцитов	клеток/литр	
Средний объем сферических клеток	фемтолитр	
Средний объем тромбоцитов	фемтолитр	
Вес	кг	
Масса жира руки (левой)	кг	
Процентное содержание лимфоцитов	процент	
Процентное содержание нейтрофилов	процент	
Масса жира руки (правой)	кг	
Сопrotивление тканей ноги (левой)	Ом	
Средний объем ретикулоцитов	фемтолитр	
	10 ⁹	
Количество тромбоцитов	клеток на литр	
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах	пикограммы	
Сопrotивление тканей ноги (правой)	Ом	
Ширина распределения красных кровяных телец (эритроцитов)		проценты
Частота пульса, автоматическое считывание	уд/мин	
Сопrotивление тканей всего тела	Ом	
Диастолическое артериальное давление, автоматическое считывание		мм рт.ст.
Количество лимфоцитов	клеток на литр	
Количество выполненных измерений		
	10 ⁹	
Количество нейтрофилов	клеток на литр	
Процент моноцитов	проценты	
Обхват бедра	см	
	10 ⁹	
Количество моноцитов	клеток на литр	
Ширина распределения тромбоцитов	процент	
Средняя концентрация корпускулярного гемоглобина		грамм на литр
Фракция незрелых ретикулоцитов	коэффициент	
Сопrotивление тканей руки (правой)	Ом	
Процент ретикулоцитов	проценты	
Количество нажатий кнопки	10 ⁹	
Количество белых кровяных телец (лейкоцитов)	клеток на литр	
Частота пульса	уд/мин	
Количество незрелых ретикулоцитов с высоким светорассеиванием		клеток на литр
Процентное содержание базофилов	проценты	
Сопrotивление тканей руки (левой)	Ом	
Коэффициент отражения пульсовой волны		
	10 ⁹	
Количество эозинофилов	клеток на литр	
Количество ядерных эритроцитов	клеток на литр	
Процентное содержание эозинофилов	проценты	
Количество ретикулоцитов	клеток на литр	
Процентное содержание незрелых ретикулоцитов с высоким светорассеиванием		проценты
Процентное содержание ядерных эритроцитов	проценты	

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[00225] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании изобретения, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были специально и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[00226] Следующие термины, используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, имеют значение, указанное ниже.

[00227] «Амино» относится к радикалу $-NH_2$, необязательно замещенному одной или несколькими группами.

[00228] выбранными, например, из: алкила, фторалкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, гетероарила и гетероарилалкила.

[00229] «Циано» или «нитрил» относится к радикалу $-CN$.

[00230] «Гидрокси» или «гидроксил» относится к радикалу $-OH$.

[00231] «Нитро» относится к радикалу $-NO_2$.

[00232] «Оксо» относится к заместителю $=O$.

[00233] «Тиоксо» относится к заместителю $=S$.

[00234] «Оксимо» или «гидроксимино» относятся к заместителю $=N-OH$.

[00235] «Алкил» относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, который является полностью насыщенным. Алкил может иметь от одного до тридцати атомов углерода. Алкил может быть присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Алкил, содержащий до 30 атомов углерода, называется C_1-C_{30} алкилом, по аналогии, например, алкил, содержащий до 12 атомов углерода, является C_1-C_{12} алкилом. Алкил, содержащий до 6 атомов углерода, представляет собой C_1-C_6 алкил. Аналогично представлены алкилы (и другие определенные здесь фрагменты), содержащие другое количество атомов углерода. Алкильные группы включают, не ограничиваясь указанным, C_1-C_{30} алкил, C_1-C_{20} алкил, C_1-C_{15} алкил, C_1-C_{10} алкил, C_1-C_8 алкил, C_1-C_6 алкил, C_1-C_4 алкил, C_1-C_3 алкил, C_1-C_2 алкил, C_2-C_8 алкил, C_3-C_8 алкил, C_4-C_8 алкил и C_5-C_{12} алкил. Типичные алкильные группы включают, но не ограничиваясь указанным, метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, изобутил, вторбутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил), 2-этилпропил и тому подобное. Типичные линейные алкильные группы включают, но не ограничиваясь указанным, метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил и тому подобное. Типичные линейные алкильные группы включают, не ограничиваясь указанным, метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсилил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t is 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[00236] «Алкенил» относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, содержащему по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. В некоторых вариантах реализации алкенил содержит от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкенил содержит от двух до шести атомов углерода. В других вариантах реализации алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил может быть присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, этенил (т.е. винил), проп-1-енил (т.е. аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и тому подобное. Алкенил может быть присоединен к остальной части молекулы двойной связью, например, $=CH_2$, $=CH(CH_2)_3CH_3$. В некоторых вариантах реализации алкенильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсилил, OR^a , $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[00237] «Алкинил» относится к радикальной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. В некоторых вариантах реализации алкинил содержит от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкинил содержит от двух до шести атомов углерода. В других вариантах реализации алкинил имеет от двух до четырех атомов углерода. Алкинил может быть присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексинил и т.п. В некоторых вариантах реализации алкинильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсилил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равен 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равен 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равен 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равен 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо

представляет собой алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[00238] «Алкилен» или «алкиленовая цепь» относится к двухвалентной углеводородной цепи с прямой или разветвленной цепью, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и имеющей, например, от одного до двенадцати атомов углерода, например метилен, этилен, пропилен, n-бутилен и т.п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы одинарной связью и к радикальной группе через одинарную связь. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и радикальной группе проходят через один атом углерода в алкиленовой цепи или через любые два атома углерода в цепи. В некоторых вариантах реализации алкилен содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C₁-C₈ алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C₁-C₅ алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C₁-C₄ алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (например, C₁-C₃ алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (например, C₁-C₂ алкилен). В других вариантах реализации алкилен содержит один атом углерода (например, C₁-алкилен). В некоторых вариантах реализации алкилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C₅-C₈ алкилен). В некоторых вариантах реализации алкилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C₂-C₅ алкилен). В некоторых вариантах реализации алкилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C₃-C₅ алкилен). В некоторых вариантах реализации алкиленовая цепь необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсилил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (где t равен 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t равен 1 или 2), -S(O)_tR^f (где t равен 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где t равен 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[00239] «Алкенилен» или «алкениленовая цепь» относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, и предпочтительно имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Алкениленовая цепь может быть присоединена к остальной части молекулы одинарной связью и к радикальной группе через одинарную связь. Точки присоединения алкениленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут проходить через любые два атома углерода в цепи. В некоторых вариантах реализации алкенилен содержит от двух до десяти атомов углерода (т.е. C₂-C₁₀ алкенилен). В некоторых вариантах реализации алкенилен содержит от двух до восьми атомов углерода (т.е. C₂-C₈ алкенилен). В других вариантах реализации алкенилен содержит от двух до пяти атомов углерода (т.е. C₂-C₅ алкенилен). В других вариантах реализации алкенилен содержит от двух до четырех атомов углерода (т.е. C₂-C₄ алкенилен). В других вариантах реализации алкенилен содержит от двух до трех атомов углерода (т.е. C₂-C₃ алкенилен). В других вариантах реализации алкенилен содержит два атома углерода (т.е. C₂-алкенилен). В других вариантах реализации алкенилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (т.е. C₅-C₈ алкенилен). В других вариантах реализации алкенилен содержит от трех до пяти атомов углерода (т.е. C₃-C₅ алкенилен). Если в описании конкретно не указано иное, алкениленовая цепь необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, описанные в данном документе.

[00240] «Алкинилен» или «алкиниленовая цепь» относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, и предпочтительно имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Алкиниленовая цепь присоединена к остальной части молекулы одинарной связью и к радикальной группе через одинарную связь. Точки присоединения алкиниленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут проходить через любые два атома углерода в цепи. В некоторых вариантах реализации алкинилен содержит от двух до десяти атомов углерода (то есть C₂-C₁₀ алкинилен). В некоторых вариантах реализации алкинилен содержит от двух до восьми атомов углерода (то есть C₂-C₈ алкинилен). В других вариантах реализации алкинилен содержит от двух до пяти атомов углерода (т.е. C₂-C₅ алкинилен). В других вариантах реализации алкинилен содержит от двух до четырех атомов углерода (то есть C₂-C₄ алкинилен). В других вариантах реализации алкинилен содержит от двух до трех атомов углерода (то есть C₂-C₃ алкинилен). В других вариантах реализации алкинилен содержит два атома углерода (т.е. C₂-алкинилен). В других вариантах реализации алкинилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (т.е. C₅-C₈ алкинилен). В других вариантах реализации алкинилен содержит от трех до пяти атомов углерода (то есть C₃-C₅ алкинилен). Если в описании конкретно не указано иное, алкиниленовая цепь необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, описанные в данном документе.

[00241] «Аминоалкил» относится к радикалу формулы $-R^c-N(R^a)_2$ or $-R^c-N(R^a)-R^c$, где каждый R^c независимо представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, например, метилен, этилен и тому подобное; и каждый R^a независимо представляет собой водород или заместитель, например, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[00242] «Алкокси» относится к радикалу формулы О-алкил, где алкил соответствует описанному в настоящем документе. Если в описании конкретно не указано иное, алкоксигруппа может быть необязательно замещена, как описано выше для алкила.

[00243] «Арил» относится к радикалу, полученному из ароматической моноциклической углеводородной или ароматической полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода из кольцевого атома углерода. Арил может включать циклы, содержащие от пяти до восемнадцати атомов углерода, где по крайней мере одно из колец в кольцевой системе является ароматическим, т.е. он содержит циклическую, делокализованную систему, содержащую $(4n+2)$ π -электронов в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой происходят арильные группы, включает, не ограничиваясь указанным, такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Термин «арилен» относится к бирадикалу, производному от арила, как определено в данном описании, и представлен фениленом и т.п. В некоторых вариантах реализации арил или арилен необязательно замещен одним или несколькими из следующих заместителей: алкил, алкенил, алкинил, галоген, фторалкил, циано, нитро, арил, аралкил, аралкенил, аралкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равен 1 или 2), , где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной или несколькими группами галогена), аралкил, гетероциклоалкил (необязательно замещенный одной или несколькими алкильными группами), гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, или два R^a , присоединенные к одному и тому же атому азота, объединяются с образованием гетероциклоалкила, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

[00244] «Аралкил» относится к радикалу формулы $-R^c$ -арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, например, метилен, этилен и т.п. Часть алкиленовой цепи аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы.

[00245] «Аралкенил» относится к радикалу формулы $-R^d$ -арил, где R^d представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкенильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы. Часть алкениленовой цепи аралкенильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкениленовой группы.

[00246] «Аралкинил» относится к радикалу формулы $-R^e$ -арил, где R^e представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкинильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы. Часть алкиниленовой цепи аралкинильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиниленовой цепи.

[00247] Термин « C_x-C_y » при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как алкил, алкенил или алкинил, означает включение групп, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин « C_x-C_y алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т.д. Термины « C_x-C_y алкенил» и « C_x-C_y алкинил» относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по крайней мере одну двойную или тройную связь соответственно.

[00248] «Циклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному, моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу. В некоторых вариантах реализации циклоалкил включает конденсированные (при конденсировании с арильным или гетероарильным кольцом циклоалкил связан через неароматический кольцевой атом) или мостиковые кольцевые системы. В некоторых вариантах реализации циклоалкил содержит от трех до двадцати атомов углерода. В некоторых вариантах реализации циклоалкил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других вариантах реализации циклоалкил содержит от пяти до семи атомов углерода. Циклоалкил может быть присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. В некоторых вариантах реализации циклоалкил полностью насыщен. Примеры моноциклических полностью насыщенных циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические полностью насыщенные циклоалкильные радикалы включают, например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т.п. В некоторых

вариантах реализации циклоалкил является частично ненасыщенным или также известен как «циклоалкенил». Примеры циклоалкенилов включают циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равен 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, лоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей не замещен, если не указано иное.

[00249] Термин «циклоалкилен» относится к бирадикалу, производному от циклоалкила, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации циклоалкилен полностью насыщен и представлен циклопропиленом, циклобутиленом, циклопентиленом, циклогексиленом и т.п. В некоторых вариантах реализации циклоалкилен является частично ненасыщенным или также известен как «циклоалкенилен» и представлен 1,2-циклобут-1-эниленом, 1,4-циклогекс-2-эниленом и т.п.

[00250] «Циклоалкилалкил» относится к радикалу формулы $-R^c$ -циклоалкил, где R^c представляет собой цепь алкилена, как определено выше. Алкиленовая цепь и циклоалкильный радикал необязательно замещены, как описано выше.

[00251] «Галогено-» или «галоген» относится к радикалу галогена, например, бром-, хлор-, фтор- или йод-. В некоторых вариантах реализации галоген означает хлор- или фтор-.

[00252] «Галоалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими радикалами галогена, как определено выше, например трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т.п. В некоторых вариантах реализации галогеналкильная группа может быть необязательно замещенной.

[00253] «Гетероциклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному кольцевому радикалу, который содержит от двух до двадцати атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом. В некоторых вариантах реализации гетероатомы независимо выбраны из атомов N, O, Si, P, B и S. Гетероциклоалкил может быть выбран из моноциклической или бициклической (конденсированной, когда он конденсирован с арильным или гетероарильным кольцом, гетероциклоалкил связан через неароматический кольцевой атом) или мостиковых кольцевых систем. Гетероатомы в гетероциклоалкильном радикале необязательно окислены. Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, необязательно кватернизованы. Гетероциклоалкил присоединен к остальной части молекулы через любой атом гетероциклоалкила, если позволяет валентность, такой как любые атомы углерода или азота гетероциклоалкила. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил содержит от пяти до двадцати атомов углерода. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил содержит от пяти до десяти атомов углерода. В других вариантах реализации гетероциклоалкил содержит от пяти до семи атомов углерода. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил полностью насыщен. Примеры полностью насыщенных гетероциклоалкильных радикалов включают, не ограничиваясь указанным, 1,4-диоксанил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндол, морфолинил, октагидроиндол, октагидроиндол 2 оксопиперидинил, 2 оксопирролидинил, оксазолидинил, оксиранил, пиперидинил, пиперазинил, 4пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, трагидиоморфолинил и 1,1-диоморфолинил, трагидиоморфолинил и 1,1-диоморфолинил тиоморфолинил. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил является частично ненасыщенным или также известен как «гетероциклоалкенил». Примеры гетероциклоалкенила включают 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2-дигидропиридинил, 2-оксо-1,3-диоксолил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из следующих заместителей, выбранных из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равен 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил,

гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

[00254] Термин «гетероциклоалкилен» относится к бирадикалу, производному от гетероциклоалкила, как определено в данном документе. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкилен является полностью насыщенным и представлен азетидинилленом, азиридилиленом, пирролидилленом, пиперидинилленом, морфолиниленом и т.п. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкилен является частично ненасыщенным или также известен как «гетероциклоалкенилен».

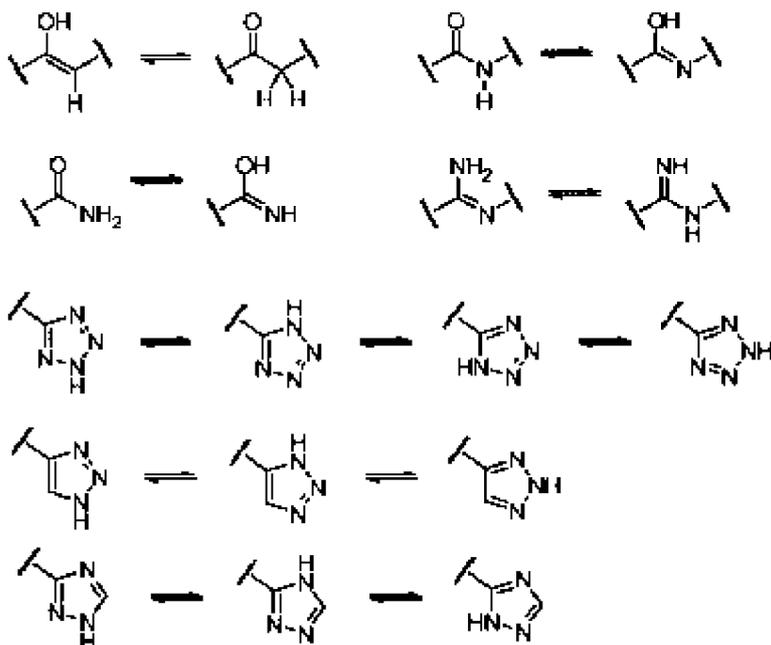
[00255] «Гетероциклоалкилалкил» относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероциклоалкил, где R^c представляет собой цепь алкилена, как определено выше. Если гетероциклоалкил представляет собой азотсодержащий гетероциклоалкил, гетероциклоалкил необязательно присоединен к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь гетероциклоалкилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклоалкильная часть гетероциклоалкилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероциклоалкильной группы.

[00256] «Гетероарил» относится к радикалу от 5- до 14-членной кольцевой системы, включающему атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы, и по меньшей мере одного ароматического кольца. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 6-членный гетероарил. Для целей данного изобретения гетероарильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные (при конденсировании с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом гетероарил связан через атом ароматического кольца) или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. Примеры включают, не ограничиваясь указанным, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4] диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, 1,4-бензодиоксанил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, изопиранил, дибензофунил, циннолинил, дибензофунил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридилил, оксадиазолил, 2-оксазепинил, оксазолил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиразин-1-фенил-1-оксидопиразин, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинол 1, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазилил и тиофенил (т.е. тиенил). Термин «гетероарилен» относится к бирадикалу, производному от гетероарила, как определено в данном описании, и представлен пиридилиленом, пиримидинилленом, пиразинилленом и т.п. Если в описании конкретно не указано иное, гетероарильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей, выбранных из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равен 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклический лоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из указанных выше заместителей незамещен, если не указано иное.

[00257] «Гетероарилалкил» относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой цепь алкилена, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

[00258] «Таутомер» относится к молекуле, в которой возможен протонный сдвиг от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. В некоторых вариантах реализации соединения, представленные в настоящем документе, существуют в виде таутомеров. В условиях, когда возможна

таутомеризация, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая физическое состояние, температуру, растворитель и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают:



[00259] «Необязательный» или «необязательно» означает, что описываемое далее событие или обстоятельство может иметь место или не иметь места, и что описание включает в себя случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда таковое не имеет места. Например, «необязательно замещенный арил» означает, что арильный радикал может быть или не быть замещенным, и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы, не имеющие замещения. «Необязательно замещенный» и «замещенный или незамещенный» и «незамещенный или замещенный» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[00260] «Фармацевтически приемлемая соль» включает как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого из описанных здесь соединений включает любые и все фармацевтически подходящие солевые формы. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

[00261] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота и тому подобное. Также включены соли, которые образованы с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксилалкановые кислоты, алкандионовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и др. ароматические сульфоновые кислоты и т. д. и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, никотиновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, муравьиную кислоту, винную кислоту, камфор-10-сульфоновую кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, изонипекотиновую кислоту, левулиновую кислоту, малеиновую кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобное. Примеры солей, таким образом, включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пиропосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, оксидонаты, изобутилонаты, изобутилонаты, изобутилонаты, изобутилонаты, каприлонаты, никотинаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартонаты и подобные им метаны. Также рассматриваются соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., Например, Berge S.M. et al., «Pharmaceutical Salts,» *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислоты основных соединений, как правило, получают приведением форм свободного основания в контакт с достаточным количеством желаемой кислоты для получения соли.

[00262] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Эти соли получают добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований образуются с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, не ограничиваясь указанным, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Соли, полученные из органических оснований, включают, не ограничиваясь указанным, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, триэтаноламин, трипропиламин, этаноламин, диэтаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, *N,N*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаинед, бетаинэтилен, этилендиамин, этилендиамин, этилендиамин, холин глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и тому подобное. См. Verge et al., выше.

[00263] В частном варианте реализации изобретения и в этом контексте термин «фармацевтически приемлемый носитель» может означать носитель, наполнитель или разбавитель, одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или перечисленный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее, для использования на животных и, в частности, на людях. Термин «носитель» относится к разбавителю, адъюванту (например, адъюванту Фрейнда (полному и неполному)), наполнителю или носителю, с которым вводится терапевтическое средство. Такие фармацевтические носители могут быть стерильными жидкостями, такими как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п. При внутривенном введении фармацевтической композиции специфическим носителем является вода. В качестве жидких носителей, особенно для растворов для инъекций, также можно использовать солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина. Примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в «Remington's Pharmaceutical Sciences» под ред. Э.В. Мартина.

[00264] При использовании в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают в себя множественное число, если контекстом явно не обусловлено иное. Таким образом, например, ссылка на «агент» включает в себя множество таких агентов, а ссылка на «клетку» включает в себя ссылку на одну или несколько клеток (или на множество клеток) и их эквиваленты.

[00265] При использовании в настоящем документе диапазонов физических свойств, таких как молекулярная масса, или химические свойства, такие как химические формулы, предполагается, что в них включены все комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретных вариантов реализации.

[00266] Термин «примерно» при ссылке на число или числовой диапазон означает, что указанное число или числовой диапазон является приближением в пределах экспериментальной вариабельности (или в пределах статистической экспериментальной погрешности), и, таким образом, число или числовой диапазон варьируются от 1 % и 15% от указанного числа или числового диапазона.

[00267] Термин «содержащий» (и связанные с ним термины, такие как «содержат» или «содержит», или «имеющий» или «включающий») не предназначен для исключения того, что в других определенных вариантах реализации, например, варианте реализации любой композиции вещества, состава, способа или процесса или тому подобного, описанных здесь, «состоят из» или «состоят по существу из» описанных признаков.

[00268] Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих и не млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, не ограничиваясь указанным, любого члена класса млекопитающих: человека и других приматов, таких как шимпанзе, и других видов обезьян, включая человекообразных; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши, морские свинки и т.п. Примеры немлекопитающих включают, не ограничиваясь указанным, птиц, рыб и тому подобное. В одном варианте реализации способов и композиций, представленных в настоящем документе, млекопитающее представляет собой человека.

[00269] Термин «модулировать» при использовании в данном документе означает взаимодействовать с целевым белком, прямо или косвенно, с целью изменения активности целевого белка, включая, исключительно в качестве примера, ингибирование активности целевого белка, или с целью ограничения или снижения активности мишени, или для увеличения определенной активности мишени по сравнению с величиной активности в отсутствие модулятора

[00270] Используемый в данном документе термин «модулятор» относится к соединению, которое изменяет активность мишени. Например, модулятор может вызывать увеличение или уменьшение величины определенной активности мишени по сравнению с величиной активности в отсутствие модулятора. В некоторых вариантах реализации модулятор представляет собой ингибитор, который

снижает величину одной или нескольких активностей мишени. В некоторых вариантах реализации ингибитор полностью предотвращает одну или несколько активностей мишени.

[00271] Используемые в данном документе термины «лечение» или «терапия», или «облегчение», или «улучшение» используются взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу к получению полезных или желаемых результатов, включая, помимо прочего, терапевтическую и/или профилактическую пользу. Под «терапевтическим эффектом» подразумевается излечение или улучшение течения основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтический эффект достигается за счет устранения или облегчения одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще страдает от основного нарушения. Для профилактического эффекта композиции вводят пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания был поставлен.

[00272] Используемый в настоящем документе термин «ФФК-1» относится к фосфофруктокиназе-1, также известной как 6-фосфофруктокиназа-1.

[00273] Используемый в настоящем документе термин «ФФК-2» относится к фосфофруктокиназе-2, также известной как 6-фосфофруктокиназа-2/фруктозо-2,6-бисфосфатаза.

[00274] Используемые в настоящем документе термины «PFKFB1», «PFKFB2», «PFKFB3», «PFKFB4» относятся к конкретным формам ФФК-2.

[00275] Термин «субъект», используемый в настоящем документе, обычно относится к животным, таким как виды млекопитающих (например, мышь или человек) или виды авиалов (например, птицы), нематоды (например, *C. elegans*) или другим организмам, например растениям. Более конкретно, субъектом может быть позвоночное животное, например млекопитающее, такое как мышь, примат, обезьянообразные или человек. Предпочтительно субъектом является человек. Желательно, чтобы субъект был старше 40 лет. К животным относятся, помимо прочего, сельскохозяйственные животные, животные, используемые в спорте, и домашние животные. Субъект может быть здоровым индивидом, индивидом, у которого имеется или подозревается заболевание или предрасположенность к заболеванию, или индивидом, который нуждается в терапии или в отношении которого имеется подозрение в необходимости терапии, или пожилым или ослабленным индивидом. Субъектом может быть любой человек.

[00276] В некоторых вариантах реализации под лечением или профилактикой возрастного заболевания или расстройства подразумевается любое лечение против старения. Антивозрастное лечение включает (не ограничиваясь указанным) лечение, ведущее к профилактике, улучшению состояния или уменьшению проявлений старения, уменьшению или замедлению увеличения биологического возраста, замедлению скорости старения; лечение, профилактика, улучшение и уменьшение последствий наступления дряхлости или по крайней мере одного из заболеваний и состояний, связанных со старением, или снижение или замедление прогрессирования такого снижения (включая, помимо прочего, показатели, указанные в Таблице 1, «Ухудшение»), состояния или болезни, увеличение продолжительности сохранения здоровья или продолжительности жизни, омоложение, повышение стрессоустойчивости или сопротивляемости нагрузкам, увеличение скорости или другое усиление восстановления после операции, лучевой терапии, болезни и/или любого другого стресса, профилактики и/или лечение менопаузального синдрома, восстановление репродуктивной функции, устранение или уменьшение распространения стареющих клеток, уменьшение всех причин или множественных причин рисков смертности или рисков смертности, связанных по крайней мере с одним или по крайней мере двумя возрастными заболеваниями или состояниями, или замедление увеличения таких рисков, снижение рисков заболеваемости. Лечение, ведущее к изменению по крайней мере одного из биомаркеров старения в более молодое состояние или замедлению его перехода в «более старое» состояние, также рассматривается как лечение против старения, включая, помимо прочего, биомаркеры старения, которые являются видимыми признаками старения, такими как морщины, седые волосы и т. д. В некоторых вариантах реализации возрастное заболевание или расстройство выбрано из: атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, артрита, катаракты, остеопороза, диабета 2 типа, гипертензии, нейродегенерации (включая, не ограничиваясь указанным, Болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона и другие возрастные деменции; болезни Паркинсона; бокового амиотрофического склероза (БАС)), инсульта, атрофического гастрита, остеоартрита, НАСГ, камптокормии, хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца, синдрома дисрегуляции дофамина, метаболического синдрома, недержания мочи, тиреоидита Хашимото, сердечной недостаточности, депрессии в позднем возрасте, старения иммунной системы (включая, не ограничиваясь указанным, связанного с возрастным снижением иммунного ответа на вакцины, возрастным снижением ответа на иммунотерапию и т. д.), инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, саркопении, саркопенического ожирения, старческого остеопороза, недержания мочи и т. д. Пациенты, пережившие рак, пациенты, проходящие химиотерапию и радиотерапию и подвергающиеся иным сравнимым нагрузкам, а также пациенты с ВИЧ могут страдать от ускоренного старения, и лечение от такого ускоренного старения или его последствий также рассматривается как лечение против старения, равно как и профилактические меры против него.

[00277] Связанные со старением изменения любого параметра или физиологического показателя также рассматриваются как возрастные состояния, включая, помимо прочего, связанные со старением изменения параметров крови, частоты сердечных сокращений, снижение когнитивных функций, плотности

костей, скорости основного обмена, систолического артериального давления, минеральной плотности пяточной кости (МПК), количественного ультразвукового индекса пятки (КУИ), ослабления широкополосного ультразвукового сигнала пятки, объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОВФ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕ), пиковой скорости выдоха (ПСФ), продолжительности до первого нажатия кнопки в каждом подходе, времени реакции, среднего времени для правильного определения совпадений, силы кистевого хвата (правой и/или левой руки), массы всего тела без жира, массы ноги без жира (левой и/или правой), а также времени восстановления после любого стресса (рана, операция, химиотерапия, болезнь, изменение образа жизни и т.д.). В некоторых вариантах реализации возрастное расстройство представляет собой сердечно-сосудистое заболевание. В некоторых вариантах реализации возрастное расстройство представляет собой нарушение потери костной массы. В некоторых вариантах реализации возрастное расстройство представляет собой нервно-мышечное расстройство. В некоторых вариантах реализации возрастное расстройство представляет собой нейродегенеративное расстройство или когнитивное расстройство. В некоторых вариантах реализации возрастное расстройство представляет собой нарушение обмена веществ. В некоторых вариантах реализации возрастное расстройство представляет собой саркопению, остеоартрит, синдром хронической усталости, старческое слабоумие, легкие когнитивные нарушения, вызванные старением, шизофрению, болезнь Гентингтона, болезнь Пика, болезнь Крейтцфельда-Якоба, инсульт, старческое угасание ЦНС, возрастное снижение когнитивных функций, преддиабет, диабет, ожирение, остеопороз, ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание, сердечный приступ, инсульт, заболевание периферических артерий, заболевание аортального клапана, инсульт, деменцию с тельцами Леви, боковой амиотрофический склероз (БАС), легкие когнитивные нарушения, пре-деменцию, деменцию, прогрессирующий подкорковый глиоз, прогрессирующий надъядерный паралич, синдром таламической дегенерации, наследственную афазию, миоклоническую эпилепсию, дегенерацию желтого пятна или катаракту. Связанное со старением изменение любого параметра организма также рассматривается как состояние, связанное со старением, включая, помимо прочего, связанное со старением изменение по крайней мере одного из параметров, выбранных из таблицы «Ухудшения». В некоторых вариантах реализации термин «лечение против старения» означает лечение заболевания или состояния, опосредованно вызванного PFKFB3, за исключением рака. В некоторых вариантах реализации термин «лечение против старения» означает лечение, повышающее устойчивость к радиации. В некоторых вариантах реализации термин «лечение против старения» означает лечение заболевания или возрастного состояния или нейродегенерации, связанной со сниженным уровнем PFKFB3 в клетках субъекта. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения «пожилой субъект» понимается как человек хронологического возраста (или, в некоторых вариантах реализации, биологического возраста) 30 лет или старше, 35 лет или старше, 40 лет или старше, 45 лет или старше, 50 лет или старше, 55 лет и старше, 60 лет или старше, 65 лет или старше, 70 лет или старше, 75 лет или старше, 80 лет или старше, 85 лет или старше, 90 лет или старше, 95 лет или старше. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения «пожилой субъект» понимается как ослабленный человек (или другое животное).

[00278] В некоторых вариантах реализации, возрастное заболевание или расстройство выбрано из: атеросклероза, сердечно-сосудистого заболевания, артрита, катаракты, остеопороза, диабета 2 типа, гипертензии, нейродегенерации (включая, помимо прочего, болезнь Альцгеймера, деменцию, болезнь Паркинсона), инсульта, атрофического гастрита, остеоартрита, НАСГ, камптокормии, хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца, синдрома дисрегуляции дофамина, метаболического синдрома, недержания мочи, тиреоидита Хашимото, сердечной недостаточности, депрессии в пожилом возрасте, старения иммунной системы, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, саркопении, саркопенического ожирения, старческого остеопороза, недержания мочи или заболевания и состояния, упомянутого в «Frameworks for Proof-of-Concept Clinical Trials of Interventions That Target Fundamental Aging Processes». Justice et al., 2016), Juvenescence: Investing in the Age of Longevity, Mellon et al., 2017) etc. и т.д.

[00279] В некоторых вариантах реализации, «связанный с возрастом» или «связанный со старением» означает «вызванный патологическими процессами, которые постоянно приводят к потере адаптации организма и прогрессируют в пожилом возрасте».

[00280] «Косвенная мишень» означает эффектор, расположенный выше или ниже PFKFB3 в сигнальном пути, который может представлять собой элемент (белок, малую молекулу, клетку, электролиты, антитела, антигены, гормоны, микроРНК, РНК и т. д.), который находится выше или ниже PFKFB3 в сигнальном пути. В некоторых вариантах реализации «Косвенная мишень» означает любой элемент, расположенный выше или ниже в сигнальном пути, который влияет на модуляцию или уменьшение или имитирует эффект снижения, ингибирования или деградации PFKFB3, необязательно обладающий антивозрастным или нейрозащитным действием.

[00281] В некоторых вариантах реализации все, что связано с PFKFB3, относится к Косвенной мишени, например когда говорится, что ингибитор PFKFB3 предназначен для использования в качестве нейропротектора, в таком варианте реализации это будет означать, что модулятор Косвенной мишени предназначен для использования в качестве нейропротектора.

[00282] В некоторых вариантах реализации термин «малая молекула» означает отдельное соединение с размером молекулярной массы менее примерно 2000 дальтон, обычно размером менее примерно 1500

дальтон, чаще размером менее примерно 750 дальтон, предпочтительно размером менее примерно 500 дальтон, хотя молекулы размером более 2000 дальтон также будут здесь ингибиторами PFKFB3.

[00283] Термины «фармацевтическая композиция» и «лекарственная формула» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[00284] Термин «выбран из...» означает «один или несколько из» (например, связывает один или несколько из следующих белков... »).

[00285] В данном контексте термин «ингибитор(ы) PFKFB3 избирательно связывает(-ют) PFKFB3» может означать следующее:

[00286] Термин «исключительно» означает, что ингибитор(ы) PFKFB3 связывает(-ют)ся исключительно с PFKFB3, то есть ингибитор(ы) PFKFB3 не связывает(-ют)ся с белками, отличными от PFKFB3.

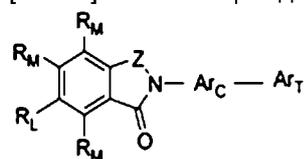
Соединения

[00287] Соединения и композиции, содержащие соединения, описанные в данном документе, полезны для лечения заболеваний или состояний, при которых модуляция PFKFB3 и/или PFKFB4 имеет положительный эффект. В некоторых вариантах реализации соединения и композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, полезны для лечения заболеваний или состояний, при которых ингибирование киназной активности PFKFB3 и/или PFKFB4 оказывает благоприятное воздействие, или для производства соответствующих лекарственных средств.

[00288] Соединения и композиции, содержащие соединения, описанные в данном документе, полезны для многих применений, включая, не ограничиваясь указанным, лечение рака, нейрогенеративных и связанных со старением заболеваний или состояний, при которых модуляция PFKFB3 имеет положительный эффект. В некоторых вариантах реализации соединения и композиции, содержащие соединения, описанные в данном документе, полезны для лечения заболеваний или состояний, при которых ингибирование киназной активности PFKFB3 оказывает положительное влияние, или для производства соответствующих лекарственных средств.

[00289] В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD менее $1 \times 10^{-3}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD менее $1 \times 10^{-4}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD менее $1 \times 10^{-5}M$. В некоторых вариантах реализации, ингибитор PFKFB3 связывает PFKFB3 с KD менее $1 \times 10^{-6}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD менее $1 \times 10^{-7}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD менее $1 \times 10^{-8}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD менее $1 \times 10^{-9}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD менее $1 \times 10^{-10}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD менее $1 \times 10^{-12}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD менее $1 \times 10^{-15}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-3}M$ до примерно $1 \times 10^{-15}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-3}M$ до примерно $1 \times 10^{-14}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-3}M$ до примерно $1 \times 10^{-13}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-3}M$ до примерно $1 \times 10^{-12}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-3}M$ до примерно $1 \times 10^{-11}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-3}M$ до примерно $1 \times 10^{-10}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-3}M$ до примерно $1 \times 10^{-9}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-3}M$ до примерно $1 \times 10^{-8}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-3}M$ до примерно $1 \times 10^{-7}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-3}M$ до примерно $1 \times 10^{-6}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-6}M$ до примерно $1 \times 10^{-15}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-9}M$ до примерно $1 \times 10^{-15}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-12}M$ до примерно $1 \times 10^{-15}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-6}M$ до примерно $1 \times 10^{-12}M$. В некоторых вариантах реализации ингибитор PFKFB3 избирательно связывает PFKFB3 с KD от примерно $1 \times 10^{-6}M$ до примерно $1 \times 10^{-9}M$.

[00290] В настоящем документе раскрывается соединение Формулы (I):



, Формула (I) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:
Z выбран из $-C(=O)-$ и $-C(R^a)(R^b)-$;

R^a и R^b независимо выбраны из водорода, гидроксила, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного -O-C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила. и необязательно замещенного -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила;

Ar_c выбран из C₃-C₈ циклоалкенилена, C₂-C₈ гетероциклоалкенилена, арилена и гетероарилена; где Ar_c замещен одним или несколькими R_c;

каждый R_c независимо выбран из -CN, -OH, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного -O-C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³, -C(=O)NR⁴R⁵, -S(=O)₂NR⁴R⁵, -NHC(=O)H, -NHC(=O)R⁶, -NHS(=O)₂R⁶, и -C(=O)NHS(=O)₂R⁶;

каждый R³ независимо представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₃-C₈ циклоалкил;

каждый R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

или R⁴ и R⁵ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила;

каждый R⁶ независимо выбран из необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

Ar_t выбран из пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, фенила, пирролила, фуридила, тиофенила, пирозолила, имидазолила, триазолила и тетразолила, где Ar_t необязательно замещен;

каждый R_m независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного -O-C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила и необязательно замещенного -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила;

R_L выбран из -OH, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ гидроксильного алкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)OR⁹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂NR¹⁰R¹¹, -NHC(=O)H, -NHC(=O)R¹², -NHS(=O)₂R¹² и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;

R⁹ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил;

или R⁹ представляет собой необязательно замещенный C₃-C₈ циклоалкил;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

или R¹⁰ и R¹¹ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила;

R¹² выбран из необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

при условии, что:

a) по крайней мере один из R_c не является -NHCOR⁶, когда R_L представляет собой -NHCOR¹², а Ar_c представляет собой гетероциклоалкенилен или гетероарилен; или же

b) по крайней мере один из R_c не является -Me, когда R_L представляет собой -OMe; или же

c) по крайней мере один из R_c не является -OEt, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или же

d) по крайней мере один из R_c не является -OH, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или же

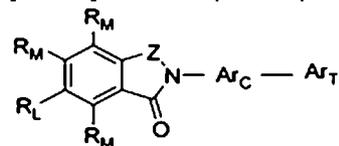
e) по крайней мере один из R_c не является -Me, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или же

f) по крайней мере один из R_c не является -Et, когда R_L представляет собой -OMe; или же

g) по крайней мере, один из R_c не является необязательно замещенным бензоксазолилом, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или же

h) по крайней мере, один из R_c не является необязательно замещенным изоиндолин-1,3-дионом, когда R_L представляет собой -C(=O)OH.

[00291] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I):



, Формула (I) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z выбран из -C(=O)- и -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b независимо выбраны из водорода, гидроксила, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного -O-C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила и необязательно замещенного -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила;

алкил, С₁-С₆ алкокси, С₃-С₈ циклоалкил, -О-С₃-С₈ циклоалкил, С₂-С₈ гетероциклоалкил, -О-С₂-С₈ гетероциклоалкил и -NR⁷R⁸;

или R⁹ представляет собой С₃-С₈ циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, необязательно замещенного С₁-С₆ алкила, необязательно замещенного -О(С=О)С₁-С₆ алкила, необязательно замещенного -(С=О)ОС₁-С₆ алкила, С₁-С₆ алкокси, -С(=О)ОН, -NR¹R², -(С=О)NR¹R², необязательно замещенного С₂-С₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного С₃-С₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

где С₁-С₆ алкил, -ОС(=О)С₁-С₆ алкил и -С(=О)О-С₁-С₆ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН и -NR⁷R⁸; и

где С₂-С₈ гетероциклоалкил, С₃-С₈ циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -ОН, галогена, -С(=О)OR⁷, -(С=О)NR⁷R⁸, С₁-С₆ алкила, С₁-С₆ алкокси, С₃-С₈ циклоалкила, -О-С₃-С₈ циклоалкила, С₂-С₈ гетероциклоалкила, -О-С₂-С₈ гетероциклоалкила и -NR⁷R⁸;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода, необязательно замещенного С₁-С₆ алкила, необязательно замещенного С₃-С₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

где С₁-С₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -С(=О)OR⁷, -С(=О)NR¹R², -ОН, арила (необязательно замещенного -ОН, галогена, -С(=О)OR⁷, -С(=О)NR⁷R⁸, С₁-С₆ алкила, С₁-С₆ алкокси, -NR⁷R⁸) и гетероарила (необязательно замещенного -ОН, галогеном, -С(=О)OR⁷, -С(=О)NR⁷R⁸, С₁-С₆ алкила, С₁-С₆ алкокси, -NR⁷R⁸, С₃-С₈ циклоалкила, -О-С₃-С₈ циклоалкила, С₂-С₈ гетероциклоалкила или -О-С₂-С₈ гетероциклоалкила); и

где С₃-С₈ циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -ОН, галогена, -С(=О)OR⁷, -С(=О)NR¹R², С₁-С₆ алкила, С₁-С₆ алкокси, С₃-С₈ циклоалкила, -О-С₃-С₈ циклоалкила, С₂-С₈ гетероциклоалкила, -О-С₂-С₈ гетероциклоалкила и -NR⁷R⁸;

или R¹⁰ и RR¹¹ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием С₂-С₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, С₁-С₆ алкила и С₁-С₆ алкокси;

R¹² выбран из необязательно замещенного С₁-С₆ алкила, необязательно замещенного С₃-С₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

где С₁-С₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -С(=О)OR⁷, -С(=О)NR¹R², -ОН, арила, гетероарила, С₁-С₆ алкокси, С₃-С₈ циклоалкила, -О-С₃-С₈ циклоалкила, С₂-С₈ гетероциклоалкила и -О-С₂-С₈ гетероциклоалкила; и

где С₃-С₈ циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -ОН, галогена, -С(=О)OR⁷, -С(=О)NR¹R², С₁-С₆ алкила, С₁-С₆ алкокси, С₃-С₈ циклоалкила, -О-С₃-С₈ циклоалкила, С₂-С₈ гетероциклоалкила, -О-С₂-С₈ гетероциклоалкила и -NR⁷R⁸;

при условии, что:

a) по крайней мере один из R_c не является -NHCOR⁶, когда R_L представляет собой -NHCOR¹², а Ar_c представляет собой гетероциклоалкенилен или гетероариленилен; или же

b) по крайней мере один из R_c не является -Me, когда R_L представляет собой -OMe; или же

c) по крайней мере один из R_c не является -OEt, когда R_L представляет собой -С(=О)ОН; или же

d) по крайней мере один из R_c не является -ОН, когда R_L представляет собой -С(=О)ОН; или же

e) по крайней мере один из R_c не является -Me, когда R_L представляет собой -С(=О)ОН; или же

f) по крайней мере один из R_c не является -Et, когда R_L представляет собой -OMe; или же

g) по крайней мере, один из R_c не является необязательно замещенным бензоксазолилом, когда R_L представляет собой -С(=О)ОН; или же

h) по крайней мере, один из R_c не является необязательно замещенным изоиндолин-1,3-дионом, когда R_L представляет собой -С(=О)ОН.

[00292] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), Z представляет собой -С(=О)-. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Z представляет собой -С(R^a)(R^b)-, и каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, галогена, -ОН, С₁₋₆ алкила и С₁₋₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Z представляет собой -С(R^a)(R^b)-, и каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, фтора и метила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Z представляет собой -CH₂-.

[00293] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), Ar_c представляет собой арилен или гетероариленилен; каждый замещен одним или несколькими R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним или двумя R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Ar_c представляет собой фенилен, замещенный одним или двумя R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Ar_c представляет собой фенилен, замещенный одним R_c.

[00294] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), A_{r_c} представляет собой гетероарилен, выбранный из пиридинилена, пиримидилена, пиазинилена и тиофенилена. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) A_{r_c} представляет собой гетероарилен, замещенный одним или двумя R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) A_{r_c} представляет собой моноциклический гетероарилен, замещенный одним или двумя R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) A_{r_c} представляет собой гетероарилен, замещенный одним R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) A_{r_c} представляет собой тиофенилен, замещенный одним R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) A_{r_c} представляет собой тиофенилен, замещенный двумя R_c .

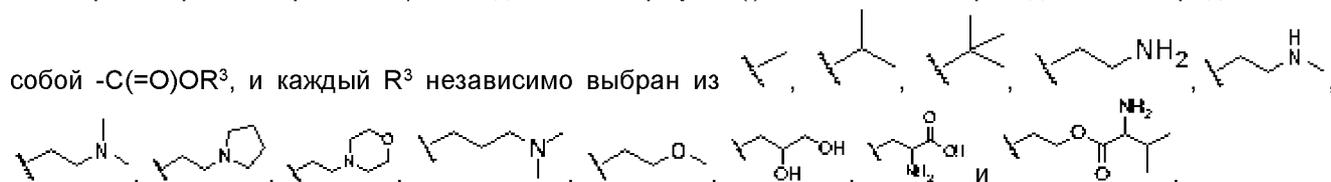
[00295] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R_c независимо выбран из -CN, -OH, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и $-C(=O)NR^4R^5$;

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, -OH, арила, гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкил; и

где C_3-C_8 циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и $-NR^7R^8$.

[00296] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R_c независимо выбран из -CN, -OH, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, C_1-C_6 гидроксициклоалкила, C_1-C_6 алкокси, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и $-C(=O)NR^4R^5$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) один R_c выбран из -CN, -OH, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, C_1-C_6 гидроксициклоалкила, C_1-C_6 алкокси, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и $-C(=O)NR^4R^5$; а второй R_c выбран из -OH, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси или арила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R_c независимо выбран из -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и тетразолила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) один R_c выбран из -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и тетразолила; а второй R_c выбран из -OH, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси или арила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один R_c не является этокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один R_c не является этилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один R_c не представляет собой -OH. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один R_c не является метилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один R_c не является бензоксазолилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один R_c не является изоиндолин-1,3-дионом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один из R_c представляет собой -CN. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один из R_c представляет собой $-C(=O)OH$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один из R_c представляет собой тетразолил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один из R_c представляет собой $-C(=O)OR^3$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один из R_c представляет собой $-C(=O)NR^4R^5$.

[00297] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), по меньшей мере, один из R_c представляет собой $-C(=O)OR^3$, и каждый R^3 независимо выбран из C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из -OH, необязательно замещенного $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)OH$ и $-NR^1R^2$; где $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним или несколькими из следующих элементов: -OH и $-NR^7R^8$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один из R_c представляет собой $-C(=O)OR^3$, и каждый R^3 независимо выбран из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного одним или несколькими из -OH, C_1-C_6 алкокси и $-NR^1R^2$) или $-C_1-C_6$ алкилен $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил (где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими из следующих элементов: -OH и $-NR^7R^8$). В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один из R_c представляет собой $-C(=O)OR^3$, и каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из -OH, C_1-C_6 алкокси и $-NR^1R^2$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один из R_c представляет



[00298] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), по меньшей мере, один из R_c представляет собой $-C(=O)NR^4R^5$, и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^4 и R^5 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых

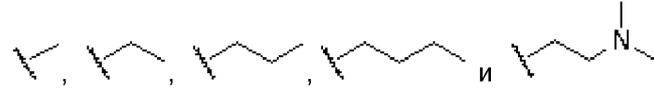
вариантах реализации соединения Формулы (I) по меньшей мере один из R_c представляет собой -C(=O)NR⁴R⁵, и каждый R⁴ и R⁵ представляет собой водород.

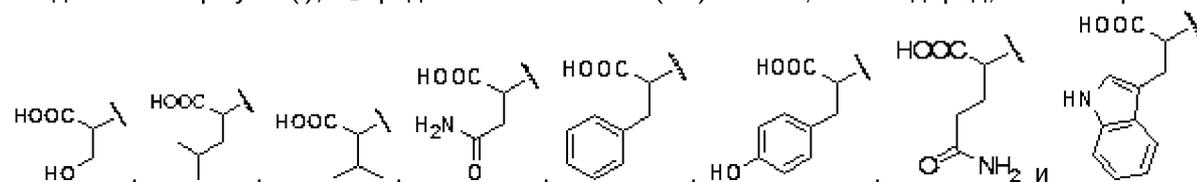
[00299] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, фенила, тиофенила, пирозолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -NR⁷R⁸, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -OH, -NR⁷R⁸, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси.

[00300] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R_m независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) один R_m выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси; и каждый другой R_m независимо выбран из водорода и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R_m представляет собой водород.

[00301] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)OR⁹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NHC(=O)R¹², -NHS(=O)₂R¹² и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксипалкила, C₁-C₆ алкокси, -OC(=O)C₁-C₆ алкила, (C₁-C₄ алкилена) -OC(=O)C₁-C₆ алкила, -C(=O)R¹², арила, гетероарила, C₁-C₆ алкил-(арила) и C₁-C₆ алкил-(гетероарила). В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)OR⁹. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)OR⁹, а R⁹ представляет собой C₁-C₆ алкилен -OC(=O)C₁-C₆ алкил, где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или более -OH и -NR⁷R⁸. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)OR⁹, а R⁹ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный -NR¹R². В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)OR⁹, R⁹ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный -NR¹R², а каждый R¹ и R² независимо выбраны из водорода или C₁-C₆ алкила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), в некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)OR⁹, R⁹ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный -NR¹R², и каждый R¹ и R² - водород. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)OR⁹, а R⁹ выбран

из  . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)NR¹⁰R¹¹, и каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)OH, -C(=O)NR¹R², -OH, арила и гетероарила; или R¹⁰ и R¹¹ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)NR¹⁰R¹¹; R¹⁰ - водород; и R¹¹ выбран из водорода,



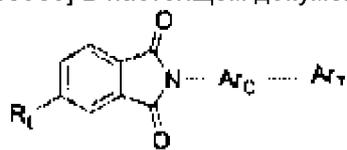
[00302] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L выбран из -NHC(=O)R¹², -NHS(=O)₂R¹² и -C(=O)NHS(=O)₂R¹², и R¹² выбран из C₁-C₆ алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -NHC(=O)R¹²; и R¹² представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -NHS(=O)₂R¹²; и R¹² выбран из фенила, толила и метила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)NHS(=O)₂R¹²; и R¹² выбран из метила, бутила и фенила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой -C(=O)OH. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксипалкила, C₁-C₆ алкокси, -OC(=O)C₁-C₆ алкилп, (C₁-C₄ алкилен)-OC(=O)C₁-C₆ алкила, -C(=O)R¹², арила, гетероарила, C₁-C₆ алкил-(арила) и C₁-C₆ алкил-(гетероарила). В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) R_L представляет собой тетразолил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), R_L представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксипалкила, C₁-C₆ алкокси, -OC(=O)C₁-C₆ алкила, (C₁-C₄ алкилен)-OC(=O)C₁-C₆ алкила, -C(=O)R¹², арила, гетероарила, C₁-C₆ алкил-(арила) и C₁-C₆ алкил-(гетероарила). В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) R_L представляет собой триазолил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) R_L не представляет собой -OMe. В некоторых вариантах реализации соединения

Формулы (I) каждый R_m независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-CN$, C_1-C_6 алкила. и C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) один R_m выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси; и каждый другой R_m независимо выбран из водорода и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R_m представляет собой водород.

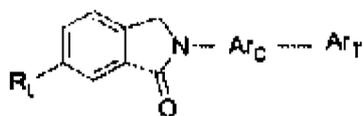
[00303] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^1 и R^2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R^1 , R^2 , R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый R^1 и R^8 представляет собой водород, и каждый R^2 и R^7 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6 алкила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) каждый из R^1 , R^2 , R^7 и R^8 представляет собой водород.

[00304] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства, и пролекарство содержит сложноэфирный фрагмент. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства, и пролекарство содержит амидный фрагмент.

[00305] В настоящем документе также раскрываются соединения Формулы (Ia) или Формулы (Ib):



Формула (Ia),



Формула (Ib) или ее фармацевтически приемлемая соль, в которой:

Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C ; каждый R_C независимо выбран из галогена, $-CN$, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, $-S(=O)_2NR^4R^5$, $-NHS(=O)_2R^6$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^6$;

каждый R^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила;

или R^4 и R^5 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила;

каждый R^6 независимо выбран из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного арила;

Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$ или $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$;

R^9 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

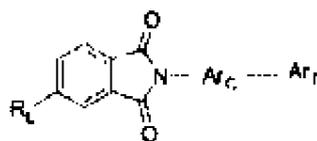
каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила;

или R^{10} и R^{11} взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила;

R^{12} выбран из C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного арила;

при условии, что по крайней мере один из R_C не является $-OH$, когда R_L представляет собой $-C(=O)OH$ в Формуле (Ia), или хотя бы один из R_C не является $-OEt$, когда R_L представляет собой $-C(=O)OH$ в Формуле (Ia).

[00306] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (Ia) или Формулы (Ib):



Формула (Ia),



Формула (Ib) или ее фармацевтически приемлемая соль, в которой:

Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C ;

каждый R_c независимо выбран из галогена, $-CN$, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, $-S(=O)_2NR^4R^5$, $-NHS(=O)_2R^6$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^6$;

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила; и

где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и $-NR^7R^8$;

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила;

или R^1 и R^2 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, необязательно замещенного $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, необязательно замещенного $-C(=O)OC_1-C_6$ алкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)OH$ и $-NR^1R^2$; где $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил и $-C(=O)OC_1-C_6$ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и $-NR^7R^8$;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила;

или R^4 и R^5 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R^6 независимо выбран из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного арила;

где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила; и

где арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и $-NR^7R^8$;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

или R^7 и R^8 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$ или $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $(C_1-C_4$ алкилена) $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)NR^1R^2-C(=O)R^{12}$, арила и C_1-C_6 алкил-(арила);

R^9 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и $-NR^1R^2$;

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гидроксарила и гетероарила;

или R^{10} и R^{11} взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

R^{12} выбран из C_1-C_6 алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

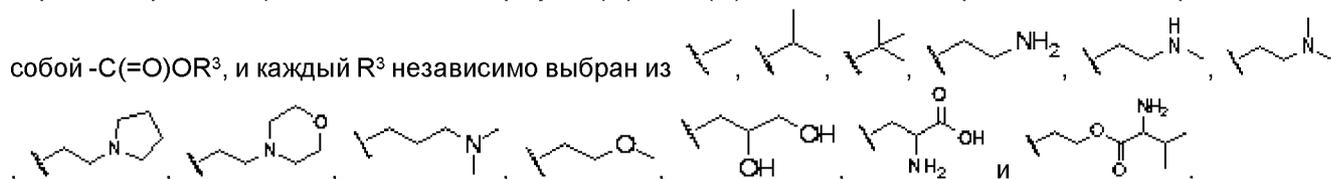
при условии, что по крайней мере один из R_c не является $-OH$, когда R_L представляет собой $-C(=O)OH$ в Формуле (Ia), или хотя бы один из R_c не является $-OEt$, когда R_L представляет собой $-C(=O)OH$ в Формуле (Ia).

[00307] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним или двумя R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) Ar_c представляет собой моноциклический арилен, замещенный одним или двумя R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) Ar_c представляет собой фенилен, замещенный одним R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), Ar_c представляет собой гетероарил, выбранный из пиридинилена, пиримидилена, пиазинилена и тиофенилена. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) Ar_c представляет

собой гетероарилен, замещенный одним или двумя R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), Ar_c представляет собой моноциклический гетероарилен, замещенный одним или двумя R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) Ar_c представляет собой гетероарилен, замещенный одним R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), Ar_c представляет собой тиофенилен, замещенный одним R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) Ar_c представляет собой тиофенилен, замещенный двумя R_c.

[00308] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), каждый R_c независимо выбран из -OH, -CN, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гидроксипалкила, гетероарила, арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и -C(=O)NR⁴R⁵. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) каждый R_c независимо выбран из -CN, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксипалкила, гетероарила, арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и -C(=O)NR⁴R⁵. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) один R_c выбран из -OH, -CN, C₁-C₆ гидроксипалкила, гетероарила, арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и -C(=O)NR⁴R⁵; а второй R_c выбран из -OH, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и арила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) каждый R_c независимо выбран из -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и тетразолила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) один R_c выбран из -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и тетразолила; и второй R_c выбран из -OH, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и арила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) по меньшей мере один из R_c не является метилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) по меньшей мере один из R_c не является этилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) по меньшей мере один из R_c не является этокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) по меньшей мере один из R_c не является -OH. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) по меньшей мере один из R_c представляет собой -CN. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) по меньшей мере один из R_c представляет собой -C(=O)OH. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) по меньшей мере один из R_c представляет собой тетразолил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) по меньшей мере один из R_c представляет собой -C(=O)OR³. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) по меньшей мере один из R_c представляет собой -C(=O)NR⁴R⁵.

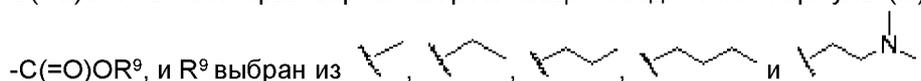
[00309] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), по меньшей мере, один из R_c представляет собой -C(=O)OR³, и каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из -OH, необязательно замещенного -OC(=O)C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного -C(=O)OC₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, -C(=O)OH, -NR¹R²; где -OC(=O)C₁-C₆ алкил и -C(=O)OC₁-C₆ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH и -NR⁷R⁸. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), по меньшей мере, один из R_c представляет собой -C(=O)OR³, и каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкокси и -NR¹R². В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), по меньшей мере, один из R_c представляет



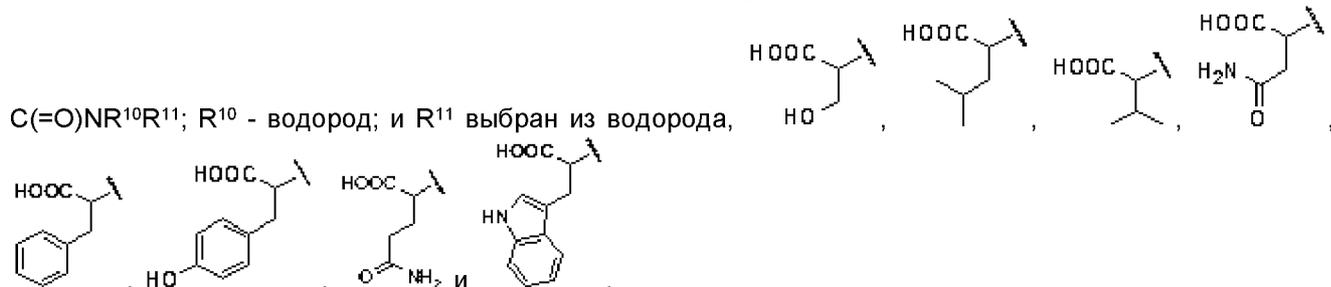
[00310] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), по меньшей мере, один из R_c представляет собой -C(=O)ONR⁴R⁵, и каждый R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила; или R⁴ и R⁵ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) по меньшей мере один из R_c представляет собой -C(=O)ONR⁴R⁵, и каждый R⁴ и R⁵ представляет собой водород.

[00311] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -NR⁷R⁸, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, тиофенила, пиазолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -NR⁷R⁸, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), Ar_T выбран из тиофенила, пиазолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -NR⁷R⁸, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), Ar_T представляет собой имидазолил, необязательно замещенный метилом.

[00312] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), R_L представляет собой -C(=O)OR⁹. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), R_L представляет собой



В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), R_L представляет собой -



[00313] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), R_L представляет собой -NHC(=O)R¹² и R¹² представляет собой метил.

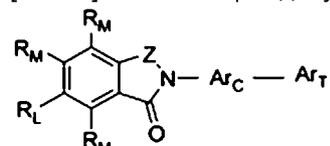
В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), R_L представляет собой -NHS(=O)₂R¹², и R¹² выбран из фенила, толуила и метила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), R_L представляет собой -C(=O)NHS(=O)R¹². В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) R¹² выбран из метила, бутила и фенила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), R_L представляет собой -C(=O)OH. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), R_L представляет собой тетразолил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), R_L представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила, -OC(=O)C₁-C₆ алкила, (C₁-C₄ алкилен)-OC(=O)C₁-C₆ алкил, -C(=O)NR¹R², -C(=O)R¹², арилп и C₁-C₆ алкил- (арилп). В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib), R_L представляет собой триазолил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) R_L не представляет собой -OMe.

[00314] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) каждый R_m независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) один R_m выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси; и каждый другой R_m независимо выбран из водорода и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) каждый R_m представляет собой водород.

[00315] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) каждый R¹ и R² независимо выбраны из водорода и C₁-C₆ алкила, или R¹ и R² взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) каждый R¹, R², R⁷ и R⁸ представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства, и пролекарство содержит сложноэфирный фрагмент. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (Ia) или (Ib) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства, и пролекарство содержит амидный фрагмент.

[00316] В настоящем документе также раскрывается соединение Формулы (II):



Формула (II), ее пролекарство, его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация, где: Z представляет собой -C(=O)- или -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, галогена, -OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси;

Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C;

каждый R_C независимо выбран из галогена, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³, -C(=O)NR⁴R⁵, -S(=O)₂NR⁴R⁵, -NHS(=O)₂R⁶ и -C(=O)NHS(=O)₂R⁶;

каждый R³ независимо представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил;

каждый R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила;

или R⁴ и R⁵ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила;

каждый R⁶ независимо выбран из необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного арила;

Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен;

каждый R_m независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$ или $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$;

R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и $-NR^1R^2$;

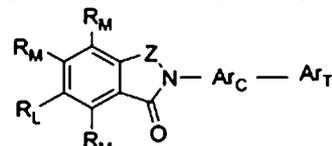
каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила;

или R^{10} и R^{11} взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2 - C_8 гетероциклоалкила;

R^{12} выбран из C_1 - C_6 алкила и необязательно замещенного арила; и

где по крайней мере один R_C представляет собой $-C(=O)OH$; или R_L представляет собой $-C(=O)OH$.

[00317] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II):



Формула (II), его пролекарство, его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация, где: Z представляет собой $-C(=O)-$ или $-C(R^a)(R^b)-$;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси;

Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C ;

каждый R_C независимо выбран из галогена, $-CN$, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, $-S(=O)_2NR^4R^5$, $-NHS(=O)_2R^6$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^6$;

где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила и C_2 - C_8 гетероциклоалкила; и

где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и $-NR^7R^8$;

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3 - C_8 циклоалкила и C_2 - C_8 гетероциклоалкила;

или R^1 и R^2 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2 - C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1 - C_6 алкильными заместителями;

каждый R^3 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, необязательно замещенного $-OC(=O)C_1$ - C_6 алкила, необязательно замещенного $-C(=O)OC_1$ - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-C(=O)OH$, $-NR^1R^2$;

где $-OC(=O)C_1$ - C_6 алкил и $-C(=O)OC_1$ - C_6 алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ или $-NR^7R^8$;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3 - C_8 циклоалкила и C_2 - C_8 гетероциклоалкила;

или R^4 и R^5 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2 - C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1 - C_6 алкильными заместителями;

каждый R^6 независимо выбран из необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила и необязательно замещенного арила;

где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3 - C_8 циклоалкила и C_2 - C_8 гетероциклоалкила; и

где арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и $-NR^7R^8$;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

или R^7 и R^8 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2 - C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1 - C_6 алкильными заместителями;

Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиазолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси;

каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-CN$, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси;

где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3 - C_8 циклоалкила, $-O$ - C_3 - C_8 циклоалкила, C_2 - C_8 гетероциклоалкила и $-O$ - C_2 - C_8 гетероциклоалкила;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$ или $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$;

где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила, -OC(=O)C₁-C₆ алкила, (C₁-C₄ алкилена) -OC(=O)C₁-C₆ алкила, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)R¹², арила или C₁-C₆ алкил- (арила);

R⁹ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH и -NR¹R²;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гидроксиарила или гетероарила;

или R¹⁰ и R¹¹ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями;

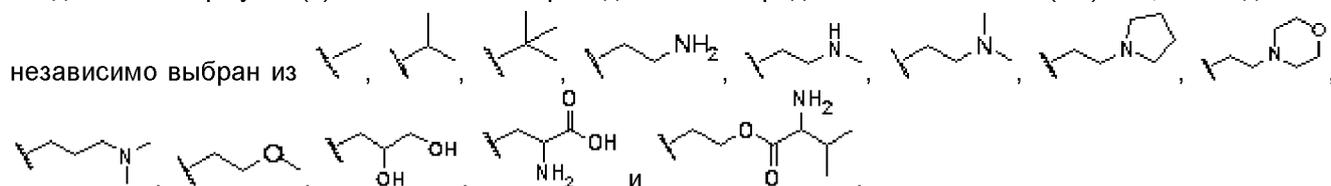
R¹² выбран из C₁-C₆ алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями; и где по крайней мере один R_c представляет собой -C(=O)OH; или R_L представляет собой -C(=O)OH.

[00318] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), Z представляет собой -C(=O)-. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) Z представляет собой -C(R^a)(R^b)-, и каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, фтора и метила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) Z представляет собой -CH₂-.

[00319] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним или двумя R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) Ar_c представляет собой моноциклический арилен, замещенный одним или двумя R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) Ar_c представляет собой фенилен, замещенный одним R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) Ar_c представляет собой гетероарилен, выбранный из пиридинилена, пиримидилена, пиазинилена и тиофенилена. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) Ar_c представляет собой гетероарилен, замещенный одним или двумя R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) Ar_c представляет собой моноциклический гетероарилен, замещенный одним или двумя R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) Ar_c представляет собой гетероарилен, замещенный одним R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) Ar_c представляет собой тиофенилен, замещенный одним R_c. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) Ar_c представляет собой тиофенилен, замещенный двумя R_c.

[00320] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), каждый R_c независимо выбран из -CN, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксилалкила, гетероарила, арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и -C(=O)NR⁴R⁵. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) один R_c выбран из -CN, C₁-C₆ гидроксилалкила, гетероарила, арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и -C(=O)NR⁴R⁵; и второй R_c выбран из галогена, C₁-C₆ алкила и арила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) каждый R_c независимо выбран из -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и тетразолила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) один R_c выбран из -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и тетразолила; и второй R_c выбран из галогена, C₁-C₆ алкила и арила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) по меньшей мере один из R_c не является метилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) по меньшей мере один из R_c не является этилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) по меньшей мере один из R_c представляет собой -CN. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) по меньшей мере один из R_c представляет собой -C(=O)OH. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) по меньшей мере один из R_c представляет собой тетразолил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) по меньшей мере один из R_c представляет собой -C(=O)OR³. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) по меньшей мере один из R_c представляет собой -C(=O)NR⁴R⁵.

[00321] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), по меньшей мере, один из R_c представляет собой -C(=O)OR³, и каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из -OH, необязательно замещенного -OC(=O)C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного -C(=O)OC₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, -C(=O)OH, -NR¹R²; где -OC(=O)C₁-C₆ алкил и -C(=O)OC₁-C₆ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH и -NR⁷R⁸. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) по меньшей мере один из R_c представляет собой -C(=O)OR³, и каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкокси и -NR¹R². В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) по меньшей мере один из R_c представляет собой -C(=O)OR³, и каждый R³

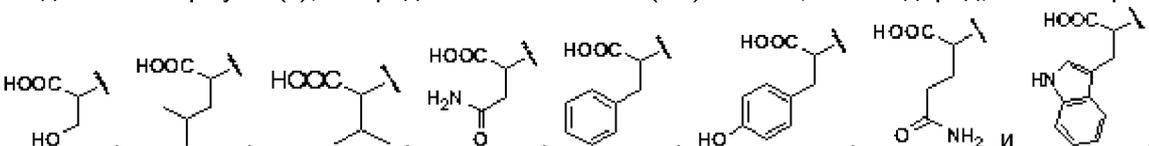


[00322] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), по меньшей мере, один из R_c представляет собой -C(=O)NR⁴R⁵, и каждый R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила; или R⁴ и R⁵ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) по меньшей мере один из R_c представляет собой -C(=O)NR⁴R⁵, и каждый R⁴ и R⁵ представляет собой водород.

[00323] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -NR⁷R⁸, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -NR⁷R⁸, -CN, C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), Ar_T выбран из тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -NR⁷R⁸, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), Ar_T представляет собой имидазолил, необязательно замещенный метилом.

[00324] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), R_L представляет собой -C(=O)OR⁹. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), R_L представляет собой -C(=O)OR⁹, и R⁹

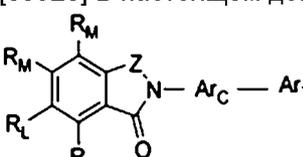
выбран из . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), R_L представляет собой -C(=O)NR¹⁰R¹¹; R¹⁰ - водород; и R¹¹ выбран из водорода,

. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), R_L представляет собой -NHC(=O)R¹² и R¹² представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), R_L представляет собой -NHS(=O)₂R¹², и R¹² выбран из фенила, толуила и метила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), R_L представляет собой -C(=O)NHS(=O)R¹². В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), R_L представляет собой -C(=O)NHS(=O)R¹², и R¹² выбран из метила, бутила и фенила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), R_L представляет собой -C(=O)OH. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) R_L представляет собой тетразолил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II), R_L представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила, -OC(=O)C₁-C₆ алкила, (C₁-C₄ алкилена) -OC(=O)C₁-C₆ алкила, -C(=O)NR¹R², -C(=O)R¹², арила и C₁-C₆ алкил-(арила). В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) R_L представляет собой триазолил.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) каждый R_m независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) один R_m выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси; и каждый другой R_m независимо выбран из водорода и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) каждый R_m представляет собой водород.

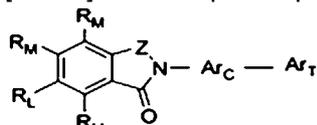
[00325] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) каждый R¹ и R² независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, или R¹ и R² взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C₂-C₈-гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆-алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (II) каждый R¹, R², R⁷ и R⁸ представляет собой водород.

[00326] В настоящем документе также раскрывается соединение Формулы (III):

 Формула (III) или ее фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -C(=O)- или -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, галогена, -OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси; Ar_c выбран из арилена и гетероарилена; где Ar_c замещен одним или несколькими R_c; каждый R_c независимо выбран из галогена, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³, -C(=O)NR⁴R⁵, -S(=O)₂NR⁴R⁵, -NHS(=O)₂R⁶ и -C(=O)NHS(=O)₂R⁶; каждый R³ независимо представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил; каждый R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила;

или R⁴ и R⁵ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила;
R⁶ выбран из необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного арила;
Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен;
каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси;
R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)OR⁹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NHC(=O)R¹², -NHS(=O)₂R¹² или -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;
R⁹ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил;
каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; или R¹⁰ и R¹¹ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила;
R¹² выбран из C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного арила; и
где по меньшей мере один R_C представляет собой -C(=O)OR³, или R_L представляет собой -C(=O)OR⁹.
[00327] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III):



Формула (III) или ее фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -C(=O)- или -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, галогена, -OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси;
Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C;
каждый R_C независимо выбран из галогена, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³, -C(=O)NR⁴R⁵, -S(=O)₂NR⁴R⁵, -NHS(=O)₂R⁶ и -C(=O)NHS(=O)₂R⁶;
где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила и C₂-C₈ гетероциклоалкила; и
где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и -NR⁷R⁸;
каждый R¹ и R² независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, -OH, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила и C₂-C₈ гетероциклоалкила;
или R¹ и R² взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями;
каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, необязательно замещенного -OC(=O)C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного -C(=O)OC₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, -C(=O)OH, -NR¹R²;
где -OC(=O)C₁-C₆ алкил и -C(=O)OC₁-C₆ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH или -NR⁷R⁸;
каждый R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила и C₂-C₈ гетероциклоалкила;
или R⁴ и R⁵ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями;
R⁶ выбран из необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного арила;
где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила и C₂-C₈ гетероциклоалкила; и
где арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и -NR⁷R⁸;
каждый R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;
или R⁷ и R⁸ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями;
Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -OH, -NR⁷R⁸, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;
каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси;
где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, -OH, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$ или $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$;

где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, (C_1-C_4 алкилена) $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)R^{12}$, арила или C_1-C_6 алкил-(арила);

R^9 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и $-NR^1R^2$;

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гидроксарила или гетероарила;

или R^{10} и R^{11} взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

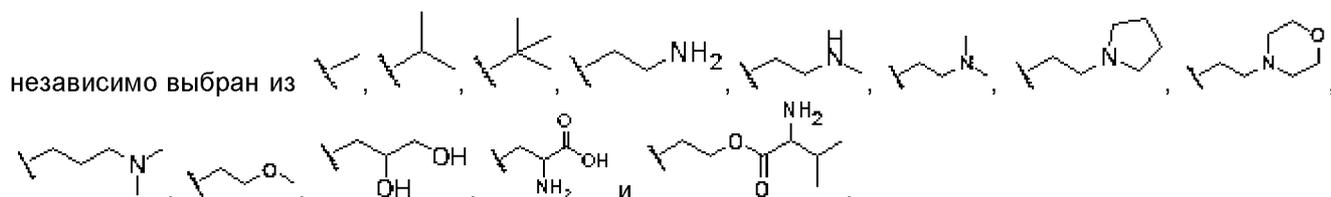
R^{12} выбран из C_1-C_6 алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями; и где по меньшей мере один R_c представляет собой $-C(=O)OR^3$ или R_L представляет собой $-C(=O)OR^9$.

[00328] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), Z представляет собой $-C(=O)-$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Z представляет собой $-C(R^a)(R^b)-$, и каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, фтора и метила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Z представляет собой $-CH_2-$.

[00329] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним или двумя R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Ar_c представляет собой моноциклический арилен, замещенный одним или двумя R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Ar_c представляет собой фенилен, замещенный одним R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Ar_c представляет собой гетероарил, выбранный из пиридинилена, пиримидилена, пиазинилена и тиофенилена. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Ar_c представляет собой гетероарил, замещенный одним или двумя R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Ar_c представляет собой моноциклический гетероарил, замещенный одним или двумя R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Ar_c представляет собой гетероарил, замещенный одним R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Ar_c представляет собой тиофенилен, замещенный одним R_c . В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Ar_c представляет собой тиофенилен, замещенный двумя R_c .

[00330] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), каждый R_c независимо выбран из $-CN$, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксильного алкила, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и $-C(=O)NR^4R^5$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) один R_c выбран из $-CN$, C_1-C_6 гидроксильного алкила, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и $-C(=O)NR^4R^5$; и второй R_c выбран из галогена, C_1-C_6 алкила и арила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) каждый R_c независимо выбран из $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и тетразолила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) один R_c выбран из $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и тетразолила; и второй R_c выбран из галогена, C_1-C_6 алкила и арила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) по меньшей мере один из R_c не является метилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) по меньшей мере один из R_c не является этилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) по меньшей мере один из R_c представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) по меньшей мере один из R_c представляет собой $-C(=O)OH$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) по меньшей мере один из R_c представляет собой тетразолил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) по меньшей мере один из R_c представляет собой $-C(=O)OR^3$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) по меньшей мере один из R_c представляет собой $-C(=O)NR^4R^5$.

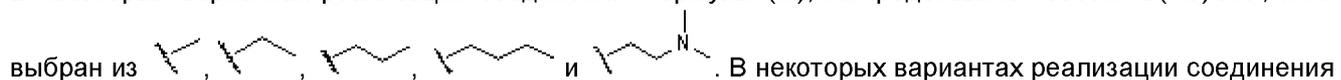
[00331] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), по меньшей мере, один из R_c представляет собой $-C(=O)OR^3$, и каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OH$, необязательно замещенного $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, необязательно замещенного $-C(=O)OC_1-C_6$ алкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)OH$, $-NR^1R^2$; где $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил и $-C(=O)OC_1-C_6$ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и $-NR^7R^8$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) по меньшей мере один из R_c представляет собой $-C(=O)OR^3$, и каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси и $-NR^1R^2$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) по меньшей мере один из R_c представляет собой $-C(=O)OR^3$, и каждый R^3



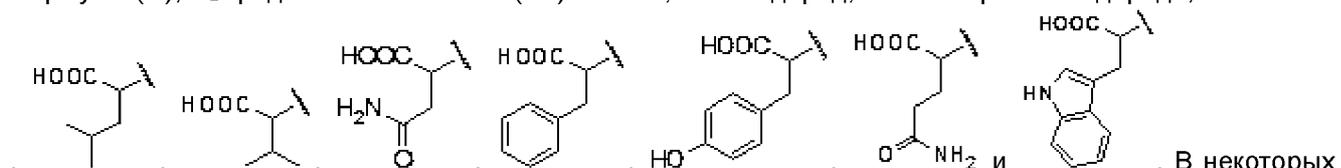
[00332] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), по меньшей мере, один из R_c представляет собой $-C(=O)NR^4R^5$, и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила; или R^4 и R^5 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2 - C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1 - C_6 алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) по меньшей мере один из R_c представляет собой $-C(=O)NR^4R^5$, и каждый R^4 и R^5 представляет собой водород.

[00333] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, тиофенила, пиазолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) Ar_T выбран из тиофенила, пиазолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), Ar_T представляет собой имидазолил, необязательно замещенный метилом.

[00334] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), R_L представляет собой $-C(=O)OR^9$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), R_L представляет собой $-C(=O)OR^9$, и R^9



Формулы (III), R_L представляет собой $-C(=O)NR^{10}R^{11}$; R^{10} - водород; и R^{11} выбран из водорода,

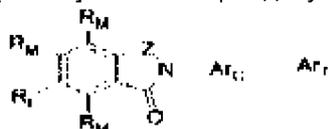


В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), R_L представляет собой $-NHC(=O)R^{12}$ и R^{12} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), R_L представляет собой $-NHS(=O)R^{12}$, и R^{12} выбран из фенила, толуила и метила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), R_L представляет собой $-C(=O)NHS(=O)R^{12}$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), R_L представляет собой $-C(=O)NHS(=O)R^{12}$, и R^{12} выбран из метила, бутила и фенила. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), R_L представляет собой $-C(=O)OH$. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) R_L представляет собой тетразолил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III), R_L представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, $-OC(=O)C_1$ - C_6 алкила, (C_1 - C_4 алкилена) $-OC(=O)C_1$ - C_6 алкила, $-C(=O)NR^1R^2$, $-C(=O)R^{12}$, арила и C_1 - C_6 алкил-(арила). В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) R_L представляет собой триазолил.

[00335] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-CN$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) один R_M выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-CN$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси; и каждый другой R_M независимо выбран из водорода и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) каждый R_M представляет собой водород.

[00336] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила, или R^1 и R^2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2 - C_8 -гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1 - C_6 -алкильными заместителями. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (III) каждый R^1 , R^2 , R^7 и R^8 представляет собой водород.

[00337] В настоящем документе также раскрывается соединение Формулы (IV):

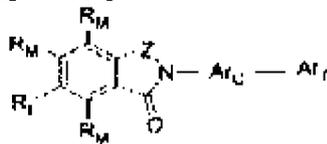


Формула (IV) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой $-C(=O)-$ или $-C(R^a)(R^b)-$;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;
 Ar_c выбран из арилена и гетероарилена; каждый замещен одним или несколькими R_c ;
 R_c выбран из $-CN$, $-OH$, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксильного алкила, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$ и $-C(=O)OR^3$;
каждый R^3 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;
 Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пирозолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен;
каждый R_M независимо выбран из водорода и галогена;
 R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$;
каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила; и
 R^{12} выбран из C_1-C_6 алкила и арила.

[00338] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):



Формула (IV) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой $-C(=O)-$ или $-C(R^a)(R^b)-$;
 R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;
 Ar_c выбран из арилена и гетероарилена; каждый замещен одним или несколькими R_c ;
 R_c выбран из $-CN$, $-OH$, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксильного алкила, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$ и $-C(=O)OR^3$;
каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;
или R^1 и R^2 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила;
каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими $-NR^1R^2$ или C_1-C_6 алкокси;
 Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пирозолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-NR^7R^8$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;
каждый R_M независимо выбран из водорода и галогена;
 R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$;
где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $(C_1-C_4$ алкилен)- $OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)NR^1R^2$, $-C(=O)R^{12}$, арила и C_1-C_6 алкил- (арила).
каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из $-C(=O)OH$, $-OH$, арила, гидроксиарила или гетероарила; и
 R^{12} выбран из C_1-C_6 алкила и арила.

[00339] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):

Z представляет собой $-C(=O)-$ или $-CH_2-$;
 Ar_c выбран из фенилена и моноциклического гетероарилена; каждый замещен одним или несколькими R_c ;
 R_c выбран из $-CN$, $-OH$, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкила, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$;
каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;
каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими $-NR^1R^2$;
 Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пирозолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;
каждый R_M представляет собой водород;
 R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$;
где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)R^{12}$ и арила.
каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила; где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, арила, гидроксиарила и гетероарила; и
 R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкил или арил.

[00340] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):

Z выбран из $-C(=O)-$ и $-CH_2-$;
 Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c ;
 R_c выбран из $-C(=O)OH$ и тетразолила;
 Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пирозолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими из следующих элементов: галоген, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси;
каждый R_M представляет собой водород;
 R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$;
где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из –C(=O)OH, -OH, фенила, гидроксифенила и индопила; и

R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил.

[00341] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), Ar_c представляет собой фенилен.

[00342] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.

[00343] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):

Z выбран из –C(=O)- и –CH₂-;

Ar_c представляет собой гетероарил, замещенный одним или двумя R_c;

каждый R_c независимо выбран из -CN, C₁-C₆ алкила и арила;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила или C₁-C₆ алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;

где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из –C(=O)OH, -OH, фенила, гидроксифенила и индопила; и

R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил.

[00344] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), Ar_c представляет собой тиофенилен.

[00345] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.

[00346] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV) один из R_c представляет собой -CN.

[00347] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):

Z выбран из –C(=O)- и –CH₂-;

Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c;

R_c представляет собой -C(=O)OR³;

каждый R¹ и R² независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

R³ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним NR¹R²;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;

где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из –C(=O)OH, -OH, фенила, гидроксифенила и индопила; и

R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил.

[00348] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), Ar_c представляет собой фенилен.

[00349] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.

[00350] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):

Z представляет собой –C(=O)-;

Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c;

R_c выбран из -C(=O)OH и тетразолила;

Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пирозолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;

где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из –C(=O)OH, -OH, арила, гидроксарила и гетероарила; а также

R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил.

[00351] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), Ar_c представляет собой фенилен.

[00352] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.

[00353] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):

Z представляет собой –C(=O)-;

Ar_c представляет собой гетероарил, замещенный одним или двумя R_c;

каждый R_c независимо выбран из -CN, C₁-C₆ алкила и арила;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими из следующих элементов: галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси;
каждый R_M представляет собой водород;
R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;
где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом;
каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)OH, -OH, арила, гидроксиарила или гетероарила; и
R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил.

[00354] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), Ar_C представляет собой тиофенилен.

[00355] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.

[00356] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV) один из R_C представляет собой -CN.

[00357] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV):

Z представляет собой -C(=O)-;

Ar_C представляет собой арилен, замещенный одним R_C;

R_C представляет собой -C(=O)OR³;

каждый R¹ и R² независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

R³ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним -NR¹R²;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими из следующих элементов: галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;
где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом;

R¹⁰ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

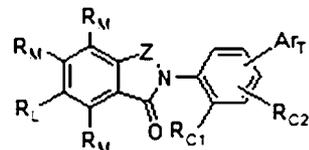
каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)OH, -OH, арила, гидроксиарила и гетероарила; и

R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил.

[00358] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), Ar_C представляет собой фенилен.

[00359] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (IV), R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.

[00360] В настоящем документе также раскрывается соединение Формулы (V):



Формула (V) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой -C(=O)- или -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;

R_{C1} выбран из -OH, тетразолила, -C(=O)OH и -C(=O)OR³;

R_{C2} выбран из водорода, галогена, -OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксиалкила и C₁-C₆ алкокси;

R³ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил;

Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пирозолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен;

каждый R_M независимо выбран из водорода и галогена;

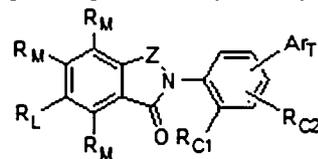
R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;

R¹⁰ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

R¹¹ выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; и

R¹² выбран из C₁-C₆ алкила и арила.

[00361] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (V):



Формула (V) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой -C(=O)- или -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;

R_{C1} выбран из -OH, тетразолила, -C(=O)OH и -C(=O)OR³;

R_{C2} выбран из водорода, галогена, -OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксиалкила и C₁-C₆ алкокси;

R³ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из -NR¹R² или C₁-C₆ алкокси;

каждый R¹ и R² независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;
или R¹ и R² взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила;
Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пирозолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

каждый R_M независимо выбран из водорода и галогена;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;
где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом;

R¹⁰ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

R¹¹ выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими из следующих элементов: -C(=O)OH, -OH, арил, гидроксиарил и гетероарил; и

R¹² выбран из C₁-C₆ алкила и арила.

[00362] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (V), R_{C1} представляет собой тетразолил или -C(=O)OH.

[00363] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (V), R_{C1} представляет собой -C(=O)OR³.

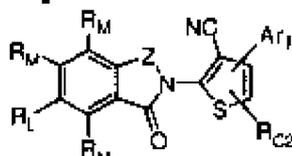
[00364] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (V), R_{C2} представляет собой водород.

[00365] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (V), Ar_T выбран из пиридинила, фенила и тиофенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси.

[00366] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (V), Ar_T представляет собой пирозолил или имидазолил, каждый из которых необязательно замещен метилом.

[00367] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (V), R_L представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.

[00368] В настоящем документе также раскрывается соединение Формулы (VI):



Формула (VI) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой -C(=O)- или -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;

R_{C2} выбран из водорода, галогена, -OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксиалкила, C₁-C₆ алкокси и арила;

Ar_T представляет собой необязательно замещенный фенил;

каждый R_M независимо выбран из водорода и галогена;

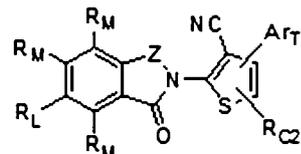
R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;

R¹⁰ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

R¹¹ выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; и

R¹² выбран из C₁-C₆ алкила и арила.

[00369] В настоящем документе также раскрывается соединение Формулы (VI):



Формула (VI) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой -C(=O)- или -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;

R_{C2} выбран из водорода, галогена, -OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксиалкила, C₁-C₆ алкокси и арила;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

каждый R_M независимо выбран из водорода и галогена;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;
где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом.

R¹⁰ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

R¹¹ выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими из следующих элементов: -C(=O)OH, -OH, арил, гидроксиарил и гетероарил; и

R¹² выбран из C₁-C₆ алкила и арила.

[00370] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI), R_{C2} выбран из C₁-C₆ алкила и фенила.

[00371] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI), Z представляет собой -C(=O)-. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI) Z представляет собой -CH₂-.

[00372] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI) каждый R_m представляет собой водород.

[00373] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI), R_L представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI) R_L представляет собой тетразолил. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI), R_L представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI), R_L представляет собой -C(=O)OH.

В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI), R_L представляет собой -C(=O)NR¹⁰R¹¹, где R¹⁰ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила; и R¹¹ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила (необязательно замещенного одним или несколькими из -C(=O)OH, -OH, фенила, гидроксифенила или индолила). В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI), R_L представляет собой -C(=O)NHS(=O)₂R¹².

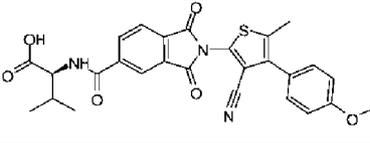
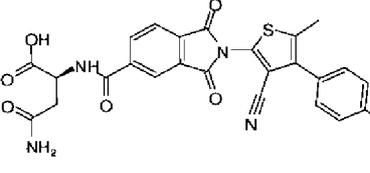
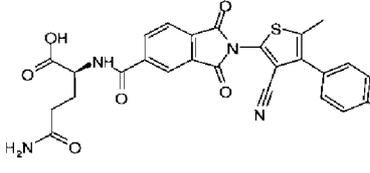
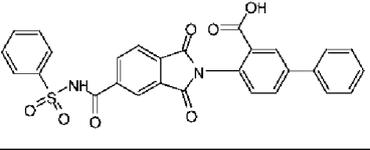
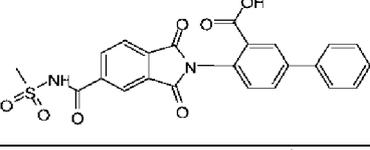
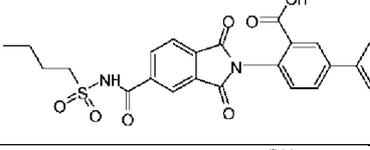
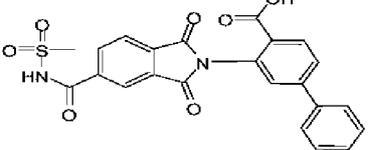
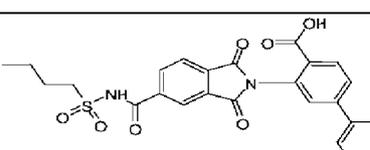
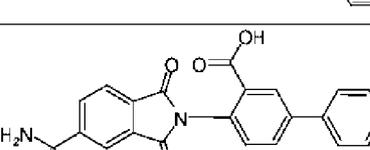
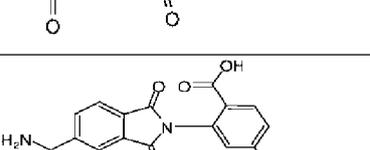
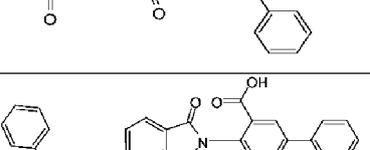
[00374] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства, и пролекарство содержит сложноэфирный фрагмент. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (VI) соединение или его фармацевтически приемлемая соль находятся в форме пролекарства, и пролекарство содержит амидный фрагмент.

[00375] В некоторых вариантах реализации раскрытое в данном документе соединение имеет структуру, представленную в таблице 2; в некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает по меньшей мере одно из соединений, выбранных из Таблицы 2.

ТАБЛИЦА 2

Пример	Название	Структура
1	2-(2-метоксибифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
2	1,3-диоксо-2-[3-(1H-тетразол-5-ил)-1,1'-бифенил-4-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
3	2-(4-гидрокси[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
4	2-(3-гидроксиметилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
5	Метилловый эфир 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты	
6	2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
7	Этиловый эфир 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты	

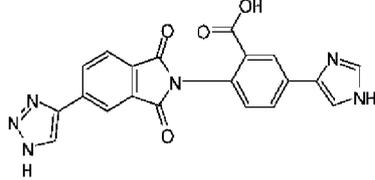
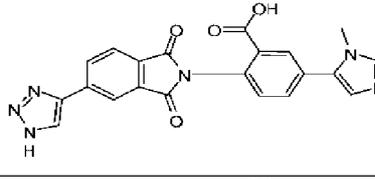
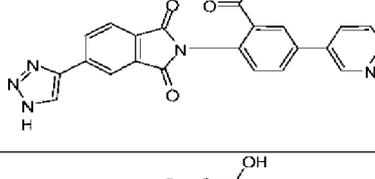
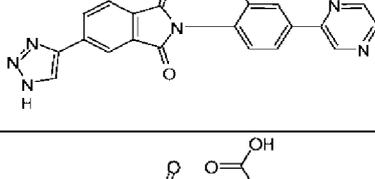
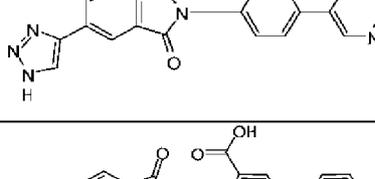
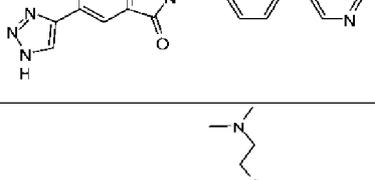
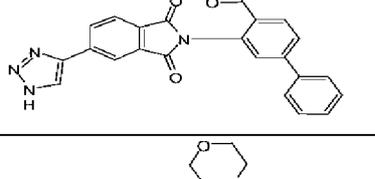
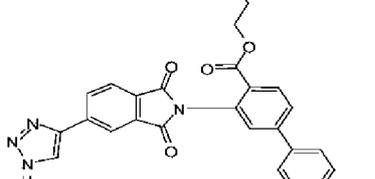
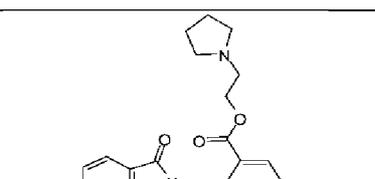
8	Бутиловый эфир 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты	
9	Этиловый эфир 1,3-диоксо-2-[3-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты	
10	2-(4-карбоксібифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
11	2-(4-гидроксиметилбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
12	2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
13	N-{2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил} бензолсульфонамид	
14	N-{2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил} метансульфонамид	
15	{2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}-амид бутан-1-сульфоновой кислоты	
16	(2S)-2-([2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил]амино)-3-гидроксипропановая кислота	
17	(2S)-2-([2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил]амино)-3-(1H-индол-3-ил)пропионовая кислота	
18	(2S)-2-([2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил]амино)-4-метилпентановая кислота	

19	(2S)-2-({2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил} амино)-3-метилмасляная кислота	
20	(2S)-2-({2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино)-сукцинамовая кислота	
21	(2S)-4-карбамоил-2-({2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино)-масляная кислота	
22	4-(5-бензолсульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновая кислота	
23	4-(5-метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновая кислота	
24	4-[5-(бутан-1-сульфониламинокарбонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота	
25	3-(5-метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	
26	3-[5-(бутан-1-сульфониламинокарбонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота	
27	4-(5-карбамоил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновая кислота	
28	3-(5-карбамоил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	
29	4-[5-(1-бензил-1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота	

30	4-{5-[1-(2,2-диметилпропионилоксиметил)-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил} бифенил-3-карбоновая кислота	
31	4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота	
32	2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрил	
33	Метилловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты	
34	Метилловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
35	Бутиловый эфир 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты	
36	Бутиловый эфир 2-(4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты	
37	2-(4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
38	Метилловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-6-метоксибифенил-3-карбоновой кислоты	
39	Бутиловый эфир 2-(2-метокси-5-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты	
40	Метилловый эфир 4-(5-метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновой кислоты	

41	Метилловый эфир 3-(5-метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	
42	2-(6-метокси-3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	
43	1,3-диоксо-2-[4-(1Н-тетразол-5-ил) бифенил-3-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	
44	Метилловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
45	2-(4-карбоксо-4'-фторбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	
46	2-(4-карбоксо-3'-фторбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	
47	2-[5-метокси-2-(1Н-тетразол-5-ил) фенил] -1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	
48	2-(2-карбоксо-5-тиофен-2-илфенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	
49	2-[1,3-диоксо-5-(1Н- [1,2,3] триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4-пиридин-3-илбензойная кислота	
50	3-[1,3-диоксо-5-(1Н- [1,2,3] триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-3'-фторбифенил-4-карбоновая кислота	

51	3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-2',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота	
52	2-(2-карбокси-5-пиридин-3-илфенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
53	2-(4-карбокси-2',4'-дифторбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
54	2-[4-(1H-тетразол-5-ил) бифенил-3-ил]-5-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион	
55	2-(4-карбокси-4'-метоксибифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
56	2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4-тиофен-2-ил-бензойная кислота	
57	3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4'-фторбифенил-4-карбоновая кислота	
58	3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4'-метоксибифенил-4-карбоновая кислота	
59	3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил] бифенил-4-карбоновая кислота	

60	2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-(3H-имидазол-4-ил)-бензойная кислота	
61	2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-(3-метил-3H-имидазол-4-ил)-бензойная кислота	
62	2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-пиридин-3-ил-бензойная кислота	
63	2-[1,3-диоксо-5-(1H- [1,2,3] триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-пирозин-2-ил-бензойная кислота	
64	2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-пиримидин-5-ил-бензойная кислота	
65	5-(6-Аминопиридин-3-ил)-2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-бензойная кислота	
66	2-диметиламиноэтиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
67	3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил] бифенил-4-карбоновая кислота 2-морфолин-4-ил-этиловый эфир	
68	3-[1,3-диоксо-5-(1H- [1,2,3] триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил] бифенил-4-карбоновая кислота 2-пирролидин-1-ил-этиловый эфир	

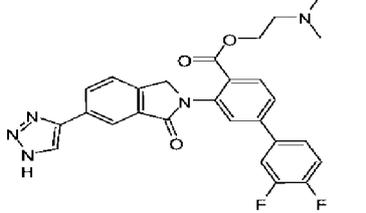
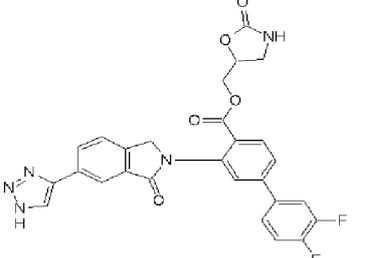
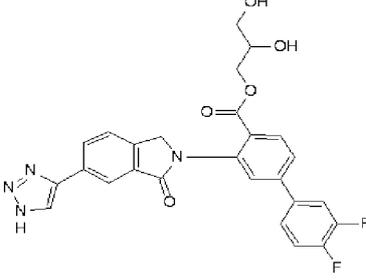
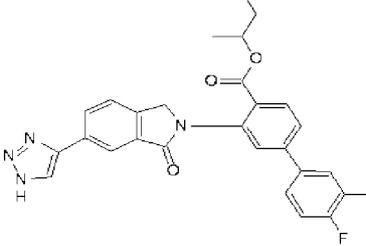
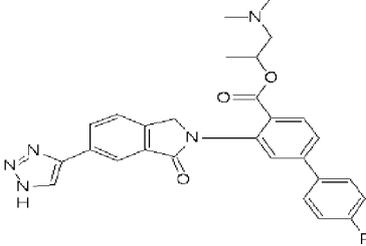
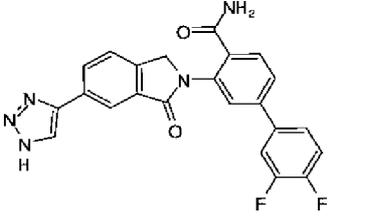
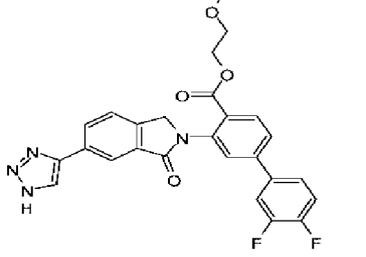
69	2-метоксиэтиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
70	3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота 2,3-дигидрокси- пропиловый эфир	
71	2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)-бензойная кислота	
72	2-аминоэтиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
73	3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил] бифенил-4-карбоновая кислота (2S) -2-амино-2-карбоксиэтиловый эфир	
74	3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил) -1,3-дигидроизоиндол-2-ил] бифенил-4-карбоновая кислота 2 - {(2S) -2-амино-3-метилбутаноил}окси} этиловый эфир	
75	2-[2-карбокси-4-(1H-имидазол-4-ил)фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
76	2-[2-карбокси-4-(3-метил-3H-имидазол-4-ил)фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	

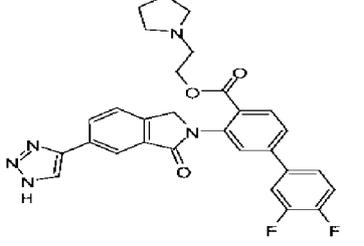
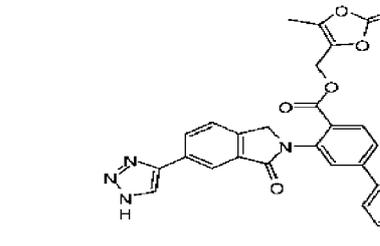
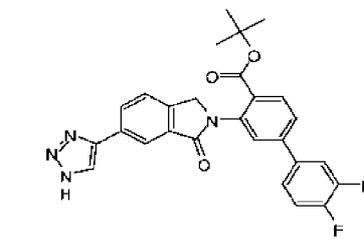
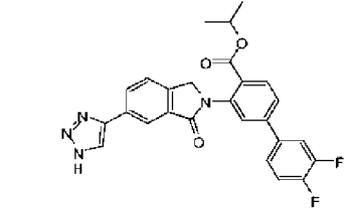
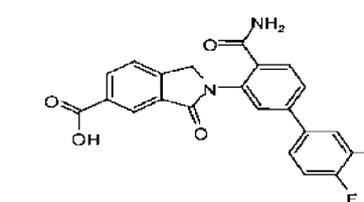
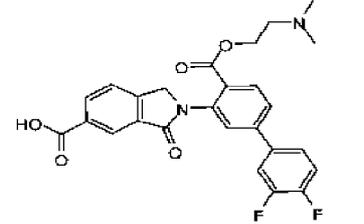
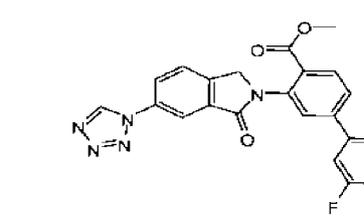
77	2-[4-(1H-имидазол-4-ил)-2-(2-метиламиноэтоксикарбонил)фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
78	2-диметиламиноэтиловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты	
79	2-пирролидин-1-ил-этиловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты	
80	2-морфолин-4-ил-этиловый эфир 4-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты	
81	2-метиламиноэтиловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты	
82	3',4'-дифтор-3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота	
83	2-(2-гидрокси-5-фенилпиридин-3-ил)-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион	
84	2-(4-фенилпиридин-2-ил)-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион	

85	N-оксид 2-{1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил}-4-фенилпиридина	
86	2-(5-фенилпиридин-2-ил)-5-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион	
87	2-[4-(4-фторфенил)пиридин-2-ил]-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион	
88	2-(6-метил-4-фенилпиридин-2-ил)-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион	
89	2-(2-гидрокси-6-фенилпиридин-3-ил)-5-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион	
90	2-[4-(2,4-дифторфенил)-5-метилпиридин-2-ил]-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-диона	
91	Метилевый эфир 3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
92	3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота	
93	Амид 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
94	4-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота	

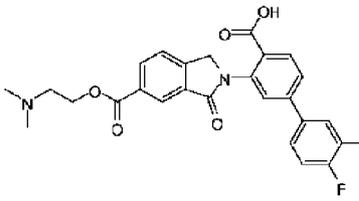
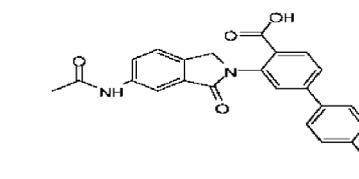
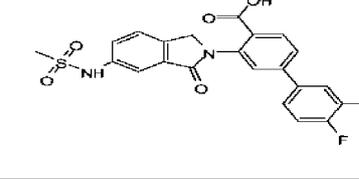
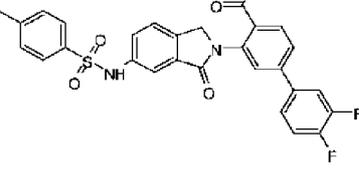
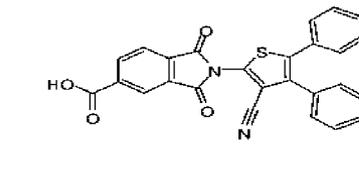
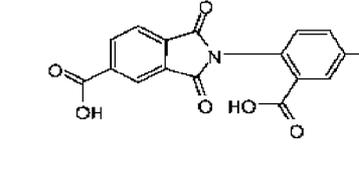
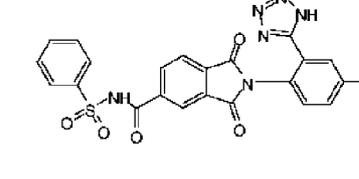
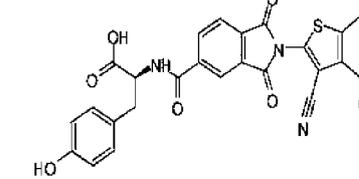
95	3-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил] бифенил-4-карбоновая кислота	
96	Изопропиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
97	2-диметиламиноэтиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
98	Амид 3-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил] бифенил-4-карбоновой кислоты	
99	Метилловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
100	3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил] бифенил-4-карбоновая кислота	
101	Амид 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
102	2-(4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
103	Метилловый эфир 3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	

104	3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновая кислота	
105	Метилловый эфир 3', 4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновой кислоты	
106	3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	
107	Амид 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	
108	2-диметиламиноэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	
109	2-пирролидин-1-илэтиловый эфир 3', 4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	
110	Метилловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
111	3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота	

112	2-диметиламиноэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
112a	(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил) метиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
112b	2,3-дигидроксипропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
112c	бутан-2-иловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
112d	1-(диметиламино)пропан-2-иловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
113	Амид 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
114	2-метокси-этиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	

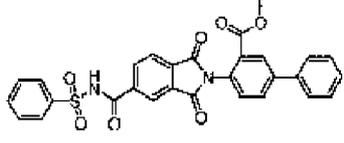
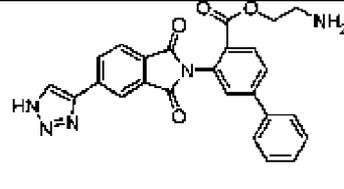
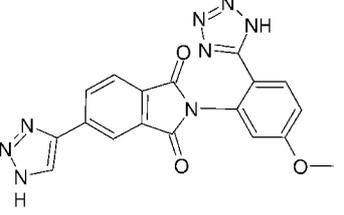
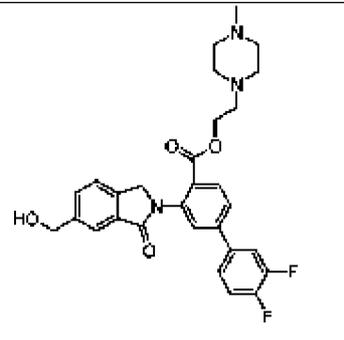
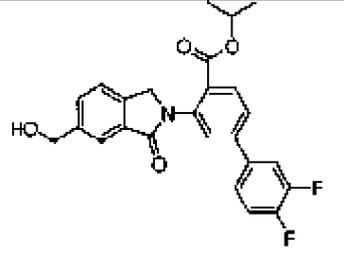
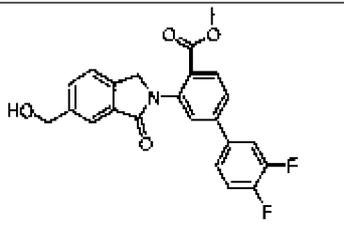
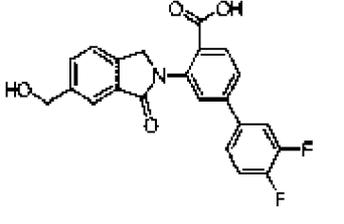
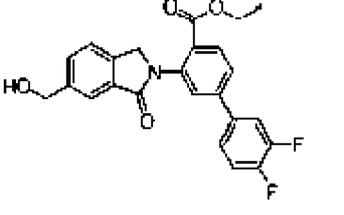
115	2-пирролидин-1-ил-этиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
116	(5-метил-2-оксо-[1,3] диоксол-4-ил) метиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
117	Трет-бутиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
118	Изопропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3] триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил] бифенил-4-карбоновой кислоты	
119	2-(4-карбамоил-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
120	2-[4-(2-диметиламиноэтоксикарбонил)-3',4'-дифторбифенил-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
121	Метиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(1-оксо-6-тетразол-1-ил-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	

122	3',4'-дифтор-3-(1-оксо-6-тетразол-1-ил-1,3-дигидроиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновая кислота	
123	Бутиловый эфир 2-(4-карбамоил-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-карбоновой кислоты	
124	3-диметиламинопропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	
125	Изопропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	
126	2-(4-карбокси-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-карбоновая кислота	
127	Метилловый эфир 2-(3',4'-дифтор-4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-карбоновой кислоты	
128	Бутиловый эфир 2-(4-карбокси-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-карбоновой кислоты	

129	2-диметиламиноэтиловый эфир 2-(4-карбокси-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты	
130	3-(6-ацетиламино-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота	
131	3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламино-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	
132	3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(толуол-4-сульфониламино)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота	
133	2-(3-циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
134	2-(3-карбоксибифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
135	N-(бензолсульфонил)-2-(3-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоксамид	
136	(2S)-2-({2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино)-3-(4-гидроксифенил)пропановая кислота	

137	(2S)-2-({2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино)-3-фенилпропановая кислота	
138	2-(4-карбокси-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
139	2-(4-карбокси-2',3',4'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
140	2-(4-карбокси-2',4',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
141	2-(4-карбокси-4'-метил [1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
142	2-(4-Карбокси-2',4'-дихлор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
143	2-(4-карбокси-4'-хлор-3'-фтор [1,1'-бифенил] -3-ил) -1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
144	2-(4-карбокси-3'-фтор-4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	

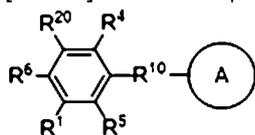
144a	2-(4-карбокси-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
144b	3-[5-хлор-1,3-диоксо-6-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-3',4'-дифтор [1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	
144c	3-[5-хлор-1,3-диоксо-6-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил][1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	
145	2-(3-цианобифенил-4-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновая кислота	
146	2-(4-(4-фторфенил)-5-фенилпиридин-2-ил)-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-1,3-дион	
147	2-(1-метил-2-оксо-5-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-1,3-дион	
148	3-(1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-2-ил) бифенил-4-сульфонамид	
149	2-(2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоксамидо)уксусная кислота	
150	метил 2-(4-гидроксибифенил-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоксилат	
151	2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоксилат	

152	метил4-(1,3-диоксо-5-(фенилсульфонилкарбамоил) изоиндолин-2-ил)бифенил-3-карбоксилат	
153	2-аминоэтил3-(1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) изоиндолин-2-ил) бифенил-4-карбоксилат	
154	2-(2-(1H-тетразол-5-ил)-5-метоксифенил)-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-1,3-дион	
155	2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил 3',4'-дифтор-3-(6-(гидроксиметил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) бифенил-4-карбоксилат	
156	изопропил-3', 4'-дифтор-3-(6-(гидроксиметил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) бифенил-4-карбоксилат	
157	метил 3', 4'-дифтор-3-(6-(гидроксиметил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) бифенил-4-карбоксилат	
158	3', 4'-дифтор-3-(6-(гидроксиметил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) бифенил-4-карбоновая кислота	
159	этил 3', 4'-дифтор-3-(6-(гидроксиметил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)бифенил-4-карбоксилат	

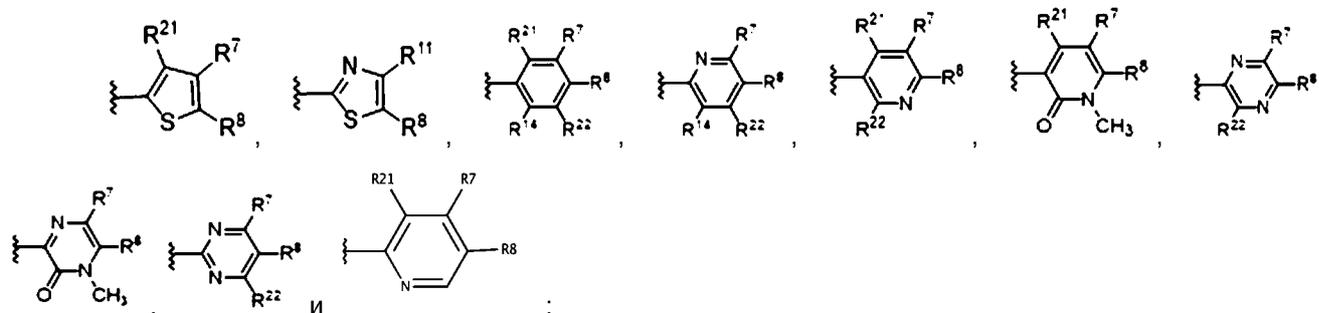
160	3-(6-карбамоил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота	
161	3',4'-дифтор-3-(6-(5-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	
162	3-(6-(5-бензоил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота	
163	3',4'-дифтор-3-(1-оксо-6-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	
164	3-(6-(5-карбамоил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота	
165	3-(6-(5-(диметилкарбамоил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота	
166	этил 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил][1,1'-бифенил]-4-карбоксилат	
167	этил 3-[1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат	

168	2-(ацетилокси) этил 3-[1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-3',4'-дифтор [1,1'-бифенил]-4-карбоксилат	
169	6-бром-2-(4-карбокси-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	
170	2-(4-карбокси-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	

[00376] В настоящем документе также раскрывается соединение Формулы (VII):



Формула (VII) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:
А выбирается из:



R^1 выбран из водорода, галогена, гидроксила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами; каждый R^2 и R^3 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами; или R^2 и R^3 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила;

R^4 выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

R^5 выбран из $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)NR_2R^3$, $-S(=O)_2NR_2R^3$, $-C(=O)NHR^{15}$, $-CH_2OH$, 3-гидроксиоксетан-3-ила и $-NH_2$;

R^6 выбран из водорода, галогена, гидроксила, 5-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)NHR^{15}$, и $-C(=O)N=S(X^3)(CH_3)_2$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими R^9 , и где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{17} ;

R^7 выбран из водорода, $-NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, $-O-$ (3-10-членного гетероциклоалкил), арил и гетероарил, где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и где C_3-C_8 циклоалкил, $-O-C_3-C_8$ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, $-O-$ (3-10-членный гетероциклоалкил), арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R^{24} ;

R^8 выбран из водорода, $-NO_2$, C_1-C_6 алкила, арила и гетероарила, где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из галогена; а также где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из R^{23} ;

или R^7 и R^8 , взятые вместе, образуют карбоцикл C_5-C_{10} или 5-10-членный гетероцикл, где C_5-C_{10} карбоцикл и 5-10-членный гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, $-NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, $-O-$ (3-10-членного гетероциклоалкила), арила и гетероарила, где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и где арил, гетероарил, C_3-C_8 циклоалкил, $-O-C_3-C_8$ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и $-O-$ (3-10-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими R^{23} ;

каждый R^9 независимо выбран из гидроксидов и $-COOH$;

R^{10} выбран из $-C(=O)-X^1-$, $-CH_2-X^1-$, $-X^1-C(=O)-$ и $-X^1-CH_2-$;

R^{11} выбран из водорода, $-NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $-O-$ (3-10-членного гетероциклоалкила), где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и где C_3-C_8 циклоалкил, $-O-C_3-C_8$ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и $-O-$ (3-10-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими R^{23} ;

R^{12} выбран из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глутаминной кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина, где точка присоединения R^{12} представляет собой атом азота;

R^{14} выбран из водорода, галогена, гидроксидов, нитрилов, $-C(=O)CR^{15}$ и $-C(=O)OR^{15}$;

каждый R^{15} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, гетероциклоалкила, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из $-C(=O)NR^2R^3$, гетероциклоалкила, $-NR^2R^3$;

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из R^2 и R^3 .

R^{17} выбран из C_1-C_6 алкила, арила и 6-членного гетероарила, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими гидроксидов, и где арил и 6-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-R^2$ и $-OR^2$;

R^{20} выбран из водорода, галогена, гидроксидов, $-COOH$, $-NC(=O)R^2$, $-OR^2$, 5-членного гетероарила, C_1-C_6 алкила, $-C(=O)N=S(X^3)(CH_3)_2$, $-CH_2(OH)CH_2OH$ и $-NH-SO_2-R^2$, где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома, и где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из 5-членного гетероарила, где 5-членный гетероарил содержит, по меньшей мере, два гетероатома;

R^{21} выбран из водорода и нитрилов;

R^{22} выбран из водорода и гидроксидов;

каждый R^{23} независимо выбран из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

каждый R^{24} независимо выбран из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, 5-членного гетероарила где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

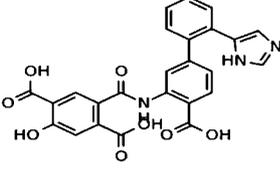
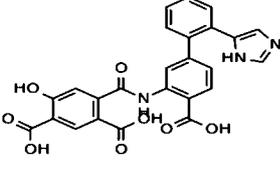
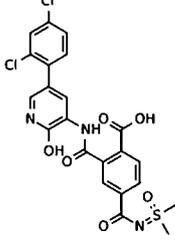
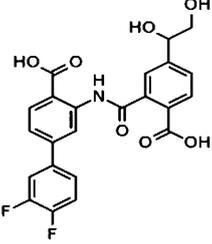
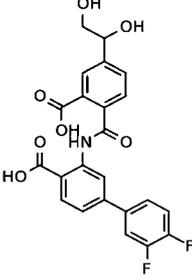
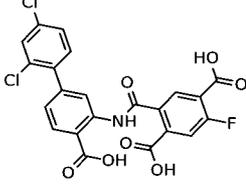
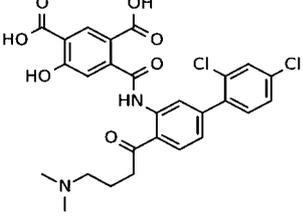
каждый X^1 независимо выбран из $-NR^2-$ и $-CR^2R^3-$; а также

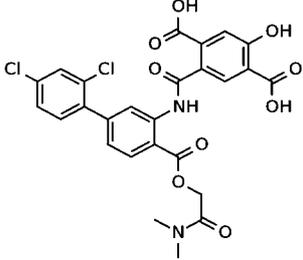
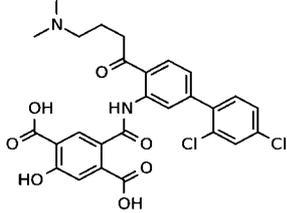
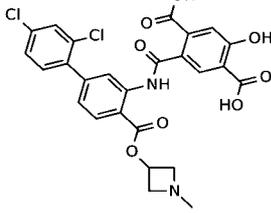
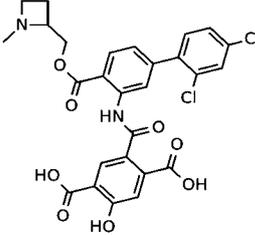
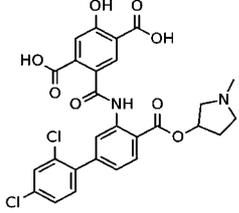
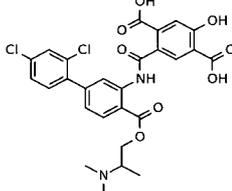
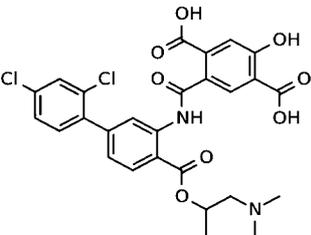
каждый X^3 независимо выбран из NH и O .

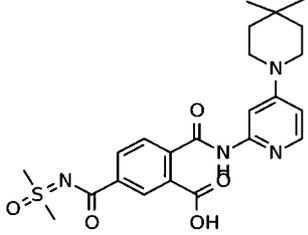
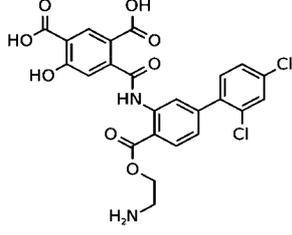
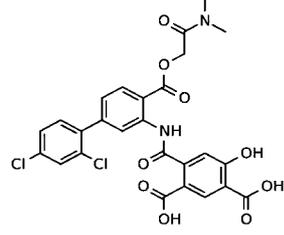
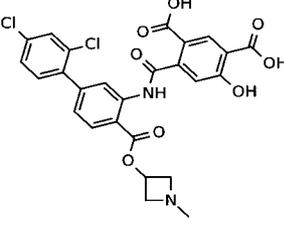
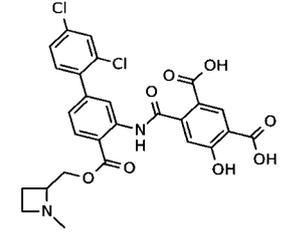
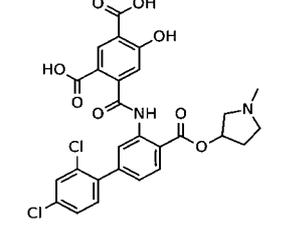
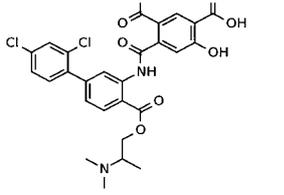
[00377] В некоторых вариантах реализации раскрытое в данном документе соединение имеет структуру, представленную в Таблице 6; в некоторых вариантах реализации изобретение предусматривает по меньшей мере одно из соединений, выбранных из Таблицы 6.

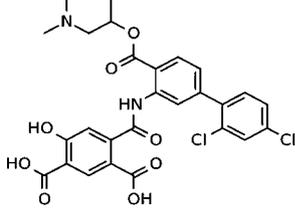
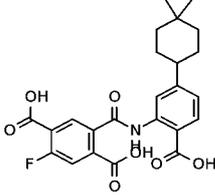
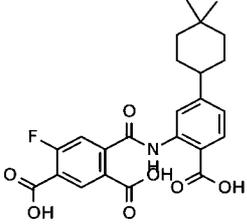
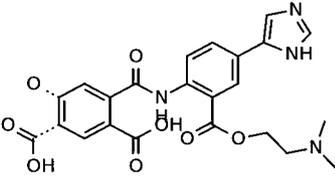
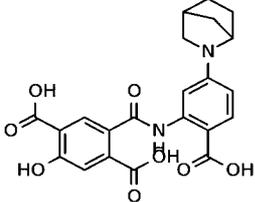
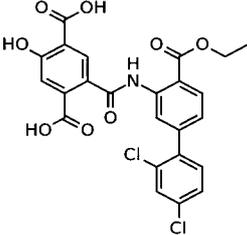
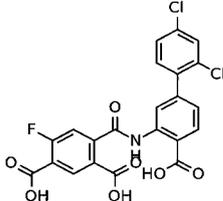
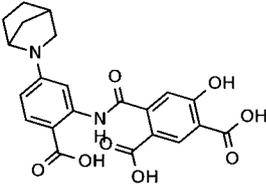
Таблица 6

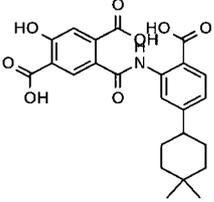
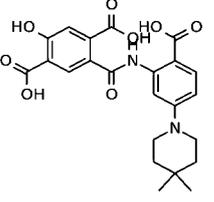
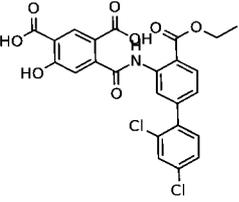
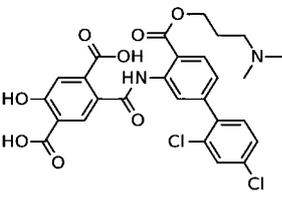
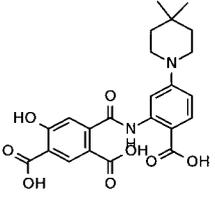
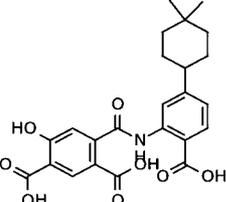
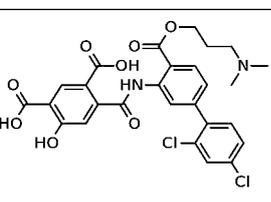
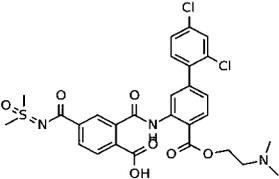
	Структура	IUPAC
--	-----------	-------

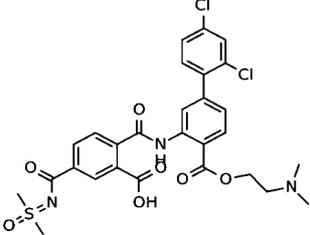
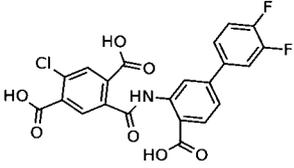
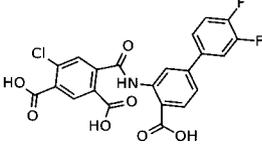
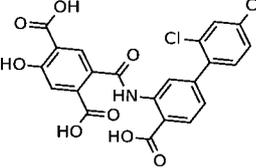
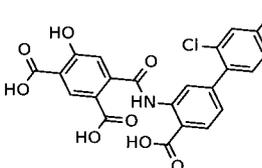
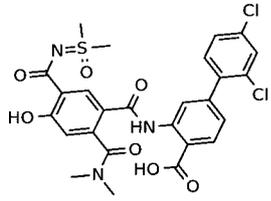
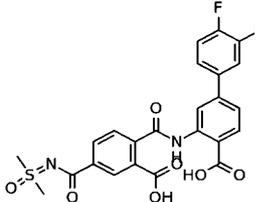
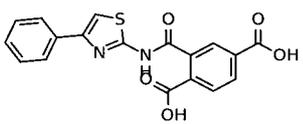
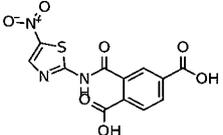
Пример 86		2-{{4-карбоксит-2'-(1H-имидазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 85		4-{{4-карбоксит-2'-(1H-имидазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 84		2-{{5-(2,4-дихлорфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил}карбамоил}-4-{{диметил(оксо)-л ⁶ -сульфанилиден}карбамоил}бензойная кислота
Пример 83		3-[2-карбоксит-5-(1,2-дигидроксиэтил)бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 82		3-[2-карбоксит-4-(1,2-дигидроксиэтил) бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 81		2-([4-карбоксит-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-5-фторбензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 80		4-([2',4'-дихлор-4-[4-(диметиламино)бутаноил]-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота

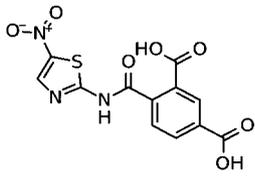
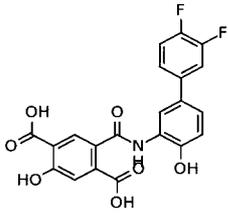
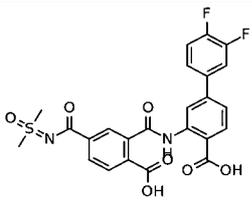
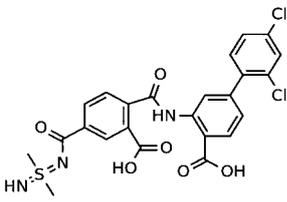
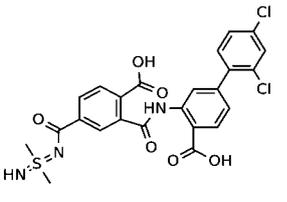
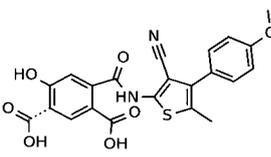
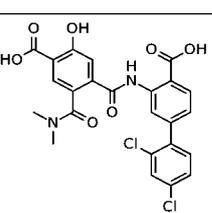
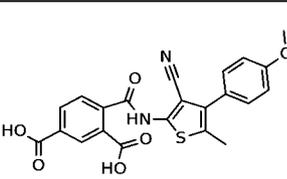
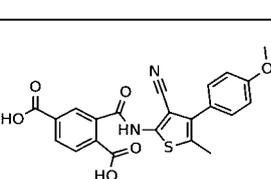
Пример 79		2-[(2',4'-дихлор-4-[[1-(диметилкарбамоил)метокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 78		2-[(2',4'-дихлор-4-[4-(диметиламино)бутаноил]-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 77		2-[(2',4'-дихлор-4-[[1-метилазетидин-3-ил)окси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 76		2-[(2',4'-дихлор-4-[[1-метилазетидин-2-ил)метокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 75		2-[(2',4'-дихлор-4-[[1-метилпирролидин-3-ил)окси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 74		2-[(2',4'-дихлор-4-[[2-(диметиламино)пропокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 73		2-[[2',4'-дихлор-4-[[1-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота

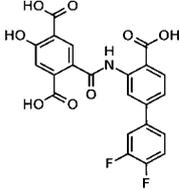
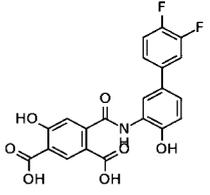
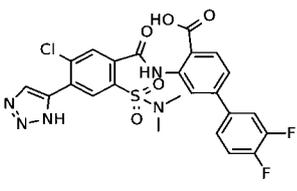
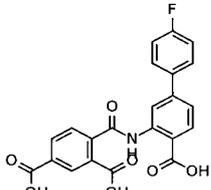
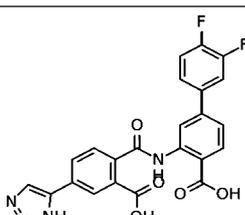
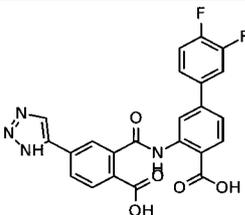
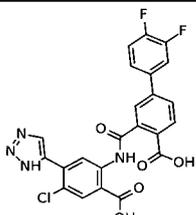
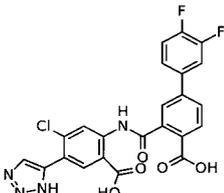
Пример 72		5-[[диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден]карбамоил]-2-[[4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил]карбамоил]бензойная кислота
Пример 71		4-((4-[(2-аминоэтоксикарбонил)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 70		4-[(2',4'-дихлор-4-((диметилкарбамоил)метокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 69		4-[(2',4'-дихлор-4-((1-метилазетидин-3-ил)окси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 68		4-[(2',4'-дихлор-4-((1-метилазетидин-2-ил)метокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 67		4-[(2',4'-дихлор-4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 66		4-[(2',4'-дихлор-4-[[2-(диметиламино)пропокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота

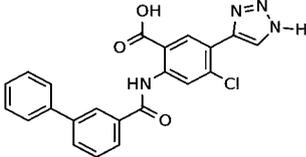
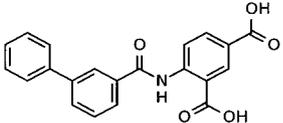
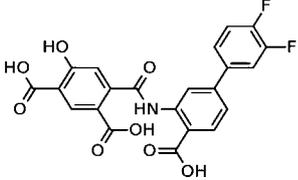
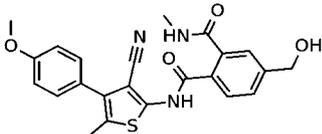
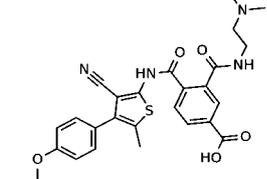
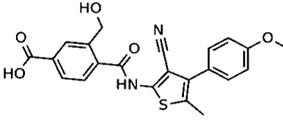
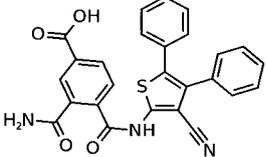
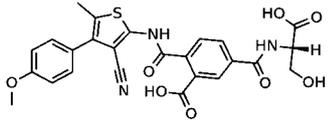
Пример 65		4-{{2',4'-дихлор-4-({[1-(диметиламино)пропан-2-ил]окси)карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 64		2-{{[2-карбоксо-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил]карбамоил}-5-фторбензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 63		4-{{[2-карбоксо-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил]карбамоил}-6-фторбензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 62		4-{{[5-(2-азабицикло [2.2.1]гептан-2-ил)-2-карбоксофенил]карбамоил}-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 61		2-{{[5-(2-азабицикло [2.2.1]гептан-2-ил)-2-карбоксофенил]карбамоил}-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 60		2-{{[2',4'-дихлор-4-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил}-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 59		4-{{(4-карбоксо-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-фторбензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 58		4-{{[5-(2-азабицикло [2.2.1]гептан-2-ил)-2-карбоксофенил]карбамоил}-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота

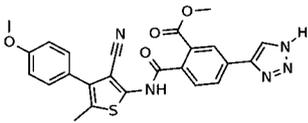
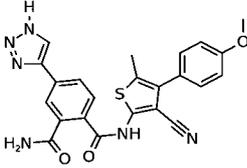
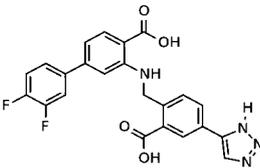
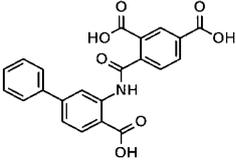
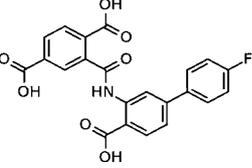
Пример 57		2-[[2-карбоксо-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил]карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 56		2-[[2-карбоксо-5-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)фенил]карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 55		4-[[2-(2',4'-дихлор-4-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 54		2-[[2-(2',4'-дихлор-4-[[3-(диметиламино)пропокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 53		4-[[2-карбоксо-5-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)фенил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 52		4-[[2-карбоксо-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 51		4-[[2-(2',4'-дихлор-4-[[3-(диметиламино)пропокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 50		2-[[2-(2',4'-дихлор-4-[[3-(диметиламино)этоксикарбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-4-[[диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден]карбамоил]бензойная кислота

Пример 49		2-[(2',4'-дихлор-4-[[2-(диметиламино)этокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-5-[[диметил (оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден]карбамоил]бензойная кислота
Пример 46		2-((4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-хлорбензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 45		4-((4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-хлорбензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 44		2-((4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 43		4-((4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 42		2',4'-дихлор-3-(5-[[диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден]карбамоил]-2-(диметилкарбамоил)-4-гидроксibenзамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 41		3-(2-карбокси-4-[[диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден]карбамоил]бензамида)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 40		2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]бензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 39		2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]бензол-1,4-дикарбоновая кислота

Пример 38		4-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]бензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 37		2-[(3',4'-дифтор-4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 36		3-(2-карбокси-5-{диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден}карбамоил)бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 35		3-(2-карбокси-4-{[имино(метил)метилен-λ ⁶ -сульфанил]карбамоил}бензамидо)-2,4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 34		3-(2-карбокси-5-{[имино(метил)метилен-λ ⁶ -сульфанил]карбамоил}бензамидо)-2,4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 33		4-[(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил]-6-гидроксиизофталевая кислота
Пример 32		3-[4-карбокси-2-(диметилкарбамоил)-5-гидроксибензамидо]-2,4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 30		4-[[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]карбамоил]бензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 29		2-[[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]карбамоил]бензол-1,4-дикарбоновая кислота

Пример 28		2-((4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота
Пример 27		4-((3',4'-дифтор-4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 26		3-[5-хлор-2-(диметилсульфамойл)-4-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 23		4-((4-карбокси-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)бензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 22		3-[2-карбокси-4-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 21		3-[2-карбокси-5-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 20		3-[[2-карбокси-4-хлор-5-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]карбамоил]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 19		3-[[2-карбокси-5-хлор-4-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]карбамоил]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота

Пример 18		2-([1,1'-бифенил]-3-амидо)-4-хлор-5-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)бензойная кислота
Пример 17		4-([1,1'-бифенил]-3-амидо)бензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 16		4-((4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 15		N1-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-4-(гидроксиметил)-N2-метилбензол-1,2-дикарбоксамид
Пример 14		4-([3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]карбамоил)-3-{{2-(диметиламино)этил}карбамоил}бензойная кислота
Пример 12		4-([3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]карбамоил)-3-(гидроксиметил)бензойная кислота
Пример 11		3-карбамоил-4-((3-циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил)карбамоил)бензойная кислота
Пример 10		5-((1-карбокси-2-гидроксиэтил)карбамоил)-2-([3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]карбамоил)бензойная кислота

Пример 9		метил 2-[[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]карбамоил]-5-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)бензоат
Пример 8		N1-[[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-4-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)бензол-1,2-дикарбоксамид
Пример 7		3-((2-карбокси-5-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)метил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 6		3-((2-карбокси-4-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)метил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 5		4-((4-карбокси[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)бензол-1,3-дикарбоновая кислота
Пример 4		3-(2-амино-4-карбоксибензамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота
Пример 1		2-((4-карбокси-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)бензол-1,4-дикарбоновая кислота

[00378] Значительная часть соединений, описанных ниже в пунктах 162-194, представляет собой производные 2-карбамоилбензойной кислоты и может быть получена реакцией раскрытия цикла из соответствующих фталимидных структур, описанных в пунктах 1-161. Более того, некоторые из этих фталимидов можно использовать в качестве пролекарств для соответствующих производных 2-карбамоилбензойной кислоты.

[00379] В некоторых вариантах реализации это изобретение относится к наборам, способам, составам, фармацевтическим композициям, применениям, ингибитору PFKFB3 для использования, среде и т.д., включающим любой из ингибиторов PFKFB3, выбранных из новых ингибиторов, раскрытых в настоящем документе, и тех, которые известны в данной области, их структурный аналог, функциональный аналог, производное, N-оксид, пролекарство, сольват, таутомер, стереоизомер, рацемат, физиологически приемлемую соль, включая их смеси во всех соотношениях ингибитора PFKFB3, включая описанные в пунктах ниже, не ограничиваясь указанным.

Приготовление соединений

[00380] Соединения, используемые в описанных здесь реакциях, получают в соответствии с известными методами органического синтеза, исходя из коммерчески доступных химикатов и/или из соединений, описанных в химической литературе. «Коммерчески доступные химические вещества» получают из стандартных коммерческих источников. Следующий неисчерпывающий и неисключительный список коммерческих поставщиков приведен исключительно для примера и ссылки, соединения, используемые для данного изобретения, могли быть получены от других поставщиков: Acros Organics (Гел, Бельгия), Aldrich Chemical (Милуоки, Висконсин, включая Sigma Chemical и Fluka), Alfa Aesar (Хейшем, Великобритания), Alfa Chemistry (Холтсвилл, Нью-Йорк), Angene International Limited (Лондон, Великобритания), Apin Chemicals Ltd. (Милтон-Парк, Великобритания), Apollo Scientific Ltd (Стокпорт, Великобритания), Ark Pharm, Inc. (Либертивилль, Иллинойс), Auroga Fine Chemicals LLC (Сан-Диего, Калифорния), AURUM Pharmatech LLC (Франклин Парк, Нью-Джерси), Avocado Research (Ланкашир, Великобритания), BDH Inc. (Торонто, Канада), Bionet (Корнуолл, Великобритания), Chem-Imprex International (Вуд-Дейл, Иллинойс), Chemservice Inc. (Западный Честер, Пенсильвания), Combi-blocks, Inc (Сан-Диего, Калифорния), Crescent Chemical Co. (Хоппог, Нью-Йорк), eMolecules (Сан-Диего, Калифорния), Fisher Scientific Co. (Питтсбург, Пенсильвания), Fisons Chemicals (Лестершир, Великобритания), Fluorochem Ltd (Хадфилд, Великобритания), Frontier Scientific (Логан, Юта), ICN Biomedicals, Inc. (Коста-Меса, Калифорния), Key Organics (Корнуолл, Великобритания), Lancaster Synthesis (Виндхэм, Нью-Хэмпшир), Matrix Scientific (Колумбия, Южная Каролина), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Корнуолл, Великобритания), Parish Chemical Co. (Орем, Юта), Pfaltz & Bauer, Inc. (Уотербери, Коннектикут), Polyorganix (Хьюстон, Техас), Pierce Chemical Co. (Рокфорд, Иллинойс), Riedel de Haen AG (Ганновер, Германия), Ryan Scientific, Inc. (Маунт-Плезант, Южная Каролина), Santa Cruz Biotechnology (Даллас, Техас), Spectrum Chemicals (Гардена, Калифорния), Sundia Meditech (Шанхай, Китай), Suzhou Devi Pharma Technology Co. Ltd. (Сучжоу, Китай), TCI America (Портленд, Орегон), Trans World Chemicals, Inc. (Роквилл, Мэриленд) и WuXi (Шанхай, Китай).

[00381] Подходящие справочники и научные труды, в которых подробно описан синтез реагентов, полезных для получения описанных здесь соединений, или которые содержат ссылки на статьи, описывающие получение таковых, включают, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2 изд., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2-е изд., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2-е изд., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4-е изд., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и научные труды, в которых подробно описан синтез реагентов, используемых для получения описанных здесь соединений, или которые содержат ссылки на статьи, описывающие получение таковых, включают, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", второе, пересмотренное и расширенное издание (1994); John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996); Oxford University Press, ISBN 0-1 9-50961 8-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2-е издание (1999); Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4-е издание (1992); John Wiley & Sons, ISBN: 0-471 -601 80-2; Otera, J. (издатель) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000); Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992; Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992); Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7-е издание (2000); John Wiley & Sons, ISBN: 0-471 - 19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2-е издание (1993); Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999); John Wiley & Sons, ISBN : 3-527-29645-X, в 8 томах; Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах; и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

[00382] Конкретные и аналогичные реагенты также идентифицируются с помощью индексов известных химических веществ, подготовленных Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотек, а также в онлайн-базах данных (за более подробной информацией можно обратиться в Американское химическое общество, Вашингтон, округ Колумбия). Химические вещества, которые известны, но не являются коммерчески доступными в каталогах, могут быть изготовлены организациями химического синтеза на заказ, где многие компании-поставщики стандартных химических веществ (например, перечисленные выше) предоставляют услуги индивидуального синтеза. Справочным материалом для получения и выбора фармацевтических солей описанных здесь соединений является P.H. Stahl & C.G. Wermuth «Handbook of Pharmaceutical Salts», Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Другие формы соединений, раскрытые в настоящем документе

Изомеры

[00383] Кроме того, в некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, существуют в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, содержат одну или несколько двойных связей. Представленные здесь соединения включают все цис-, транс-, син-, анти-, E (entgegen)- и Z- (zusammen) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения существуют в виде таутомеров. Описанные здесь соединения включают все возможные таутомеры в описанных здесь формулах.

[00384] В некоторых ситуациях описанные здесь соединения обладают одним или несколькими хиральными центрами, и каждый центр существует в R-конфигурации или S-конфигурации. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, обладают тремя хиральными центрами, и каждый центр существует в R-конфигурации или S-конфигурации. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, имеют четыре хиральных центра, и каждый центр существует в R-конфигурации или S-конфигурации. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах реализации соединений и способов, представленных в настоящем документе, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные в результате одной стадии подготовки, комбинации или взаимного превращения, полезны для описанных здесь применений. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, получают в виде их индивидуальных стереоизомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах реализации предпочтительны диссоциируемые комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). В некоторых вариантах реализации диастереомеры имеют четкие физические свойства (например, точки плавления, точки кипения, растворимость, реакционную способность и т.д.) и разделяются за счет таких различий. В некоторых вариантах реализации диастереомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или, предпочтительно, методами разделения/расщепления, основанными на различиях в растворимости. В некоторых вариантах реализации оптически чистый энантиомер затем выделяют вместе с разделяющим агентом любыми практическими средствами, которые не приводят к рацемизации.

Меченые соединения

[00385] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, существуют в их меченных изотопами формах. В некоторых вариантах реализации способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченных изотопами соединений. В некоторых вариантах реализации способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченных изотопами соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, включают соединения, меченные изотопами, которые идентичны перечисленным в настоящем документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые включены в соединения данного изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлорида, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Описанные здесь соединения и их фармацевтически приемлемые соли, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем этого изобретения. Некоторые меченные изотопами соединения, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны в анализах распределения лекарств и/или субстратов в тканях. Тритированные, т.е., ^3H и углерод-14, т.е. ^{14}C , изотопы особенно предпочтительны из-за простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , дает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например увеличенным периодом полураспада *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке. В некоторых вариантах реализации соединения, меченные изотопами, их фармацевтически приемлемые соли получают любым подходящим способом.

[00386] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, метят другими способами, включая, не ограничиваясь указанным, использование хромофоров или флуоресцентных групп, биолуминесцентных меток или хемилуминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли

[00387] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

[00388] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, обладают кислотными или основными группами и поэтому реагируют с любым из ряда неорганических или органических оснований, а также неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации эти соли получают *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений изобретения или путем отдельной реакции очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделения полученной таким образом соли.

Сольваты

[00389] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, существуют в виде сольватов. Изобретение относится к способам лечения заболеваний путем введения таких сольватов. Изобретение также относится к способам лечения заболеваний путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

[00390] Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и, в некоторых вариантах реализации, образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, а алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты описанных здесь соединений обычно получают или образуют во время описанных здесь процессов. Исключительно в качестве примера, гидраты описанных здесь соединений обычно получают рекристаллизацией из смеси водного/ органического растворителя с использованием органических растворителей, включая, не ограничиваясь указанным, диоксан, тетрагидрофуран или метанол. Кроме того, соединения, представленные в настоящем документе, существуют как в несольватированной, так и в сольватированной формах. В общем, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей соединений и способов, представленных в настоящем документе.

Пролекарства

[00391] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, существуют в виде пролекарств. Пролекарство относится к соединению, которое *in vivo* превращается в исходное соединение. Пролекарства часто полезны, потому что в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное лекарство. Например, они являются биодоступными при пероральном введении, тогда как исходное лекарство - нет. Кроме того или как вариант, пролекарство также может иметь улучшенную растворимость в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарством. В некоторых вариантах реализации конструкция пролекарства увеличивает эффективную растворимость в воде. Примером, без ограничения, пролекарства является соединение, описанное в данном документе, которое вводят в виде сложного эфира («пролекарство»), но затем подвергают метаболическому гидролизу с получением активного компонента (кислоты). Еще одним примером пролекарства является короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, где пептид метаболизируется, чтобы раскрыть активную группу. В некоторых вариантах реализации при введении *in vivo* пролекарство химически превращается в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. В некоторых вариантах реализации пролекарство ферментативно метаболизируется за одну или несколько стадий или процессов до биологически, фармацевтически или терапевтически активной формы соединения.

[00392] Пролекарства описанных здесь соединений включают, не ограничиваясь указанным, сложные эфиры, простые эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, N-алкилоксиацильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-основания Манниха, основания Шиффа, конъюгаты аминокислот, сложные эфиры фосфорной кислоты и сложные эфиры сульфоновой кислоты. См., например, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 и Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, том 42, стр. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Глава 5, стр. 113-191; и Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38,

Methods and Principles in Medicinal Chemistry Prodrugs and Targeted Delivery Towards Better ADME Properties, том 47 Jarkko Rautio (издатель), Jarkko Rautio, Editor-Jarkko Rautio, Raimund Mannhold, Hugo Kubinyi, Gerd Folkers Hardcover, опубликовано в 2011 Wiley-Vch ISBN-13: 978-3-527-32603-7, ISBN: 3-527-32603-0 Prodrugs: Challenges and Rewards Editors: Stella, V., Borchardt, R., Hageman, M., Oliyai, R., Maag, H., Tilley, J. (Eds.), Springer, том I-V, 2007, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации гидроксильная группа в соединениях, раскрытых в данном документе, используется для образования пролекарства, где гидроксильная группа включена в ацилоксиалкиловый эфир, алкоксикарбонилоксиалкиловый эфир, алкиловый эфир, ариловый эфир, сложный фосфатный эфир, сложный эфир сахара, простой эфир и т.п. В некоторых вариантах реализации гидроксильная группа в соединениях, раскрытых в данном документе, представляет собой пролекарство, в котором гидроксил затем метаболизируется *in vivo* с образованием группы карбоновой кислоты. В некоторых вариантах реализации карбоксильная группа используется для получения сложного эфира или амида (т.е. пролекарства), который затем метаболизируется *in vivo* с образованием группы карбоновой кислоты. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, получают как пролекарства в виде сложного алкилового эфира. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, получают как пролекарства в виде замещенного сложного алкилового эфира.

Фармацевтические композиции

[00393] В некоторых вариантах реализации описанные здесь соединения включены в фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции готовят обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, используемые в фармацевтике. Соответствующий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое изложение описанных здесь фармацевтических композиций можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21-е изд. (Lippincott Williams & Wilkins 2012); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7-е изд. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенный в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

[00394] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, наполнителями или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение описанных здесь соединений и композиций можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту приложения действия. Эти методы включают, не ограничиваясь указанным, доставку энтеральным путем (включая пероральный, желудочный или дуоденальный питательный зонд, ректальный суппозиторий и ректальную клизму), парентеральные пути (инъекция или инфузия, включая внутриартериальный, внутрисердечный, внутрикожный, интрадуоденальный, интрамедуллярный, внутримышечный, внутрикостный, внутрибрюшинный, интратекальный, внутрисосудистый, внутривенный, интравитреальный, эпидуральный и подкожный пути введения), ингаляционный, трансдермальный, трансмукозальный, сублингвальный, буккальный и местный пути введения (включая подкожный, кожный, клизму, глазные капли, ушные капли, интраназальный, вагинальный), хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и расстройства реципиента. Исключительно в качестве примера соединения, описанные здесь, можно вводить местно в область, нуждающуюся в лечении, например, путем местной инфузии во время операции, путем местного применения, такого как крема или мази, с помощью инъекции, катетера или имплантата. Введение также может осуществляться путем прямой инъекции в пораженную ткань или орган.

[00395] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа "масло в воде" или жидкой эмульсии типа "вода в масле". В некоторых вариантах реализации активный ингредиент представлен в виде болюса, электуария или пасты. Типичные композиции и лекарственные формы содержат один или несколько наполнителей. Подходящими наполнителями могут быть те, которые хорошо известны специалистам в области фармацевтики, и неограничивающие примеры подходящих наполнителей включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, глицеринмоностеарат, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропилен, гликоль, воду, этанол и т.п.

Подходит ли конкретный эксципиент для включения в фармацевтическую композицию или лекарственную форму, зависит от множества факторов, хорошо известных в данной области, включая, не ограничиваясь указанным, способ, которым лекарственная форма будет вводиться пациенту, и конкретные активные ингредиенты в лекарственной форме. Композиция или единичная дозированная лекарственная форма, если желательно, также может содержать незначительные количества смачивающих или эмульгирующих агентов или буферных агентов pH. Фармацевтические композиции, которые можно использовать перорально, включают таблетки, твердые двухкомпонентные капсулы из желатина, а также мягкие, герметичные капсулы из желатина и пластификатора, например глицерина или сорбита. Типичные пероральные лекарственные формы, представленные в настоящем документе, получают путем объединения соединения в однородной смеси по меньшей мере с одним эксципиентом в соответствии с общепринятыми фармацевтическими методами смешивания. Наполнители могут принимать самые разные формы в зависимости от формы препарата, желаемой для введения. Например, эксципиенты, подходящие для использования в пероральных жидких или аэрозольных лекарственных формах, включают, не ограничиваясь указанным, воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты и красители. Таблетки можно изготавливать прессованием или формованием, опционально - с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Спрессованные таблетки могут быть получены прессованием в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, опционально - в смеси со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах реализации таблетки покрыты оболочкой или имеют насечки, и формула составлена таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение из них активного ингредиента. Все препараты для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые двухкомпонентные капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, опционально, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах добавляются стабилизаторы. Ядра драже обеспечиваются подходящими покрытиями. Для этой цели могут использоваться концентрированные растворы сахаров, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения к таблеткам или покрытиям драже могут быть добавлены красители или пигменты.

[00396] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции составлены для парентерального введения путем инъекции, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекций могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать агенты для составления рецептур, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Композиции могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, в запечатанных ампулах и флаконах, и могут храниться в форме порошка или в высушенном замораживанием (лиофилизированном) состоянии, требующих только добавления стерильного жидкого носителя, например, физиологического раствора или стерильной апиrogenной воды непосредственно перед использованием. Инъекционные растворы и суспензии для немедленного приема могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее.

[00397] Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные вещества, которые делают композицию изотоничной с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, увеличивающие вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия может также

содержать подходящие стабилизаторы или агенты, которые увеличивают растворимость соединений, что позволяет приготавливать высококонцентрированные растворы.

[00398] Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде депо-препаратов. Такие препараты длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

[00399] Для буккального или сублингвального введения композиции могут принимать форму таблеток, леденцов, пастилок или гелей, приготовленных обычным способом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент на ароматизированной основе, такой как сахароза и гуммиарабик или трагакант.

[00400] Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или клизмы с удержанием, например, содержащие обычные основы суппозитория, такие как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

[00401] Фармацевтические композиции можно вводить местно (несистемное введение). Этот способ включает нанесение соединения по настоящему изобретению наружно на эпидермис или ротовую полость и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос, так что соединение существенно не попадает в кровоток. Системное введение, напротив, относится к пероральному, внутривенному, внутривенному и внутримышечному введению.

[00402] Фармацевтические композиции, подходящие для местного применения, включают жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу к месту воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пасты и капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос. Активный ингредиент может составлять для местного применения от 0,001% до 10% мас./мас., Например от 1% до 2% от массы композиции.

[00403] Фармацевтические композиции для введения путем ингаляции удобно доставлять из инсуффлятора, герметичных пакетов для небулайзера или других удобных средств применения аэрозольного спрея. Герметичные пакеты могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением дозированная единица может быть определена путем обеспечения наличия клапана для доставки отмеренного количества. Альтернативно, для введения путем ингаляции или инсуффляции фармацевтические препараты могут принимать форму сухой порошковой композиции, например порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в стандартной лекарственной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора или инсуффлятора.

[00404] В некоторых вариантах реализации изобретения рассматривается введение фармацевтической композиции, содержащей модулятор PFKFB3, который связывается, ингибирует или разрушает PFKFB3. Введение *in vivo* включает введение животной модели заболевания, такой как животная модель нейродегенерации, или введение субъекту, нуждающемуся в этом. Подходящие клетки, ткани или субъекты включают животных, таких как животные-компаньоны, домашний скот, животных из зоопарков, исчезающие виды, редких животных, приматов и человека. Примеры животных-компаньонов включают собак и кошек.

[00405] В некоторых вариантах реализации для доставки *in vitro*, например, к клеткам или тканям в культуре и/или в область вокруг них, композиции могут быть добавлены к культуральной среде, например, для контакта с микроокружением или для контакта с растворимым материалом в культуральной среде или для контакта с клеткой или даже для проникновения в клетку. Желаемое место активности влияет на механизм доставки и средства введения композиций.

[00406] В некоторых вариантах реализации для доставки *in vivo*, например, в клетки или ткани *in vivo* (включая микроокружение клеток и ткани) и/или нуждающемуся в этом субъекту, предусмотрены многочисленные способы введения. Конкретный метод может быть выбран на основе состава частиц, конкретного вида применения и пациента. Для введения ингибиторов PFKFB3 по настоящему изобретению можно использовать различные системы доставки. Любые такие методы можно использовать для введения любого из описанных здесь ингибиторов PFKFB3. Способы введения могут быть энтеральными или парентеральными, включая, помимо прочего, внутрикожный, внутримышечный, внутривенный, интрамиокардиальный, внутривенный, подкожный, легочный, интраназальный, внутриглазный, эпидуральный и пероральный способы. Композицию согласно настоящему описанию

можно вводить любым удобным путем, например, путем инфузии или болюсной инъекции, путем абсорбции через эпителиальные или кожно-слизистые оболочки (например, слизистую оболочку полости рта, слизистую оболочку прямой кишки, слизистую оболочку кишечника и т.д.), и допускается введение вместе (одновременно или последовательно) с другими биологически активными ингибиторами PFKFB3. Введение может быть системным или местным.

[00407] В некоторых вариантах реализации композиция вводится внутривенно, например, путем болюсной инъекции или инфузии. В некоторых вариантах реализации композиция вводится перорально, подкожно, внутримышечно или внутривентально. В некоторых вариантах реализации может быть желательным вводить композицию, описанную в данном документе, локально в область, нуждающуюся в лечении (например, непосредственно в мозг). Также рассматриваются другие способы доставки через воротную вену печени.

[00408] В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в настоящем документе, вводится путем внутривенной инфузии. В некоторых вариантах реализации композиция вводится в течение по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 30 минут. В других вариантах реализации ингибитор PFKFB3 вводится в течение по меньшей мере 60, 90 или 120 минут. Независимо от продолжительности инфузии, настоящим документом предусмотрено, что в некоторых вариантах реализации каждая инфузия является частью общего плана лечения, при котором ингибитор PFKFB3 вводится по регулярному графику (например, еженедельно, ежемесячно и т.д.) в течение некоторого периода времени. Однако в других вариантах реализации композиция доставляется болюсной инъекцией, например, как часть общего плана лечения, когда ингибитор PFKFB3 вводится по регулярному графику в течение некоторого периода времени.

[00409] Для всего вышеизложенного предполагается, что композиции, описанные в настоящем документе (включая один ингибитор PFKFB3 или комбинацию двух или более таких ингибиторов PFKFB3) могут вводиться *in vitro* или *in vivo* любым подходящим способом или методом. Композиции можно вводить как часть терапевтического режима, когда композиция вводится один или несколько раз, в том числе в соответствии с определенным графиком. Более того, предполагается, что композиции, описанные в настоящем документе, будут составлены в соответствии со способом введения и конкретным применением. Настоящий документ предполагает любую комбинацию вышеупомянутых характеристик, а также комбинации с любыми аспектами и вариантами реализации изобретения, описанного в данном документе.

[00410] В некоторых вариантах реализации вышеизложенное применимо к любым композициям (например, частицам или множеству частиц), раскрываемым в настоящем документе, используемым по отдельности или в комбинации и используемым для любого из способов, описанных в данном документе. В данном документе конкретно предусматривается любая комбинация характеристик таких композиций, описанных в настоящем документе, композиций и способов с характеристиками, описанными для различных фармацевтических композиций и способов введения, описанных в этом разделе и далее.

[00411] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предусматривается лекарственное средство или фармацевтическая композиция, содержащие ингибитор PFKFB3, описанный в данном документе, или его структурный или функциональный аналог, или его пролекарство, сольват, таутомер или стереоизомер, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях.

[00412] В некоторых вариантах реализации данного изобретения представлены фармацевтические композиции, содержащие ингибитор PFKFB3; и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый наполнитель, агент какового описан в данном документе, включая, но не ограничиваясь указанным, агенты, описанные в этой заявке как ингибитор PFKFB3 или его структурный или функциональный аналог, аналог SAR или пролекарство. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой молекулу или частицу, имеющую по меньшей мере сходство на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% по меньшей мере с одной из молекул, описанных в этом документе как ингибитор PFKFB3 или со связыванием части таковых с PFKFB3, опционально для использования в качестве лечения против старения или нейропротекторной терапии.

[00413] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой молекулу или другой агент, полученный путем скрининга *in vitro*, *in silico* или *ex vivo* на предмет связывания или ингибирования, или деградации, или дезактивации PFKFB3.

[00414] В некоторых случаях описанная здесь фармацевтическая композиция составлена для внутривенного введения. Композиции для внутривенного введения могут содержать стерильный изотонический водный буфер. Композиции также могут включать сольбилизирующий агент. Композиции

для внутривенного введения могут необязательно включать местный анестетик, такой как лидокаин, для уменьшения боли в месте инъекции. Если описанная здесь фармацевтическая композиция вводится путем инфузии, ее можно отмерять, например, с помощью бутылки для инфузии, содержащей стерильную воду или физиологический раствор фармацевтической степени чистоты. Когда описываемая здесь фармацевтическая композиция вводится путем инъекции, может быть предоставлена ампула со стерильной водой для инъекций или с физиологическим раствором, так чтобы фермент или фермент и антиоксидант и носитель могли быть смешаны перед введением. Одной из многих возможных форм этого изобретения может быть лиофилизированный концентрат для внутривенной (IV) инъекции.

[00415] Неограничивающие примеры фармацевтических композиций данного изобретения приведены в примерах.

[00416] Количество описанной в настоящем документе фармацевтической композиции, которое является эффективным для лечения соответствующего заболевания или состояния, может быть определено с использованием стандартных клинических или фармакокинетических методов, известных специалистам в данной области. Кроме того, опционально можно использовать анализы *in vitro* или *in vivo*, чтобы помочь определить оптимальные диапазоны доз. Точная применяемая доза также может зависеть от способа введения, заболевания или состояния, тяжести соответствующего заболевания или состояния, подлежащего лечению, а также различных физических факторов, связанных с пациентом, и может быть определена в соответствии с заключением лечащего врача. Например, любой агент (ингибитор PFKFB3) или композицию по настоящему изобретению в количестве от примерно 0,05 мкг/кг до примерно 100 мг/кг массы тела пациента или от 0,01 до примерно 1000 мг/кг общей массы тела в день, или от примерно 0,1 до примерно 100 мг/кг общей массы тела в день, или от примерно 0,5 до примерно 15 мг/кг общей массы тела в день, или от примерно 1 мг/кг до примерно 50 мг/кг общей массы тела в день, можно вводить одной или несколькими дозами в день, или в неделю, или в месяц, или в течение 6 месяцев, или в год, или в течение 3 лет, или в течение 8 лет, или в течение 12 лет, или один раз в жизни. Эквивалентные дозы можно вводить в течение различных периодов времени, включая, не ограничиваясь указанным, примерно каждые 2 часа, примерно каждые 4 часа, примерно каждые 8 часов, примерно каждые 12 часов, примерно каждые 24 часа, примерно каждые 36 часов, примерно каждые 48 часов, примерно каждые 72 часа, примерно каждую неделю, примерно каждые две недели, примерно каждые три недели, примерно каждый месяц и примерно каждые два месяца, или каждые 6 месяцев, или каждый год, или каждые 3 года, или каждые 8 лет, или каждые 12 лет, или один раз в течение жизни или периодами в течение всей жизни по решению лечащего врача или пациента. Количество и частота дозировок, соответствующих завершеному курсу терапии, могут быть определены в соответствии с заключением лечащего врача.

[00417] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция и составы, описанные в настоящем документе, вводятся субъекту любым подходящим способом, включая, помимо прочего, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), внутрикожный, внутрибрюшинный, подкожный, интраназальный, эпидуральный, сублингвальный, интравагинальный, ректальный, ингаляционный, местный интрацеребральный, пероральный, интраназальный, буккальный, ректальный или трансдермальный способы введения. Например, в некоторых случаях описанная здесь фармацевтическая композиция вводится местно. Это достигается, например, путем местной инфузии во время хирургического вмешательства, путем инъекции, с помощью катетера, с помощью суппозитория или клизмы или с помощью имплантата, при этом имплантат может быть выполнен из пористого, непористого или желатинового материала, включая мембраны, такие как сипластические мембраны или волокна. В некоторых ситуациях описанная здесь фармацевтическая композиция вводится в центральную нервную систему, систему кровообращения или желудочно-кишечный тракт любым подходящим способом, включая внутривенную, интратекальную, параспинальную, эпидуральную инъекцию, клизму и инъекцию в области периферического нерва. Также можно использовать легочное введение, например, с использованием ингалятора или небулайзера и с применением состава с аэрозольным агентом, или путем перфузии фторуглерода или синтетического легочного сурфактанта.

[00418] В некоторых вариантах реализации фармацевтические составы включают, не ограничиваясь указанным, водные жидкие дисперсии, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые лекарственные формы, порошки, составы с немедленным высвобождением, составы с контролируемым высвобождением, быстрорастворимые составы, таблетки, капсулы, пилюли, составы с отсроченным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, составы из множества частиц (например, составы с наночастицами) и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

[00419] В некоторых вариантах реализации фармацевтические составы включают носитель или материалы носителя, выбранные на основе совместимости с композицией, раскрытой в данном документе, и свойств профиля высвобождения желаемой лекарственной формы. Примеры материалов носителя включают, например, суспендирующие агенты, дезинтегрирующие агенты, наполнители, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы, смазывающие вещества, смачивающие агенты, разбавители и т.п. Фармацевтически совместимые носители включают, не ограничиваясь указанным, гуммиарабик, желатин, коллоидный диоксид кремния, глицерофосфат кальция, лактат кальция, мальтодекстрин, глицерин, силикат магния, поливинилпирролидон (PVP), холестерин, сложные эфиры холестерина, казеинат натрия, соевый лецитин, таурохолическую кислоту, фосфатидилхолин, хлорид натрия, трикальцийфосфат, дикальцийфосфат, целлюлозу и конъюгаты целлюлозы, сахара, стеаролактат натрия, каррагинан, моноглицерид, диглицерид, прежелатинизированный крахмал и т.п. См., Например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19-е изд. (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995), Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Пенсильвания, 1975, Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980, and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7-е изд. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999).

[00420] В некоторых вариантах реализации фармацевтические составы дополнительно включают агенты, регулирующие pH, или буферные агенты, которые включают кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и соляная кислоты, основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидрокси-метиламинометан и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы включены в количестве, необходимом для поддержания pH композиции в приемлемом диапазоне.

[00421] В некоторых вариантах реализации фармацевтический состав включает одну или несколько солей в количестве, необходимом для приведения осмоляльности композиции в приемлемый диапазон. Такие соли включают соли, содержащие катионы натрия, калия или аммония и хлорид, цитрат, аскорбат, борат, фосфат, бикарбонат, сульфат, тиосульфат или бисульфит-анионы, подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

[00422] В некоторых вариантах реализации фармацевтические составы включают, не ограничиваясь указанным, сахара, такие как трегалоза, сахароза, маннит, мальтоза, глюкоза, или соли, такие как фосфат калия, цитрат натрия, сульфат аммония и/или другие агенты, такие как гепарин, для повышения растворимости и стабильности полипептидов *in vivo*.

[00423] В некоторых вариантах реализации фармацевтические составы дополнительно включают разбавители, которые используются для стабилизации соединений, поскольку они могут обеспечить более стабильную среду. Применяются соли, растворенные в буферных растворах (которые также могут обеспечивать контроль или поддержание уровня pH), используемые в качестве разбавителей в данной области, включая, не ограничиваясь указанным, забуференный фосфатом физиологический раствор. В некоторых случаях разбавители увеличивают объем композиции для облегчения сжатия или создают достаточный объем однородной смеси для заполнения капсул. Такие соединения могут включать, например, лактозу, крахмал, маннит, сорбит, декстрозу, микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel®, двухосновный фосфат кальция, дигидрат дикальцийфосфата, трехкальцийфосфат, фосфат кальция, безводную лактозу, высушенную распылением лактозу, предварительно желатинизированный крахмал, прямопрессуемый сахар, такой как Di-Pac® (Amstar), маннит, гидроксипропилметилцеллюлозу, стеарат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, разбавители на основе сахарозы, кондитерский сахар, одноосновный моногидрат сульфата кальция, дигидрат сульфата кальция, тригидрат лактата кальция, декстраты, порошкообразные гидролизованные твердые вещества злаков, амилозу, целлюлозу в порошке, карбонат кальция, глицин, каолин, маннит, хлорид натрия, инозит, бентонит и т.п.

[00424] В некоторых вариантах реализации фармацевтические составы включают дезинтегрирующие агенты или разрыхлители для облегчения разрушения или дезинтеграции вещества. Термин «дезинтегрироваться» включает как растворение, так и диспергирование лекарственной формы при контакте с желудочно-кишечной жидкостью. Примеры дезинтегрирующих агентов включают крахмал, например натуральный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, такой как National 1551 или Amijel®, или натрия крахмалгликолят, такой как Promogel® или Explotab®, целлюлозу, такую как продукты из древесины, метилкристаллическая целлюлоза, например, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® и Solka-Floc®, метилцеллюлоза, кроскармеллоза или поперечносшитая целлюлоза,

такая как поперечносшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия (Ac-Di-Sol®), поперечносшитая карбоксиметилцеллюлоза или поперечносшитая кроскармеллоза, поперечносшитый крахмал, такой как натрия крахмалгликолят, поперечносшитый полимер, такой как кросповидон, поперечносшитый поливинилпирролидон, альгинат, такой как альгиновая кислота, или соль альгиновой кислоты, например альгинат натрия, глина, такая как Veegum® HV (алюминия- магния силикат), камедь, такая как агар, гуар, бобы рожкового дерева, карайя, пектин, или трагакант, натрия крахмалгликолят, бентонит, натуральная губка, поверхностно-активное вещество, смола, такая как катионообменная смола, цитрусовая пульпа, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия в сочетании с крахмалом и тому подобное.

[00425] В некоторых вариантах реализации фармацевтические составы включают наполнители, такие как лактоза, карбонат кальция, фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, порошок целлюлозы, декстроза, декстраты, декстран, крахмалы, прежелатинизированный крахмал, сахароза, ксилитол, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и т.п.

[00426] Смазывающие вещества и глиданты, также необязательно включены в фармацевтические составы, описанные в данном документе, для предотвращения, уменьшения или ингибирования адгезии или трения материалов. Примеры лубрикантов включают, например, стеариновую кислоту, гидроксид кальция, тальк, стеарилфумерат натрия, углеводород, такой как минеральное масло, или гидрогенизированное растительное масло, такое как гидрогенизированное соевое масло (Sterotex®), высшие жирные кислоты и их соли щелочных и щелочноземельных металлов, таких как алюминий, кальций, магний, цинк, стеариновая кислота, стеараты натрия, глицерин, тальк, воски, Stearowet®, борная кислота, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль (например, ПЭГ-4000) или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax™, олеат натрия, бензоат натрия, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат магния или натрия, коллоидный диоксид кремния, такой как Syloid™, Cab-O-Sil®, крахмал, такой как кукурузный крахмал, силиконовое масло, поверхностно-активное вещество и т.п.

[00427] Пластификаторы включают соединения, используемые для смягчения материала микрокапсулирования или пленочных покрытий, чтобы сделать их менее хрупкими. Подходящие пластификаторы включают, например, полиэтиленгликоли, такие как PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 и PEG 800, стеариновую кислоту, пропиленгликоль, олеиновую кислоту, триэтилцеллюлозу и триацетин. Пластификаторы также могут действовать как диспергирующие или смачивающие агенты.

[00428] Солюбилизаторы включают такие соединения, как триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, лаурилсульфат натрия, доккузат натрия, витамин Е ТПГС, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, н-бутанол, изопропиловый спирт, холестерин, соли желчных кислот, полиэтиленгликоль 200-600, гликофуrol, транскутол, пропиленгликоль и диметилисорбид и тому подобное.

[00429] Стабилизаторы включают соединения, такие как любые антиоксидантные агенты, буферы, кислоты, консерванты и тому подобное. Примеры стабилизаторов включают гидрохлорид L-аргинина, трометамин, альбумин (человеческий), лимонную кислоту, бензиловый спирт, фенол, дигидрат бифосфата натрия, пропиленгликоль, метакрезол или м-крезол, ацетат цинка, полисорбат-20 или Tween® 20, или трометамол.

[00430] Суспендирующие агенты включают такие соединения, как поливинилпирролидон, например, поливинилпирролидон К 12, поливинилпирролидон К 17, поливинилпирролидон К25 или поливинилпирролидон К30, сополимер винилпирролидона/винилацетата (S630), полиэтиленгликоль, полиэтиленгликоль, например, может иметь молекулярную массу от примерно 300 до примерно 6000, или от примерно 3350 до примерно 4000, или от примерно 7000 до примерно 5400, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, стеарат ацетата гидроксиметилцеллюлозы, полисорбат-80, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, камеди, такие как, например, трагакантовая камедь и камедь акации, гуаровая камедь, ксантаны, в том числе ксантановая камедь, сахара, целлюлозы, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, полисорбитолат-80, альгинат натрия, полиэтокселированный монолаурат сорбитана, полиэтокселированный монолаурат сорбитана, повидон и т.п.

[00431] Поверхностно-активные вещества включают такие соединения, как лаурилсульфат натрия, доккузат натрия, Твин 60 или 80, триацетин, витамин Е ТПГС, моноолеат сорбитана, моноолеат

полиоксиэтиленсорбитана, полисорбаты, полаксомеры, соли желчных кислот, моностеарат глицерина, сополимеры оксида этилена и пропиленоксида, например, Pluronic® (BASF) и т.п. Дополнительные поверхностно-активные вещества включают глицериды жирных кислот полиоксиэтилена и растительные масла, например, полиоксиэтилен (60) гидрогенизированное касторовое масло, и полиоксиэтиленалкиловые эфиры и алкилфениловые эфиры, например, октоксинол 10, октоксинол 40. Иногда поверхностно-активные вещества включают для повышения физической стабильности или для других целей.

[00432] Агенты, повышающие вязкость, включают, например, метилцеллюлозу, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбомер, поливиниловый спирт и их комбинации.

[00433] Смачивающие агенты включают такие соединения, как олеиновая кислота, моностеарат глицерина, моноолеат сорбитана, монолаурат сорбитана, олеат триэтаноламина, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана, монолаурат полиоксиэтиленсорбитана, докузат натрия, олеат натрия, лаурилсульфат натрия, докузат натрия, триацетин, Твин 80, витамин Е ТПГС, соли аммония и т.п.

[00434] В некоторых вариантах реализации модулятор представляет собой низкомолекулярный ингибитор.

[00435] В некоторых вариантах реализации модулятор воздействует на целевой белок или имитирует эффект ингибирования, деградации или редукции PFKFB3, контактируя по меньшей мере с одним эффектором выше или ниже PFKFB3.

[00436] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут включать другие агенты, обычно применяемые в данной области, с учетом типа рассматриваемого состава, например, те, что подходят для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

[00437] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут включать другие агенты, обычно применяемые в данной области, с учетом типа рассматриваемого препарата, например, те, что подходят для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

Использование для производства лекарств и способы изготовления

[00438] В настоящем документе описаны способы применения соединений, представленных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, для производства лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, при которых модуляция PFKFB3 и/или PFKFB4 имеет положительный эффект, включая, но не ограничиваясь указанным, по меньшей мере, одно из заболеваний или состояний, упомянутых в этой заявке. В данном документе также описаны применения соединений, представленных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, для производства лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при котором модуляция PFKFB3 и/или PFKFB4 имеет положительный эффект, включая, но не ограничиваясь указанным, по меньшей мере одно из заболеваний или состояний, упомянутых в этой заявке.

[00439] В настоящем документе описаны виды применения соединений, представленных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, для производства лекарственного средства для профилактики заболевания или состояния, при котором модуляция PFKFB3 и/или PFKFB4 имеет положительный эффект, включая, но не ограничиваясь указанным, по меньшей мере одно из заболеваний или состояний, упомянутых в этой заявке.

Способы лечения и схемы лечения

[00440] В настоящем документе также описаны способы ингибирования гликолиза в клетке, включающие приведение клетки в контакт с описанными здесь соединениями или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения.

[00441] В настоящем документе описаны способы применения представленных здесь соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, в качестве модулятора активности PFKFB3 и/или PFKFB4.

[00442] В настоящем документе описаны способы модулирования активности PFKFB3 и/или PFKFB4 в клетке, включающие приведение клетки в контакт с описанными здесь соединениями или их

фармацевтически приемлемыми солями, или фармацевтическими композициями, содержащих такие соединения.

[00443] В настоящем документе описаны способы применения соединений, представленных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, для лечения или профилактики заболеваний или состояний, при которых ингибирование гликолиза имеет положительный эффект.

[00444] В настоящем документе описаны способы применения соединений, представленных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, для лечения или профилактики заболеваний или состояний, при которых ингибирование киназной активности PFKFB3 имеет положительный эффект.

[00445] В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики рака, нейродегенеративного заболевания, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, рассеянного склероза, метаболического заболевания или способы ингибирования ангиогенеза, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения.

[00446] В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В данном документе описаны способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы профилактики рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак в виде солидной опухоли, такой как рак почки, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак легких, рак груди или рак печени. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гематологический рак, такой как лимфома, лейкемия или миелома.

[00447] В настоящем документе описаны способы ингибирования ангиогенеза, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы ингибирования ангиогенеза, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения.

[00448] В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики рассеянного склероза, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы лечения рассеянного склероза, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы профилактики рассеянного склероза, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения.

[00449] В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы лечения нейродегенеративного заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы профилактики нейродегенеративного заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера (включая болезнь Альцгеймера с поздним началом), бокового амиотрофического склероза, инсульта, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона.

[00450] В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики аутоиммунного заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы лечения аутоиммунного заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы профилактики аутоиммунного заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное заболевание выбрано из целиакии, псориаза, системной красной волчанки, склеродермии, болезни «трансплантат против хозяина» или отторжения трансплантированного органа.

[00451] В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы лечения воспалительного заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы профилактики воспалительного заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В некоторых вариантах воспалительное заболевание выбрано из артрита или воспалительного заболевания кишечника.

[00452] В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики вирусного заболевания, включая, помимо прочего, грипп, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы лечения вирусного заболевания, включая, но не ограничиваясь указанным, заболевание гриппом, включающее введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы профилактики вирусного заболевания, включая, но не ограничиваясь указанным, грипп, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения.

[00453] В настоящем документе описаны способы лечения или профилактики метаболических заболеваний, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы лечения метаболических заболеваний, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы профилактики метаболических заболеваний, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В некоторых вариантах реализации изобретения метаболическое заболевание выбрано из нарушения метаболизма глюкозы, гиперлактатемии.

[00454] В настоящем документе описаны способы нейропротекции, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения.

[00455] Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в данном документе, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включают введение фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективных количествах указанному млекопитающему.

[00456] В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие соединение(-я), описанное(-ые) в данном документе, вводятся для профилактического и/или терапевтического лечения. При определенных терапевтических применениях композиции вводятся пациенту, уже страдающему заболеванием или

состоянием, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования, по меньшей мере, одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого использования, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, веса и реакции на лекарства, а также от заключения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества опционально определяются с помощью методов, включая, но не ограничиваясь указанным, повышение дозы и/или клиническое испытание диапазона доз.

[00457] В профилактических целях композиции, содержащие соединения, описанные в данном документе, вводятся пациенту, предрасположенному к конкретному заболеванию, нарушению или состоянию или иным образом подверженному риску этого заболевания. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». В этом случае точные количества также зависят от состояния здоровья, веса пациента и тому подобного. При применении у пациентов эффективные количества для этого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и реакции на лекарства, а также от заключения лечащего врача. В одном аспекте профилактическое лечение включает введение млекопитающему, которое ранее испытывало, по меньшей мере, один симптом заболевания, от которого производится лечение, и в настоящее время находится в стадии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для предотвращения возвращения симптомов болезни или состояния.

[00458] В некоторых вариантах реализации, в которых состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение соединений осуществляется хронически, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, для улучшения состояния пациента или для контроля или ограничения иным образом проявления симптомов болезни или состояния пациента.

[00459] В некоторых вариантах реализации, в которых состояние пациента действительно улучшается, вводимая доза лекарственного средства временно снижается или введение временно приостанавливается на определенный период времени (т.е. «лекарственные каникулы»). В определенных вариантах реализации продолжительность лекарственных каникул составляет от 2 дней до 1 года, включая, исключительно в качестве примера, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней, 60 дней, 80 дней или более 80 дней. Снижение дозы во время лекарственных каникул составляет, исключительно в качестве примера, 10% -100%, включая, например, снижение на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

[00460] После улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Впоследствии, в конкретных вариантах реализации, дозировка или частота введения, или и то, и другое, снижается в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение состояния при заболевании, расстройстве или состоянии. Однако в некоторых вариантах реализации пациенту требуется периодическое лечение на длительной основе при любом повторении симптомов.

[00461] Соответствующее количество данного агента, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние и его тяжесть, характеристики (например, вес, пол) субъекта или реципиента, нуждающегося в лечении, однако определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, окружающими случай, включая, например, конкретный вводимый агент, способ введения, конкретное состояние, которое подлежит лечению, и субъекта или реципиента.

[00462] В целом, однако, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, могут находиться в диапазоне 0,01-5000 мг в день. В одном аспекте дозы, применяемые для лечения взрослого человека, составляют от примерно 1 мг до примерно 2 мг, от примерно 2 мг до примерно 5 мг, от примерно 5 мг до примерно 7 мг, от примерно 7 мг до примерно 10 мг, от примерно 10 мг до примерно 25 мг до примерно 25 мг, от примерно 25 мг до примерно 50 мг, от примерно 50 мг до примерно 75 мг, от примерно 75 мг до примерно 100 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 500 мг от примерно 500 мг до примерно 750 мг, от примерно 750 мг до примерно 1000 мг в день, от примерно 1000 мг до примерно 2000 мг в день, от примерно 2000 мг до примерно 3000 мг в день, от примерно 3000 мг до примерно 4000 мг, от примерно 4000 мг до примерно 5000 мг в день. В одном из вариантов реализации желаемая доза обычно представлена в виде разовой дозы или разделенных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день.

[00463] В одном из вариантов реализации дневные дозы, подходящие для соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг на массу тела. В других вариантах реализации дневные дозы, подходящие для соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от

примерно 0,01 до примерно 0,05, от примерно 0,05 до примерно 0,1, от примерно 0,1 до примерно 0,5, от примерно 0,5 до примерно 1, от примерно 1 до примерно 5, от примерно 5 до примерно 10, от примерно 10 до примерно 20, от примерно 20 до примерно 30, от примерно 30 до примерно 40, от примерно 40 до примерно 50, от примерно 50 до примерно 75, от примерно 75 до примерно 100, от примерно 100 до примерно 150, от примерно 150 до примерно 200, от примерно 200 до примерно 300 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах реализации предусмотрена суточная доза или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше указанных здесь диапазонов, на основе ряда переменных в индивидуальной схеме лечения. В различных вариантах реализации суточная и стандартная дозировки изменяются в зависимости от ряда переменных, включая, но не ограничиваясь указанным, активность используемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, потребности отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, которое подлежит лечению, и заключения лечащего врача.

[00464] Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических режимов определяются стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь указанным, определение LD50 и ED50. Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и выражается как соотношение между LD50 и ED50. В некоторых вариантах реализации данные, полученные в результате анализов клеточных культур и исследований на животных, а также данные клинических испытаний, используются при формулировании терапевтически эффективного диапазона суточной дозировки и/или терапевтически эффективного количества единичной дозы для использования у млекопитающих, включая человека. В некоторых вариантах реализации суточная доза соединений, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включает ED50 с минимальной токсичностью. В некоторых вариантах реализации диапазон суточной дозировки и/или однократной дозировки варьируется в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого способа введения.

[00465] В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты реализации, в которых эффективное количество соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли: (a) вводится млекопитающему системно; и/или (b) вводится млекопитающему перорально; и/или (c) вводится млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводится млекопитающему путем инъекции; и/или (e) вводится млекопитающему наружно; и/или (f) вводится млекопитающему несистемно или местно.

[00466] В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты реализации, включающие однократные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты реализации, в которых (i) соединение вводится один раз в день; или (ii) соединение вводится млекопитающему несколько раз в течение одного дня.

[00467] В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты реализации, включающие многократные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты реализации, в которых (i) соединение вводится непрерывно или периодически: как разовая доза; (ii) время между несколькими введениями составляет примерно каждые 6 часов; (iii) соединение вводится млекопитающему примерно каждые 8 часов; (iv) соединение вводится млекопитающему примерно каждые 12 часов; (v) соединение вводится млекопитающему примерно каждые 24 часа; (vi) соединение вводится млекопитающему примерно каждые 36 часов, (vii) соединение вводится млекопитающему примерно каждые 48 часов. В дополнительных или альтернативных вариантах реализации способ включает лекарственные каникулы при котором введение соединения временно приостанавливается или доза вводимого соединения временно снижается; по окончании лекарственного отпуска дозирование соединения возобновляется. В одном из вариантов реализации продолжительность лекарственных каникул варьируется от примерно 1 дня до примерно 1 года.

[00468] В одном из вариантов реализации терапевтическая эффективность одного из описанных здесь соединений усиливается введением адьюванта (т.е. адьювант сам по себе имеет минимальную терапевтическую пользу, но в сочетании с другим терапевтическим агентом общая терапевтическая польза для пациента увеличивается). Или, в некоторых вариантах реализации, польза для пациента увеличивается при введении одного из описанных здесь соединений с другим агентом (что также включает схему лечения), который также имеет терапевтический эффект.

[00469] В любом случае, независимо от заболевания, расстройства или состояния, подлежащих лечению, общая польза для пациента может складываться из двух или более терапевтических агентов, или польза для пациента может быть синергической. В некоторых вариантах реализации такое сочетание может

включать, по меньшей мере, одно или несколько соединений, лекарств или комбинаций, описанных в данной заявке или упомянутых в ней.

[00470] В некоторых вариантах реализации способы или виды применения, описанные в этой заявке, включают дополнительную стадию совместного введения пациенту второго терапевтического агента или комбинации таких агентов или других терапий. В отношении рака дополнительные методы лечения могут включать, например, лучевую терапию, хирургическое вмешательство или введение дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации соединение или композицию по настоящему изобретению можно вводить вместе с дополнительным терапевтическим агентом. Его можно вводить как часть композиции или любой другой единичной дозированной лекарственной формы или отдельно. Дополнительный терапевтический агент может вводиться до, одновременно с введением или после введения соединения или композиции одного аспекта этого изобретения. Введение пациенту композиции одного аспекта этого изобретения, содержащей как соединение одного аспекта изобретения, так и второй терапевтический агент, может сопровождаться раздельным введением этого же терапевтического агента, любого другого терапевтического агента или любого соединения одного аспекта данного изобретения по указанному патенту в одно и то же время или в другое время во время курса лечения.

[00471] В некоторых вариантах реализации описанная здесь фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно или несколько противораковых лекарственных средств, известных в данной области, или некоторые из этих лекарственных средств в любых комбинациях, например, не ограничиваясь указанным, противораковые лекарственные средства, одобренные соответствующим регулирующим органом в области лечения рака, такое как FDA в США, Европейское агентство по лекарственным средствам в ЕС, CFDA в Китае и аналогичными органами в других странах. Список таких лекарств доступен, например, на веб-сайте Национального института рака (например, <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs>), в числе лекарств-кандидатов противораковых лекарств, которые в настоящее время проходят доклинические или клинические испытания, находятся на стадии доклинических или клинических испытаний, список таких лекарств, протестированных на рак, доступен, например, на таких веб-сайтах, как clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu и в коммерческих базах данных, таких как www.medtrack.com. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, содержит по меньшей мере одно или несколько противораковых лекарственных средств в любых комбинациях из списка ниже: абиратерона ацетат, абитрексат (метотрексат), абраксан (нанокосмопозитивная паклитаксела, стабилизированного альбумином), ABVD, ABVE, ABVE-PC, AC, AC-T, адцетрис (брентуксимаб ведотин), ADE, адриамицин (доксорубин гидрохлорид), адруцил (фторурацил), афинитор (эверолимус), алдара (имиквимод), альдеслейкин, алемтузумаб, алимта (пеметрекседат динатрий), алокси (палонсетрона гидрохлорид), амбохлорин (хлорамбуцил), амбоксорин (хлорамбуцил), аминолевулиновая кислота, анастрозол, апрепитант, аримидекс (анастрозол), аромазин (экземестан), арранон (неларабин), триоксид мышьяка, арзерра (офатумумаб), аспарагиназа *erwinia chrysanthemi*, авастин (бевацизумаб), акситиниб, азацитидин, BEACOPP, бендамустина гидрохлорид, ВЕР, бевацизумаб, бексаротен, бексар (тозитумумаб и I 131 йод тозитумумаб), блеомицин, бортезомиб, босулиф (босутиниб), босутиниб, брентуксимаб ведотин, кабазитаксел, кабозантиниб-S-малат, CAF, кампат (алемтузумаб), камптозар (иринотекан, гидрохлорид), капецитабин, CAPOX, карбоплатин, КАРБОПЛАТИН-ТАКСОЛ, карфилзомиб, СееNU (ломустин), церубидин (даунорубин гидрохлорид), церварикс (рекомбинантная двухвалентная вакцина против ВПЧ), цетуксимаб, хлорамбуцил, ХЛОРАМБУЦИЛ-ПРЕДНИЗОН, СНОР, цисплатин, клафен (циклофосфамид), клофарабин, клофарекс (клофарабин), клолар (клофарабин), CMF, кометрик (кабозантиниб-S-малат), COPP, космоген (дактиномицин), кризотиниб, СVP (COP), циклофосфамид, цифос (ифосфамид), цитарабин, цитарабин, липосомал, цитозар-У (цитарабин), цитоксан (циклофосфамид), дакарбазин, дакоген, децитабин, дактиномицин, дазатиниб, даунорубин гидрохлорид, децитабин, дегареликс, денилейкин, ифтитокс, деносумаб, ДероСут (липосомальный цитарабин), ДероФоат (липосомальный цитарабин), дексразоксана гидрохлорид, доцетаксел, доксил (липосома гидрохлорида доксорубин), доксорубин гидрохлорид, липосома доксорубин гидрохлорида, Dox-SL (липосома доксорубин гидрохлорида), DTIC-Dome (дакарбазин), эфудекс (фторурацил), элитек (расбуриказ), элпенс (эпирубин гидрохлорид), элоксатин (оксалиплатин), элтромбопаг оламин, эменд (апрепитант), энзалутамид, эпирубин гидрохлорид, ЕРОСН, эрбитукс (цетуксимаб), эрибулин мезилат, эриведж (висмодегиб), эрлотиниба гидрохлорид, эрвиназа (аспарагиназа *erwinia chrysanthemi*), этопозифос (этопозид фосфат), этопозид, этопозид фосфат, эвацет (липосома доксорубин гидрохлорида), эверолимус, эвиста (ралоксифен гидрохлорид), экземестан, фарестон (торемифен), фаслодекс (фулвестрант), FEC, фемара (петрозол), филграстим, флудара (флударабин фосфат), флударабин фосфат, фтороплекс (фторурацил),

фторурацил, фолекс (метотрексат), фолекс PFS (метотрексат), ФОЛЬФИРИ, ФОЛЬФИРИ-БЕВАЦИЗУМАБ, ФОЛЬФИРИНОКС, ФОЛФОКС, фолотин (пралатрексат), FU-LV, фулвестрант, гардасил (рекомбинантная четырехвалентная вакцина против ВПЧ), гефитиниб, гемцитабина гидрохлорид, ГЕМЦИТАБИН-ЦИСПЛАТИН, гемтузумаб озогамин, гемзар (гемцитабин, гидрохлорид), гливек (иматиниба мезилат), глюкарпидаза, халавен (эрибулина мезилат), герцептин (трастузумаб), бивалентная вакцина против ВПЧ, рекомбинант, четырехвалентная вакцина против ВПЧ (рекомбинантная), гикамтин (топотекана гидрохлорид), ибритумомаб тиуксетан, ICE, иklusиг (понатиниба гидрохлорид), ифекс (ифосфамид), ифосфамид, ifosmamidum (ифосмамид), иматиниба мезилат, имиквимод, инлита (акситиниб), ипилимумаб, иресса (гефитиниб), иринотекана гидрохлорид, истодакс (ромидепсин), иксабепилон, иксемпра (иксабепилон), джакафи (руксолитиниба фосфат), джевтана (кабазитаксел), кеоксифен (ралоксифена гидрохлорид), кепиванс (палифермин), кипролис (карфилзомиб), лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин кальция, лейкоран (хлорамбуцил), лейпролида ацетат, левулан (аминолевулиновая кислота), линфолизин (хлорамбуцил), LipoDox (липосома доксорубицина гидрохлорида), липосомальный цитарабин, ломустин, лупрон (леупролида ацетат), люпрон-депо (леупролида ацетат), Lurpon Depot-Ded (леупролида ацетат), Lurpon Depot-3 месяца (леупролида ацетат), Lurpon Depot-4 месяца (леупролида ацетат), маркибо (липосома винкристина сульфата), матулан (прокарбазина гидрохлорид), мехлорэтамидина гидрохлорид, месна, меснекс (месна), метазоластон (темозоломид), метотрексат, метотрексат LPF (метотрексат), мексат (метотрексат), мексат-AQ (метотрексат), митомицин С, иитозитрекс (митомицин С), МОРР, мозобиль (плериксафор), мустарген (мехлорэтамидина гидрохлорид), мутамицин (митомицин С), милосар (азацитидин), милотарг (гемтузумаба озогамин), паклитаксел на основе наночастиц (состав наночастиц паклитаксела, стабилизированного альбумином), навельбин (винорелбина тартрат), неларабин, неосар (циклофосфамид), нейпоген (филграстим), нексавар (сорафениба тозилат), нилотиниб, нолвадекс (тамоксифена цитрат), энплейт (ромиплостим), офатумумаб, омацетаксин, мепесукцинат, онкаспар (пегаспаргаз), онтак (денилейкина дифтитокс), оксалиплатин, паклитаксел, состав наночастиц паклитаксела, стабилизированного альбумином, палифермин, палоносетрона гидрохлорид, панитумумаб, параплат (карбоплатин), параплатин (карбоплатин), пазопаниба гидрохлорид, пегаспаргаз, пеметрекседа динатрий, перьета (пертузумаб), пертузумаб, платинол (цисплатин), платинол-AQ (цисплатин), плериксафор, понатиниба гидрохлорид, пралатрексат, преднизон, прокарбазина гидрохлорид, пролейкин (алдеслейкин), пролиа (деносумаб), промакта (эптримбопаг оламин), провенж (sipuleucel-t), ралоксифена гидрохлорид, расбуриказа, R-CHOP, R-CVP, рекомбинантная двухвалентная вакцина против ВПЧ, рекомбинантная вакцина против ВПЧ, четырехвалентная вакцина, регорафениб, ревлимид (леналидомид), ревматрекс (метотрексат), ритуксан (ритуксимаб), ромидепсин, ромиплостим, рубидомицин (даунорубицина гидрохлорид), руксолитиниба фосфат, внутривенный аэрозоль склерозол (тальк), Sipuleucel-T, сорафениба тозилат, спрайсел (дазатиниб), STANFORD V, Стерильный тальк в порошке (тальк), Steritalc (тальк), стиварга (регорафениб), сунитиниба малат, сутент (сунитиниба малат), синовир (талидомид), синрибо (омацетаксина мепесукцинат), тальк, тамоксифена цитрат, тарабин PFS (цитарабин), тарцева (эрлотиниба гидрохлорид), таргретин (бексаротен), тасигна (нилотиниб), таксол (паклитаксел), таксотер (доцетаксел), темодар (темозоломид), темозоломид, темсиролимус, талидомид, таломид (талидомид), топосар (этопозид), топотекана гидрохлорид, торемифен, торисел (темсиролимус), тозитумомаб и I 131 йод тозитумомаб, totect (дексразоксана гидрохлорид), трастузумаб, Treanda (бендамустина гидрохлорид), трисенокс (триоксид мышьяка), тайкерб (лапатиниба дитозилат), вандетаниб, VAMP, Вектибикс (панитумумаб), VelIP, вельбан (винбластин сульфат), велкейд (Бортезомиб), велсар (винбластин сульфат), вемурафениб, VePesid (этопозид), виадур (ацетат леупролида), видаза (азацитидин), винбластин сульфат, винкасар PFS (винкристина сульфат), винкристина сульфат, липосома винкристина сульфата, винорелбина тартрат, висмодегид, Voraxaze (глюкарпидаза), вориностат, вотриент (пазопаниба гидрохлорид), Wellcovorin (лейковорин кальция), ксалкори (кризотиниб), кселода (капецитабин), XELOX, Xgeva (деносумаб), Xtandi (энзалутамид), Yervoy (ипилимумаб), залтрап (зив-афлиберцепт), зельбораф (вемурафениб), зевалин (ибритумомаба тиуксетан), зинекард (дексразоксана гидрохлорид), зив-афлиберцепт, золедроновая кислота, золинза (вориностат), зомета (золедроновая кислота), или зитига (абиратерона ацетат). (*Abiraterone Acetate, Abitrexate (Methotrexate), Abraxane (Paclitaxel Albumin-stabilized Nanoparticle Formulation), ABVD, ABVE, ABVE-PC, AC, AC-T, Adcetris (Brentuximab Vedotin), ADE, Adriamycin (Doxorubicin Hydrochloride), Adrucil (Fluorouracil), Afinitor (Everolimus), Aldara (Imiquimod), Aldesleukin, Alemtuzumab, Alimta (Pemetrexed Disodium), Aloxi (Palonosetron Hydrochloride), Ambochlorin (Chlorambucil), Amboclorin (Chlorambucil), Aminolevulinic Acid, Anastrozole, Aprepitant, Arimidex (Anastrozole), Aromasin (Exemestane), Arranon (Nelarabine), Arsenic Trioxide, Arzerra (Ofatumumab), Asparaginase Erwinia*

chrysanthemi, Avastin (Bevacizumab), Axitinib, Azacitidine, BEACOPP, Bendamustine Hydrochloride, BEP, Bevacizumab, Bexarotene, Bexxar (Tositumomab and 1 131 Iodine Tositumomab), Bleomycin, Bortezomib, Bosulif (Bosutinib), Bosutinib, Brentuximab Vedotin, Cabazitaxel, Cabozantinib-S-Malate, CAF, Campath (Alemtuzumab), Camptosar (Irinotecan, ydrochloride), Capecitabine, CAPOX, Carboplatin, CARBOPLATIN-TAXOL, Carfilzomib, CeeNU (Lomustine), Cerubidine (Daunorubicin Hydrochloride), Cervarix (Recombinant HPV Bivalent Vaccine), Cetuximab, Chlorambucil, CHLORAMBUCIL-PREDNISON, CHOP, Cisplatin, Clafen (Cyclophosphamide), Clofarabine, Clofarex (Clofarabine), Clolar (Clofarabine), CMF, Cometriq (Cabozantinib-S-Malate), COPP, Cosmegen (Dactinomycin), Crizotinib, CVP (COP), Cyclophosphamide, Cyfos (Ifosfamide), Cytarabine, Cytarabine, Liposomal, Cytosar-U (Cytarabine), Cytoxan (Cyclophosphamide), Dacarbazine, Dacogen, (Decitabine), Dactinomycin, Dasatinib, Daunorubicin Hydrochloride, Decitabine, Degarelix, Denileukin, iftitox, Denosumab, DepoCyt (Liposomal Cytarabine), DepoFoam (Liposomal Cytarabine), Dexrazoxane hydrochloride, Docetaxel, Doxil (Doxorubicin Hydrochloride Liposome), Doxorubicin Hydrochloride, Doxorubicin Hydrochloride Liposome, Dox-SL (Doxorubicin Hydrochloride Liposome), DTIC-Dome (Dacarbazine), Efudex (Fluorouracil), Elitec (Rasburicase), Ellence (Epirubicin Hydrochloride), Eloxatin (Oxaliplatin), Eltrombopag Olamine, Emend (Aprepitant), Enzalutamide, Epirubicin Hydrochloride, EPOCH, Erbitux (Cetuximab), Eribulin Mesylate, Erivedge (Vismodegib), Erlotinib Hydrochloride, Erwinaze (Asparaginase Erwinia chrysanthemi), Etopophos (Etoposide Phosphate), Etoposide, Etoposide Phosphate, Evacet (Doxorubicin Hydrochloride Liposome), Everolimus, Evista (Raloxifene Hydrochloride), Exemestane, Fareston (Toremifene), Faslodex (Fulvestrant), FEC, Femara (Letrozole), Filgrastim, Fludara (Fludarabine Phosphate), Fludarabine Phosphate, Fluoroplex (Fluorouracil), Fluorouracil, Folex (Methotrexate), Folex PFS (Methotrexate), FOLFIRI, FOLFIRI-BEVACIZUMAB, FOLFIRINOX, FOLFOX, Folutyn (Pralatrexate), FU-LV, Fulvestrant, Gardasil (Recombinant HPV Quadrivalent Vaccine), Gefitinib, Gemcitabine Hydrochloride, GEMCITABINE-CISPLATIN, Gemtuzumab Ozogamicin, Gemzar (Gemcitabine, ydrochloride), Gleevec (Imatinib Mesylate), Glucarpidase, Halaven (Eribulin Mesylate), Herceptin (Trastuzumab), HPV Bivalent Vaccine, Recombinant, HPV Quadrivalent Vaccine (Recombinant), Hycamtin (Topotecan Hydrochloride), Ibritumomab Tiuxetan, ICE, Iclusig (Ponatinib Hydrochloride), Ifex (Ifosfamide), Ifosfamide, Ifosfamidum (Ifosfamide), Imatinib Mesylate, Imiquimod, Inlyta (Axitinib), Ipilimumab, Iressa (Gefitinib), Irinotecan Hydrochloride, Istodax (Romidepsin), Ixabepilone, Ixempra (Ixabepilone), Jakafi (Ruxolitinib Phosphate), Jevtana (Cabazitaxel), Keoxifene (Raloxifene Hydrochloride), Kepivance (Palifermin), Kyprolis (Carfilzomib), Lapatinib Ditosylate, Lenalidomide, Letrozole, Leucovorin Calcium, Leukeran (Chlorambucil), Leuprolide Acetate, Levulan (Aminolevulinic (Acid), Linfolizin (Chlorambucil), LipoDox (Doxorubicin Hydrochloride Liposome), Liposomal Cytarabine, Lomustine, Lupron (Leuprolide Acetate), Lupron Depot (Leuprolide Acetate), Lupron Depot-Ped (Leuprolide Acetate), Lupron Depot-3 Month (Leuprolide Acetate), Lupron Depot-4 Month (Leuprolide Acetate), Marqibo (Vincristine Sulfate Liposome), Matulane (Procarbazine Hydrochloride), Mechlorethamine Hydrochloride, Mesna, Mesnex (Mesna), Methazolastone (Temozolomide), Methotrexate, Methotrexate LPF (Methotrexate), Mexate (Methotrexate), Mexate-AQ (Methotrexate), Mitomycin C, Mitozytrex (Mitomycin C), MOPP, Mozobil (Plerixafor), Mustargen (Mechlorethamine hydrochloride), Mutamycin (Mitomycin C), Mylosar (Azacitidine), Mylotarg (Gemtuzumab Ozogamicin), Nanoparticle Paclitaxel (Paclitaxel Albumin-stabilized Nanoparticle Formulation), Navelbine (Vinorelbine Tartrate), Nelarabine, Neosar (Cyclophosphamide), Neupogen (Filgrastim), Nexavar (Sorafenib Tosylate), Nilotinib, Nolvadex (Tamoxifen Citrate), Nplate (Romiplostim), Ofatumumab, Omacetaxine, Mepesuccinate, Oncaspar (Pegaspargase), Ontak (Denileukin Diffitox), Oxaliplatin, Paclitaxel, Paclitaxel Albumin-stabilized Nanoparticle Formulation, Palifermin, Palonosetron Hydrochloride, Panitumumab, Paraplat (Carboplatin), Paraplatin (Carboplatin), Pazopanib Hydrochloride, Pegaspargase, Pemetrexed Disodium, Perjeta (Pertuzumab), Pertuzumab, Platinol (Cisplatin), Platinol-AQ (Cisplatin), Plerixafor, Ponatinib Hydrochloride, Pralatrexate, Prednisone, Procarbazine Hydrochloride, Proleukin (Aldesleukin), Prolia (Denosumab), Promacta (Eltrombopag Olamine), Provenge (Sipuleucel-T), Raloxifene hydrochloride, Rasburicase, R-CHOP, R-CVP, Recombinant HPV Bivalent Vaccine, Recombinant HPV, Quadrivalent Vaccine, Regorafenib, Revlimid (Lenalidomide), Rheumatrex (Methotrexate), Rituxan (Rituximab), Romidepsin, Romiplostim, Rubidomycin (Daunorubicin Hydrochloride), Ruxolitinib Phosphate, Sclerosol Intrapleural Aerosol (Talc), Sipuleucel-T, Sorafenib Tosylate, Sprycel (Dasatinib), STANFORD V, Sterile Talc Powder (Talc), Steritalc (Talc), Stivarga (Regorafenib), Sunitinib Malate, Sutent (Sunitinib Malate), Synovir (Thalidomide), Synribo (Omacetaxine Mepesuccinate), Talc, Tamoxifen Citrate, Tarabine PFS (Cytarabine), Tarceva (Erlotinib Hydrochloride), Targretin (Bexarotene), Tassigna (Nilotinib), Taxol (Paclitaxel), Taxotere (Docetaxel), Temodar (Temozolomide), Temozolomide, Temsirolimus, Thalidomide, Thalomid (Thalidomide), Toposar (Etoposide), Topotecan Hydrochloride, Toremifene, Torisel (Temsirrolimus), Tositumomab and I 131 Iodine Tositumomab, Totect (Dexrazoxane Hydrochloride), Trastuzumab, Treanda (Bendamustine Hydrochloride), Trisenox (Arsenic

Trioxide), *Tykerb (Lapatinib Ditosylate)*, *Vandetanib*, *VAMP*, *Vectibix (Panitumumab)*, *VelP*, *Velban (Vinblastine Sulfate)*, *Velcade (Bortezomib)*, *Velsar (Vinblastine Sulfate)*, *Vemurafenib*, *VePesid (Etoposide)*, *Viadur (Leuprolide Acetate)*, *Vidaza (Azacitidine)*, *Vinblastine Sulfate*, *Vincasar PFS (Vincristine Sulfate)*, *Vincristine Sulfate*, *Vincristine Sulfate Liposome*, *Vinorelbine Tartrate*, *Vismodegib*, *Voraxaze (Glucarpidase)*, *Vorinostat*, *Votrient (Pazopanib Hydrochloride)*, *Wellcovorin (Leucovorin Calcium)*, *Xalkori (Crizotinib)*, *Xeloda (Capecitabine)*, *XELOX*, *Xgeva (Denosumab)*, *Xtandi (Enzalutamide)*, *Yervoy (Ipilimumab)*, *Zaltrap (Ziv-Aflibercept)*, *Zelboraf (Vemurafenib)*, *Zevalin (Ibritumomab Tiuxetan)*, *Zinecard (Dexrazoxane Hydrochloride)*, *Ziv-Aflibercept*, *Zoledronic Acid*, *Zolinza (Vorinostat)*, *Zometa (Zoledronic Acid)*, or *Zytiga (Abiraterone Acetate)*)

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения дополнительные терапевтические агенты и комбинации, описанные в этом абзаце или описанные или упомянутые в этой заявке, могут использоваться как лекарственные формы отдельной, множественной дозировки в дополнение к соединению и комбинации согласно одному из аспектов этого изобретения.

[00472] В настоящем документе описаны также способы лечения или профилактики возрастного заболевания или расстройства или другого лечения против старения, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора или модулятора PFKFB3 по меньшей мере одной из косвенных мишеней. Один из методов проверки эффективности такого лечения против старения - это проверка биомаркеров, связанных с рисками старения и смертности.

[00473] В некоторых вариантах реализации выбранные биомаркеры, относящиеся к рискам старения и смертности, можно использовать для оценки того, считается ли субъект пожилым. В некоторых вариантах реализации субъект считается «пожилым» или «старым», если в крови такого субъекта содержится концентрация элементов, которая попадает в диапазон концентраций, относящийся к умеренному или высокому риску смерти, описанному в доступных источниках в отношении корреляции соответствующих параметров со смертностью, например как описано здесь: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5611985/> или на веб-сайте <http://mortalitypredictors.org> и в цитируемых там публикациях по предикторам смертности по показателям крови или в любом другом источнике.

[00474] В некоторых вариантах реализации соединения и композиции, раскрываемые в настоящем документе, полезны для изменения выбранных биомаркеров, связанных со старением, рисками смертности или заболеваемости, включая, не ограничиваясь указанным, описанные в этом документе, на более молодое состояние и, таким образом, для снижения риска смертности и/или заболеваемости.

[00475] В некоторых вариантах реализации биомаркеры, упомянутые в этом описании, могут быть использованы для идентификации биологического возраста субъекта и/или для проверки того, реагирует ли подвергающийся лечению субъект на лечение (например, если один или несколько биомаркеров изменяются на уровень, характерный для младшего возраста, в случае задержки перехода на уровень, характерный для старшего возраста).

[00476] В некоторых вариантах реализации биомаркеры старения, показатели биологического возраста, показатели хронологического возраста, биомаркеры смертности, биомаркеры заболеваемости, биомаркеры ухудшения здоровья, биомаркеры стрессоустойчивости, биомаркеры сопротивляемости, индекс дряхлости, биомаркеры дряхлости, биомаркеры конкретных возрастных заболеваний и состояний могут быть использованы для проверки того, реагирует ли подвергающийся лечению субъект на лечение (например, если один или несколько биомаркеров изменяются до уровня, характерного для более молодого возраста, или в случае задержки в изменении до уровня, характерного для более старшего возраста).

[00477] Любую ссылку на веб-страницу, указанную в этой заявке, в случае недоступности, как правило, можно получить через <https://web.archive.org> или аналогичные сервисы Интернет-архивов.

[00478] В некоторых вариантах реализации один или два или несколько биомаркеров, упоминаемых как биомаркеры, характерные для пожилого субъекта (с соответствующими единицами измерения в плазме), выбираются из следующей группы: глюкоза, сыворотка (мг/дл); креатинин (мг/дл); лактатдегидрогеназа ЛДГ (ед/л); мочевая кислота (мг/дл); уровень свинца в крови (мкг/дл); гомоцистеин (мкмоль/л); витамин А (мкг/дл); глюкоза натощак (мг/дл); ГГТП: SI (ед/л); общий холестерин (мг/дл); витамин Е (мкг/дл); хлорид: SI (ммоль/л); AST: SI (ед/л); натрий: SI (ммоль/л); PCB180 (нг/г); холестерин (мг/дл); PCB170 (нг/г); щелочная фосфатаза (ед/л); PCB180 (с расчетом по липидам); оксихлордан (с расчетом по липидам); 3,3',4,4', 5,5'-гексахлорбифенил (hxcb) (фг/г); PCB74 (нг/г); PCB170 (с расчетом по липидам); триглицериды (мг/дл); PCB153 (нг/г); оксихлордан (нг/г); PCB74 (с расчетом по липидам); процентное содержание моноцитов (%); ферритин (нг/мл); 3,3', 4,4', 5,5'-гексахлорбифенил (hxcb) (с расчетом по липидам); 2,3,4,7,8-пентахлордибензофуран (pcdf) (фг/г); метилмалоновая кислота (мкмоль/л); PCB153 (с расчетом

по липидам); PCB187 (нг/г); 2,3,4,7,8-пентахлордибензофуран (pncdf) (с расчетом по липидам); PCB156 (нг/г); количество лейкоцитов: SI; PCB187 (с расчетом по липидам); 1,2,3,6,7,8-гексахлордибензо-п-диоксин (hxcdd) (фг/г); транс-нонахлор (с расчетом по липидам); PCB138 (нг/г); 4-пиридоксиновая кислота (нмоль/л); калий: SI (ммоль/л); транс-нонахлор (нг/г); 1,2,3,6,7,8-гексахлордибензо-п-диоксин (hxcdd) (с расчетом по липидам); PCB138 (с расчетом по липидам); PCB118 (нг/г); PCB156 (с расчетом по липидам); PCB118 (с расчетом по липидам); средний объем эритроцита (фл); PCB146 (нг/г); кадмий в крови (мкг/л); двухчасовая толерантность к глюкозе при пероральном введении (OGTT) (мг/дл); фолиевая кислота, сыворотка (нг/мл); PCB194 (с расчетом по липидам); PCB194 (нг/г); гематокрит (%); 1,2,3,4,7,8-гексахлордибензофуран (hxcdf) (фг/г); перфторгексансульфоновая кислота (мкг/л); фолиевая кислота в эритроцитах (нмоль/л); PCB99 (нг/г); p, p'-DDE (нг/г); p, p'-DDE (с расчетом по липидам); общее содержание фолатов в сыворотке (нмоль/л); PCB146 (с расчетом по липидам); PCB196 (с расчетом по липидам); PCB196 (нг/г); 1,2,3,4,6,7,8,9-октахлордибензо-п-диоксин (ocdd) (фг/г); PCB183 (нг/г); перфтороктановая сульфоновая кислота; 3,3', 4,4', 5-пентахлорбифенил (pncb) (фг/г); трансликопин (мкг/дл); 1,2,3,7,8-пентахлордибензо-п-диоксин (pncdd) (фг/г); 1,2,3,4,6,7,8-гептахлордибензо-п-диоксин (hpcdd) (фг/г); 3,3', 4,4', 5-пентахлорбифенил (pncb) (с расчетом по липидам); 1,2,3,4,7,8-гексахлордибензофуран (hxcdf) (с расчетом по липидам); 1,2,3,6,7,8-гексахлордибензофуран (hxcdf) (фг/г); PCB99 (с расчетом по липидам); трийодтиронин (Т3), свободный (пг/мл); 1,2,3,4,6,7,8,9-октахлордибензо-п-диоксин (ocdd) (с расчетом по липидам); а-токоферол (мкг/дл); содержание о-ксилола в крови; бета-гексахлорциклогексан (с расчетом по липидам); глюкоза плазмы: SI (ммоль/л); 1,2,3,7,8-пентахлордибензо-п-диоксин (pncdd) (с расчетом по липидам); гормон паращитовидной железы (метод Elecsys) пг/мл; бета-гексахлорциклогексан (нг/г); 1,2,3,4,6,7,8-гептахлордибензо-п-диоксин (hpcdd) (с расчетом по липидам); PCB105 (нг/г); PCB177 (нг/г); гемоглобин (г/дл); эпоксид гептахлора (нг/г); перфтороктановая кислота; эпоксид гептахлора (с расчетом по липидам); 1,2,3,6,7,8-гексахлордибензофуран (hxcdf) (с расчетом по липидам); PCB183 (с расчетом по липидам); 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин (tcdd) (фг/г); витамин В12, сыворотка (пг/мл); цис-в-каротин (мкг/дл); котинин (нг/мл); 1,2,3,7,8,9-гексахлордибензо-п-диоксин (hxcdd) (фг/г); триглицерид (мг/дл); p, p'-DDE (нг/г); трийодтиронин (Т3), общий (нг/дл); PCB105 (с расчетом по липидам); 1,2,3,4,7,8-гексахлордибензо-п-диоксин (hxcdd) (фг/г); среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг); дильдрин (нг/г); уровень фолатов в эритроцитах (нг/мл эритроцитов); альдрин; транс-в-каротин (мкг/дл); процент эозинофилов (%); эндрин; костная щелочная фосфатаза (мкг/л); PCB199 (с расчетом по липидам); 1,2,3,4,7,8-гексахлордибензо-п-диоксин (hxcdd) (с расчетом по липидам); 1,2,3,7,8,9-гексахлордибензо-п-диоксин (hxcdd) (с расчетом по липидам); дильдрин (с расчетом по липидам); p, p'-DDE (с расчетом по липидам); процент сегментированных нейтрофилов (%); 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин (tcdd) (с расчетом по липидам); ретинилстеарат (мкг/дл); PCB151 (нг/г); PCB149 (нг/г); перфторнонановая кислота (мкг/л); PCB177 (с расчетом по липидам); PCB178 (с расчетом по липидам); PCB209 (нг/г); PCB178 (нг/г); 5-метил THF (нмоль/л); PCB209 (с расчетом по липидам) (нг/г); С-пептид (нмоль/л) в единицах SI; Количество тромбоцитов (%) SI; бромдихлорметан крови; общая железосвязывающая способность (мкг/дл); ширина распределения эритроцитов (%); хлороформ в крови; глицидамид (пкмоль/г Hb); общий тестостерон (нг/дл); гексахлорбензол (нг/г); аполипопротеин (В) (мг/дл); АЛТ: SI (ед/л); 25-гидроксивитамин D2 + D3; PCB206 (с расчетом по липидам); фолликулостимулирующий гормон (мМЕ/мл); процент базофилов (%); 2- (N-метилперфтороктансульфонамидо) уксусная кислота (мкг/л); результаты анализа на витамин В6 (пиридоксаль-5'-фосфат) (нмоль/л); пиридоксаль 5'-фосфат (нмоль/л); общий ликопин (мкг/дл); метил-трет-бутиловый эфир крови (МТБЭ); Helicobacter pylori (ISR); PCB167 (с расчетом по липидам); мирекс (нг/г); лютеинизирующий гормон (мМЕ/мл); марганец в крови (мкг/л); средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/дл); PCB128 (нг/г); а-криптоксантин (мкг/дл); тироксин, свободный (нг/дл); цис-ликопин (мкг/дл); тиреотропный гормон (МЕ/мл); PCB172 (с расчетом по липидам); ртуть в крови, общая (мкг/л); неорганическая ртуть в крови (мкг/л); 2,2', 4,4', 5,5'-гексабромдифенил (пг/г); витамин С (мг/дл); м-/п-ксилол в крови; PCB167 (нг/г); ртуть, метил (мкг/л); комбинированный лютеин/зеаксантин (мкг/дл); 2,2', 4,4', 5,6'-гексабромдифениловый эфир (пг/г); фолиевая кислота, сыворотка (нмоль/л); акриламид (пкмоль/г Hb); 2,2', 4,4', 5,5'-гексабромдифенил (с расчетом по липидам) (нг/г); 2,3,4,6,7,8, -гекслордибензофуран (hxcdf) (фг/г); общий бета-каротин (мкг/дл); 25-гидроксивитамин D3 (нмоль/л); перфторундекановая кислота (мкг/л); протопорфирин (мкг/дл эритроцитов); PCB206 (нг/г); PCB157 (с расчетом по липидам); фитофлуен (мкг/дл); альдрин (с расчетом по липидам); эпи-25-гидроксивитамин D3 (нмоль/л); PCB172 (нг/г); PCB66 (нг/г); эндрин (с расчетом по липидам); а-каротин (мкг/дл); транс-9, транс-12-октадиеновая кислота (мкМ); PCB28 (нг/г); нефтордекановая кислота (мкг/л); процент лимфоцитов (%); тиреотропный гормон (МЕ/л); 1,2,3,4,6,7,8-гептахлордибензофуран (hpcdf) (фг/г); гексахлорбензол (с расчетом по липидам); мирекс (с расчетом по липидам); общий вес пыли (мг);

инсулин: SI (пмоль/л); вес отфильтрованной пыли (мг); селен сыворотки (мкг/л); лютеин (мкг/дл); нитрометан крови (пг/мл); гамма-гексахлорциклопексан (с расчетом по липидам); ретинилпальмитат (мкг/дл); транс-9-октадеценовая кислота (мкМ); 1,2,3,7,8,9-гексахлордибензофуран (hxcdf) (фг/г); 1,2,3,4,7,8,9-гептахлордибензофуран (Hpcdf) (фг/г); PCB87 (нг/г); и количество эритроцитов SI. В некоторых вариантах реализации два или более биомаркера выбраны из группы: глюкоза, сыворотка (мг/дл); креатинин (мг/дл); лактатдегидрогеназа ЛДГ (ед/л); мочевиная кислота (мг/дл); свинец в крови (мкг/дл); гомоцистеин (мкмоль/л); витамин А (мкг/дл); глюкоза натошак (мг/дл); GGT: SI (ед/л); общий холестерин (мг/дл); витамин Е (мкг/дл); хлорид: SI (ммоль/л); AST: SI (ед/л); натрий: SI (ммоль/л); PCB180 (нг/г); холестерин (мг/дл); PCB170 (нг/г); щелочная фосфатаза (ед/л) и гликогемоглобин. В некоторых вариантах реализации биомаркеры, характерные для старения, выбраны из: сыворотки глюкозы, гликогемоглобина, креатина, лактатдегидрогеназы, мочевиной кислоты, свинца в крови, гомоцистеина, витамина А, глюкозы натошак, гамма-глутамилтрансферазы (GGT), общего холестерина, витамина Е, хлорида, аспаратаминотрансферазы (ACT), натрия и 2,2', 3,4,4', 5,5 '-гептахлорбифенила (PCB180). В некоторых вариантах реализации биомаркеры, характерные для старения, выбраны из: сыворотки глюкозы, гликогемоглобина, креатина, лактатдегидрогеназы, мочевиной кислоты, свинца в крови, гомоцистеина, витамина А, глюкозы натошак, гамма-глутамилтрансферазы (GGT) и общего холестерина. В некоторых вариантах реализации биомаркеры, характерные для старения, выбраны из: сыворотки глюкозы, гликогемоглобина, креатина, лактатдегидрогеназы, мочевиной кислоты, мелатонина и свинца в крови.

ТАБЛИЦА 3

Неограничивающий список выбранных биомаркеров, связанных с рисками смертности

Название

Ширина распределения эритроцитов

Средний объем ретикулоцитов

Количество нейтрофилов

Альфа-1-кислотный гликопротеин

Количество лейкоцитов

Гемоглобин

Количество красных кровяных телец

Количество моноцитов

Количество базофилов

Процент нейтрофилов

Альбумин, сыворотка/плазма

Процент лимфоцитов

Гематокрит

Длина теломер лейкоцитов

Средний объем сферических клеток

Липопротеины очень низкой плотности

Инсулиноподобный фактор роста 1

Среднее содержание гемоглобина в эритроците

Средний объем эритроцита

Цитрат

Трансликопин

Процент моноцитов

Количество тромбоцитов

Количество ретикулоцитов

Количество лимфоцитов

Ширина распределения тромбоцитов

Тромбокрит

Фракция незрелых ретикулоцитов

Ретикулоциты, высокое светорассеяние, в процентах

Ретикулоциты, высокое рассеяние света, количество

Процент ретикулоцитов

Растворимый CD14

Процент эозинофилов

25-гидроксивитамин D
Адипонектин
Аскорбиновая кислота
Натрийуретический пептид мозга
С-реактивный белок
Сердечный тропонин I
Расчетная скорость клубочковой фильтрации
Фактор роста фибробластов-23
Гамма-глутамилтрансфераза
Глюкоза
Фактор дифференциации роста 15
H-FABP
Гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности
Гомоцистеин
Активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2
N-концевой натрийуретический пептид предсердий
МК в сыворотке крови
Распад коллагена I типа
Витамин A
Холестерин липопротеинов высокой плотности
Клото
Лептин
Секреторный белок клеток Клара
Антинуклеарные аутоантитела
Растворимый ST2
Аланин-трансаминаза
Щелочная фосфатаза
Альфа-1-антихимотрипсин
Ангиопозитин-2
Соотношение ApoB/ApoA1
Асимметричный диметиларгинин
С-реактивный белок, высокая чувствительность
Сердечный тропонин T, высокая чувствительность
Холестерин
Креатинин
Цистатин С
Фибриноген
Гликированный гемоглобин
Гормон роста
Гомоаргинин
Белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 1
Интерлейкин-6
Холестерин липопротеидов низкой плотности
Ликопин
Количество копий митохондриальной ДНК
Мозговой N-концевой натрийуретический пептид
Липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой
Остеокальцин
Остеопротегерин
Фосфор
Тестостерон
Триглицериды
Фактор некроза опухоли альфа
Мочевая кислота
альфа-каротин
бета-следовой белок

β2-микроглобулин
Анионная разница, с расчетом сывороточного альбумина
Соотношение CD4: CD8
CD8 клетки
Карбоксиконцевой телопептид коллагена I типа
Вязкость плазмы
Белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 2
Пероксиредоксин 4
Стромальный клеточный фактор
Каротиноиды
Кислородные каротиноиды
Мочевина
Отношение sj/β-TREC
Белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 3
Проинсулин
Фактор VIc
IgA к тканевой трансглутаминазе
Билирубин
Средний объем тромбоцитов
Галектин-3
Интерлейкин-8
Потеря Y-хромосомы
Растворимый рецептор 1 фактора некроза опухоли
Симметричный диметиларгинин
Т-клетки
Тироксин
Концентрация внеклеточной ДНК
бета-криптоксантин
Процент базофилов
Интерлейкин-10
Аполипопротеин А-1
Амино-концевой пропептид коллагена I типа
Соотношение эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны
Нейтрофилия
Бутирилхолинэстеразная активность
Количество ретикулоцитов
Гормон паращитовидной железы
Фолликулостимулирующий гормон
Интерлейкин 1-бета
17β-э-Е (2)
Амино-концевой пептид проколлагена III типа

[00479] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой способ, включая, но не ограничиваясь указанным, способ лечения против старения или нейропротекции, включающий введение субъекту по меньшей мере одной из композиций, молекул или других агентов, описанных в этом документе, включая, но не ограничиваясь указанным, ингибиторы PFKFB3 в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой способ, включающий введение субъекту эффективного количества молекулы, выбранной из следующей группы: моноклональное или поликлональное антитело, белок, аптамер, пептид, полимер, вирус или малая молекула или любой другой ингибитор PFKFB3. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой способ лечения, в котором молекула для введения представляет собой ингибитор PFKFB3, описанный в этой заявке, или его аналог, пролекарство или производное.

[00480] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение представляет собой способ лечения, включая, помимо прочего, лечение против старения или лечение нейродегенеративного заболевания, включающий стадию введения субъекту агента, дезактивацию или связывание, или ингибирование, или разрушение PFKFB3, или дезактивацию, или связывание, ингибирование, деградацию или активацию по меньшей мере одной из Косвенных мишеней, что оказывает антивозрастное или нейропротективное

действие, включая, но не ограничиваясь указанным, по меньшей мере, один агент, описанный в этом документе, включая, но не ограничиваясь указанным, агент, выбранный из группы: моноклональные антитела, поликлональное антитело, fAb, белок, аптамер, пептид, полимер, вирус или малая молекула или по меньшей мере один из агентов, выбранных из ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке, или его аналог.

[00481] Уровни дозировки и способ введения могут зависеть от множества факторов, таких как применяемое лечение, активный агент, контекст применения (например, пациент, проходящий лечение) и т.п. Оптимизация способов введения, уровней дозировки и корректировка протоколов, включая системы мониторинга для оценки эффективности, представляют собой общеприменимую практику в рамках стандартных процедур. В некоторых вариантах реализации оптимизация способов введения, уровней дозировки и корректировка протоколов и т. д. предназначены для поддержания концентрации PFKFB3 в незначительном количестве большую часть времени, или в течение примерно 1 месяца, или от 1 месяца до 6 месяцев, или от 6 месяцев до 12 месяцев, или от 12 месяцев до 24 месяцев, или от 24 месяцев до 48 месяцев, или до 5 лет, или до 10 лет, или от примерно 1 месяца до примерно 10 лет, или более 10 лет, или на максимально возможный срок, или на всю жизнь, или на другой срок, определенный врачом или пациентом.

[00482] Дальнейшее обсуждение оптимизации дозировки и режимов лечения можно найти у Benet et al., a Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9-е издание, Hardman et al., Eds., McGraw-Hill, New York, (1996), Глава 1, стр. 3-27, и L.A. Bauer, в Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach, 4-е издание, DiPiro et al., Eds., Appleton & Lange, Стэмфорд, Коннектикут, (1999), Глава 3, стр. 21-43, и по цитированным там ссылкам и, к которым отсылается читатель.

[00483] В некоторых вариантах реализации, биологический возраст или хронологический возраст, определенный с использованием данных анализов крови, характеризует состояние здоровья, или биологический возраст, или хронологический возраст субъекта. В некоторых вариантах реализации подход к определению биологического возраста на основе показателей крови описан в ограничительной части формулы изобретения, включая, помимо прочего, любую из следующих публикаций <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5514388/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4931851/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5514388/> и соответствующие ссылки, касающиеся определения биологического возраста по показателям крови.

[00484] В некоторых вариантах реализации под биологическим возрастом понимается расстояние, измеренное по непрерывной траектории, состоящей из отдельных этапов, каждый из которых соответствует последующим этапам жизни человека, как более подробно описано в разделе «Quantitative Characterization of Biological Age and Frailty Based on Locomotor Activity Records», Pyrkov et al., 2017) <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2017/09/09/186569.full.pdf>

[00485] В некоторых вариантах реализации биологический возраст понимается в следующем контексте. Представление динамики физиологических переменных, связанной со старением, низкоразмерным множеством, представляющим траекторию старения, является важным признаком критичности. Давно высказано предположение, что регуляторные системы, управляющие динамикой вектора состояния организма, оперируют около границы “порядок-беспорядок”. В таком случае биологический возраст является параметром порядка, связанным с развитием и старением организма, удовлетворяющим стохастическому уравнению Ланжевена в нестабильном эффективном потенциале, характеризуемом одним числом, жесткостью внутренней регуляторной сети. Это число описывает отклонения состояния организма от юношеского и имеет значение количества регуляторных нарушений, накопленных в течение жизненного цикла организма, и связано со снижением сопротивляемости и повышенными рисками заболеваемости и смерти. Мы предположили, что стохастическая динамика биологического возраста является механистической основой закона смертности Гомперца. Экспоненциальное ускорение показателей заболеваемости и смертности является характерной чертой старения у взрослых и пожилых людей. Снижение динамики старения до по существу одномерного множества, как следствие критичности основной регуляторной сети, означает, что расстояние, пройденное по траектории старения, таким образом, является индикатором прогресса процесса старения и, следовательно, является естественным биомаркером возраста. Ускорение биологического возраста, то есть разница между биологическим возрастом человека и средним прогнозом биологического возраста в когорте сверстников, сопоставимых по полу, повышается для пациентов с хроническими заболеваниями. Это мощный предиктор смертности от всех причин, даже с учетом влияния стандартных переменных Оценки рисков для здоровья (HRA), таких как возраст, пол и статус курения.

[00486] В некоторых вариантах реализации под биологическим возрастом понимается биомаркер или показатель, основанный на одном или нескольких биомаркерах, прогнозирующих риски заболеваемости и/или смерти через 8 лет или позже или в диапазоне времени удвоения уровня смертности или позже.

[00487] В некоторых вариантах реализации под пожилым субъектом понимается субъект с высоким риском смертности примерно через 1 месяц, примерно через 3 месяца, примерно через 6 месяцев, примерно через 1 год, примерно от 1 месяца до примерно 6 месяцев, примерно от 1 месяца до примерно 1 года, примерно от 1 года до примерно 3 лет, примерно от 3 лет до примерно 5 лет, примерно от 5 лет до примерно 8 лет, примерно от 5 лет до примерно 10 лет, примерно через 5 лет, примерно через 10 лет, примерно через 15 лет. В некоторых вариантах реализации высокий риск смертности представляет собой риск смерти от возрастного состояния или заболевания. В некоторых вариантах реализации изобретения высокий риск смертности является причиной смерти. Неограничивающие примеры биомаркеров смертности на основе показателей крови и их критических величин описаны в ограничительной части формулы изобретения, включая, помимо прочего, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899173/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC4454670/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5334528/>, Maximus Peto, Carlos De la Guardia, Ksenia Winslow, Andrew Ho, Kristen Fortney, & Eric Morgen. "Mortalitypredictors.org, a manually curated database of published biomarkers of human all-cause mortality. Aging, 2017.

[00488] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предлагается способ лечения субъекта против старения, предусматривающий один или два или более биомаркеров, характерных для субъекта с высоким риском заболеваемости, примерно через 1 месяц, примерно через 3 месяца, примерно через 6 месяцев, примерно через 1 год, от примерно 1 месяца до примерно 6 месяцев, от примерно 1 месяца до примерно 1 года, от примерно 1 года до примерно 3 лет, от примерно 3 лет до примерно 5 лет, от примерно 5 лет до примерно 8 лет, примерно от 5 до 10 лет, примерно через 5 лет, примерно через 10 лет, примерно через 15 лет. В некоторых вариантах реализации высокий риск заболеваемости представляет собой риск приобретения возрастного состояния или заболевания.

[00489] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предлагается способ антивозрастного лечения субъекта, имеющего один или два или более биомаркеров, характерных для субъекта с возрастным состоянием или заболеванием или высоким риском такого заболевания, включая, помимо прочего, диабет 2 типа, возрастные сердечно-сосудистые заболевания, включая, не ограничиваясь указанным, ишемическую болезнь сердца и инсульт, метаболический синдром, ХОБЛ, болезнь Альцгеймера и т.д., включая, не ограничиваясь указанным, упомянутые в этом документе, или по меньшей мере одно из ухудшений, связанных со старением. В некоторых вариантах реализации субъект понимается как пожилой и имеющий связанное со старением ухудшение в случае, если соответствующий параметр здоровья или внешнего вида субъекта изменяется на более старое состояние по сравнению с собственным параметром того же субъекта или по сравнению со средним показателем того же параметра в статистически значимом количестве людей того же пола в возрасте 25 лет в исследовании HNAHES или статистически значимом количестве случайных людей того же пола в возрасте 25 лет, опционально - той же расы и жителей той же страны или региона.

[00490] В некоторых вариантах реализации изобретения высокий риск (смертность или заболеваемость, возрастное заболевание или возрастное состояние) составляет более 90%, более 80%, более 70%, более 60%, более 50%, более 40%, более 30%, более 20%, более 10%, более 5%, более 3%, более 1%, более 0,5%, более 0,1%, более 0,05%.

[00491] В некоторых вариантах реализации изобретения, ингибиторы PFKFB3, описанные в данной заявке, или его структурные или функциональные аналоги, или агент, содержащий часть, связывающую PFKFB3, по меньшей мере на 99% структурно подобен, по меньшей мере на 95% структурно подобен, по меньшей мере на 90% структурно подобен или по меньшей мере на 80% структурно подобен или, по меньшей мере, на 70% структурно подобен части, связывающей такой белок по меньшей мере одного из ингибиторов PFKFB3, описанных в этой заявке.

[00492] Существует множество элементов плазмы крови, изменяющихся в зависимости от возраста, и основанных на этом показателей, которые могут указывать на хронологический или биологический возраст и/или состояние здоровья человека, например, белки, метаболиты и т.д., и существует множество известных методов расчета биологического или хронологического возраста человека, чья плазма используется, и постоянно вводятся новые методы расчета. Любой из таких способов расчета биологического или хронологического возраста человека, чья плазма используется, может быть

использован для определения плазмы как плазмы старого субъекта, полученной из крови старого субъекта или содержащей биомаркеры крови старого субъекта.

[00493] Одним из способов оценки возраста субъекта является описание того, какие элементы в каком количестве содержатся в крови, и сравнение их с данными, касающимися известных концентраций/количеств таких элементов в плазме крови, количество которых изменяется в зависимости от возраста, известное в данной области. В качестве неограничивающего примера в этой заявке приведены некоторые из таких элементов плазмы. Эти биомаркеры можно измерить и проанализировать с помощью методов, известных в данной области, например, некоторые биомаркеры, обнаруженные в плазме крови людей разного возраста, в Национальном исследовании здоровья и питания (NHANES) (программа исследований, предназначенная для оценки состояния здоровья и нутритивного питания взрослых и детей в США). В некоторых вариантах реализации “старый” или “пожилой” уровень белков или других элементов плазмы означает уровень белков плазмы или других элементов плазмы, концентрация которых изменяется с возрастом, или их комбинацию или показатель, основанный на таких белках плазмы или других элементах, которые соответствуют медианному или среднему уровню людей в возрасте не менее 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 лет и старше, известному в данной области, и каковой может быть измерен многими методами, уже известными в данной области, и методами, которые будут введены в дальнейшем.

[00494] Существует множество различных способов и инструментов для измерения количества экспрессии конкретных белков в плазме крови, известных в данной области, которые также можно использовать для установления того, является ли человек, чья кровь используется, старым. Неограничивающими примерами таких технологий и инструментов являются SOMAscan® Assay of Somalogic (<http://somalogic.com>), панели биомаркеров Olink Proteomics (<http://www.olink.com/>), ELISA, мультиплексы, состоящие из антител, связывающихся с определенными белками, например Технология Luminex (<https://www.rndsystems.com/products/luminex-assays-and-high-performance-assays>), масс-спектрометрия и т. д.

[00495] Хотя технологии оценки количества белков различны и в них обычно используются разные единицы, большинство из них может дать оценку относительного количества каждого белка в плазме и того, как это количество изменяется с возрастом, биологическим возрастом и состоянием здоровья.

[00496] В настоящем документе описаны виды применения представленных здесь соединений или их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей такие соединения, в качестве модулятора активности PFKFB3.

[00497] В настоящем документе описаны способы модулирования активности PFKFB3 в клетке, включающие приведение клетки в контакт с соединениями, описанными в данном документе, или их фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтической композицией, содержащей такие соединения.

[00498] В настоящем документе описаны виды применения соединений, представленных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, для лечения или профилактики заболеваний или состояний, при которых ингибирование гликолиза оказывает положительное влияние.

[00499] В настоящем документе описаны применения соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, для лечения или профилактики заболеваний или состояний, при которых ингибирование киназной активности PFKFB3 имеет положительный эффект.

[00500] В настоящем документе также описаны способы лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания, рассеянного склероза, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения.

[00501] В настоящем документе также описаны способы лечения или профилактики рассеянного склероза, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы профилактики рассеянного склероза, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы профилактики рассеянного склероза, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения.

их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения.

[00502] В настоящем документе также описаны способы лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы лечения нейродегенеративного заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В настоящем документе описаны способы профилактики нейродегенеративного заболевания, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера (включая болезнь с поздним началом), бокового амиотрофического склероза, инсульта, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона.

[00503] В настоящем документе также описаны способы нейропротекции, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения.

[00504] Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в данном документе, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включают введение фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективных количествах указанному млекопитающему.

[00505] В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие соединение(-я), описанное(-ые) в данном документе, вводятся для профилактического и/или терапевтического лечения. При определенных терапевтических видах применения композиции вводятся пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования, по меньшей мере, одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для этого использования, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, веса и реакции на лекарства, а также заключения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества опционально определяются с помощью методов, включая, но не ограничиваясь указанным, повышение дозы и/или клиническое испытание диапазона доз.

[00506] В профилактических целях композиции, содержащие соединения, описанные в данном документе, вводятся пациенту, предрасположенному или иным образом подверженному риску конкретного заболевания, расстройства или состояния. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». В этом случае точные количества также зависят от состояния здоровья, веса пациента и тому подобного. При применении у пациентов эффективные количества для этого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и реакции на лекарства, а также заключения лечащего врача. В одном аспекте профилактическое лечение включает введение млекопитающему, которое ранее испытывало, по меньшей мере, один симптом заболевания, которое лечится и в настоящее время находится в стадии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для предотвращения возвращения симптомов болезни или состояния.

[00507] В некоторых вариантах реализации, в которых состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение соединений осуществляется хронически, то есть в течение продолжительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, для улучшения состояния или контроля или ограничения иным образом проявления симптома болезни или состояния пациента.

[00508] В некоторых вариантах реализации, в которых состояние пациента действительно улучшается, вводимая доза лекарственного средства временно снижается или введение лекарственного средства временно приостанавливается на определенный период времени (т.н. «лекарственные каникулы»). В определенных вариантах реализации продолжительность лекарственных каникул составляет от 2 дней до 1 года, включая, исключительно в качестве примера, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней, 60 дней, 80 дней или более 80 дней. Снижение дозы во время лекарственных каникул составляет, исключительно в качестве примера, снижение на 10%-100%, включая,

например, снижение на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

[00509] После улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Впоследствии, в определенных вариантах реализации, дозировка или частота введения, или и то, и другое снижается в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение состояния при заболевании, расстройстве или состоянии. Однако в некоторых вариантах реализации пациенту требуется периодическое лечение на длительной основе при любом повторении симптомов.

[00510] Количество данного агента, которое соответствует такому количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние при заболевании и его тяжесть, личные характеристики (например, вес, пол) субъекта или носителя, нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами конкретного случая, включая, например, конкретный вводимый агент, способ введения, состояние, подлежащего лечению, и субъекта или носителя, проходящего лечение.

[00511] Подразумевается, что схема дозирования для лечения, предотвращения или улучшения состояния (состояний), от которого требуется облегчение, изменяется в соответствии с множеством факторов (например, заболеванием, нарушением или состоянием, от которого страдает субъект, возрастом, весом, полом, диетой и состоянием здоровья пациента). Таким образом, в некоторых случаях фактически применяемая схема дозирования варьируется и, в некоторых вариантах реализации, отклоняется от схем дозирования, изложенных в данном документе.

[00512] Для описанных здесь комбинированных видов терапии дозировки совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа применяемого совместно лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, подлежащего лечению, и так далее. В дополнительных вариантах реализации при совместном введении с одним или несколькими другими терапевтическими агентами соединение, представленное в настоящем документе, вводят либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, либо последовательно.

[00513] Подразумевается, что режим дозирования для лечения, предотвращения или улучшения состояния (состояний), от которого требуется облегчение, изменяется в соответствии с множеством факторов (например, заболеванием, нарушением или состоянием, от которого страдает субъект; возрастом, весом, полом, диетой и состоянием здоровья пациента). Таким образом, в некоторых случаях фактически применяемая схема дозирования варьируется и, в некоторых вариантах реализации, отклоняется от схем дозирования, изложенных в данном документе.

[00514] Для описанных здесь видов комбинированной терапии дозировки совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа применяемого совместно лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, подлежащего лечению, и так далее. В дополнительных вариантах реализации при совместном введении с одним или несколькими другими терапевтическими средствами соединение, представленное в настоящем документе, вводят либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо последовательно.

[00515] Описанные здесь соединения или их фармацевтически приемлемые соли, а также комбинированные виды терапии вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, варьируется. Таким образом, в одном варианте реализации описанные здесь соединения используются в качестве профилактических и непрерывно вводятся субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний, чтобы предотвратить возникновение заболевания или состояния. В другом варианте реализации соединения и композиции вводят субъекту во время проявления или как можно скорее после появления симптомов. В определенных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, вводят, как только это практически осуществимо после обнаружения или подозрения на начало заболевания или состояния, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания. В некоторых вариантах реализации необходимая длительность лечения варьируется, и продолжительность лечения регулируется в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта.

Например, в определенных вариантах реализации описанное здесь соединение или состав, содержащий соединение, вводят в течение по меньшей мере 1 дня, от примерно 1 дня до примерно 3 дней, от примерно 3 дней до примерно 1 недели, от примерно 2 недель до примерно 1 месяца, от примерно 1 месяца до примерно 2 месяцев, от примерно 2 месяцев до примерно 4 месяцев, от примерно 4 месяцев до примерно 6 месяцев, от примерно 6 месяцев до примерно 12 месяцев, от примерно 12 месяцев до примерно 18

месяцев, от примерно 18 месяцев до примерно 24 месяцев, примерно от 2 лет до примерно 5 лет, более 5 лет, на протяжении всей жизни.

ПРИМЕРЫ

Химические аббревиатуры

0. Названия химических соединений приведены здесь в соответствии с номенклатурой IUPAC.

- HATU: 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат.
- DMSO: диметилсульфоксид.
- DMF (ДМФ): N, N-диметилформамид.
- DCC: N, N'-Дициклогексилкарбодиимид.
- DMAP: 4-диметиламинопиридин.
- EDCI: гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида.
- DIPEA: N, N'-диизопропилэтиламин.
- HPLC (ВЭЖХ): высокоэффективная жидкостная хроматография.
- TFA: трифторуксусная кислота.
- LC/MS (ЖХ/МС): жидкостная хроматография/масс-спектрометрия.
- THF (ТГФ): тетрагидрофуран.
- TBAF: фторид тетра-н-бутиламмония.
- TMS: триметилсилил.
- TMSN₃: триметилсилилазид.
- dppf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен.
- PdCl₂dppf: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид.
- PdCl₂(PPh₃)₂: бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид.
- Pd(PPh₃)₄: тетракис(трифенилфосфин)палладий(0).
- Pd(dba)₂: бис(добензилиденацетон)палладий(0)
- RT: комнатная температура.
- dpp: 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан.
- Sphos: 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил.
- NBS: N-бромсукцинимид.
- AIBN: азобисизобутиронитрил.
- mCPBA: 3-хлорпероксибензойная кислота.
- Boc: трет-бутоксикарбонил, защитная группа.
- Fmoc: флуоренилметилоксикарбонил, защитная группа.

1. Следующие ниже примеры предоставлены только для иллюстративных целей, а не для ограничения объема формулы изобретения, представленной в данном документе. Во избежание каких-либо сомнений в интерпретации формулировок в следующих пунктах с 1 по 278 ниже, ссылка на «Пример» соответствующего номера означает ссылку на часть текста в пунктах с 1 по 278 ниже, содержащую слово «Пример» с соответствующими номер примера, но не ссылку на пункт соответствующего номера. Например, пункт 133 ниже содержит следующую формулировку: «Метиловый эфир 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты был получен, как описано в процедуре синтеза AD из 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 12)... ». Упомянутый «Пример 12» содержится в пункте 139... Пример 12: 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.

Процедура синтеза А: Синтез метиларилантранилата из метилбромантранилата.

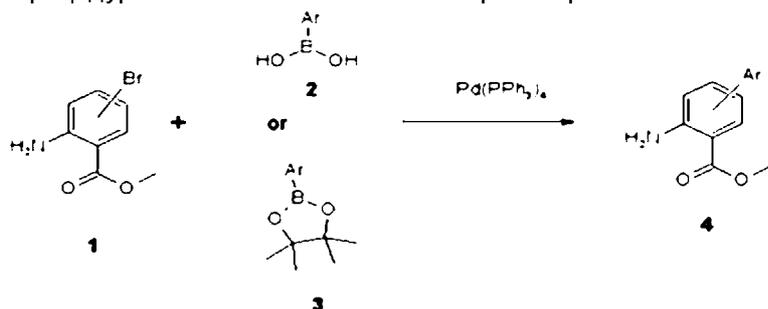


Схема 1: Синтез метиларилантранилата из метилбромантранилата.

2. Метил-4(или 5)-бромантранилат (Соединение 1 на Схеме 1, 500 мг, 2,17 ммоль) и арилбороновая кислота (Соединение 2 на Схеме 1, 2,17 ммоль) или сложный пинаколовый эфир арилбороновой кислоты (Соединение 3 на Схеме 1, 2,17 ммоль) растворяли в диоксане (13 мл) и добавляли Pd(PPh₃)₄ (250 мг, 0,217 ммоль) и карбонат натрия (1,5 М, 4,34 мл, 6,51 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100 °С в течение 12 часов. Охлажденный раствор распределяли между этилацетатом и водой, органический слой отделяли и промывали рассолом, а растворители выпаривали с получением сырьевого материала. Остаток очищали хроматографией (силикагель, гексан/EtOAc = 100/0 - 40/60) с получением указанного в заголовке соединения метил 4(или 5)-арилантранилата (Соединение 4 на Схеме 1, 71-90%).

Процедура синтеза В: Синтез арилантранилиловой кислоты.

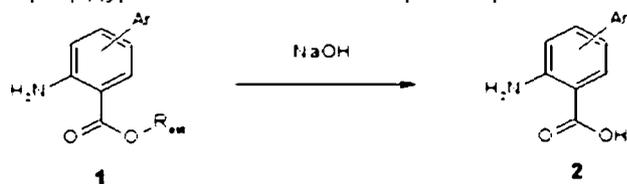


Схема 2а: Синтез арилантранилиловых кислот.

3. Раствор метиларилантранилата (Соединение 1 на Схеме 2а, 1,75 ммоль) в 1 М водном гидроксиде натрия (6,9 мл, 6,9 ммоль) и ТГФ (3,5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали почти досуха. К раствору при 0 °С добавляли 6 М хлористоводородную кислоту (0,1 мл), осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили с получением арилантранилиловой кислоты (Соединение 2 на Схеме 2а, 63-84%) в виде белого твердого вещества.

Процедура синтеза С: Синтез метилпинаколборанилантранилата

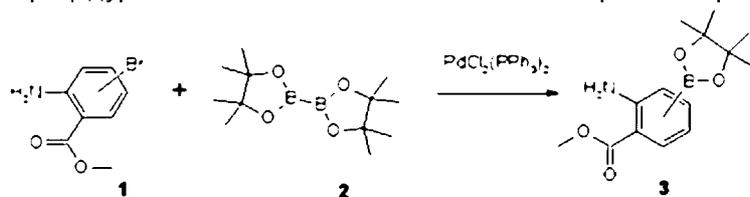


Схема 2b: Синтез метилпинаколборанилантранилата

4. Синтез метил-4-пинаколборанилантранилата: метил-4-бромантранилат (Соединение 1 на Схеме 2b, 0,230 г, 1 ммоль) и бис(пинаколато)диборон (Соединение 2 на Схеме 2b, 0,305 г, 1,2 ммоль) растворяли в безводном диоксане (15 мл), затем добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (0,039 г, 0,055 ммоль), а затем ацетат калия (0,294 г, 3 ммоль). Смесь перемешивали при 85 °С в течение 15 часов. Раствор охлаждали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали рассолом, сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения метил 4-пинаколборанилантранилата (Соединение 3 на Схеме 2b, 0,263 г, выход 95%), которое использовали без дополнительной очистки.

Синтез метил 5-пинаколборанилантранилата. Метил 5-пинаколборанилантранилат синтезировали, как описано для метил 4-пинаколборанилантранилата, с использованием метил 5-бромантранилата в качестве исходного вещества.

Процедура синтеза D. Синтез метилгетерорарилантранилата.

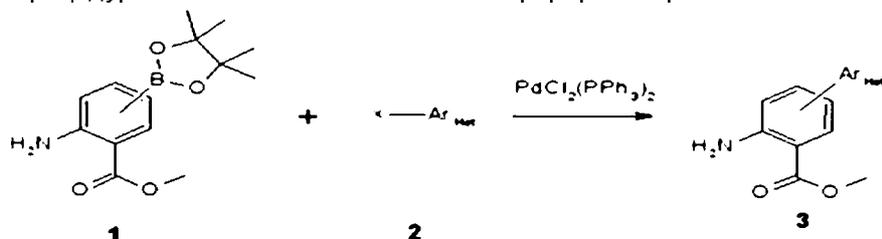


Схема 3а: Синтез метилгетероарилантранилата

5. Метил-4 (или 5)-пинаколборанилантранилат (Соединение 1 на Схеме 3а, 0,416 г, 1,5 ммоль) смешивали с гетероарилбромидом или гетероарилиодидом (Соединение 2 на Схеме 3а с X = Br или I, 1 ммоль) в смеси этилацетата (10 мл) и толуола (20 мл). Добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (0,070 г, 0,1 ммоль), а затем водный карбонат натрия (4 мл, 2N). Реакционную смесь продували азотом, реакционный сосуд

герметично закрывали и нагревали при 120 °С в течение 100 минут. Охлажденную смесь выливали в воду, и органический слой промывали рассолом, сушили и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения метил 4(или 5)-гетероарилантранилата (Соединение 3 на Схеме 3а). Материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Процедура синтеза Е: синтез гетероарилантранилиловой кислоты.

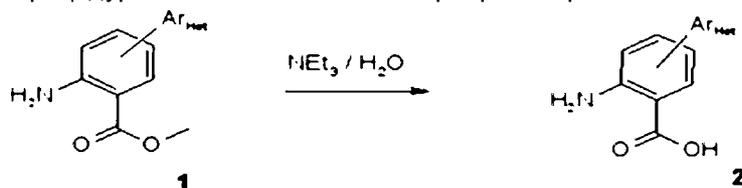


Схема 3b: Синтез гетероарилантранилиловой кислоты

6. Смесь метил 4(или 5)-гетероарилантранилата (Соединение 1 на Схеме 3b, 0,1 моль), триэтиламина (5 мл), этанола (50 мл) и воды (50 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 36 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме на роторном испарителе. К остатку добавляли воду (10 мл) и смесь снова концентрировали. Последняя процедура повторяется несколько раз. Полученную таким образом неочищенную 4(или 5)-гетероарилантраниливовую кислоту (Соединения 2 на Схеме 3b) использовали в другом синтезе без дополнительной очистки.

Процедура синтеза F. Синтез метил (1H-имидазол-4-ил)антранилата.

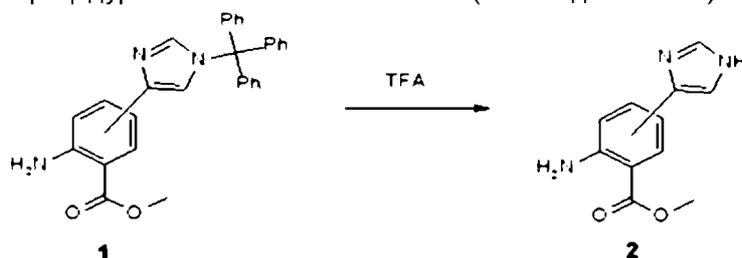


Схема 4: Синтез метил (1H-имидазол-4-ил)антранилата

7. Синтез метил 4-(1H-имидазол-4-ил)антранилата.

Метил 4-(1-третилимидазол-4-ил)антранилат (Соединение 1 на Схеме 4, 0,316 г, 0,69 ммоль) растворяли в смеси дихлорметана (12,8 мл) и трифторуксусной кислоты (3,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали бикарбонатом, затем рассолом, затем сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил-4-(1H-имидазол-4-ил)антранилата (Соединение 2 на Схеме 4, 0,134 г, выход ~ 90%).

8. Синтез метил 5-(1H-имидазол-4-ил)антранилата: метил 5-(1H-имидазол-4-ил) антранилат синтезировали, как описано для метил 4-(1H-имидазол-4-ил)антранилата, с использованием метил-5-(1-третилимидазол-4-ил)антранилата в качестве исходного вещества.

Процедура синтеза G. Синтез 2-амино-4,5-дизамещенного тиофен-3-карбонитрила.

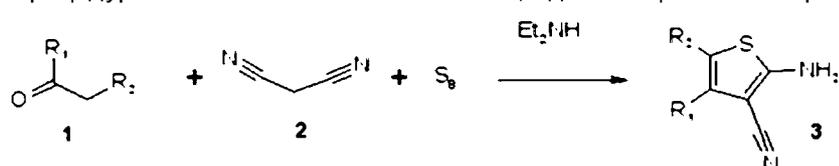


Схема 5: Синтез 2-амино-4,5-дизамещенного тиофен-3-карбонитрила

9. 2-амино-4,5-дизамещенный тиофен-3-карбонитрил получали с использованием протокола из Eur.J.Med.Chem., 2010, 45(1), 69-77. К перемешиваемой смеси кетона (Соединение 1 на Схеме 5, 0,1 моль), малонитрила (Соединение 2 на Схеме 5, 0,1 моль) и порошковой серы (0,1–0,11 моль) в этаноле (30 мл), добавляли по каплям диэтиламин или морфолин (10 мл), поддерживая температуру ниже 50 °С. Через 1–3 часа реакции завершались, и реакционные смеси охлаждали в холодильнике для кристаллизации. Если кристаллизации не происходило, смеси выливали в 2–3-кратный объем воды. Осадки фильтровали и перекристаллизовывали из этанола с получением целевого 2-амино-4,5-дизамещенного тиофен-3-карбонитрила (Соединение 3 на Схеме 5).

Процедура синтеза I: синтез 4-этинилфталевой кислоты.

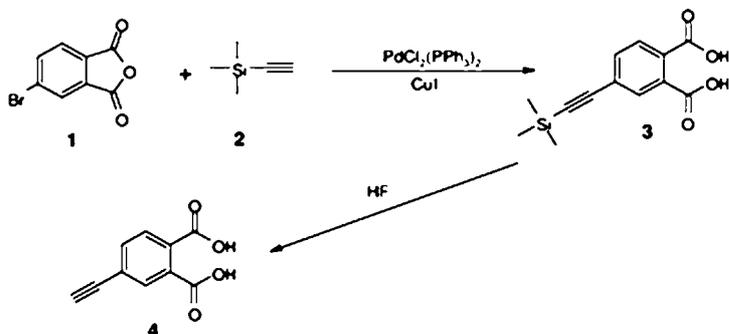


Схема 7: Синтез 4-этинилфталевой кислоты.

10. 4-бромфталевый ангидрид (Соединение 1 на Схеме 7, 11,9 г, 52,4 ммоль) и этинилтриметилсилан (Соединение 2 на Схеме 7, 3,66 мл, 26,2 ммоль) смешивали в ТГФ (100 мл). К смеси добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,1 г, 1,6 ммоль), трифенилфосфин (4,1 г, 15,7 ммоль), иодид меди (I) (0,6 г, 3,1 ммоль) и триэтиламин (100 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 6 часов. Растворители удаляли при пониженном давлении и получали неочищенную 4-[(триметилсилил)этинил]фталевую кислоту (Соединение 3 на Схеме 7).

11. Без дополнительной очистки полученный неочищенный материал растворяли в ТГФ (200 мл) и обрабатывали 48% водным HF (7,6 мл) и триэтиламин (37 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего анализ ЖХ/МС показывал полное удаление защиты. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и промывали небольшим количеством дихлорметана для удаления некоторых растворимых в органических веществах примесей. 4-этинилфталевую кислоту (Соединение 4 на Схеме 7) выделяли из воды выпариванием при пониженном давлении. Дальнейшую очистку не проводили.

Процедура синтеза J: Синтез 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты.

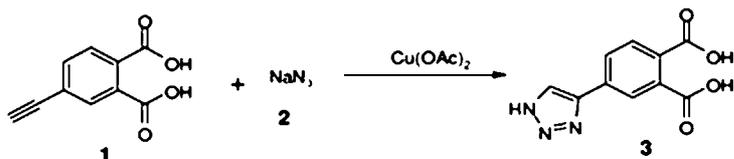


Схема 8: Синтез 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты.

12. Неочищенную 4-этинилфталевую кислоту, полученную в соответствии с процедурой синтеза I (Соединение 1 на Схеме 8, 9,0 г), растворяли в ДМФ (150 мл) и воде (60 мл). К этому раствору добавляли азид натрия (3,62 г, 55,6 ммоль), ацетат меди (II) (0,94 г, 5,2 ммоль) и аскорбат натрия (1,23 г, 6,23 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистой 4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)фталевой кислоты (Соединение 3 на Схеме 8).

Процедура синтеза J1: Синтез 4-(1-замещенной-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты.

13. Используя протокол, описанный в процедуре J, только заменяя азид натрия (Соединение 2 на Схеме 8) другим азидом, получали 4-(1-замещенную-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевую кислоту из 4-этинилфталевой кислоты (Соединение 1 на Схеме 8). Для получения соответствующих 4-(1-алкил-1H-1,2,3-триазол-4-ил) фталевой кислоты, 4-(1-арил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой и 4-(1-гетероарил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислот были использованы несколько алкилазидов, арилазидов и гетероарилазидов.

Процедура синтеза J2: Синтез 4-(5-замещенной-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты.

14. Сначала неочищенную 4-(замещенную-этинил)антралиловую кислоту получали из 4-бромфталевый ангидрида (Соединение 1 на Схеме 7) с использованием первой стадии процедуры I с заменой этинилтриметилсилана (Соединение 2 на Схеме 7) на соответствующий монозамещенный ацетилен. Полученную неочищенную кислоту использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Используя протокол, описанный в процедуре J, заменяя только 4-этинилантралиловую кислоту (Соединение 1 на Схеме 8) с получением неочищенной 4-(замещенный этинил)антралиловой кислоты, получали 4-(5-замещенную-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевую кислоту.

Процедура синтеза J3:

Синтез 5-(сульфониламинокарбонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофурана.

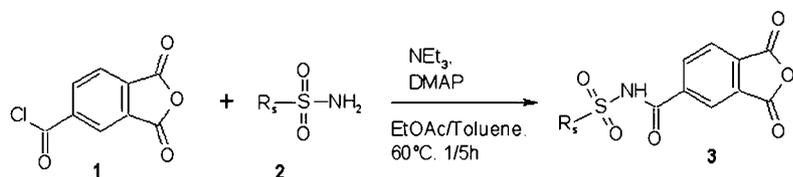


Схема 8а: Синтез 5-(сульфоаминокарбонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофурана.

15. К раствору алкилсульфонамида или арилсульфонамида (Соединение 2 на Схеме 8а, 0,69 ммоль) в этилацетате (1 мл) добавляли триэтиламин (175,4 мг, 1,734 ммоль), DMAP (4,28 мг, 0,035 ммоль) и раствор 1,3-дигидро-1,3-диоксоизобензофуран-5-карбонилхлорида (Соединение 1 на Схеме 8а, 160 мг, 0,7627 ммоль) в толуоле (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1,5 часов. Растворитель выпаривали и сушили в вакууме, получая неочищенный 5-(сульфоаминокарбонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран (Соединение 3 на Схеме 8а).

Процедура синтеза К: Синтез N-биарилфталимид-5-карбоновой кислоты.

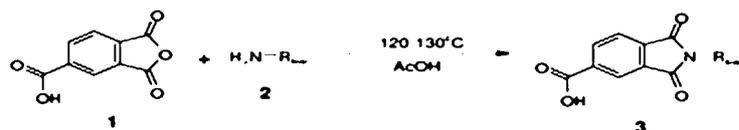


Схема 9: Синтез N-биарилфталимид-5-карбоновой кислоты.

16. Смесь тримеллитового ангидрида (Соединение 1 на Схеме 9, 0,192 г, 1,0 ммоль) и биариламина (Соединение 2 на Схеме 9, 1,1 ммоль) в AcOH (1-5 мл) нагревали до 120-130 °С в течение 2-4 ч. За реакцией следили с помощью ЖХ/МС. Растворитель концентрировали на роторном испарителе. Неочищенный продукт растворяли в ДМФ (1 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-арилфталимид-5-карбоновой кислоты (Соединение 3 на Схеме 9).

17. Пример: получение N-(4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)фталимид-5-карбоновой кислоты.

18. Смесь тримеллитового ангидрида (1,0 ммоль) и 3-амино-[1,1'-бифенил]-4-ола (1,1 ммоль) в AcOH (1-2 мл) нагревали до 120-130 °С в течение 3 ч. За реакцией следили с помощью ЖХ/МС. Растворитель концентрировали на роторном испарителе. Неочищенный продукт растворяли в ДМФ (1 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил) фталимид-5-карбоновой кислоты (ЖХ/МС = 360,34.[МН +]).

Процедура синтеза К1: Синтез амидов и сложных эфиров N-биарилфталимид-5-карбоновой кислоты

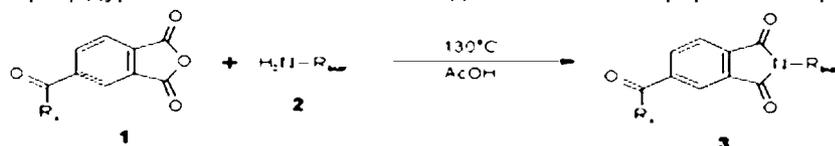


Схема 9а: Синтез N-биарилфталимид-5-карбоксамид

19. N-биарилфталимид-5-карбоксамид (Соединение 3 на Схеме 9а) был получен с использованием стадий из процедуры синтеза К, где 1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид (Соединение 1 на Схеме 9а) был заменен тримеллитовым ангидридом (Соединение 1 на Схеме 9). Реакцию проводили при 130 °С в уксусной кислоте в течение 2 ч, после чего анализ ЖХ/МС показывал полное исчезновение исходного материала. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в минимальном количестве ДМСО и очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого N-биарилфталимид-5-карбоксамид (Соединение 3 на Схеме 9а).

20. Та же процедура, только с использованием сложного эфира 1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоновой кислоты в качестве исходного материала (Соединение 1 на Схеме 9а), была использована для получения соответствующего эфира N- биарилфталимид-5-карбоновой кислоты.

Процедура синтеза К2: Синтез 5-сульфоаминокарбонильных производных N-биарилфталимида.

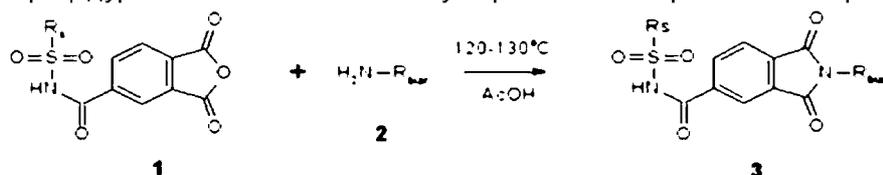


Схема 9b: Синтез 5-сульфоаминокарбонильных производных N-биарилфталимида.

21. 5-сульфоаминокарбонильные производные N-биарилфталимида (Соединение 3 на Схеме 9b) получали с использованием стадий из процедуры синтеза К1. Реакционную смесь 5-(сульфоаминокарбонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофурана (Соединение 1 на Схеме 9b, 0,2

ммоль) и биариламина (Соединение 2 на Схеме 9b, 0,2 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) перемешивали при 120-130 °С в течение 3 часов. Уксусную кислоту выпаривали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-сульфонаминокарбонильных производных N-биарилфталотиоамида.

Процедура синтеза L. Синтез N-биарил-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталимида и его вариантов с замещенным триазиололом.

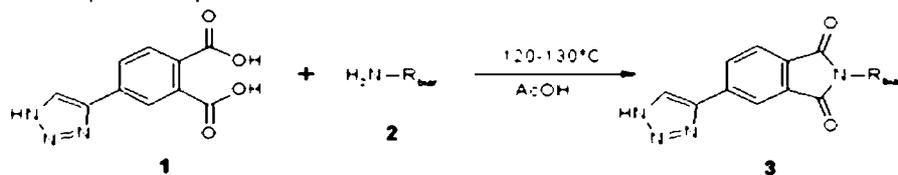


Схема 10: Синтез N-биарил-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталимида

22. 4-(1H-[1,2,3]-триазол-4-ил)фталевую кислоту (Соединение 1 на Схеме 10, 0,233 г, 1,0 ммоль) и биариламин (Соединение 2 на Схеме 10, 1,1 ммоль) растворяли в уксусной кислоте и кипятили с обратным холодильником при перемешивании двое суток. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соответствующего N-биарил-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталимида (Соединение 3 на Схеме 10) в чистой форме.

23. Пример: получение 3-(1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты

24. 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевую кислоту (1,18 г, 5,06 ммоль) и 3-амино-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту (1,09 г, 5,1 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (70 мл), и смесь нагревали при перемешивании в течение двух дней. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 500 мг целевого соединения (ЖХ/МС = 411,1[M+H]).

25. Следуя той же процедуре, только с использованием 4-{1(или 5)-замещенной-1H-[1,2,3]-триазол-4-ил}фталевой кислоты вместо 4-(1H-[1,2,3]-триазол-4-ил)фталевой кислоты получали соответствующий N-биарил-5-{1(или 5)-замещенный-1H-[1,2,3]-триазол-5-ил}фталимид.

Процедура синтеза M. Синтез N-биарил-5-(1H-тетразол-5-ил)фталимида

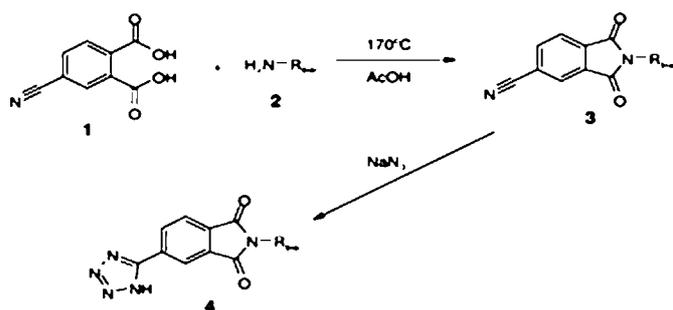


Схема 11: Синтез N-биарил-5-(1H-тетразол-5-ил)фталимида

26. Стадия 1: 4-циано-1,2-бензолдикарбоновую кислоту (Соединение 1 на Схеме 11, 1,8 г, 9,37 ммоль) и биариламин (Соединение 2 на Схеме 11, 5,16 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (300 мл) и герметизировали в сосуде высокого давления. Смесь нагревали при 170 °С в течение 30 минут. После охлаждения растворитель удаляли и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический растворимый материал промывали рассолом и растворитель удаляли, чтобы получить неочищенный материал, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением чистого N-биарил-5-цианофталимида (Соединение 3 на Схеме 11).

27. Стадия 2: N-биарил-5-цианофталимид (Соединение 3 на Схеме 11) смешивали с азидом натрия (0,188 г, 2,89 ммоль) и гидрохлоридом триэтиламина (0,396 г, 2,89 ммоль) в ДМФ (3,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч, после чего реакция завершалась. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали разбавленной HCl, затем рассолом, и растворитель удаляли с получением неочищенного N-биарил-5-(1H-тетразол-5-ил)фталимида (Соединение 4 на Схеме 11), который очищали препаративной ВЭЖХ.

Процедура синтеза N: Синтез метил-2-(6-бромизоиндолин-2-ил)арилбензоата.

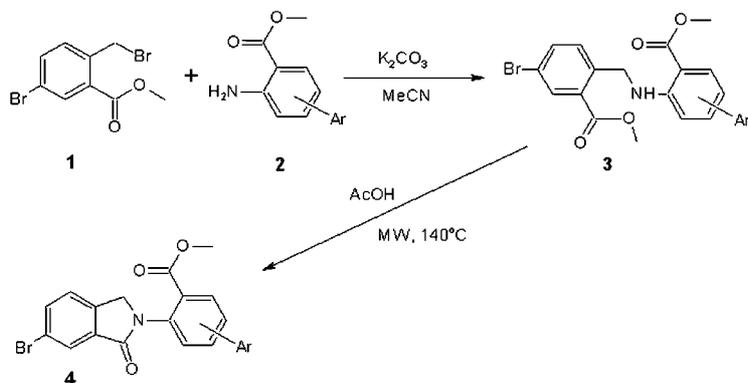


Схема 12: Синтез метил-2-(6-бромизоиндолин-2-ил)арилбензоата.

Синтез метил-5-бром-2-{{(2-(метоксикарбонил)арилфенил)амино}метил}бензоата (Соединение 3 на Схеме 12)

28. Метил 5-бром-2-(бромметил)бензоат (Соединение 1 на Схеме 12, 2,05 г, 6,7 ммоль) и метиларилантранилат (Соединение 2 на Схеме 12, 6,7 ммоль) растворяли в ацетонитриле (67 мл). Затем добавляли карбонат калия (1,85 г, 13,4 ммоль) и смесь нагревали при 70 °С в течение 20 часов. После охлаждения смесь распределяли между этилацетатом и водой, и органический слой отделяли. Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом, а затем объединенные органические экстракты промывали рассолом и упаривали досуха. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией, получая чистый метил-5-бром-2-{{[арил-2-(метоксикарбонил)фенил]амино}метил}бензоат.

Синтез метил-2-(6-бромизоиндолин-2-ил)арилбензоата (Соединение 4 на Схеме 12)

29. Метил 5-бром-2-{{[арил-2-(метоксикарбонил)фенил]амино}метил}бензоат (Соединение 3 на Схеме 17, 2,045 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и смесь нагревали при 140 °С в микроволновом реакторе в течение 4 часов. После охлаждения реакцию смесь разбавляли смесью эфир-гексан 1:1 и осаждали целевое соединение. Твердое вещество фильтровали и промывали смесью эфир-гексан с получением метил-2-(6-бромизоиндолин-2-ил)арилбензоата.

Процедура синтеза О: Синтез N-(4,5-дизамещенного-3-цианотиофен-2-ил)-6-бромизоиндолина

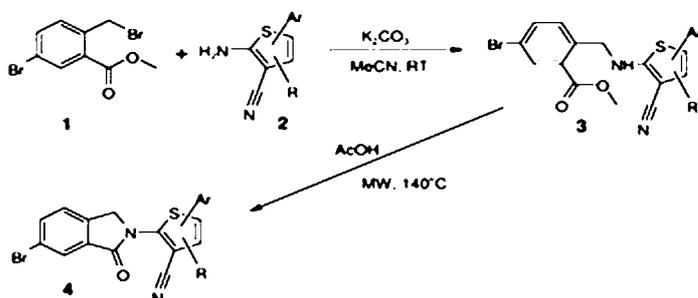


Схема 13: Синтез N-(4,5-дизамещенных-3-цианотиофен-2-ил)-6-бромизоиндолинов

30. Целевое соединение N-(4,5-дизамещенный-3-цианотиофен-2-ил)-6-бромизоиндолин (Соединение 4 на Схеме 13) получали с использованием того же процесса, который описан в процедуре синтеза N с метиларилантранилатом (Соединение 3 на Схеме 12) с заменой на 2-амино-4,5-дизамещенный тиофен-3-карбонитрил (Соединение 2 на Схеме 13), и, соответственно, промежуточным соединением является метил 5-бром-2-{{(4,5-дизамещенный-3-цианотиофен-2-ил)амино}метил}бензоат (Соединение 3 на Схеме 13) вместо метил-5-бром-2-{{[арил-2-(метоксикарбонил)фениламино]метил}бензоата (Соединение 4 на Схеме 12).

Процедура синтеза Р: Синтез сложных эфиров и амидов 2-(6-замещенной-изоиндолин-2-ил)арилбензойной и 2-(5-замещенной-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)арилбензойной кислот

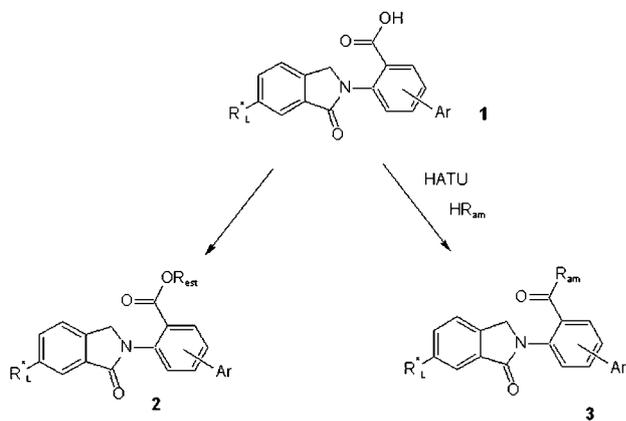


Схема 14: Синтез сложных эфиров и амидов 2-(6-замещенной-изоиндолинон-2-ил) арилбензойной кислоты.

31. Различные 2-(6-замещенные изоиндолинон-2-ил)-5-арилбензойные кислоты (показанные как Соединение 1 на Схеме 14) были преобразованы в соответствующие сложные эфиры и амиды (соединения 2 и 3 на Схеме 14).

32. Этот метод проиллюстрирован для производных изоиндолинона, однако те же самые процедуры были использованы для получения сложных эфиров и амидов 2-(5-замещенных-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)арилбензойных кислот.

Синтез сложных эфиров, способ А

33. Кислоту (Соединение 1 на Схеме 14, 0,072 ммоль), HATU (55 мг, 0,144 ммоль) и диизопропилэтиламин (27,9 мг, 0,216 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл) и спирте HOR_{ам} (0,72 ммоль), соответственно желаемому эфиру. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в смесь этилацетата и слабоконцентрированной HCl. Органический слой промывали водой и рассолом, сушили и упаривали досуха с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого сложного эфира (Соединение 2 на Схеме 14).

Для некоторых сложных эфиров были использованы альтернативные процедуры, описанные ниже.

Синтез сложных алкилэфиров, способ В

34. К раствору кислоты (Соединение 1 на Схеме 14, 0,0463 ммоль) в изопропиловом спирте (1 мл) добавляли концентрированную H₂SO₄ (40 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 10 часов. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (0,1 мл). Затем упаривали изопропиловый спирт. К смеси добавляли воду (10 мл). Осадок фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением изопропилового эфира.

Та же самая процедура с заменой изопропилового спирта другими C₂-C₆ алкильными спиртами, например трет-бутиловым спиртом, была использована для получения соответствующих сложных алкиловых эфиров.

Синтез (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метиловых эфиров, способ С

35. К смешанному раствору кислоты (Соединение 1 на Схеме 14, 35 мг, 0,081 ммоль) и EDAC·HCl (16 мг, 0,083 ммоль) в ДМФ (0,6 мл) добавляли DMAP (15 мг, 0,121 ммоль) и 4-(гидроксиметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (73,8 мг, 0,567 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (0,1 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ с получением (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-(6-замещенного-изоиндолинон-2-ил)арилбензоата.

Синтез сложных эфиров, способ D

36. К раствору кислоты (Соединение 1 на Схеме 14, 0,081 ммоль) в диэтиловом эфире (1 мл) добавляли оксалилхлорид (10,5 мг, 0,083 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь упаривали досуха в вакууме, получая неочищенный 2-(6-замещенный-изоиндолинон-2-ил)-4-арилбензоилхлорид, который использовали на следующей стадии без очистки.

37. 2-(6-замещенный изоиндолинон-2-ил)-4-арилбензоилхлорид (полученный, как описано на предыдущем этапе) добавляли к раствору триэтиламина (16 мг, 0,162 ммоль) в соответствующем спирте (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли и желаемый алкил 2-(6-замещенный изоиндолинон-2-ил)арилбензоат (Соединение 3 на Схеме 14) очищали препаративной ВЭЖХ.

Синтез сложных эфиров аминспиртов, способ E

38. Сначала брали N-Вос-защищенный аминспирт, соответствующий желаемому сложному эфиру, и получали N-Вос-аминоалкил 2-(6-замещенный-изоиндолинон-2-ил)арилбензоат, как описано в способе А этой процедуры. Затем полученный сложный эфир (0,072 ммоль) растворяли в TFA (4 мл) и выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего Вос-защита удалялась. Растворитель удаляли и желаемый аминоалкил 2-(6-замещенный изоиндолинон-2-ил)арилбензоат (Соединение 3 на Схеме 25) очищали препаративной ВЭЖХ.

Синтез (2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)метилового эфира, способ F

39. К раствору кислоты (Соединение 1 на Схеме 14, 50 мг, 0,058 ммоль) в сухом дихлорметане (2 мл) добавляли 2-гидроксипиридин (11 мг, 0,11 ммоль) и DCC (28,5 мг, 0,14 ммоль) в атмосфере N₂. После нагревания реакционной смеси с обратным холодильником в течение ночи добавляли 5-(гидроксиметил)-1,3-оксазолидин-2-он (20 мг, 0,17 ммоль). После перемешивания в течение 5 ч смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ.

Синтез амидов

40. Кислоту (Соединение 1 на Схеме 14, 0,072 ммоль), NATU (55 мг, 0,144 ммоль) и диизопропилэтиламин (27,9 мг, 0,216 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл) и амине (обозначенном как HR_{ам} на Схеме 14, 0,72 ммоль), что соответствует желаемому амиду. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в смесь этилацетата и разбавленную HCl. Органический слой промывали водой и рассолом, сушили и упаривали досуха с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого амида (Соединение 3 на Схеме 14).

Метод позволяет использовать амины в форме гидрохлоридов.

Процедура синтеза Q: Синтез 2-(6-бромизоиндолинон-2-ил)арилбензойной кислоты.

41. Метил 2-(6-бромизоиндолинон-2-ил)арилбензоат (0,13 ммоль) растворяли в смеси метанол: ТГФ (0,5 мл: 0,5 мл) и обрабатывали LiOH (0,33 мл водного раствора, 2N, 0,66 ммоль) при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего добавляли этилацетат (50 мл) и HCl (20 мл, 1 M). Водный слой повторно экстрагировали дополнительным количеством этилацетата и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, упаривали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Процедура синтеза R: Синтез N-биарилизоиндолинон-6-карбоновой кислоты.

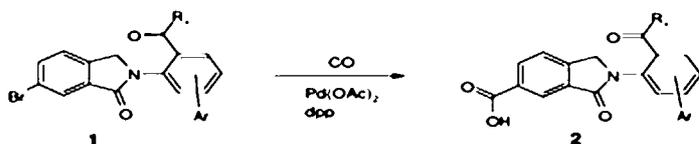


Схема 15: Синтез N-биарилизоиндолинон-6-карбоновой кислоты.

42. Различные N-биарилизоиндолинон-6-карбоновые кислоты (Соединение 2 на Схеме 15) синтезировались из соответствующих N-биарил-6-бромизоиндолинонов (Соединение 1 на Схеме 15). R_x вместе с карбонилем, к которому он присоединен, образует карбоновую кислоту или сложный эфир карбоновой кислоты или карбоксамид.

43. N-биарил-6-бромизоиндолиноны (Соединение 1 на Схеме 15, 0,182 ммоль), ацетат палладия (37,6 мг, 0,167 ммоль), dpp (75 мг, 0,182 ммоль) и триэтиламин (221 мг, 2,184 ммоль) были смешаны в ДМСО (20 мл) и воде (5 мл) в герметичном сосуде под давлением. Реакционную смесь нагревали при 100 °C в атмосфере монооксида углерода в течение 2 часов. После охлаждения смесь распределяли между водой и этилацетатом, и твердое вещество отфильтровывали. Водный слой снова экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ, чтобы получить целевую N-биарилизоиндолинон-6-карбоновую кислоту (Соединение 2 на Схеме 15).

Процедура синтеза S: Синтез метил-2-[6-(сульфоаминокарбонил)изоиндолинон-2-ил]арилбензоата и соответствующей кислоты.

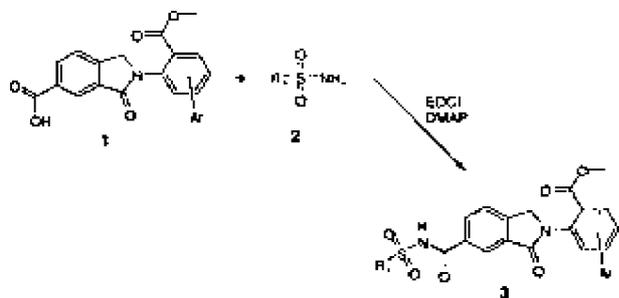


Схема 16: Синтез метил-2-[6-(сульфоаминокарбонил) изоиндолинон-2-ил]арилбензоата.

44. N-[2-(метоксикарбонил)арилфенил]изоиндолинон-6-карбоновая кислота (Соединение 1 на Схеме 16, 0,856 ммоль), R_s-сульфонамид (Соединение 2 на Схеме 16, 1,712 ммоль), EDCI (328 мг, 1,712 ммоль) и DMAP (314 мг, 2,57 ммоль) смешивались в DMF (8 мл) и перемешивались в течение ночи при комнатной температуре. Смесь подкисляли HCl (1 N), выливали в воду, твердое вещество собирали, промывали водой, а затем гексаном, и далее сушили с получением желаемого метил-2-[6-(сульфоаминокарбонил)изоиндолинон-2-ил]арилбензоата (Соединение 3 на Схеме 16).

45. Синтез 2-[6-(сульфоаминокарбонил)изоиндолинон-2-ил]арилбензойной кислоты.

46. Метил 2-[6-(сульфоаминокарбонил)изоиндолинон-2-ил]арилбензоат (0,665 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и ТГФ (3 мл). К смеси добавляли гидроксид натрия (3М водный, 0,67 мл, 2 ммоль) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения добавляли HCl (20 мл, 1 н.) и осаждали желаемую кислоту. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и гексаном, а затем сушили, получая чистую кислоту.

Процедура синтеза S1: Синтез метил-2-[6-(аминокарбонил)изоиндолинон-2-ил]арилбензоата и соответствующей кислоты.

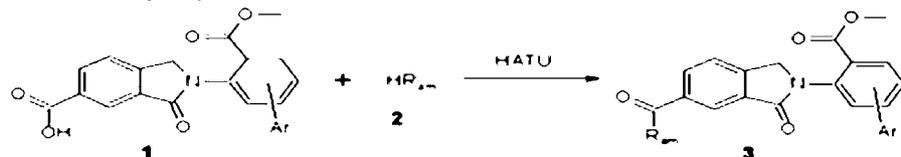


Схема 16а: Синтез метил-2-[6-(аминокарбонил)изоиндолинон-2-ил]арилбензоата.

47. N-[2-(метоксикарбонил)арилфенил]изоиндолинон-6-карбоновая кислота (Соединение 1 на Схеме 16а, 0,072 ммоль), HATU (55 мг, 0,144 ммоль) и диизопропилэтиламин (27,9 мг, 0,216 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл) и добавляли амин (Соединение 2 на Схеме 16а, 0,72 ммоль), соответствующий желаемому амиду. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в смесь этилацетата и разбавленной HCl. Органический слой промывали водой и рассолом, сушили и упаривали досуха с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого амида (Соединение 3 на Схеме 16а). Метод позволяет использовать амины в форме гидрохлоридов.

48. Синтез 2-[6-(аминокарбонил)изоиндолинон-2-ил]арилбензойной кислоты.

49. Метил 2-[6-(аминокарбонил)изоиндолинон-2-ил]арилбензоат (Соединение 3 на Схеме 16а, 0,665 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и ТГФ (3 мл). К смеси добавляли гидроксид натрия (3М водный, 0,67 мл, 2 ммоль) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения добавляли HCl (20 мл, 1 н.) и осаждали желаемую кислоту. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и гексаном, а затем сушили, получая чистую кислоту.

Процедура синтеза Т. Синтез метил-2-(6-(1Н-тетразол-5-ил)изоиндолинон-2-ил) арилбензоата и соответствующей кислоты.

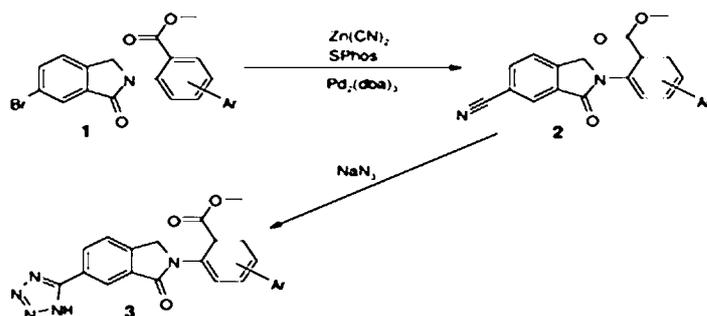


Схема 17: Синтез метил-2-(6-(1Н-тетразол-5-ил)изоиндолинон-2-ил)арилбензоата.

50. Метил 2-(6-бромизоиндолин-2-ил)арилбензоат (Соединение 1 на Схеме 17, 0,436 ммоль), цианид цинка (77 мг, 0,656 ммоль), SPhos (36 мг, 0,089 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (40 мг, 0,0436 ммоль) смешивали в DMF (7 мл) и воде (50 мкл) и нагревали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 1 часа. После охлаждения реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой и сушили. Удаление растворителя дает промежуточный продукт метил 2-(6-цианоизоиндолин-2-ил)арилбензоат (Соединение 2 на Схеме 17), который используют без дополнительной очистки.

51. Метил 2-(6-цианоизоиндолин-2-ил)арилбензоат (0,3 ммоль), азид натрия (58 мг, 0,9 ммоль) и гидрохлорид триэтиламина (127,8 мг, 0,9 ммоль) растворяли в ДМСО (3,5 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при 140 °С в течение 90 мин. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду и добавляли HCl (2N, 5 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили под вакуумом. Метил 2-(6-(1H-тетразол-5-ил)изоиндолин-2-ил)арилбензоат (Соединение 3 на Схеме 17) использовали без дополнительной очистки в качестве исходного материала для синтеза соответствующих кислот, сложных эфиров и амидов. Чистый метил-2-(6-(1H-тетразол-5-ил)изоиндолин-2-ил)арилбензоат также был получен с использованием очистки ВЭЖХ.

52. Синтез 2-(6-(1H-тетразол-5-ил)изоиндолин-2-ил)арилбензойной кислоты.

53. Неочищенный метил-2-(6-(1H-тетразол-5-ил)изоиндолин-2-ил)арилбензоат, полученный, как описано выше (Соединение 3 на Схеме 17, 0,163 ммоль), растворяли в метаноле (2,5 мл) и ТГФ (1 мл). Затем добавляли гидроксид натрия (2N, 0,41 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 45 °С, после чего анализ ЖХ/МС показывал, что реакция завершилась. Смесь подкисляли до pH~2 разбавленной HCl, осажденное твердое вещество собирали и сушили в высоком вакууме. Для получения чистой желаемой кислоты использовали очистку ВЭЖХ.

Процедура синтеза U: Синтез метил-2-(6-аминоизоиндолин-2-ил)арилбензоата.

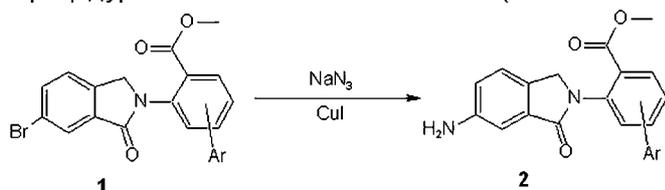


Схема 18: Синтез метил-2-(6-аминоизоиндолин-2-ил)арилбензоата.

54. Метил 2-(6-бромизоиндолин-2-ил)арилбензоат (Соединение 1 на Схеме 18, 1,09 ммоль) смешивали с CuI (260 мг, 1,365 ммоль), карбонатом натрия (231 мг, 2,18 ммоль), азидом натрия (178 мг, 2,725 ммоль) и N1, N2-диметилэтан-1,2-диамином (212 мкл, 1,967 ммоль) в ДМСО (11 мл). Флакон дегазировали и нагревали в микроволновом реакторе при 110 °С в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. pH довели до ~4 с помощью 2N HCl, органический слой промывали рассолом, сушили и упаривали досуха в высоком вакууме, получая неочищенный метил 2-(6-аминоизоиндолин-2-ил)арилбензоат (Соединение 2 на Схеме 18), который очищали флэш-хроматографией.

Процедура синтеза V: Синтез метил-2-(6-карбониламиноизоиндолин-2-ил)арилбензоата и соответствующей кислоты.

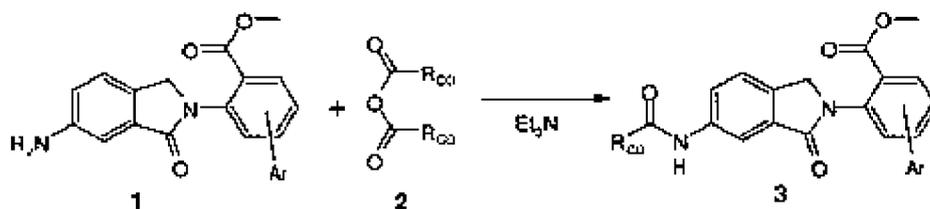


Схема 19: Синтез метил-2-(6-карбониламиноизоиндолин-2-ил)арилбензоата.

55. Метил 2-(6-аминоизоиндолин-2-ил)арилбензоат (Соединение 1 на Схеме 19, 0,1015 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл) и обрабатывали подходящим ангидридом карбоновой кислоты (Соединение 2 на Схеме 19, 0,505 ммоль) и триэтиламино (0,75 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи, после чего реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический растворитель удаляли в высоком вакууме, получая неочищенный метил 2-(6-карбониламиноизоиндолин-2-ил)арилбензоат (Соединение 3 на Схеме 19), который использовали без дополнительной очистки в качестве исходного материала в синтезе соответствующих кислот, сложных эфиров и амидов, как описано ниже. Чистый метил 2-(6-карбониламиноизоиндолин-2-ил)арилбензоат также получали с использованием препаративной ВЭЖХ.

56. Синтез 2-(6-карбониламиноизоиндолинон-2-ил)арилбензойной кислоты.

57. Неочищенный метил 2-(6-карбониламиноизоиндолинон-2-ил)арилбензоат, полученный, как описано выше (Соединение 3 на Схеме 19), растворяли в метаноле (1 мл) и ТГФ (1 мл). Добавляли гидроксид натрия (2N, 250 мкл), раствор нагревали при 40 °С в течение 90 мин. Добавляли 2N HCl, чтобы довести pH до ~2, и реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой, сушили и упаривали досуха в высоком вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(6-карбониламиноизоиндолинон-2-ил)арилбензойной кислоты. Процедура синтеза W: Синтез метил-2-(6-сульфониламиноизоиндолинон-2-ил)арилбензоата и соответствующей кислоты.

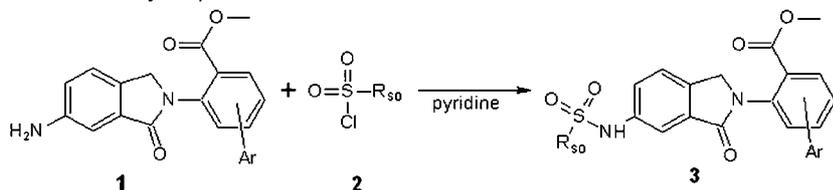


Схема 20: Синтез метил-2-(6-сульфониламиноизоиндолинон-2-ил)арилбензоата.

58. Метил 2-(6-аминоизоиндолинон-2-ил)арилбензоат (Соединение 1 на Схеме 20, 0,1015 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл) и обрабатывали подходящим сульфонилахлоридом (Соединение 2 на Схеме 20, 39,2 мкл, 0,505 ммоль) и пиридином (69,5 мкл, 68,2 мг, 0,75 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи, после чего реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический растворитель удаляли в высоком вакууме, получая неочищенный метил 2-(6-сульфониламиноизоиндолинон-2-ил)арилбензоат (Соединение 3 на Схеме 20), который использовали без дополнительной очистки в качестве исходного материала при синтезе соответствующих кислот, сложных эфиров и амидов, как описано ниже. Также с использованием препаративной ВЭЖХ был получен чистый метил 2-(6-сульфониламиноизоиндолинон-2-ил)арилбензоат.

59. Синтез 2-(6-сульфониламиноизоиндолинон-2-ил)арилбензойной кислоты.

60. Неочищенный метил-2-(6-сульфониламиноизоиндолинон-2-ил)арилбензоат, полученный, как описано выше (Соединение 3 на Схеме 20), растворяли в метаноле (1 мл) и ТГФ (1 мл). Добавляли гидроксид натрия (2N, 250 мкл), и раствор нагревали при 40 °С в течение 90 мин. Добавляли 2N HCl, чтобы довести pH до ~2, и реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой, сушили и упаривали досуха в высоком вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(6-сульфониламиноизоиндолинон-2-ил)арилбензойной кислоты. Процедура синтеза X: Синтез метил-2-(6-(1H-тетразол-1-ил)изоиндолинон-2-ил)арилбензоата и соответствующей кислоты и их вариантов 5-замещенного-1H-тетразол-1-ила.

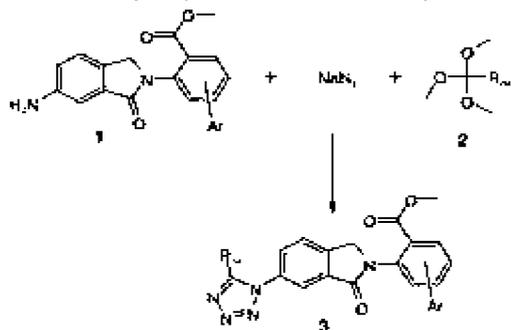


Схема 21: Синтез 5-замещенного метил-2-[6-(1H-тетразол-1-ил)изоиндолинон-2-ил]арилбензоата и его производных

61. Метил 2-(6-аминоизоиндолинон-2-ил)арилбензоат (Соединение 1 на Схеме 21, 0,218 ммоль), азид натрия (21,3 мг, 0,327 ммоль) и подходящий триметилортоэфир (Соединение 2 на Схеме 21, 0,329 ммоль) смешивали в уксусной кислоте (1 мл). Смесь нагревали при 90 °С в течение 2 ч, затем охлаждали и выливали в воду. Осажденное твердое вещество собирали, промывали водой, затем промывали смесью эфир-гексан 3:7 и сушили. Полученный неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ, получая метил 2-(6-(5-замещенный-1H-тетразол-1-ил)изоиндолинон-2-ил)арилбензоат (Соединение 3 на Схеме 21).

62. Метил 2-(6-(1H-тетразол-1-ил)изоиндолинон-2-ил)арилбензоат синтезировали, как описано выше. Единственное отличие заключалось в замене группы R_{n4} на Схеме 21 на водород и, соответственно, в использовании триметилортоформиата в качестве Соединения 2.

63. Синтез тетразолзамещенных изоиндолинониларилбензойных кислот.

64. Метил 2-(6-(5-замещенный-1H-тетразол-1-ил)изоиндолинон-2-ил)арилбензоат (Соединение 3 на Схеме 21, 0,163 ммоль) растворяли в метаноле (2,5 мл) и ТГФ (1 мл). Добавляли гидроксид натрия (2N, 0,41 мл), и смесь нагревали при 45 °С в течение 2 ч, после чего ЖХ/МС показывала, что реакция завершилась. Смесь подкисляли до pH ~2 разбавленной HCl, и осажденное твердое вещество собирали, сушили в высоком вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ, получая чистую 2-[6-(5-замещенную-1H-тетразол-1-ил)изоиндолинон-2-ил]арилбензойную кислоту.

65. Используя ту же процедуру, 2-(6-(1H-тетразол-1-ил)арилбензойную кислоту получали из метил-2-(6-(1H-тетразол-1-ил)изоиндолинон-2-ил)арилбензоата.

Процедура синтеза Y: Синтез метил-2-(6-этинилизоиндолинон-2-ил)арилбензоата.

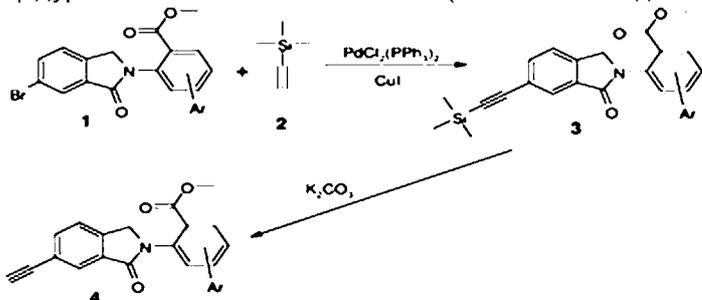


Схема 22: Синтез метил-2-(6-этинилизоиндолинон-2-ил)арилбензоата.

66. Синтез метил-2-(6-этинилизоиндолинон-2-ил)арилбензоата проводится в два этапа, как показано на Схеме 22.

67. Синтез метил-2-(6-(триметилсилилэтинил)изоиндолинон-2-ил)арилбензоата (Соединение 3 на Схеме 22).

68. Метил 2-(6-бромизоиндолинон-2-ил)арилбензоат (Соединение 1 на Схеме 22, 0,0507 ммоль) растворяли в ДМФ (0,5 мл). Добавляли этинилтриметилсилан (Соединение 2 на Схеме 22, 24,8 мг, 0,2536 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (3,5 мг, 0,0050 ммоль), триэтиламин (25,7 мг, 0,2536 ммоль) и CuI (0,95 мг, 0,005 ммоль), и смесь нагревали в течение 13 ч при 100 °С. После охлаждения смесь подкисляли разбавленной HCl и затем распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали раствором бикарбоната, затем сушили и упаривали досуха, а остаток очищали флэш-хроматографией с получением чистого целевого соединения.

69. Синтез метил-2-(6-этинилизоиндолинон-2-ил)арилбензоата (Соединение 4 на Схеме 22).

70. Метил 2-(6-(триметилсилилэтинил)изоиндолинон-2-ил)арилбензоат (Соединение 3 на Схеме 22, 0,07044 ммоль) растворяли в метилхлориде (1 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли карбонат калия (20 мг, 0,14088 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, во время чего добавляли метилхлорид, и промывали раствор разбавленной HCl, затем рассолом, затем сушили и упаривали досуха до получения неочищенного метил 2-(6-этинилизоиндолинон-2-ил)арилбензоата, который использовали без очистки в другом синтезе.

Процедура синтеза Z: Синтез метил-2-[6-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)изоиндолинон-2-ил]арилбензоата и соответствующей кислоты.

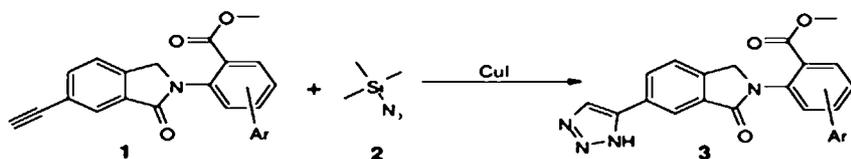


Схема 23: Синтез метил-2-[6-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)изоиндолинон-2-ил]арилбензоата.

71. Неочищенный метил-2-(6-этинилизоиндолинон-2-ил)арилбензоат, полученный, как описано в Процедуре синтеза Y (Соединение 1 на Схеме 23, 0,192 ммоль), смешивали с триметилсилилазидом (Соединение 2 на Схеме 23, 111 мг, 0,964 ммоль) и CuI (3,7 мг, 0,019 ммоль) в ДМФА (2 мл) и метаноле (0,2 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100 °С в течение 5 часов. После охлаждения смесь распределяли между водой и этилацетатом, и твердое вещество отфильтровывали. Водный слой снова экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ, получая чистый метил 2-[6-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)изоиндолинон-2-ил]арилбензоат (Соединение 3 на Схеме 23).

72. Синтез 2-(6-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-изоиндолинон-2-ил)арилбензойной кислоты.

73. Метил 2-[6-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)изоиндолин-2-ил]арилбензоат (0,665 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и ТГФ (3 мл). Добавляли гидроксид натрия (3М водный, 0,67 мл, 2 ммоль) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения добавляли HCl (20 мл, 1 М), и выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой и гексаном, а затем сушили с получением чистой кислоты.

Процедура синтеза АА: связывание аминокислот с 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислотой.

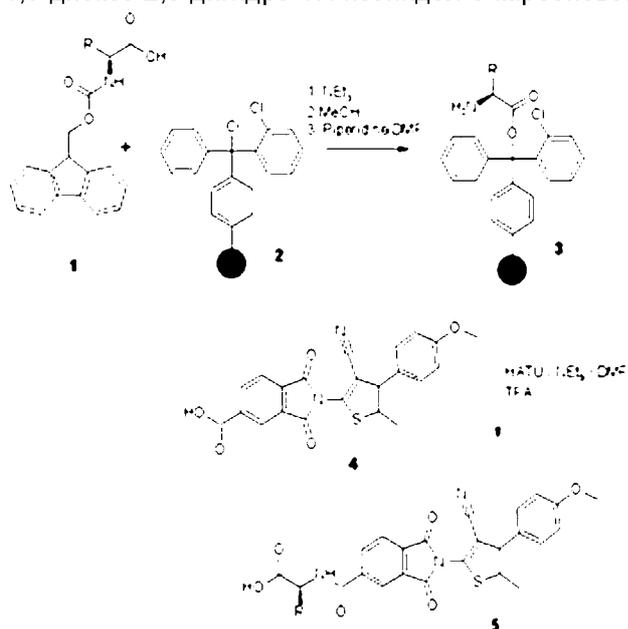


Схема 24: Синтез амидов аминокислот и 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты.

Получение 2-хлортритильных аминокислот, связанных с полимером

74. Используя модификацию опубликованной процедуры Barlos et al., *Tetrahedron Lett.*, 30, 3947 (1989), N-Фмос-защищенную аминокислоту (Соединение 1 на Схеме 24, 0,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и обрабатывали триэтиламиноом (0,14 мл), а затем 2-хлортритилхлоридной смолой (100-200 меш) (Соединение 2 на Схеме 24, 0,2 г). Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли метанол (1 мл) и раствор встряхивали при комнатной температуре в течение 15 минут для нейтрализации любой непрореагировавшей смолы. Смолу фильтровали и промывали ДМФ (2 x 5 мл). Защитную группу Фмос удаляли встряхиванием смолы в 20% растворе пиперидина в ДМФ (3 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Смолу фильтровали и промывали ДМФ (3 x 10 мл) с получением связанной со смолой аминокислоты (Соединение 3 на Схеме 24).

75. Сочетание полимерсвязанных аминокислот с 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислотой.

76. Раствор 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты (Соединение 4 на Схеме 24, 0,542 г, 1,3 ммоль) растворяли в ДМФ (6 мл). К этому раствору добавляли NATU (0,608 г, 1,6 ммоль) и триэтиламин (0,365 г, 3,6 ммоль). Раствор (1 мл) добавляли к связанным со смолой аминокислотам (полученным, как описано выше, Соединение 3 на Схеме 24) и встряхивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Смолу фильтровали и промывали ДМФ (4 мл), метанолом (4 мл), ДМФ (4 мл) и, наконец, дихлорметаном (4 мл). Продукт отщепляли от смолы обработкой смесью ТФУ-дихлорметан (1:1, 4 мл) в течение 30 мин при комнатной температуре. Смолу отфильтровывали, и остаточный раствор разбавляли 5-кратным объемом гексана, а затем упаривали досуха при пониженном давлении с получением связанного продукта.

Процедура синтеза АВ: Синтез N-{2-[(аминоалкокси)карбонил]-4(или 5)-(1Н-имидазол-4-ил)фенил}фталимид-5-карбоновой кислоты.

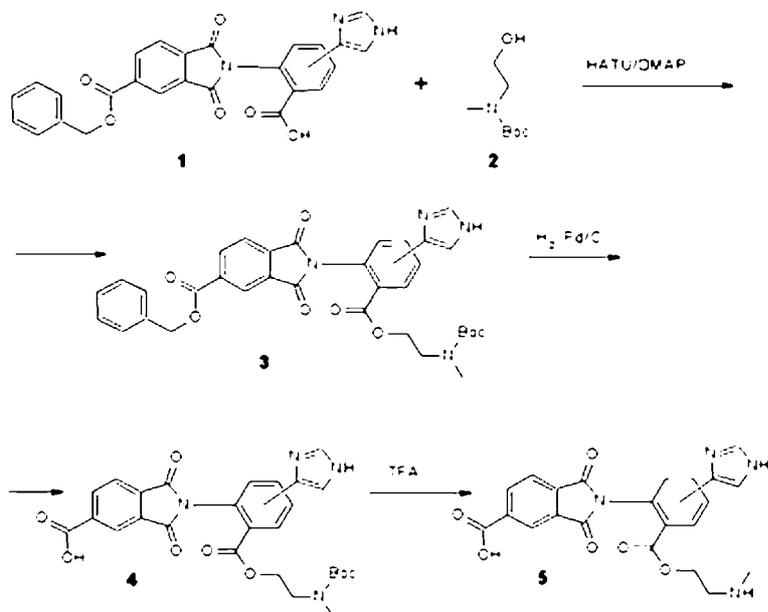


Схема 25: Синтез N-{2-[(аминоалкокси)карбонил]-4(или 5)-(1H-имидазол-4-ил)фенил}фталимид-5-карбоновой кислоты.

77. Пример аминоспирта представлен на Схеме 25 с использованием N-Вос-N-метилэтанолamina (Соединение 2 на Схеме 25) и соответствующих сложных эфиров (Соединения 3 и 4 на Схеме 26), однако для этой процедуры более предпочтительны другие спирты, содержащие Вос-защищенные первичные или вторичные амины.

Стадия 1. Синтез бензил-N-{2-[(N-Вос-аминоалкокси)карбонил]-4(или 5)-(1H-имидазол-4-ил)фенил}фталимид-5-карбоксилата.

78. 2-{5-[(бензилокси)карбонил]-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил}-4(или 5)-(1H-имидазол-4-ил)бензойную кислоту (Соединение 1 на Схеме 25, 100 мг, 0,21 ммоль) растворяли в ДМФ (2,2 мл) и обрабатывали HATU (122 мг, 0,32 ммоль), триэтиламиноm (89,5 мкл, 0,64 ммоль), 4-диметиламинопиридином (2,6 мг, 0,021 ммоль) и Вос-защищенным аминоспиртом (Соединение 2 на Схеме 25, 1,07 ммоль), соответствующим желаемому сложному эфиру. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом, сушили и упаривали досуха. Очистка препаративной ВЭЖХ дала чистый продукт (Соединение 3 на Схеме 25, выход ~ 60%).

Стадия 2: Синтез N-{2-[(N-Вос-аминоалкокси)карбонил]-4(или 5)-(1H-имидазол-4-ил)фенил}фталимид-5-карбоновой кислоты.

79. Бензил N-{2-[(N-Вос-аминоалкокси)карбонил]-4(или 5)-(1H-имидазол-4-ил)фенил}фталимид-5-карбоксилат (Соединение 3 на Схеме 25, 0,35 ммоль) растворяли в метаноле (9 мл) и гидрировали при комнатной температуре с использованием 5% Pd/C в течение 7 часов. Анализ ЖХ/МС показал присутствие желаемого продукта, смешанного с некоторыми нежелательными метиловыми эфирами. Препаративная ВЭЖХ была использована для экстракции из смеси N-{2-[(N-Вос-аминоалкокси)карбонил]-4(или 5)-(1H-имидазол-4-ил)фенил}фталимид-5-карбоновой кислоты (Соединение 4 на Схеме 25).

Стадия 3. Синтез N-{2-[(аминоалкокси)карбонил]-4(или 5)-(1H-имидазол-4-ил)фенил}фталимид-5-карбоновой кислоты.

80. N-{2-[(N-Вос-аминоалкокси)карбонил]-4(или 5)-(1H-имидазол-4-ил)фенил}фталимид-5-карбоновую кислоту (Соединение 4 на Схеме 25, 0,19 ммоль) растворяли в TFA (4 мл) и выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего растворитель удаляли и полученную N-{2-[(аминоалкокси)карбонил]-4(или 5)-(1H-имидазол-4-ил)фенил}фталимид-5-карбоновую кислоту (Соединение 5 на Схеме 25) очищали препаративной ВЭЖХ.

Процедура синтеза AC: синтез 2-[1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)изоиндолин-2-ил]арилпиридин-1-оксида.



Схема 26: Синтез 2-[1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)изоиндолин-2-ил]арилпиридин-1-оксида.

81. К раствору 2-(арилпиридин-2-ил)-5-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)изоиндолин-1,3-диона (Соединение 1 на Схеме 26, 0,26 ммоль) в хлороформе (10 мл), выдерживаемом при 15 °С, добавляли твердый тСРВА (чистота 79%, 194,8 мг). Реакционную смесь нагревали до 65 °С в течение 1 часа. На этом этапе добавляли еще 100 мг тСРВА и смесь нагревали еще 40 мин. Охлажденную реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором сульфата натрия (30 мл) и водой (30 мл). Смесь дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенную органическую смесь промывали раствором бикарбоната, водой, а затем сушили и упаривали. Затем остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого 1-оксида 2-[1,3-диоксо-5-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)изоиндолин-2-ил]арилпиридина (Соединение 2 на Схеме 26).

Процедура синтеза AD: синтез сложных эфиров N-биарилфталимид-5-карбоновой и 2-биарилизоиндолинон-6-карбоновых кислот.

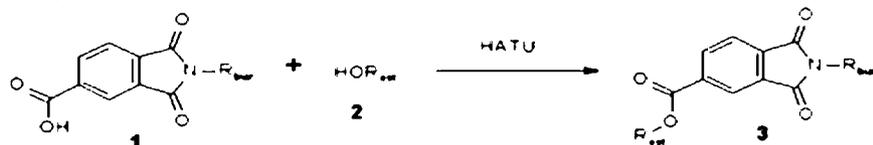


Схема 26а: Синтез сложных эфиров N-биарилфталимид-5-карбоновой кислоты.

82. Кислоту (Соединение 1 на Схеме 26а, 0,072 ммоль), HATU (55 мг, 0,144 ммоль) и диизопропилэтиламин (27,9 мг, 0,216 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл) и спирте (Соединение 2 на Схеме 26а, 0,72 ммоль), соответствующем желаемому эфиру. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в смесь этилацетата и разбавленной HCl. Органический слой промывали водой и рассолом, сушили и упаривали досуха с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого сложного эфира (Соединение 3 на Схеме 26а).

Та же процедура, только с использованием 2-биарилизоиндолинон-6-карбоновой кислоты вместо N-биарилфталимид-5-карбоновой кислоты в качестве исходного материала, была использована для получения сложных эфиров 2-биарилизоиндолинон-6-карбоновой кислоты.

N-биарилфталимид-5-карбоновая и 2-биарилизоиндолинон-6-карбоновые кислоты, используемые в этой методике, не содержали дополнительных карбоксильных групп в биарильном заместителе.

Процедура синтеза AE: Синтез 2-[6-(алкоксикарбонил)изоиндолинон-2-ил]-арилбензойной кислоты.

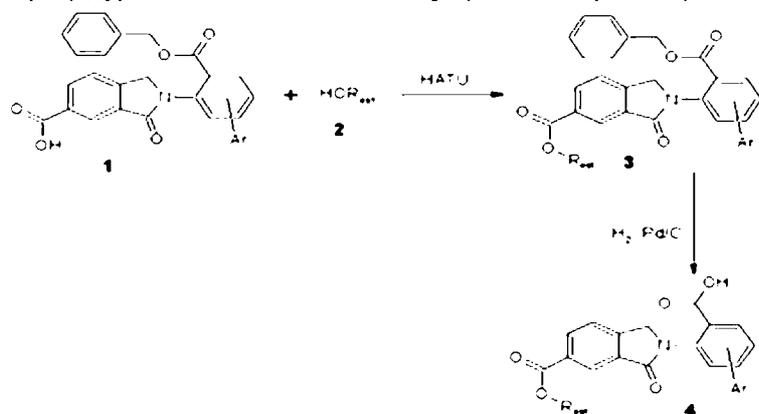


Схема 26b: Синтез 2-[6-(алкоксикарбонил) изоиндолинон-2-ил]-арилбензойной кислоты.

Этап 1. Синтез сложного алкилового эфира 2-{2-[(бензилокси)карбонил]арилфенил}изоиндолинон-6-карбоновой кислоты.

83. Алкиловый эфир 2-{2-[(бензилокси)карбонил]арилфенил}изоиндолинон-6-карбоновой кислоты (Соединение 3 на Схеме 26b) получали, как описано в Процедуру синтеза AD, из 2-{2-[(бензилокси)карбонил]арилфенил}изоиндолинон-6-карбоновой кислоты (Соединение 1 на Схеме 26b) и соответствующего спирта (Соединение 2 на Схеме 26b)

Стадия 2: Синтез 2-[6-(алкоксикарбонил)изоиндолинон-2-ил]-арилбензойной кислоты.

84. Алкиловый эфир 2-{2-[(бензилокси)карбонил]арилфенил}изоиндолинон-6-карбоновой кислоты (Соединение 3 на Схеме 26b, 0,56 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и гидрировали при комнатной температуре с использованием 5% Pd/C в течение 10 ч. Катализатор удаляли фильтрованием и растворитель выпаривали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистой 2-[6-(алкоксикарбонил)изоиндолинон-2-ил]-арилбензойной кислоты (Соединение 4 на Схеме 26b).

Аналитическая ЖХ/МС

85. Проводилась аналитическая ЖХ/МС с использованием двух методов.

86. Метод А: Использовали колонку Waters Cortex C18 2,7 мкм (3,0 x 50 мм) при скорости потока 1,2 мл/мин, подвижная фаза: (А) вода с 0,1% TFA, подвижная фаза, (В) ацетонитрил с 0,1 % TFA; время удержания приведено в минутах. Градиент: выдержка от 5% В до 100% В в течение 4 минут, с выдержкой на уровне 100% В в течение 0,5 мин, затем уравнивание до 5% В в течение 1,5 мин.

87. Метод В. Использовали колонку Waters ВЕН C18 1,7 мкм (2,1 x 50 мм) при скорости потока 0,3 мл/мин, подвижная фаза: (А) вода с 0,1% муравьиной кислоты, подвижная фаза, (В) ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты; время удержания приведено в минутах. Градиент: выдержка на уровне от 30 до 50% В в течение 0,5 мин, затем В до 100% В в течение 1,5 минут, с выдержкой на уровне 100% В в течение 0,5 мин, затем удерживание до исходного уровня В в течение 0,1 мин.

Препаративная ВЭЖХ

88. Препаративную ВЭЖХ выполняли с использованием колонки Higgins CLYPEUS C18 10 мкм (30 x 100 мм) при комнатной температуре. Колонки использовали при скорости потока 40 мл/мин. Подвижную фазу отбирали из двух резервуаров растворителя, содержащих (А) воду с 0,1% TFA и (В) ацетонитрил с 0,1% TFA. Градиент: от 10% В до 70% В в течение 16 минут, с увеличением до 100% В и удержанием в течение 2 минут, затем уравнивание до 10% В и удержание в течение 2 минут.

90. Коммерчески доступные исходные материалы.

Синтез проводили с использованием следующих коммерчески доступных исходных материалов (в таблице ниже названия коммерческих поставщиков указаны для справки исключительно в качестве одного из возможных источников, фактические материалы могли быть получены из другого источника):

Соединение	Номер CAS или MLD	Каталожный номер, поставщик
1-(2-гидроксиэтил)пирролидин	2955-88-6	H29404, Aldrich
1-(4-метоксифенил)пропан-1-он	121-97-1	QA-2980, Combi-Blocks, Inc.
1-(диметиламино)пропан-2-ол	108-16-7	471526, Aldrich
1,2-дифенилэтан-1-он	451-40-1	D4369, Aldrich
1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбонилхлорид	1204-28-0	OR63040, Apollo Scientific
1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид	MFCD11939097	143267, Matrix Scientific
1-бром-2,4,5-триметилбензол	5469-19-2	211419, Aldrich
2-амино-4-бромбензонитрил	304858-65-9	066621, Matrix Scientific
2-амино-4-метоксибензонитрил	38487-85-3	079678, Fluorochem Ltd
2-амино-4-фенилпиридин	60781-83-1	AK-30051, Ark Pharm, Inc.
2-амино-4-(тиофен-2-ил)бензойная кислота	948006-04-0	H34049, Alfa Aesar
2-амино-5-бромбензонитрил	39263-32-6	642827, Aldrich
2-амино-5-фенилпиридин	33421-40-8	CDS002679, Aldrich
2-хлортритилхлоридная смола (100-200 меш)	42074-68-0	03498, Chem-Impex International
2-диметиламиноэтанол	108-01-0	471453, Aldrich
2-гидроксипиридин	142-08-5	H56800, Aldrich
2-метокси[1,1'-бифенил]-4-амин	56970-24-2	sc-335239, Santa Cruz Biotechnology, Inc.
2-метоксиэтанол	109-86-4	284467, Sigma-Aldrich
6-метил-4-фенилпиридин-2-амин	73776-28-0	AK364361, Ark Pharm, Inc.
2,3,4-трифторфенилбороновая кислота	226396-32-3	524085, Aldrich
2,4-дихлорфенилбороновая кислота	68716-47-2	521388, Aldrich
2,4-дифторфенилбороновая кислота	144025-03-6	465070, Aldrich
2,4,5-трифторфенилбороновая кислота	247564-72-3	524689, Aldrich

3-амино-2-гидрокси-5-фенилпиридин	-	A02.248.559, Aurora Fine Chemicals LLC
3-амино-2-гидрокси-6-фенилпиридин	203578-26-1	DVL-0049, Suzhou Devi Pharma Technology Co. Ltd.
3-амино-4'-метокси[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	861389-74-4	L-3249, AURUM Pharmatech LLC
3-амино[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	4445-43-6	066584, Fluorochem Ltd
3-амино[1,1'-бифенил]-4-ол	1134-36-7	AK135459, Ark Pharm, Inc., IL
3-диметиламино-1-пропанол	3179-63-3	D144401, Aldrich
4-хлор-3-фторфенилбороновая кислота	137504-86-0	C2749, TCI America
3-фтор-4-метоксифенилбороновая кислота	149507-26-6	564036, Aldrich
3-фторфенилбороновая кислота	768-35-4	441643, Aldrich
3,4-дифторфенилбороновая кислота	168267-41-2	465089, Aldrich
3,4-диметиланилин	95-64-7	126373, Aldrich
4-(2-гидроксиэтил)морфолин	622-40-2	H28203, Aldrich
4-(4-фторфенил)пиридин-2-амин	1159815-36-7	AK216293, Ark Pharm, Inc.
4-гидроксиметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он	91526-18-0	228148, Fluorochem Ltd
4-бромфталевый ангидрид	86-90-8	B1693, TCI America
4-хлор-3-метилпиридина гидрохлорид	19524-08-4	632872, Aldrich
4-циано-1,2-бензолдикарбоновая кислота	830320-86-0	AGN-PC-02OP8F, Angene International Limited
4-фторфенилбороновая кислота	1765-93-1	417556, Aldrich
4-йод-1-(трифенилметил)-1H-имидазол	96797-15-8	L510548, Aldrich
4-метилфенилбороновая кислота	5720-05-8	393622, Aldrich
4-толуолсульфонилхлорид	98-59-9	89730, Sigma-Aldrich
5-(гидроксиметил)-1,3-оксазолидин-2-он	7517-99-9	ST-7020, Combi-Blocks, Inc.
5-йод-1-метил-1H-имидазол	71759-88-1	679739, Aldrich
Пинаколовый эфир 6-аминопиридин-3-бороновой кислоты	827614-64-2	640379, Aldrich
уксусный ангидрид	108-24-7	320102, Sigma-Aldrich
азидометилпивалат	872700-68-0	758000, Aldrich
бензолсульфонамид	98-10-2	108146, Aldrich
раствор бензилазида	622-79-7	742430, Aldrich
бис(пинаколато)дифторборон	73183-34-3	473294, Aldrich
метиловый эфир Вос-L-валина	58561-04-9	466468, Aldrich
бутан-2-ол	78-92-2	294810, Sigma-Aldrich
бутан-1-сульфонамид	3144-04-5	AK104989, Ark Pharm, Inc.
этинилтриметилсилан	1066-54-2	218170, Aldrich
Fmoc-L-лейцин	35661-60-0	408611, Aldrich
Fmoc-L-фенилаланин	35661-40-6	338338, Aldrich
Fmoc-L-валин	68858-20-8	47638, Aldrich

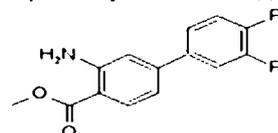
глицерин	56-81-5	G5516, Sigma
изопропанол	67-63-0	W292907, Aldrich
малононитрил	109-77-3	M1407 Aldrich
метансульфонамид	3144-09-0	471534, Aldrich
метансульфонилхлорид	124-63-0	471259, Aldrich
метил 2-амино-4-бромбензоат	135484-83-2	083232, Matrix Scientific
метил 2-амино-5-бром-4-метоксибензоат	169044-96-6	AK206490, Ark Pharm, Inc.
метил 2-амино-5-бромбензоат	52727-57-8	528811, Aldrich
метил-3-амино[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат	800375-15-9	AK314276, Ark Pharm, Inc.
метил 5-бром-2-метилбензоат	79669-50-4	ACM79669504, Alfa Chemistry
N-Вос-этаноламин	26690-80-2	382027 Aldrich
N-Вос-L-серин	3262-72-4	15500, Aldrich
N-Вос-N-метил-этаноламин	57561-39-4	H66660, Alfa Aesar
n-бутанол	71-36-3	281549, Sigma-Aldrich
N-Fmoc-L-серин	73724-45-5	47601, Aldrich
N-Fmoc-L-тирозин	92954-90-0	47751, Aldrich
N, N'-Диметил-дициклогексилкарбодиимид	538-75-0	D80002, Aldrich
N-альфа-Fmoc-L-аспарагин	71989-16-7	041290, Matrix Scientific
Fmoc-L-глутамин	71989-20-3	47626, Aldrich
Fmoc-L-триптофан	35737-15-6	47637, Aldrich
фенилбороновая кислота	98-80-6	P20009, Aldrich
фенилметанол	100-51-6	402834, Sigma-Aldrich
пиразин-2-бороновая кислота	762263-64-9	AK109132, Ark Pharm, Inc.
1H-пиразол-4-бороновая кислота	763120-58-7	101553, Matrix Scientific
пиридин-3-бороновая кислота	1692-25-7	512125, Aldrich
пиримидин-5-бороновая кислота	MFCD03002366	CDS013999, Aldrich
трет-бутанол	75-65-0	360538, Sigma-Aldrich
тримеллитовый ангидрид	552-30-7	C0046, TCI America

Промежуточное соединение 1a: метил-5-бром-2-(бромметил)бензоат



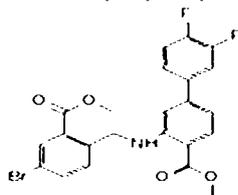
90. К раствору метил-5-бром-2-метилбензоата (1,5 г, 6,548 ммоль) в CCl_4 (35 мл) добавляли NBS (1,4 г, 7,86 ммоль), а затем AIBN (65 мг, 0,393 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили с фильтрацией Na_2SO_4 , концентрировали. Остаток очищали хроматографией (силикагель, гексан/ EtOAc = 100/0 - 20/80) с получением метил-5-бром-2-(бромметил)бензоата (1,513 г, 75%).

Промежуточное соединение 1b: метил-3-амино-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.



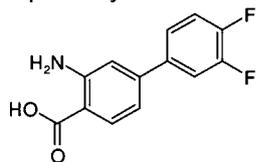
91. Метил 3-амино-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат получали, как описано в процедуре синтеза А, из метил 2-амино-4-бромбензоата и 3,4-дифторфенилбороновой кислоты.

Промежуточное соединение 1с: метиловый эфир 3-({[4-бром-2-(метоксикарбонил)фенил]метил} амино)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты

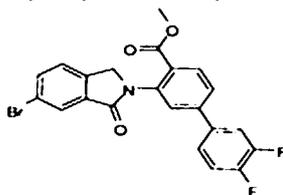


92. Указанное в заголовке соединение получали, как описано на первой стадии процедуры синтеза N, из метил-5-бром-2-(бромметил)бензоата (Промежуточное соединение 1а) и метил-3-амино-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 1b). МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₄BrF₂NO₃: 459,26; определенная: 459,14. Время удерживания ЖХ/МС: 2,23 минуты.

Промежуточное соединение 1d: 3-амино-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота.

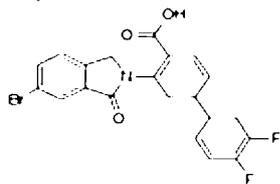


93. 3-амино-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза В, из метил-3-амино-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 1b). Промежуточное соединение 2: метиловый эфир 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты.



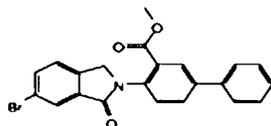
94. Это соединение получали, как описано на второй стадии процедуры синтеза N, из метилового эфира 3-({[4-бром-2-(метоксикарбонил)фенил]метил}амино)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 1с). МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₆BrNO₃: 423,28; определенная: 423,54. Время удерживания ЖХ/МС: 2,31 минуты.

Промежуточное соединение 2а: 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота.



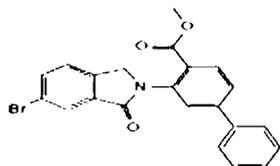
95. Это соединение получали в неочищенной форме, как описано в процедуре синтеза Q, из метилового эфира 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты. (Промежуточное соединение 2). Соединение использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 3: метиловый эфир 4-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновой кислоты.



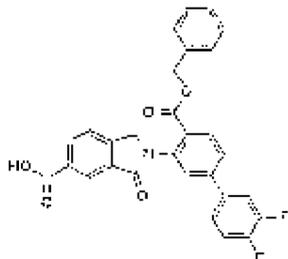
96. Это соединение получали, как описано в процедуре синтеза N, из метил-5-бром-2-(бромметил)бензоата (Промежуточное соединение 1а) и метил-4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (Промежуточное соединение 12). МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₆BrNO₃: 423,28; определенная: 423,19. Время удерживания ЖХ/МС: 2,30 минуты.

Промежуточное соединение 3а: метиловый эфир 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты.



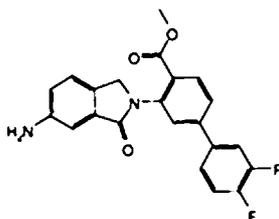
97. Это соединение получали, как описано в процедуре синтеза N, из метил-5-бром-2-(бромметил)бензоата (Промежуточное соединение 1a) и метил-3-амино[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата. МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₆BrNO₃: 423,28; определенная: 423,37. Время удерживания ЖХ/МС: 2,39 минуты.

Промежуточное соединение 3b: 2-{4-[(бензилокси)карбонил]-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил}-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



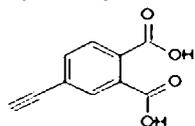
98. 2-{4-[(бензилокси)карбонил]-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил}-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза R, из бензил-3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоксилата, который был получен, как описано в процедуре синтеза P, способом B, из неочищенной 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 2a) и фенолметанола.

Промежуточное соединение 4: метиловый эфир 3-(6-амино-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты.



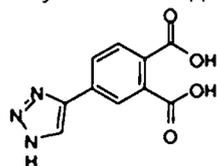
99. Это соединение получали, как описано в процедуре синтеза U, из метилового эфира 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 2) и азиды натрия. МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₄BrF₂NO₃: 459,26; определенная: 459,14. Время удерживания ЖХ/МС: 2,23 минуты.

Промежуточное соединение 4a: 4-этинилбензол-1,2-дикарбоновая кислота.



100. 4-этинилбензол-1,2-дикарбоновая кислота. Кислота была получена, как описано в процедуре синтеза I, из 4-бромфталевого ангидрида и этинилтриметилсилана.

Промежуточное соединение 5: 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевая кислота.



101. Это соединение получали, как описано в процедуре синтеза J, из 4-этинилбензол-1,2-дикарбоновой кислоты (Промежуточное соединение 4a) и азиды натрия.

Промежуточное соединение 5a: 4-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевая кислота.

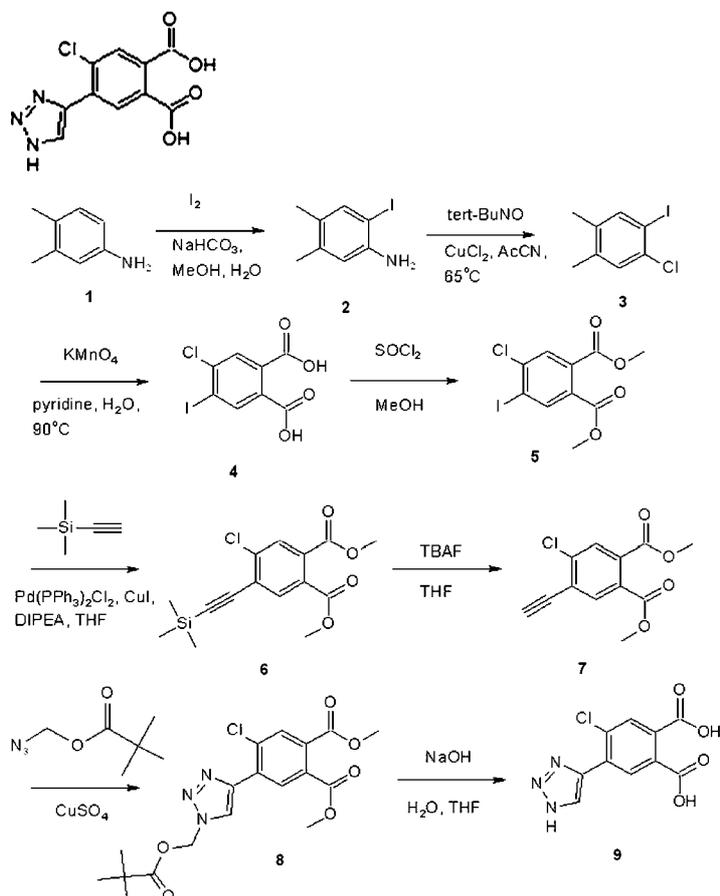


Схема 26с: синтез 4-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензол-1,2-дикарбоновой кислоты.

Этап 1: синтез 2-йод-4,5-диметиланилина

102. К перемешиваемой суспензии 3,4-диметиланилина (Соединение 1 на Схеме 26с, 12 г, 99 ммоль), NaHCO_3 (16,6 г, 198 ммоль) в метаноле (100 мл) и воде (50 мл) добавляли йод (25,1 г, 99 ммоль) порциями. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь гасили насыщенным Na_2SO_3 , затем экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 20% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2-йод-4,5-диметилбензоламина (Соединение 2, 20 г, 82%) в виде жидкости. МС м/з ИЭР расчетная: 247,07, определенная: 248,34 (M+H)⁺.

Этап 2: синтез 1-хлор-2-йод-4,5-диметилбензола.

103. При комнатной температуре к суспензии 2-йод-4,5-диметиланилина (Соединение 2 на Схеме 26с, 16,5 г, 66,8 ммоль), CuCl_2 (10,8 г, 80,2 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) добавляли трет-бутилнитрит (10,3 г, 100,2 ммоль) по каплям. Полученную смесь нагревали до 65 °C в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (250 мл x 3), объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0 ~ 2% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-хлор-2-йод-4,5-диметилбензола (Соединение 3 на Схеме 26с, 11 г, 62%) в виде жидкости.

Этап 3: синтез 4-хлор-5-йодфталевой кислоты.

104. При комнатной температуре к раствору 1-хлор-2-йод-4,5-диметилбензола (Соединение 3 на Схеме 26с, 11 г, 41,3 ммоль) в пиридине (100 мл) и воде (150 мл) добавляли KMnO_4 (98 г, 620 ммоль). Полученную смесь нагревали до 90 °C в течение ночи. Горячую смесь фильтровали и остаток промывали водным раствором гидроксида калия (1 М, 200 мл), фильтрат подкисляли конц. HCl до pH 1 ~ 2. Смесь фильтровали, затем собирали желаемое твердое вещество и сушили в вакууме с получением 4-хлор-5-йодфталевой кислоты (Соединение 4 на Схеме 26с) (10,8 г, 80%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующем этапе. ЖХ-МС ИЭР (м/з): расчетная: 326,47, определенная: 327,18/329,20 M/(M+2).

Этап 4: синтез диметил-4-хлор-5-йодофталата.

105. При 0 °C к раствору 4-хлор-5-йодфталевой кислоты (Соединение 4 на Схеме 26с, 10,8 г, 33,1 ммоль) в метаноле (150 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (24 мл, 331 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60

°С в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, остаток повторно растворяли в этилацетате (100 мл), а затем промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25% этилацетат в петролейном эфире) с получением диметил-4-хлор-5-иодофталата (Соединение 5, 9,5 г, 81%) в виде светло-желтой жидкости. ЖХ-МС ИЭР (масса/заряд): расчетная: 354,53, определенная: 355,36/357,37 M/(M+2).

Этап 5: синтез диметил-4-хлор-5-[(триметилсилил)этинил]фталата.

106. При комнатной температуре к смеси диметил-4-хлор-5-иодофталата (соединение 5 на Схеме 26с, 9,5 г, 26,8 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,76 г, 5,36 ммоль), CuI (510 мг, 2,68 ммоль) и DIPEA (14 мл, 80,4 ммоль) в ТГФ (40 мл) по каплям добавляли этинилтриметилсилан (3,9 г, 40,2 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. После удаления растворителя остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 10% этилацетат в петролейном эфире) с получением диметил-4-хлор-5-[(триметилсилил)этинил]фталата (соединение 6 на Схеме 26с, 4,55 г, 52%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС ИЭР (масса/заряд): расчетная: 324,83, определенная: 325,39/327,40 M/(M + 2).

Шаг 6: синтез диметил-4-хлор-5-этинилфталата.

107. При комнатной температуре к раствору 4-хлор-5-[(триметилсилил)этинил]фталата (Соединение 6 на Схеме 26с, 4,55 г, 14 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли TBAF (28 мл, 1 мл). М в ТГФ), полученную смесь перемешивали в течение 20 минут. После выливания в смесь этилацетат/вода (40 мл/40 мл) органический слой отделяли и промывали насыщ. NH₄Cl (30 мл) и рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25% этилацетат в петролейном эфире) с получением диметил-4-хлор-5-этинилфталата (Соединение 7 на Схеме 26с, 2,05 г, 58%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС ИЭР (масса/заряд): расчетная: 252,65, определенная: 253,27/255,22 M/(M+2).

Этап 7: синтез диметил-4-хлор-5-(1-(пивалоилоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фталата.

108. К смеси диметил-4-хлор-5-этинилфталата (Соединение 7 на Схеме 26с, 2,05 г, 8,1 ммоль), CuSO₄ (259 мг, 1,62 ммоль), аскорбата натрия (321 мг, 1,62 ммоль) в трет-бутаноле (15 мл) и воде (15 мл) добавляли азидометилпивалат (1,9 г, 12,15 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После выливания в смесь этилацетат/вода (25 мл/25 мл) слой этилацетата отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2), объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25% этилацетат в петролейном эфире) с получением диметил-4-хлор-5-(1-(пивалоилоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фталата. (Соединение 8 на Схеме 26с, 1,6 г, 48%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС ИЭР (масса/заряд): расчетная 409,82, определенная: 410,40/412,40 M/(M + 2).

Этап 8: синтез 4-хлор-5-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты.

109. При 0 °С к перемешиваемому раствору диметил-4-хлор-5-(1-(пивалоилоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фталата (Соединение 8 на Схеме 26с, 1,6 г, 3,9 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли LiOH (468 мг, 19,5 ммоль) в воде (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь подкисляли 1 М HCl до pH 7, растворитель удаляли под вакуумом, остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (С18, 5 ~ 40% ацетонитрила в H₂O с 0,1% муравьиной кислоты) с получением 4-хлор-5-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Соединение 9 на Схеме 26с, 506 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС ИЭР (масса/заряд): расчетная: 267,62, определенная: 268,32/270,29 M/(M+2). 1Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,43 (с, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,86 (с, 1Н).

Промежуточное соединение 5b: 5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновая кислота.

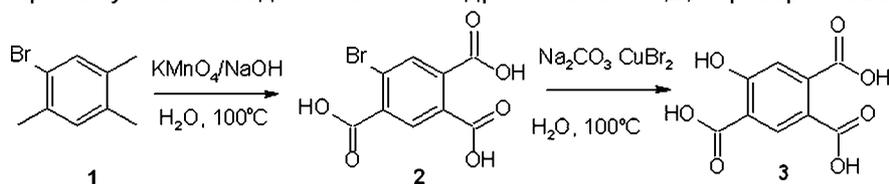


Схема 26d: синтез 5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновой кислоты.

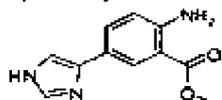
Этап 1: синтез 5-бромбензол-1,2,4-трикарбоновой кислоты.

В высушенную в печи колбу Шленка объемом 500 мл, оснащенную магнитной мешалкой, загружали 1-бром-2,4,5-триметилбензол (Соединение 1 на Схеме 26d, 6,00 г, 30,1 ммоль), гидроксид натрия (1,50 г, 37,5 ммоль), перманганат калия (31,5 г, 199 ммоль, 6,6 экв.) и 150 мл деионизированной воды. Колбу оснащали обратным холодильником, а затем погружали в масляную баню и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Добавляли 15 мл метанола для

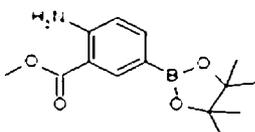
уменьшения избытка KMnO_4 и горячий раствор фильтровали через целит. Диоксид марганца промывали 3-4 раза 20 мл кипящей воды, и каждую промывку собирали и объединяли. К водному раствору добавляли концентрированную соляную кислоту до тех пор, пока pH не становился кислым. Раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (5 x 100 мл). Органические экстракты объединяли, сушили с использованием Na_2SO_4 и фильтровали; органический раствор концентрировали на ротонном испарителе с получением 5-бромбензол-1,2,4-трикарбоновой кислоты в виде белого порошка (Соединение 2 на Схеме 26с, 4,8 г, 55%).
Этап 2: синтез 5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновой кислоты.

В атмосфере азота 5-бромбензол-1,2,4-трикарбоновую кислоту (Соединение 2 на Схеме 26d, 80 мг, 0,277 ммоль) объединяли с 2,2 мл H_2O , 265 мг (2,49 ммоль) Na_2CO_3 , 2,2 мг CuBr_2 и затем добавляли 2,8 мг транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина. Эту реакционную смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере азота и далее перемешивали в течение 2 ч при 80 °С. После охлаждения до 25 °С реакционную смесь подкисляли 15% HCl , получая белый осадок. Белый осадок отфильтровали и промыли водой. После сушки было собрано итого 58,5 мг 5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновой кислоты. (Соединение 3 на Схеме 26d, 0,26 ммоль, выход 84%)

Промежуточное соединение 6: метил 2-амино-5-(1H-имидазол-4-ил)бензоат



Шаг 1. Метил-2-амино-5-(пинаколборанил)бензоат

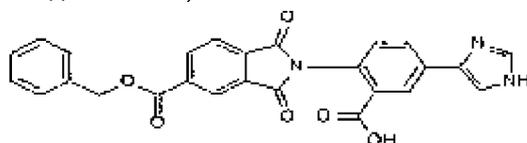


110. Метил 2-амино-5-(пинаколборанил)бензоат получали, как описано в процедуре синтеза С, из метил-2-амино-5-бромбензоата и бис(пинаколато)диборона.

Шаг 2: метил 2-амино-5-(1H-имидазол-4-ил)бензоат

111. Это соединение получали, как описано в процедуре синтеза D с последующей процедурой синтеза F из метил-2-амино-5-(пинаколборанил)бензоата и 4-йод-1-(трифенилметил)-1H-имидазола.

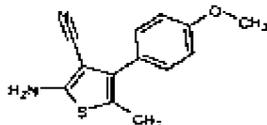
Промежуточное соединение 6а: 2-{5-[(Бензилокси)карбонил]-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил}-5-(1H-имидазол-4-ил)бензойная кислота.



112. Это соединение получали, как описано в процедуре синтеза K1 из

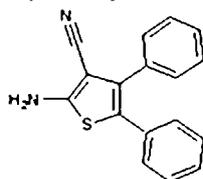
бензил 1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксилата (химический строительный блок, был получен из фенилметанола и 1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбонилхлорида способом по патенту WO 2003074516) и метил 2-амино-5-(1H-имидазол-4-ил)бензоата (Промежуточное соединение 6).

Промежуточное соединение 7: 2-амино-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрил.



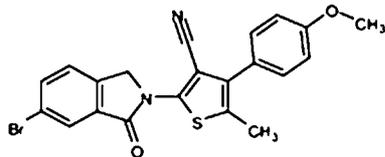
113. 2-амино-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрил получали, как описано в процедуре синтеза G, из серы, малонитрила и 1-(4-метоксифенил)пропан-1-она.

Промежуточное соединение 7а: 2-амино-4,5-дифенилтиофен-3-карбонитрил.



114. 2-амино-4,5-дифенилтиофен-3-карбонитрил получали, как описано в процедуре синтеза G, из серы, малонитрила и 1,2-дифенилэтан-1-она.

Промежуточное соединение 8: 2-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрил.



115. 2-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрил получали, как описано в процедуре синтеза О из 2-амино-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрила (Промежуточное соединение 7) и метил-5-бром-2-(бромметил)бензоата (Промежуточное соединение 1а).

Промежуточное соединение 9: 2-амино-4-(2,4-дифторфенил)-5-метилпиридин.

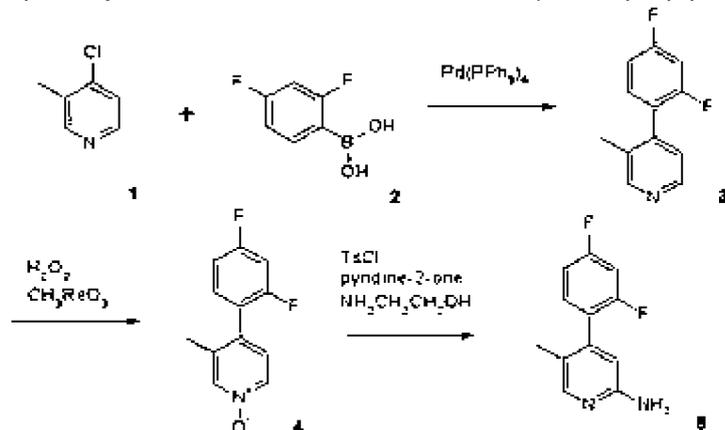


Схема 27: Синтез 2-амино-4-(2,4-дифторфенил)-5-метилпиридина.

Этап 1: синтез 3-метил-4-(2,4-дифторфенил)пиридина.

116. 4-хлор-3-метилпиридин (Соединение 1 на рис.27, 2,00 г, 15,7 ммоль), 2,4-дифторфенилбороновую кислоту (Соединение 2 на Схеме 27, 3,53 г, 24,4 ммоль), 2М водный раствор карбоната калия (31,4 мл, 62,8 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,906 г, 0,784 ммоль) суспендировали в 1,2-диметоксиэтаноле (DME, 150 мл). Полученную смесь перемешивали и нагревали до 80 °С в течение 60 часов. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем слои разделяли. Органический слой упаривали досуха, а затем очищали на 250 г силикагеля, используя градиент 0-70% этилацетата в гексане, с получением чистого продукта в виде бледно-желтого масла (Соединение 3 на Схеме 27, 2,29 г, 11,1 ммоль, 71%).

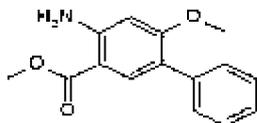
Этап 2: синтез 1-оксида 3-метил-4-(2,4-дифторфенил)пиридина.

117. 3-метил-4-(2,4-дифторфенил)пиридин (Соединение 3 на Схеме 27, 2,29 г, 11,1 ммоль) растворяли в смеси дихлорметана (4,0 мл) и 30% перекиси водорода (1,95 мл). Добавляли метилтриоксорений (VII) (11,5 мг, 4,6 ммоль) и реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 5 часов. Затем слои разделяли и органический слой обрабатывали сульфитом натрия, а затем сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт фильтровали, упаривали досуха и использовали без дополнительной очистки. МС м/з ИЭР расчетная: 221,2, определенная: 222,1 (M+H)⁺. Время удерживания: 1,22 минуты.

Этап 3: синтез 2-амино-4-(2,4-дифторфенил)-5-метилпиридина.

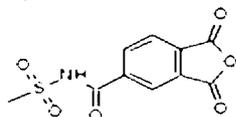
118. 1-оксид 3-метил-4-(2,4-дифторфенил)пиридина (Соединение 4 на Схеме 27, 0,362 г, 1,64 ммоль) растворяли в смеси пиридина (0,5 мл) и ацетонитрила (15 мл) в атмосфере аргона. Добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (TsCl, 0,406 г, 2,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 3 дней. Затем добавляли этаноламин (7 мл) и реакционной смеси давали перемешиваться в течение 5 минут при комнатной температуре. Неочищенный продукт распределяли между хлороформом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли, и органический слой промывали рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и затем очищали на 60 г силикагеля, используя градиент 0-100% этилацетата в гексане, с получением чистого указанного в заголовке продукта (Соединение 5 на Схеме 27, 0,13 г, 0,591 ммоль, 36,1%). МС м/з ИЭР расчетная: 220,2, определенная: 221,1 (M+H)⁺. Время удерживания 1,09 минуты.

Промежуточное соединение 10: метил 4-амино-6-метокси[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат.



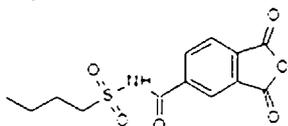
119. Метил 4-амино-6-метокси[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат получали с использованием процесса, описанного в процедуре синтеза А, из фенилбороновой кислоты с заменой метил 2-амино-5-бром-4-метоксибензоата на метилбромантранилат.

Промежуточное соединение 11а: N-(метансульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид



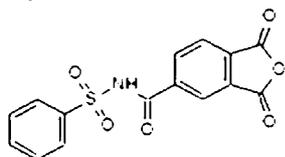
120. N-(метансульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид получали в неочищенной форме, как описано в процедуре синтеза J3 из метансульфонамида и 1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбонилхлорида.

Промежуточное соединение 11b: N-(Бутан-1-сульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид



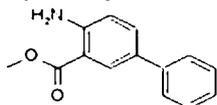
N-(бутан-1-сульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид получали в неочищенной форме, как описано в процедуре синтеза J3 из бутан-1-сульфонамида и 1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбонилхлорида.

Промежуточное соединение 11с: N-(бензолсульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид



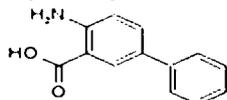
121. N-(бензолсульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид получали в неочищенной форме, как описано в процедуре синтеза J3 из бензолсульфонамида и 1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбонилхлорида.

Промежуточное соединение 12: метил-4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат.



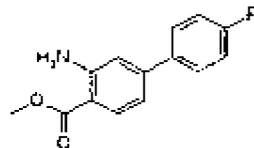
122. Метил 4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат получали, как описано в процедуре синтеза А, из метил-2-амино-5-бромбензоата и фенилбороновой кислоты.

Промежуточное соединение 13: 4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота.



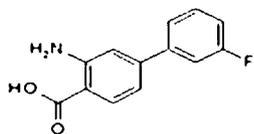
123. 4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза В, из метил-4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (Промежуточное соединение 12).

Промежуточное соединение 14: метил-3-амино-4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.



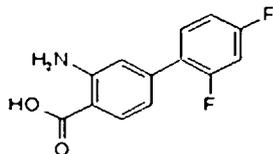
124. Метил-3-амино-4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат получали, как описано в процедуре синтеза А, из метил-2-амино-4-бромбензоата и 4-фторфенилбороновой кислоты.

Промежуточное соединение 15: 3-амино-3'-фтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота.



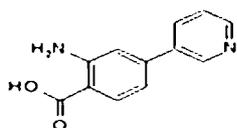
125. 3-амино-3'-фтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза А с последующей процедурой синтеза В из метил-2-амино-4-бромбензоата и 3-фторфенилбороновой кислоты.

Промежуточное соединение 16: 3-амино-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота.



126. 3-амино-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза А с последующей процедурой синтеза В из метил-2-амино-4-бромбензоата и 2,4-дифторфенилбороновой кислоты.

Промежуточное соединение 17: 2-амино-4-(пиридин-3-ил)бензойная кислота.



127. 2-амино-4-(пиридин-3-ил)бензойную кислоту получали, как описано в процедуре синтеза А, с последующей процедурой синтеза Е из метил-2-амино-4-бромбензоата и пиридин-3-бороновой кислоты.

Промежуточное соединение 18: 3-(1Н-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-амин.

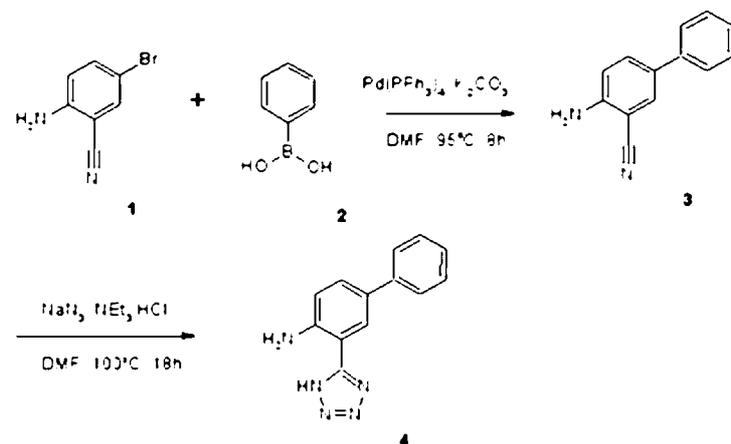


Схема 28: Синтез 3-(1Н-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-амина.

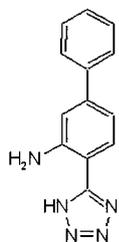
Этап 1: синтез 4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбонитрила.

К смешанному раствору 2-амино-5-бромбензонитрила (Соединение 1 на Схеме 28, 0,05 г, 5,33 ммоль) и фенилбороновой кислоты (Соединение 2 на Схеме 28, 974 мг, 7,99 ммоль) в ДМФ (24 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (280 мг, 0,266 ммоль), а затем водный K_2CO_3 (1М, 8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 8 часов. После завершения реакции реакционную смесь выливали в H_2O (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали H_2O (100 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, очищали хроматографией (силикагель, гексан/этилацетат = 100/0 - 70/30) с получением 2-амино-5-фенилбензонитрила (Соединение 3 на Схеме 28, 858 мг, 83%) МС (масса/заряд): 195,0 (M+H)⁺.

Этап 2: синтез 3-(1Н-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-амина.

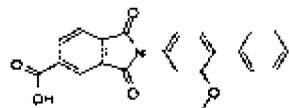
К смешанному раствору 2-амино-5-фенилбензонитрила (Соединение 3 на Схеме 28, 117 мг, 0,6 ммоль) и гидрохлорида триэтиламина (290 мг, 2,1 ммоль) в ДМФ (4,5 мл) добавляли азид натрия (137 мг, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 часов. После завершения реакции реакционную смесь выливали в H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали H_2O (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали с получением сырого 3-(1Н-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-амина (Соединение 4 на Схеме 28). МС (масса/заряд): 238,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 19: 4-(1Н-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-3-амин.



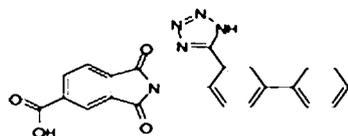
128. Неочищенный 4-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-3-амин получали, как описано в процедуре синтеза Промежуточного соединения 18, из 2-амино-4-бромбензонитрила, фенолбороновой кислоты и азида натрия.

Пример 1: 2-(2-метоксибифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



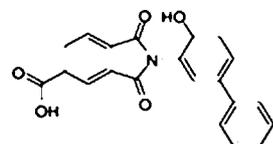
129. 2-(2-метоксибифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 2-метокси-[1,1'-бифенил]-4-амин; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₅NO₅: 374,36; определенная: 374,14. Время удерживания ЖХ/МС: 2,53 минуты.

Пример 2: 1,3-диоксо-2-[3-(1H-тетразол-5-ил)-1,1'-бифенил-4-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



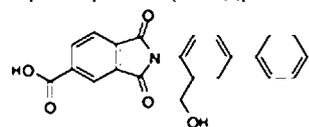
130. 1,3-Диоксо-2-[3-(1H-тетразол-5-ил)-1,1'-бифенил-4-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и неочищенного 3-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-амин (Промежуточное соединение 18); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₃N₅O₄: 412,38; определенная: 412,26. Время удерживания ЖХ/МС: 2,19 минуты.

Пример 3: 2-(4-гидрокси[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



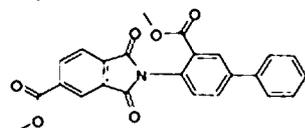
131. 2-(4-гидрокси[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 3-амино-[1,1'-бифенил]-4-ола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₁H₁₃NO₅: 360,34; определенная: 360,1. Время удерживания ЖХ/МС: 2,01 минуты.

Пример 4: 2-(3-гидроксиметилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



132. 2-(3-гидроксиметилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, начиная с тримеллитового ангидрида и (4-амино[1,1'-бифенил]-3-ил)метанола (получен из 4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 13), как описано в J. Org. Chem., 2008, 73(11), 4252-4255); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₁H₁₃NO₅: 374,37; определенная: 374,37. Время удерживания ЖХ/МС: 2,27 минуты.

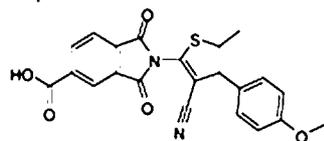
Пример 5: Метилловый эфир 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты.



133. Метилловый эфир 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза AD, из 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-

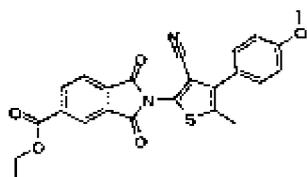
ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 12) и метанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₄H₁₇NO₆: 416,41; определенная: 416,16. Время удерживания ЖХ/МС: 2,81 минуты.

Пример 6: 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



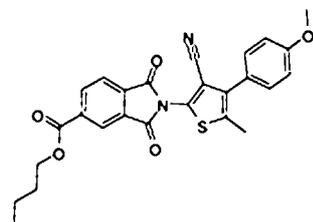
134. 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, начиная с тримеллитового ангидрида и 2-амино-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрила (Промежуточное соединение 7); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₄N₂O₅S: 419,43; определенная: 419,13. Время удерживания ЖХ/МС: 2,87 минуты.

Пример 7: Этиловый эфир 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты.



135. Этиловый эфир 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты был получен, как описано в процедуре синтеза AD, из 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 6) и этанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₄H₁₈N₂O₅S: 447,49; определенная: 447,08. Время удерживания ЖХ/МС: 3,00 минуты.

Пример 8: Бутиловый эфир 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты.

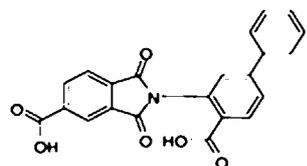


136. Бутиловый эфир 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты был получен, как описано в процедуре синтеза AD, из 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 6) и н-бутанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₂N₂O₅S: 475,54; определенная: 474,99. Время удерживания ЖХ/МС: 3,27 минуты.

Пример 9: этиловый эфир 1,3-диоксо-2-[3-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты.

137. Этиловый эфир 1,3-диоксо-2-[3-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты был получен, как описано в процедуре синтеза AD, из 1,3-диоксо-2-[3-(1H-тетразол-5-ил)-1,1'-бифенил-4-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 2) и этанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₄H₁₇N₅O₄: 440,43; определенная: 440,18. Время удерживания ЖХ/МС: 2,66 минуты.

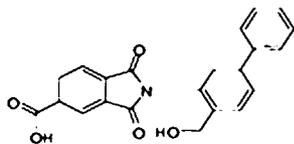
Пример 10: 2-(4-карбоксібифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



138. 2-(4-карбоксібифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, начиная с тримеллитового ангидрида и 3-амино[1,1'-

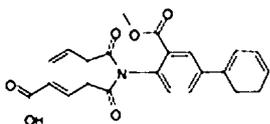
бифенил]-4-карбоновой кислоты; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₂N₂O₅S: 388,35; определенная: 387,95; Время удерживания ЖХ/МС: 2,23 минуты.

Пример 11: 2-(4-гидроксиметилбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



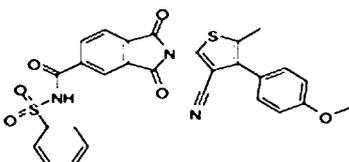
139. 2-(4-гидроксиметилбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 3-амино[1,1'-бифенил]-4-ил)метанола (был получен из 3-амино[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты, как описано в J. Org. Chem., 2008, 73(11), 4252-4255); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₅NO₅: 374,37; определенная: 374,44. Время удерживания ЖХ/МС: 2,38 минуты.

Пример 12: 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



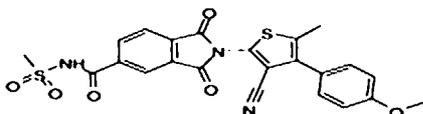
140. 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и метил 4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (Промежуточное соединение 12); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₅NO₆: 402,38; определенная: 402,36. Время удерживания ЖХ/МС: 2,70 минуты.

Пример 13: N- {2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил} -бензолсульфонамид



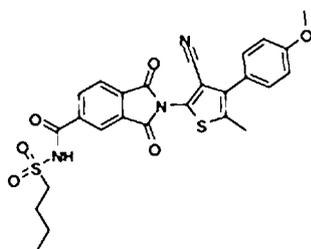
141. N- {2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил} -бензолсульфонамид был получен, как описано в процедуре синтеза К2, из неочищенного N-(бензолсульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид (Промежуточное соединение 11с) и 2-амино-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрила (Промежуточное соединение 7). МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₈H₁₉N₃O₆S₂: 558,61; определенная: 558,81. Время удерживания ЖХ/МС: 2,89 минуты.

Пример 14: N- {2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил} -метансульфонамид



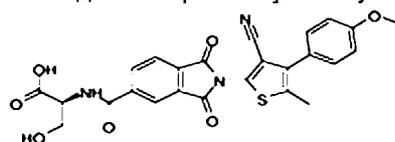
142. N- {2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил} -метансульфонамид был получен, как описано в процедуре синтеза К2, из неочищенного N-(метансульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид (Промежуточное соединение 11а) и 2-амино-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрила (Промежуточное соединение 7); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₇N₃O₆S₂: 496,54; определенная: 496,24. Время удерживания ЖХ/МС: 2,39 минуты.

Пример 15: {2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил} амид бутан-1-сульфоновой кислоты



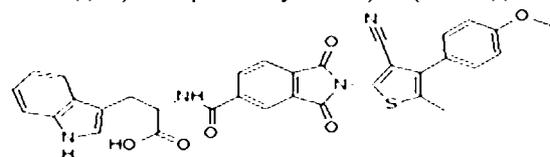
143. {2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амид бутан-1-сульфоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза K2, из неочищенного N-(бутан-1-сульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид (Промежуточное соединение 11b) и 2-амино-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрила (Промежуточное соединение 7); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₃N₃O₆S₂: 538,62; определенная: 538,97. Время удерживания ЖХ/МС: 2,28 минуты.

Пример 16: (2S)-2-{{2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино}-3-гидроксипропановая кислота



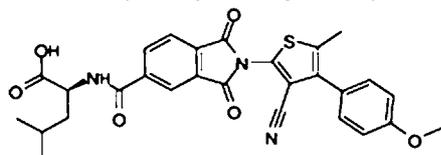
144. (2S)-2-{{2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино}-3-гидроксипропановую кислоту получали, как описано в процедуре синтеза AA, из 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 6) и N-Fmoc-L-серина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₅H₁₉N₃O₇S: 506,51; определенная: 505,91. Время удерживания ЖХ/МС: 2,51 минуты.

Пример 17: (2S)-2-{{2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино}-3-(1H-индол-3-ил)пропионовая кислота



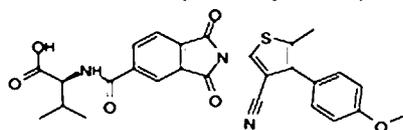
145. (2S)-2-{{2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино}-3-(1H-индол-3-ил)пропионовая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза AA, из 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 6) и Fmoc-L-триптофана. МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₃₃H₂₄N₄O₆S: 605,65; определенная: 605,56. Время удерживания ЖХ/МС: 2,81 минуты.

Пример 18: (2S)-2-{{2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино}-4-метилпентановая кислота



146. (2S)-2-{{2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино}-4-метилпентановую кислоту получали, как описано в процедуре синтеза AA, из 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 6) и Fmoc-L-лейцина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₈H₂₅N₃O₆S: 532,59; определенная: 532,02. Время удерживания ЖХ/МС: 2,85 минуты.

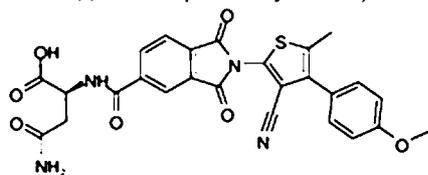
Пример 19: (2S)-2-{{2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино}-3-метилмасляная кислота



(2S)-2-{{2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино}-3-метилмасляную кислоту получали, как описано в процедуре синтеза AA, из 2-[3-циано-

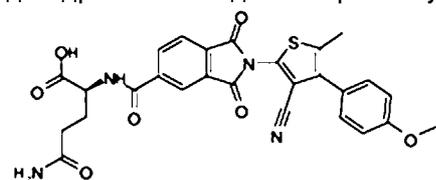
4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1, 3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 6) и Fmoc-L-валина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₇H₂₃N₃O₆S: 518,56; определенная: 518,22. Время удерживания ЖХ/МС: 2,75 минуты.

Пример 20: (2S)-2-({2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метил-тиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино)янтарная кислота



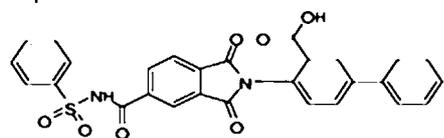
147. (2S)-2-({2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метил-тиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино)янтарную кислоту получали, как описано в процедуре синтеза AA, из 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 6) и N-альфа-Fmoc-L-аспарагина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₀N₄O₇S: 533,54; определенная: 533,22. Время удерживания ЖХ/МС: 2,42 минуты.

Пример 21: (2S)-4-карбамоил-2-({2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метил-тиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино)масляная кислота



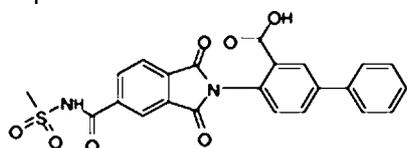
148. (2S)-4-карбамоил-2-({2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метил-тиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил}амино)масляную кислоту получали, как описано в процедуре синтеза AA, из 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 6) и Fmoc-L-глутамина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₇H₂₂N₄O₇S: 547,56; определенная: 547,03. Время удерживания ЖХ/МС: 2,43 минуты.

Пример 22: 4-(5-бензолсульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-3-карбоновая кислота.



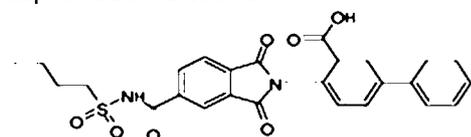
149. 4-(5-бензолсульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза K2, из неочищенного N-(бензолсульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид (Промежуточное соединение 11с) и 4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 13); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₈H₁₈N₂O₇S: 527,53; определенная: 527,82. Время удерживания ЖХ/МС: 2,29 минуты.

Пример 23: 4-(5-метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-3-карбоновая кислота.

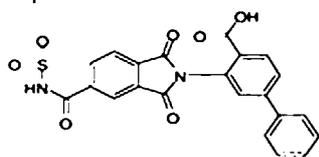


150. 4-(5-метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза K2, из неочищенного N-(метансульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид (Промежуточное соединение 11а) и 4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 13); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₆N₂O₇S: 465,46; определенная: 465,82. Время удерживания ЖХ/МС: 2,19 минуты.

Пример 24: 4-[5-(бутан-1-сульфониламинокарбонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота.

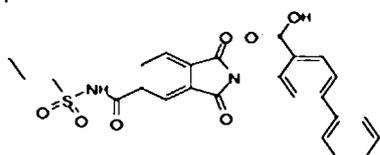


151. 44-[5-(бутан-1-сульфониламинокарбонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К2, из неочищенного N-(бутан-1-сульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид (Промежуточное соединение 11b) и 4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 13); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₂N₂O₇S: 507,54; определенная: 507,99. Время удерживания ЖХ/МС: 2,41 минуты.
Пример 25: 3-(5-метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновая кислота.



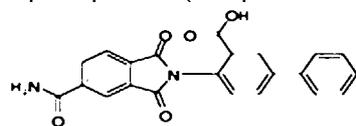
152. 3-(5-метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К2, из неочищенного N-(метансульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид (Промежуточное соединение 11a) и 3-амино[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₆N₂O₇S: 465,46; определенная: 465,78. Время удерживания ЖХ/МС: 2,27 минуты.

Пример 26: 3-[5-(Бутан-1-сульфониламинокарбонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота.



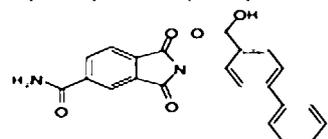
153. 3-[5-(Бутан-1-сульфониламинокарбонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К2, из неочищенного N-(бутан-1-сульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид (Промежуточное соединение 11b) и 3-амино[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₂N₂O₇S: 507,54; определенная: 507,84. Время удерживания ЖХ/МС: 2,43 минуты.

Пример 27: 4-(5-карбамоил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновая кислота.



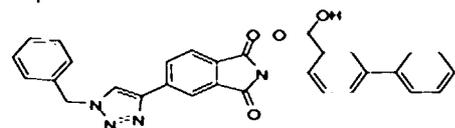
154. 4-(5-Карбамоил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К1, из 1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид и 4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 13); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₄N₂O₅: 387,37; определенная: 387,56. Время удерживания ЖХ/МС: 2,21 минуты.

Пример 28: 3-(5-Карбамоил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота.



155. 3-(5-Карбамоил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К1, из 1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид и 3-амино[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₄N₂O₅: 387,37; определенная: 387,67. Время удерживания ЖХ/МС: 2,25 минуты.

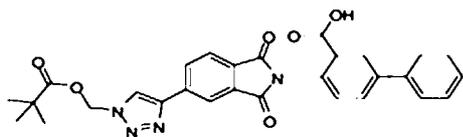
Пример 29: 4-[5-(1-бензил-1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота.



156. 4-[5-(1-бензил-1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота была получена, как описано в процедурах синтеза J1 с последующей процедурой синтеза L из 4-этинилбензол-1,2-дикарбоновой кислоты (Промежуточное соединение 4a), раствора бензилазида и 4-

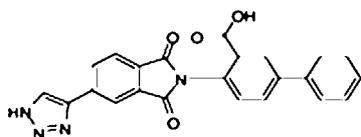
амино[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Промежуточный 13); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₃₀H₂₀N₄O₄: 501,52; определенная: 501,41. Время удерживания ЖХ/МС: 2,62 минуты.

Пример 30: 4-{5-[1-(2,2-Диметилпропионил оксиметил)-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил}бифенил-3-карбоновая кислота



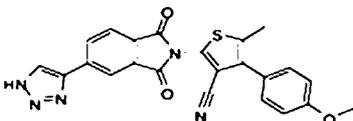
157. 4-{5-[1-(2,2-Диметилпропионил оксиметил)-1Н-[1,2,3]триазол-4-ил]-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил}бифенил-3-карбоновая кислота была получена, как описано в процедурах синтеза J1 с последующей процедурой синтеза L из 4-этинилбензол-1,2-дикарбоновой кислоты (Промежуточное соединение 4а), азидометилпивалата и 4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 13); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₉H₂₄N₄O₆: 525,54; определенная: 525,42. Время удерживания ЖХ/МС: 2,71 минуты.

Пример 31: 4-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота.



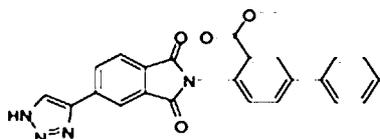
158. 4-[1,3-Диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 13); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₄N₄O₄: 411,39; определенная: 411,36. Время удерживания ЖХ/МС: 2,13 минуты.

Пример 32: 2-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрил



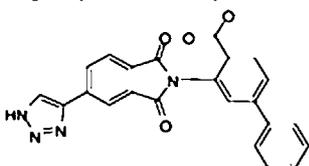
159. 2-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрил получали, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 2-амино-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрила (Промежуточное соединение 7); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₄N₄O₄: 442,47; определенная: 442,28. Время удерживания ЖХ/МС: 2,47 минуты.

Пример 33: Метилловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота.



160. Метилловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и метил-4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (Промежуточное соединение 12); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₄H₁₆N₄O₄: 425,42; определенная: 425,17. Время удерживания ЖХ/МС: 2,49 минуты.

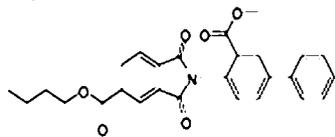
Пример 34: Метилловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты.



161. Метилловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой

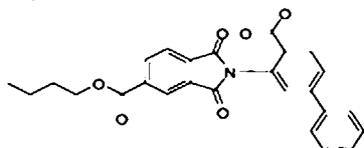
кислоты (Промежуточное соединение 5) и метил-3-амино[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₄H₁₆N₄O₄: 425,42; определенная: 425,18. Время удерживания ЖХ/МС: 2,42 минуты.

Пример 35: Бутиловый эфир 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты.



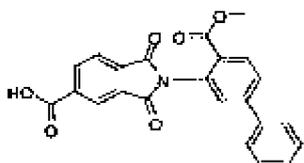
162. Бутиловый эфир 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза AD, из 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 12) и н-бутанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₇H₂₃NO₆: 458,49; определенная: 458,59. Время удерживания ЖХ/МС: 3,16 минуты.

Пример 36: Бутиловый эфир 2-(4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты.



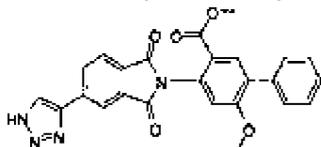
163. Бутиловый эфир 2-(4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза AD, из 2-(4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 37) и н-бутанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₇H₂₃NO₆: 458,49; определенная: 458,63. Время удерживания ЖХ/МС: 3,17 минуты.

Пример 37: 2-(4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



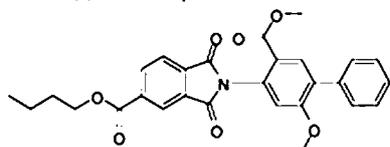
164. 2-(4-Метоксикарбонилбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза K, из тримеллитового ангидрида и метил-3-амино[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₅NO₆: 402,38; определенная: 402,36. Время удерживания ЖХ/МС: 2,41 минуты.

Пример 38: Метилвый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-6-метоксибифенил-3-карбоновой кислоты.



165. Метилвый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-6-метоксибифенил-3-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и метил-4-амино-6-метокси[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (Промежуточное соединение 10); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₅H₁₈N₄O₅: 455,45; определенная: 455,48. Время удерживания ЖХ/МС: 2,43 минуты.

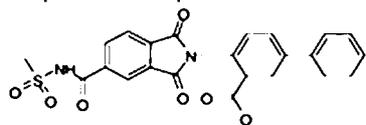
Пример 39: Бутиловый эфир 2-(2-метокси-5-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты.



166. Бутиловый эфир 2-(2-метокси-5-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза AD, из 2-(6-метокси-3-

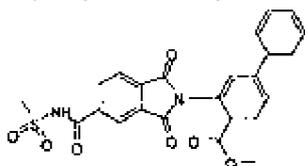
метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 42) и н-бутанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₈H₂₅NO₇: 488,51; определенная: 488,50. Время удерживания ЖХ/МС: 3,15 минуты.

Пример 40: Метилвый эфир 4-(5-метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновой кислоты.



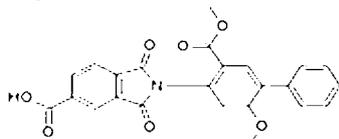
167. Метилвый эфир 4-(5-метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновой кислоты получали, как описано в К2, из неочищенного N-(метансульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид (Промежуточное соединение 11а) и метил-4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (Промежуточное соединение 12); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₄H₁₈N₂O₇S: 478,48; определенная: 478,61. Время удерживания ЖХ/МС: 2,53 минуты.

Пример 41: Метилвый эфир 3-(5-метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты.



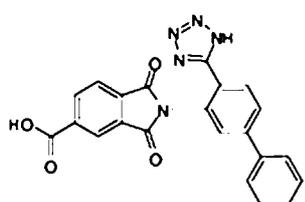
168. Метилвый эфир 3-(5-метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в К2, из неочищенного N-(метансульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид (Промежуточное соединение 11а) и метил-3-амино[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₄H₁₈N₂O₇S: 478,48; определенная: 478,43. Время удерживания ЖХ/МС: 2,51 минуты.

Пример 42: 2-(6-метокси-3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



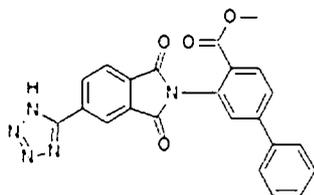
169. 2-(6-метокси-3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и метил 4-амино-6-метокси[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (Промежуточное соединение 10); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₄H₁₇NO₇: 432,41; определенная: 432,37. Время удерживания ЖХ/МС: 2,50 минуты.

Пример 43: 1,3-диоксо-2-[4-(1H-тетразол-5-ил) бифенил-3-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



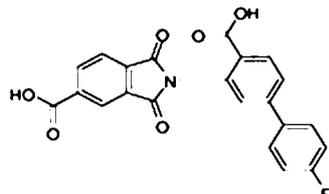
170. 1,3-диоксо-2-[4-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и неочищенного 4-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-3-амин (Промежуточное соединение 19); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₃N₅O₄: 412,38; определенная: 412,26. Время удерживания ЖХ/МС: 2,03 минуты.

Пример 44: Метилвый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты.



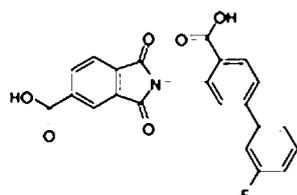
171. Метилловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза М, из 4-циано-1,2-бензолдикарбоновой кислоты, метил-3-амино[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата и азида натрия; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₅N₅O₄: 426,41; определенная: 426,61. Время удерживания ЖХ/МС: 2,36 минуты.

Пример 45: 2-(4-карбокси-4'-фторбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



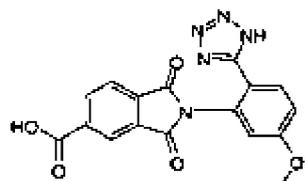
172. 2-(4-карбокси-4'-фторбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида, а 3-амино-4'-фторбифенил-4-карбоновая кислота была получена из метил-3-амино-4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 14), как описано в процедуре синтеза В; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₂FNO₆: 406,34; определенная: 406,26. Время удерживания ЖХ/МС: 2,29 минуты.

Пример 46: 2-(4-карбокси-3'-фторбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



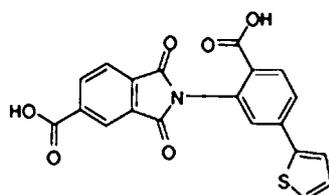
173. 2-(4-карбокси-3'-фторбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида, а 3-амино-3'-фтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 15); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₂FNO₆: 406,34; определенная: 405,96. Время удерживания ЖХ/МС: 2,29 минуты.

Пример 47: 2-[5-метокси-2-(1H-тетразол-5-ил) фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



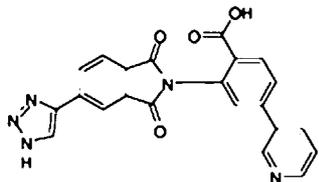
174. 2-[5-метокси-2-(1H-тетразол-5-ил) фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида, а 5-метокси-2-(1H-тетразол-5-ил) бензоламин был получен из 2-амино-4-метоксибензонитрила, как описано в J. Heterocycl. Chem., 1977(14), 561-564); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₁₇H₁₁N₅O₅: 366,31; определенная: 366,04. Время удерживания ЖХ/МС: 1,59 минуты.

Пример 48: 2-(2-карбокси-5-тиофен-2-илфенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



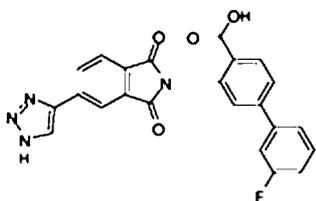
175. 2-(2-карбокси-5-тиофен-2-илфенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 2-амино-4-(тиофен-2-ил)бензойной кислоты; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₀H₁₁N₅O₆S: 394,38; определенная: 393,95. Время удерживания ЖХ/МС: 2,11 минуты.

Пример 49: 2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4-пиридин-3-илбензойная кислота



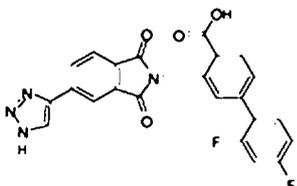
176. 2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4-пиридин-3-илбензойная кислота была получена, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 2-амино-4-(пиридин-3-ил) бензойной кислоты (Промежуточное соединение 17); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₃N₅O₄: 412,38; определенная: 412,26. Время удерживания ЖХ/МС: 1,19 минуты.

Пример 50: 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-3'-фторбифенил-4-карбоновая кислота.



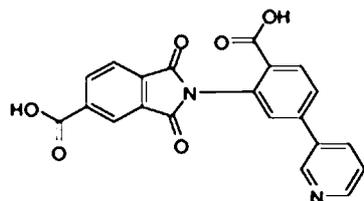
177. 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-3'-фторбифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 3-амино-3'-фтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 15); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₃FN₄O₄: 429,38; определенная: 429,37. Время удерживания ЖХ/МС: 2,35 минуты.

Пример 51: 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-2',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота



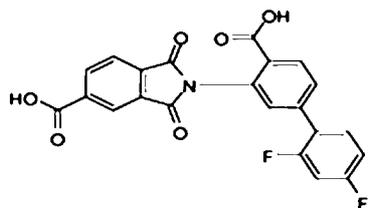
178. 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-2',4'-дифторбифенил-4-карбоновую кислоту получали, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 3-амино-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 16); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₂F₂N₄O₄: 447,37; определенная: 447,38. Время удерживания ЖХ/МС: 2,29 минуты.

Пример 52: 2-(2-Карбокси-5-пиридин-3-илфенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.

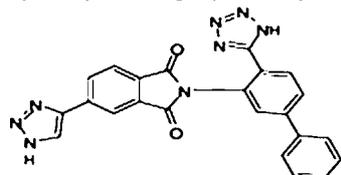


179. 2-(2-карбокси-5-пиридин-3-илфенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 2-амино-4-(пиридин-3-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 17); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₁H₁₂N₂O₆: 389,34; определенная: 389,54. Время удерживания ЖХ/МС: 2,09 минуты.

Пример 53: 2-(4-Карбокси-2',4'-дифторбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота.

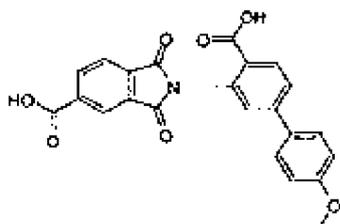


180. 2-(4-карбокси-2',4'-дифторбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 3-амино-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 16); МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₂H₁₁F₂NO₈: 424,33; определенная: 424,27. Время удерживания ЖХ/МС: 2,18 минуты.
Пример 54: 2-[4-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил]-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион.



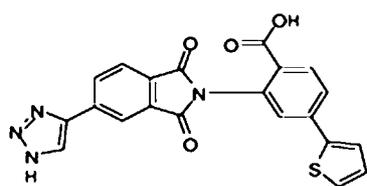
181. 2-[4-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил]-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-изоиндол-1,3-дион был получен, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и неочищенного 4-(1Н-тетразол-5-ила)[1,1'-бифенил]-3-амин (Промежуточное соединение 19); МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₃H₁₄N₈O₂: 435,42; определенная: 435,37. Время удерживания ЖХ/МС: 2,17 минуты.

Пример 55: 2-(4-карбокси-4'-метоксибифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота.



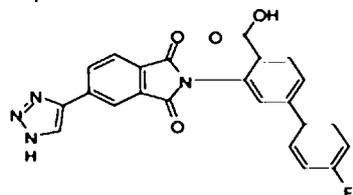
182. 2-(4-карбокси-4'-метоксибифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 3-амино-4'-метокси[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты; МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₃H₁₅NO₇: 418,38; определенная: 418,26. Время удерживания ЖХ/МС: 2,29 минуты.

Пример 56: 2-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4-тиофен-2-ил-бензойная кислота



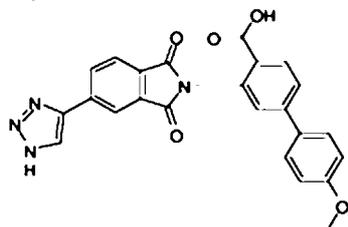
183. 2-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4-тиофен-2-ил-бензойная кислота была получена, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил) фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 2-амино-4-(тиофен-2-ил) бензойной кислоты; МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₁H₁₂N₄O₄S: 417,42; определенная: 417,29. Время удерживания ЖХ/МС: 2,21 минуты.

Пример 57: 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4'-фторбифенил-4-карбоновая кислота.



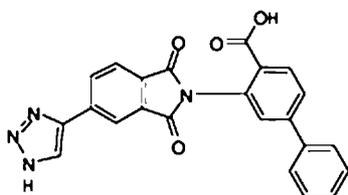
184. 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4'-фторбифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 3-амино-4'-фторбифенил-4-карбоновой кислоты (полученной из метил 3-амино-4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 14), как описано в процедуре синтеза B); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₃FN₄O₄: 429,38; определенная: 429,19. Время удерживания ЖХ/МС: 2,26 минуты.

Пример 58: 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4'-метоксибифенил-4-карбоновая кислота.



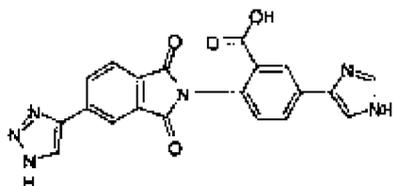
185. 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4'-метоксибифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 3-амино-4'-метокси[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₄H₁₆N₄O₅: 441,42; определенная: 441,20. Время удерживания ЖХ/МС: 2,21 минуты.

Пример 59: 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота.



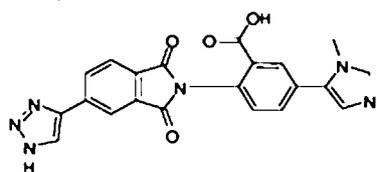
186. 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 3-амино[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₄N₄O₄: 411,39; определенная: 411,36. Время удерживания ЖХ/МС: 2,29 минуты.

Пример 60: 2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-(3H-имидазол-4-ил)-бензойная кислота



187. 2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-(3H-имидазол-4-ил)-бензойную кислоту получали, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 2-амино-5-(1H-имидазол-4-ил)бензойной кислоты (полученной из метил-2-амино-5-(1H-имидазол-4-ил)бензоата (Промежуточное соединение 6), как описано в процедуре синтеза E); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₀H₁₂N₆O₄: 401,36; определенная: 401,16. Время удерживания ЖХ/МС: 1,55 минуты.

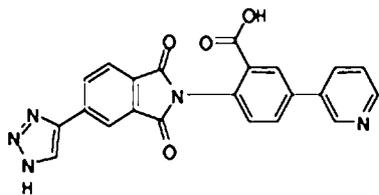
Пример 61: 2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-(3-метил-3H-имидазол-4-ил)бензойная кислота



188. 2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-(3-метил-3H-имидазол-4-ил)бензойную кислоту получали, как описано в процедуре синтеза L, исходя из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 2-амино-5-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)бензойной кислоты (полученной как описано в процедуре синтеза C с последующей процедурой синтеза D, а затем

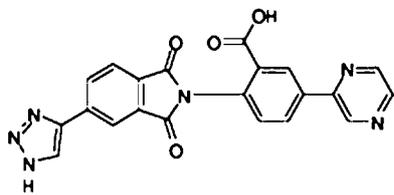
с процедурой E синтеза из метил-2-амино-5-бромбензоата и 5-йод-1-метил-1H-имидазола); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₁H₁₄N₆O₄: 415,38; определенная: 415,26. Время удерживания ЖХ/МС: 1,30 минуты.

Пример 62: 2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-пиридин-3-ил-бензойная кислота



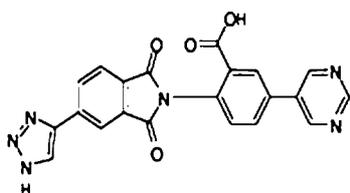
189. 2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-пиридин-3-ил-бензойная кислота была получена, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 2-амино-5-(пиридин-3-ил) бензойной кислоты (полученной, как описано в процедуре синтеза A с последующей процедурой синтеза E из метил-2-амино-5-бромбензоата и пиридин-3-бороновой кислоты); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₃N₅O: 412,38; определенная: 411,96. Время удерживания ЖХ/МС: 1,32 минуты.

Пример 63: 2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-пиразин-2-ил-бензойная кислота



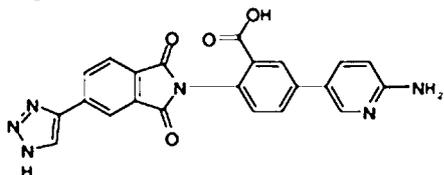
190. 2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-пиразин-2-ил-бензойная кислота была получена, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 2-амино-5-(пиразин-2-ил)бензойной кислоты (полученной, как описано в процедуре синтеза A с последующей процедурой синтеза E из метил-2-амино-5-бромбензоата и пиразин-2-бороновой кислоты); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₁H₁₂N₆O₄: 413,37; определенная: 413,16. Время удерживания ЖХ/МС: 1,71 минуты.

Пример 64: 2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-пиримидин-5-ил-бензойная кислота



191. 2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-пиримидин-5-ил-бензойная кислота была получена, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 2-амино-5-(пиримидин-5-ил) бензойной кислоты (полученной, как описано в процедуре синтеза A с последующей процедурой синтеза E из метил-2-амино-5-бромбензоата и пиримидин-5-бороновой кислоты); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₁H₁₂N₆O₄: 413,37; определенная: 413,41. Время удерживания ЖХ/МС: 1,84 минуты.

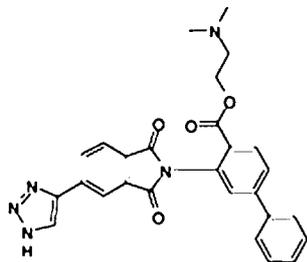
Пример 65: 5-(6-аминопиридин-3-ил)-2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бензойная кислота



192. 5-(6-аминопиридин-3-ил)-2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бензойную кислоту получали, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)

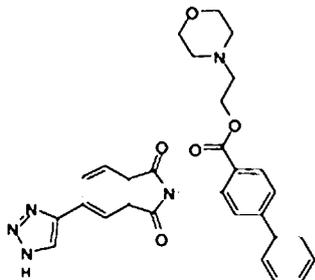
фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 2-амино-5-(6-аминопиридина)-3-ил)бензойной кислоты (полученной, как описано в процедуре синтеза А с последующей процедурой синтеза Е из метил-2-амино-5-бромбензоата и пинаколового эфира 6-аминопиридин-3-бороновой кислоты); МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₂H₁₄N₆O₄: 427,39; определенная: 427,27. Время удерживания ЖХ/МС: 1,38 минуты.

Пример 66: 2-диметиламино-этиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



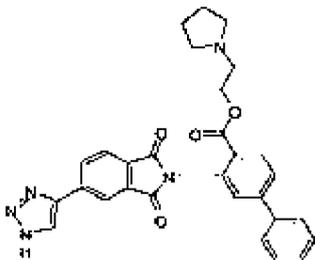
193. 2-диметиламино-этиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А, из 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. пример 59) и 2-диметиламиноэтанола; МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₂H₁₄N₆O₄: 482,52; определенная: 482,20. Время удерживания ЖХ/МС: 1,96 минуты.

Пример 67: 2-морфолин-4-ил-этиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



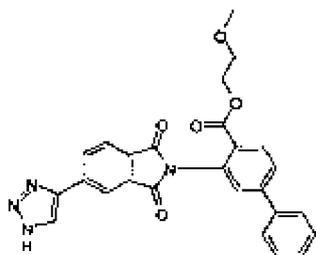
194. 2-морфолин-4-ил-этиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А, из 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 59) и 4-(2-гидроксиэтил)морфолина; МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₉H₂₅N₅O₅: 524,55; определенная: 524,52. Время удерживания ЖХ/МС: 1,98 минуты.

Пример 68: 2-пирролидин-1-ил-этиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



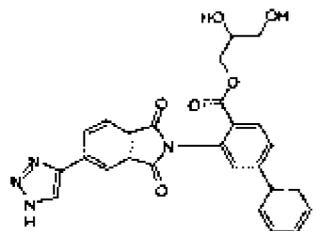
195. 2-пирролидин-1-ил-этиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А, из 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 59) и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина; МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₉H₂₅N₅O₄: 508,55; определенная: 508,31. Время удерживания ЖХ/МС: 2,04 минуты.

Пример 69: 2-метокси-этиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



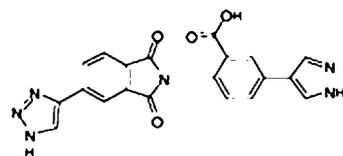
196. 2-метокси-этиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А, из 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. пример 59) и 2-метоксиэтанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₀N₄O₅: 469,47; определенная: 469,59. Время удерживания ЖХ/МС: 2,54 минуты.

Пример 70: 2,3-дигидроксипропиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



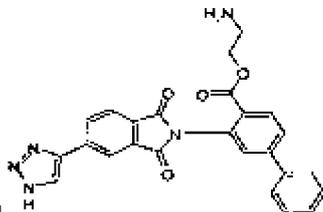
197. 2,3-дигидроксипропиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ D, из 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 59) и глицерина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₀N₄O₆: 485,47; определенная: 485,50. Время удерживания ЖХ/МС: 1,91 минуты.

Пример 71: 2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)-бензойная кислота



198. 2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)-бензойную кислоту получали, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 2-амино-5-(1H-пиразол-4-ил)бензойной кислоты (полученной, как описано в процедуре синтеза А с последующей процедурой синтеза Е из метил-2-амино-5-бромбензоата и 1H-пиразол-4-бороновой кислоты); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₅H₁₉N₅O₄: 401,36; определенная: 401,16. Время удерживания ЖХ/МС: 1,58 минуты.

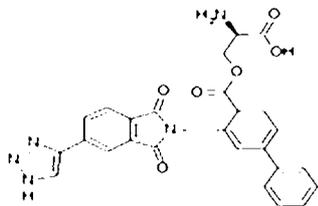
Пример 72: 2-амино-этиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-



ил]бифенил-4-карбоновой кислоты

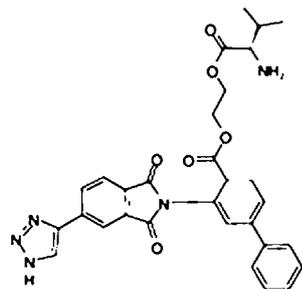
199. 2-амино-этиловый эфир 3-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ Е, из 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. пример 59) и N-Вос-этанолamina; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₅H₁₉N₅O₄: 454,46; определенная: 453,98. Время удерживания ЖХ/МС: 2,00 минуты.

Пример 73: (2S)-2-амино-2-карбоксиэтиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



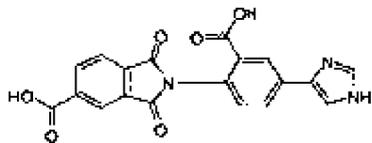
200. (2S)-2-амино-2-карбоксиэтиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ Е из 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 59) и N-Вос-L-серин; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₁₉N₅O₆: 498,47; определенная: 498,40. Время удерживания ЖХ/МС: 2,05 минуты.

Пример 74: 2-{{(2S)-2-амино-3-метилбутаноил}окси}этиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



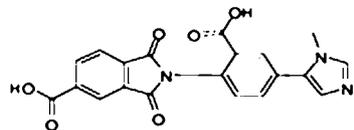
201. 2-{{(2S)-2-амино-3-метилбутаноил}окси}этиловый эфир 3-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ Е из 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 59) и 2-гидроксиэтиловый эфира Вос-L-валина (полученного из метилового эфира Вос-L-валина, как описано в Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem., Chapter: Unit 15.4); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₉H₂₄N₄O₆: 554,58; определенная: 554,20. Время удерживания ЖХ/МС: 2,27 минуты.

Пример 75: 2-[2-Карбокси-4-(1H-имидазол-4-ил) фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



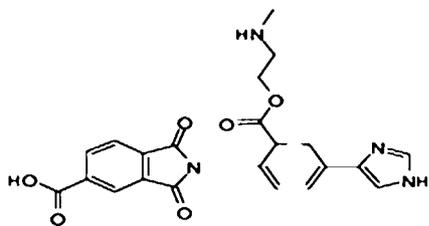
202. 2-[2-Карбокси-4-(1H-имидазол-4-ил) фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 2-амино-5-(1H-имидазол-4-ил)бензойной кислоты (полученной из метил 2-амино-5-(1H-имидазол-4-ил)бензоата (Промежуточное соединение 6), как описано в синтетической процедуре Е); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₁₉H₁₁N₃O₆: 378,32; определенная: 378,30. Время удерживания ЖХ/МС: 1,10 минуты.

Пример 76: 2-[2-Карбокси-4-(3-метил-3H-имидазол-4-ил)фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



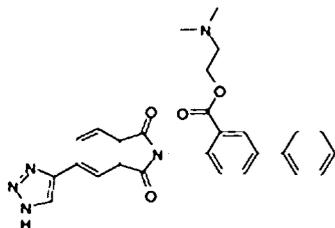
203. 2-[2-карбокси-4-(3-метил-3H-имидазол-4-ил)фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 2-амино-5-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)бензойной кислоты (полученной, как описано в процедуре синтеза С с последующей процедурой синтеза D с последующей процедурой синтеза Е из метилового эфира 2-амино-5-бромбензоата и 5-йод-1-метил-1H-имидазола); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₀H₁₃N₃O₆: 392,34; определенная: 392,20. Время удерживания ЖХ/МС: 1,12 минуты.

Пример 77: 2-[4-(1H-имидазол-4-ил)-2-(2-метиламиноэтоксикарбонил) фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



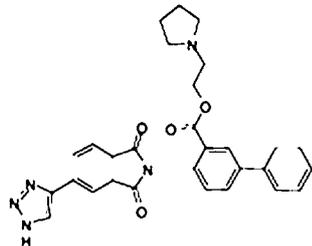
204. 2-[4-(1H-имидазол-4-ил)-2-(2-метиламиноэтоксикарбонил) фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота получена, как описано в процедуре синтеза АВ, из 2-[5-[(бензилокси)карбонил]-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил]-5-(1H-имидазол-4-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение 6а) и N-Вос-N-метилэтанолamina; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₈N₄O₆: 435,41; определенная: 435,40. Время удерживания ЖХ/МС: 1,06 минуты.

Пример 78: 2-диметиламино-этиловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты



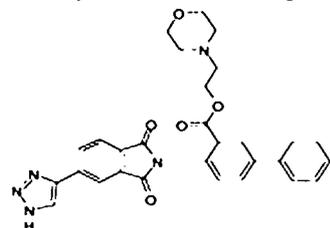
205. 2-диметиламино-этиловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А из 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты (см. пример 31) и 2-диметиламиноэтанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₉H₂₅N₅O₄: 482,52; определенная: 482,20. Время удерживания ЖХ/МС: 1,87 минуты.

Пример 79: 2-пирролидин-1-ил-этиловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты.



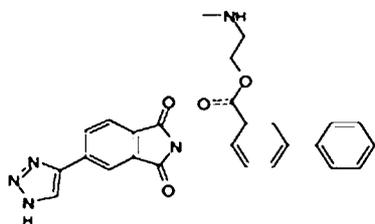
206. 2-пирролидин-1-ил-этиловый эфир 4-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А из 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты (см. Пример 31) и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₉H₂₅N₅O₄: 508,55; определенная: 508,30. Время удерживания ЖХ/МС: 1,94 минуты.

Пример 80: 2-морфолин-4-ил-этиловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты



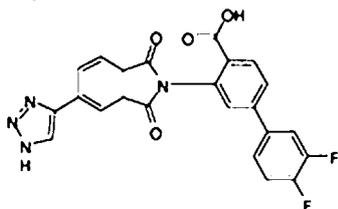
207. 2-морфолин-4-илэтиловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислота получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А, из 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты (см. Пример 31) и 4-(2-гидроксиэтил) морфолина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₉H₂₅N₅O₄: 524,55; определенная: 524,50. Время удерживания ЖХ/МС: 1,91 минуты.

Пример 81: 2-метиламино-этиловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты



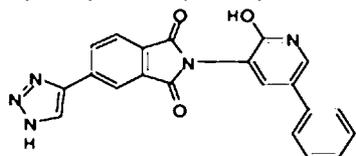
208. 2-метиламино- этиловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ Е, из 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты (см. пример 31) и N-Вос-N-метилэтанолamina; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₁N₅O₄: 468,49; определенная: 468,10. Время удерживания ЖХ/МС: 1,90 минуты.

Пример 82: 3', 4'-дифтор-3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота



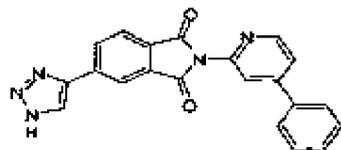
209. 3',4'-дифтор-3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 3-амино-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 1d), как описано в процедуре синтеза В); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₂F₂N₄O₄: 447,37; определенная: 447,10. Время удерживания ЖХ/МС: 2,21 минуты.

Пример 83: 2-(2-Гидрокси-5-фенилпиридин-3-ил)-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион.



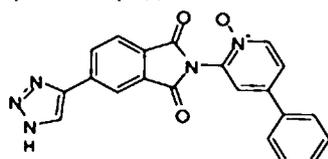
210. 2-(2-гидрокси-5-фенилпиридин-3-ил)-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион получали, как описано в процедуре синтеза L из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 3-амино-2-гидрокси-5-фенилпиридина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₁H₁₃N₅O₃: 384,37; определенная: 384,30. Время удерживания ЖХ/МС: 1,86 минуты.

Пример 84: 2-(4-Фенилпиридин-2-ил)-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион.



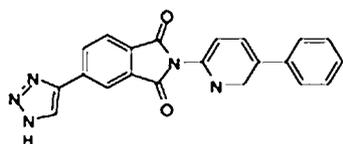
211. 2-(4-Фенилпиридин-2-ил)-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион получали, как описано в процедуре синтеза L из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 2-амино-4-фенилпиридина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₁H₁₃N₅O₂: 368,10; определенная: 368,37. Время удерживания ЖХ/МС: 2,15 минуты.

Пример 85: N-оксид 2-{1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил} -4-фенилпиридина



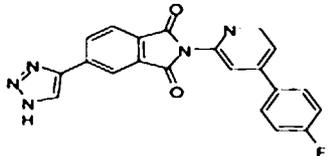
212. N-оксид 2-{1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил}-4-фенилпиридина получали, как описано в процедуре синтеза AC из 2-(4-фенилпиридин-3-ил)-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-диона (см. Пример 84); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₁H₁₃N₅O₃: 384,37; определенная: 384,00. Время удерживания ЖХ/МС: 1,94 минуты.

Пример 86: 2-(5-Фенилпиридин-2-ил)-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион.



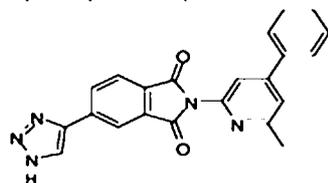
213. 2-(5-Фенилпиридин-2-ил)-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил) изоиндол-1,3-дион получали, как описано в процедуре синтеза L из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 2-амино-5-фенилпиридина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₁H₁₃N₅O₂: 368,37; определенная: 368,10. Время удерживания ЖХ/МС: 2,24 минуты.

Пример 87: 2-[4-(4-фторфенил) пиридин-2-ил]-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил) изоиндол-1,3-дион.



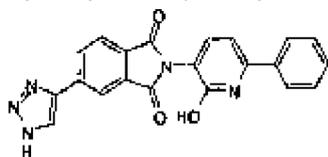
214. 2-[4-(4-фторфенил) пиридин-2-ил]-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил) изоиндол-1,3-дион получали, как описано в процедуре синтеза L из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 4-(4-фторфенил)пиридин-2-амин; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₁H₁₂FN₅O₂: 386,36; определенная: 386,10. Время удерживания ЖХ/МС: 2,30 минуты.

Пример 88: 2-(6-метил-4-фенилпиридин-2-ил)-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион.



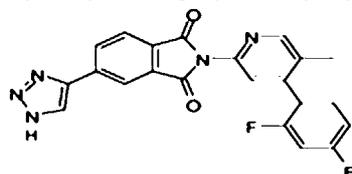
215. 2-(6-метил-4-фенилпиридин-2-ил)-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион получали, как описано в процедуре синтеза L из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 6-метил-4-фенилпиридин-2-амин; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₅N₅O₂: 386,36; определенная: 386,20. Время удерживания ЖХ/МС: 2,36 минуты.

Пример 89: 2-(2-Гидрокси-6-фенилпиридин-3-ил)-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион.



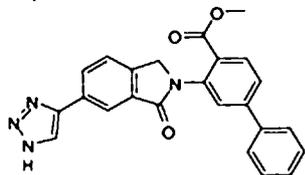
216. 2-(2-Гидрокси-6-фенилпиридин-3-ил)-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион получали, как описано в процедура синтеза L из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 3-амино-2-гидрокси-6-фенилпиридина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₁H₁₃N₅O₃: 384,37; определенная: 384,00. Время удерживания ЖХ/МС: 1,99 минуты.

Пример 90: 2-[4-(2,4-дифторфенил)-5-метилпиридин-2-ил]-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-изоиндол-1,3-дион



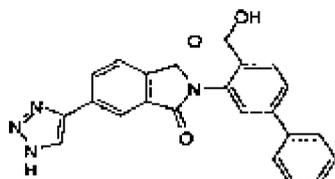
217. 2-[4-(2,4-дифторфенил)-5-метилпиридин-2-ил]-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-изоиндол-1,3-дион получали, как описано в процедуре синтеза L, из 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5) и 2-амино-4-(2,4-дифторфенил)-5-метилпиридина (Промежуточное соединение 9); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₃N₅O₂: 418,38; определенная: 418,30. Время удерживания ЖХ/МС: 2,15 минуты.

Пример 91: Метильный эфир 3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты.



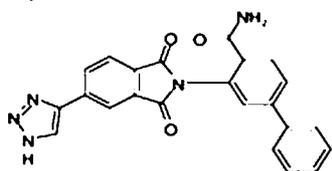
218. Метилловый эфир 3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано. в процедуре синтеза Y с последующей процедурой синтеза Z из метилового эфира 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 3а), этилнитриметилсилана и триметилсилилазида; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₄H₁₈N₄O₃: 411,43; определенная: 411,10. Время удерживания ЖХ/МС: 2,42 минуты.

Пример 92: 3-[1-Оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота.



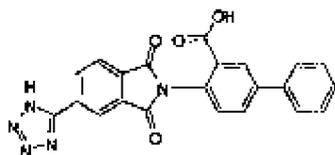
219. 3-[1-Оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза Z, стадия 2, из метилового эфира 3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. пример 91); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₆N₄O₃: 397,41; определенная: 397,30. Время удерживания ЖХ/МС: 2,17 минуты.

Пример 93: Амид 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты.



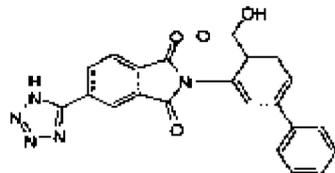
220. Амид 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали как описано в процедуре синтеза P из 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 59) и NH₄Cl; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₅N₅O₃: 410,41; определенная: 410,20. Время удерживания ЖХ/МС: 1,99 минуты.

Пример 94: 4-[1,3-диоксо-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота.



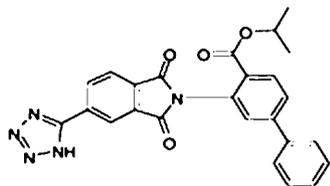
221. 4-[1,3-диоксо-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза M, из 4-циано-1,2-бензолдикарбоновой кислоты, 4-амино[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 13) и азида натрия; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₃N₅O₄: 412,38; определенная: 412,26. Время удерживания ЖХ/МС: 2,12 минуты.

Пример 95: 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота.



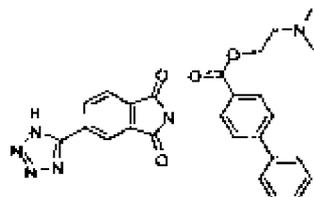
222. 3-[1,3-Диоксо-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза M, из 4-циано-1,2-бензолдикарбоновой кислоты, азида натрия и 3-амино[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты; (M+H)⁺ рассчитано для C₂₂H₁₃N₅O₄: 412,38; определенная: 411,96. Время удерживания ЖХ/МС: 2,11 минуты.

Пример 96: Изопропиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты.



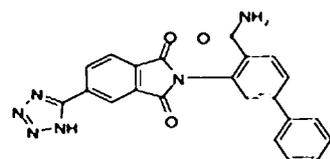
223. Изопропиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А, из 3-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 95) и изопропанола; МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₅H₁₉N₅O₄: 454,46; определенная: 454,00. Время удерживания ЖХ/МС: 2,86 минуты.

Пример 97: 2-диметиламиноэтиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты.



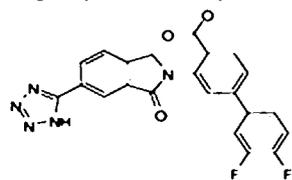
224. 2-Диметиламиноэтиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А, из 3-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 95) и 2-диметиламиноэтанола; МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₆H₂₂N₆O₄: 483,50; определенная: 483,40. Время удерживания ЖХ/МС: 2,27 минуты.

Пример 98: Амид 3-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты.



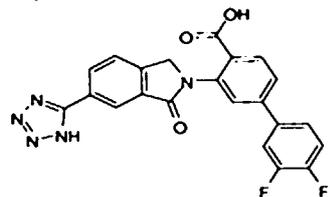
225. Амид 3-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р из 3-[1,3-диоксо-5-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 95) и NH₄Cl; МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₂H₁₄N₆O₃: 411,40; определенная: 411,40. Время удерживания ЖХ/МС: 2,28 минуты.

Пример 99: Метилвый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты.



226. Метилвый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Т, из метилового эфира 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 2) и азида натрия; МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₃H₁₅F₂N₅O₃: 448,40; определенная: 448,00. Время удерживания ЖХ/МС: 2,59 минуты.

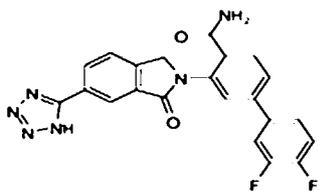
Пример 100: 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты.



227. 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в Процедуре синтеза Т из метилового эфира 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-

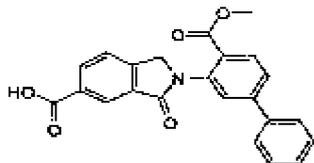
6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 99); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₃F₂N₅O₃: 434,38; определенная: 434,20. Время удерживания ЖХ/МС: 2,40 минуты.

Пример 101: амид 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты.



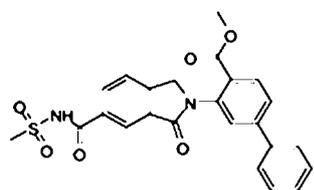
228. Амид 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р из 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 100) и NH₄Cl; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₄F₂N₆O₂: 433,39; определенная: 433,30. Время удерживания ЖХ/МС: 2,44 минуты.

Пример 102: 2-(4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



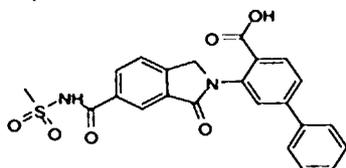
229. 2-(4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза R из метилового эфира 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 3а); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₇NO₅: 388,40; определенная: 388,20. Время удерживания ЖХ/МС: 2,56 минуты.

Пример 103: Метилловый эфир 3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты.



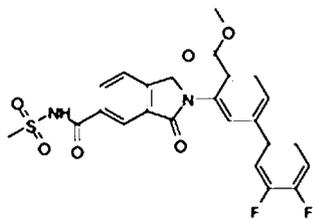
230. Метилловый эфир 3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза S, из 2-(4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 102) и метансульфонамид; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₄H₂₀N₂O₈S: 464,50; определенная: 465,10. Время удерживания ЖХ/МС: 2,59 минуты.

Пример 104: 3-(6-Метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновая кислота.



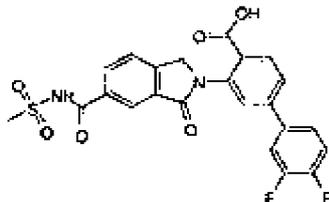
231. 3-(6-Метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза S, из 3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1-метилловый эфир 3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 103); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₈N₂O₈S: 451,47; определенная: 451,00. Время удерживания ЖХ/МС: 2,49 минуты.

Пример 105: Метилловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты.



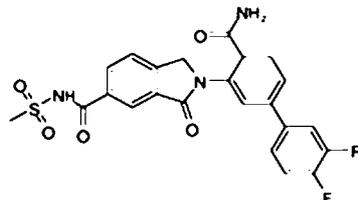
232. Метилловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза R с последующим синтетическим процедура S из метилового эфира 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 2) и метансульфонамида; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₄H₁₈F₂N₂O₆S: 501,48; определенная: 501,10. Время удерживания ЖХ/МС: 2,66 минуты.

Пример 106: 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота.



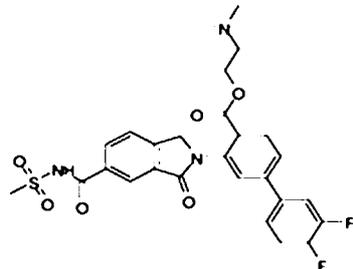
233. 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза S из метилового эфира 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты (см. пример 105); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₆F₂N₂O₆S: 487,45; определенная: 487,30. Время удерживания ЖХ/МС: 2,47 минуты.

Пример 107: амид 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты.



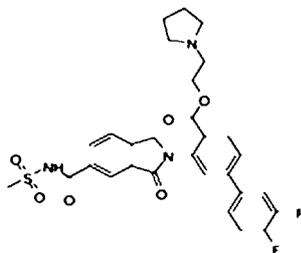
234. Амид 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза P из 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 106) и NH₄Cl; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₇F₂N₃O₅S: 486,47; определенная: 486,40. Время удерживания ЖХ/МС: 2,33 минуты.

Пример 108: 2-диметиламиноэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты.



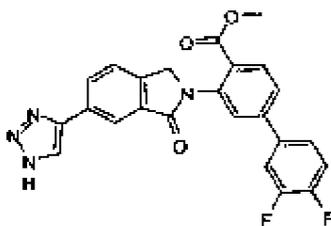
235. 2-диметиламиноэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза. P, способ A, из 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 106) и 2-диметиламиноэтанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₇H₂₅F₂N₃O₆S: 557,58; определенная: 558,10. Время удерживания ЖХ/МС: 2,47 минуты.

Пример 109: 2-пирролидин-1-илэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты.



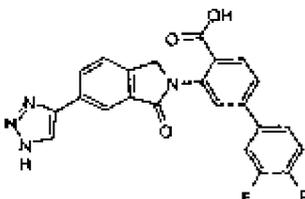
236. 2-пирролидин-1-илэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты получали как описанный в процедуре синтеза Р, способ А, из 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 106) и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина; МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₉H₂₇F₂N₃O₆S: 584,62; определенная: 584,20. Время удерживания ЖХ/МС: 2,32 минуты.

Пример 110: метиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



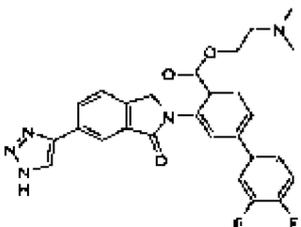
237. Метиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Y с последующей процедурой синтеза Z из метилового эфира 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4- карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 2), этинилтриметилсилана и азида натрия; МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₄H₁₆F₂N₄O₃: 447,42; определенная: 447,10. Время удерживания ЖХ/МС: 2,70 минуты.

Пример 111: 3',4'-Дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4- карбоновая кислота



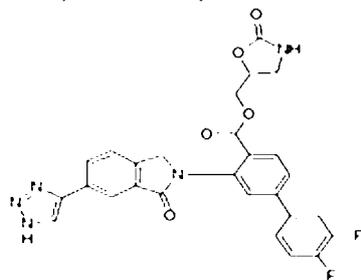
238. 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4- карбоновую кислоту получали, как описано в процедуре синтеза Z, из метилового эфира 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 110); МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₃H₁₄F₂N₄O₃: 433,39; определенная: 433,30. Время удерживания ЖХ/МС: 2,44 минуты.

Пример 112: 2-диметиламиноэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



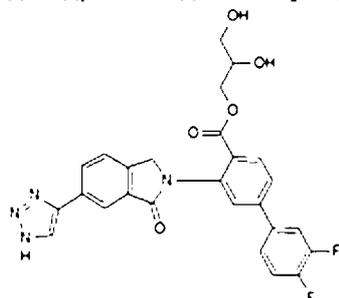
239. 2-диметиламиноэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А (время реакции 2,5 ч, комнатная температура) из 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 111) и 2-диметиламиноэтанол; МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₇H₂₃F₂N₅O₃: 504,51; определенная: 504,10. Время удерживания ЖХ/МС: 2,31 минуты.

Пример 112а: (2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)метилловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



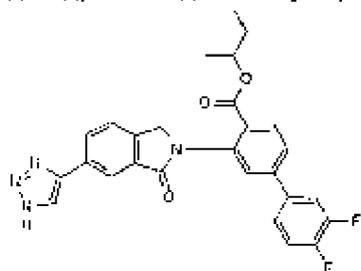
240. (2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)метилловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ F, из 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 111) и 5-(гидроксиметил)-1,3-оксазолидин-2-он; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₇H₁₉F₂N₅O₅: 530,14; определенная: 530,31. Время удерживания ЖХ/МС: 1,38 минуты.

Пример 112b: 2,3-дигидроксипропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



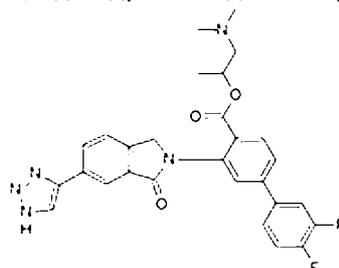
241. 2,3-дигидроксипропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ В из 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 111) и глицерина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₀F₂N₄O₅: 507,15; определенная: 507,31. Время удерживания ЖХ/МС: 1,62 минуты.

Пример 112с: бутан-2-иловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



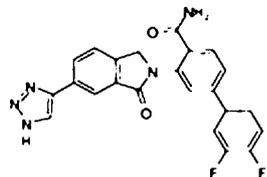
242. Бутан-2-иловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ В, из 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 111) и бутан-2-ола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₇H₂₂F₂N₄O₃: 489,17; определенная: 489,34. Время удерживания ЖХ/МС: 1,27 минуты.

Пример 112d: 1-(диметиламино)пропан-2-иловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



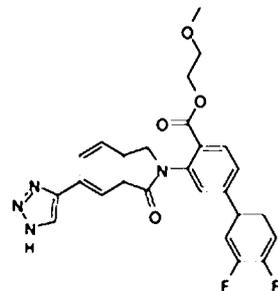
243. 1-(диметиламино)пропан-2-иловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А (время реакции 7,5 ч, комнатная температура) из 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 111) и 1-(диметиламино)пропан-2-ола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₈H₂₅F₂N₅O₃: 518,21; определенная: 518,37. Время удерживания ЖХ/МС: 1,52 минуты.

Пример 113: амид 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



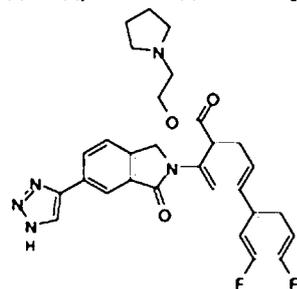
244. Амид 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р из 3', 4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 111) и NH₄Cl; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₅F₂N₅O₂: 431,41; определенная: 432,40. Время удерживания ЖХ/МС: 2,33 минуты.

Пример 114: 2-метоксиэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



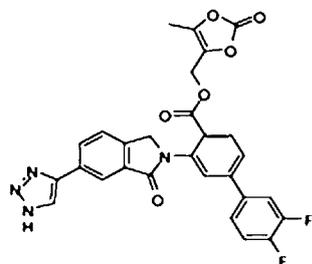
245. 2-метоксиэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А, из 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислотв (см. Пример 111) и 2-метоксиэтанолп; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₀F₂N₄O₄: 491,47; определенная: 491,20. Время удерживания ЖХ/МС: 2,69 минуты.

Пример 115: 2-пирролидин-1-илэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты



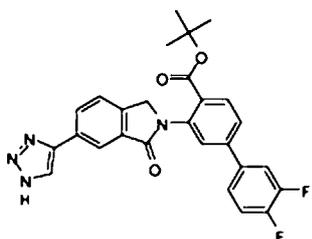
246. 2-пирролидин-1-илэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А (время реакции 1,5 часа, комнатная температура) из 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 111) и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₉H₂₅F₂N₅O₃: 530,55; определенная: 530,20. Время удерживания ЖХ/МС: 2,40 минуты.

Пример 116: (5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-бифенил-4-карбоновой кислоты



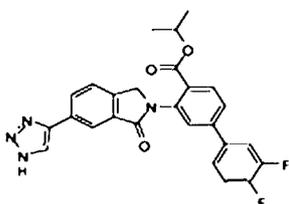
247. (5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метилловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ С, из 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 111) и 4-(гидроксиметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₈H₁₈F₂N₄O₆: 545,48; определенная: 545,58. Время удерживания ЖХ/МС: 2,58 минуты.

Пример 117: трет-бутиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-бифенил-4-карбоновой кислоты



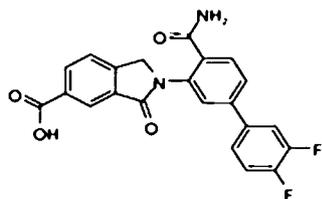
248. Трет-бутиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ В, из 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 111) и трет-бутанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₇H₂₂F₂N₄O₃: 489,50; определенная: 489,41. Время удерживания ЖХ/МС: 2,51 минуты.

Пример 118: изопропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-бифенил-4-карбоновой кислоты



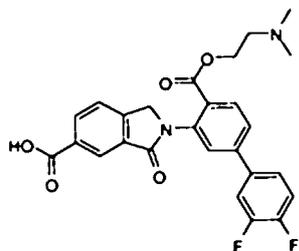
249. Изопропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ В, из 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 111) и изопропанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₀F₂N₄O₃: 475,47; определенная: 475,29. Время удерживания ЖХ/МС: 2,45 минуты.

Пример 119: 2-(4-Карбамоил-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



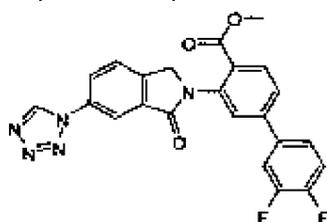
250. 2-(4-Карбамоил-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза Р с последующей процедурой синтеза R из неочищенной 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 2a) и NH₄Cl; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₄F₂N₂O₄: 409,36; определенная: 409,30. Время удерживания ЖХ/МС: 2,33 минуты.

Пример 120: 2-[4-(2-диметиламиноэтоксикарбонил)-3',4'-дифторбифенил-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



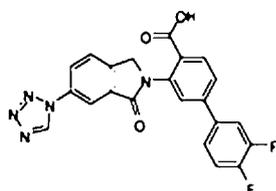
251. 2-[4-(2-диметиламиноэтоксикарбонил)-3',4'-дифторбифенил-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза P, способ A, за которым следует процедура синтеза R, из неочищенной 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 2a) и 2-диметиламиноэтанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₂F₂N₂O₅: 481,47; определенная: 481,30. Время удерживания ЖХ/МС: 2,29 минуты.

Пример 121: Метилловый эфир 3',4'-дифтор-3-(1-оксо-6-тетразол-1-ил-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновой кислоты.



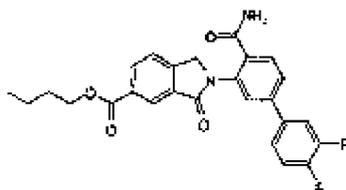
252. Метилловый эфир 3',4'-дифтор-3-(1-оксо-6-тетразол-1-ил-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза X, из метилового эфира 3-(6-амино-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 4), азида натрия и триметилортоформиата; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₅F₂N₅O₃: 448,40; определенная: 448,00. Время удерживания ЖХ/МС: 2,59 минуты.

Пример 122: 3',4'-дифтор-3-(1-оксо-6-тетразол-1-ил-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновая кислота.



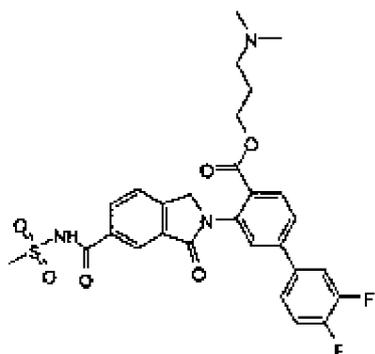
253. 3',4'-дифтор-3-(1-оксо-6-тетразол-1-ил-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза X, из метилового эфира 3',4'-дифтор-3-(1-оксо-6-тетразол-1-ил-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 121); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₃F₂N₅O₃: 434,38; определенная: 433,90. Время удерживания ЖХ/МС: 2,15 минуты.

Пример 123: Бутиловый эфир 2-(4-карбамоил-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты.



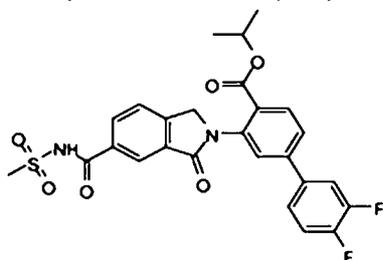
254. Бутиловый эфир 2-(4-карбамоил-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза AD, из 2-(4-карбамоил-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. пример 119) и н-бутанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₂F₂N₂O₄: 465,47; определенная: 465,40. Время удерживания ЖХ/МС: 2,90 минуты.

Пример 124: 3-диметиламинопропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты.



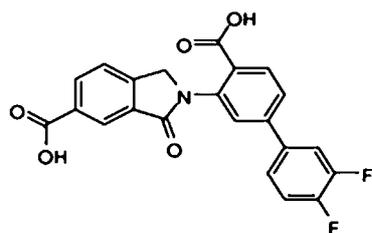
255. 3-диметиламинопропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А, из 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты (см. Пример 106) и 3-диметиламино-1-пропанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₂F₂N₂O₆S: 572,60; определенная: 572,26. Время удерживания ЖХ/МС: 2,30 минуты.

Пример 125: Изопропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты.



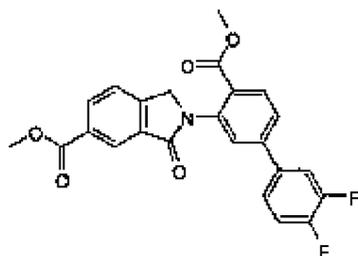
256. Изопропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза Р, способ А, из 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты (см. пример 106) и изопропанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₂F₂N₂O₆S: 529,54; определенная: 528,71. Время удерживания ЖХ/МС: 2,85 минуты.

Пример 126: 2-(4-карбокси-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота.



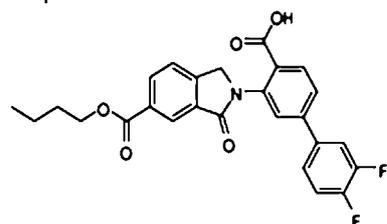
257. 2-(4-карбокси-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза R, из неочищенной 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 2a); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₃F₂NO₅: 410,35; определенная: 410,51. Время удерживания ЖХ/МС: 2,10 минуты.

Пример 127: Метильный эфир 2-(3',4'-дифтор-4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты.



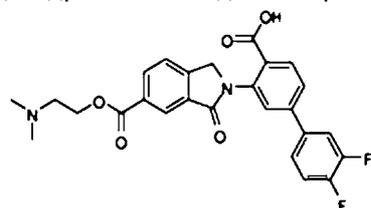
258. Метилловый эфир 2-(3',4'-дифтор-4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза R с последующей процедурой синтеза AD из метилового эфира 3-(6-бром-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 2) и метанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₄H₁₇F₂NO₅: 410,35; определенная: 410,51. Время удерживания ЖХ/МС: 2,52 минуты.

Пример 128: Бутиловый эфир 2-(4-карбокси-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты.



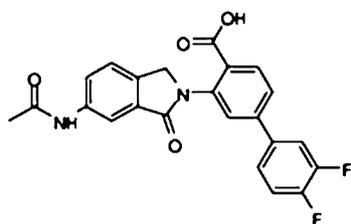
259. Бутиловый эфир 2-(4-карбокси-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре АЕ, из 2-{4-[(бензилокси)карбонил]-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил}-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 3b) и н-бутанола; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₁F₂NO₅: 466,46; определенная: 466,29. Время удерживания ЖХ/МС: 2,34 минуты.

Пример 129: 2-диметиламиноэтиловый эфир 2-(4-карбокси-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты.



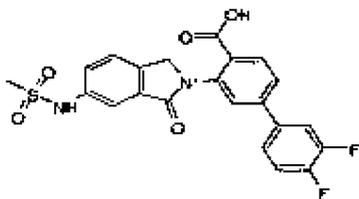
260. 2-диметиламиноэтиловый эфир 2-(4-карбокси-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты получали, как описано в процедуре синтеза АЕ, из 2-{4-[(бензилокси)карбонил]-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил}-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 3b) и 2-диметиламиноэтанол; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₂₂F₂N₂O₅: 481,47; определенная: 481,29. Время удерживания ЖХ/МС: 2,22 минуты.

Пример 130: 3-(6-ацетиламино-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота.



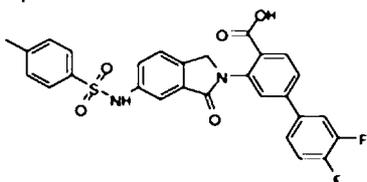
261. 3-(6-Ацетиламино-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза, V из метилового эфира 3-(6-амино-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 4) и уксусного ангидрида; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₃H₁₆F₂N₂O₄: 423,10; определенная: 423,39. Время удерживания ЖХ/МС: 2,01 минуты.

Пример 131: 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламино-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновая кислота.



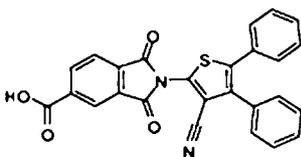
262. 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламино-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) бифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза W, из метилового эфира 3-(6-амино-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 4) и метансульфонилхлорида; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₆F₂N₂O₅S: 459,10; определенная: 459,49. Время удерживания ЖХ/МС: 2,02 минуты.

Пример 132: 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(толуол-4-сульфониламино)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота.



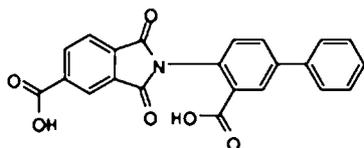
263. 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(толуол-4-сульфониламино)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза W, из метилового эфира 3-(6-амино-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 4) и 4-толуолсульфонилхлорида; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₈H₂₀F₂N₂O₅S: 535,54; определенная: 534,54. Время удерживания ЖХ/МС: 2,44 минуты.

Пример 133: 2-(3-циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



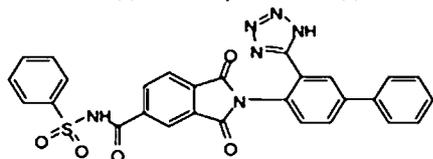
264. 2-(3-циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза K, из тримеллитовой кислоты. ангидрида и 2-амино-4,5-дифенилтиофен-3-карбонитрила (Промежуточное соединение 7a); (M+H)⁺, расчетная для C₂₆H₁₄N₂O₄S: 451,48; определенная: 450,98. Время удерживания ЖХ/МС: 2,94 минуты.

Пример 134: 2-(3-карбоксібифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



265. 2-(3-Карбоксібифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза K, из тримеллитового ангидрида и 4-амино [1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 13); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₃NO₆: 388,35; определенная: 388,45; Время удерживания ЖХ/МС: 2,63 минуты.

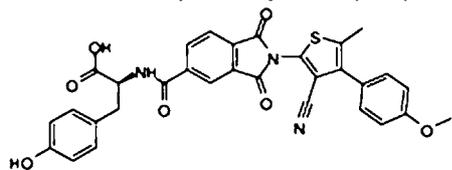
Пример 135: N-(бензолсульфонил)-2-(3-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоксамид



266. N-(бензолсульфонил)-2-(3-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоксамид получали, как описано в процедуре синтеза K2, из неочищенного N-(бензолсульфонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид (Промежуточное соединение 11c) и неочищенного 3-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-амин (Промежуточное соединение 18); МС

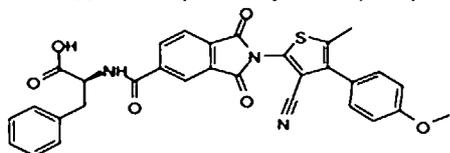
масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₈H₁₈N₆O₅S: 550,54; определенная: 550,85. Время удерживания ЖХ/МС: 2,20 минуты.

Пример 136: (2S)-2-((2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метил-тиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил)амино)-3-(4-гидроксифенил) пропановая кислота



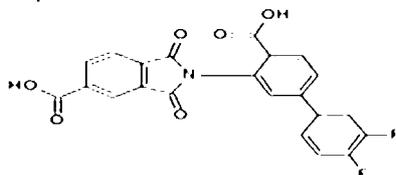
267. (2S)-2-((2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метил-тиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил)амино)-3-(4-гидроксифенил)пропановую кислоту получали, как описано в процедуре синтеза АА, из 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ила]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 6) и N-Fmoc-L-тирозина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₃₂H₂₅N₃O₇S: 582,61; определенная: 581,85. Время удерживания ЖХ/МС: 2,23 минуты.

Пример 137: (2S)-2-((2-[3-Циано-4-(4-метоксифенил)-5-метил-тиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил)амино)-3-фенилпропановая кислота



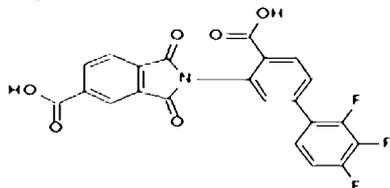
268. (2S)-2-((2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метил-тиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонил)амино)-3-фенилпропановую кислоту получали, как описано в процедуре синтеза АА, из 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты (см. Пример 6) и Fmoc-L-фенилаланина; МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₃₂H₂₅N₃O₆S: 566,61; определенная: 566,24. Время удерживания ЖХ/МС: 2,54 минуты.

Пример 138: 2-(4-карбокси-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота.



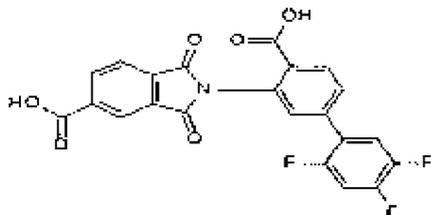
269. 2-(4-карбокси-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 3-амино-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 1d), как описано в процедуре синтеза В); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₁F₂NO₆: 424,32; определенная: 423,99. Время удерживания ЖХ/МС: 2,19 минуты.

Пример 139: 2-(4-карбокси-2',3',4'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота



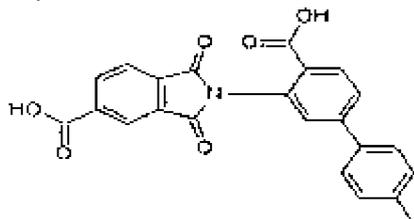
270. 2-(4-карбокси-2',3',4'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновую кислоту получали, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 3-амино-2',3',4'-трифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (полученной, как описано в процедуре синтеза А с последующей процедурой синтеза В из метил-2-амино-4-бромбензоата и 2,3,4-трифторфенилбороновой кислоты); МС масса/заряд: (M+H)⁺, расчетная для C₂₂H₁₀F₃NO₆: 442,31; определенная: 442,28. Время удерживания ЖХ/МС: 2,16 минуты.

Пример 140: 2-(4-карбокси-2',4',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота



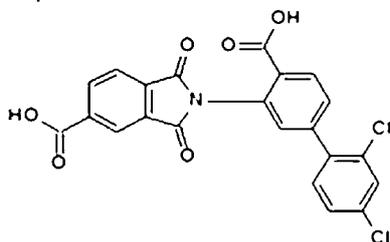
271. 2-(4-Карбокси-2', 4', 5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбовую кислоту получали, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 3-амино-2',4',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-4-карбовой кислоты (полученной, как описано в процедуре синтеза А с последующей процедурой синтеза В из метил-2-амино-4-бромбензоата и 2,4,5-трифторфенилбороновой кислоты); МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₂H₁₀F₃NO₆: 442,31; определенная: 442,28. Время удерживания ЖХ/МС: 2,20 минуты.

Пример 141: 2-(4-карбокси-4'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбовая кислота.



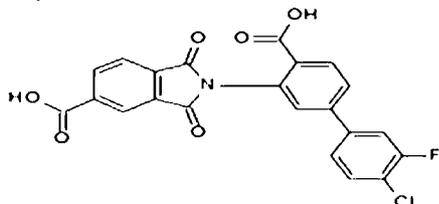
272. 2-(4-карбокси-4'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбовая кислота была получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 3-амино-4'-метил[1,1'-бифенил]-4-карбовой кислоты (полученной, как описано в процедуре синтеза А с последующей процедурой синтеза В из метил-2-амино-4-бромбензоат и 4-метилфенилбороновой кислоты); МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₂H₁₅NO₆: 402,38; определенная: 401,76. Время удерживания ЖХ/МС: 2,20 минуты.

Пример 142: 2-(4-карбокси-2',4'-дихлор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбовая кислота.



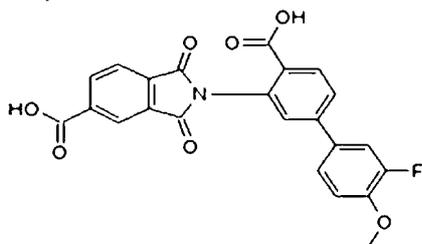
273. 2-(4-карбокси-2',4'-дихлор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбовая кислота был получена, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 3-амино-2',4'-дихлор[1,1'-бифенил]-4-карбовой кислоты (полученной, как описано в процедуре синтеза А с последующей процедурой синтеза В из метилового эфира 2-амино-4-бромбензоата и 2,4-дихлорфенилбороновой кислоты); МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₂H₁₁Cl₂NO₆: 457,24; определенная: 456,08. Время удерживания ЖХ/МС: 2,39 минуты.

Пример 143: 2-(4-карбокси-4'-хлор-3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбовая кислота



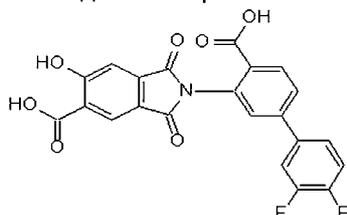
274. 2-(4-карбокси-4'-хлор-3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбовую кислоту получали, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 3-амино-3'-фтор-4'-хлор[1,1'-бифенил]-4-карбовой кислоты (полученной, как описано в процедуре синтеза А с последующим применением процедуры синтеза В из метил-2-амино-4-бромбензоата и 4-хлор-3-фторфенилбороновой кислоты); МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₂H₁₁FCINO₆: 440,79; определенная: 439,88. Время удерживания ЖХ/МС: 2,28 минуты.

Пример 144: 2-(4-карбокси-3'-фтор-4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота



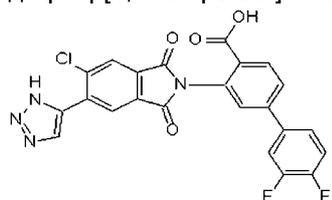
275. 2-(4-карбокси-3'-фтор-4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновую кислоту получали, как описано в процедуре синтеза К, из тримеллитового ангидрида и 3-амино-3'-фтор-4'-метокси[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (полученной, как описано в процедуре синтеза А с последующим применением процедуры синтеза В из метил-2-амино-4-бромбензоата и 3-фтор-4-метоксифенилбороновой кислоты); МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₃H₁₄FN₂O₇: 436,37; определенная: 435,97. Время удерживания ЖХ/МС: 2,02 минуты.

Пример 144а: 2-(4-карбокси-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота



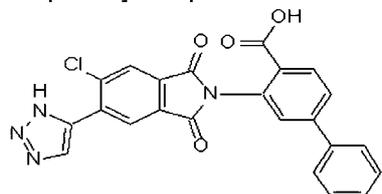
276. 2-(4-карбокси-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота была получена модифицированной процедурой синтеза К. Смесь 5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновой кислоты (Промежуточное соединение 5b, 36 мг; 0,16 ммоль) и 3-амино-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 1d, 40 мг, 0,16 ммоль) перемешивали в 3 мл изомасляной кислоты при микроволновом облучении при 175 °С в течение 3 часов. По окончании реакции смесь выливали в воду (25-40 мл). Осадок собирали фильтрованием, сушили в высоком вакууме и отправляли на очистку ВЭЖХ. МС масса/заряд: (М+Н)⁺, расчетная для C₂₂H₁₁F₂NO₇: 440,05; определенная: 440,77. Время удерживания ЖХ/МС: 2,09 минуты.

Пример 144b: 3-[5-хлор-1,3-диоксо-6-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота



277. 3-[5-хлор-1,3-диоксо-6-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена модифицированной процедурой синтеза L. Реакционная смесь 4-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5а, 0,094 ммоль) и 3-амино-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 1d, 0,094 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) перемешивали при микроволновом облучении при 175 °С в течение 3,5 часов. Уксусную кислоту выпаривали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-[5-хлор-1,3-диоксо-6-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты. МС (масса/заряд): (М+Н)⁺, расчетная для C₂₃H₁₁ClF₂N₄O₄: 481,81; определенная: 481,20. Время удерживания ЖХ/МС: 2,18 минуты.

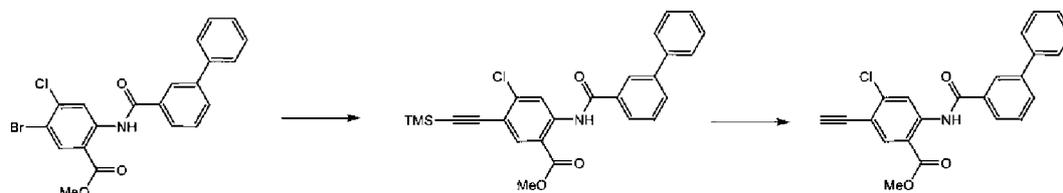
Пример 144с: 3-[5-хлор-1,3-диоксо-6-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил][1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота



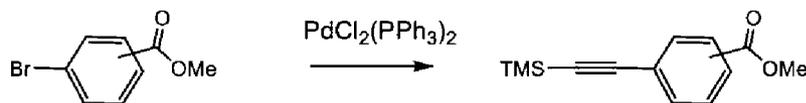
278. 3-[5-хлор-1,3-диоксо-6-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил][1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена модифицированной процедурой синтеза L, аналогично примеру 144b, из 4-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) фталевой кислоты (Промежуточное соединение 5a) и 3-амино[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты. МС (масса/заряд): , расчетная для C₂₃H₁₃ClN₄O₄: 445,61; определенная: 445,99. Время удерживания ЖХ/МС: 2,23 минуты.

Примеры получения некоторых соединений формулы (VII)

В целях примеров получения некоторых соединений формулы (VII) нумерация общих процедур и примеров возобновлена с 1. Ссылки в описании получения некоторых соединений формулы (VII) на пронумерованные процедуры и примеры означают процедуры и примеры. пронумерованные после начала новой нумерации. Например, стадия 18.3. Получение метил-2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-4-хлор-5-((триметилсилил)этинил)бензоата и метил-2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-4-хлор-5-этинилбензоата

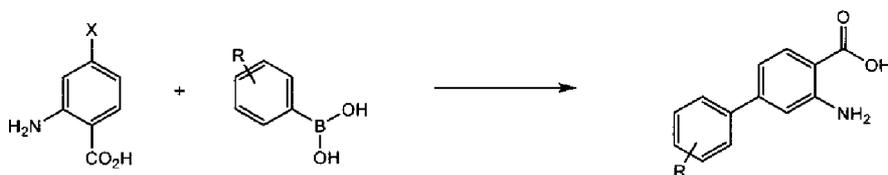


предлагает «Используя Общую процедуру 3, метил 2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-5-бром-4-хлорбензоат (0,265 г)...», Общую процедуру 3 «Примеры получения некоторых соединений формулы (VII)», которая описывается ниже: «Общая процедура № 3: Этинирование галогенбензойных кислот (сложных эфиров)



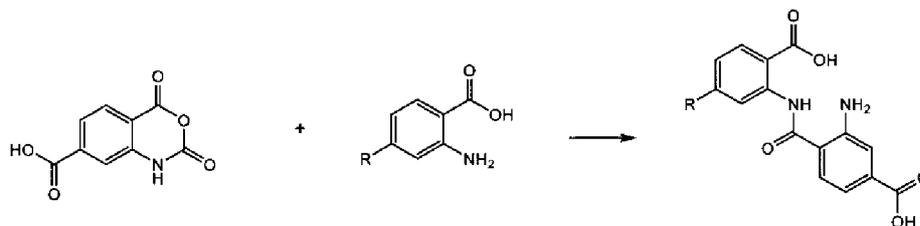
Бромбензойный эфир... »

Общая процедура №1: Сочетание галогенантраниловой кислоты (сложный эфир) с арилбороновой кислотой (сложным эфиром)



Галогенантраниловую кислоту (сложный эфир) (1 экв.) растворяют в ДМФ (50 мл/1 ммоль галогенида). К этому раствору добавляют арилбороновую кислоту (эфир) (1,3 экв.), палладиевый катализатор (Pd(Ph₃)₄ или PdCl₂(dppf), 0,1 - 0,35 экв. и карбонатное основание (Cs₂CO₃ или K₂CO, 2 экв.). Смесь нагревают в течение ночи при 100 - 110 °С, а затем охлаждают. DFM выпаривают при пониженном давлении, добавляют NaOH (4 М, 80 мл/ммоль арилгалогенида) и экстрагируют смесь этилацетатом. После разделения слоев этилацетат дополнительно экстрагируют 4 М NaOH (2 x). Объединенные водные слои подкисляют HCl (конц.) до pH ~2, а затем фильтруют. Осажденный кислотный продукт растворяют в этилацетате, фильтруют от твердых веществ, промывают водой, сушат над сульфатом натрия, концентрируют и затем сушат в вакууме с получением чистой кислоты.

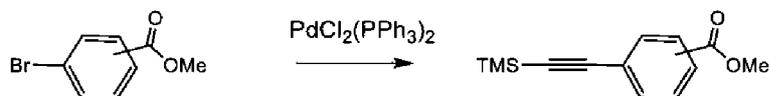
Общая процедура № 2: Раскрытие цикла 2,4-диоксо-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-7-карбоновой кислоты замещенными антраниловыми кислотами



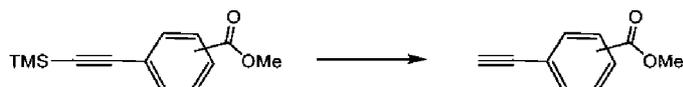
2,4-диоксо-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-7-карбоновая кислота (2 экв.) и замещенная антраниловая кислота (1 экв.) с мешиваются в смеси воды и диоксана (1: 5) и нагревают в течение ночи при 110 °С. Если реакция не завершена, добавляют еще 2,4-диоксо-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-

7-карбоновую кислоту и реакционную смесь нагревают при 110 °С до тех пор, пока не сочтут ее завершенной. После охлаждения раствор выливают в воду, подкисляют 0,2N HCl до pH ~2 и экстрагируют этилацетатом (3 раза). Объединенные органические слои промывают водой (2х), сушат над сульфатом натрия, концентрируют и направляют на очистку препаративной ВЭЖХ с получением чистой 3-амино-4-((2-карбоксивинил)карбамоил)замещенной бензойной кислоты.

Общая процедура № 3: Этинилирование галогенбензойных кислот (сложных эфиров)

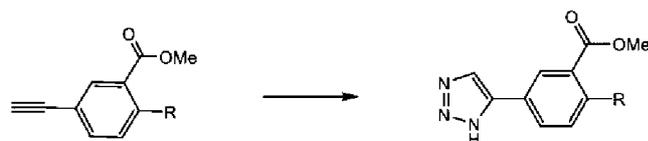


Бромбензойный эфир (1 эквив.) растворяют в ДМФ (10 мл/ммоль), а затем обрабатывают PdCl₂(PPh₃)₂ (15 мол.%), CuI (20 мол.%), TMS-ацетиленом (10 экв.) и триэтиламинном (10 экв.). Смесь нагревают в микроволновом реакторе при 100 °С в течение 2,5 ч и охлаждают. Смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом (3 раза). Объединенные органические экстракты промывают водой, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищают флэш-хроматографией, получая TMS-этинилбензойный эфир.

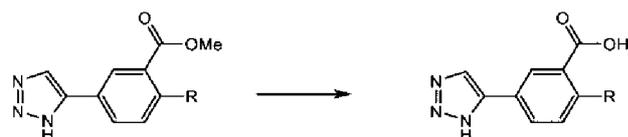


Очищенный TMS-этинилбензойный эфир (1 экв.) растворяют в смеси метанол - дихлорметан (1: 1) и обрабатывают карбонатом калия (2 экв.) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и фильтруют через подушку из целита. Раствор выливают в насыщенный раствор хлорида аммония и трижды экстрагируют этилацетатом, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха.

Общая методика №4: Получение метил-2-замещенных-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) бензоатов из метил-5-этинил-2-замещенных бензоатов.

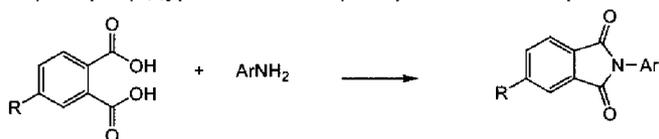


Сложный эфир этинилбензоата (1 экв.) обрабатывают азидом TMS (3 экв.) и CuI (20 мол.%) в смеси ДМФА и метанола (10:1) при 100 °С в микроволновом реакторе в течение 4 часов. Охлажденную реакционную смесь выливают в воду и образовавшееся твердое вещество собирают фильтрацией.



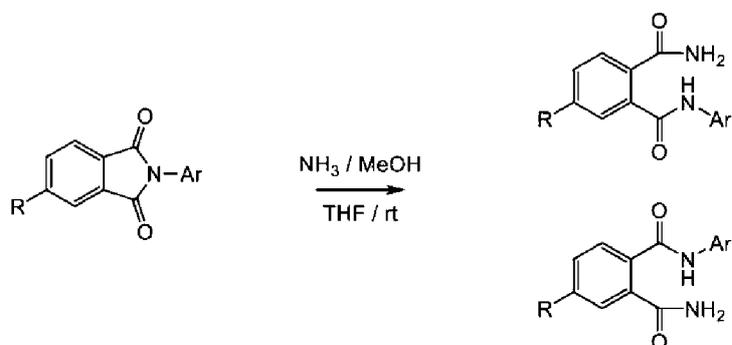
Образованный таким образом сложный эфир (1 экв.) растворяют в смеси метанол - ТГФ (1:2) и нагревают при 40 °С с гидроксидом натрия (10 экв., 2N) в течение 8 часов. HCl используют для подкисления охлажденной реакционной смеси до pH ~2, добавляют воду, смесь упаривают досуха и направляют на очистку препаративной ВЭЖХ с получением чистой кислоты.

Общая процедура №5: Реакция ариламинов с фталевыми кислотами с образованием N-арил-фталимидов



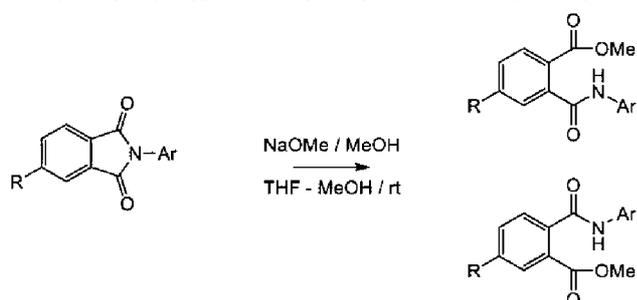
Замещенную фталевую кислоту (1 экв.) и ариламин (1 экв.) растворяют в уксусной кислоте (10-12 мл/ммоль амина) и нагревают в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 6-24 часов. Растворитель выпаривают досуха и образовавшийся таким образом фталимид очищают флэш-хроматографией с использованием смесей дихлорметан-метанол с получением чистого продукта.

Общая процедура № 6: раскрытие кольца N-арилфталимидов с помощью аммиака (аминов)



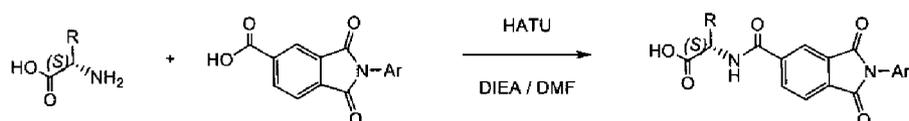
N-арифталимид (1 экв.) растворяют в ТГФ (20-25 мл/ммоль) и обрабатывают 7 М газообразным аммиаком в метаноле (10 экв.), перемешивая при комнатной температуре в течение 15-30 мин. Избыток газообразного аммиака в значительной степени удаляется путем продувки газообразным азотом в течение нескольких минут, раствор выливается в воду и трижды экстрагируется этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водой (2х), сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и затем очищают препаративной ВЭЖХ для разделения двух образующихся изомеров области.

Общая процедура № 7: раскрытие кольца N-арилфталмидов метоксидом натрия



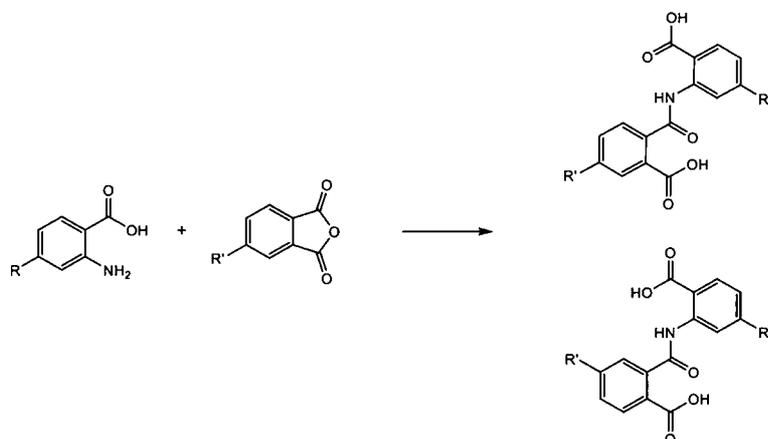
N-арифталимид (1 экв.) растворяют в ТГФ - MeOH ((3:2), 20-25 мл/ммоль) и обрабатывают NaOMe в метаноле (25% мас./Мас., 3 экв.), перемешивая при комнатной температуре в течение 15-30 мин. Раствор выливают в смесь этилацетат-вода и трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водой (2х), сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и затем очищают препаративной ВЭЖХ для разделения двух образующихся изомеров области.

Общая процедура № 8: Амидирование N-арилфталимидо-5-карбоновых кислот



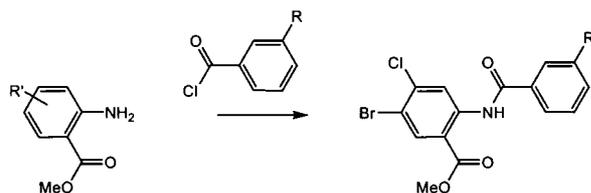
N-арилфталимидо-5-карбоновая кислота (1 экв.) растворяется в безводном ДМФ (10-15 мл/ммоль) и обрабатывается HATU (1,3 экв.), аминоэфиром (1,05 экв.) и диизопропилэтиламином (2,5 экв.) при комнатной температуре в течение 2-6 ч. По завершении реакции смесь выливают в воду и экстрагируют (3 раза) этилацетатом - ТГФ (смесь 1:1, 3 раза). Объединенные органические слои промывают водой, затем рассолом, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и очищают флэш-хроматографией с использованием смесей гексан-этилацетат с получением чистого амида.

Общая процедура № 9: Раскрытие цикла замещенных фталевых ангидридов замещенными антраниловыми кислотами



Замещенный фталевый ангидрид (1,03 экв.) Растворяют в уксусной кислоте (7 мл/ммоль) и обрабатывают замещенной антраниловой кислотой при 80 °С, перемешивая в течение 1 часа. Охлажденный раствор упаривают досуха, два изомера разделяют и очищают препаративной ВЭЖХ.

Общий способ 10: бензоилирование антранилового эфира

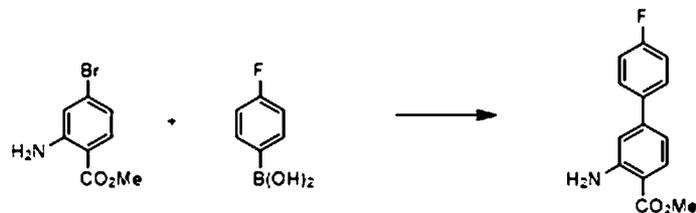


Хлорангидрид (1 экв.) растворяют в ТГФ (10 мл/г) и обрабатывают антраниловым эфиром (1 экв.) и триэтиламино (1,5 экв.) при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют выпариванием, продукт растирают с ТГФ, промывают водой и затем сушат в высоком вакууме с получением неочищенного бензамида, который используют без дополнительной очистки.

Пример 1: 2-((4-карбокси-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)бензол-1,4-дикарбоновая кислота (ГО-0000218)

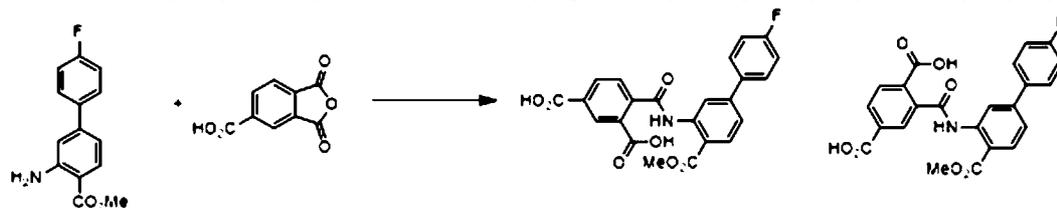
2-((4-карбокси-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил) бензол-1,4-дикарбоновая кислота была получена в несколько этапов.

Этап 1.1. Получение метил-3-амино-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.



Раствор метил 2-амино-4-бромбензоата (1,15 г, 5 ммоль) и (4-фторфенил) бороновой кислоты (0,770 г, 5,5 ммоль) в диоксане (17 мл) и воде (4 мл) обрабатывали тетраакислотом(трифенилфосфин)палладием (0) (0,289 г, 0,25 ммоль) и карбонатом калия (1,38 г, 10 ммоль) и нагревали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 3 часов. Охлажденную реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенный органический раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат 0-80% в гексане) с получением чистого метил-3-амино-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (1,12 г, выход 92%).

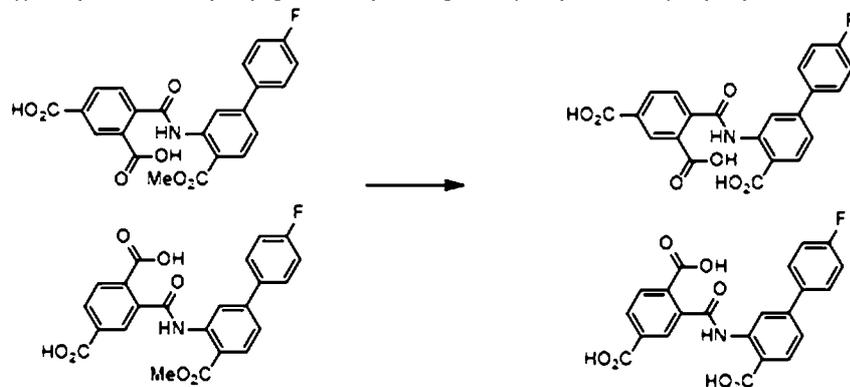
Стадия 1.2. Получение 4-((4'-фтор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)изофталевой кислоты и 2-((4'-фтор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)терефталевой кислоты



Смесь метил 3-амино-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (0,250 г, 1,02 ммоль) и 1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбоновой кислоты (0,235 г, 1,22 ммоль) растворяли в ТГФ (16 мл),

обрабатывали диизопропилэтиламиноом (0,44 мл, 2,54 ммоль) и нагревали в герметичном сосуде под давлением при 100 °С в течение 3,5 часов. После удаления растворителя остаток повторно растворяли в этилацетате, промывали HCl (0,2N), затем водой и рассолом, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, метанол 0-15% в дихлорметане) с получением смеси 4-((4'-фтор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)изофталевой кислоты и ее изомера, 2-((4'-фтор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)терефталевой кислоты (0,401 г, выход 90%). Эту смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 1.3. Получение 4-((4-карбокси-4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)изофталевой кислоты и 2-((4-карбокси-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)терефталевой кислоты



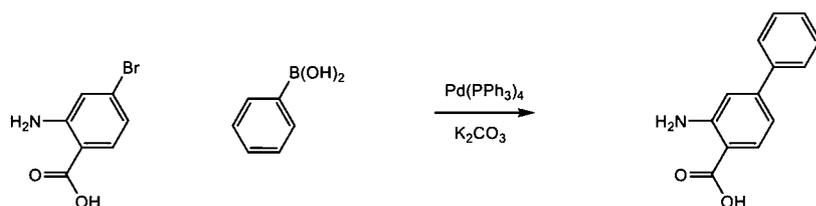
Смесь изомеров, полученная на предыдущей стадии (4-((4'-фтор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)изофталевую кислоту, 2-((4'-фтор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)терефталевую кислоту растворяли в смеси метанола (6 мл) и ТГФ (6 мл) и обрабатывали гидроксидом натрия (1,83 мл, 2N, 3,67 ммоль) при комнатной температуре в течение 80 мин. pH раствора доводили до ~2 добавлением HCl (0,2N) и затем экстрагировали этилацетатом (3 х). Объединенный органический раствор промывали водой и рассолом, концентрировали и сушили в вакууме. Препаративная ВЭЖХ дала чистую 4-((4-карбокси-4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)изофталевую кислоту и 2-((4-карбокси-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)терефталевую кислоту. Целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ частей на миллион 7,37 (т, J = 8,79 Гц, 2 H) 7,52 (д, J = 8,24 Гц, 1 H) 7,70 - 7,81 (м, 3 H) 7,96 (д, J = 8,24 Гц, 1 H) 8,10 (д, J = 8,24 Гц, 1 H) 8,17 (д, J = 8,24 Гц, 1 H) 8,23 (с, 1 H) 8,85 (шир. синглет, 1 H)

Пример 4: 3-(2-амино-4-карбоксибензамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (GO-0000228).

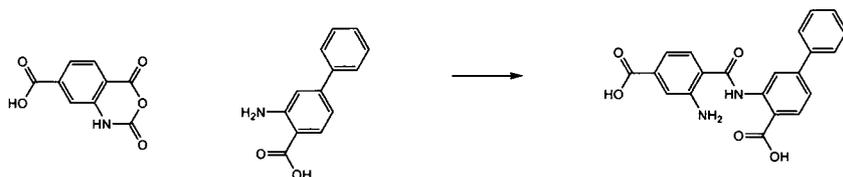
3-(2-амино-4-карбоксибензамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 4.1. Получение 3-амино-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты.



Используя Общую процедуру №1 для сочетания галогенантралиновой кислоты (эфир)- арилбороновой кислоты (сложный эфир), 2-амино-4-бромбензойную кислоту (2 г) соединили с фенолбороновой кислотой (1,46 г) с использованием Pd(PPh₃)₄ и карбонат калия (18,6 мл, 1 M) с получением 3-амино-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (1,1 г, выход 56%).

Стадия 4.2. Получение 3-(2-амино-4-карбоксибензамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты.



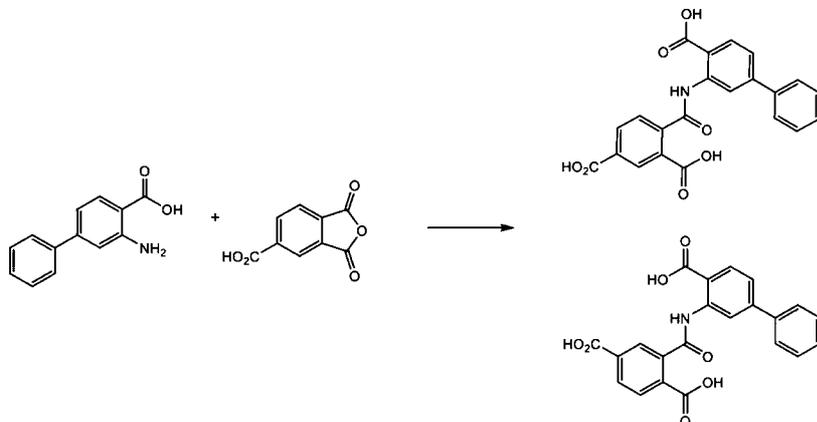
Используя эту Общую процедуру №2 для раскрытия цикла 2,4-диоксо-1,4-дигидро-2h-бензо[d][1,3]оксазин-7-карбоновой кислоты замещенными антралиновыми кислотами, 3-амино-[1,1'-

бифенил]-4-карбоновая кислота (0,1 г) реагировала с 2,4-диоксо-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-7-карбоновой кислотой (0,8 г) в воде - диоксане (2,4 мл, 1:5) с получением 3-(2-амино-4-карбоксібенамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (0,062 г, 30%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ частей на миллион 7,15 (д, J = 8,24 Гц, 1 H) 7,46 (т, J = 7,69 Гц, 3 H) 7,49 (ш, с, 1 H) 7,53 (т, J = 7,41 Гц, 3 H) 7,72 (д, J = 8,24 Гц, 2 H) 8,12 (д, J = 8,24 Гц, 1 H) 8,99 (с, 1 H)

Пример 5: 4-({4-карбоксо-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)бензол-1,3-дикарбоновая кислота (ГО-0000229). 4-({4-карбоксо-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)бензол-1,3-дикарбоновая кислота была получена в один этап.

Стадия 5.1. Получение 4-({4-карбоксо-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил) бензол-1,3-дикарбоновой кислоты.



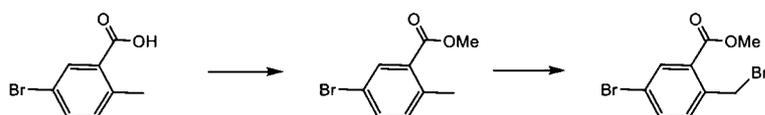
Используя Общую процедуру №9, 3-амино-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (0,300 г) подвергалась взаимодействию с 1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбоновой кислотой (0,279 г) с получением 4-((4-карбоксо[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)изофталевой кислоты (ГО-0000229) и 2-((4-карбоксо[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)терефталевой кислоты после разделения и очистки. Целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ частей на миллион 7,44- 7,49 (м, 1 H) 7,52- 7,62 (м, 4 H) 7,72 (д, J = 7,69 Гц, 2 H) 7,96 (д, J = 8,24 Гц, 1 H) 8,11 (д, J = 8,24 Гц, 1 H) 8,17 (д, J = 7,69 Гц, 1 H) 8,23 (с, 1 H) 8,88 (ш. с., 1 H)

Пример 6: 3-((2-карбоксо-4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (ГО-0000286)

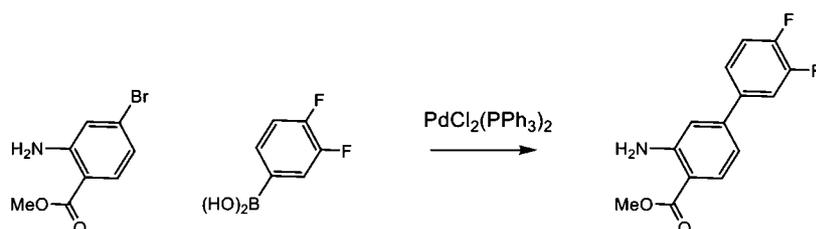
3-((2-карбоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была приготовлена в несколько этапов.

Этап 6.1. Получение метил-5-бром-2-(бромметил)бензоата.



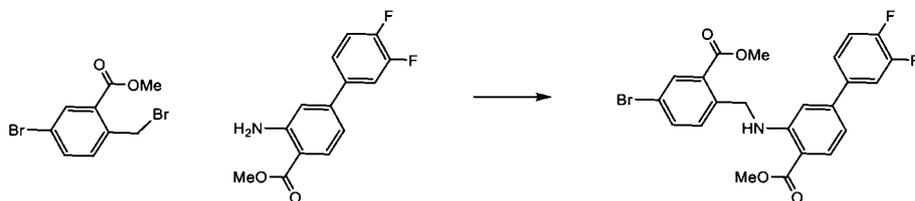
5-бром-2-метилбензойную кислоту (1,53 г) этерифицировали растворением в метаноле (35 мл), катализируемым добавлением HCl (30 капель), и нагреванием с обратным холодильником в течение 7 часов. Выпаривание растворителя и сушка в вакууме дали чистый метил-5-бром-2-метилбензоат. Неочищенный материал (1,5 г, 6,55 ммоль) растворяли в четыреххлористом углероде (35 мл) и обрабатывали NBS (1,4 г, 7,8 ммоль) и AIBN (0,0065 г, 6% молярный эквивалент) при кипячении с обратным холодильником в течение 5,5 часов. Охлажденную смесь выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном (3х), сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексан: дихлорметан (от 0 до 30%)) с получением метил-5-бром-2-(бромметил)бензоата (1,51 г, выход 75%).

Стадия 6.2. Получение метил-3-амино-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.



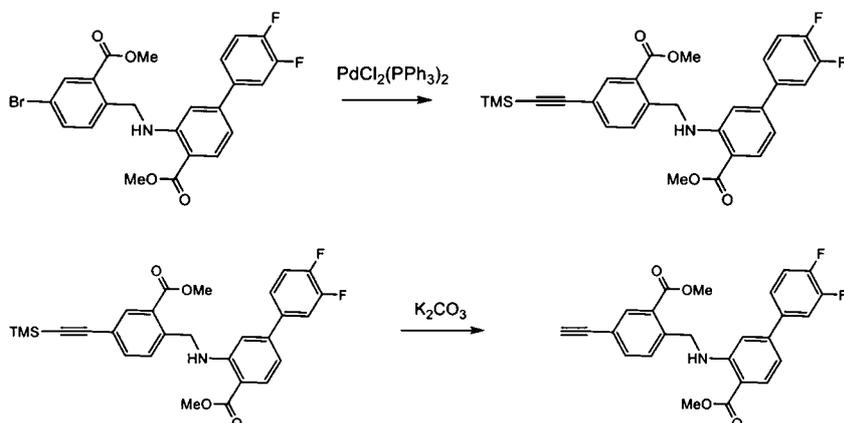
Используя Общую процедуру №1 для сочетания галогенантраниловая кислота (эфир)- арилбороновая кислота (эфир), метил 2-амино-4-бромбензоат (1,15 г) подвергают взаимодействию с (3,4-дифторфенил)бороновой кислотой (0,869 г), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,289 г) и карбонатом калия (1,38 г) в воде - диоксане (4 мл + 12 мл) в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 3 ч. После очистки флэш-хроматографией (силикагель, гексан-этилацетат (от 0 до 80%)) с получением чистого метил-3-амино-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (1 г, Выход 77%).

Стадия 6.3. Получение метил-3-((4-бром-2-(метоксикарбонил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.



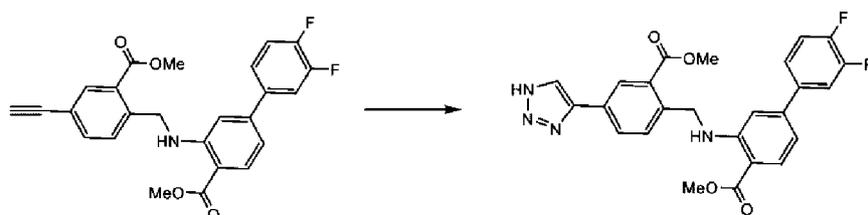
Метил 5-бром-2-(бромметил)бензоат (0,865 г, 2,8 ммоль) и метил 3-амино-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,739 г, 2,8 ммоль) реагируют в ацетонитриле (30 мл) в присутствии карбоната калия (0,776 г, 5,61 ммоль). Смесь нагревали при 80 °С в течение 16 ч и охлаждали. При разбавлении этилацетатом образовывался осадок, который отфильтровывали и промывали этилацетатом. Органический раствор промывали водой, сушили над сульфатом натрия, концентрировали досуха и откачивали досуха в высоком вакууме. Неочищенный материал использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 6.4. Получение метил-3-((4-этинил-2-(метоксикарбонил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.

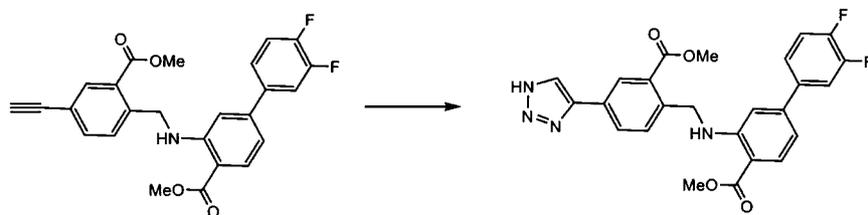


С использованием Общей процедуры №3 этилирования галогенбензойных кислот (сложных эфиров) метил-3-((4-бром-2-(метоксикарбонил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,700 г) подвергали взаимодействию с $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,150 г), CuI (0,056 г), TMS-ацетиленом (2 мл) и триэтиламино (2 мл), получая метил 3',4'-дифтор-3-((2-(метоксикарбонил)-4-((триметилсилил)этинил)бензил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,990 г), который, в свою очередь, гидролизовали в соответствии с процедурой с получением метилового эфира 3-((4-этинил-2-(метоксикарбонил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.

Стадия 6.5. Получение метил-3-((2-(метоксикарбонил)-4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата



Используя Общую процедуру №4 для получения метил-2-замещенных-5-(1h-1,2,3-триазол-5-ил)бензоатов из метил-5-этинил-2-замещенных бензоатов, метил-3-((4-этинил-2-(метоксикарбонил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,375 г) превращали в метил 3',4'-дифтор-3-((2-(метоксикарбонил)-4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,422 г).

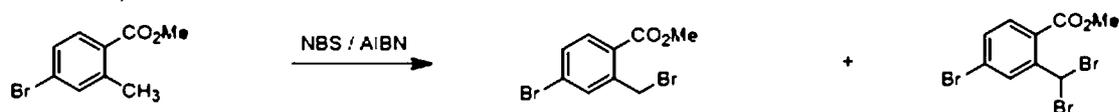


Метил-3',4'-дифтор-3-((2-(метоксикарбонил)-4-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат, полученный таким образом (0,100 г), гидролизовали в соответствии с Общей процедурой №4 с получением чистого 3-((2-карбокси-4-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты. Целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который не соответствовал спектрам ЯМР нежелательного изомера.

Пример 7: 3-((2-карбокси-5-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (GO-0000287)

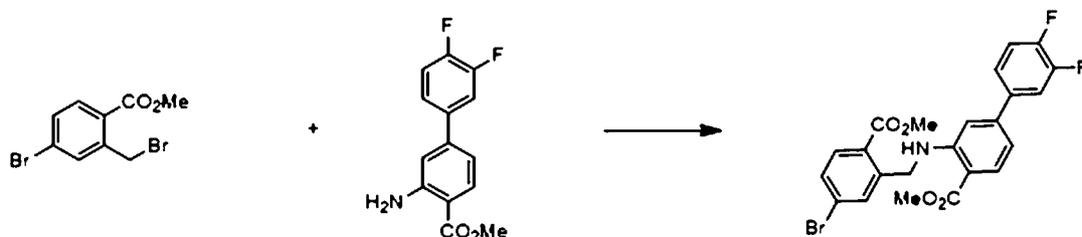
3-((2-карбокси-5-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была приготовлена в несколько этапов.

Стадия 7.1. Получение метил-4-бром-2-(бромметил) бензоата (и метил-4-бром-2-(дибромметил) бензоата).



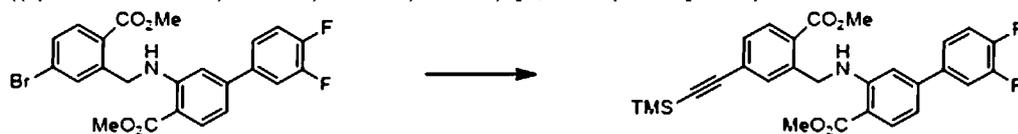
Метил-4-бром-2-метилбензоат (2,17 г, 9,47 ммоль) растворяли в четыреххлористом углероде (50 мл) и обрабатывали NBS (1,68 г, 9,47 ммоль) и AIBN (0,093 г, 0,568 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, после чего через некоторое время добавляли еще 0,5 эквивалента NBS и 0,1 г AIBN, и смесь нагревали еще 5 часов. Охлажденную реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили, упаривали и очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексан-дихлорметан, от 100:0 до 70:30), получая два продукта. Желаемый метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат (1,5 г, выход 53%) и избыточно бромированный метил-4-бром-2-(дибромметил)бензоат (1,3 г).

Стадия 7.2. Получение метил-3-((5-бром-2-(метоксикарбонил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.



Метил 4-бром-2-(бромметил)бензоат (0,56 г, 1,818 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и обрабатывали метилом 3-амино-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом (0,479 г, 1,818 ммоль) и карбонатом калия (0,503 г, 3,64 ммоль). Смесь нагревали при 80 °С в течение 23 часов, после чего охлажденную реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат выливали в воду, трижды экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого метил-3-((5-бром-2-(метоксикарбонил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (0,95 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

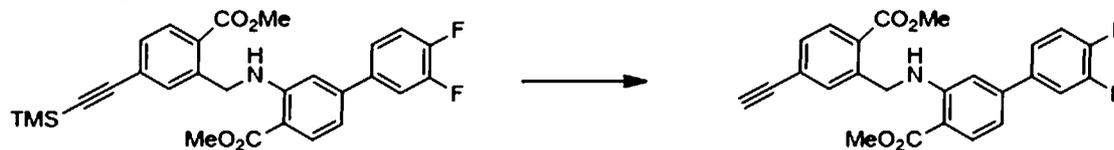
Стадия 7.3 Получение метил-3',4'-дифтор-3-((2-(метоксикарбонил)-5-((триметилсилил)этинил)бензил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.



Неочищенный метил-3-((5-бром-2-(метоксикарбонил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,95 г, 1,93 ммоль) из предыдущей стадии растворяли в безводном ДМФ (18 мл). К этому

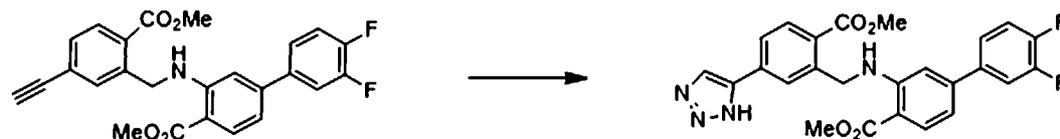
раствору добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (0,20 г, 0,28 ммоль), CuI (0,073 г, 0,386 ммоль, триметилсилацетилен (0,95 г, 9,65 ммоль) и триэтиламин (1,35 мл, 9,65 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в микроволновом реакторе в течение 2,5 ч, после чего охлажденный раствор выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексан: этилацетат, от 100:0 до 80:20) с получением чистого метил-3-((5-бром-2-(метоксикарбонил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,548 г, выход 59% в 2 этапа).

Стадия 7.4. Получение метил-3-((5-этинил-2-(метоксикарбонил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.



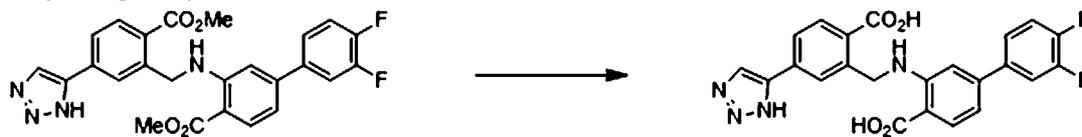
Метил 3',4'-дифтор-3-((2-(метоксикарбонил)-5-((триметилсилил)этинил)бензил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,548 г, 1,075 ммоль) растворяли в смеси метанола и дихлорметана (1:1) (40 мл) и обрабатывали при комнатной температуре в течение 1,5 ч карбонатом калия (0,297 г, 2,15 ммоль). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Полученный раствор промывали насыщенным раствором хлорида аммония, затем водой и сушили над сульфатом натрия. Смесь фильтровали, упаривали досуха и сушили в вакууме, получая чистый метил-3-((5-этинил-2-(метоксикарбонил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,470 г, количественный выход)

Стадия 7.5. Получение метил-3',4'-дифтор-3-((2-(метоксикарбонил)-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата



Метил 3-((5-этинил-2-(метоксикарбонил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,470 г, 1,08 ммоль) растворяли в ДМФ (12,5 мл) и метаноле (1,25 мл). К этому раствору добавляли азид TMS (0,426 мкл, 3,23 ммоль) и CuI (0,041 г, 0,22 ммоль), и смесь нагревали при 100 °С в микроволновом реакторе в течение 3 часов. Охлажденную реакционную смесь выливали в воду и твердое вещество собирали фильтрацией. Неочищенный метил-3',4'-дифтор-3-((2-(метоксикарбонил)-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,52 г), полученный после сушки в вакууме, использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 7.6. Получение 3-((2-карбокси-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты



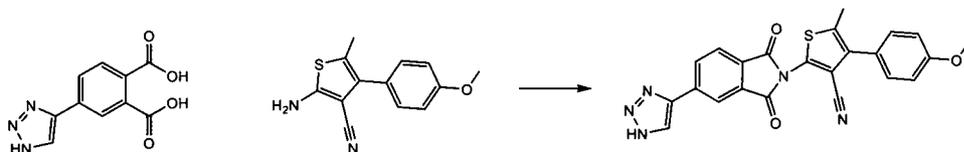
Метил 3',4'-дифтор-3-((2-(метоксикарбонил)-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,100 г, неочищенный материал) растворяли в смеси метанола (5 мл) и ТГФ (9 мл). Добавляли гидроксид натрия (1,25 мл, 2N водный) и смесь нагревали при 40 °С в течение 10 ч, после чего к охлажденному раствору добавляли 2N HCl, чтобы довести pH до ~ 2. Добавляли воду (30 мл) и летучий органический растворитель удаляли упариванием. Полученную суспензию твердого вещества фильтровали и твердое вещество сушили в вакууме с получением 3-((2-карбокси-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензил)амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты. Твердое вещество подвергали окончательной очистке с помощью ВЭЖХ.

¹H ЯМР (250 МГц, оксид дейтерия) δ частей на миллион 4,93 (ш. с., 2 H) 6,84 (д, J = 8,13 Гц, 1 H) 7,07 (с, 1 H) 7,46 (т, 2 H) 7,63 - 7,76 (м, 1 H) 7,85 (д, J = 8,35 Гц, 2 H) 7,95 - 8,04 (м, 1 H) 8,23 (с, 1 H)

Пример 8: Получение N1-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталамида (GO- 0000293)

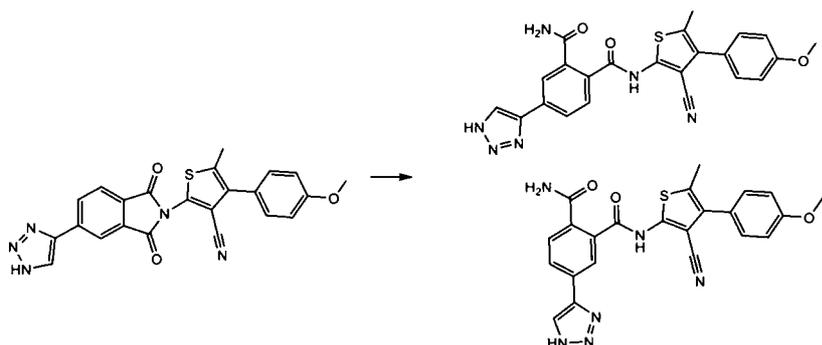
N1-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталамид получали в несколько этапов.

Стадия 8.1. Получение 2-(1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) изоиндолин-2-ил)-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрила



Используя Общую процедуру №5, 4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) фталевая кислота (0,072 г) реагирует с 2-амино-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрил (0,075 г) с получением 2-(1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) изоиндолин-2-ил)-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрил (0,100 г, выход 73,8%) после сушки.

Стадия 8.2. Получение N1-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталамида и N1-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталамида



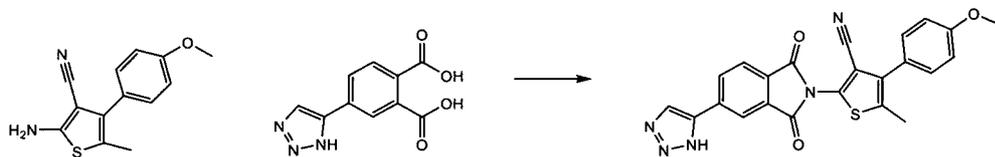
Используя общую процедуру №6 для раскрытия цикла N-арилфталимидов с помощью аммиака, 2-(1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-2-ил)-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрил (0,100 г) обрабатывали 7М метанольным аммиаком (0,33 мл) в ТГФ (6 мл) в течение 20 минут с получением смеси N1-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-4-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталамида и N1-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фталамида, которые разделяли и очищали препаративной ВЭЖХ. Целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 8,26-7,96 (м, 2H), 7,75-7,49 (м, 1H), 7,38 (дд, J = 22,6, 8,7 Гц, 1H), 7,17 - 6,96 (м, 1H), 3,80 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 3,35 (с, 6H), 2,50 (р, J = 1,9 Гц, 4H), 2,35 - 2,01 (м, 2H).

Пример 9: Получение метил-2-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил) карбамоил)-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензоата (GO-0000296)

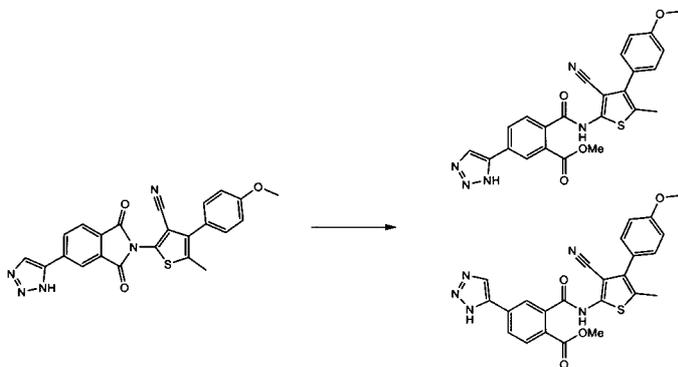
Метил 2-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил) карбамоил)-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) бензоат получали в несколько этапов.

Шаг 9.1. Получение 2-[1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-4-(4-Метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрила



Используя Общую процедуру №5 для реакции ариламинов с фталевыми кислотами с образованием n-арилфталимидов, 2-амино-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрил (0,115 г) подвергали взаимодействию с 4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) фталевой кислотой (0,120 г) в уксусной кислоте (8 мл) в течение 15 часов с получением неочищенного 2-(1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)изоиндолин-2-ил)-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрила (0,220 г), который использовали непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 9.2. Получение метил 2-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензоата. (NSQP00529) и метила 2-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил) карбамоил)-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензоата.



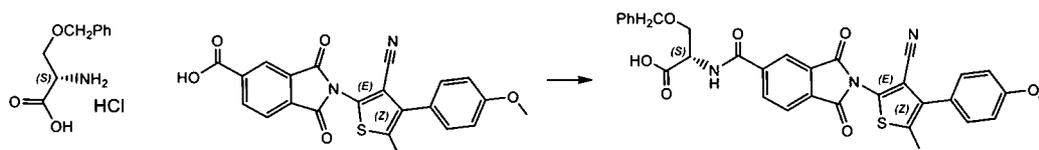
Используя Общую процедуру №7 для раскрытия цикла N-арилфталимидов метоксидом натрия, получают 2-(1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)изоиндолин-2-ил)-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрил (0,080 г) обрабатывали раствором метоксида натрия (125 мкл) в ТГФ-МеОН (3 мл: 2 мл) в течение 20 минут с получением метил-2-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензоата и метил 2-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензоата после разделения на препаративной ВЭЖХ. Целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,25 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 8,31-7,97 (м, 2H), 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 3,82 (с, 6H), 2,37 - 2,12 (м, 3H).

Пример 10: Получение (3-карбамоил-4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)бензоил)-L-серина (GO-0000305)

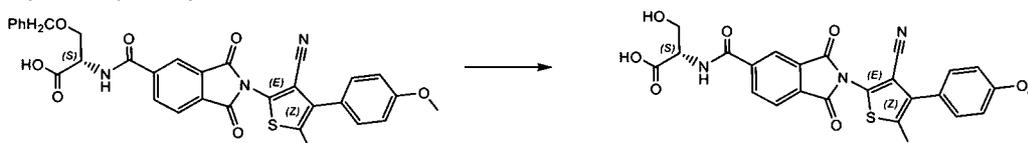
(3-карбамоил-4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)бензоил)-L-серин получали в несколько этапов.

Стадия 10.1. Получение O-бензил-N-(2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбонил)-L-серина.



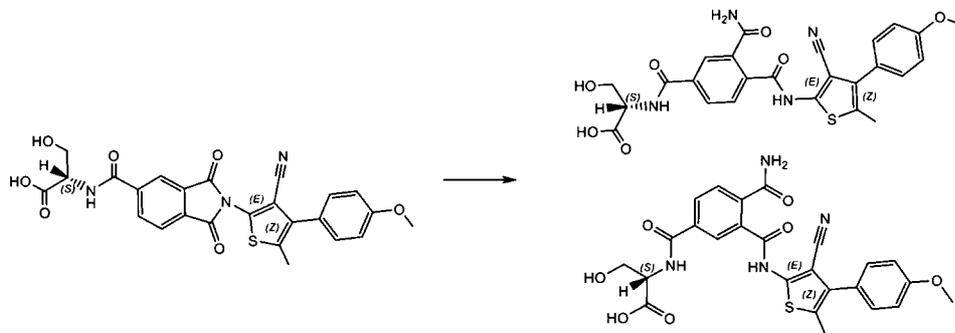
Используя общую процедуру № 8 для амидирования N-арилфталимидо-5-карбоновых кислот, гидрохлорид O-бензил-L-серина (0,070 г) подвергали взаимодействию с 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислотой (0,120 г), НАТУ (0,115 г) и DIEA (125 мкл) в ДМФ (4 мл) в течение 4,5 часов с получением O-бензил-N-(2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбонил)-L-серина (0,163 г, выход 95%).

Стадия 10.2. Получение (2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбонил)-L-серина.



O-бензил-N-(2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбонил)-L-серин (0,163 г) растворяли в смеси ТГФ - МеОН (1:1, 15 мл) и обрабатывали при давлении 1 атм газообразным водородом и Pd/C (0,080 г, 10%) в течение 2,5 часов. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита для удаления катализатора, промывая осадок на фильтре ТГФ, и отфильтрованный раствор концентрировали досуха и сушили в вакууме, получая неочищенный (2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбонил)-L-серин (0,160 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 10.3. Получение (3-карбамоил-4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)бензоил)-L-серина (NSQP00539) и (4-карбамоил-3-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)бензоил)-L-серина.

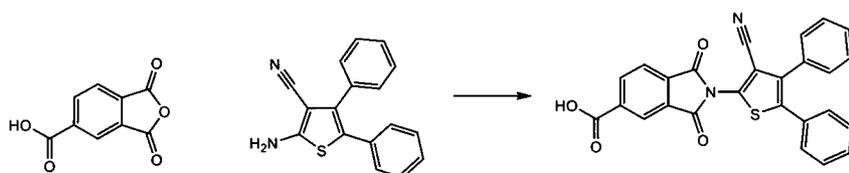


Используя Общую процедуру №6 для раскрытия цикла N-арилфталимидов с помощью аммиака, (2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбонил)-L-серин (0,080 г) обрабатывали метанольным аммиаком (7М, 0,175 мл) в течение 40 минут в ТГФ (6 мл) с получением после разделения и очистки ВЭЖХ (3-карбамоил-4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)бензоил)-L-серина (NSQP00539) и (4-карбамоил-3-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)бензоил)-L-серина. Целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

Пример 11: Получение 3-карбамоил-4-[(3-циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил)карбамоил]бензойной кислоты (GO-0000311)

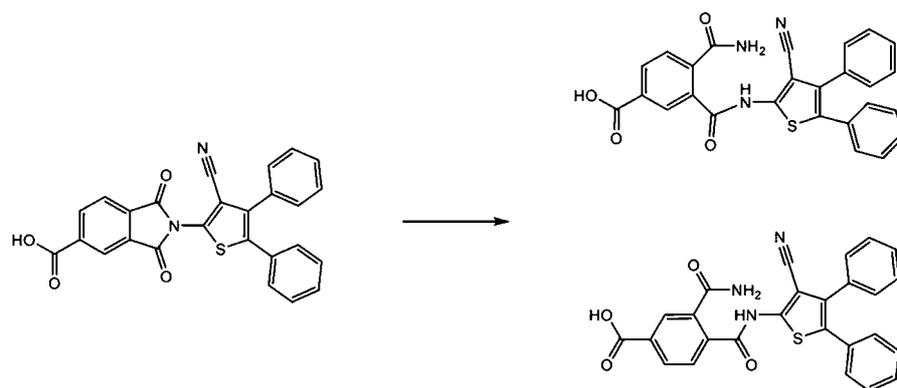
3-карбамоил-4-[(3-циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил)карбамоил]бензойную кислоту получали в несколько этапов.

Стадия 11.1. Получение 2-(3-циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты.



Использование Общей процедуры №5 для реакции ариламинов с фталевыми кислотами с образованием N-арилфталимидов, 1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбоновую кислоту (0,300 г) и 2-амино-4,5-дифенилтиофен-3-карбонитрил (0,431 г) подвергали взаимодействию в уксусной кислоте (18 мл) в течение 17 часов с получением 2-(3-циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (0,698 г), которую использовали без очистки на следующей стадии.

Стадия 11.2. Получение 4-карбамоил-3-((3-циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил)карбамоил)бензойной кислоты и 3-карбамоил-4-((3-циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил)карбамоил)бензойной кислоты



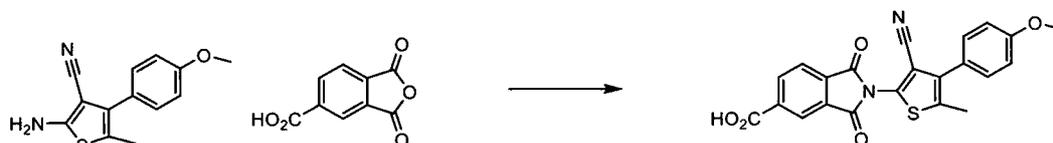
Используя Общую процедуру № 6 для раскрытия цикла N-арилфталимидов аммиаком, 2-(3-циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (0,100 г) приводили в реакцию с аммиаком (0,32 мл) в ТГФ (6 мл) в течение 20 мин с получением смеси 4-карбамоил-3-((3-циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил)карбамоил)бензойной кислоты (NSQP00545) и 3-карбамоил-4-((3-циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил)карбамоил)бензойной кислоты, которая была разделена на ее чистые компоненты с помощью препаративной ВЭЖХ. Целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,54- 8,35 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,21 - 8,03 (м, 1H), 7,73 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,40 (дд, J = 12,3, 3,7 Гц, 4H), 7,28 (дд, J = 7,8, 2,8 Гц, 4H), 7,18 (дд, J = 7,3, 2,6 Гц, 2H).

Пример 12: 4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил) карбамоил)-3-(гидроксиметил)бензойная кислота (ГО-0000312)

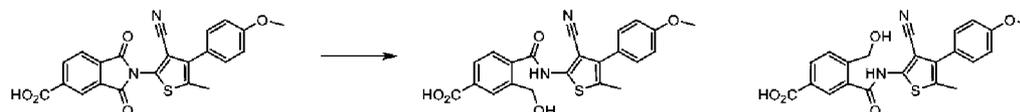
4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)-3-(гидроксиметил)бензойная кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 12.1. Получение 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты.



2-амино-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрил (2 г, 8,18 ммоль) и 1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбоновую кислоту (1,58 г, 8,18 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (80 мл) и нагревали в течение 23 ч при 120 °С. После охлаждения продукт осаждался из раствора, и его собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в высоком вакууме, получая чистую 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (2,39 г, выход 70%).

Стадия 12.2. Получение 4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил) карбамоил)-3-(гидроксиметил)бензойной кислоты и 3-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)бензойной кислоты и 3-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил) карбамоил)-4-(гидроксиметил)бензойной кислоты



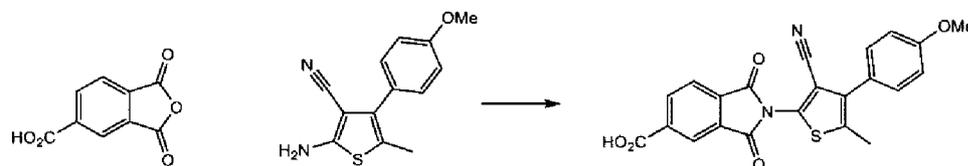
2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (0,075 г, 0,18 ммоль) растворяли в смеси ТГФ (3 мл) и MeOH (1 мл) и обрабатывали боргидридом натрия (0,014 г, 0,36 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 10 минут реакцию гасили добавлением насыщенного раствора NH₄Cl при комнатной температуре, а затем выливали в воду. Раствор подкисляли до pH ~2 добавлением HCl (1 N) и экстрагировали этилацетатом (3 х). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и сушили в высоком вакууме. Препаративная ВЭЖХ дала чистые образцы 4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил) карбамоил)-3-(гидроксиметил) бензойной кислоты и 3-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)-4-(гидроксиметил)бензойной кислоты и 3-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил) карбамоил)-4-(гидроксиметил) бензойной кислоты. Целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

Пример 14: Получение 4-[[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]карбамоил]-3-[[2-(диметиламино)этил]карбамоил]бензойной кислоты (ГО- 0000319)

4-[[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]карбамоил]-3-[[2-

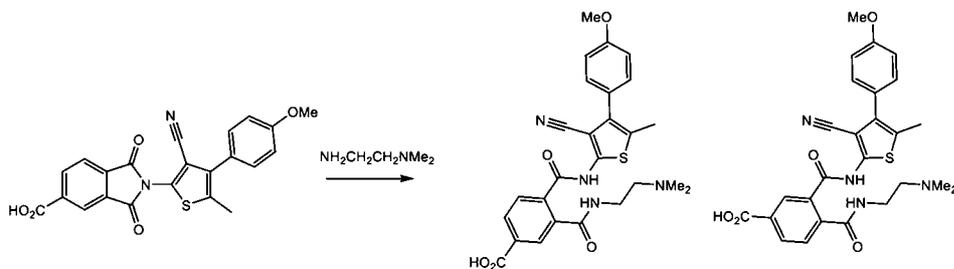
(диметиламино)этил]карбамоил]бензойная кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 14.1. Получение 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты.



Используя Общую процедуру №9, 1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбоновая кислота (0,394 г) подвергалась взаимодействию с 2-амино-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрилом (0,500 г) с получением 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (0,600 г, выход 70%).

Стадия 14.2. Получение 4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)-3-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)бензойной кислоты и 3-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)-4-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)бензойной кислоты



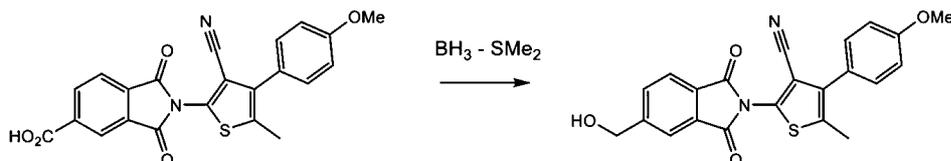
Используя Общую процедуру №6, 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновая кислота (0,100 г, 1 эквив.) реагировала с N1, N1-диметилэтан-1,2-диамин (78,3 мкл, 3 экв.) в ТГФ (4 мл) с получением смеси 4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)-3-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)бензойной кислоты и 3-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)-4-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)бензойной кислоты, которые были разделены и очищены с помощью ВЭЖХ. Целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (с, 1H), 7,70 (д, J = 19,8 Гц, 3H), 7,50 (дд, J = 16,8, 7,8 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,29 - 7,21 (м, 2H), 7,12- 6,92 (м, 5H), 3,92- 3,84 (м, 2H), 3,80 (д, J = 6,6 Гц, 5H), 3,59 (с, 3H), 2,85 (с, 4H), 2,70 (с, 6H), 2,33 - 2,23 (м, 3H), 2,11 (д, J = 1,2 Гц, 3H).

Пример 15: Получение N1-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-4-(гидроксиметил)-N2-метилфаламида (GO-0000329)

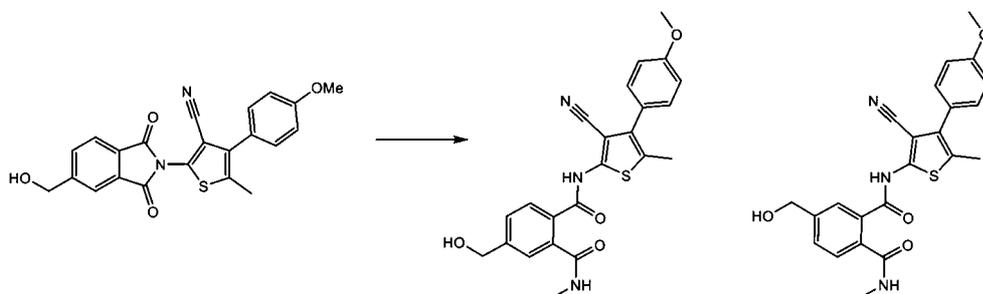
N1-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-4-(гидроксиметил)-N2-метилфаламид получали в несколько этапов.

Стадия 15.1. Получение 2-(5-(гидроксиметил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрила.



2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (0,400 г, 0,955 ммоль) растворяли в ТГФ (9 мл) и обрабатывали комплексом боран-метилсульфид ((0,96 мл, 2 М в ТГФ, 2 экв.) при 0 °С, а затем оставляли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Для гашения реакции добавляли насыщенный хлорид аммония (10 мл), затем выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3х), сушили над сульфатом натрия, концентрировали и сушили в вакууме с получением сырого продукта (0,436 г), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 15.2. Получение N1-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-4-(гидроксиметил)-N2-метилфаламида и 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты



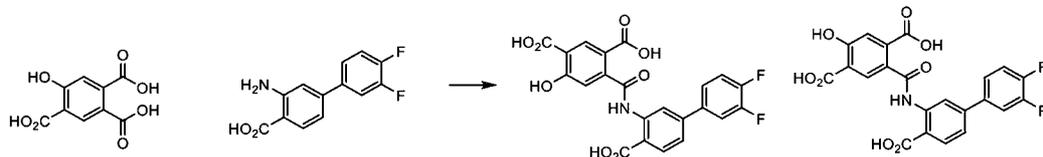
С использованием Общей процедуры №6, 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновая кислота (0,065 г) реагировала в ТГФ (3 мл) с метиламином (0,4 мл, 2М в ТГФ) с получением N1-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-4-(гидроксиметил)-N2-метилфаламида (NSQP00564) и 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты после разделения и очистки препаративной ВЭЖХ. Целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,70-7,43 (м, 3H), 7,39-7,25 (м, 2H), 7,06 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 5,45 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,81 (д, J = 0,6 Гц, 3H), 2,74 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H).

Пример 16: 4-((4-карбоксит-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота (ГО-0001177)

4-((4-карбоксит-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота была получена в один этап.

Стадия 16.1. Получение 4-((4-карбоксит-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновой кислоты.

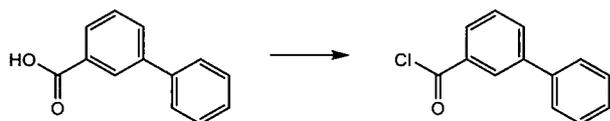


Смесь 5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновой кислоты (0,036 г, 0,16 ммоль) и 3-амино-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (0,040 г, 0,16 ммоль), растворенную в изомасляной кислоте (3 мл), нагревали в микроволновом реакторе при 140 °С в течение 20 мин. Охлажденную реакционную смесь выливали в воду (40 мл), осадок фильтровали и сушили в высоком вакууме. Разделение препаративной ВЭЖХ дало чистую 4-((4-карбоксит-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевою кислоту (мажорную) и 2-((4-карбоксит-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевою кислоту (минорную). После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который не соответствовал спектрам ЯМР нежелательного изомера.

Пример 17: Получение 4-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)изофталеовой кислоты (ГО-0001181).

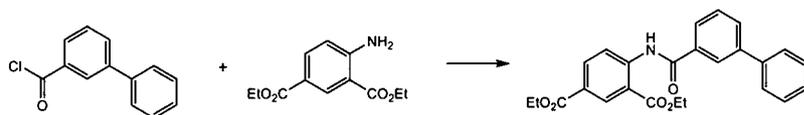
4-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)изофталеовой кислота было произведено в несколько этапов.

Стадия 17.1. Получение [1,1'-бифенил]-3-карбонилхлорида.



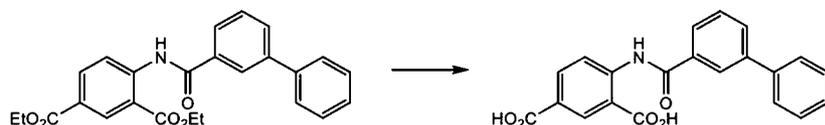
[1,1'-бифенил]-3-карбоновую кислоту (0,100 г, 0,504 ммоль) обрабатывали тионилхлоридом (3,5 мл) при 90 °С в течение 3,5 часов при перемешивании. Затем охлажденный раствор упаривали досуха и тщательно сушили в высоком вакууме, получая сырой хлорангидрид, [1,1'-бифенил]-3-карбонилхлорид.

Стадия 17.2. Получение диэтил-4-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)изофталаата.



Неочищенный [1,1'-бифенил]-3-карбонилхлорид с предыдущей стадии растворяли в ТГФ (5 мл) и обрабатывали диэтил-4-аминоизофталаатом (0,120 мл, 0,505 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 дней. Растворитель выпаривали досуха и сырой продукт тщательно сушили в вакууме.

Стадия 17.3. Получение 4-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)изофталеовой кислоты.



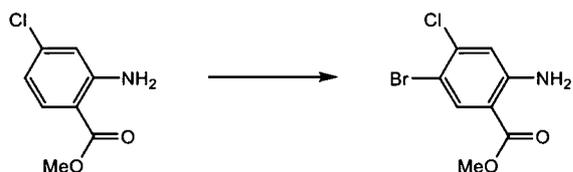
Неочищенный диэфир с предыдущей стадии путем гидролиза гидроксидом натрия (1,26 мл, 2 М водный, 5 эквив.) при комнатной температуре перемешивали в смеси метанола (6 мл) и ТГФ (3 мл) в течение ночи. После подкисления 0,2N HCl до pH ~3 раствор выпаривали досуха. После сушки в вакууме продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)изофталеовой кислоты.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,64 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,29 - 8,15 (м, 2H), 8,03 - 7,93 (м, 2H), 7,83 - 7,65 (м, 3H), 7,60 - 7,37 (м, 3H).

Пример 18: Получение 2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-4-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензойной кислоты (ГО-0001321)

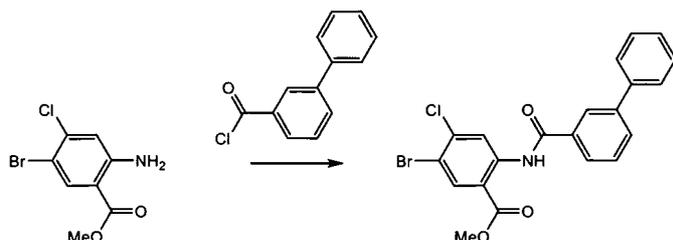
2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-4-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензойная кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 18.1. Получение метил-2-амино-5-бром-4-хлорбензоата.



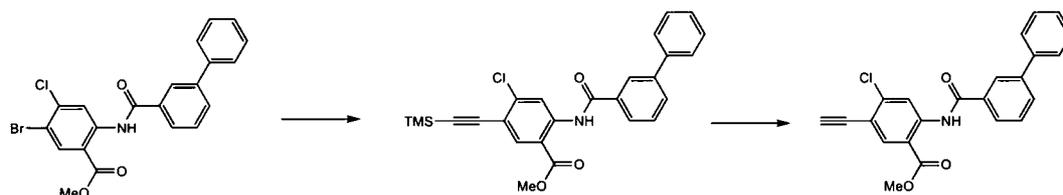
Метил 2-амино-4-хлорбензоат (1 г, 5,38 ммоль) растворяли в ДМФ (10 мл) и обрабатывали при комнатной температуре N-бромсукцинимидом (0,960 г, 5,38 ммоль), перемешивая в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (3 х). Объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество промывали смесью эфир-гексан (1 мл. - 5 мл) и сушили в вакууме с получением чистого метил-2-амино-5-бром-4-хлорбензоата.

Стадия 18.2. Получение метил-2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-5-бром-4-хлорбензоата.



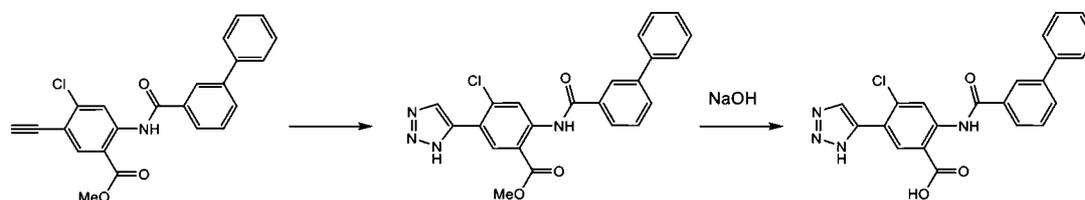
Используя Общую процедуру 10, метил 2-амино-5-бром-4-хлорбензоат (0,334 г, 1,26 ммоль) подвергали взаимодействию с [1,1'-бифенил]-3-карбонилхлоридом с получением метил-2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-5-бром-4-хлорбензоата (0,398 г, 91%).

Стадия 18.3. Получение метил-2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-4-хлор-5-((триметилсилил)этинил)бензоата и метил-2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-4-хлор-5-этинилбензоата



Используя Общую процедуру №3, метил 2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-5-бром-4-хлорбензоат (0,265 г) подвергали TMS-этинилрованию с получением метил-2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-4-хлор-5-((триметилсилил)этинил)бензоат (0,247 г). TMS-защиту удаляли в соответствии с общей процедурой в объеме 0,213 г, получая чистый метил 2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-4-хлор-5-этинилбензоат (0,146 г, выход 74 %)

Стадия 18.4. Получение 2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-4-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) бензойной кислоты.

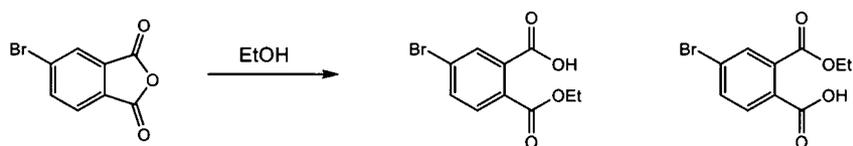


Используя Общую процедуру №4, метил 2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-4-хлор-5-этинилбензоат (0,104 г) подвергали взаимодействию с TMS-азидом с получением метил 2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-4-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензоата, который был гидролизован до соответствующей карбоновой кислоты, 2-([1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-4-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензойной кислоты в соответствии с Общей процедурой, и очищен препаративной ВЭЖХ.

Пример 19: Получение 3-((2-карбокси-5-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)карбамоил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (GO-0001330)

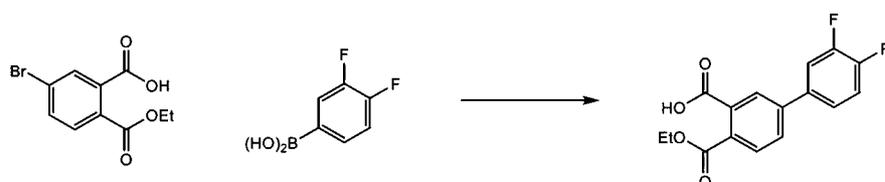
3-((2-карбокси-5-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)карбамоил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 19.1. Получение 5-бром-2-(этоксикарбонил) бензойной кислоты и 4-бром-2-(этоксикарбонил) бензойной кислоты.



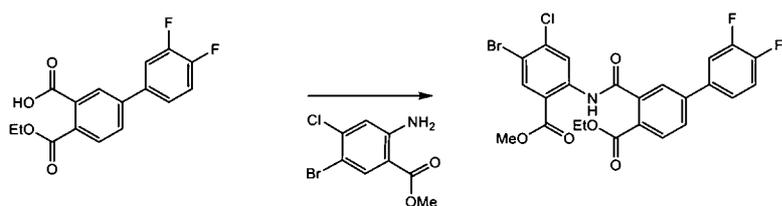
5-бромизобензофуран-1,3-дион (2 г) растворяли в этаноле (17 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при 90 °С в течение 1 часа. Растворитель выпаривали досуха, остаток сушили в вакууме, отделяли и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-бром-2-(этоксикарбонил) бензойной кислоты (1,427 г, 30%), а также изомера 4-бром-2-(этоксикарбонил)бензойной кислоты, которая не использовалась.

Стадия 19.2. Получение 4-(этоксикарбонил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты.



Используя Общую процедуру №1, 5-бром-2-(этоксикарбонил) бензойную кислоту (0,310 г) соединили с (3,4-дифторфенил) бороновой кислотой (0,180 г) с получением чистой 4-(этоксикарбонил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (0,296 г, 85%).

Стадия 19.3. Получение этил-3-((4-бром-5-хлор-2-(метоксикарбонил)фенил) карбамоил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.

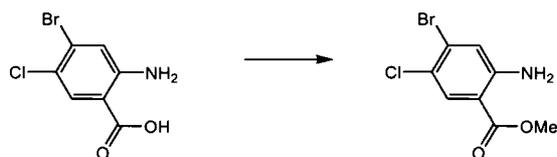


4-(этоксикарбонил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоновую кислоту (0,135 г, 0,44 ммоль) и метил 2-амино-5-бром-4-хлорбензоат (0,116 г 0,44 ммоль) растворяли в пиридине (4,4 мл) и обрабатывали POCl_3 (0,82 мкл) при 0 °С в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного NaHCO_3 при 0 °С. Смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом (3 х), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и затем очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , гексан-этилацетат от 0 до 40%) с получением чистого этил-3-((4-бром-5-хлор-2-(метоксикарбонил)фенил)карбамоил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (0,183 г, выход 78%). Гидролиз сложных эфиров в соответствии со второй частью Общей процедуры №4 дает двухосновную кислоту, 3-((2-карбокси-5-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)карбамоил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту после очистки препаративной ВЭЖХ. Целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который не соответствовал спектрам ЯМР нежелательного изомера.

Пример 20: 3-((2-карбокси-4-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)карбамоил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (GO-0001331)

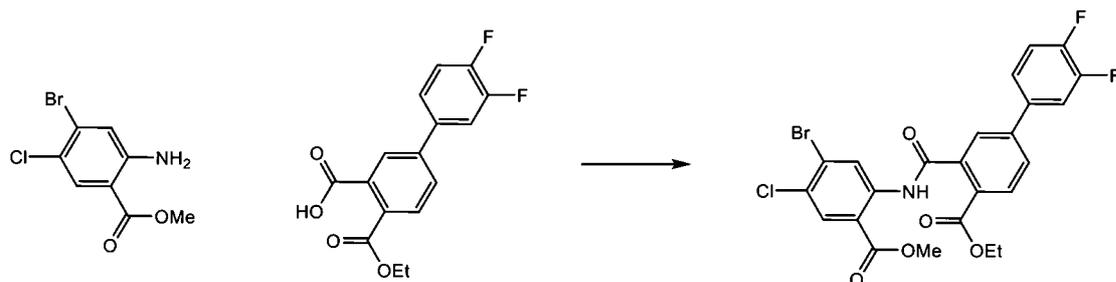
3-((2-карбокси-4-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)карбамоил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена в несколько этапов.

Этап 20.1. Получение метил-2-амино-4-бром-5-хлорбензоата.



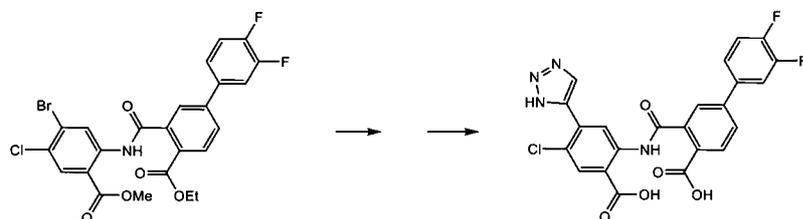
2-амино-4-бром-5-хлорбензойную кислоту (0,500 г, 2 ммоль) обрабатывали TMS-диазометаном (1,2 мл, 2М в этиловом эфире) в смеси этиловый эфир - метанол (20 мл - 2 мл) при температуре 0 °С в течение 0,5 часа, затем при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Растворитель выпаривали, остаток тщательно просушили, получая метил 2-амино-4-бром-5-хлорбензоат (0,502 г), который использовали на следующей стадии.

Стадия 20.2. Получение этил-3-((5-бром-4-хлор-2-(метоксикарбонил)фенил)карбамоил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.



Используя процедуру, описанную выше для синтеза этил 3-((4-бром-5-хлор-2-(метоксикарбонил)фенил)карбамоил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата, метил 2-амино-4-бром-5-хлорбензоат (0,154 г) соединили с 4-(этоксикарбонил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислотой (0,143 г) с получением этил-3-((5-бром-4-хлор-2-(метоксикарбонил)фенил)карбамоил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (0,183 г, выход 71%) после очистки флэш-хроматографией (SiO₂, гексан-этилацетат (0-80%).

Стадия 20.2. Получение 3-((2-карбокси-4-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)карбамоил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты



Используя Общие процедуры 3 и 4, этил 3-((5-бром-4-хлор-2-(метоксикарбонил)фенил)карбамоил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,183 г) превращали в 3-((2-карбокси-4-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)карбамоил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту, очищенную препаративной ВЭЖХ.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ частей на миллион 7,51 - 7,71 (м, 3 H) 7,74- 7,83 (м, 1 H) 7,92- 8,02 (м, 3 H) 8,03 - 8,08 (м, 1 H) 8,11 (с, 2 H) 11,54 (д, J = 13,40 Гц, 2 H)

Пример 21: 3-(2-карбокси-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота. (GO-0003580)

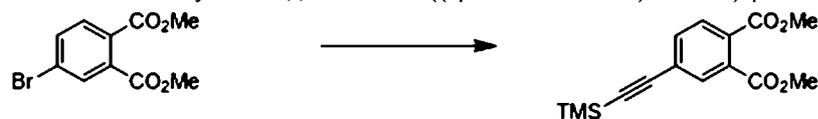
Была получена 3-(2-карбокси-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота в несколько этапов.

Этап 21.1. Получение диметил-4-бромфталата.



4-бромфталевую кислоту (5 г, 20,4 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл) и обрабатывали серной кислотой (1 мл) и диметилсульфатом (5 мл, 52,7 ммоль). Смесь нагревали в течение ночи при 95 °С. Метанол удаляли и остаток нейтрализовали медленным добавлением бикарбоната натрия (50 мл, насыщенный водный раствор). Добавляли карбонат натрия (4,5 г) и смесь экстрагировали этилацетатом (3х), объединенный раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат 0-50% в гексане) с получением чистого диметил-4-бромфталата (5,5 г, выход 99%).

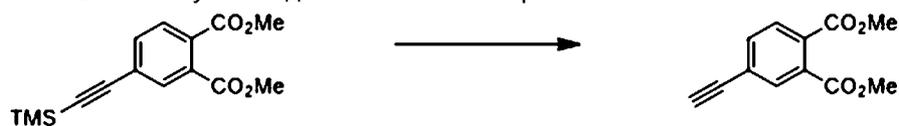
Этап 21.2. Получение диметил-4-((триметилсилил)этинил)фталата.



Диметил-4-бромфталат (5,56 г, 20,36 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл) и обрабатывали TMS-ацетиленом (4,3 мл, 30,54 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,715 г, 1,018 ммоль), CuI (0,155 мг, 0,81 ммоль), триэтиламино (9,4 мл, 67,2 ммоль) и перемешивали при 85 °С в течение 2 часов. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали и остаток очищали флэш-

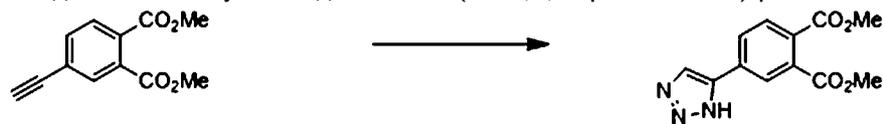
хроматографией (этилацетат 0-50% в гексане) с получением чистого диметил-4-((триметилсилил) этинил) фталата (5,85 г, выход 99%).

Этап 21.3. Получение диметил-4-этинилфталата.



Диметил-4-((триметилсилил)этинил)фталат (5,85 г, 19,97 ммоль) растворяли в смеси метанола (100 мл) и дихлорметана (10 мл) и обрабатывали карбонатом калия (5,5 г, 39,8 ммоль) при комнатной температуре в течение 0,5 ч. После разбавления дихлорметаном и фильтрации раствор вылили в воду и экстрагировали дихлорметаном (3 раза). Объединенный органический раствор промывали водой и сушили над сульфатом натрия. Остаток после выпаривания очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат 0-30% в гексане) с получением чистого диметил-4-этинилфталата (3,53 г, выход 80%).

Стадия 21.4. Получение диметил-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)фталата.



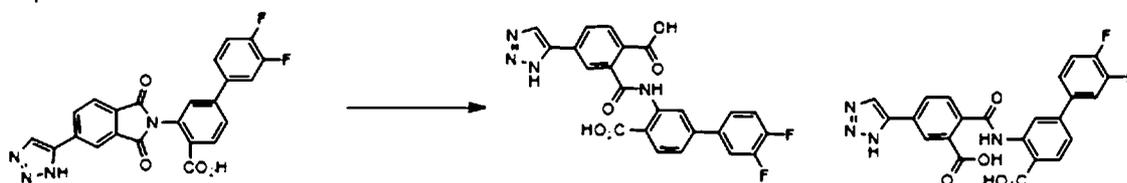
Диметил 4-этинилфталат (0,595 г, 2,73 ммоль) растворяли в ДМФ (19 мл) и метаноле (1,9 мл) и обрабатывали TMS-азидом (1,07 мл, 8,18 ммоль) и CuI (0,078 г, 0,41 ммоль) в микроволновом реакторе при 100 °С в течение 6 ч. Реакцию распределяли между водой и этилацетатом, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 х). Объединенный органический раствор промывали водой и сушили, фильтровали и упаривали, получая остаток, который очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат 20-55% в гексане), получая чистый диметил 4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) фталат (0,490 г, выход 69%).

Стадия 21.5. Получение 3-(1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) изоиндолин-2-ил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты



Диметил 4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) фталат (0,300 г, 1,28 ммоль) и 3-амино-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту (0,321 г, 1,28 ммоль) растворяли в изомасляной кислоте (13 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при 175 °С в течение 3 часов. Охлажденную реакционную смесь упаривали досуха. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой (2 х), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и сушили в высоком вакууме с получением 3-(1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) изоиндолин-2-ил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (0,546 г, выход 95%).

Стадия 21.6. Получение 3-(2-карбоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты и 3-[2-карбоксо-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты



3-(1,3-диоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)изоиндолин-2-ил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту (0,025 г, 0,056 ммоль) растворяли в метаноле (0,6 мл), обрабатывали гидроксидом натрия (0,14 мл, 2N, 0,28 ммоль) и перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре. Смесь подкисляли HCl (0,2N) До pH ~2, а затем экстрагировали 2-метилтетрафураном (3х). Объединенный органический раствор промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток разделяли препаративной ВЭЖХ, получая чистую 3-(2-карбоксо-5-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту и 3-(2-карбоксо-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту. Целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который не соответствовал спектрам ЯМР нежелательного изомера.

Пример 22: 3-[2-карбокси-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота. (GO-0003581)

Была получена 3-[2-карбокси-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота на Стадии 21.6 Примера 21. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ частей на миллион 7,52- 7,63 (м, 3 H) 7,74- 7,84 (м, 2 H) 8,00 (д, J = 8,24 Гц, 1 H) 8,08 - 8,15 (м, 2 H) 8,18 (д, J = 7,69 Гц, 1 H) 8,34 (с, 1 H) 8,92 (ш, с, 1 H) 11,64- 11,72 (м, 1 H)

Пример 23: 2-((4-карбокси-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)терефталевая кислота (GO-0003583).

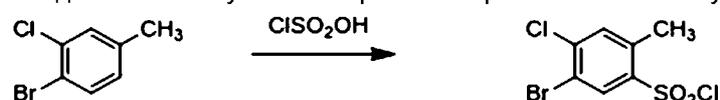
2-((4-карбокси-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)терефталевая кислота была получена на Стадии 1.3 Примера 1. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, соответствующего спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, оксид дейтерия) δ ppm 7,39 (т, J = 8,73 Гц, 2 H) 7,53 (д, J = 8,35 Гц, 1 H) 7,71 - 7,86 (м, 3 H) 8,10 (д, J = 8,24 Гц, 1 H) 8,23 (д, J = 7,91 Гц, 1 H) 8,40 (с, 1 H) 8,87 (с, 1 H)

Пример 26: 3-(5-хлор-2-(N,N-диметилсульфамоил)-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (GO-0003605)

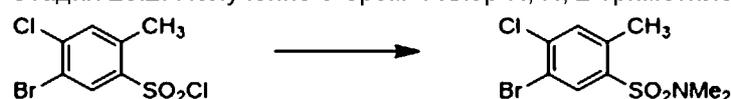
3-(5-хлор-2-(N,N-диметилсульфамоил)-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 26.1. Получение 5-бром-4-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорида.



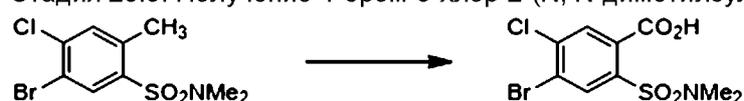
1-бром-2-хлор-4-метилбензол (1,0 г, 4,87 ммоль) добавляли к хлорсульфоновой кислоте (2 мл) при перемешивании при 0 °С. Смесь перемешивали 30 мин при этой температуре, затем еще 30 мин при комнатной температуре. Затем реакцию смесь нагревали до 60 °С в течение 1 ч, охлаждали и добавляли смесь по капле в ледяную воду. Образовавшийся таким образом осадок фильтровали, промывали водой и сушили под вакуумом. Неочищенный 5-бром-4-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорид использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 26.2. Получение 5-бром-4-хлор-N, N, 2-триметилбензолсульфонамида.



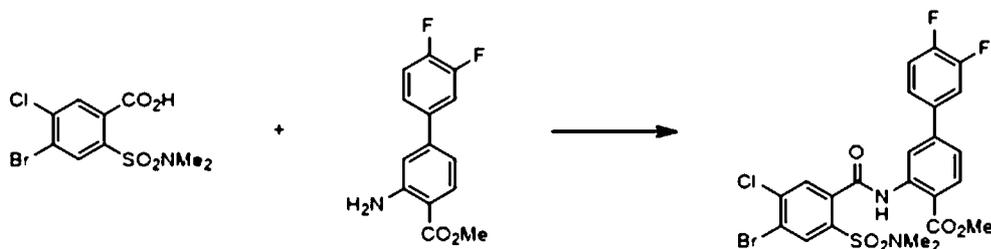
Неочищенный 5-бром-4-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорид (1,0 г, 3,29 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и обрабатывали сначала триэтиламин (0,46 мл, 3,29 ммоль), а затем диметиламином (1,8 мл, 2M. в ТГФ, 3,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем упаривали досуха, получая неочищенный 5-бром-4-хлор-N, N, 2-триметилбензолсульфонамид. Дальнейшей очистки этого материала не проводили.

Стадия 26.3. Получение 4-бром-5-хлор-2-(N, N-диметилсульфамоил) бензойной кислоты.



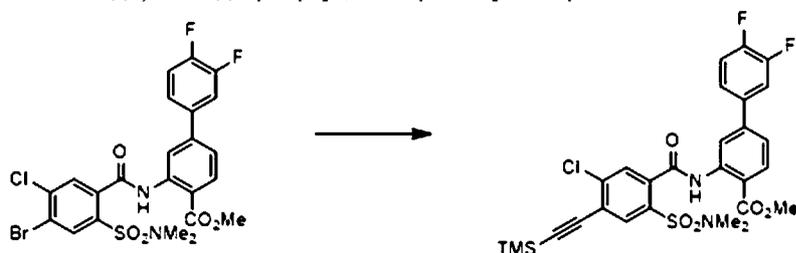
Неочищенный 5-бром-4-хлор-N, N, 2-триметилбензолсульфонамид (0,85 г, 2,7 ммоль) растворяли в смеси воды (10 мл) и t-BuOH (10 мл) и обрабатывали перманганатом калия (2,14 г, 13,59 ммоль) при 100 °С в течение 7 ч. Большую часть t-BuOH удаляли из охлажденного раствора при пониженном давлении, а оставшийся водный раствор фильтровали через целит, а фильтрующий слой промывали горячей водой. Отфильтрованный раствор подкисляли 2N HCl до pH ~ 2, и смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты дважды промывали водой, а затем рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (силикагель, дихлорметан-метанол (от 0 до 20%)) с получением чистой 4-бром-5-хлор-2-(N, N-диметилсульфамоил)бензойной кислоты (0,375 г, выход 36%).

Стадия 26.4. Получение метил-3-(4-бром-5-хлор-2-(N, N-диметилсульфамоил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.



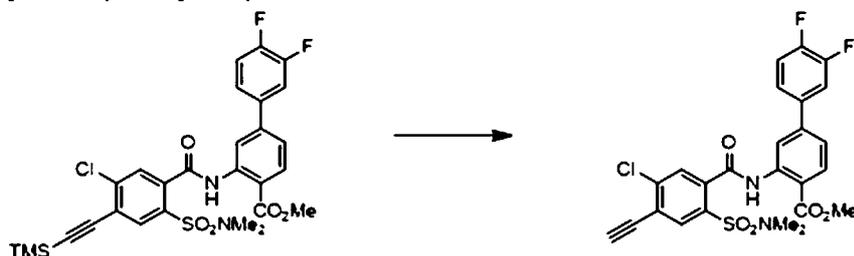
4-бром-5-хлор-2-(N,N-диметилсульфамоил)бензойную кислоту (0,300 г, 0,88 ммоль) и метил 3-амино-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,431 г, смешивали с пиридином (26 мл) и охлаждали до 0 °С. По капле добавляли оксихлорид фосфора (0,609 г, 3,9 ммоль), и ледяную баню удаляли. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 0,5 ч, после чего реакцию выливали на лед и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои несколько раз промывали водой, затем рассолом для удаления пиридина, а затем сушили и упаривали досуха. Реакцию объединяли с реакцией двух других тестовых прогонов (всего 0,574 г 4-бром-5-хлор-2-(N, N-диметилсульфамоил)бензойной кислоты) и очищали вместе с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан-этилацетат. (От 0 до 60%)) с получением чистого метилового ряда 3-(4-бром-5-хлор-2-(N, N-диметилсульфамоил)бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,236 г, общий выход 24%).

Стадия 26.5. Получение метил-3-(5-хлор-2-(N, N-диметилсульфамоил)-4-((триметилсилил) этинил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]- 4-карбоксилата



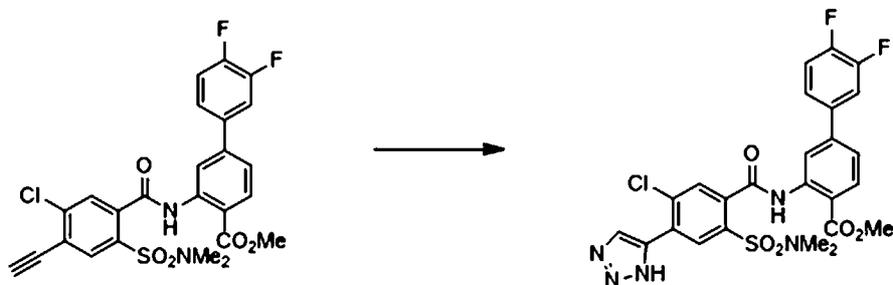
Метил 3-(4-бром-5-хлор-2-(N,N-диметилсульфамоил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,215 г, 0,366 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (6,5 мл). К этому раствору добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (0,051 г, 0,073 ммоль), CuI (0,014 г, 0,073 ммоль, триметилсилилацетилен (0,52 мл, 3,66 ммоль) и триэтиламин (0,51 мл, 3,66 ммоль). Смесь перемешивалась при 50 °С в течение 1 ч, после чего охлажденный раствор выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексан-этилацетат (от 0 до 70%)) с получением чистого метил-3-(5-хлор-2-(N,N-диметилсульфамоил)-4-((триметилсилил)этинил)бензамидо)-3',4'-дифтор -[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (0,146 г, выход 58%).

Стадия 26.6. Получение метил-3-(5-хлор-2-(N, N-диметилсульфамоил)-4-этинилбензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.



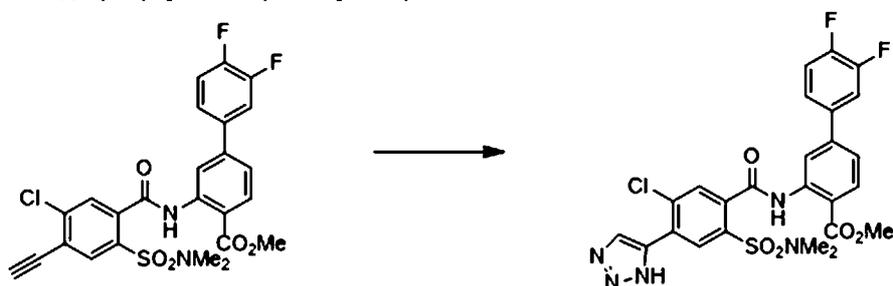
Метил 3-(5-хлор-2-(N,N-диметилсульфамоил)-4-((триметилсилил)этинил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,146 г, 0,24 ммоль) растворяли в смеси 1: метанол: дихлорметан (6 мл) и обрабатывали карбонатом калия (0,069 г, 0,5 ммоль) в течение 25 минут при комнатной температуре. Реакцию распределяли между этилацетатом и 0,2N HCl. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3x) и объединенные органические слои промывали водой (2x) и рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия. Фильтрация, концентрирование досуха и сушка в вакууме дали неочищенный продукт, который использовали на следующем этапе.

Стадия 26.7. Получение метил-3-(5-хлор-2-(N, N-диметилсульфамоил)-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата



Метил 3-(5-хлор-2-(N, N-диметилсульфамоил)-4-этинилбензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,123 г, 0,23 ммоль) растворяли в ДМФ (3,7 мл) и метаноле (0,37 мл). К этому раствору добавляли азид TMS (303 мкл, 2,3 ммоль) и CuI (0,009 г, 0,046 ммоль), и смесь нагревали при 100 °С в микроволновом реакторе в течение 10 мин. Охлажденную реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали 2-метил ТГФ (3х). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали, сушили в вакууме и использовали на следующей стадии. Выход сырого продукта составил 0,216 г.

Стадия 26.7. Получение 3-(5-хлор-2-(N, N-диметилсульфамоил)-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты

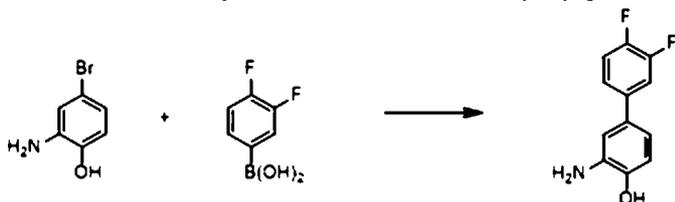


Неочищенный метил-3-(5-хлор-2-(N,N-диметилсульфамоил)-4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,216 г, 0,375 ммоль) с предыдущей стадии растворяли в смеси 1:1 метанола и ТГФ (10 мл) и обрабатывали 2N NaOH (0,94 мл, 5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч раствор подкисляли 0,2N HCl до pH ~2. Органический растворитель выпаривали и смесь экстрагировали этилацетатом (3 х). Объединенные органические слои промывали водой (2х), затем рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и сушили в вакууме с получением твердого вещества, которое подвергали окончательной очистке с помощью ВЭЖХ. 1H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d6) δ частей на миллион 2,77 (с, 6 H) 7,51 - 7,68 (м, 3 H) 7,74- 7,87 (м, 1 H) 8,09 (т, J = 4,18 Гц, 2 H) 8,36 - 8,55 (м, 1 H) 8,72 (д, J = 1,10 Гц, 1 H) 11,44 (с, 1 H)

Пример 27: 4-((3',4'-дифтор-4-гидрокси[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-6-гидроксиизофталевая кислота (GO-0003609)

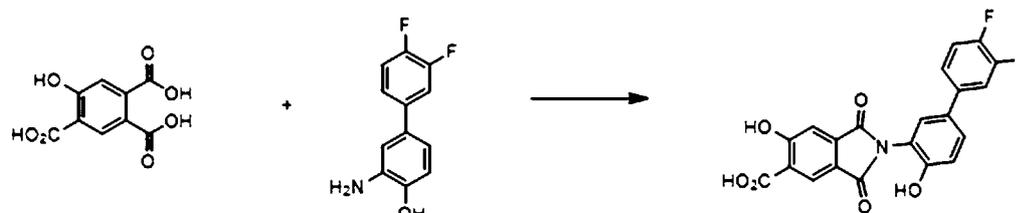
4-((3',4'-дифтор-4-гидрокси[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевая кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 27.1. Получение 3-амино-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ола.



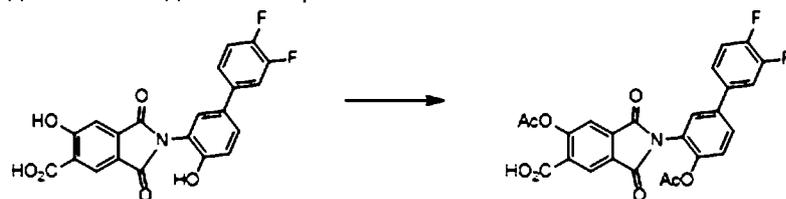
Смесь 2-амино-4-бромфенола (1 г, 5,318 ммоль), (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (0,840 г, 5,318 ммоль), тетракис-трифенилфосфинпалладия (0) (0,308 г, 0,266 ммоль) и карбоната калия (1,47 г, 10,6 ммоль) нагревали в диоксане (17 мл) и воде (4,5 мл) при 120 °С в микроволновом реакторе в течение 3 часов. Охлажденную смесь фильтровали и фильтрат трижды экстрагировали смесью 2-метилтетрагидрофурана и этилацетата (1:1). Объединенный органический раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали, упаривали досуха и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат 0-100% в гексане) с получением чистого 3-амино-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ола (0,318 г, выход 27%).

Стадия 27.2. Получение 2-(3',4'-дифтор-4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты.



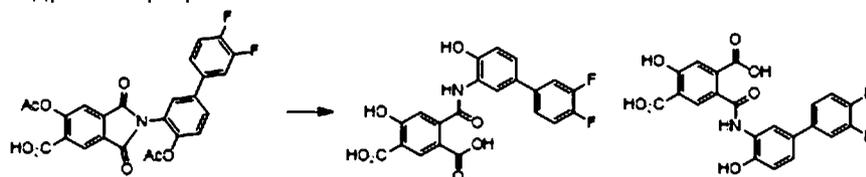
Смесь 5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновой кислоты (0,204 г, 0,904 ммоль) и 3-амино-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ола (0,200 г, 0,904 ммоль) растворяли в изомасляной кислоте (9 мл) и нагревали при 175 °С в микроволновом реакторе в течение 3 часов. Растворитель удаляли из охлажденной реакционной смеси при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, метанол 0-20% в дихлорметане) с получением чистой 2-(3',4'-дифтор-4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (0,291 г, выход 79%).

Стадия 27.3. Получение 6-ацетокси-2-(4-ацетокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты.



2-(3',4'-дифтор-4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (0,231 г, 0,562 ммоль) растворяли в уксусном ангидриде (10 мл) и затем обрабатывали серной кислотой (5 капель). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего ее выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенный органический раствор промывали водой (2х) и рассолом, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали, упаривали досуха и сушили в высоком вакууме. Использовали неочищенный материал, 6-ацетокси-2-(4-ацетокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 27.4. Получение 4-((3',4'-дифтор-4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((3',4'-дифтор-4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты



Неочищенная 6-ацетокси-2-(4-ацетокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновая кислота с предыдущей стадии была растворена в смеси ТГФ и метанола (7 мл + 7 мл) и обработана гидроксидом натрия (2,8 мл, 2N). Смесь перемешивали при 55 °С в течение 0,5 часа. Охлажденный раствор подкисляли HCl (5,6 мл) и растворитель выпаривали. Остаток распределяли между HCl (0,2N) и этилацетатом. Водный слой еще дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор промывали водой (2х) и рассолом, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали, упаривали досуха и сушили в высоком вакууме. Очистка препаративной ВЭЖХ дала 4-((3',4'-дифтор-4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевую кислоту и 2-((3',4'-дифтор-4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-5-гидрокситерефталевую кислоту. Целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

ЯМР Н1:

Пример 28: 2-((4-карбоксо-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота (GO-0003613)

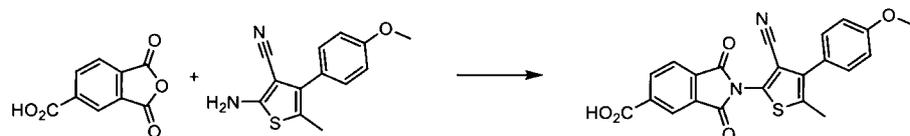
2-((4-карбоксо-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота была получена на Стадии 16.1 Примера. 16. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ частей на миллион 7,26 (д, J = 1,32 Гц, 1 H) 7,48 - 7,69 (м, 3 H) 7,74- 7,86 (м, 1 H) 8,06 - 8,14 (м, 1 H)) 8,20 (с, 1 H) 8,86 (с, 1 H)

Пример 29: 2-[[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]карбамоил]бензол-1,4-дикарбоновая кислота (GO-0003614)

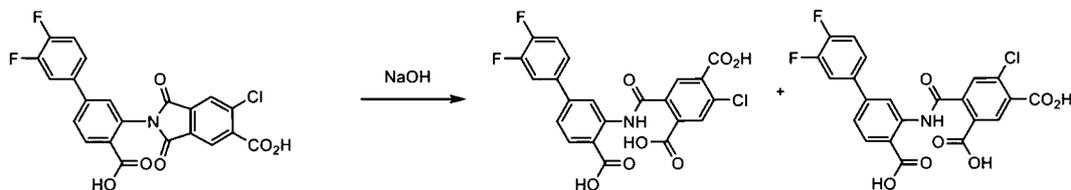
2-[[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]карбамоил]бензол-1,4-дикарбоновая кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 29.1. Получение 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты.



Раствор 1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбоновой кислоты (1,58 г, 8,18 ммоль) и 2-амино-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрила (2,0 г, 8,18 ммоль) в уксусной кислоте (80 мл) нагревали при 120 °С в течение 23 часов. При охлаждении образовывался осадок, который фильтровали, промывали водой и сушили в высоком вакууме с получением чистой 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (2,38 г, выход 70%). Отфильтрованный раствор упаривали досуха, растворяли в этилацетате, промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества. Твердое вещество очищали флэш-хроматографией, получая дополнительно 0,185 г чистого продукта.

Стадия 29.2. Получение 2-((4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-хлортерефталевой кислоты и 4-((4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-хлоризофталевой кислоты



2-(4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-хлор-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (0,035 г, 0,0764 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл) и метаноле (1 мл) и обрабатывали гидроксидом натрия (0,38 мл, 2 М водный, 10 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь выливали в HCl (0,2 М) и экстрагировали этилацетатом (4 раза). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом натрия. Концентрирование досуха дало остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистой 2-((4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-хлортерефталевой кислоты и 4-((4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-хлоризофталевой кислоты. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ частей на миллион 2,30 (с, 3 H) 3,81 (с, 3 H) 7,06 (м, J = 8,57 Гц, 2 H) 7,33 (м, J = 8,35 Гц, 2 H) 7,99 - 8,19 (м, 3 H)

Пример 30: 4-[[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]карбамоил]бензол-1,3-дикарбоновая кислота (GO-0003615)

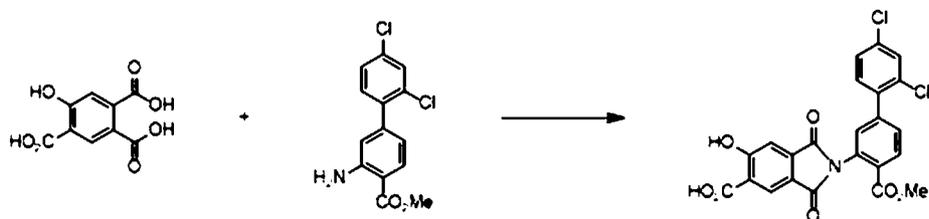
4-[[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]карбамоил]бензол-1,3-дикарбоновая кислота была получена на Стадии 29.2 Примера 29. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение был выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ частей на миллион 2,30 (с, 3 H) 3,82 (с, 3 H) 7,06 (м, J = 7,91 Гц, 2 H) 7,33 (м, J = 7,47 Гц, 2 H) 7,70 (д, J = 7,91 Гц, 1 H) 8,20 (д, J = 7,91 Гц, 1 H) 8,48 (с, 1 H)

Пример 32: 3-(4-карбокси-2-(диметилкарбамоил)-5-гидроксibenзамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (GO-0003617).

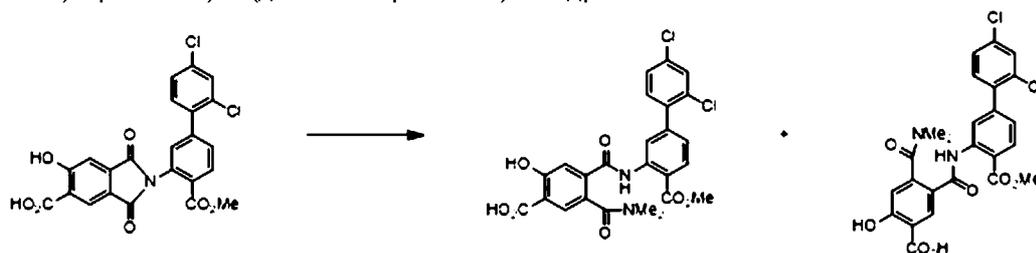
3-(4-карбокси-2-(диметилкарбамоил)-5-гидроксibenзамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 32.1. Получение 2-(2',4'-дихлор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты.



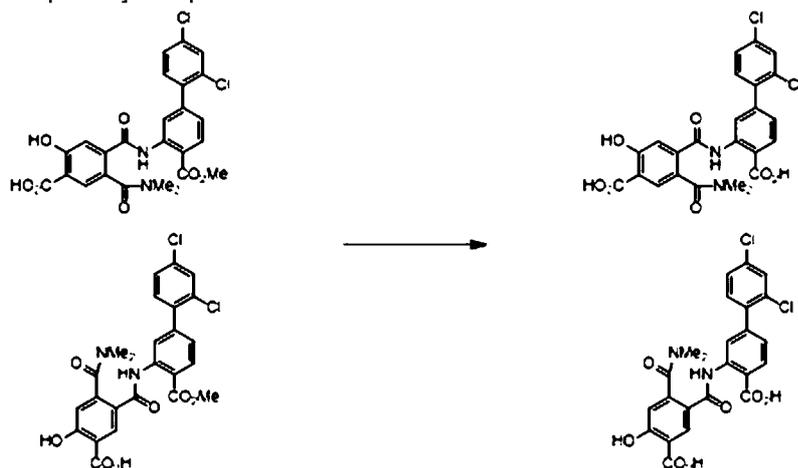
5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновая кислота (0,34 г, 1,5 ммоль) и метил 3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,445 г, 1,5 ммоль) растворяли в изомасляной кислоте (15 мл) и нагревали в микроволновом реакторе сначала при 140 °С в течение 1 часа, а затем при 175 °С в течение 2 часов. Охлажденную реакцию смесь упаривали досуха и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, дихлорметан-метанол (от 0 до 20%)) с получением чистой 2-(2',4'-дихлор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (0,50 г, количественно).

Стадия 32.2. Получение 4-((2',4'-дихлор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-5-(диметилкарбамоил)-2-гидроксибензойной кислоты и 5-((2',4'-дихлор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-(диметилкарбамоил)-2-гидроксибензойной кислоты.



2-(2',4'-дихлор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (0,50 г, 1,0 ммоль) перемешивали в ТГФ (4 мл) с диметиламином (6 мл, 2М в ТГФ) при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель выпаривали и остаток сушили в высоком вакууме, получая смесь двух возможных продуктов раскрытия цикла, 4-((2',4'-дихлор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-(диметилкарбамоил)-2-гидроксибензойной кислоты и 5-((2',4'-дихлор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-(диметилкарбамоил)-2-гидроксибензойной кислоты (0,54 г, общий выход 99%).

Стадия 32.3. Получение 3-(4-карбокси-2-(диметилкарбамоил)-5-гидроксибензамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты.



Часть смеси продуктов от предыдущей стадии (0,20 г, 0,38 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и метаноле (6 мл) и обрабатывали 2N NaOH (1 мл, 2 ммоль) в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь распределяли между 0,2N HCl и этилацетатом. Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (3х), и объединенные органические слои промывали водой (2х), рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и сушили под вакуумом. Полученное твердое вещество подвергали очистке с помощью ВЭЖХ с получением чистой 3-(4-карбокси-2-(диметилкарбамоил)-5-гидроксибензамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (NSQP00676) и 3-(5-карбокси-2-(диметилкарбамоил)-4-гидроксибензамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-

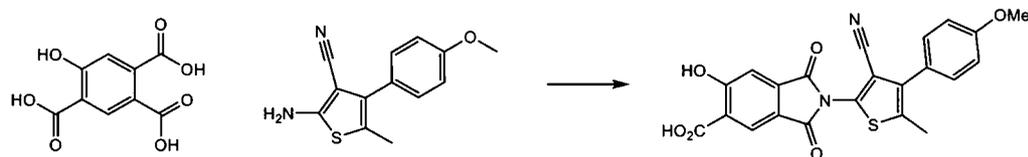
карбоновѣ кислот. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ частей на миллион 2,74- 2,81 (м, 3 H) 2,93 (с, 3 H) 6,84- 6,96 (м, 1 H) 7,26 (дд, J = 8,24, 1,65 Гц, 1 H) 7,47 - 7,63 (м, 2 H) 7,81 (д, J = 1,98 Гц, 1 H) 8,13 (д, J = 8,35 Гц, 1 H) 8,37 - 8,45 (м, 1 H) 8,61 (д, J = 1,54 Гц, 1 H) 12,11 (с, 1 H)

Пример 33 4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил) карбамоил)-6-гидроксиизофталевая кислота (GO-0003620)

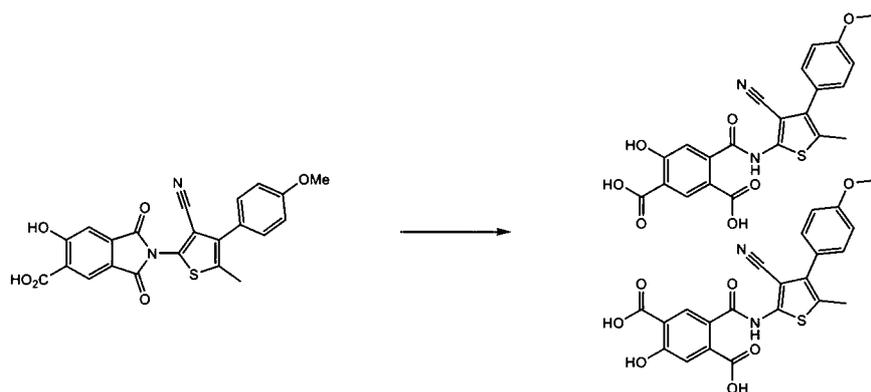
4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевая кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 33.1. Получение 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты.



С использованием Общей процедуры № 5 была проведена реакция 5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновой кислоты (0,100 г) с 2-амино-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрилом (0,100 г) с получением 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (0,180 г) после очистки флэш-хроматографией (SiO₂, дихлорметан - метанол, 0-15%).

Стадия 33.2. Получение 4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил) карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((3-циано-4-(4-метоксифенил))-5-метилтиофен-2-ил) карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты



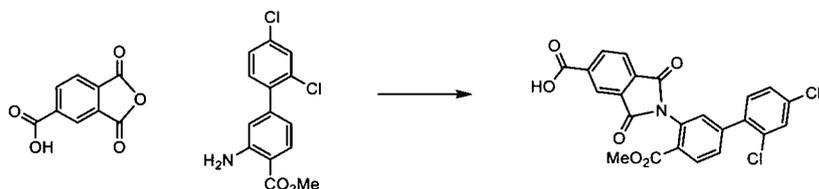
Раскрытие гидролитического кольца 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (0,140 г) с гидроксидом натрия. (1,6 мл, 2М водный) в метаноле - ТГФ (8 мл - 8 мл) при 50 °С в течение 1,5 ч с получением смеси 4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил) карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты, которые были очищены и разделены препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ частей на миллион 2,29 (с, 3 H) 3,82 (с, 3 H) 7,06 (д, J = 8,79 Гц, 2 H) 7,21 - 7,40 (м, 3 H) 7,88 - 8,00 (м, 1 H) 12,07 - 12,19 (м, 1 H)

Пример 34: 3-(2-карбокси-5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)бензамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (GO-0003624)

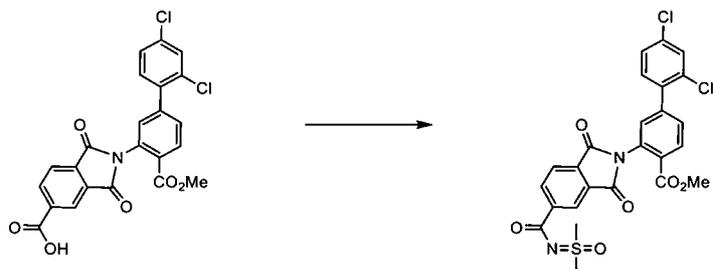
3-(2-карбокси-5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)бензамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 34.1. Получение 2-(2',4'-дихлор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты.



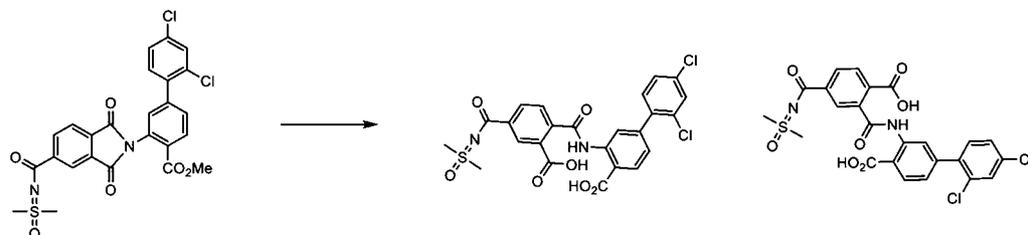
1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбоновая кислота (0,150 г, 0,78 ммоль) и метил 3-амино-2', 4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,220 г, 0,78 ммоль) растворяли в изомасляной кислоте (10 мл) и нагревали при 175 °С в микроволновом реакторе в течение 3 часов. Охлажденный раствор упаривали досуха и продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, дихлорметан-метанол (от 0 до 20%)) с получением чистой 2-(2',4'-дихлор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (0,303 г, выход 82%).

Стадия 34.2. Получение метил-2',4'-дихлор-3-(5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден) карбамоил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата



2-(2',4'-дихлор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту 0,150 г, 0,32 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (4,5 мл) и обрабатывали НАТУ (0,182 г, 0,48 ммоль), иминодиметил-л6-сульфаном (0,045 г, 0,48 ммоль) и диизопропилэтиламино (167 мкл, 0,96 ммоль). Смесь перемешивали при 35 °С в течение 3 часов, а затем выливали в воду, экстрагировали этилацетатом (3 раза). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. После сушки в высоком вакууме сырой продукт использовали на следующей стадии.

Стадия 34.3. Получение 3-(2-карбокси-4-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)бензамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты и 3-(2-карбокси-5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)бензамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты



Неочищенный метил 2',4'-дихлор-3-(5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,175 г, 0,32 ммоль) от предыдущей стадии растворяли в смеси метанола (5 мл) и ТГФ (2,5 мл) и обрабатывали гидроксидом натрия (1,3 мл, 2N, 2,6 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем выливали в 0,2N HCl и экстрагировали этилацетатом (4 раза). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением двух желаемых продуктов: 3-(2-карбокси-4-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)бензамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты и 3-(2-карбокси-5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)бензамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 3,51 (с, 6 H) 7,30 (dt, J = 8,19, 1,51 Гц, 1 H) 7,49 - 7,54 (м, 1 H) 7,56 - 7,63 (м, 1 H) 7,82 (т, J = 1,65 Гц, 1 H) 7,95 (дд, J = 7,91, 0,88 Гц, 1 H) 8,11 (дд, J = 8,13, 0,88 Гц, 1 H) 8,16 - 8,24 (м, 2 H) 8,63 (ш. С., 1 H) 11,62- 11,71 (ш. С., 1 H)

Пример 35: 3-(2-карбокси-4-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)бензамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (GO-0003625)

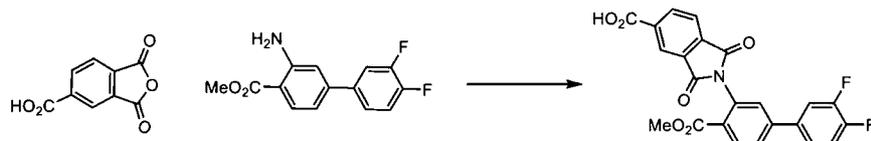
3-(2-карбокси-4-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)бензамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена на Стадии 34.4 Примера 34. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 3,52 (с, 6 H) 7,30 (dt, J = 8,30, 1,57 Гц, 1 H) 7,48 - 7,54 (м, 1 H) 7,56 - 7,63 (м, 1 H) 7,77 (д, J = 7,91 Гц, 1 H) 7,82 (т, J = 1,65 Гц, 1 H) 8,11 (д, J = 8,13 Гц, 1 H) 8,22- 8,28 (м, 1 H) 8,38 - 8,48 (м, 1 H) 8,59 - 8,68 (м, 1 H) 11,63 (ш. с., 1 H)

Пример 36: 3-(2-карбокси-5-[[метил(метилен)оксо-л⁶-сульфанил]карбамоил]бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота. (GO-0003626)

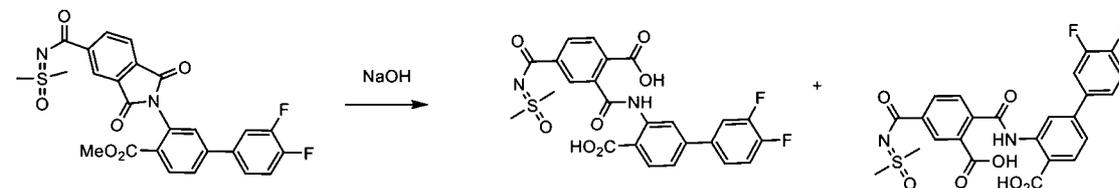
3-(2-карбокси-5-[[метил(метилен)оксо-л⁶-сульфанил]карбамоил]бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 36.1. Получение 2-(3',4'-дифтор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты.



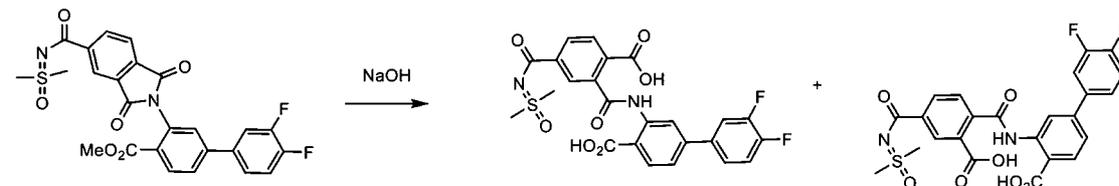
Раствор 1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбоновой кислоты (2,25 г, 11,68 ммоль) и метил-3-амино-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (2,93 г, 11,1 ммоль) в уксусной кислоте (70 мл) нагревали при 120 °С в течение 20 часов. Охлажденную смесь концентрировали до прибл. 30 мл, при этом выпадал продукт в осадок. Осадок фильтровали, промывали водой, затем гексаном, а затем сушили в высоком вакууме. Отфильтрованный раствор концентрировали досуха и высушенный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, метанол (0-10%) в метилхлориде) с получением дополнительного продукта, который объединяли с осадком с получением чистой 2-(3',4'-дифтор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (3,4 г, выход 71%).

Стадия 36.2. Получение метил-3-(5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата



Раствор 2-(3',4'-дифтор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (0,200 г, 457 ммоль) в ДМФА (4,5 мл) обрабатывали НАТУ (0,182 г, 0,479 ммоль), диметилсульфоксимином (0,045 г, 0,479 ммоль) и диизопропилэтиламиноом (167 мкл, 0,957 ммоль) и перемешивали при 35 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха, получая твердый остаток. Неочищенный метил-3-(5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,240 г) использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 36.3. Получение 3-(2-карбокси-5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты и 3-(2-карбокси-4-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты



Раствор метилового эфира 3-(5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (0,230 г) в метаноле (9 мл) и ТГФ (18 мл) обрабатывали раствором гидроксида натрия (1,5 мл, 2М водный), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Реакционную смесь выливали в HCl (0,2 М) и экстрагировали этилацетатом (4 х).

Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом натрия. Концентрирование досуха дало остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого 3-(2-карбоксо-5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты и 3-(2-карбоксо-4-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, оксид дейтерия) δ ppm 3,51 (с, 6 H) 7,52- 7,67 (м, 3 H) 7,76 - 7,88 (м, 1 H) 7,96 (дд, J = 8,13, 0,88 Гц, 1 H) 8,10 (дд, J = 8,24, 0,77 Гц, 1 H) 8,20 (дд, J = 8,13, 1,54 Гц, 1 H) 8,24 (с, 1 H) 8,83 - 8,88 (м, 1 H)

Пример 37: 2-({3',4'-дифтор-4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота (ГО-0003627)

2-({3',4'-дифтор-4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота была получена на Стадии 27.4 Примера. 27. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

ЯМР H1:

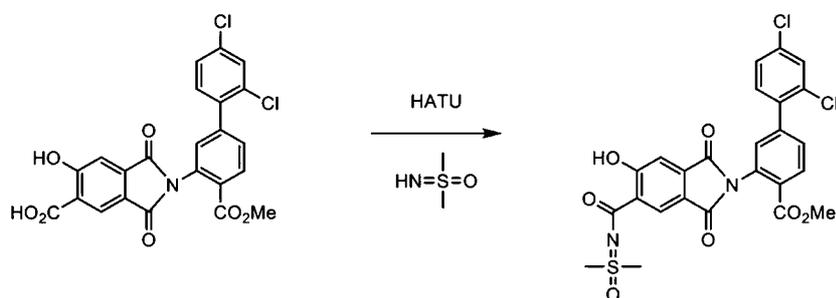
Пример 41: (ГО-0003637) 3-(2-карбоксо-4-[[метил(метилен)оксо-л⁶-сульфанил]карбамоил]бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота

3-(2-карбоксо-4-[[метил(метилен)оксо-л⁶-сульфанил]карбамоил]бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена при Стадия 36.3 Примера 36. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствовал спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, оксид дейтерия) δ ppm 3,52 (с, 6 H) 7,53 - 7,66 (м, 3 H) 7,75 - 7,81 (м, 1 H) 8,10 (дд, J = 8,13, 1,32 Гц, 1 H) 8,22- 8,29 (м, 1 H) 8,48 (с, 1 H) 8,88 (ш, 1 H)

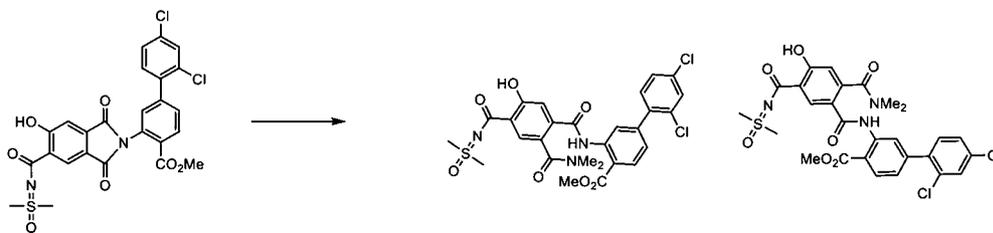
Пример 42: 2',4'-дихлор-3-(5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)-2-(диметилкарбамоил)-4-гидроксибензамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (ГО-0003652) 2',4'-дихлор-3-(5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)-2-(диметилкарбамоил)-4-гидроксибензамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту получали в несколько этапов.

Стадия 42.1. Получение метил-2',4'-дихлор-3-(5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата



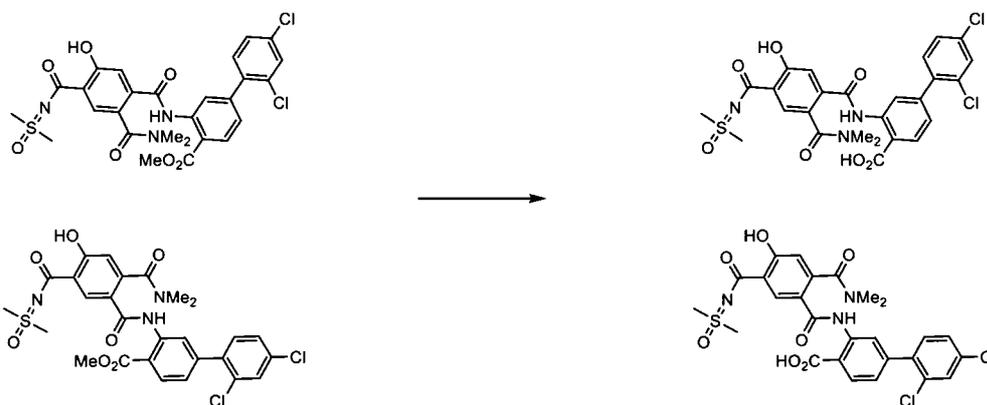
2-(2', 4'-дихлор-4-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (0,20 г 0,41 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл) и обрабатывали HATU (0,235 г, 0,617 ммоль), иминодиметил-л6-сульфаноном (0,058 г, 0,617 ммоль) и диизопропилэтиламином (0,16 г, 1,23 ммоль). Смесь перемешивали при 35 °С в течение ночи, после чего ее выливали в воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, упаривали досуха. Был проведен второй цикл в том же масштабе, и затем объединенные сырые продукты были очищены с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан-метанол (от 0 до 20%)) с получением чистого метил 2',4'-дихлор-3-(5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (0,217 г, выход 47%).

Стадия 42.2. Получение метил-2',4'-дихлор-3-(4-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)-2-(диметилкарбамоил)-5-гидроксибензамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата и метил 2',4'-дихлор-3-(5-((диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)карбамоил)-2-(диметилкарбамоил)-4-гидроксибензамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата



Метил 2',4'-дихлор-3-(5-((диметил(оксо)- λ 6-сульфанилиден)карбамоил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,21 г, 0,374 ммоль) растворяли в ТГФ (1,2 мл) и обрабатывали при комнатной температуре диметиламином (2,8 мл, 2М в ТГФ, 5,6 ммоль) в течение 70 мин. Реакционную смесь разбавляли ТГФ и упаривали досуха, и смесь неочищенных продуктов (0,236 г) использовали на следующей стадии.

Стадия 42.3. Получение 2',4'-дихлор-3-(4-((диметил(оксо)- λ 6-сульфанилиден)карбамоил)-2-(диметилкарбамоил)-5-гидроксibenзамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислоты и 2',4'-дихлор-3-(5-((диметил(оксо)- λ 6-сульфанилиден)карбамоил)-2-(диметилкарбамоил)-4-гидроксibenзамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислоты



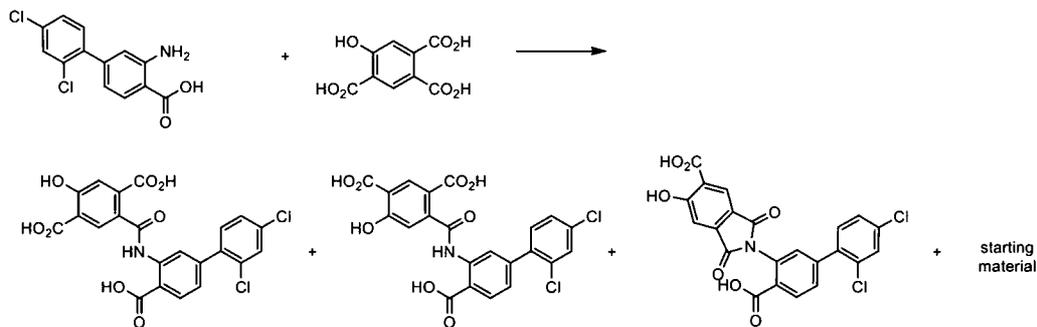
Смесь неочищенного продукта от предыдущей стадии (0,236 г, 0,39 ммоль) растворяли в смеси ТГФ (2 мл) и метанола (2 мл) и обрабатывали гидроксидом натрия (2М, 0,98 мл, 1,96 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в 0,2N HCl и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x), а затем этилацетатом (2 x). Объединенные органические слои промывали водой, раствором NaCl-рассолом, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали. Твердое вещество отправляли на окончательное разделение и очистку двух продуктов с помощью ВЭЖХ с получением чистой 2',4'-дихлор-3-(5-((диметил(оксо)- λ 6-сульфанилиден)карбамоил)-2-(диметилкарбамоил)-4-гидроксibenзамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ частей на миллион 2,78 (с, 3 H) 2,92 (с, 3 H) 3,61 - 3,66 (м, 6 H) 6,87 (с, 1 H) 7,27 (дд, $J = 8,24, 1,87$ Гц, 1 H) 7,47 - 7,54 (м, 1 H) 7,56 (д, $J = 1,98$ Гц, 1 H) 7,81 (д, $J = 1,98$ Гц, 1 H) 8,13 (д, $J = 8,13$ Гц, 1 H) 8,52 (с, 1 H) 8,59 - 8,63 (м, 1 H)

Пример 43: 4-((4-карбоксо-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота (GO-0003653)

4-((4-карбоксо-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота была получена в один этап.

Стадия 43.1. Получение 2-((4-карбоксо-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты, 4-((4-карбоксо-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-(4-карбоксо-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты



3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту (100 мг, 1 эквив.) и 5-гидроксibenзол-1,2,4-трикарбоновую кислоту (340 мг, 4,3 экв.) растворяли в изомасляной кислоте (12 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при 140 °С в течение 10 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистой 2-((4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты, 4-((4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты, 2-(4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты, а также восстановленное исходное вещество. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ частей на миллион 7,19 (с, 1 H) 7,28 (дд, J = 8,19, 1,26 Гц, 1 H) 7,46-7,53 (м, 1 H) 7,58 (дд, J = 8,35, 1,87 Гц, 1 H) 7,79 (д, J = 1,76 Гц, 1 H) 8,09 (д, J = 8,13 Гц, 1 H) 8,36 (с, 1 H) 8,60 (с, 1 H)

Дополнительный материал

- 3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота может быть получена в соответствии с общей процедурой № 1 с использованием 3,5-дихлорфенилбороновой кислоты, 2-амино-4-бромбензойной кислоты, Pd(PPh₃)₄ и карбоната калия
- Синтез 5-гидроксibenзол-1,2,4-трикарбоновой кислоты, описанной как промежуточное соединение 5b
- Коммерчески доступные исходные материалы

Соединение	Номер CAS или MLD	Каталожный номер, поставщик
2-амино-4-бромбензойная кислота	20776-50-5	664863, Sigma Aldrich
3,5-дихлорфенилбороновая кислота	67492-50-6	445207, Sigma-Aldrich
Pd(PPh ₃) ₄ : тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)	14221-01-3	216666, Sigma-Aldrich
карбонат калия	584-08-7	590681, Sigma-Aldrich

Пример 44: (GO-0003654) 2-((4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновая кислота.

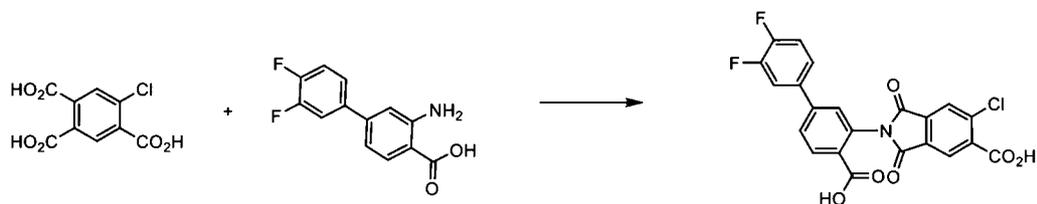
2-((4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновая кислота была получена на Стадии 43.1 Примера 43. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ частей на миллион 7,23 (с, 1 H) 7,28 (дд, J = 8,19, 0,93 Гц, 1 H) 7,46-7,52 (м, 1 H) 7,58 (дд, J = 8,35, 1,43 Гц, 1 H) 7,80 (д, J = 1,65 Гц, 1 H) 8,11 (д, J = 8,24 Гц, 1 H) 8,18 (с, 1 H) 8,63 (с, 1 H)

Пример 45: 4-((4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-хлорбензол-1,3-дикарбоновая кислота (GO-0003655)

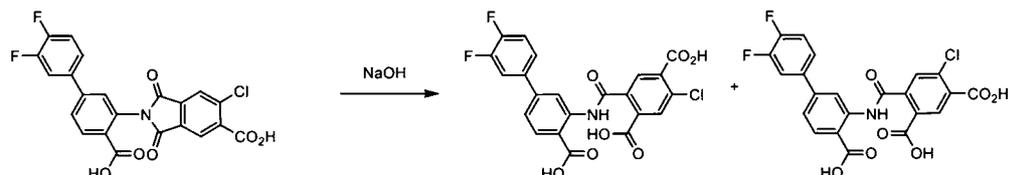
4-((4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-хлорбензол-1,3-дикарбоновая кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 45.1. Получение 2-(4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-хлор-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты.



Смесь 5-хлорбензол-1,2,4-трикарбоновой кислоты (0,0504 г, 0,2 ммоль) и 3-амино-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (0,052 г, 0,2 ммоль) в изомасляной кислоте (2,5 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 175 °С в течение 4 часов. Удаление растворителя при пониженном давлении с последующей препаративной хроматографией на ВЭЖХ дало чистую 2-(4-карбоксо-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-хлор-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту.

Стадия 45.2. Получение 2-((4-карбоксо-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-5-хлортерефталевой кислоты и 4-((4-карбоксо-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-6-хлоризофталевой кислоты



2-(4-карбоксо-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-хлор-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновую кислоту (0,035 г, 0,0764 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл) и метаноле (1 мл) и обрабатывали гидроксидом натрия (0,38 мл, 2 М водный, 10 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакцию смесь выливали в HCl (0,2 М) и экстрагировали этилацетатом (4 раза). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом натрия. Концентрирование досуха дало остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого 2-((4-карбоксо-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-5-хлортерефталевой кислоты и 4-((4-карбоксо-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-6-хлоризофталевой кислоты. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, оксид дейтерия) δ ppm 7,53 - 7,66 (м, 3 H) 7,74- 7,86 (м, 1 H) 7,92 (с, 1 H) 8,09 (дд, J = 8,13, 1,10 Гц, 1 H) 8,27 (с, 1 H) 8,75 (с, 1 H)

Пример 46: 2-((4-карбоксо-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-хлорбензол-1,4-дикарбоновая кислота (GO-0003656).

2-((4-карбоксо-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-хлорбензол-1,4-дикарбоновая кислота была получена на Стадии 45.2 Примера. 45. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ частей на миллион 7,52- 7,66 (м, 3 H) 7,75 - 7,86 (м, 1 H) 7,95 (д, J = 1,32 Гц, 1 H) 8,05 - 8,13 (м, 2 H)) 8,77 (с, 1 H)

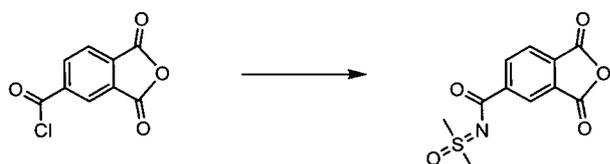
Пример 49: 2-((2',4'-дихлор-4-[[2-(диметиламино)этокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-[[диметил (оксо)-λ⁶-сульфанилиден]карбамоил]бензойная кислота (GO-0003714)

2-((2',4'-дихлор-4-[[2-(диметиламино)этокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-[[диметил (оксо)-λ⁶-сульфанилиден]карбамоил]бензойную кислоту получали на Стадии 50.3 Примера 50. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который не соответствовал спектрам ЯМР нежелательного изомера.

Пример 50: 2-((2',4'-дихлор-4-[[2-(диметиламино)этокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-[[метил (метилен)оксо-λ⁶-сульфанил]карбамоил]бензойная кислота (GO-0003713)

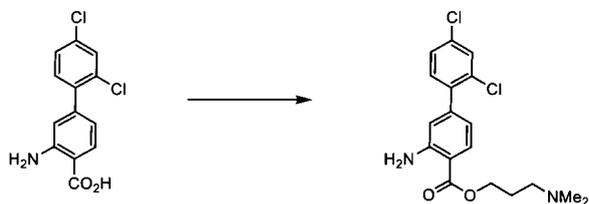
2-((2',4'-дихлор-4-[[2-(диметиламино)этокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-[[метил (метилен) оксо-λ⁶-сульфанил]карбамоил]бензойную кислоту получали в несколько этапов.

Стадия 50.1. Получение N-(диметил (оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбоксамиды.



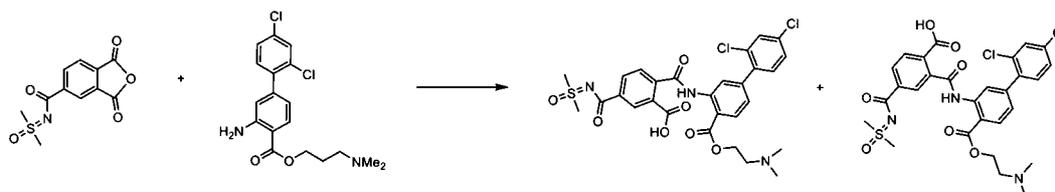
1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбонилхлорид (0,105 г, 0,5 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и обрабатывали иминодиметил- α -сульфаноном (0,049 г, 0,525 ммоль) при 0 °С, а затем триэтиламино (84 мкл, 0,6 ммоль). Полученная реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 2,5 ч, после чего ее выливали в воду и экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (3х), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и сушили в высоком вакууме с получением неочищенного N-(диметил(оксо)- α -сульфанилиден)-1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбоксамид, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 50.2. Получение 3-(диметиламино)пропил-3-амино-2', 4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.



3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту (0,300 г, 1,2 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (12 мл) и обрабатывали НАТУ (0,687 г, 1,8 ммоль), 3-(диметиламино)пропан-1-олом (1,21 мл, 12 ммоль) и диизопропилэтиламино (0,63 мл, 3 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем выливали в воду, экстрагировали этилацетатом (3 раза). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха и очищали флэш-хроматографией (силикагель, дихлорметан-метанол (от 0 до 15%) с получением 3-(диметиламино)пропил-3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (0,275 г, выход 71%).

Стадия 50.3. Получение 2-((2',4'-дихлор-4-((3-(диметиламино)пропокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-((диметил(оксо)- α -сульфанилиден)карбамоил)бензойной кислоты и 2-((2',4'-дихлор-4-((3-(диметиламино)пропокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-((диметил(оксо)- α -сульфанилиден)карбамоил)бензойной кислоты

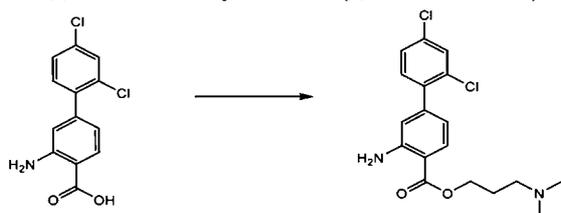


Неочищенный N-(диметил(оксо)- α -сульфанилиден)-1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбоксамид (0,134 г, 0,5 ммоль) (от стадии 1 выше) и 3-(диметиламино)пропил-3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,050 г, 0,14 ммоль) от стадии 2 выше растворяли в уксусной кислоте (3 мл) и ТГФ (4 мл.) и нагревали до 45 °С в течение 1 ч. Растворители удаляли в высоком вакууме и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением чистых изомеров, 2-((2',4'-дихлор-4-((3-(диметиламино)пропокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-((диметил(оксо)- α -сульфанилиден)карбамоил)бензойной кислоты и 2-((2',4'-дихлор-4-((3-(диметиламино)пропокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-((диметил(оксо)- α -сульфанилиден)карбамоил)бензойной кислоты. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

Пример 51: 4-[(2',4'-дихлор-4-[[3-(диметиламино)пропокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновая кислота (GO-0003722)

4-[(2',4'-дихлор-4-[[3-(диметиламино)пропокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновую кислоту получали в несколько этапов.

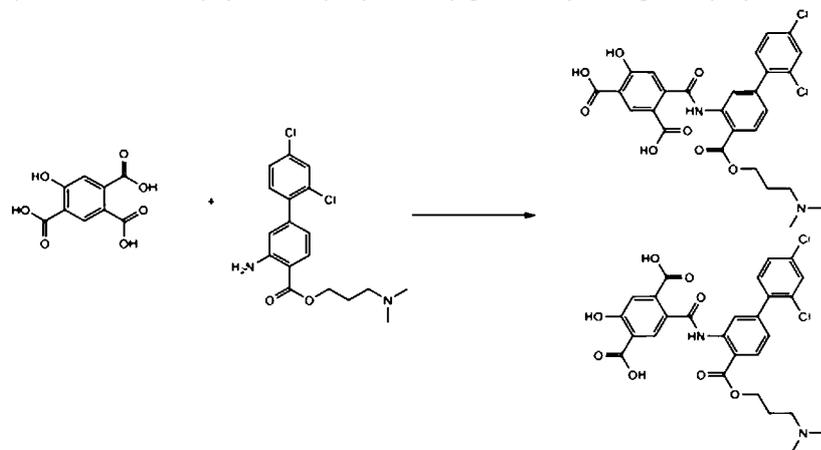
Стадия 51.1. Получение 3-(диметиламино)пропил-3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.



3-амино-2', 4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту (0,200 г) растворяли в ДМФ (8 мл) и обрабатывали НАТУ (0,404 г), 3-(диметиламино)пропан-1-ол (0,84 мл) и диизопропилэтиламино (0,38

мл) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом (3х), сушили и концентрировали с получением желаемого сложного эфира, 3-(диметиламино)пропил-3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (0,237 г, выход 91%), который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 51.2. Получение 4-((2',4'-дихлор-4-((3-(диметиламино)пропокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2',4'-дихлор-4-((3-(диметиламино)пропокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил) арбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты.



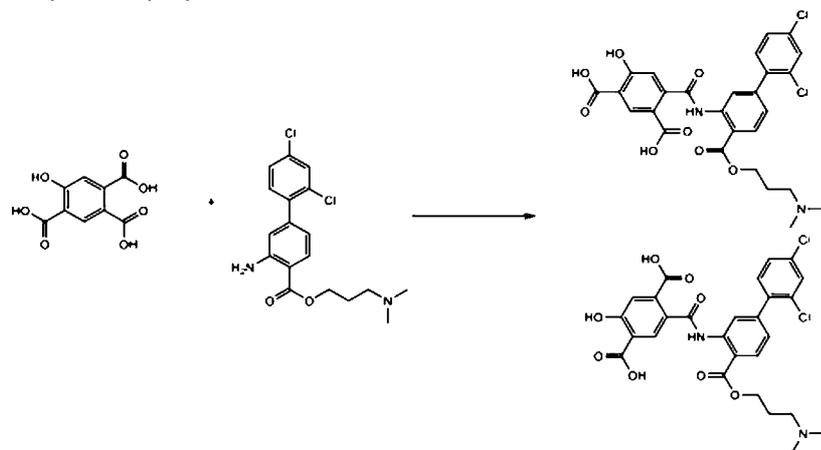
С использованием Общих процедур 5 и 6, 5-гидроксibenзол-1,2,4-трикарбоновая кислота (0,123 г) и 3-(диметиламино)пропил-3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (0,100 г) давали смесь 4-((2',4'-дихлор-4-((3-(диметиламино)пропокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ила)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2',4'-дихлор-4-((3-(диметиламино)пропокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты, которые были разделены препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,93 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,35 (д, J = 3,0 Гц, 2H), 8,07 (дд, J = 8,2, 3,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 4,34 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 2H), 2,79 (д, J = 4,6 Гц, 6H), 2,09 (с, 2H).

Пример 52: 4-[[2-карбокси-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота (GO-0003739)

4-[[2-карбокси-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота была получена в один этап.

Стадия 52.1. Получение 4-((2-карбокси-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2-карбокси-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты



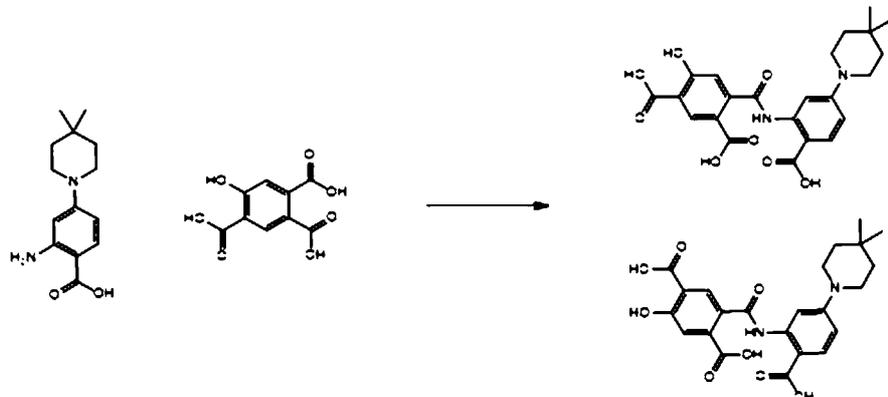
Используя Общие процедуры 5 и 6, 2-амино-4-(4,4-диметилциклогексил) бензойную кислоту (0,050 г) подвергли взаимодействию с 5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновой кислотой (0,090 г) с получением смеси 4-((2-карбокси-5-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)фенил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевая кислота 4-((2-карбокси-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевая кислота и 2-((2-карбокси-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевая кислота, которые были

разделены и очищены препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который не соответствовал спектрам ЯМР нежелательного изомера.

Пример 53 4-{{2-карбокси-5-(4,4-диметилпиперидин-1-ил) фенил}карбамоил}-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота (ГО-0003740)

4-{{2-карбокси-5-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)фенил}карбамоил}-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота была получена в один этап.

Стадия 53.1. Получение 4-((2-карбокси-5-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)фенил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2-карбокси-5-(4,4- диметилпиперидин-1-ил)фенил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты



Используя общие процедуры 5 и 6, 2-амино-4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)бензойную кислоту (0,050 г) подвергли взаимодействию с 5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновой кислотой (0,090 г), с получением смеси 4-((2-карбокси-5-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)фенил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2-карбокси-5-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)фенил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты, которые были отделены и очищены препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который не соответствовал спектрам ЯМР нежелательного изомера.

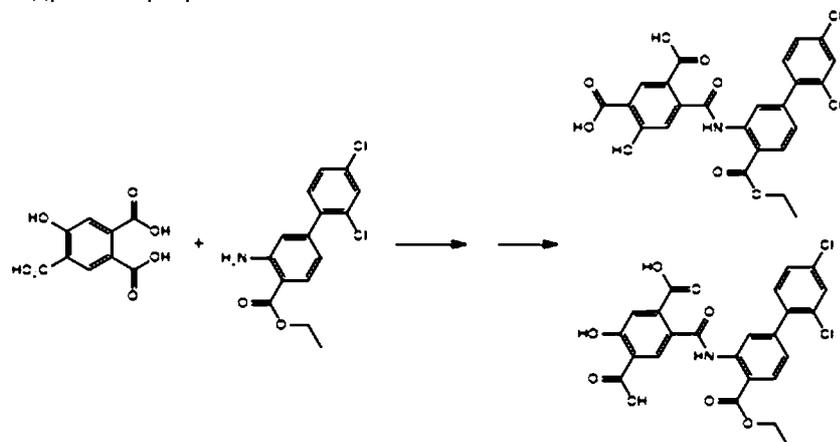
Пример 54: 2-[(2',4'-дихлор-4-{{3-(диметиламино)пропокси}карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил]-5-гидроксибензол-1, 4-дикарбоновая кислота (ГО-0003744)

2-[(2',4'-дихлор-4-{{3-(диметиламино)пропокси}карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновую кислоту получали на Стадии 51.2 Примера 51. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который не соответствовал спектрам ЯМР нежелательного изомера.

Пример 55 4-{{2',4'-дихлор-4-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота (ГО-0003745)

4-{{2',4'-дихлор-4-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота была получена в один этап.

Стадия 55.1. Получение 4-((2',4'-дихлор-4-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2', 4'-дихлор-4-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты



5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновую кислоту (0,160 г, 2 экв.) растворяли в изомасляной кислоте (6 мл) и нагревали при 150 °С в течение 3 часов. Охлажденную реакционную смесь добавляли к раствору этил 3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (0,109 г, 1 эквив.) а уксусной кислоте (6 мл) и

перемешивали при 45 °С в течение 40 мин. Растворитель удаляли при <35 °С при пониженном давлении и остаток разделяли препаративной ВЭЖХ, получая 4-((2',4'-дихлор-4-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевую кислоту и 2-((2',4'-дихлор-4-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевую кислоту. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,38 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 8,04 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,8, 2,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 - 7,28 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,31 (кв, J = 7,4 Гц, 2H), 1,31 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 56: 2-{{2-карбокси-5-(4,4-диметилпиперидин-1-ил) фенил}карбамоил}-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота (ГО-0003746)

2-{{2-карбокси-5-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)фенил}карбамоил}-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота была получена на Стадии 53.1 Примера 53. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствовал спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,15 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 32,5 Гц, 2H), 7,82 (дд, J = 9,1, 3,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 19,8 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 3,37 (с, 5H), 1,43 (с, 4H), 0,99 (с, 6H).

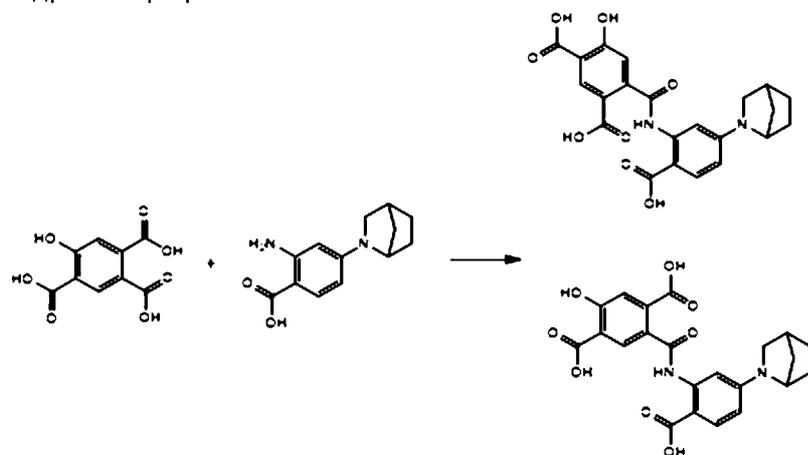
Пример 57: 2-{{2-карбокси-5-(4,4-диметилциклогексил) фенил}карбамоил}-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота (ГО-0003747)

2-{{2-карбокси-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил}карбамоил}-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота была получена на Стадии 52.1 Примера 52. После препаративной ВЭЖХ было выбрано целевое соединение в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

Пример 58 4-{{5-{{2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-2-карбоксифенил) карбамоил}-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота (ГО-0003748)

4-{{5-{{2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-2-карбоксифенил)карбамоил}-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота была получена в один этап.

Стадия 58.1. Получение 4-{{5-{{2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-карбоксифенил) карбамоил}-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-{{5-{{2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-карбоксифенил) карбамоил}-5-гидрокситерефталевой кислоты.



Используя процедуру, идентичную процедуре, использованной выше для Примера 55, 5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновую кислоту (0,184 г) подвергли взаимодействию с 2-амино-4-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензойной кислотой (0,094 г) с получением 4-{{5-{{2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-карбоксифенил)карбамоил}-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-{{5-{{2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-карбоксифенил) карбамоил}-5-гидрокситерефталевой кислоты после разделения и очистки препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,80 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,93-7,64 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,32 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,43 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 2,86 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 2,70 - 2,59 (м, 1H), 1,87 - 1,21 (м, 7H).

Пример 60: 2-{{2',4'-дихлор-4-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота (ГО- 0003751)

2-{{2',4'-дихлор-4-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота была получена на Стадии 55.1 Примера 55. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который не соответствовал спектрам ЯМР нежелательного изомера.

Пример 61: 2-[(5-{2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-2-карбоксифенил) карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота (GO-0003751)

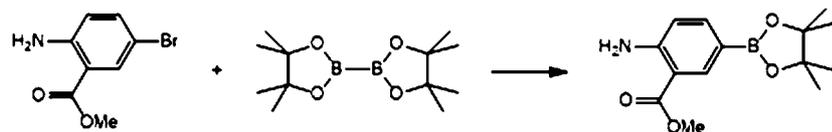
2-[(5-{2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-2-карбоксифенил)карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота была получена на Стадии 58.1 Примера 58. После В препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствовал спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,25 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,95-7,70 (м, 2H), 7,17 (д, J = 19,7 Гц, 1H) , 6,32 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,43 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 2,86 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 2,64 (с, 1H) , 1,84-1,28 (м, 7H).

Пример 62 4-[(5-{2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-2-карбоксифенил) карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота (GO-0003754)

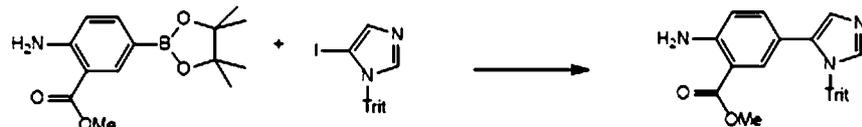
2-((2-((2-(диметиламино)этокси)карбонил)-4-(1H-имидазол-5-ил)фенил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевая кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 62.1. Получение метил-2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) бензоата.



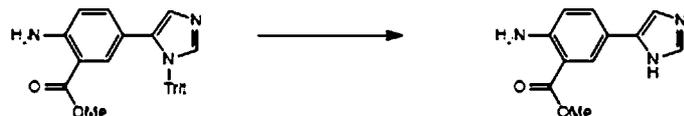
Метил 2-амино-5-бромбензоат (1,0 г, 4,34 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,32 г, 5,20 ммоль) растворяли в диоксане (24 мл) и обрабатывали PdCl₂dppf (0,176 г) и ацетатом калия (1,28 г) при 85 °С в течение 15 часов. Охлажденную реакционную смесь выливали в рассол и экстрагировали (3 х) этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией (гексан/этилацетат 0-25%). Очищенный продукт был идентифицирован как метил 2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (1,15 г, 95%).

Стадия 62.2. Получение метил-2-амино-5-(1-тритил-1H-имидазол-5-ил) бензоата.



Метил 2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (1,23 г, 4,438 ммоль) и 5-йод-1-тритил-1H-имидазол (1,29 г, 2,96 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл) и толуоле (10 мл) и обрабатывали PdCl₂dppf (0,217 г, 0,296 ммоль) и карбонатом натрия (2N, 5,92 мл) при 120 °С в течение 100 мин. в микроволновом реакторе. Охлажденную реакционную смесь выливали в рассол и экстрагировали (3 х) этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией (гексан/этилацетат 0-25%), получая чистый метил 2-амино-5-(1-тритил-1H- имидазол-5-ил) бензоат (0,935 г, выход 68,8%).

Стадия 62.3. Получение метил-2-амино-5-(1H-имидазол-5-ил)бензоата.



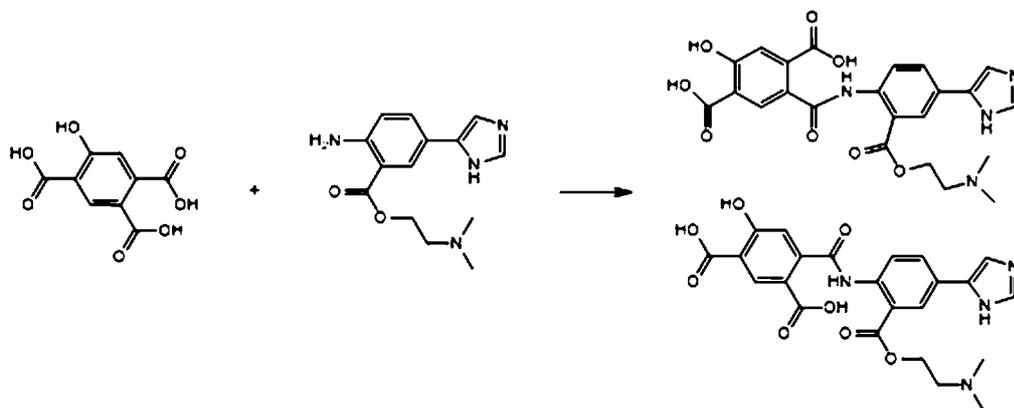
Метил 2-амино-5-(1-тритил-1H-имидазол-5-ил)бензоат (1,34 г, 2,638 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл) и обрабатывали TFA (10 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном (40 мл) и упаривали досуха. Хроматография (дихлорметан/метанол (0-20%)) давала чистый метил-2-амино-5-(1H-имидазол-5-ил)бензоат (0,505 г, выход 86%).

Стадия 62.4. Получение 2-амино-5-(1H-имидазол-5-ил) бензойной кислоты.



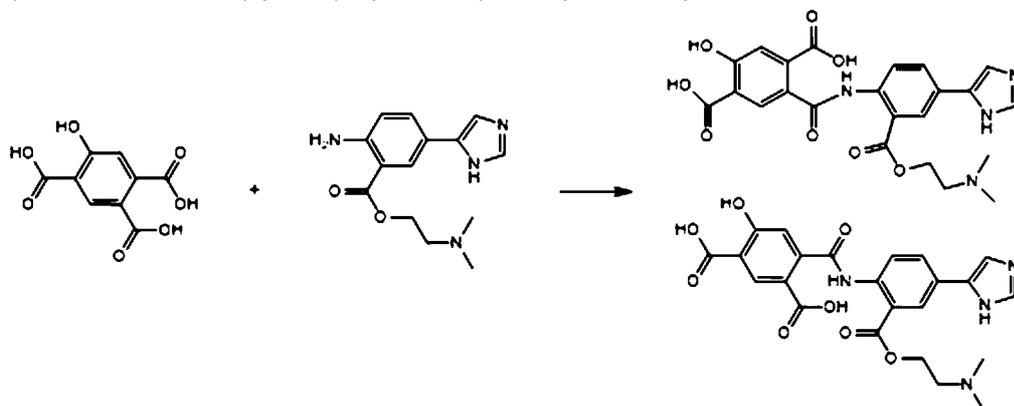
Метил 2-амино-5-(1H-имидазол-5-ил)бензоат гидролизовали обработкой гидроксидом натрия (4,64 мл, 2M) в метаноле (20 мл) путем перемешивания в течение ночи при комнатной температуре с последующим нагреванием при 50 °С в течение 2ч. Подкисление (0,1 M HCl) и выпаривание путем лиофилизации давало желтый порошок, который промывали метанолом, фильтрат собирали, упаривали и сушили с получением чистой 2-амино-5-(1H-имидазол-5-ил)бензойной кислоты (0,406 г, выход 86%).

Стадия 62.5. Получение 2-(диметиламино) этил-2-амино-5-(1H-имидазол-5-ил)бензоата.



2-амино-5-(1H-имидазол-5-ил)бензойную кислоту (0,203 г, 1 ммоль) этерифицировали 2-(диметиламино)этан-1-олом (1 мл) обработкой NHTU (0,570 г, 1,5 ммоль), диизопропилэтиламином (0,523 мл) в ДМФ (10 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (3x). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (дихлорметан/метан 0-25%) с получением чистого 2-(диметиламино)этил 2-амино-5-(1H-имидазол-5-ила)бензоата (0,135 г, выход 49%).

Стадия 62.5. Получение 2-((2-((2-(диметиламино)этоксикарбонил)-4-(1H-имидазол-5-ил)фенил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты и 4-((2-((2-(диметиламино)этоксикарбонил)-4-(1H-имидазол-5-ил)фенил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты



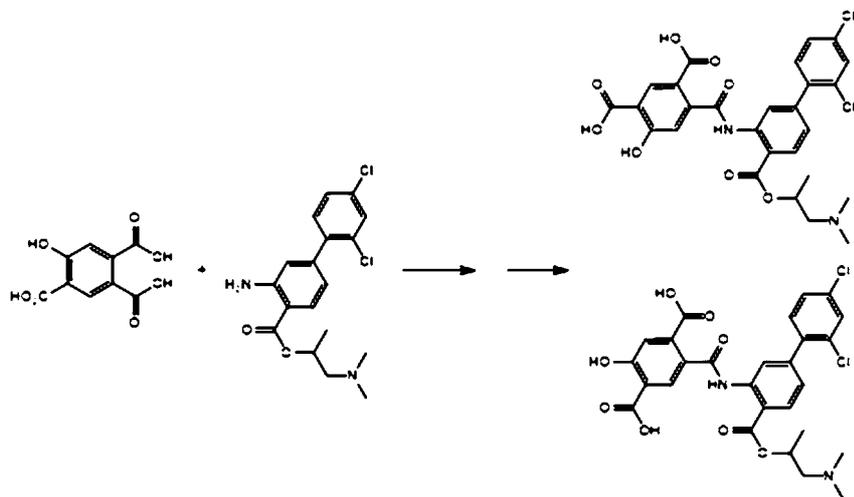
Используя ту же процедуру, что и в Примере 78, 5-гидоксибензол-1,2,4-трикарбоновую кислоту (0,222 мг, 0,98 ммоль) и 2-(диметиламино)этил 2-амино-5-(1H-имидазол-5-ил)бензоат (0,135 г, 0,492 ммоль) приводили в реакцию с получением 2-((2-((2-(диметиламино)этоксикарбонил)-4-(1H-имидазол-5-ил)фенил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты и 4-((2-((2-(диметиламино)этоксикарбонил)-4-(1H-имидазол-5-ил)фенил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты после очистки препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,87 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,51 - 8,27 (м, 3H), 8,26 - 7,97 (м, 2H), 7,09 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,60 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 2,95 - 2,73 (м, 6H).

Пример 65 4-{{2',4'-дихлор-4-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-6-гидоксибензол-1,3-дикарбоновая кислота (GO-0003757)

4-{{2',4'-дихлор-4-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-6-гидоксибензол-1,3-дикарбоновая кислота была получена в один этап.

Стадия 65.1. Получение 4-((2',4'-дихлор-4-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2',4'-дихлор-4-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты



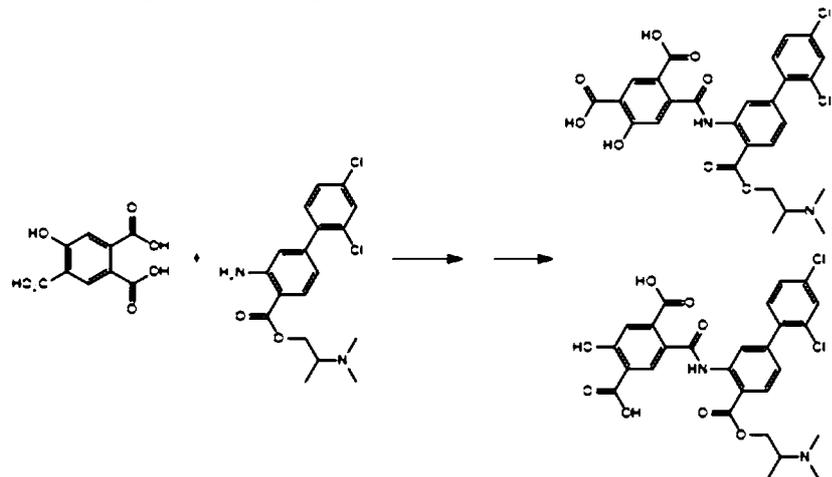
Используя процедуру, идентичную процедуре, использованной в Примере 55, 5-гидроксibenзол-1,2,4-трикарбоновую кислоту (0,080 г) подвергли взаимодействию с 1-(диметиламино)пропан-2-ил-3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом (0,065 г) с получением 4-((2',4'-дихлор-4-(((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2',4'-дихлор-4-(((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты (NSQP00698) после разделения и очистки препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,92 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,35 (с, 2H), 8,14 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,63 - 3,28 (м, 4H), 2,85 (с, 6H), 1,34 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

Пример 66 4-[(2',4'-дихлор-4-[[2-(диметиламино)пропокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновая кислота (GO-0003757)

4-[(2',4'-дихлор-4-[[2-(диметиламино)пропокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновую кислоту получали в один этап.

Стадия 66.1. Получение 4-((2',4'-дихлор-4-((2-(диметиламино)пропокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2',4'-дихлор-4-((2-(диметиламино)пропокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты.

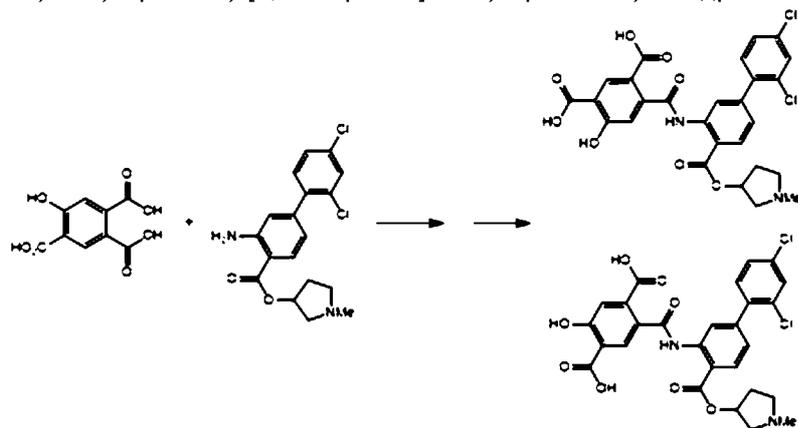


Используя процедуру, идентичную той, что использовалась для Примера 55, 5-гидроксibenзол-1,2,4-трикарбоновую кислоту (0,080 г) подвергли взаимодействию с 2-(диметиламино)пропил-3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом (0,065 г) с получением 4-((2',4'-дихлор-4-((2-(диметиламино)пропокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2',4'-дихлор-4-((2-(диметиламино)пропокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты после разделения и очистки препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который не соответствовал спектрам ЯМР нежелательного изомера.

Пример 67 4-[(2',4'-дихлор-4-[[1-(метилпирролидин-3-ил)окси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновая кислота (GO-0003759)

4-[(2',4'-дихлор-4-[[1-(метилпирролидин-3-ил)окси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновую кислоту получали в один этап.

Стадия 67.1. Получение 4-((2',4'-дихлор-4-(((1-метилпирролидин-3-ил)окси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2',4'-дихлор-4-(((1-метилпирролидин-3-ил)окси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты

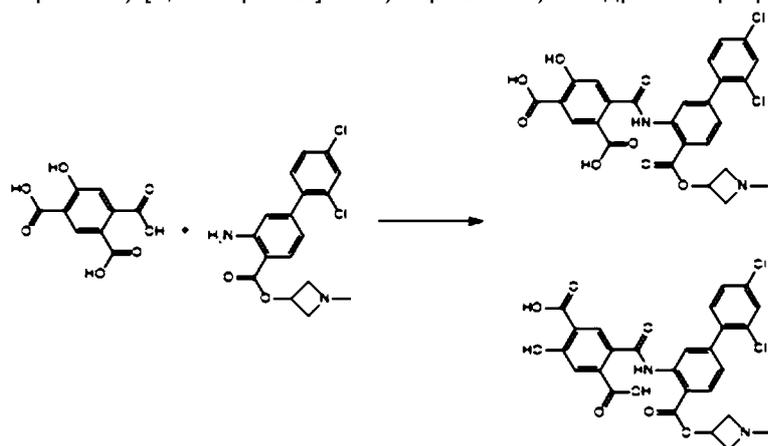


Используя процедуру, идентичную процедуре, использованной в Примере 55, 5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновую кислоту (0,075 г) подвергли взаимодействию с 1-метилпирролидин-3-ил-3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом (0,060 г) с получением 4-((2',4'-дихлор-4-(((1-метилпирролидин-3-ил)окси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2',4'-дихлор-4-(((1-метилпирролидин-3-ил)окси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты после разделения и очистки препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР. ¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ 10,81 (с, 1H), 8,36 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,12 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 2,90 (с, 6H), 2,22 (с, 3H).

Пример 69 4-[(2',4'-дихлор-4-[[1-(метилазетидин-3-ил)окси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота (GO-0003762)

4-[(2',4'-дихлор-4-[[1-(метилазетидин-3-ил)окси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновую кислоту получали в один этап.

Стадия 69.1. Получение 4-((2',4'-дихлор-4-(((1-метилазетидин-3-ил)окси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2',4'-дихлор-4-(((1-метилазетидин-3-ил)окси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты



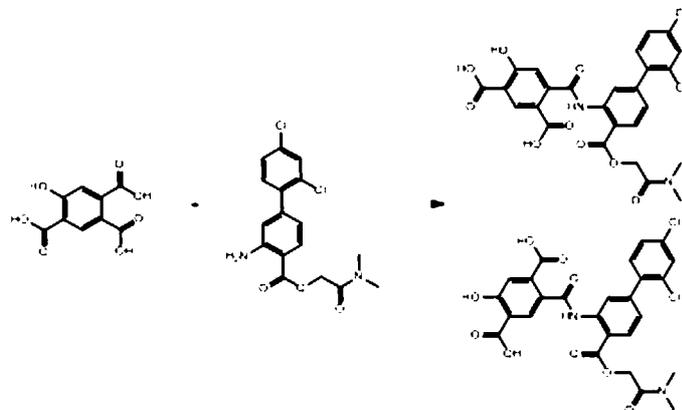
Используя процедуру, идентичную процедуре, использованной в Примере 55, 5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновую кислоту (0,084 г) подвергли взаимодействию с 1-метилазетидин-3-ил-3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом (0,065 г) с получением 4-((2',4'-дихлор-4-(((1-метилазетидин-3-ил)окси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты (NSQP00706) и 2-((2',4'-дихлор-4-(((1-метилазетидин-3-ил)окси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты (NSQP00707) после разделения и очистки препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР. ¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ 10,74 (с, 1H), 8,36 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,10 (дд,

J = 8,2, 2,7 Гц, 1H) , 7,83 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,66 - 7,57 (м, 1H), 7,50 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 5,39 (д, J = 30,8 Гц, 1H), 4,74- 4,14 (м, 5H), 2,90 (д, J = 4,4 Гц, 3H).

Пример 70 4-((2',4'-дихлор-4-((диметилкарбамоил)метокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил]-6-гидроксibenзол-1,3- дикарбоновая кислота (ГО-0003763)

4-((2',4'-дихлор-4-((диметилкарбамоил)метокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновая кислота была подготовлена в один этап.

Стадия 70.1. Получение 4-((2',4'-дихлор-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтокси) карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2',4'-дихлор-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты



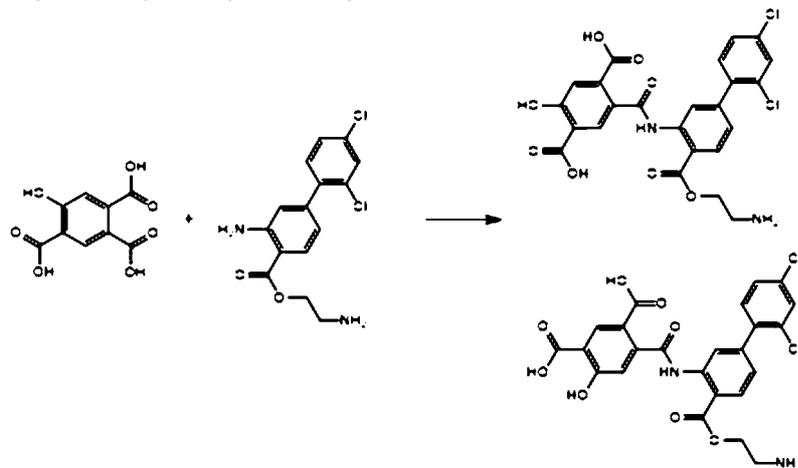
Используя процедуру, идентичную процедуре, использованной в Примере 55, 5-гидроксibenзол-1,2,4-трикарбоновую кислоту (0,074 г) подвергли взаимодействию с 2-(диметиламино)-2-оксоэтил-3-амино-2',4'-дихлорметан-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом (0,060 г) с получением 4-((2',4'-дихлор-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2',4'-дихлор-4-((2-(диметиламино)-2-оксоэтокси) карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты после разделения и очистки препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H) , 7,67-7,47 (м, 2H), 7,36 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,77 (с, 3H).

Пример 71 4-((4-((2-аминоэтокси)карбонил)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновая кислота (ГО-0003764)

4-((4-((2-аминоэтокси)карбонил)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновая кислота была готовится в один этап.

Стадия 71.1. Получение 2-((4-((2-аминоэтокси) карбонил)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты и 4-((4-((2-аминоэтокси) карбонил)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты



Используя процедуру, идентичную процедуре, использованной в примере 55, 5-гидроксibenзол-1,2,4-трикарбоновую кислоту (0,070 г) подвергли взаимодействию с 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил-3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом (0,065 г) с получением смеси Вос-защищенных аналогов указанных в заголовке соединений, с которых сняли защиту обработкой TFA (2 мл) с получением

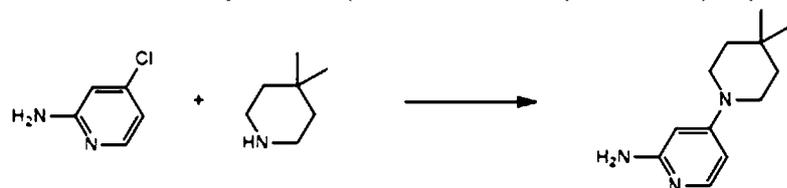
2-(4-((2-аминоэтокси) карбонил)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты и 4-((4-((2-аминоэтокси)карбонил)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты после разделения и очистки препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,93 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,43-8,32 (м, 2H), 8,23 (дд, J = 8,3, 4,8 Гц, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,83 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,24 (с, 2H).

Пример 72 5-[[диметил (оксо)-λ⁶-сульфанилиден]карбамоил]-2-[[4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил) пиридин-2-ил]карбамоил]бензойная кислота (GO-0003766)

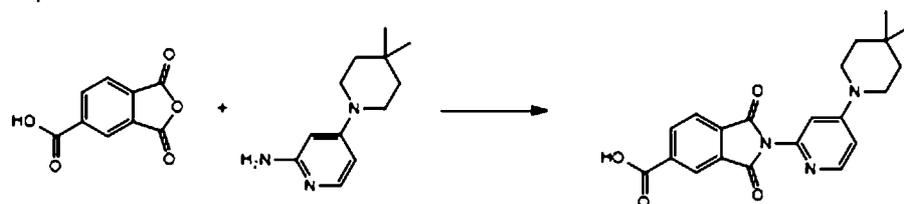
5-[[диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден]карбамоил]-2-[[4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил]карбамоил]бензойная кислота была получена в несколько этапов.

Стадия 72.1. Получение 4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил) пиридин-2-амина.



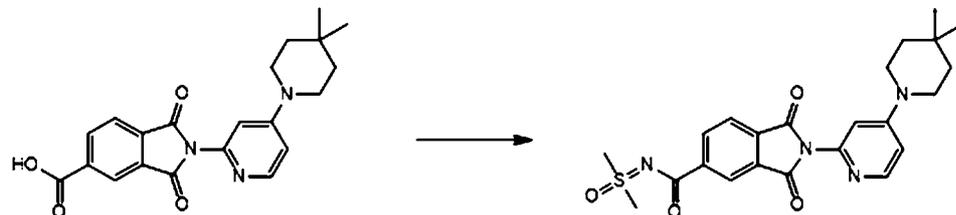
4-Хлорпиридин-2-амин (0,200 г, 1,55 ммоль) растворяли в NMP (6 мл) и обрабатывали 4,4-диметилпиперидином (0,352 г, 3,11 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 200 °С в течение 45 мин. Охлажденный раствор выливали в воду, экстрагировали (3 раза) этилацетатом, и объединенные органические слои промывали рассолом (2 раза), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и сушили в вакууме с получением чистого 4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил) пиридин-2-амина (0,295 г, выход 92%).

Стадия 72.2. Получение 2-(4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил) пиридин-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты.



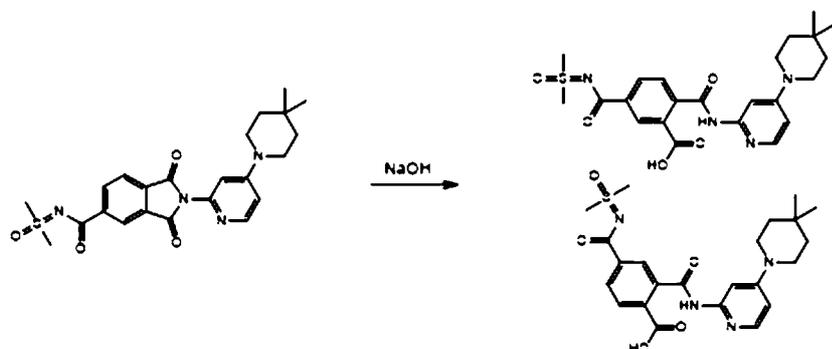
Используя Общую процедуру № 9, провели реакци. 4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-амина (0,103 г, 0,5 ммоль) и 1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбоновой кислоты (0,096 г, 0,5 ммоль) в изомасляной кислоте при 175 °С в микроволновом реакторе в течение 6 часов с получением 2-(4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (0,121 г, 64%) после флэш-хроматографии (DCM/MeOH 0-20%).

Стадия 72.3. Получение N-(диметил (оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-2-(4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоксамид.



С использованием Общей процедуры №11, 2-(4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил) пиридин-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновая кислота (0,121 г, 0,32 ммоль) была преобразована в N-(диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-2-(4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоксамид (0,1075 г, 74% выход) после флэш-хроматографии (гексан/этилацетат 0-100%).

Стадия 72.4. Получение 5-((диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамоил)-2-((4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)а бензойной кислоты и 4-((диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)карбамоил)-2-((4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)бензойной кислоты



Используя Общую процедуру №7, N-(диметил (оксо)-λ6-сульфанилиден)-2-(4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоксамид (0,1075 г, 0,24 ммоль) раскрывали гидроксидом натрия с получением 5 -((диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден)карбамоил)-2-((4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)бензойной кислоты и 4-((диметил(оксо)-λ6-сульфанилиден)карбамоил)-2-((4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)бензойной кислоты после очистки ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,88 (с, 1H), 8,29 - 8,14 (м, 2H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,57 (с, 4H), 1,44 (с, 4H), 1,00 (с, 6H).

Пример 73: 2-{{2',4'-дихлор-4-{{1-(диметиламино)пропан-2-ил}окси}карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновая кислота (ГО-0003768)

2-{{2',4'-дихлор-4-{{1-(диметиламино)пропан-2-ил}окси}карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновую кислоту получали на Стадии 65.1 Примера 65. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,22 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22-8,09 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,51 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,69 - 3,31 (м, 3H), 2,89 (с, 6H), 1,37 (д, J = 6,2 Гц, 3H).

Пример 74: 2-[(2',4'-дихлор-4-{{2-(диметиламино)пропокси}карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил]-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновая кислота (ГО-0003769)

2-[(2',4'-дихлор-4-{{2-(диметиламино)пропокси}карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил]-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновую кислоту получали на Стадии 66.1 Примера 66. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

Пример 75: 2-[(2',4'-дихлор-4-{{1-(метилпирролидин-3-ил)окси}карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил]-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновая кислота (ГО-0003770)

2-[(2',4'-дихлор-4-{{1-(метилпирролидин-3-ил)окси}карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил]-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновую кислоту получали на Стадии 67.1 Примера 67. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который не соответствовал спектрам ЯМР нежелательного изомера.

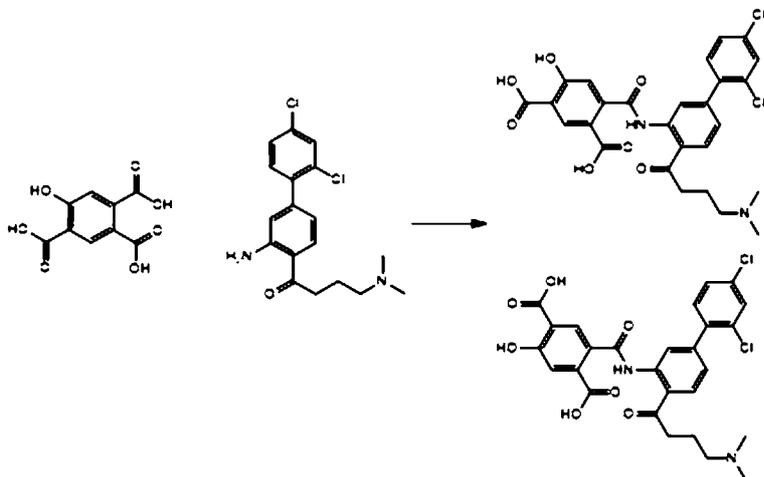
Пример 77: 2-[(2',4'-дихлор-4-{{1-(метилазетидин-3-ил)окси}карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил]-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновая кислота (ГО-0003773)

2-[(2',4'-дихлор-4-{{1-(метилазетидин-3-ил)окси}карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил]-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновую кислоту получали на Стадии 69.1 Примера 69. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который не соответствовал спектрам ЯМР нежелательного изомера.

Пример 78 2-{{2',4'-дихлор-4-[4-(диметиламино)бутаноил]-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновая кислота (ГО-0003774)

2-{{2',4'-дихлор-4-[4-(диметиламино)бутаноил]-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновая кислота была готовится в один этап.

Стадия 78.1. Получение 4-((2',4'-дихлор-4-(4-(диметиламино)бутаноил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((2',4'-дихлор-4-(4-(диметиламино)бутаноил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты



Используя процедуру, идентичную процедуре, использованной в Примере 55, 5-гидроксibenзол-1,2,4-трикарбоновую кислоту (0,084 г) подвергли взаимодействию с 1-(3-амино-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бутан-1-оном (0,065 г) с получением 4-((2',4'-дихлор-4-(4-(диметиламино)бутаноил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты (NSQP00701) и 2-((2',4'-дихлор-4-(4-(диметиламино)бутаноил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты после разделения и очистки препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,68 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,31 (дд, J = 4,9, 1,7 Гц, 1H), 8,17 - 8,02 (м, 2H), 7,82 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,44 (м, 2H), 7,43 - 7,29 (м, 1H), 7,16 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 3,26 (с, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,81 (д, J = 4,0 Гц, 6H), 1,99 (с, 2H).

Пример 79: 2-[(2',4'-дихлор-4-((диметилкарбамоил)метокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновая кислота (GO-0003775)

2-[(2',4'-дихлор-4-((диметилкарбамоил)метокси)карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-5-гидроксibenзол-1,4-дикарбоновая кислота была получена на Стадии 70.1 Примера 70. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который не соответствовал спектрам ЯМР нежелательного изомера.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,08 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,13-7,97 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,66-7,47 (м, 2H), 7,40 - 7,28 (м, 1H), 7,20 (д, J = 17,4 Гц, 1H), 5,15 (д, J = 13,7 Гц, 2H), 2,97 (дд, J = 2,5, 1,1 Гц, 3H), 2,80 (д, J = 4,1 Гц, 3H).

Пример 80: 4-((2',4'-дихлор-4-[4-(диметиламино)бутаноил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновая кислота (GO-0003778)

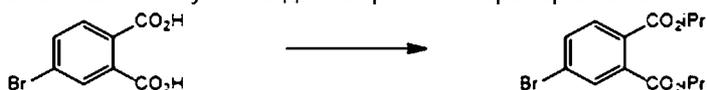
4-((2',4'-дихлор-4-[4-(диметиламино)бутаноил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновая кислота была получена на Стадии 78.1 Примера 78. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,42 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,41-8,24 (м, 2H), 8,07 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,66 - 7,56 (м, 1H), 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 17,8 Гц, 1H), 3,29 - 3,04 (м, 4H), 2,79 (д, J = 4,2 Гц, 6H), 2,04-1,87 (м, 2H).

Пример 82 3-[2-карбокси-4-(1,2-дигидроксиэтил)бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (GO-0003780)

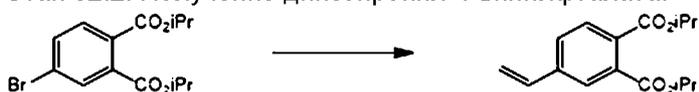
3-[2-карбокси-4-(1,2-дигидроксиэтил)бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена в несколько этапов.

Этап 82.1. Получение диизопропил-4-бромфталата.



4-Бромфталевая кислота (1 г, 4,1 ммоль) была этерифицирована изопропиловым спиртом стандартной этерификацией Фишера с использованием серной кислоты в качестве катализатора. Стандартная обработка дала сложный диэфир, диизопропил-4-бромфталат (0,974 г, выход 73%). Без дополнительной очистки продукт использовали на следующей стадии.

Этап 82.2. Получение диизопропил-4-винилфталата.

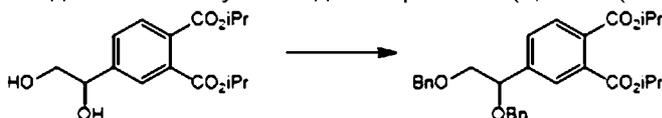


Диизопропил-4-бромфталат (0,500 г, 1,51 ммоль) растворяли в ДМФ (15 мл) и обрабатывали трибутил (винил) станнаном (0,69 мл, 2,35 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладием(0) (0,130 г, 0,11 ммоль) в микроволновом реакторе при 100 °С в течение 30 мин. Охлажденную реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом, и органический слой промывали водой и рассолом, сушили и упаривали досуха. Флэш-хроматография (гексан/этилацетат 0-50%) дала чистый 4-винилфталат (0,432 г).
 Стадия 82.3. Получение диизопропил-4-(1,2-дигидроксиэтил) фталата.



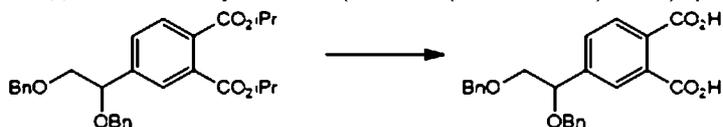
Диизопропил-4-винилфталат (0,400 г, 1,448 ммоль) растворяли в ТГФ/воде (4,5 мл: 0,45 мл) и обрабатывали тетроксидом осмия (460 мкл, 4% в воде) и N-оксидом морфолина (0,204 г, 1,73 ммоль) при комнатной температуре в течение 7 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором Na₂SO₃, а затем экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией (гексан/этилацетат 30-100%) давала чистый диизопропил-4-(1,2-дигидроксиэтил) фталат (0,394 г, 83%).

Стадия 82.4. Получение диизопропил-4-(1,2-бис (бензилокси) этил) фталата.



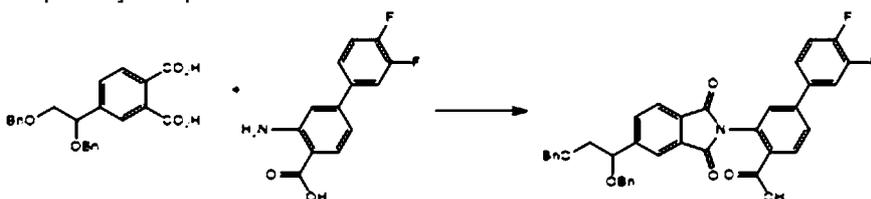
Диизопропил-4-(1,2-дигидроксиэтил)фталат (0,250, 0,8 ммоль) растворяли в ДМФ (6 мл) и обрабатывали гидридом натрия (60% в масле, 0,097 г, 2,4 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 минут. Когда выделение пузырьков прекращалось, добавляли бензилбромид (285 мкл, 2,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще 3 часа. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и затем экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические экстракты сушили, фильтровали и концентрировали досуха. Реакцию повторяли в масштабе 0,160 г, и объединенные неочищенные продукты объединяли и очищали флэш-хроматографией (гексан/этилацетат 0-60%) с получением чистого диизопропил-4-(1,2-бис (бензилокси) этил) фталата (0,647 г, 87%).

Стадия 82.5. Получение 4-(1,2-бис (бензилокси) этил) фталевой кислоты.



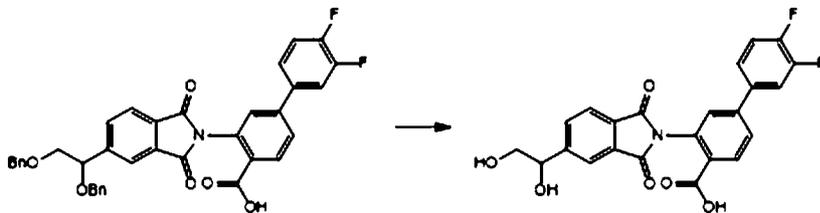
Диизопропил-4-(1,2-бис(бензилокси)этил)фталат(0,647 г, 1,31 ммоль) гидролизовали стандартным способом с водным гидроксидом натрия (3 мл, 2М) в смеси 1: 1 метанол/ТГФ (14 мл) при 50 °С в течение 2,5 ч с получением 4-(1,2-бис (бензилокси)этил)фталевой кислоты (0,576 г) после флэш-хроматографии.

Стадия 82.6. Получение 3-(5-(1,2-бис (бензилокси) этил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты



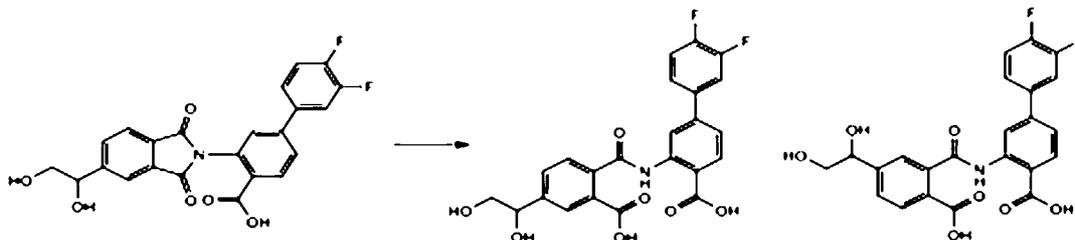
4-(1,2-бис(бензилокси)этил)фталевая кислота (0,065г + 0,100г) и 3-амино-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (0,040 г + 0,62 г) в двух отдельных реакциях реагировали в изомасляной кислоте (2,5 мл + 4 мл) в микроволновом реакторе при 175 °С в течение 5 часов. Растворитель удаляли, и две реакции очищали вместе с помощью флэш-хроматографии (гексан/этилацетат 0-100%) с получением чистой 3-(5-(1,2-бис (бензилокси)этил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (0,164 г, выход 65%).

Стадия 82.7. Получение 3-(5-(1,2-дигидроксиэтил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты.



3-(5-(1,2-бис(бензилокси)этил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту (0,140 г (0,226 ммоль) растворяли в дихлорметане (10,5 мл) и обрабатывали BCl_3 (2,6 мл, 1М в DCM) при 0 °С в течение 40 минут. Смесь разбавляли DCM и упаривали досуха. Preparative ВЭЖХ дала чистую 3-(5-(1,2-дигидроксиэтил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту.

Стадия 82.8. Получение 3-(2-карбоксии-4-(1,2-дигидроксиэтил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты и 3-(2-карбоксии-5-(1,2-дигидроксиэтил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты



Используя Общую процедуру №7, кольцо 3-(5-(1,2-дигидроксиэтил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (0,079 г, 0,1798 ммоль) открывали с помощью раствора гидроксида натрия (0,45 мл, 2М) в течение 70 минут при комнатной температуре и очищали preparative ВЭЖХ с получением чистых образцов 3-(2-карбоксии-4-(1,2-дигидроксиэтил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты и 3-(2-карбоксии-5-(1,2-дигидроксиэтил) бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты. После preparative ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ 3,42- 3,59 (м, 2 Н) 4,65 (т, $J = 5,71$ Гц, 1 Н) 7,48 - 7,70 (м, 6 Н) 7,74- 7,88 (м, 2 Н) 8,11 (д, $J = 8,35$ Гц, 1 Н) 8,95 (с, 1 Н) 11,61 (с, 1 Н)

Пример 83: 3-[2-карбоксии-5-(1,2-дигидроксиэтил) бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота (GO-0003781)

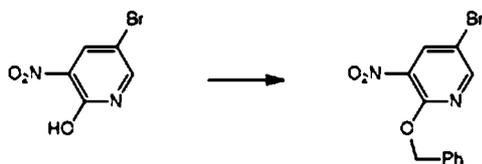
3-[2-карбоксии-5-(1,2-дигидроксиэтил) бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота была получена на Стадии 82.8 Примера 82. После preparative ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ 3,44- 3,55 (м, 2 Н) 4,66 (т, $J = 6,04$ Гц, 1 Н) 7,52- 7,66 (м, 6 Н) 7,85 (д, $J = 7,91$ Гц, 2 Н) 8,10 (д, $J = 8,13$ Гц, 1 Н) 8,94 (с, 1 Н) 11,60 (с, 1 Н)

Пример 84 2-[[5-(2,4-дихлорфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил]карбамоил]-4-[[диметил (оксо)- λ^6 -сульфанилиден]карбамоил]бензойная кислота (GO-0003784)

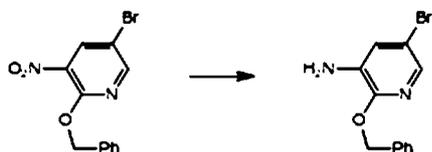
2-[[5-(2,4-дихлорфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил]карбамоил]-4-[[диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден]карбамоил]бензойная кислота получена в несколько этапов.

Стадия 84.1. Получение 2-(бензилокси)-5-бром-3-нитропиридина.



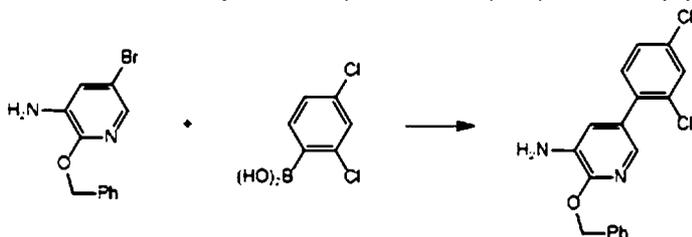
5-бром-3-нитропиридин-2-ол (1 г, 4,56 ммоль) защищали реакцией с бензилбромидом (0,94 г, 5,48 ммоль) и карбонатом серебра (1,76 г, 6,39 ммоль) в толуоле при 130 °С в течение 30 минут. мин с получением 2-(бензилокси)-5-бром-3-нитропиридина (1,34 г, выход 95%) после флэш-хроматографии (метиленхлорид/этилацетат 0-50%).

Стадия 84.2. Получение 2-(бензилокси)-5-бромпиридин-3-амин.



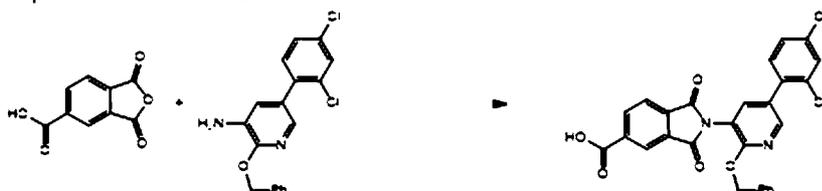
2-(бензилокси)-5-бром-3-нитропиридин (0,50 г, 1,62 ммоль) восстанавливали обработкой порошком железа (0,41 г, 7,28 ммоль) в водном этаноле (50%, 3 мл) при 100 °С в течение 1 часа с получением 2-(бензилокси)-5-бромпиридин-3-амина (0,514 г, выход 95%).

Стадия 84.3. Получение 2-(бензилокси)-5-(2,4-дихлорфенил) пиридин-3-амина.



Сочетание Сузуки (2,4-дихлорфенил)бороновой кислоты (0,352 г, 1,84 ммоль) и 2-(бензилокси)-5-бромпиридин-3-амина (0,514 г, 1,84 ммоль) осуществляли, как описано в Общей процедуре №1 в диоксане при 120°С в микроволновом реакторе с получением 2-(бензилокси)-5-(2,4-дихлорфенил)пиридин-3-амина (0,410 г, выход 64,4%) после флэш-хроматографии (гексан/этилацетат 0 - 70%).

Стадия 84.4. Получение 2-(2-(бензилокси)-5-(2,4-дихлорфенил) пиридин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты.



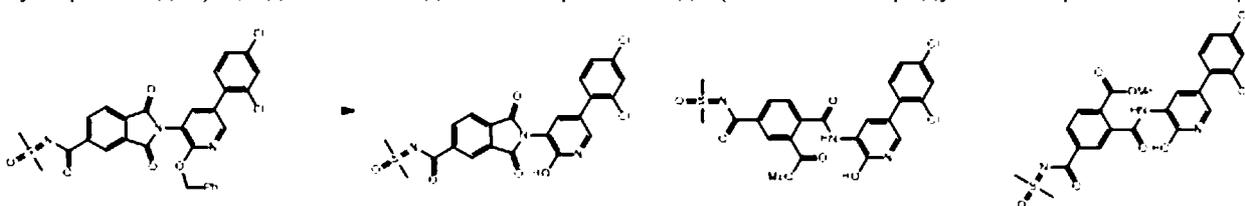
1,3-диоксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбоновая кислота (0,256 г, 1,33 ммоль) и 2-(бензилокси)-5-(2,4-дихлорфенил)пиридин-3-амин (0,230 г, 0,667 ммоль) реагировали в изомасляной кислоте, как описано в Общей процедуре №9, с получением 2-(2-(бензилокси)-5-(2,4-дихлорфенил)пиридин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (0,277 г, выход 86%) после флэш-хроматографии (дихлорметан/метанол 0-20%).

Стадия 84.5. Получение 2-(2-(бензилокси)-5-(2,4-дихлорфенил)пиридин-3-ил)-N-(диметил (оксо)-л6-сульфанилиден)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоксамид



Используя Общую процедуру №11, 2-(2-(бензилокси)-5-(2,4-дихлорфенил) пиридин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновая кислота (0,25 г, 0,48 ммоль) была преобразована в 2-(2-(бензилокси)-5-(2,4-дихлорфенил)пиридин-3-ил)-N-(диметил (оксо)-л6-сульфанилиден)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоксамид (0,258 г, выход 90%) после флэш-хроматографии (гексан/этилацетат 0-100%).

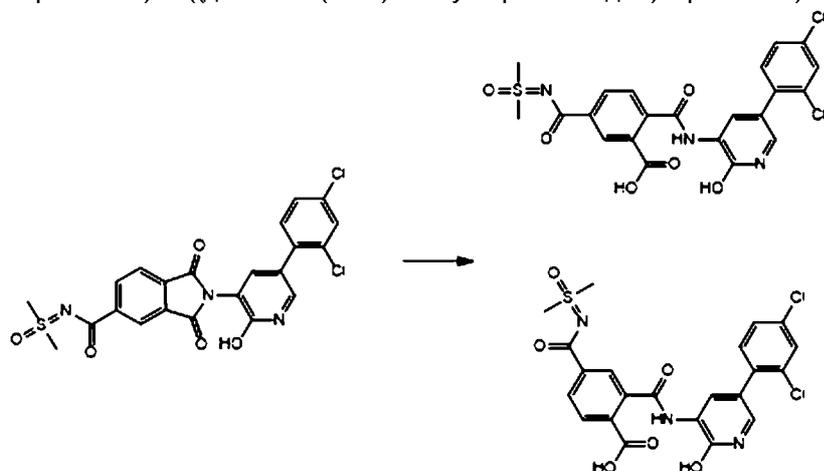
Стадия 84.6. Получение 2-(5-(2,4-дихлорфенил)-2-гидрокси-2-гидрокси-3-ил)-N-(диметил (оксо)-л6-сульфанилиден)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоксамид (и побочные продукты с открытыми кольцами)



2-(2-(бензилокси)-5-(2,4-дихлорфенил)пиридин-3-ил)-N-(диметил(оксо)-л6-сульфанилиден)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоксамид (0,258 г 0,434) гидрировали при давлении водорода 1 атм в ТГФ/МеОН

(18 мл), 1:1, используя Pd/C (10%, 0,093 г), перемешивая в течение ночи. Это давало смесь 2-(5-(2,4-дихлорфенил)-2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(диметил (оксо)-6-сульфанилиден)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоксамид, а также два эфира с дебензилированным открытым кольцом. ЖХ/МС подтвердила, что хлор сохраняется в реакции. Смесь не разделяли и использовали на последней стадии.

Стадия 84.7. Получение 2-((5-(2,4-дихлорфенил)-2-гидроксипиридин-3-ил)карбамоил)-5-((диметил(оксо)-6-сульфанилиден)карбамоил)бензойной кислоты и 2-((5-(2,4-дихлорфенил)-2-гидроксипиридин-3-ил)карбамоил)-4-((диметил (оксо)-6-сульфанилиден)карбамоил)бензойной кислоты



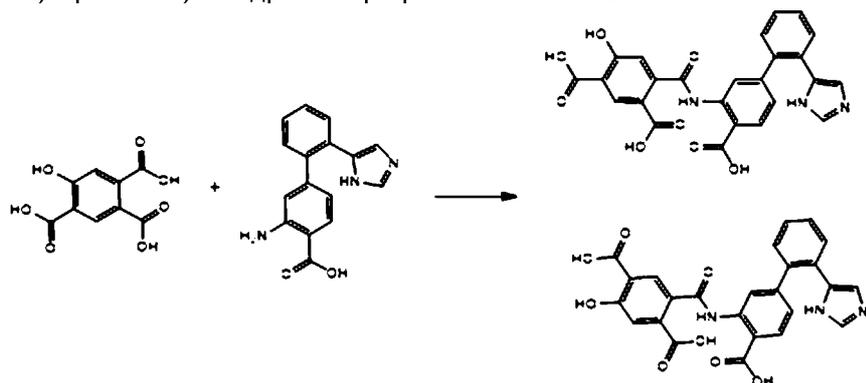
Смесь, полученную таким образом на предыдущем этапе, гидролизовали с использованием гидроксида натрия (1,09 мл, 2N) в соотношении 1:1 ТГФ/метанол (16 мл) при комнатной температуре в течение 0,5 ч с получением 2-((5-(2,4-дихлорфенил)-2-гидроксипиридин-3-ил)карбамоил)-5-((диметил(оксо)-6-сульфанилиден)карбамоил)бензойной кислоты и 2-((5-(2,4-дихлорфенил)-2-гидроксипиридин-3-ил)карбамоил)-4-((диметил(оксо)-6-сульфанилиден)карбамоил)бензойной кислоты после разделения препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ 3,50 (с, 6 H) 7,32 (широкий с, 1 H) 7,46 - 7,56 (м, 2 H) 7,76 (д, J = 1,10 Гц, 1 H) 7,91 (д, J = 8,13 Гц, 1 H) 8,04 (с, 1 H) 8,07 - 8,14 (м, 1 H) 8,44 (д, J = 1,98 Гц, 1 H) 9,63 (с, 1 H)

Пример 85 4-[[4-карбокси-2'-(1H-имидазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота (GO-0003786)

4-[[4-карбокси-2'-(1H-имидазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота была получена в один этап.

Стадия 85.1. Получение 4-((4-карбокси-2'-(1H-имидазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты (NSQP00724) и 2-((4-карбокси-2'-(1H-имидазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты.



Используя процедуру, идентичную процедуре, использованной в Примере 55, 5-гидроксибензол-1,2,4-трикарбоновую кислоту (0,160 г) подвергли взаимодействию с 3-амино-2'-(1H-имидазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислотой (0,095 г) с получением 4-((4-карбокси-2'-(1H-имидазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевой кислоты и 2-((4-карбокси-2'-(1H-имидазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-5-гидрокситерефталевой кислоты после разделения и очистки препаративной ВЭЖХ. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствует спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,03 (д, J = 12,53 Гц, 1 H) 7,07 - 7,18 (м, 1 H) 7,41 (с, 1 H) 7,54- 7,74 (м, 4 H) 8,00 (д, J = 7,91 Гц, 1 H) 8,35 (д, J = 3,52 Гц, 1 H) 8,37 - 8,43 (м, 1 H) 9,04 (с, 1 H)

Пример 86 2-{{4-карбоксо-2'-(1H-имидазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота (GO- 0003787)

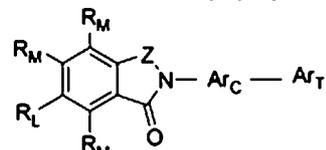
2-{{4-карбоксо-2'-(1H-имидазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота была получена при Стадии 85.1 Примера 85. После препаративной ВЭЖХ целевое соединение было выбрано в качестве изомера, который соответствовал спектрам ЯМР.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,04- 7,12 (м, 1 H) 7,18 (с, 1 H) 7,31 - 7,39 (м, 1 H) 7,66 (ш, с, 4 H) 7,97 - 8,06 (м, 1 H) 8,08 - 8,16 (м, 1 H) 8,49 (ш, 1 H) 8,99 (с, 1 H)

Техническая проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, заключалась в выявлении альтернативных и/или улучшенных средств и способов лечения и/или предотвращения рака, нейродегенерации, старения и других заболеваний и состояний, при которых модуляция PFKFB3/PFKFB4 может иметь положительный эффект, а также средств и методов нейропротекции и соответствующих методов изготовления лекарств, наборов и других изобретений. Решение этой технической проблемы достигается предоставлением вариантов реализации изобретения, охарактеризованных в этой заявке, включая, не ограничиваясь указанным, следующие далее элементы.

Соответственно, настоящее изобретение также относится к следующим пунктам (0)-(1850) и пунктам А-Н ниже:

0. Соединение формулы (I):



Формула (I) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z выбран из -C(=O)- и -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b независимо выбраны из водорода, гидроксила, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного -O-C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила и необязательно замещенного -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила;

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила; и

где C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила;

Ar_C выбран из C₃-C₈ циклоалкенилена, C₂-C₈ гетероциклоалкенилена, арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C;

каждый R_C независимо выбран из -CN, -OH, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного -O-C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³, -C(=O)NR⁴R⁵, -S(=O)₂NR⁴R⁵, -NHC(=O)H, -NHC(=O)R⁶, -NHS(=O)₂R⁶, and -C(=O)NHS(=O)₂R⁶; где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила; и

где C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, -O-C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)R⁶, -C(=O)NR¹R², C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила, -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и -NR⁷R⁸;

каждый R¹ и R² независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила;

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, -OH, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила; и

или R¹⁰ и R¹¹ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

R¹² выбран из необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -ОН, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -О-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -О-C₂-C₈ гетероциклоалкила; и

где C₃-C₈ циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -ОН, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -О-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила, -О-C₂-C₈ гетероциклоалкила и -NR⁷R⁸;

при условии, что:

а) по меньшей мере один из R_c не является -NHCOR⁶, когда R_L представляет собой -NHCOR¹², а Ar_c представляет собой гетероциклоалкенилен или гетероариленин; или

б) по меньшей мере один из R_c не является -Me, когда R_L представляет собой -OMe; или

с) по меньшей мере один из R_c не является -OEt, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или

д) по меньшей мере один из R_c не является -OH, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или

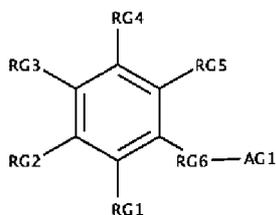
е) по меньшей мере один из R_c не является -Me, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или

ф) по меньшей мере один из R_c не является -Et, если R_L представляет собой -OMe; или

г) по меньшей мере, один из R_c не является необязательно замещенным бензоксазолилом, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или

h) по меньшей мере, один из R_c не является необязательно замещенным изоиндолин-1,3-дионом, когда R_L представляет собой -C(=O)OH.

1. Соединение формулы (0):

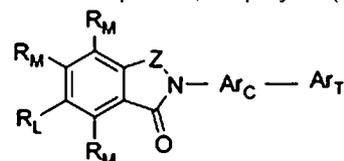


Формула (0) или ее фармацевтически приемлемая соль, где RG₆ и RG₅ являются одним из следующих:

A) RG₆ и RG₅, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют C₂-C₈ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями;

RG₁, RG₃ и RG₄ независимо выбраны из R_M; RG₂ - это R_L; RG₅ - это Z; RG₆ - это -C(=O)-; AG₁ - это -Ar_c-Ar_t;

таким образом, Формула (0) может быть представлена как Формула (I):



Формула (I), в которой: Z выбран из -C(=O)- и -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b независимо выбраны из водорода, гидроксила, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного -О-C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила. и необязательно замещенного -О-C₂-C₈ гетероциклоалкила;

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -ОН, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила, -О-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -О-C₂-C₈ гетероциклоалкила; и

где C₃-C₈ циклоалкил, -О-C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил и -О-C₂-C₈ гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -ОН, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -О-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -О-C₂-C₈ гетероциклоалкила;

Ar_c выбран из C₃-C₈ циклоалкенилена, C₂-C₈ гетероциклоалкенилена, арилена и гетероарилена; где Ar_c замещен одним или несколькими R_c;

каждый R_c независимо выбран из -CN, -ОН, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного -О-C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкил, необязательно замещенного -О-C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила,

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила (необязательно замещенного -OH, галогеном, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, -NR⁷R⁸) и гетероарила (необязательно замещенного -OH, галогеном, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, -NR⁷R⁸, C₃-C₈ циклоалкилом, -O-C₃-C₈ циклоалкилом, C₂-C₈ гетероциклоалкилом или -O-C₂-C₈ гетероциклоалкилом); и

где C₃-C₈ циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила, -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила и -NR⁷R⁸;

или R¹⁰ и R¹¹ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

R¹² выбран из необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила; и

где C₃-C₈ циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила, -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила и -NR⁷R⁸;

при условии, что:

a) по меньшей мере один из R_c не является -NHCOR⁶, когда R_L представляет собой -NHCOR¹², а A_c представляет собой гетероциклоалкенилен или гетероариленин; или

b) по меньшей мере один из R_c не является -Me, когда R_L представляет собой -OMe; или

c) по меньшей мере один из R_c не является -OEt, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или

d) по меньшей мере один из R_c не является -OH, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или

e) по меньшей мере один из R_c не является -Me, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или

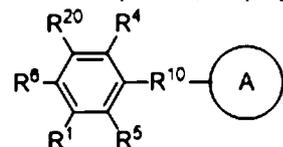
f) по меньшей мере один из R_c не является -Et, когда R_L представляет собой -OMe; или

g) по меньшей мере один из R_c не является необязательно замещенным бензоксазолилом, когда R_L представляет собой -C(=O)OH; или

h) по меньшей мере, один из R_c не является необязательно замещенным изоиндолин-1,3-дионом, когда R_L представляет собой -C(=O)OH.

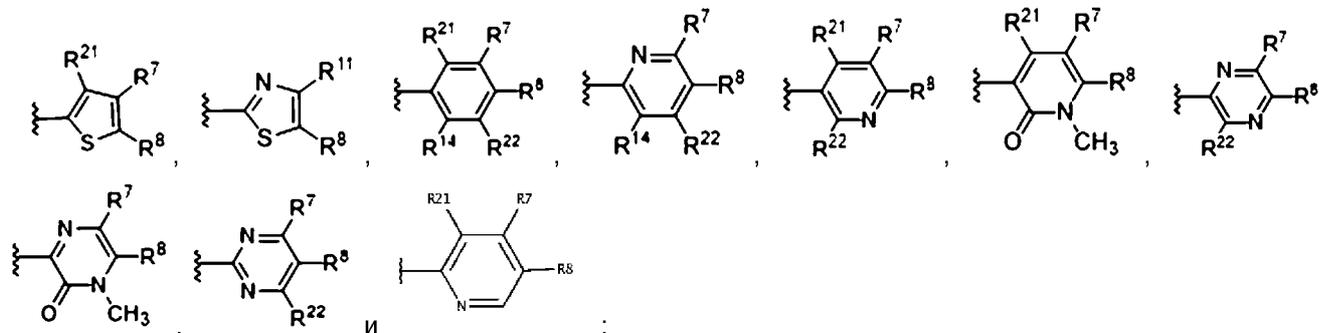
B) RG6 и RG5 не образуют C₂-C₈ гетероциклоалкил; RG1 - это R5; RG2 - это R1; RG3 - это R6; RG4 - это R20; RG5 - это R4; RG6 - это R10; AG1 - это A;

таким образом, Формула (0) может быть представлена как Формула (VII):



Формула (VII) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

A выбирается из:



R¹ выбран из водорода, галогена, гидроксила, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами; каждый R² и R³ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

или R² и R³ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила;

R⁴ выбран из водорода, галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси,

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

R⁵ выбран из -C(=O)OR¹⁵, -C(=O)NR²R³, -S(=O)₂NR²R³, -C(=O)NHR¹⁵, -CH₂OH, 3-гидроксиоксетан-3-ила и -NH₂;

R⁶ выбран из водорода, галогена, гидроксила, 5-членного гетероарила, C₁-C₆ алкила, -C(=O)OR¹⁵, -C(=O)R¹², -C(=O)NHR¹⁵, и -C(=O)N=S(X³)(CH₃)₂,

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими R⁹, и

где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R¹⁷;

R⁷ выбран из водорода, -NO₂, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -O-(3-10-членного гетероциклоалкила), арила и гетероарила,

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и

где C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, -O-(3-10-членный гетероциклоалкил), арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R²⁴;

R⁸ выбран из водорода, -NO₂, C₁-C₆ алкила, арила и гетероарила,

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из галогена; и

где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из R²³;

или R⁷ и R⁸, взятые вместе, образуют карбоцикл C₅-C₁₀ или 5-10-членный гетероцикл,

где C₅-C₁₀ карбоцикл и 5-10-членный гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, -NO₂, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -O-(3-10-членного гетероциклоалкила), арила и гетероарила,

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и

где арил, гетероарил, C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и -O-(3-10-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими R²³;

каждый R⁹ независимо выбран из гидроксидной и -COOH;

R¹⁰ выбран из -C(=O)-X¹-, -CH₂-X¹-, -X¹-C(=O)-, и -X¹-CH₂-;

R¹¹ выбран из водорода, -NO₂, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и -O-(3-10-членного гетероциклоалкила),

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и

где C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и -O-(3-10-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими R²³;

R¹² выбран из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутаминина, глутаминина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, триптофана, тирозина и валина, где точка присоединения R¹² представляет собой атом азота;

R¹⁴ выбран из водорода, галогена, гидроксила, нитрила, -C(=O)CR¹⁵ и -C(=O)OR¹⁵;

каждый R¹⁵ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, -гетероциклила,

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из -C(=O)NR²R³, -гетероциклила, -NR²R³;

где гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из R² и R³.

R¹⁷ выбран из C₁-C₆ алкила, арила и 6-членного гетероарила,

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими гидроксидными, и

где арил и 6-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -R² и -OR²;

R²⁰ выбран из водорода, галогена, гидроксила, -COOH, -NC(=O)R², -OR², 5-членного гетероарила, C₁-C₆ алкила, -C(=O)N=S(X³)(CH₃)₂, -CH₂(OH)CH₂OH и -NH-SO₂-R²,

где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома, и

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из 5-членного гетероарила, где 5-членный гетероарил содержит, по меньшей мере, два гетероатома;

R²¹ выбран из водорода и нитрила;

R²² выбран из водорода и гидроксидной;

каждый R²³ независимо выбран из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси,

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

каждый R²⁴ независимо выбран из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, 5-членного гетероарила

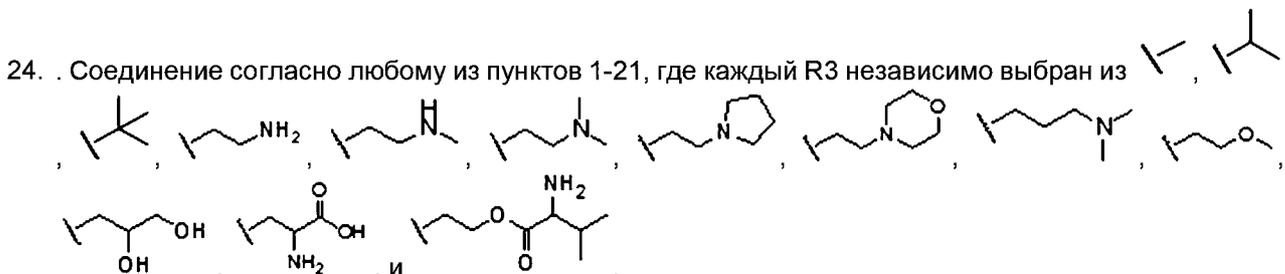
где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов; каждый X¹ независимо выбран из -NR²- и -CR²R³-; и каждый X³ независимо выбран из NH и O.

2. Соединение согласно п.1, где Z представляет собой -C(=O)-.
3. Соединение согласно п.1, где Z представляет собой -C(Ra)(Rb)-, и каждый из Ra и Rb независимо выбран из водорода, галогена, -OH, C₁-6 алкила и C₁-6 алкокси.
4. Соединение согласно п.1 или 3, где Z представляет собой -C(Ra)(Rb)-, и каждый из Ra и Rb независимо выбран из водорода, фтора и метила.
5. Соединение согласно любому из пунктов 1, 3 или 4, где Z представляет собой -CH₂-.
6. Соединение согласно любому из пунктов 1-5, где ArC представляет собой арилен или гетероарил; каждый замещен одним или несколькими RC.
7. Соединение согласно любому из пунктов 1-6, где ArC представляет собой арилен, замещенный одним или двумя RC.
8. Соединение согласно любому из пунктов 1-6, где ArC представляет собой фенилен, замещенный одним или двумя RC.
9. Соединение согласно любому из пунктов 1-6, где ArC представляет собой арилен, замещенный одним RC.
10. Соединение согласно п.9, где ArC представляет собой фенилен, замещенный одним RC.
11. Соединение согласно любому из пунктов 1-6, где ArC представляет собой гетероарил, замещенный одним или двумя RC.
12. Соединение согласно любому из пунктов 1-6, где ArC представляет собой моноциклический гетероарил, замещенный одним или двумя RC.
13. Соединение согласно любому из пунктов 1-6, где ArC представляет собой гетероарил, замещенный одним RC.
14. Соединение согласно п.11, где ArC представляет собой тиофенилен, замещенный одним RC.
15. Соединение согласно п.11, где ArC представляет собой тиофенилен, замещенный двумя RC.
16. Соединение согласно любому из пунктов 1-15, где каждый RC независимо выбран из -CN, -OH, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и -C(=O)NR⁴R⁵;

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила и C₂-C₈ гетероциклоалкила; и

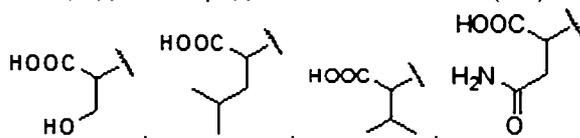
где C₃-C₈ циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и -NR⁷R⁸.

17. Соединение согласно любому из пунктов 1-16, где каждый RC независимо выбран из -CN, -OH, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксиалкила, C₁-C₆ гидроксициклоалкила, C₁-C₆ алкокси, гетероарила, арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и -C(=O)NR⁴R⁵.
18. Соединение согласно любому из пунктов 1-8, 11, 12, 15, где один RC выбран из -CN, -OH, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксиалкила, C₁-C₆ гидроксициклоалкила, C₁-C₆ алкокси, гетероарила, арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и -C(=O)NR⁴R⁵; а второй RC выбран из -OH, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси или арила.
19. Соединение согласно любому из пунктов 1-15, где каждый RC независимо выбран из -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и тетразолила.
20. Соединение согласно любому из пунктов 1-8, 11, 12, 15, где один RC выбран из -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR³ и тетразолила; и второй RC выбран из -OH, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси или арила.
21. Соединение согласно любому из пунктов 1-20, где каждый R³ независимо выбран из C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из -OH, необязательно замещенного -OC(=O)C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, -C(=O)OH и -NR¹R²; где -OC(=O)C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH и -NR⁷R⁸.
22. Соединение согласно любому из пунктов 1-21, в котором каждый R³ независимо выбран из C₁-C₆ алкила (необязательно замещенного одним или несколькими из -OH, C₁-C₆ алкокси и -NR¹R²) или -C₁-C₆ алкилена, -OC(=O)C₁-C₆ алкила (где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH и -NR⁷R⁸).
23. Соединение согласно любому из пунктов 1-22, где каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из -OH, C₁-C₆ алкокси и -NR¹R².



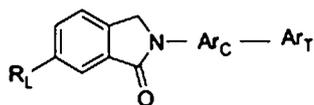
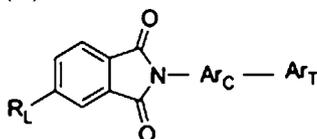
25. Соединение согласно любому из пунктов 16-18, где каждый R4 и R5 независимо выбран из водорода и C1-C6 алкила; или R4 и R5 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C2-C8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C1-C6 алкильными заместителями.
26. Соединение согласно любому из пунктов 16-18 и 25, где каждый R4 и R5 представляет собой водород.
27. Соединение согласно любому из пунктов 1-20, где по меньшей мере один из RC представляет собой -CN.
28. Соединение согласно любому из пунктов 1-20, где по меньшей мере один из RC представляет собой -C(=O)OH.
29. Соединение согласно любому из пунктов 1-20, где по меньшей мере один из RC представляет собой тетразолил.
30. Соединения по любому из пунктов 1-29, где ArT выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиазолила и имидазолила, где ArT необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -NR7R8, -CN, C1-C6 алкил и C1-C6 алкокси.
31. Соединения по любому из пунктов 1-29, где ArT представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -OH, -NR7R8, -CN, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси.
32. Соединение согласно любому из пунктов 1-31, где каждый RM независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси.
33. Соединение согласно любому из пунктов 1-32, где один RM выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси; и каждый другой RM независимо выбран из водорода и галогена.
34. Соединение согласно любому из пунктов 1-33, где каждый RM представляет собой водород.
35. Соединение согласно любому из пунктов 1-34, где RL выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)OR9, -C(=O)NR10R11, -NHC(=O)R12, -NHS(=O)2R12, и C(=O)NHS(=O)2R12; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, C1-C6 алкила, C1-C6 гидроксиалкила, C1-C6 алкокси, -OC(=O)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкилена)-OC(=O)C1-C6 алкила, -C(=O)R12, арила, гетероарила, C1-C6 алкил-(арила) и C1-C6 алкил-(гетероарила).
36. Соединение согласно п.35, где RL представляет собой -C(=O)OR9.
37. Соединение согласно п. 36, где R9 представляет собой C1-C6 алкилен -OC(=O)C1-C6 алкил, где C1-C6 алкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH и -NR7R8.
38. Соединение согласно п. 36, где R9 представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный -NR1R2.
39. Соединение согласно п.38, где каждый R1 и R2 независимо выбран из водорода или C1-C6 алкила.

40. Соединение согласно пп. 38 или 39, где R9 выбран из
-
- и
41. Соединение по пункту 35, где RL представляет собой -C(=O)NR10R11, и каждый R10 и R11 независимо выбран из водорода и C1-C6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)OH, -C(=O)NR1R2, -OH, арила и гетероарила; или R10 и R11 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C2-C8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C1-C6 алкильными заместителями.
42. Соединение согласно пунктам 35 или 41, где RL представляет собой -C(=O)NR10R11; R10 -



- водород; и R11 выбран из водорода,
43. Соединение по пункту 35, где RL выбран из -NHC(=O)R12, -NHS(=O)2R12 и -C(=O)NHS(=O)2R12, и R12 выбран из C1-C6-алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C1-C6-алкильными заместителями.

44. Соединение согласно п.43, где RL представляет собой -NHC(=O)R12; и R12 представляет собой метил.
45. Соединение согласно п.43, где RL представляет собой -NHS(=O)2R12; и R12 выбран из фенила, топила и метила.
46. Соединение согласно п.43, где RL представляет собой -C(=O)NHS(=O)2R12; и R12 выбран из метила, бутила и фенила.
47. Соединение согласно п.35, где RL представляет собой -C(=O)OH.
48. Соединение по пункту 35, где RL представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, C1-C6 алкила, C1-C6 гидроксильного алкила, C1-C6 алкокси, -OC(=O)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкилен)-OC(=O)C1-C6 алкила, -C(=O)R12, арила, гетероарила, C1-C6 алкил-(арила) и C1-C6 алкил-(гетероарила).
49. Соединение согласно пп.35 или 48, где RL представляет собой триазолил.
50. Соединение согласно пунктам 35 или 48, где RL представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, C1-C6 алкила, C1-C6 гидроксильного алкила, C1-C6 алкокси, -OC(=O)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкилен)-OC(=O)C1-C6 алкила, -C(=O)R12, арил, гетероарила, C1-C6 алкил-(арил) и C1-C6 алкил-(гетероарила).
51. Соединение согласно пп. 35, 48 или 50, где RL представляет собой триазолил.
52. Соединение согласно любому из пунктов 1-51, где каждый R1 и R2 независимо выбран из водорода и C1-C6 алкила; или R1 и R2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C2-C8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C1-C6 алкильными заместителями.
53. Соединение согласно любому из пунктов 1-52, где каждый R1, R2, R7 и R8 независимо выбран из водорода и C1-C6 алкила.
54. Соединение согласно п.53, где каждый R1 и R8 представляет собой водород, и каждый R2 и R7 независимо выбраны из водорода и C1-C6 алкила.
55. Соединение согласно пп. 53 или 54, где каждый из R1, R2, R7 и R8 представляет собой водород.
56. Соединение согласно любому из пунктов 1-55, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме пролекарства.
57. Соединение согласно п.56, где пролекарство содержит сложноэфирную группу.
58. Соединение согласно п.56, где пролекарство включает амидную группу.
59. Соединение согласно п.1, где соединение Формулы (I) представлено Формулой (Ia) или Формулой (Ib):



Формула (Ia),
где:

Формула (Ib) или ее фармацевтически приемлемая соль,

где ArC выбран из арилена и гетероарилена; где ArC замещен одним или несколькими RC; каждый RC независимо выбран из галогена, -CN, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C1-C6 алкокси, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR3, -S(=O)2NR4R5, -NHS(=O)2R6, и -C(=O)NHS(=O)2R6;

где C1-C6 алкил и C1-C6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OH, -C(=O)NR1R2, -OH, арила, гетероарила, C3-C8 циклоалкила и C2-C8 гетероциклоалкила; и

где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, -C(=O)OH, -C(=O)NR1R2, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и -NR7R8;

каждый R1 и R2 независимо выбран из водорода и C1-C6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OH, -C(=O)NR7R8, -OH, арила, гетероарила, C3-C8 циклоалкила и C2-C8 гетероциклоалкила;

или R1 и R2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C2-C8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси;

каждый R3 независимо представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, необязательно замещенного -OC(=O)C1-C6 алкила, необязательно замещенного -C(=O)OC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, -

C(=O)OH и -NR₁R₂; где -OC(=O)C₁-C₆ алкил и -C(=O)OC₁-C₆ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH и -NR₇R₈; каждый R₄ и R₅ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR₇, -C(=O)NR₁R₂, -OH, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила и C₂-C₈ гетероциклоалкила; или R₄ и R₅ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси; каждый R₆ независимо выбран из необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного арила;

где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR₇, -C(=O)NR₁R₂, -OH, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила и C₂-C₈ гетероциклоалкила; и

где арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, -C(=O)OR₇, -C(=O)NR₇R₈, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и -NR₇R₈; каждый R₇ и R₈ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

или R₇ и R₈ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями;

ArT выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиазолила и имидазолила, где ArT необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -OH, -NR₇R₈, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

RL выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)OR₉, -C(=O)NR₁₀R₁₁, -NHC(=O)R₁₂, -NHS(=O)₂R₁₂ или -C(=O)NHS(=O)₂R₁₂; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила, -OC(=O)C₁-C₆ алкила, (C₁-C₄ алкилена)-OC(=O)C₁-C₆ алкила, -C(=O)NR₁R₂, -C(=O)R₁₂, арила и C₁-C₆ алкил-(арила);

R₉ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH и -NR₁R₂;

каждый R₁₀ и R₁₁ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)OH, -C(=O)NR₁R₂, -OH, арила, гидроксиарила и гетероарила;

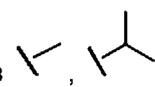
или R₁₀ и R₁₁ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями;

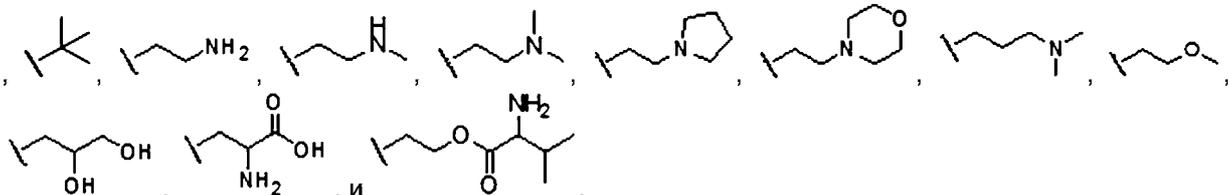
R₁₂ выбран из C₁-C₆ алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями;

при условии, что хотя бы один из RC не является -OH, когда RL представляет собой -C(=O)OH в Формуле (Ia), или хотя бы один из RC не является -OEt, когда RL представляет собой -C(=O)OH в Формуле (Ia).

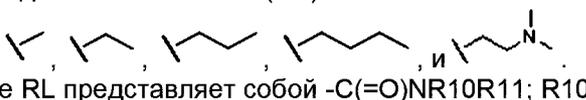
60. Соединение согласно пункту 59, в котором ArC представляет собой арилен, замещенный одним или двумя RC.
61. Соединение согласно пунктам 59 или 60, где ArC представляет собой моноциклический арилен, замещенный одним или двумя RC.
62. Соединение согласно пунктам 59 или 60, в котором ArC представляет собой арилен, замещенный одним RC.
63. Соединение согласно пункту 62, в котором ArC представляет собой фенилен, замещенный одним RC.
64. Соединение согласно пункту 59, в котором ArC представляет собой гетероарилен, замещенный одним или двумя RC.
65. Соединение согласно пунктам 59 или 64, где ArC представляет собой моноциклический гетероарилен, замещенный одним или двумя RC.
66. Соединение согласно пунктам 59 или 64, где ArC представляет собой гетероарилен, замещенный одним RC.
67. Соединение согласно пункту 64, в котором ArC представляет собой тиофенилен, замещенный одним RC.
68. Соединение согласно пункту 64, в котором ArC представляет собой тиофенилен, замещенный двумя RC.
69. Соединение согласно любому из пунктов 59-68, где каждый RC независимо выбран из -OH, -CN, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гидроксиалкила, гетероарила, арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR₃ и -C(=O)NR₄R₅.
70. Соединение согласно любому из пунктов 59-68, где каждый RC независимо выбран из -CN, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксиалкила, гетероарила, арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR₃ и -C(=O)NR₄R₅.

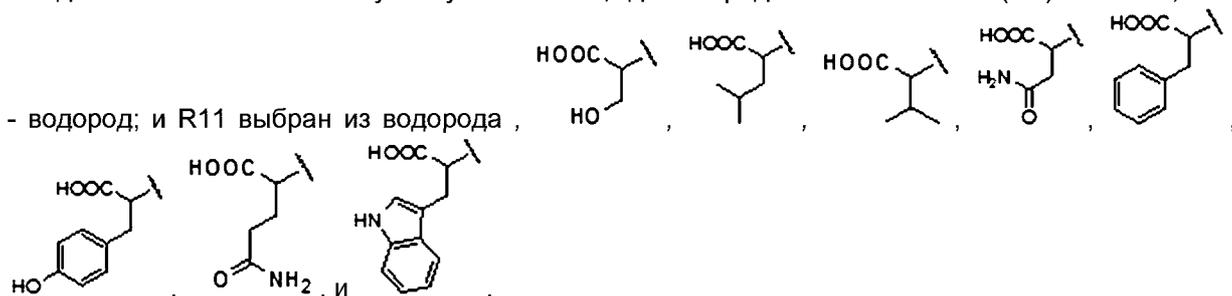
71. Соединение согласно любому из пунктов 59, 60, 61, 64, 65 или 68, где один RC выбран из -OH, -CN, C1-C6 гидроксипалкила, гетероарила, арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR₃ и -C(=O)NR₄R₅; и второй RC выбран из -OH, галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и арила.
72. Соединение согласно любому из пунктов 59-68, где каждый RC независимо выбран из -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₃ и тетразолила.
73. Соединение согласно любому из пунктов 59, 60, 61, 64, 65 или 68, где один RC выбран из -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR₃ и тетразолила; и второй RC выбран из -OH, галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и арила.
74. Соединение согласно любому из пунктов 59-73, где каждый R₃ независимо представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из -OH, необязательно замещенного -OC(=O)C1-C6 алкила, необязательно замещенного -C(=O)OC1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, -C(=O)OH, -NR₁R₂; где -OC(=O)C1-C6 алкил и -C(=O)OC1-C6 алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH и -NR₇R₈.
75. Соединение согласно любому из пунктов 59-74, где каждый R₃ независимо представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкокси и -NR₁R₂.

76. Соединение согласно любому из пунктов 59-74, где каждый R₃ независимо выбран из 

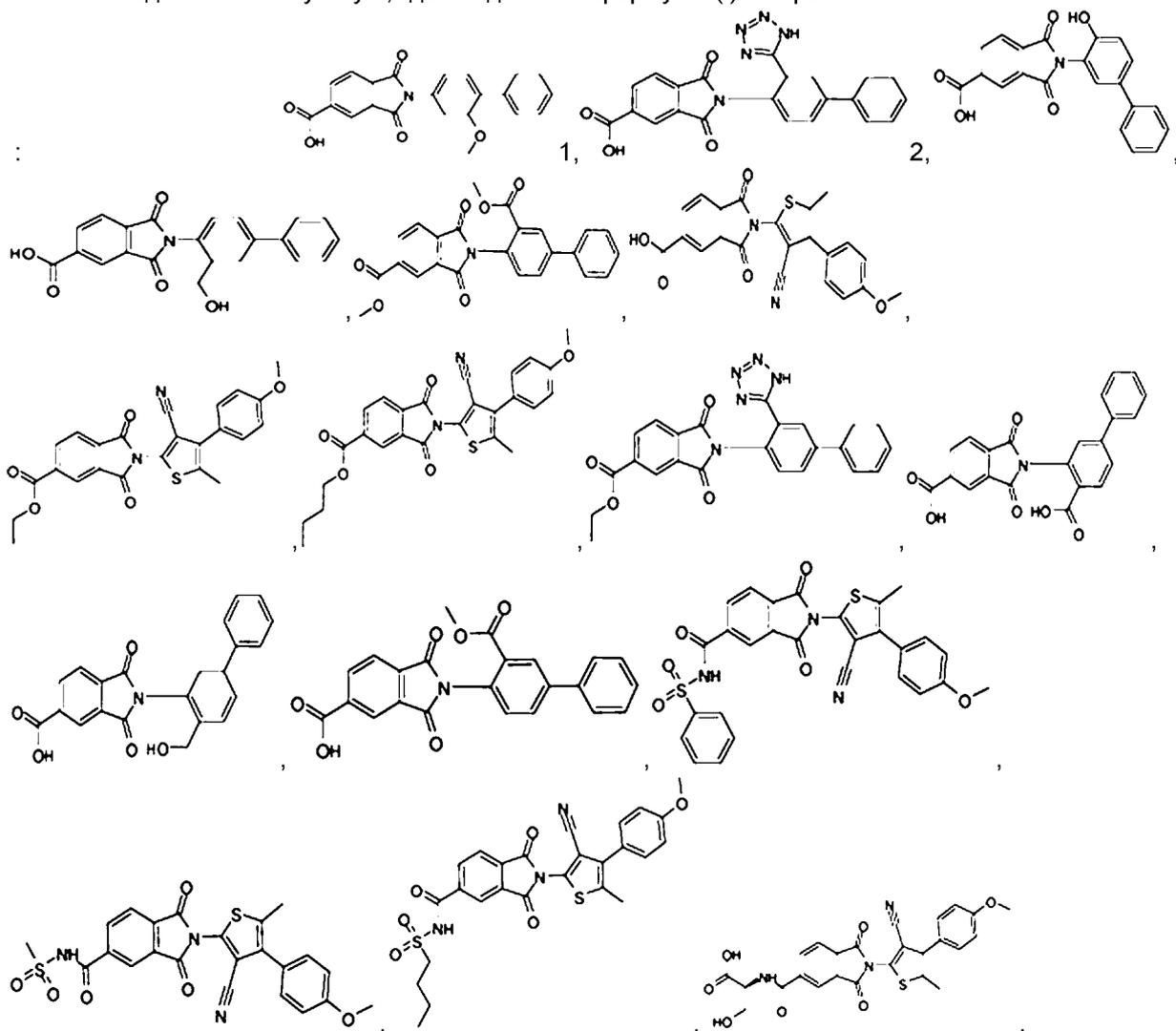


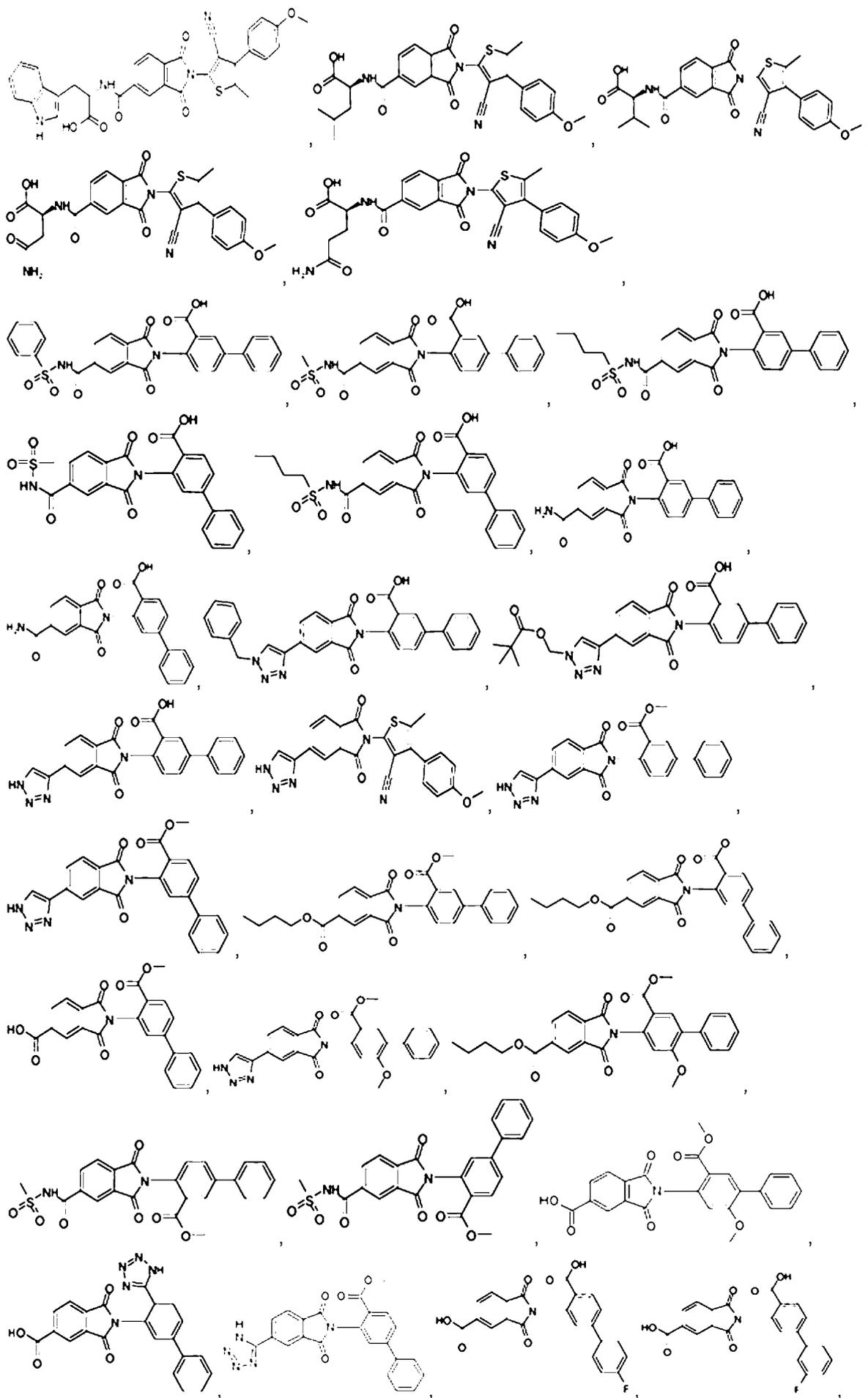
77. Соединение согласно любому из пунктов 69-71, где каждый R₄ и R₅ независимо выбран из водорода и C1-C6 алкила; или R₄ и R₅ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C1-C6 алкильными заместителями.
78. Соединение согласно любому из пунктов 69-71 или 77, в котором каждый R₄ и R₅ представляет собой водород.
79. Соединение согласно любому из пунктов 59-73, в котором по меньшей мере один из RC представляет собой -CN.
80. Соединение согласно любому из пунктов 59-73, в котором по меньшей мере один из RC представляет собой -C(=O)OH.
81. Соединение согласно любому из пунктов 59-73, в котором по меньшей мере один из RC представляет собой тетразолил.
82. Соединения по любому из пунктов 59-81, где AgT представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -NR₇R₈, -CN, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси.
83. Соединения по любому из пунктов 59-81, где AgT выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, тиофенила, пиазолила и имидазолила, где AgT необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -NR₇R₈, -CN, C1-C6 алкил и C1-C6 алкокси.
84. Соединения по любому из пунктов 59-81 или 83, где AgT выбран из тиофенила, пиазолила и имидазолила, где AgT необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -NR₇R₈, -CN, C1-C6 алкил и C1-C6 алкокси.
85. Соединения по любому из пунктов 59-81 или 83, где AgT представляет собой имидазолил, необязательно замещенный метилом.
86. Соединения по любому из пунктов 59-85, где RL представляет собой -C(=O)OR₉.

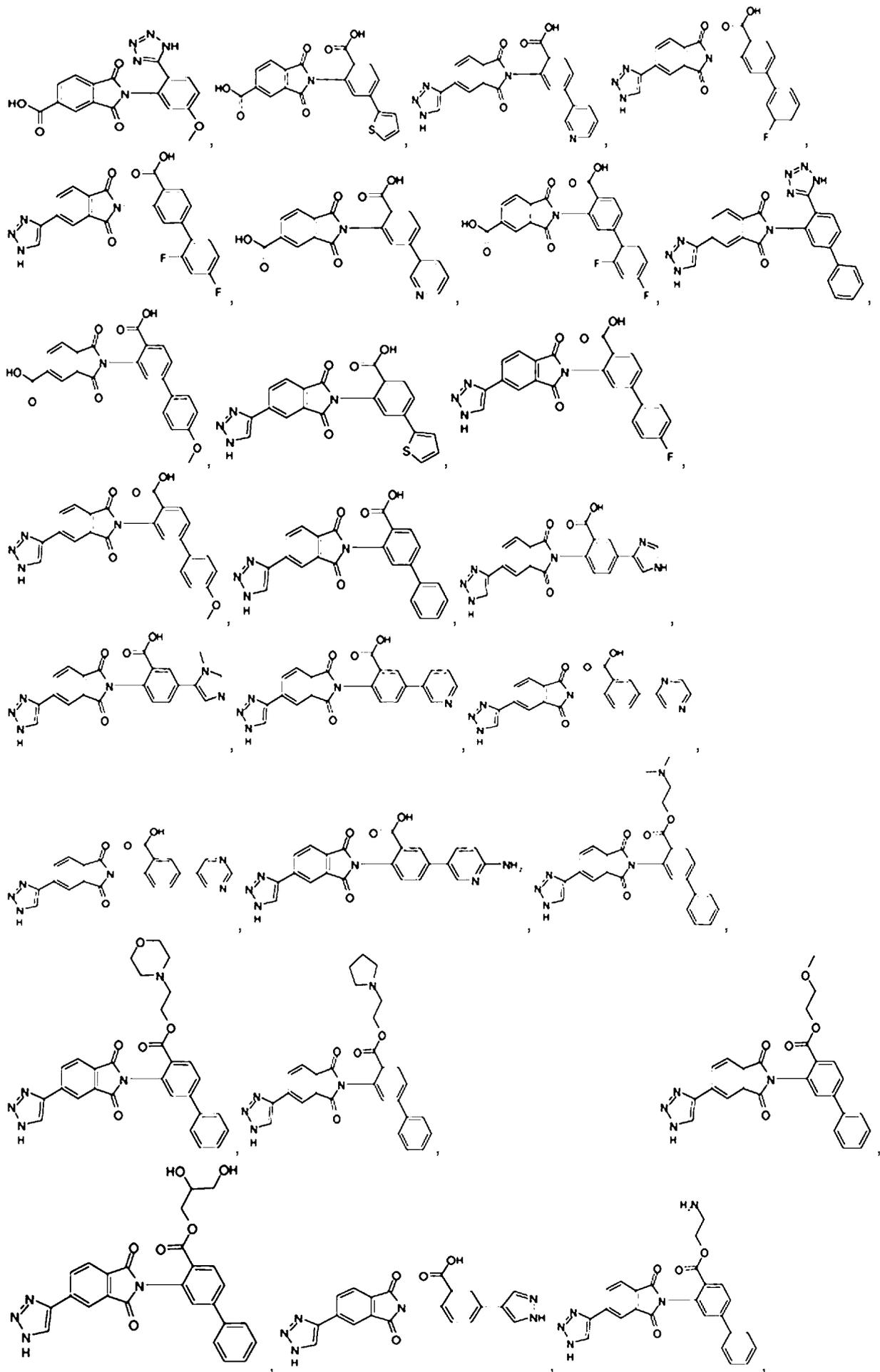
87. Соединение согласно пункту 86, где R₉ выбран из 
88. Соединение согласно любому из пунктов 59-85, где RL представляет собой -C(=O)NR₁₀R₁₁; R₁₀

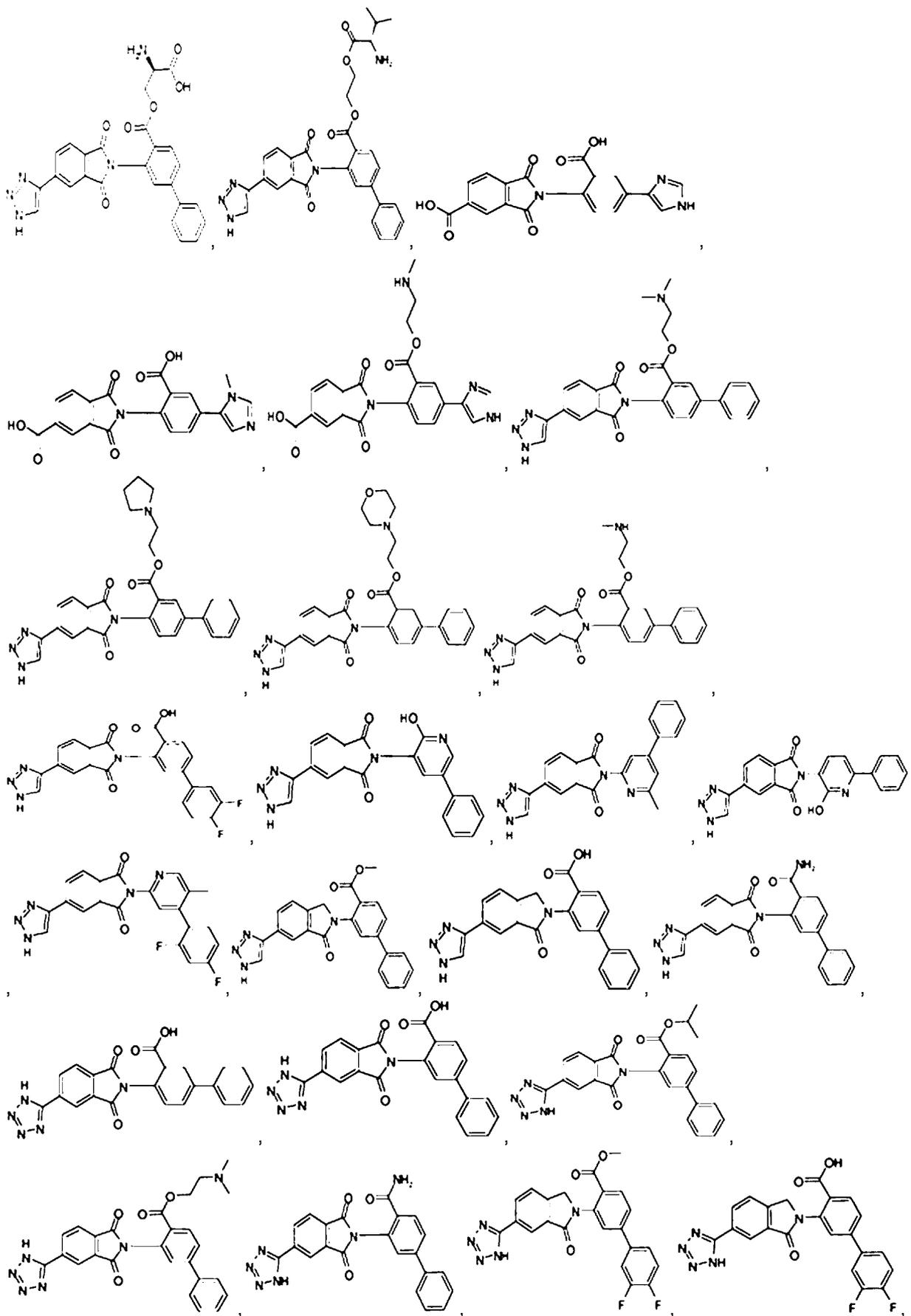


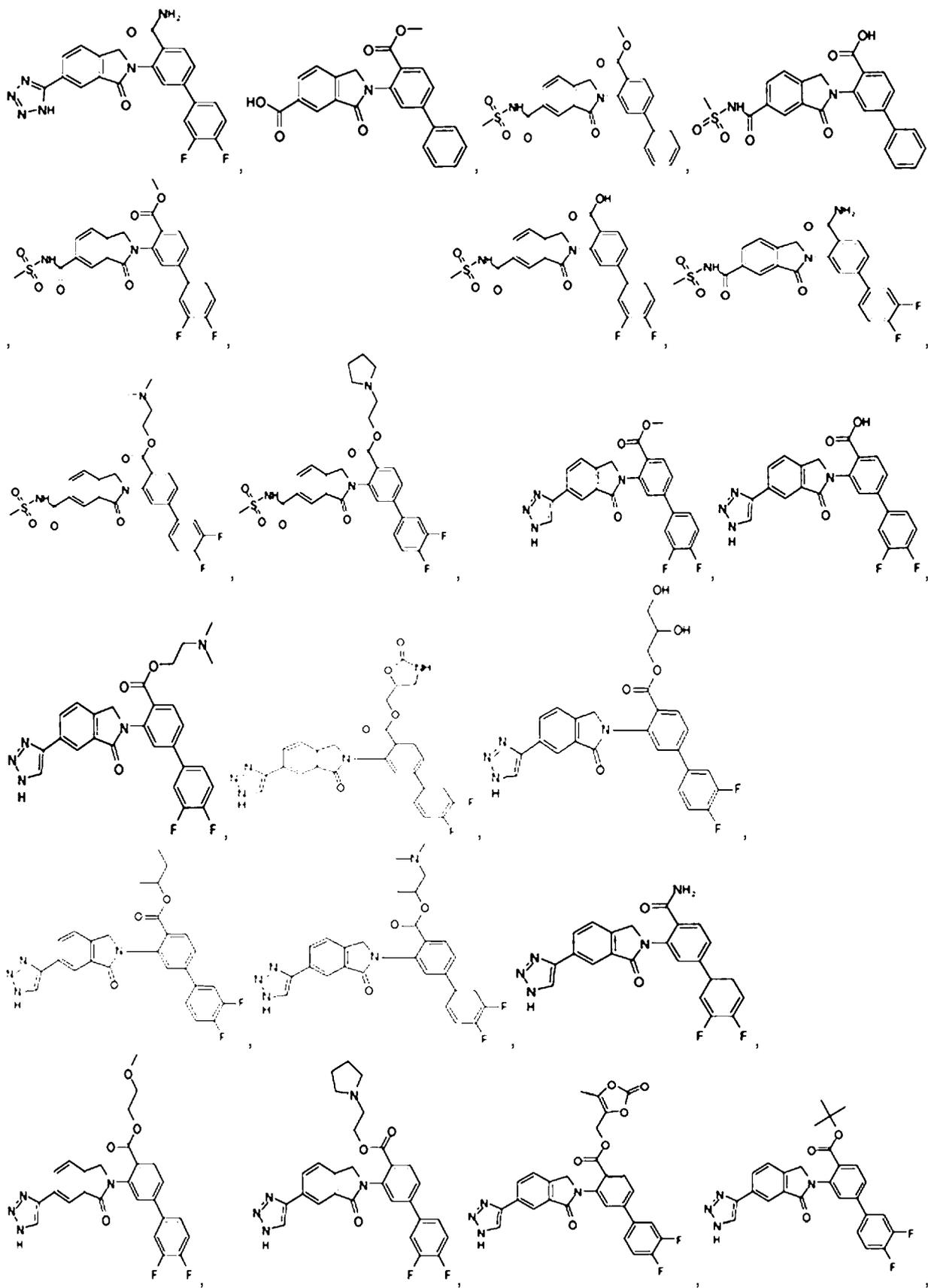
89. Соединение согласно любому из пунктов 59-85, где RL представляет собой -NHC(=O)R12 и R12 представляет собой метил.
90. Соединение согласно любому из пунктов 59-85, где RL представляет собой -NHS(=O)2R12 и R12 выбран из фенила, толуила и метила.
91. Соединение согласно любому из пунктов 59-85, где RL представляет собой -C(=O)NHS(=O)R12.
92. Соединение по пункту 91, где R12 выбран из метила, бутила и фенила.
93. Соединение согласно любому из пунктов 59-85, где RL представляет собой -C(=O)OH.
94. Соединение согласно любому из пунктов 59-85, где RL представляет собой тетразолил.
95. Соединение согласно пунктам 59-85, где RL представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила, -OC(=O)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкилен)-OC(=O)C1-C6 алкила, -C(=O)NR1R2, -C(=O)R12, арила и C1-C6 алкил-(арила).
96. Соединение согласно любому из пунктов 59-85, в котором RL представляет собой триазолил.
97. Соединение согласно любому из пунктов 59-96, где каждый R1 и R2 независимо выбран из водорода и C1-C6 алкила, или R1 и R2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C2-C8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C1-C6 алкильными заместителями.
98. Соединение согласно любому из пунктов 59-97, где каждый R1, R2, R7 и R8 представляет собой водород.
99. Соединение согласно любому из пунктов 59-98, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме пролекарства.
100. Соединение согласно пункту 99, в котором пролекарство содержит сложноэфирную группу.
101. Соединение согласно пункту 99, в котором пролекарство содержит амидную группу.
102. Соединение по пункту 1, где соединение формулы (I) выбрано из

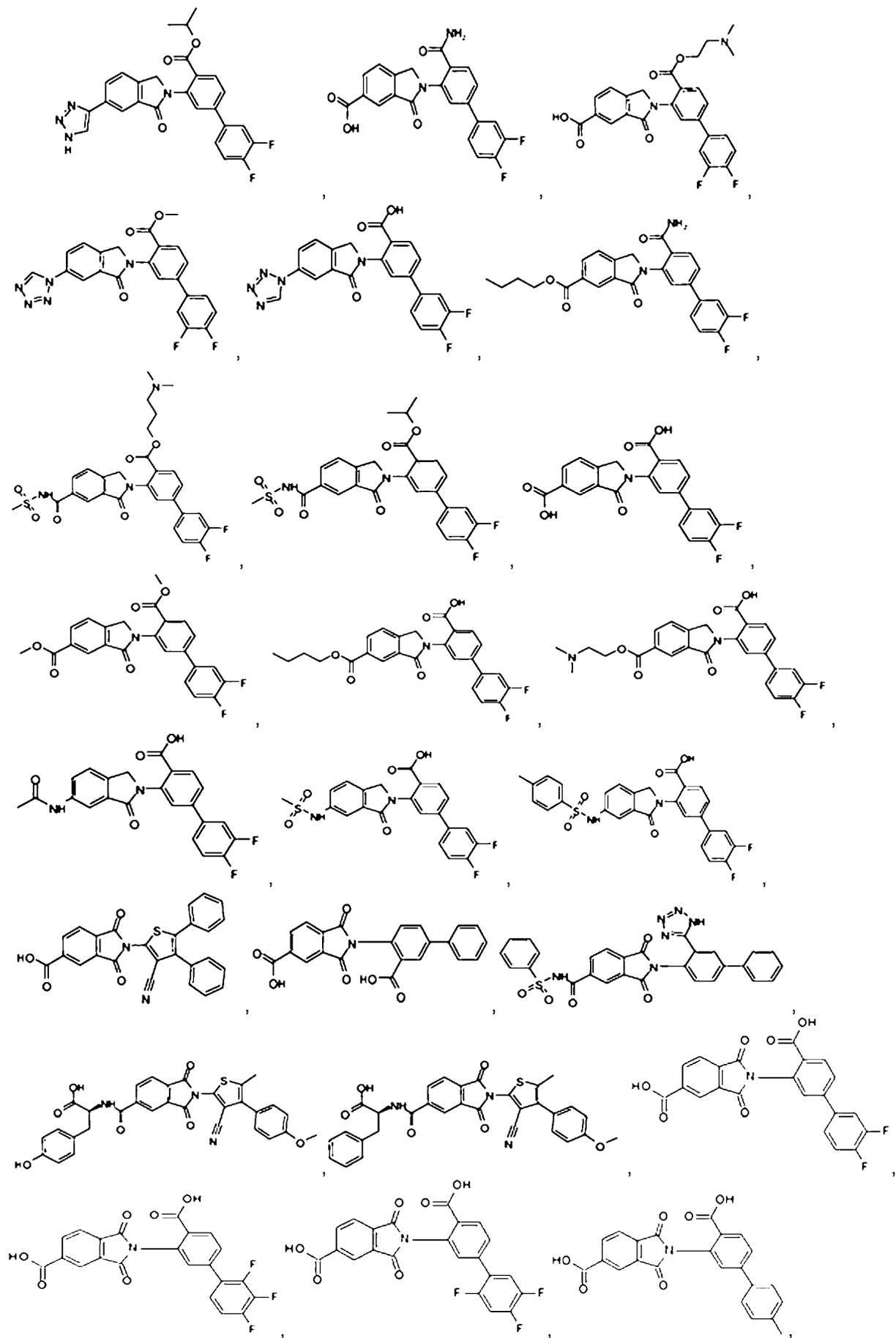


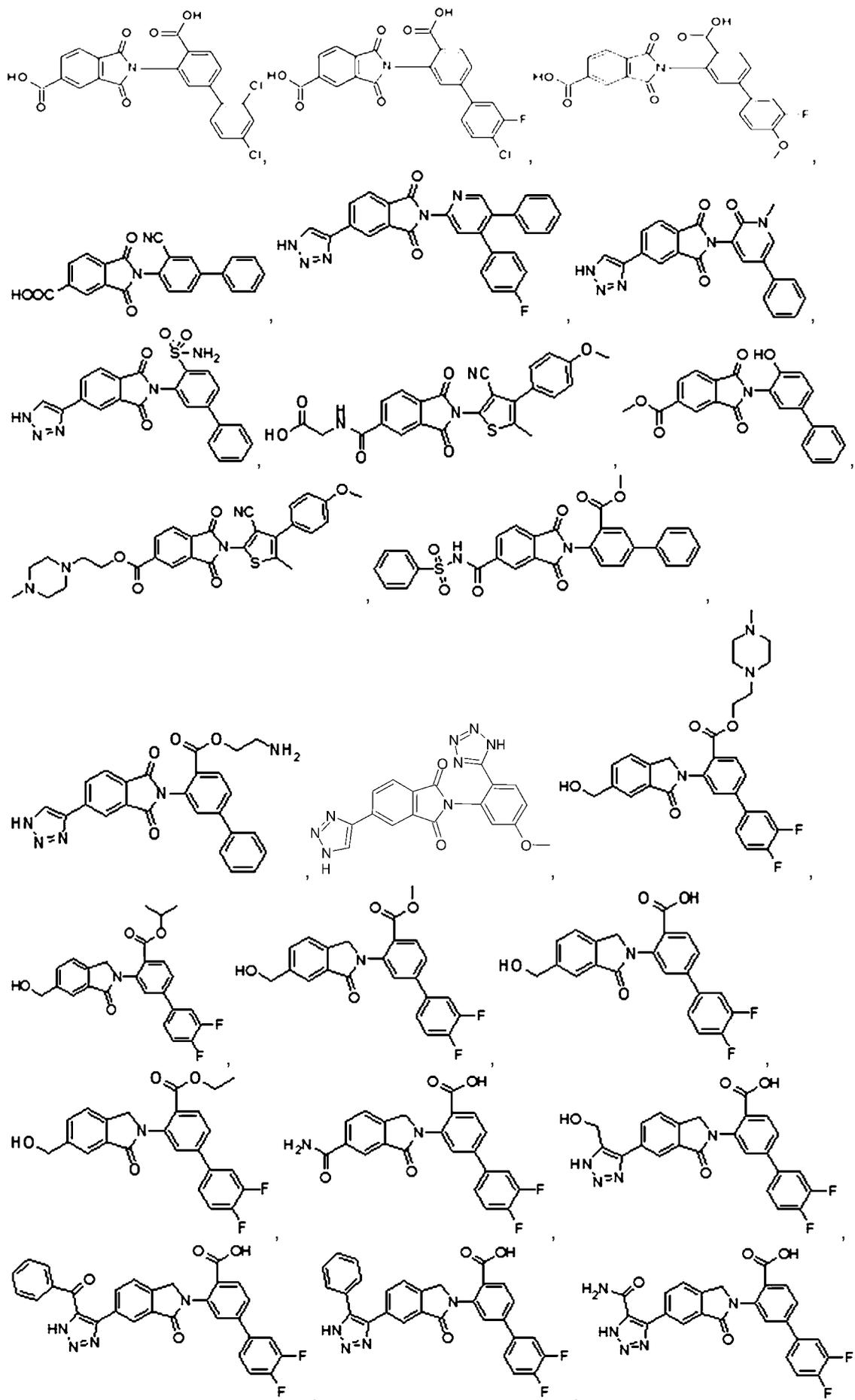


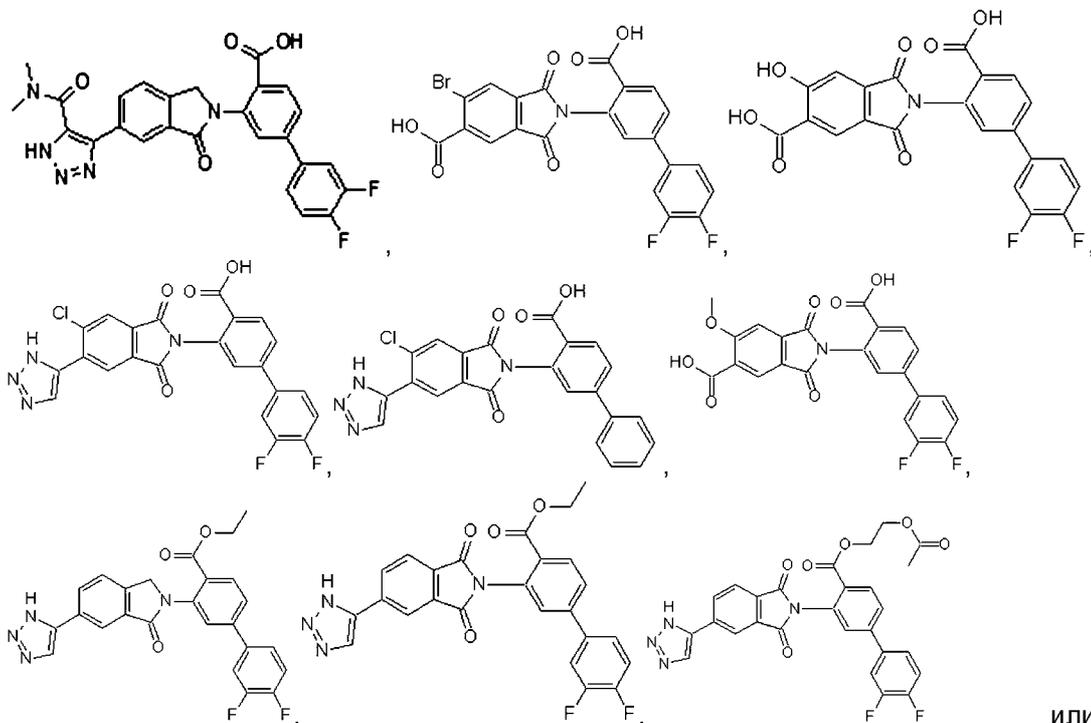






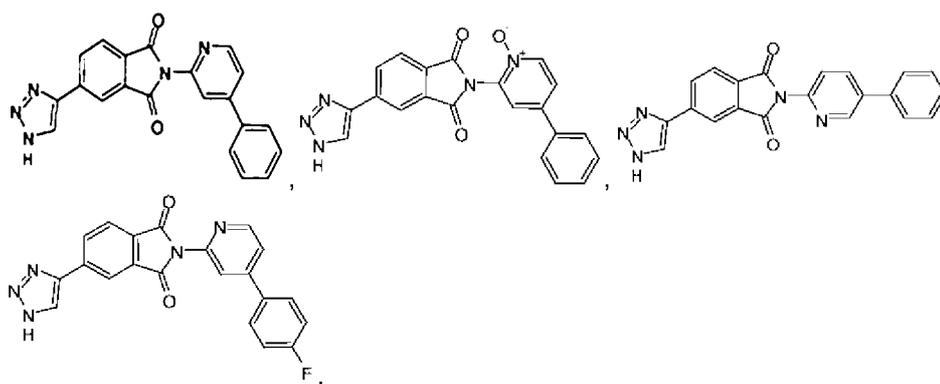






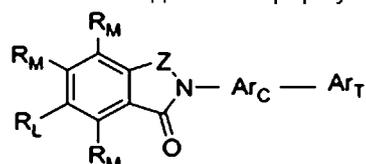
фармацевтически приемлемая соль.
103. Соединение выбранное из:

или его



или

или его фармацевтически приемлемая соль
104. Соединение формулы (II):



Формула (II), ее пролекарство, ее фармацевтически приемлемая соль или их комбинация, где:
Z представляет собой $-C(=O)-$ или $-C(Ra)(Rb)-$;
Ra и Rb каждый независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$, C1-6 алкила, C1-6 алкокси;
Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими RC;
каждый RC независимо выбран из галогена, $-CN$, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_3$, $-C(=O)NR_4R_5$, $-S(=O)_2NR_4R_5$, $-NHS(=O)_2R_6$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R_6$;
где C1-C6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)NR_1R_2$, $-OH$, арила, гетероарила, C1-C6 алкокси, C3-C8 циклоалкила и C2-C8 гетероциклоалкила; и
где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)NR_1R_2$, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $-NR_7R_8$;

каждый R1 и R2 независимо выбран из водорода и C1-C6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)NR_7R_8$, -OH, арила, гетероарила, C3-C8 циклоалкила и C2-C8 гетероциклоалкила; или R1 и R2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C2-C8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C1-C6 алкильными заместителями;

каждый R3 независимо представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, необязательно замещенного $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, необязательно замещенного $-C(=O)OC_1-C_6$ алкила, C1-C6 алкокси, $-C(=O)OH$, $-NR_1R_2$;

где $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил и $-C(=O)OC_1-C_6$ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH или $-NR_7R_8$;

каждый R4 и R5 независимо выбран из водорода и C1-C6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR_1R_2$, -OH, арила, гетероарила, C3-C8 циклоалкила и C2-C8 гетероциклоалкила;

или R4 и R5 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C2-C8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C1-C6 алкильными заместителями;

каждый R6 независимо выбран из необязательно замещенного C1-C6 алкила и необязательно замещенного арила;

где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)NR_1R_2$, -OH, арила, гетероарила, C3-C8 циклоалкила и C2-C8 гетероциклоалкила; и

где арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)NR_7R_8$, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и $-NR_7R_8$;

каждый R7 и R8 независимо выбран из водорода и C1-C6 алкила;

или R7 и R8 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C2-C8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C1-C6 алкильными заместителями;

ArT выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиазолила и имидазолила, где ArT необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -OH, $-NR_7R_8$, -CN, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси;

каждый RM независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, необязательно замещенного C1-C6 алкила и необязательно замещенного C1-C6 алкокси;

где C1-C6 алкил и C1-C6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)NR_7R_8$, -OH, арила, гетероарила, C3-C8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, C2-C8 гетероциклоалкила и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила;

RL выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_9$, $-C(=O)NR_{10}R_{11}$, $-NHC(=O)R_{12}$, $-NHS(=O)_2R_{12}$ или $-C(=O)NHS(=O)_2R_{12}$;

где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила, $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, (C1-C4 алкилена)- $OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)NR_7R_8$, $-C(=O)R_{12}$, арила или C1-C6 алкил-(арил);

R9 представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH и $-NR_1R_2$;

каждый R10 и R11 независимо выбраны из водорода и C1-C6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)NR_1R_2$, -OH, арила, гидроксиарила или гетероарила;

или R10 и R11 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C2-C8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C1-C6 алкильными заместителями;

R12 выбран из C1-C6 алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C1-C6 алкильными заместителями; и

где по меньшей мере один RC представляет собой $-C(=O)OH$; или RL представляет собой $-C(=O)OH$.

105. Соединение по пункту 104, в котором Z представляет собой $-C(=O)-$.

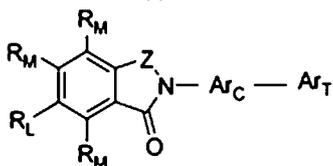
106. Соединение по пункту 104, где Z представляет собой $-C(Ra)(Rb)-$, и каждый из Ra и Rb независимо выбран из водорода, фтора и метила.

107. Соединение согласно пунктам 104 или 106, где Z представляет собой $-CH_2-$.

108. Соединение согласно любому из пунктов 104-107, где каждый RM независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси.

109. Соединение согласно любому из пунктов 104-108, в котором один RM выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси; и каждый другой RM независимо выбран из водорода и галогена.

110. Соединение согласно любому из пунктов 104-109, в котором каждый R_M представляет собой водород.
111. Соединение согласно любому из пунктов 104-110, в котором R_L представляет собой $-C(=O)OH$.
112. Соединение согласно пункту 1, где соединение Формулы (I) представлено Формулой (III):



Формула (III) или ее фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $-C(=O)-$ или $-C(R_a)(R_b)-$;

R_a и R_b каждый независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$, C_1-6 алкила, C_1-6 алкокси; Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C ; каждый R_C независимо выбран из галогена, $-CN$, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_3$, $-C(=O)NR_4R_5$, $-S(=O)_2NR_4R_5$, $-NHS(=O)_2R_6$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R_6$;

где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)NR_1R_2$, $-OH$, арил, гетероарил, C_3-C_8 циклоалкил и C_2-C_8 гетероциклоалкил; и

где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)NR_1R_2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и $-NR_7R_8$;

каждый R_1 и R_2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)NR_7R_8$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила;

или R_1 и R_2 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

каждый R_3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, необязательно замещенного $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, необязательно замещенного $-C(=O)OC_1-C_6$ алкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)OH$, $-NR_1R_2$;

где $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил и $-C(=O)OC_1-C_6$ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ или $-NR_7R_8$;

каждый R_4 и R_5 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR_1R_2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкил и C_2-C_8 гетероциклоалкил;

или R_4 и R_5 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

R_6 выбран из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного арила; где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)NR_1R_2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила; и

где арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)NR_7R_8$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и $-NR_7R_8$;

каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила; или R_7 и R_8 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиазолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-NR_7R_8$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-CN$, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси;

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)NR_7R_8$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, C_2-C_8 гетероциклоалкила и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_9$, $-C(=O)NR_{10}R_{11}$, $-NHC(=O)R_{12}$, $-NHS(=O)_2R_{12}$ или $-C(=O)NHS(=O)_2R_{12}$;

где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила, -OC(=O)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкилена)-OC(=O)C1-C6 алкила, -C(=O)NR7R8, -C(=O)R12, арила или C1-C6 алкил-(арила);

R9 представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -ОН и -NR1R2;

каждый R10 и R11 независимо выбран из водорода и C1-C6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)ОН, -C(=O)NR1R2, -ОН, арила, гидроксиарила или гетероарила;

или R10 и R11 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C2-C8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C1-C6 алкильными заместителями;

R12 выбран из C1-C6 алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C1-C6 алкильными заместителями; и

где по меньшей мере один RC представляет собой -C(=O)OR3 или RL представляет собой -C(=O)OR9.

113. Соединение по пункту 112, где Z представляет собой -C(=O)-.

114. Соединение по пункту 112, где Z представляет собой -C(Ra)(Rb)-, где Ra и Rb каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила.

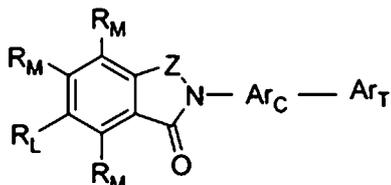
115. Соединение согласно пунктам 112 или 114, где Z представляет собой -CH2-.

116. Соединение согласно любому из пунктов 112-115, где каждый RM независимо выбран из водорода, галогена, -ОН, -CN, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси.

117. Соединение согласно любому из пунктов 112-116, где один RM выбран из водорода, галогена, -ОН, -CN, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси; и каждый другой RM независимо выбран из водорода и галогена.

118. Соединение согласно любому из пунктов 112-117, в котором каждый RM представляет собой водород.

119. Соединение согласно пункту 1, где соединение Формулы (I) представлено Формулой (IV):
Формула (IV) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:



Z представляет собой -C(=O)- или -C(Ra)(Rb)-;

Ra и Rb каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;

Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; каждый замещен одним или несколькими RC;

RC выбран из -CN, -ОН, C1-C6 алкокси, C1-C6 алкила, C1-C6 гидроксилалкила, гетероарила, арила, -C(=O)ОН и -C(=O)OR3;

каждый R1 и R2 независимо выбран из водорода и C1-C6 алкила;

или R1 и R2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C2-C8 гетероциклоалкила;

каждый R3 независимо представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими -NR1R2 или C1-C6 алкокси;

Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пиразолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -NR7R8, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси;

каждый RM независимо выбран из водорода и галогена;

RL выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)ОН, -C(=O)NR10R11 и -C(=O)NHS(=O)2R12; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (C1-C4 алкилен)-OC(=O)C1-C6 алкил, -C(=O)NR1R2, -C(=O)R12, арил и C1-C6 алкил-(арила).

каждый R10 и R11 независимо выбран из водорода и C1-C6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из: -C(=O)ОН, -ОН, арила, гидроксиарила или гетероарила; и

R12 выбран из C1-C6 алкила и арила.

120. Соединение согласно пункту 119, в котором:

Z представляет собой -C(=O)- или -CH2-;

Ar_C выбран из фенилена и моноциклического гетероарилена; каждый замещен одним или несколькими R_c;

R_c выбран из -CN, -ОН, C1-C6 алкокси, C1-C6 алкила, гетероарила, арила, -C(=O)ОН, -C(=O)OR³;

каждый R¹ и R² независимо выбран из водорода и C1-C6 алкила;

каждый R³ независимо представляет собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими -NR¹R²;

A_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пиразолила, имидазолила и тетразолила, где A_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)R^{12}$ и арила.

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила; где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, арила, гидроксиарила и гетероарила; и

R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкил или арил.

121. Соединение согласно пунктам 119 или 120, в котором:

Z выбран из $-C(=O)-$ и $-CH_2-$;

Ar_C представляет собой арилен, замещенный одним R_C ;

R_C выбран из $-C(=O)OH$ и тетразолила;

A_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пиразолила, имидазолила и тетразолила, где A_T необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом;

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила; где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, фенила, гидроксифенила и индолила; и

R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкил.

122. Соединение согласно пункту 121, где Ar_C представляет собой фенилен.

123. Соединение согласно пунктам 121 или 122, где RL представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом.

124. Соединение согласно пунктам 119 или 120, в котором:

Z выбран из $-C(=O)-$ и $-CH_2-$;

Ar_C представляет собой гетероарилен, замещенный одним или двумя R_C ;

каждый R_C независимо выбран из $-CN$, C_1-C_6 алкила и арила;

A_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила или C_1-C_6 алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом;

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, фенила, гидроксифенила и индолила; и

R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкил.

125. Соединение согласно пункту 124, в котором Ar_C представляет собой тиофенилен.

126. Соединение согласно пунктам 124 или 125, где RL представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом.

127. Соединение согласно любому из пунктов 124-126, в котором один из RC представляет собой $-CN$.

128. Соединение согласно пунктам 119 или 120, в котором:

Z выбран из $-C(=O)-$ и $-CH_2-$;

Ar_C представляет собой арилен, замещенный одним RC ;

RC представляет собой $-C(=O)OR_3$;

R_1 и R_2 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6 алкила;

R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним NR_1R_2 ;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

RL выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом;

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, фенила, гидроксифенила и индолила; и

R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкил.

129. Соединение согласно пункту 128, в котором Ar_C представляет собой фенилен.

130. Соединение согласно пунктам 128 или 129, где RL представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом.

131. Соединение согласно пунктам 119 или 120, в котором:

Z - это $-C(=O)-$;

ArC представляет собой арилен, замещенный одним R_c;

R_c выбран из $-C(=O)OH$ и тетразолила;

A_т выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пиразолила, имидазолила и тетразолила, где A_т необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

каждый R_м представляет собой водород;

R_l выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$;

где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, арила, гидроксиарила и гетероарила; и

R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил.

132. Соединение согласно пункту 131, где ArC представляет собой фенилен.

133. Соединение согласно пунктам 131 или 132, где RL представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом.

134. Соединение согласно пунктам 119 или 120, в котором:

Z - это $-C(=O)-$;

ArC представляет собой гетероарил, замещенный одним или двумя R_c;

каждый R_c независимо выбран из $-CN$, C₁-C₆ алкила и арила;

A_т представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими из следующих элементов: галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси;

каждый R_м представляет собой водород;

R_l выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$;

где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, арила, гидроксиарила или гетероарила; и

R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил.

135. Соединение согласно пункту 134, где ArC представляет собой тиофенилен.

136. Соединение согласно пункту 134 или 135, где RL представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом.

137. Соединение согласно любому из пунктов 134-136, в котором один из RC представляет собой $-CN$.

138. Соединение согласно пунктам 119 или 120, в котором:

Z - это $-C(=O)-$;

ArC представляет собой арилен, замещенный одним R_c;

R_c представляет собой $-C(=O)OR^3$;

R¹ и R² независимо выбраны из водорода и C₁-C₆ алкила;

R³ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним $-NR^1R^2$;

A_т представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими из следующих элементов: галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси;

каждый R_м представляет собой водород;

R_l выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$;

где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом;

R¹⁰ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

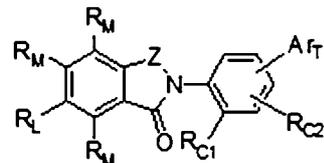
каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, арила, гидроксиарила и гетероарила; и

R¹² представляет собой C₁-C₆ алкил.

139. Соединение согласно пункту 138, где ArC представляет собой фенилен.

140. Соединение согласно пунктам 138 или 139, где RL представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом.

141. Соединение согласно пункту 1, где соединение Формулы (I) представлено Формулой (V):



Формула (V) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

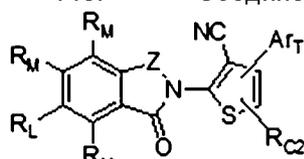
Z представляет собой $-C(=O)-$ или $-C(R^a)(R^b)-$;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;

R_{c1} выбран из $-OH$, тетразолила, $-C(=O)OH$ и $-C(=O)OR^3$;

R_{C2} выбран из водорода, галогена, -ОН, С₁-С₆ алкила, С₁-С₆ гидроксиалкила и С₁-С₆ алкокси;
R³ представляет собой С₁-С₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из -NR¹R² или С₁-С₆ алкокси;
каждый R¹ и R² независимо выбран из водорода и С₁-С₆ алкила;
или R¹ и R² взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием С₂-С₈ гетероциклоалкила;
A_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пиразолила, имидазолила и тетразолила, где A_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, С₁-С₆ алкила и С₁-С₆ алкокси;
каждый R_M независимо выбран из водорода и галогена;
R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)ОН, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;
где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом;
R¹⁰ выбран из водорода и С₁-С₆ алкила;
R¹¹ выбран из водорода и необязательно замещенного С₁-С₆ алкила; где С₁-С₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими из -C(=O)ОН, -ОН, арилом, гидроксиарилом и гетероарилом; и
R¹² выбран из С₁-С₆ алкила и арила.

142. Соединение согласно пункту 141, где RC1 представляет собой тетразолил или -C(=O)ОН.
143. Соединение по пункту 141, где RC1 представляет собой -C(=O)OR₃.
144. Соединение согласно любому из пунктов 141-143, где RC2 представляет собой водород.
145. Соединение согласно любому из пунктов 141-144, где A_T выбран из пиридинила, фенила и тиофенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, С₁-С₆ алкила и С₁-С₆ алкокси.
146. Соединение согласно любому из пунктов 141-144, где A_T представляет собой пиразолил или имидазолил, каждый из которых необязательно замещен метилом.
147. Соединение согласно любому из пунктов 141-146, где RL представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.
148. Соединение согласно пункту 1, где соединение Формулы (I) представлено Формулой (VI):



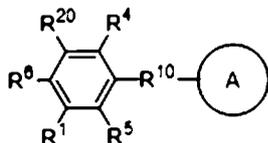
Формула (VI) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой -C(=O)- или -C(R^a)(R^b)-;
R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;
R_{C2} выбран из водорода, галогена, -ОН, С₁-С₆ алкила, С₁-С₆ гидроксиалкила, С₁-С₆ алкокси и арила;
A_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, С₁-С₆ алкила и С₁-С₆ алкокси;
каждый R_M независимо выбран из водорода и галогена;
R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)ОН, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²;
где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом;
R¹⁰ выбран из водорода и С₁-С₆ алкила;
R¹¹ выбран из водорода и необязательно замещенного С₁-С₆ алкила; где С₁-С₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими из -C(=O)ОН, -ОН, арилом, гидроксиарилом и гетероарилом; и
R¹² выбран из С₁-С₆ алкила и арила.

149. Соединение согласно пункту 148, где RC2 выбран из С₁-С₆ алкила и фенила.
150. Соединение согласно пунктам 148 или 149, где Z представляет собой -C(=O)-.
151. Соединение согласно пунктам 148 или 149, где Z представляет собой -CH₂-.
152. Соединение согласно любому из пунктов 148-151, где каждый R_M представляет собой водород.
153. Соединение согласно любому из пунктов 148-152, где RL представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.
154. Соединение согласно любому из пунктов 148-153, где RL представляет собой тетразолил.
155. Соединение согласно любому из пунктов 148-153, где RL представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.
156. Соединение согласно любому из пунктов 148-152, где RL представляет собой -C(=O)ОН.
157. Соединение согласно любому из пунктов 148-152, где RL представляет собой -C(=O)NR¹⁰R¹¹, где R¹⁰ выбран из водорода и С₁-С₆ алкила; и R¹¹ выбран из водорода и С₁-С₆ алкила (необязательно замещенного одним или несколькими из -C(=O)ОН, -ОН, фенила, гидроксифенила или индолила).
158. Соединение согласно любому из пунктов 148-152, где RL представляет собой -C(=O)NHS(=O)₂R¹².
159. Соединение согласно любому из пунктов 141-158, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме пролекарства.
160. Соединение согласно пункту 159, где пролекарство содержит сложноэфирную группу.
161. Соединение согласно пункту 159, где пролекарство включает амидную группу.

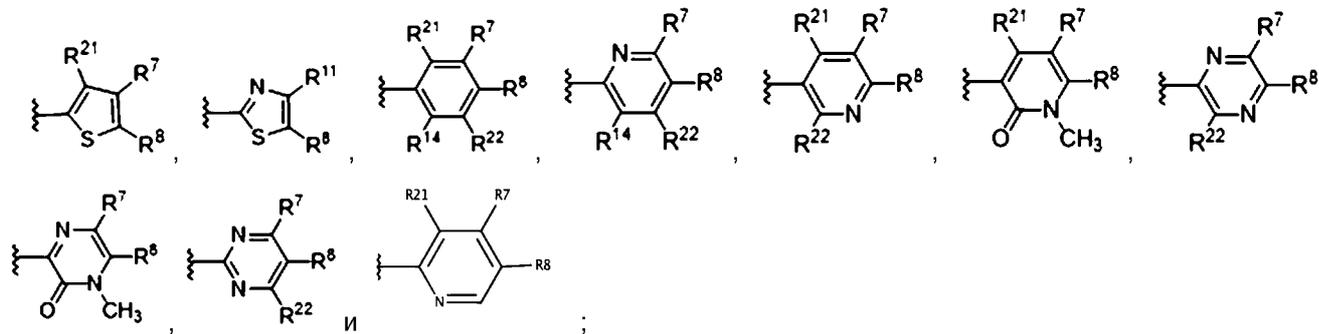
162.

1. Соединение формулы (VII):



Формула (VII) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

А выбирается из:



R^1 выбран из водорода, галогена, гидроксила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами; каждый R^2 и R^3 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами; или R^2 и R^3 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила;

R^4 выбран из водорода, галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси, где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

R^5 выбран из $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)NR^2R^3$, $-S(=O)_2NR^2R^3$, $-C(=O)NHR^{15}$, $-CH_2OH$, 3-гидроксиоксетан-3-ила и $-NH_2$;

R^6 выбран из водорода, галогена, гидроксила, 5-членного гетероарила, C_1-C_6 алкила, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)NHR^{15}$ и $-C(=O)N=S(=X^3)(CH_3)_2$,

где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими R^9 , и

где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{17} ;

R^7 выбран из водорода, $-NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, $-O-(3-10-членного гетероциклоалкила)$, арила и гетероарила,

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и

где C_3-C_8 циклоалкил, $-O-C_3-C_8$ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, $-O-(3-10-членный гетероциклоалкил)$, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R^{24} ;

R^8 выбран из водорода, $-NO_2$, C_1-C_6 алкила, арила и гетероарила,

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из галогена; и

где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из R^{23} ;

или R^7 и R^8 , взятые вместе, образуют карбоцикл C_5-C_{10} или 5-10-членный гетероцикл,

где C_5-C_{10} карбоцикл и 5-10-членный гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, $-NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, $-O-(3-10-членного гетероциклоалкила)$, арила и гетероарила,

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и

где арил, гетероарил, C_3-C_8 циклоалкил, $-O-C_3-C_8$ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и $-O-(3-10-членный гетероциклоалкил)$ необязательно замещены одним или несколькими R^{23} ;

каждый R^9 независимо выбран из гидроксил и $-COOH$;

R^{10} выбран из $-C(=O)-X^1$, $-CH_2-X^1$, $-X^1-C(=O)-$ и $-X^1-CH_2-$;

R^{11} выбран из водорода, $-NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и $-O-(3-10-членного гетероциклоалкила)$,

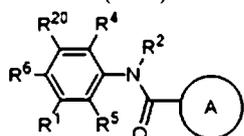
где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и

где C_3-C_8 циклоалкил, $-O-C_3-C_8$ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и $-O-(3-10-членный гетероциклоалкил)$ необязательно замещены одним или несколькими R^{23} ;

R¹² выбран из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, триптофан, тирозин и валин, где точка присоединения R¹² представляет собой атом азота;
R¹⁴ выбран из водорода, галогена, гидроксила, нитрила, -C(=O)CR¹⁵ и -C(=O)OR¹⁵;
каждый R¹⁵ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, -гетероциклила,
где C₁-C₆-алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо
выбранными в каждом случае из -C(=O)NR²R³, -гетероциклила, -NR²R³;
где гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо
выбранными в каждом случае из R² и R³.
R¹⁷ выбран из C₁-C₆ алкила, арила и 6-членного гетероарила,
где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими гидрокси, и
где арил и 6-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями,
независимо выбранными из галогена, -R² и -OR²;
R²⁰ выбран из водорода, галогена, гидроксила, -COOH, -NC(=O)R², -OR², 5-членного гетероарила, C₁-C₆
алкила, -C(=O)N=S(=X³)(CH₃)₂, -CH₂(OH)CH₂OH и -NH-SO₂-R²,
где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома, и
где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо
выбранными из 5-членного гетероарила, где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два
гетероатома;
R²¹ выбран из водорода и нитрила;
R²² выбран из водорода и гидрокси;
каждый R²³ независимо выбран из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси,
где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями,
независимо выбранными из галогенов;
каждый R²⁴ независимо выбран из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, 5-членного гетероарила
где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями,
независимо выбранными из галогенов;
каждый X¹ независимо выбран из -NR²- и -CR²R³-; и
каждый X³ независимо выбран из NH и O.

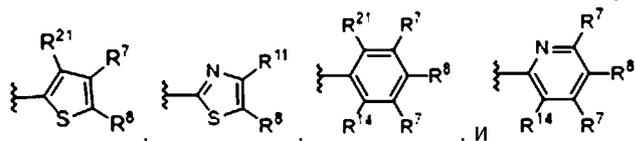
163. 2. Соединение или соль по пункту 162, в котором R¹⁰ выбран из -C(=O)-X¹- или -X¹-C(=O)-.

164. 3. Соединение или соль пункта 163, где соединение формулы (VII) представлено формулой (VIIA):

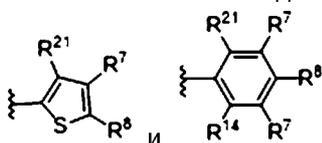


Формула (VIIA).

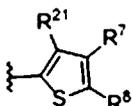
165. 4. Соединение или соль по любому из пунктов 162-164, где А выбран из:



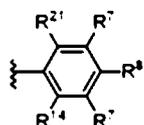
166. 5. Соединение или соль по любому из пунктов 162-165, где А выбран из:



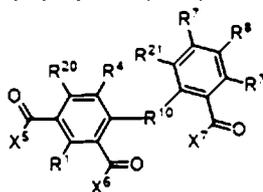
167. 6. Соединение или соль по любому из пунктов 162-166, где А представляет собой



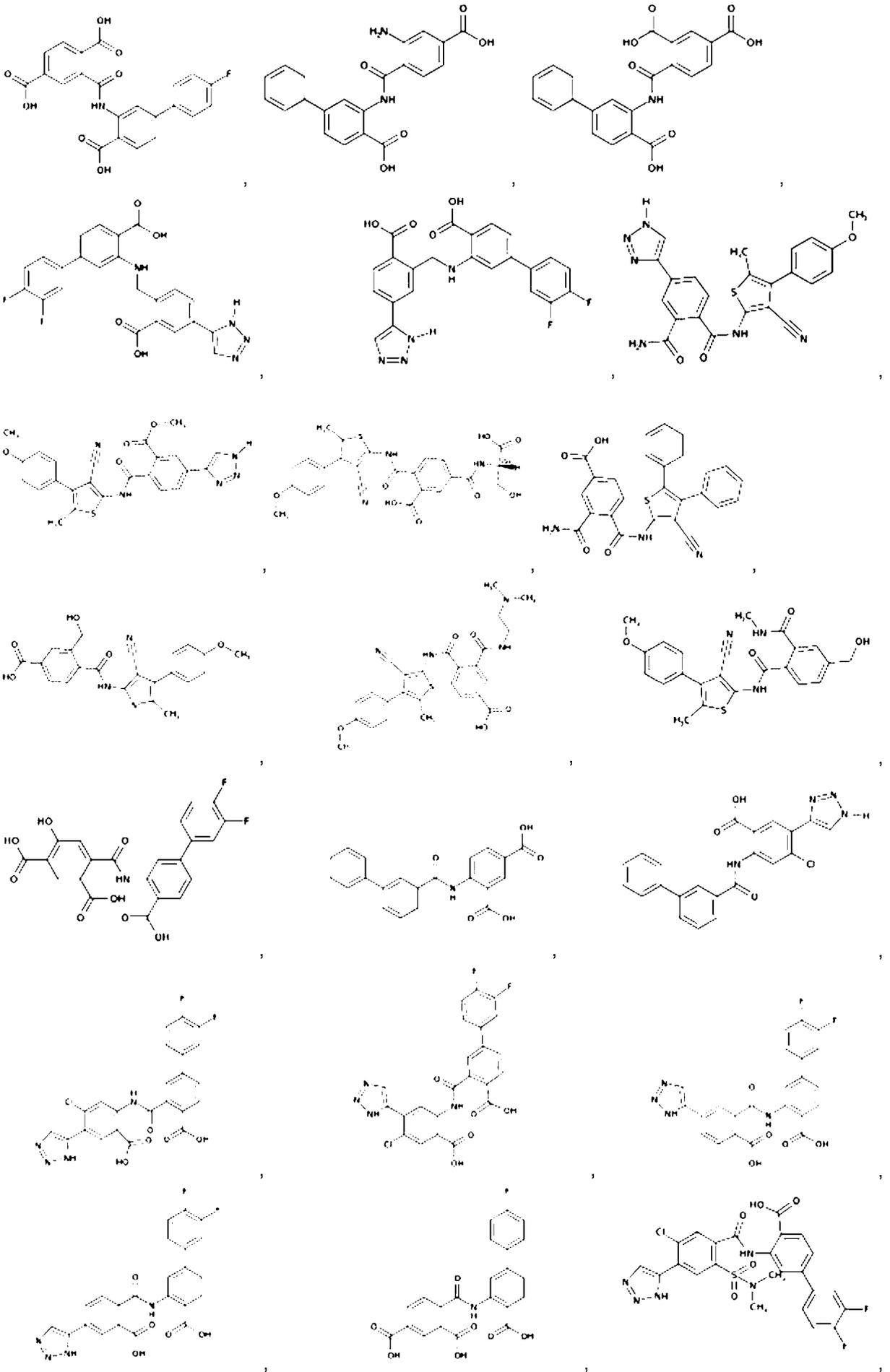
168. 7. Соединение или соль по любому из пунктов 162-166, где А представляет собой

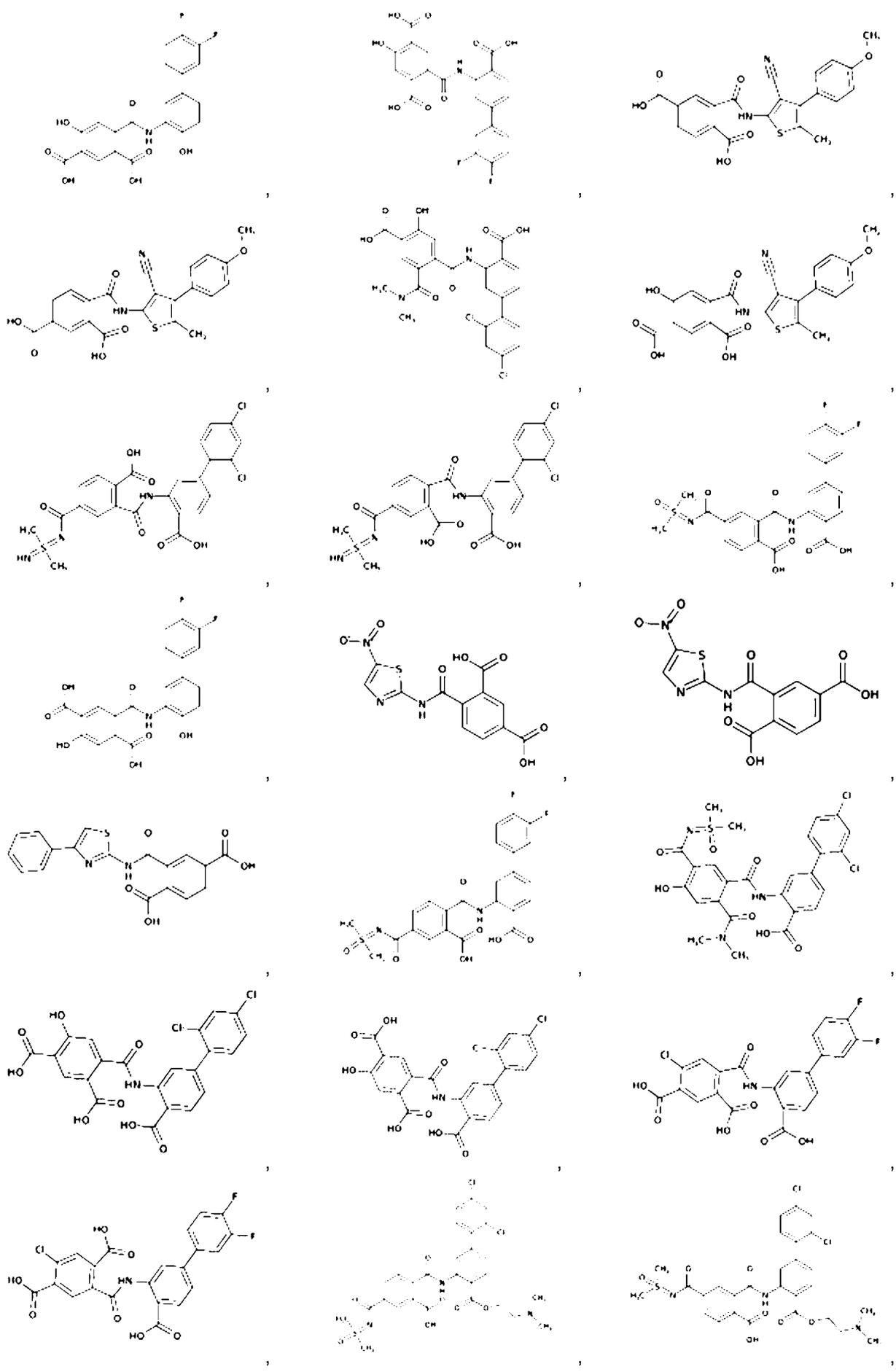


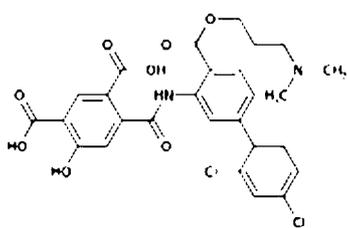
169. 8. Соединение или соль по любому из пунктов 162-168, где R1 выбран из водорода, галогена и гидроксила.
170. 9. Соединение или соль согласно пункту 169, где R1 представляет собой водород.
171. 10. Соединение или соль согласно пункту 169, где R1 представляет собой галоген, где галоген выбран из F, Cl и Br.
172. 11. Соединение или соль по любому из пунктов 162-171, где R5 выбран из -C(=O)OR15, -C(=O)NR2R3 и -C(=O)NHR15.
173. 12. Соединение или соль согласно пункту 172, где R5 представляет собой -C(=O)OR15.
174. 13. Соединение или соль согласно пункту 172, где R5 представляет собой -C(=O)NR2R3.
175. 14. Соединение или соль по любому из пунктов 162-174, где R6 выбран из водорода, галогена, гидроксила, -C(=O)OR15, -C(=O)R12 и -C(=O)NHR15.
176. 15. Соединение или соль по п.175, где R6 представляет собой -C(=O)OR15.
177. 16. Соединение или соль по пункту 175, где R6 представляет собой -C(=O)NHR15.
178. 17. Соединение или соль по любому из пунктов 162-177, где R7 выбран из водорода и C1-C6 алкила, где C1-C6 алкил и C1-C6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами.
179. 18. Соединение или соль по любому из пунктов 162-177, где R7 выбран из 3-10-членного гетероциклоалкила, -O-(3-10-членного гетероциклоалкила), арила и гетероарила, где C3-C8 циклоалкил, -O-C3-C8 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, -O-(3-10-членный гетероциклоалкил), арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R23.
180. 19. Соединение или соль согласно пункту 179, где R7 представляет собой гетероарил, где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R23.
181. 20. Соединение или соль согласно пункту 179, где R7 представляет собой арил, где арил необязательно замещен одним или несколькими R23.
182. 21. Соединение или соль по п.181, где R7 представляет собой фенил, где фенил необязательно замещен одним или несколькими R23.
183. 22. Соединение или соль по пункту 182, где R7 представляет собой фенил, где фенил замещен одним или несколькими галогенами.
184. 23. Соединение или соль по любому из пунктов 162-183, где R8 выбран из водорода, C1-C3 алкила и гетероарила, где C1-C3 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из галогена; и где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из R23.
185. 24. Соединение или соль по пункту 164, где R8 выбран из водорода и C1-C3 алкила.
186. 25. Соединение или соль по любому из пунктов 162-185, где R11 выбран из водорода, C1-C6 алкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, где C1-C6 алкил и C1-C6 алкокси необязательно замещены с одним или несколькими галогенами, и где 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими R23.
187. 26. Соединение или соль по любому из пунктов 162-186, где R12 выбран из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глутамина, глутаминовой кислоты и глицина, где точка присоединения R12 представляет собой атом азота.
188. 27. Соединение или соль по любому из пунктов 162-186, где R12 выбран из гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина, где точка присоединения R12 представляет собой атом азота.
189. 28. Соединение или соль по любому из пунктов 162-188, где R14 выбран из водорода и -C(=O)OR15, где R15 выбран из водорода и C1-C3 алкила.
190. 29. Соединение согласно пункту 189, где R14 представляет собой -COOH.
191. 30. Соединение согласно любому из пунктов 162-190, где R20 выбран из водорода, гидроксила и -COOH.
192. 31. Соединение согласно любому из пунктов 162-190, где R20 выбран из 5-членного гетероарила и C1-C6 алкила, где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома, и где C1-C6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из 5-членного гетероарила, где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома.
193. 32. Соединение или соль пункта 164, где соединение формулы (VIIA) представлено формулой (VIIB):



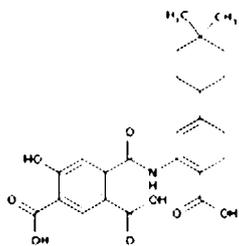
Формула (VIIB).
194. 33. Соединение по пункту 162, где соединение формулы (VII) выбрано из:



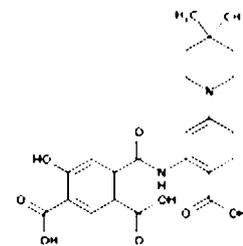




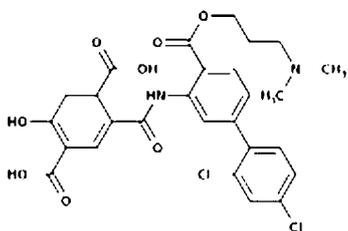
3



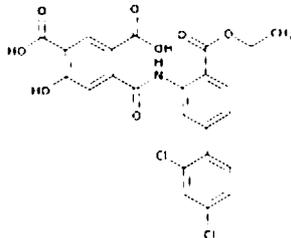
3



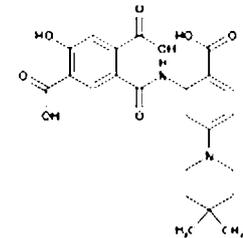
3



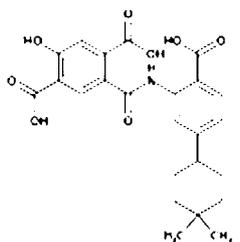
3



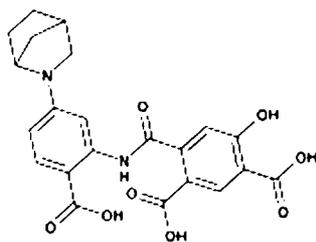
3



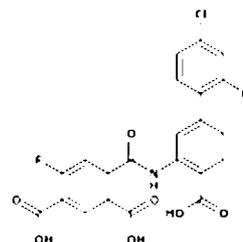
3



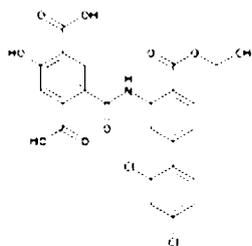
3



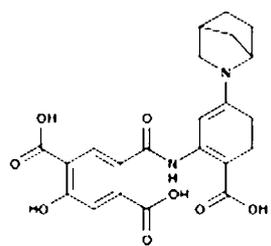
3



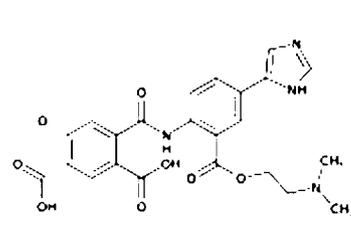
3



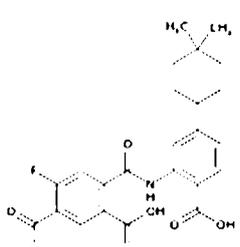
3



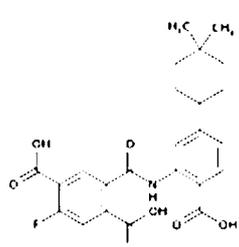
3



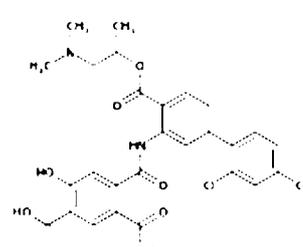
3



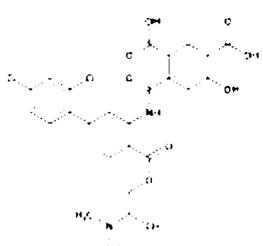
3



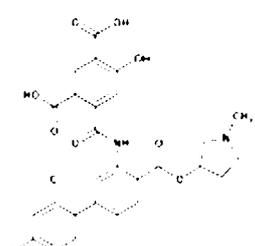
3



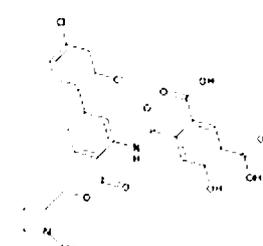
3



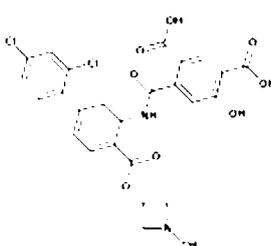
3



3



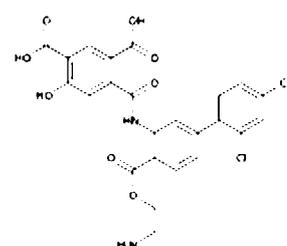
3



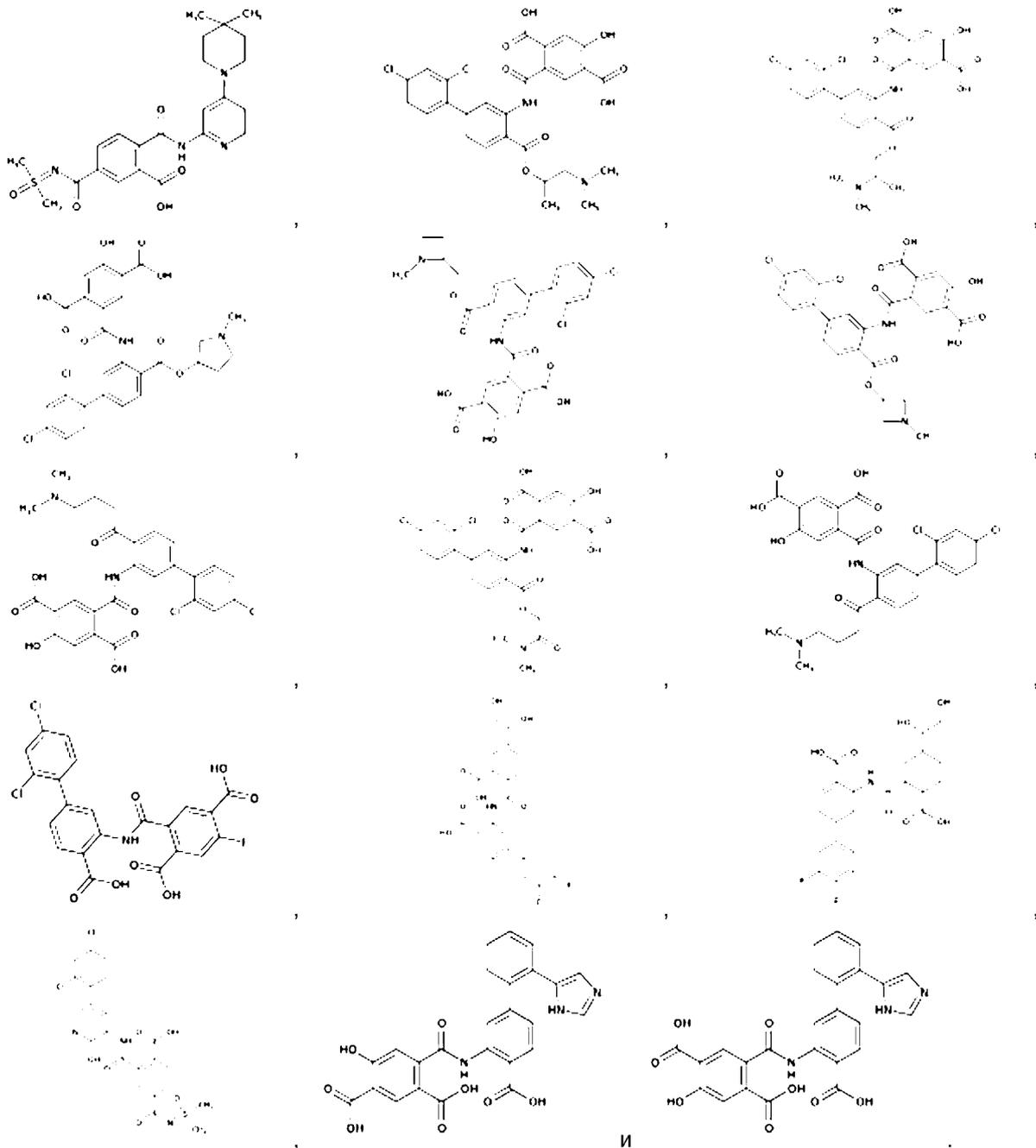
3



3



3



195. 34. Соединение согласно любому из пунктов 162-194 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме пролекарства.

196. 35. Соединение согласно пункту 195, где пролекарство содержит сложноэфирную группу.

197. 36. Соединение согласно пункту 195, где пролекарство включает амидную группу.

198. 37. Фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль

Соединение согласно любому из пунктов от 1 до 197, или его гидрат или сольват, где его фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли выбраны из солей, полученных с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, метансульфоновой кислотой, уксусной кислотой, фумаровой кислотой, янтарной кислотой, молочная кислотой, лимонной кислотой, винной кислотой и малеиновой кислотой.

199. 38. Производное, N-оксид, сольват, таутомер, стереоизомер, рацемат, физиологически приемлемая соль, включая их смеси во всех соотношениях соединения любого из пунктов от 1 до 198.

200. 39. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение согласно любому из пунктов 1-199 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Во избежание каких-либо сомнений, формулировки «1-199» и тому подобное и «от 1 до 199» и тому подобное имеют одинаковое значение, означающее любой из пунктов с 1 по 199, например 1, 2, 3... 199 и т.д.

201. 40. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение любого из пунктов 1-199 в комбинации с другим терапевтическим агентом и, необязательно, с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.
202. 41. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая второй терапевтический агент.
203. 42. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где второй терапевтический агент представляет собой анти-агент рака.
204. 43. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования для производства лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при котором ингибирование гликолиза оказывает положительный эффект.
205. 44. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования для производства лекарственного средства для лечения рака.
206. 45. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования для производства лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, при котором ингибирование PFKFB3 и/или PFKFB4 оказывает положительный эффект.
207. 46. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования для производства ингибитора гликолиза.
208. 47. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования для производства ингибитора ангиогенеза.
209. 48. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования для производства ингибитора PFKFB3 и/или PFKFB4.
210. 49. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования для производства ингибитора активности киназы PFKFB3 и/или PFKFB4.
211. 50. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования в качестве модулятора PFKFB3 и/или PFKFB4.
212. 51. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования в качестве ингибитора PFKFB3 и/или PFKFB4.
213. 52. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для применения в качестве модулятора активности киназ PFKFB3 и/или PFKFB4.
214. 53. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для применения в качестве ингибитора активности киназы PFKFB3 и/или PFKFB4.
215. 54. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов от 200 до 203 для применения для лечения или профилактики заболеваний или состояний, при которых модуляция PFKFB3 и/или PFKFB4 оказывает положительный эффект.
216. 55. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов от 200 до 203 для применения для лечения или профилактики заболевания или состояния, при которых ингибирование гликолиза оказывает положительный эффект.
217. 56. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов от 200 до 203 для применения для лечения или профилактики заболевания или состояния, при которых ингибирование ангиогенеза оказывает положительный эффект.
218. 57. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования в качестве ингибитора гликолиза.
219. 58. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования для лечения рака.
220. 59. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для применения для лечения солидной опухоли.
221. 60. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования при лечении гематологического рака.
222. 61. Применение фармацевтической композиции пункта 162 или 163 для лечения рака.
223. 62. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для использования для лечения рака костей.
224. 63. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для использования для лечения остеосаркомы.
225. 64. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для лечения рака костей путем введения такого соединения или композиции.
226. 65. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов от 200 до 203 для использования для лечения по меньшей мере одного из следующего: рак почки, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак легких, груди. рак, рак печени, лимфома, лейкомия и миелома.
227. 66. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для лечения трижды негативного рака молочной железы.
228. 67. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для использования для лечения по меньшей мере одного из

- следующих: атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, рак анального канала, астроцитомы, рак влагалища, рак внепеченочных желчных протоков, внутриглазная меланома, волосатоклеточный лейкоз, гепатоцеллюлярный рак, гестационная трофобластическая болезнь, эмбрионально-клеточная опухоль, гипофарингеальный рак, гистиоцитоз, гистиоцитоз Лангерганса, низкодифференцированная астроцитомы, астроцитомы, глиомы, глиомы ствола головного мозга, инвазивный дольковый рак, карциноидная опухоль ЖКТ, гастроинтестинальная стромальная опухоль, кожная Т-клеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая майтингоклеточная лимфома, лимфогранулематоз, колоректальный рак, краниофарингиома, лейкемия, тучноклеточный лейкоз, лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, макроглобулинемия Вальденстрёма (лимфоплазмоцитарная лимфома), рак тонкой кишки, мастоцитоз, злокачественная мезотелиома, меланома, мелкоклеточная карцинома (мелкоклеточный рак легкого), метастатический плоскоклеточный рак шеи, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное заболевание, множественная миелома (плазматическая миелома или болезнь Калера), рак груди у мужчин, карцинома назальных клеток, нейробластома, немелкоклеточный рак легкого, неходжкинская лимфома, опухоль Вильмса, остеосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитомы кости, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, папилломатоз, параганглиома, карцинома паращитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки, переходно-клеточный рак мочеточника, плеврорегочная бластома, плоскоклеточный рак, почечно-клеточный рак, протоковая карцинома *in situ*, рабдомиосаркома, рак вульвы, рак глаза, рак головы и шеи, рак горла, рак гортани, рак губы и полости рта, рак желудка, рак желчного пузыря, рак желчного протока, рак кожи, рак коркового вещества надпочечников, рак кости, рак матки, карцинома Меркеля, рак мочевого пузыря, рак носоглотки, рак пищевода, рак полового члена, рак носовой полости, рак придаточных пазух носа, рак почечной лоханки, рак мочеточника, рак почки, папиллярный тип почечно-клеточного рака, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак ротовой полости, рак слюнной железы, рак уретры, рак шейки матки, рак щитовидной железы, рак эндометрия, рак центральной нервной системы, рак яичка, рак яичников, ретинобластома, саркома, саркома Капоши, саркома матки, саркома мягких тканей, саркома Юинга, низкодифференцированная астроцитомы, астроцитомы, опухоль сердца, синдром Сезари, рак глотки, феохромоцитомы, фиброзная гистиоцитомы кости, хордома, хроническое миелопролиферативное заболевание, хронический лимфолейкоз, эпендимома, эритролейкоз, эстезионейробластома.
229. 68. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для усиления эффекта лучевой терапии рака.
230. 69. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для использования для усиления эффекта лучевой терапии рака кости.
231. 70. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для усиления эффекта лучевой терапии остеосаркомы.
232. 71. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для усиления эффекта лучевой терапии рака, при этом такое соединение вводят до лучевой терапии.
233. 72. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для усиления эффекта лучевой терапии рака, при этом тип рака выбран из любого из предыдущих пунктов.
234. 73. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для использования для снижения способности раковых клеток восстанавливать свою ДНК.
235. 74. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для использования для сенсбилизации раковых клеток к цитостатической и/или лучевой терапии.
236. 75. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для сенсбилизации раковых клеток к цитостатической и/или лучевой терапии.
237. 76. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения при лечении новообразования, чувствительного к ингибированию PFKFB3 или/и PFKFB4.
238. 77. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для лечения новообразования, чувствительного к ингибированию гликолиза.
239. 78. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для ингибирования ангиогенеза.

240. 79. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для лечения аутоиммунного заболевания.
241. 80. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для лечения аутоиммунного заболевания, выбранного из системной красной волчанки, склеродермии, реакции "трансплантат против хозяина" или отторжения трансплантированного органа.
242. 81. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для использования для лечения псориаза.
243. 82. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для лечения ревматоидного артрита.
244. 83. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для лечения воспалительного расстройства.
245. 84. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для использования для лечения артрита.
246. 85. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения при лечении воспалительного заболевания кишечника.
247. 86. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для использования при лечении атеросклероза.
248. 87. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для уменьшения атеросклеротического воспаления и/или его клинических последствий.
249. 88. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для лечения муковисцидоза.
250. 89. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для лечения метаболического заболевания.
251. 90. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для лечения нарушения метаболизма глюкозы.
252. 91. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для использования для лечения гиперлактатемии.
253. 92. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для использования для профилактики рака.
254. 93. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для применения в качестве иммунодепрессанта.
255. 94. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для применения в качестве иммунодепрессанта Т-клеток.
256. 95. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для применения или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для лечения вирусного заболевания.
257. 96. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для применения или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для профилактики вирусного заболевания.
258. 97. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для применения или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для лечения гриппа.
259. 98. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для применения или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для лечения гриппа А.
260. 99. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для применения или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для профилактики гриппа.
261. 100. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для профилактики гриппа А.
262. 101. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для применения или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 в качестве противовоспалительного агента.
263. 102. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для применения для ингибирования гликолиза в клетке.
264. 103. Применение соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203 в качестве противоракового агента.
265. 104. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования в качестве модулятора процесса, модулируемого PFKFB3 и/или PFKFB4.
266. 105. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования в качестве ингибитора активности киназы PFK2.
267. 106. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 для использования для уменьшения гликолитического потока в клетке.
268. 107. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для лечения пролиферативного заболевания.

269. 108. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для использования для профилактики по меньшей мере одного из следующих: аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, нарушение обмена веществ и пролиферативное заболевание.
270. 109. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для профилактики по меньшей мере одного из следующих заболеваний: рак почки, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак легких, рак груди, рак печени, лимфома, лейкемия, миелома, гематологический рак, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, рак анального канала, астроцитомы, рак влагалища, рак внепеченочных желчных протоков, внутриглазная меланома, волосатоклеточный лейкоз, гепатоцеллюлярный рак, гестационная трофобластическая болезнь, эмбрионально-клеточная опухоль, гипофарингеальный рак, гистиоцитоз, гистиоцитоз Лангерганса, глиома, глиома ствола головного мозга, инвазивный дольковый рак, карциноидная опухоль ЖКТ, гастроинтестинальная стромальная опухоль, кожная Т-клеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая майттиноклеточная лимфома, лимфогранулематоз, колоректальный рак, краниофарингиома, лейкемия, тучноклеточный лейкоз, лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, макроглобулинемия Вальденстрёма (лимфоплазмоцитарная лимфома), рак тонкой кишки, мастоцитоз, злокачественная мезотелиома, меланома, мелкоклеточная карцинома (мелкоклеточный рак легкого), метастатический плоскоклеточный рак шеи, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное заболевание, множественная миелома (плазматическая миелома или болезнь Калера), рак груди у мужчин, карцинома назальных клеток, нейробластома, немелкоклеточный рак легкого, неходжкинская лимфома, опухоль Вильмса, остеосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитомы кости, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, папилломатоз, параганглиома, карцинома паращитовидной железы, переходо-клеточный рак почечной лоханки, переходо-клеточный рак мочеочника, плеврорегочная бластома, плоскоклеточный рак, почечно-клеточный рак, протоковая карцинома *in situ*, рабдомиосаркома, рак вульвы, рак глаза, рак головы и шеи, рак горла, рак гортани, рак губы и полости рта, рак желудка, рак желчного пузыря, рак желчного протока, рак кожи, рак коркового вещества надпочечников, рак кости, рак матки, карцинома Меркеля, рак мочевого пузыря, рак носоглотки, рак пищевода, рак полового члена, рак носовой полости, рак придаточных пазух носа, рак почечной лоханки, рак мочеочника, рак почки, папиллярный тип почечно-клеточного рака, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак ротовой полости, рак слюнной железы, рак уретры, рак шейки матки, рак щитовидной железы, рак эндометрия, рак центральной нервной системы, рак яичка, рак яичников, ретинобластома, саркома, саркома Капоши, саркома матки, саркома мягких тканей, саркома Юинга, низкодифференцированная астроцитомы, астроцитомы, опухоль сердца, синдром Сезари, рак глотки, феохромоцитомы, фиброзная гистиоцитомы кости, хордома, хроническое миелопролиферативное заболевание, хронический лимфолейкоз, эпендимомы, эритролейкоз, эстеиоиднейробластома.
271. 110. Соединение согласно любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения для профилактики заболевания, выбранного из системной красной волчанки, склеродермии, реакции трансплантат против хозяина, отторжения трансплантированного органа, псориаз, ревматоидный артрит, артрит, воспалительное заболевание кишечника, атеросклероз, атеросклеротическое воспаление, по меньшей мере, одно из клинических последствий атеросклеротического воспаления, муковисцидоза, гиперлактатемии, церебральной ишемии и неврологического инсульта.
272. 111. Способ ингибирования гликолиза в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-199.
273. 112. Способ модуляции активности PFKFB3 и/или PFKFB4 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композицией по любому из пунктов 200-203.
274. 113. Способ ингибирования PFKFB3 и/или PFKFB4 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-199.
275. 114. Способ ингибирования 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бисфосфатазы 3 (PFKFB3), включающий приведение PFKFB3 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-199.
276. 115. Способ ингибирования 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бисфосфатазы 4 (PFKFB4), включающий приведение PFKFB4 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-199.
277. 116. Способ ингибирования PFKFB3 и/или PFKFB4 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-199.

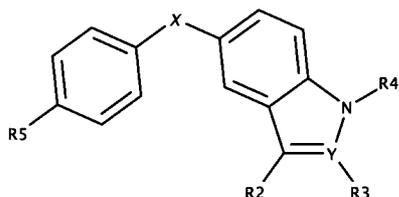
278. 117. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния, при котором ингибирование гликолиза оказывает положительный эффект, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любого из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции любого из пунктов с 200 по 203.
279. 118. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния, при котором ингибирование PFKFB3 и/или PFKFB4 оказывает положительный эффект, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любого из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции любого из пунктов с 200 по 203.
280. 119. Способ уменьшения гликолитического потока в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-199.
281. 120. Способ лечения аутоиммунного заболевания, воспалительного расстройства, метаболического заболевания, вирусного заболевания, пролиферативного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любого из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции любого из пунктов 200-203.
282. 121. Способ снижения пролиферативной способности клетки, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-199.
283. 122. Способ увеличения антиоксидантной способности клетки, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-199.
284. 123. Способ усиления эффекта лучевой терапии рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
285. 124. Способ усиления эффекта лучевой терапии рака кости, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов от 200 до 203.
286. 125. Способ усиления эффекта лучевой терапии остеосаркомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
287. 126. Способ усиления эффекта лучевой терапии рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203, где такое соединение вводится до лучевой терапии.
288. 127. Способ усиления эффекта лучевой терапии рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203, где тип рака выбран из любого из предыдущих пунктов.
289. 128. Способ снижения способности раковых клеток восстанавливать свою ДНК, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-199.
290. 129. Способ сенсбилизации раковой клетки к цитостатической и/или лучевой терапии, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композицией по любому из пунктов 200-203.
291. 130. Способ лечения новообразования, чувствительного к ингибированию PFKFB3 и/или PFKFB4, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов с 200 по 203.
292. 131. Способ лечения новообразования, чувствительного к ингибированию гликолиза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
293. 132. Способ снижения пролиферативной способности раковой клетки, включающий приведение раковой клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-199.
294. 133. Способ лечения рака, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
295. 134. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
296. 135. Способ лечения солидной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
297. 136. Способ лечения гематологического рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.

298. 137. Способ лечения рака, выбранного из рака почки, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака легких, рака груди, трижды негативного рака молочной железы, рака печени, лимфомы, лейкемии, миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
299. 138. Способ лечения рака, выбранный из следующего: атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, рак анального канала, астроцитомы, рак влагалища, рак внепеченочных желчных протоков, внутриглазная меланома, волосатоклеточный лейкоз, гепатоцеллюлярный рак, гестационная трофобластическая болезнь, эмбрионально-клеточная опухоль, гипофарингеальный рак, гистиоцитоз, гистиоцитоз Лангерганса, низкодифференцированная астроцитомы, астроцитомы, глиомы, глиомы ствола головного мозга, инвазивный дольковый рак, карциноидная опухоль ЖКТ, гастроинтестинальная стромальная опухоль, кожная Т-клеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая майттиноклеточная лимфома, лимфогранулематоз, колоректальный рак, краниофарингиома, лейкемия, тучноклеточный лейкоз, лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, макроглобулинемия Вальденстрёма (лимфоплазмодитарная лимфома), рак тонкой кишки, мастоцитоз, злокачественная мезотелиома, меланома, мелкоклеточная карцинома (мелкоклеточный рак легкого), метастатический плоскоклеточный рак шеи, миелодиспластические/миелолипролиферативные новообразования, миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелолипролиферативное заболевание, множественная миелома (плазматическая миелома или болезнь Калера), рак груди у мужчин, карцинома назальных клеток, нейробластома, немелкоклеточный рак легкого, неходжкинская лимфома, опухоль Вильмса, остеосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитомы кости, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, папилломатоз, парагангиома, карцинома паращитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки, переходно-клеточный рак мочеточника, плеврорегочная бластома, плоскоклеточный рак, почечно-клеточный рак, протоковая карцинома *in situ*, рабдомиосаркома, рак вульвы, рак глаза, рак головы и шеи, рак горла, рак гортани, рак губы и полости рта, рак желудка, рак желчного пузыря, рак желчного протока, рак кожи, рак коркового вещества надпочечников, рак кости, рак матки, карцинома Меркеля, рак мочевого пузыря, рак носоглотки, рак пищевода, рак полового члена, рак носовой полости, рак придаточных пазух носа, рак почечной лоханки, рак мочеточника, рак почки, папиллярный тип почечно-клеточного рака, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак ротовой полости, рак слюнной железы, рак уретры, рак шейки матки, рак щитовидной железы, рак эндометрия, рак центральной нервной системы, рак яичка, рак яичников, ретинобластома, саркома, саркома Капоши, саркома матки, саркома мягких тканей, саркома Юинга, опухоль сердца, синдром Сезари, рак глотки, феохромоцитомы, фиброзная гистиоцитомы кости, хордома, хроническое миелолипролиферативное заболевание, хронический лимфолейкоз, эпендимомы, эритролейкоз, эстезионеробластома, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
300. 139. Способ лечения рака костей, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
301. 140. Способ лечения остеосаркомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
302. 141. Способ лечения рака, который включает введение эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203 и по меньшей мере одного другого противоракового лекарства.
303. 142. Способ лечения рака, который включает введение эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203 и по меньшей мере одного другого противоракового лекарства, выбранного из Иринотекана и Сунитиниба.
304. 143. Способ лечения рака, который включает введение эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203 и по меньшей мере одного другого противоракового лекарства, при этом противораковые лекарства - это таргетная терапия.
305. 144. Способ лечения рака, который включает введение эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203 и по меньшей мере одного другого противоракового лекарства, при этом противораковое лекарство - это иммунотерапия.
306. 145. Способ лечения раковой клетки, включающий приведение раковой клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-199.

307. 146. Способ индукции апоптоза раковой клетки, включающий приведение раковой клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пунктов 1-199.
308. 147. Способ ингибирования ангиогенеза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
309. 148. Способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
310. 149. Способ лечения аутоиммунного заболевания, выбранного из псориаза, системной красной волчанки, склеродермии, реакции «трансплантат против хозяина» или отторжения трансплантированного органа, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любого из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
311. 150. Способ лечения воспаления, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
312. 151. Способ лечения нарушения, выбранного из атеросклероза, артрита, ревматоидного артрита, муковисцидоза, воспалительного заболевания кишечника, церебральной ишемии, неврологического инсульта, гриппа, воспаления, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения любого один из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
313. 152. Способ уменьшения атеросклеротического воспаления и/или по меньшей мере одного из его клинических последствий, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200 к 203.
314. 153. Способ лечения метаболического заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
315. 154. Способ лечения нарушения метаболизма глюкозы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
316. 155. Способ лечения гиперлактатемии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
317. Способ иммуносупрессии, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
318. Способ профилактики рака, аутоиммунного заболевания, воспалительного нарушения, метаболического заболевания, вирусного заболевания, пролиферативного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
319. Способ профилактики новообразования, чувствительного к ингибированию PFKFB3 или/и PFKFB4, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любого из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции любого из пунктов с 200 по 203.
320. Способ профилактики новообразования, чувствительного к ингибированию гликолиза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
321. Способ профилактики рака, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
322. Способ профилактики рака, выбранного из солидных опухолей, а именно рака почки, толстой кишки, поджелудочной железы, легких, молочной железы и печени, и гематологических новообразований, а именно лимфомы, лейкемии и миеломы, гематологического рака, рака груди, включающий введение субъекту при необходимости эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
323. Способ профилактики гематологического рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
324. Способ профилактики рака, выбранного из рака почки, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака легких, рака груди, трижды негативного рака молочной железы, рака печени, лимфомы, лейкемии, миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.

325. Способ профилактики рака, выбранного из следующего: атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, рак анального канала, астроцитомы, рак влагалища, рак внепеченочных желчных протоков, внутриглазная меланома, волосатоклеточный лейкоз, гепатоцеллюлярный рак, гестационная трофобластическая болезнь, эмбрионально-клеточная опухоль, гипофарингеальный рак, гистиоцитоз, гистиоцитоз Лангерганса, низкодифференцированная астроцитомы, астроцитомы, глиомы, глиомы ствола головного мозга, инвазивный дольковый рак, карциноидная опухоль ЖКТ, гастроинтестинальная стромальная опухоль, кожная Т-клеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая майтинноклеточная лимфома, лимфогранулематоз, колоректальный рак, краниофарингиома, лейкемия, тучноклеточный лейкоз, лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, макроглобулинемия Вальденстрёма (лимфоплазмоцитарная лимфома), рак тонкой кишки, мастоцитоз, злокачественная мезотелиома, меланома, мелкоклеточная карцинома (мелкоклеточный рак легкого), метастатический плоскоклеточный рак шеи, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное заболевание, множественная миелома (плазматическая миелома или болезнь Калера), рак груди у мужчин, карцинома назальных клеток, нейробластома, немелкоклеточный рак легкого, неходжкинская лимфома, опухоль Вильмса, остеосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитомы кости, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, папилломатоз, параганглиома, карцинома паращитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки, переходно-клеточный рак мочеточника, плеврорегочная бластома, плоскоклеточный рак, почечно-клеточный рак, протоковая карцинома *in situ*, рабдомиосаркома, рак вульвы, рак глаза, рак головы и шеи, рак горла, рак гортани, рак губы и полости рта, рак желудка, рак желчного пузыря, рак желчного протока, рак кожи, рак коркового вещества надпочечников, рак кости, рак матки, карцинома Меркеля, рак мочевого пузыря, рак носоглотки, рак пищевода, рак полового члена, рак носовой полости, рак придаточных пазух носа, рак почечной лоханки, рак мочеточника, рак почки, папиллярный тип почечно-клеточного рака, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак ротовой полости, рак слюнной железы, рак уретры, рак шейки матки, рак щитовидной железы, рак эндометрия, рак центральной нервной системы, рак яичка, рак яичников, ретинобластома, саркома, саркома Капоши, саркома матки, саркома мягких тканей, саркома Юинга, опухоль сердца, синдром Сезари, рак глотки, феохромоцитомы, фиброзная гистиоцитомы кости, хордома, хроническое миелопролиферативное заболевание, хронический лимфолейкоз, эпендимомы, эритролейкоз, эстезионеробластома, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
326. Способ профилактики рака, который включает введение эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203 и по меньшей мере одного другого лекарственного средства для профилактики рака.
327. Способ профилактики аутоиммунного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
328. Способ профилактики заболевания, выбранного из псориаза, системной красной волчанки, склеродермии, реакции «трансплантат против хозяина» и отторжения трансплантированного органа, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любого из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
329. Способ профилактики воспалительного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
330. Способ профилактики расстройства, выбранного из атеросклероза, артрита, ревматоидного артрита, муковисцидоза, воспалительного заболевания кишечника, церебральной ишемии, неврологического инсульта, гриппа, воспаления, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любого из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
331. Способ профилактики метаболического заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
332. Способ профилактики нарушения метаболизма глюкозы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.
333. Способ профилактики гиперлактатемии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-199 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 200-203.

334. Способ производства лекарственного средства, содержащего соединение любого из пунктов 1-199 для использования в качестве активного ингредиента.
335. Способ производства лекарственного средства, содержащего соединение любого из пунктов 1-199 для использования в качестве активного ингредиента, где лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно из следующего: лекарственное средство для лечения заболевания или состояния, при котором ингибирование гликолиза оказывает положительный эффект, лекарственное средство для лечения рака, лекарственное средство для лечения или профилактики заболевания или состояния, при котором ингибирование киназной активности PFKFB3 и/или PFKFB4 оказывает положительный эффект, ингибитор гликолиза, ингибитор ангиогенеза.
336. Набор для лечения состояния, опосредованного PFKFB3 и/или PFKFB4, включающий (а)фармацевтическую композицию, содержащую соединение любого из пунктов с 1 по 199; и (b) инструкции по применению.
337. Набор для лечения рака, включающий (а)фармацевтическую композицию, содержащую соединение любого из пунктов от 1 до 199; и (b) инструкции по применению.
338. Соединение формулы (VIII):

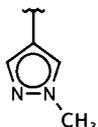


Формула (VIII) или ее фармацевтически приемлемая соль, в которой: каждый X независимо выбран из -O-, -S-, -NR⁷- или -CR⁷R⁸-;

каждый Y независимо выбран из C или N;

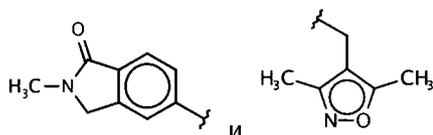
каждый R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

R² выбран из водорода, галогенов, нитрила и



R³ выбран из водорода и -NR⁷R⁸.

R⁴ выбран из водорода, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила, 10-членного

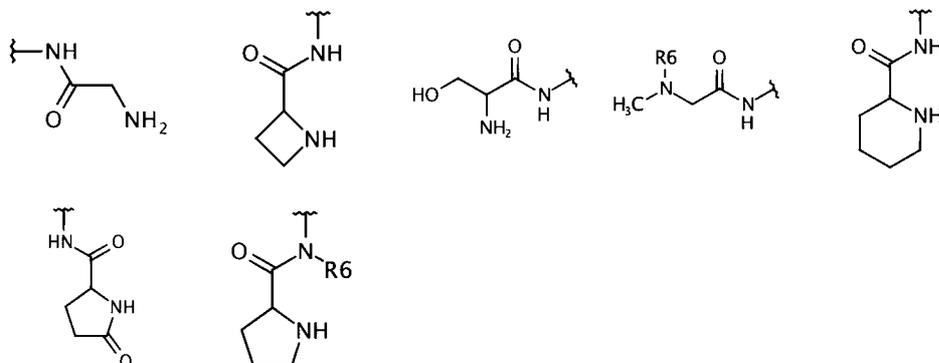


гетероциклоалкила,

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из галогенов, -C(=O)NR⁷R⁸ и R²; и

где гетероарил, C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и -O-(3-10-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими R²;

R⁵ выбран из



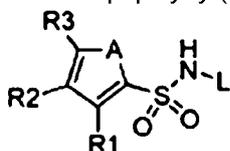
R⁶ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила для использования в качестве нейропротектора.

339. Соединение для применения в качестве нейропротектора согласно пункту 338, где соединение представляет собой (2RS)-N-[4-((3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил])-1H-индол-5-ил)окси]фенилпирролидин-2-карбоксамид.

340. Соединение для применения в качестве нейропротектора согласно пункту 338, где соединение представляет собой N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид.
341. Соединение для применения в качестве нейропротектора согласно пункту 338, где соединение представляет собой (2S)-N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид.
342. Соединение для применения в качестве нейропротектора согласно пункту 338, где соединение выбрано из следующего:

(2RS)-N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид, N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-5-оксопирролидин-2-карбоксамид,
 2-амино-N-(4-{[(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)ацетамид,
 (2S)-N-(4-{[1-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]амино}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил](метил)амино}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]сульфанил}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]сульфонил}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]метил}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,
 2-амино-N-{4-[(2-амино-3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}ацетамид,
 2-амино-N-{4-[(2-амино-3-циано-1-метил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}ацетамид,
 (2S)-2-амино-N-{4-[(2-амино-3-циано-1H-индол-5-ил)окси] фенил}-3-гидроксипропанамид,
 2-амино-N-{4-[(2-амино-3-циано-1H-индол-5-ил)окси] фенил}ацетамид,
 2-амино-N-(4-{[2-амино-3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)ацетамид,
 2-амино-N-{4-[(2-амино-1-бензил-3-циано-1H-индол-5-ил)окси]фенил }ацетамид,
 2-{2-амино-5-[4-(2-аминоацетидамо)фенокси]-3-циано-1H-индол-1-ил}-N, N-диметилацетамид,
 2-амино-N-{4-[(3-циано-1H-индол-5-ил)окси] фенил}ацетамид,
 2-амино-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}ацетамид,
 N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-2-(метиламино)ацетамид,
 N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}-2-(диметиламино)ацетамид,
 (2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}пирролидин-2-карбоксамид,
 (2R)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}-N-метилпирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}азетидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}пирролидин-2-карбоксамид,
 (2R)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}-N-метилпирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}азетидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}пиперидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}-N-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, (2S)-N-[4-({3-циано-1-[(метилкарбамоил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-[4-({3-циано-1-[2-(диметиламино)этил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-[4-({3-циано-1-[(оксан-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-{4-[(3-циано-1-фенил-1H-индол-5-ил)окси] фенил}пирролидин-2-карбоксамид, (2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-{4-[(1-бензил-3-циано-1H-индол-5-ил)окси]фенил}пирролидин-2-карбоксамид, (2S)-N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид, (2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид, (2S)-N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индазол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид,
 2-амино-N-(4-{[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-5-ил]окси}фенил)ацетамид, (2S)-N-(4-{[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,
 N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид.

343. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет формулу (IX).



формула (IX), в которой: (i) А представляет собой О или S; и

R¹ выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; или же

R¹ и R² вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

R² и R³ независимо выбраны из H; галогена; C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; и 5- или 6-членного арилсульфонила или гетероарилсульфонила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; при условии, что

- по меньшей мере, один из R² и R³ выбран из указанного фенила, гетероарила, арилсульфонила и гетероарилсульфонила, и

-когда L представляет собой (а), ни R², ни R³ не являются незамещенным фенилом; или

R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или

(ii) A является CR' = CR';

каждый R' независимо выбран из H; галогенв; и C₁-C₆ алкилв, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;

R¹ выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; или

R¹ и R² вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

R² и R³ независимо выбраны из H, галогена, C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; и 5- или 6-членного арилсульфонила или гетероарилсульфонила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; при условии, что:

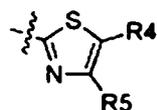
- когда как R², так и R³ выбраны из H, галогена и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном, кольцо, содержащее A, замещено в орто-положении относительно сульфонамидной связи по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена и C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;

- когда L представляет собой (а), ни R², ни R³ не являются незамещенным фенилом; и

- когда L представляет собой (с), R³ представляет собой необязательно замещенный фенил, только когда R⁵ представляет собой тетразол-5-ил, а R² представляет собой незамещенный фенил, только если R⁴ не является гидроксидом; или же

R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶, при условии, что указанное бензольное кольцо незамещено, только когда R⁵ представляет собой тетразолил или оксазолил; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

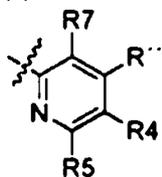
L - это



где R⁴ представляет собой COOR¹²; и R⁵ выбран из H и C₁-C₆ алкила; или

R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; а R⁵ - это COOR¹²; или

(b)



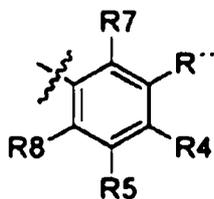
где R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; R⁵ выбран из H и C₁-C₆ алкила; и

R'' выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²; или

R⁵ выбран из COOR¹²; и R'' выбран из H и C₁-C₆ алкила; и

R выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро;

(с)



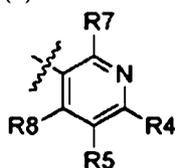
где R⁴ выбран из H, гидрокси и C₁-C₆ алкила; R⁵ выбран из H, C₁-C₆ алкила; и R'' выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²; или же

R⁵ выбран из COOR¹², оксазол-5-ила и тетразол-5-ила, указанные оксазол-5-ил и тетразол-5-ил необязательно замещены R⁹; и R'' выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро;

R⁷ выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро; и

R выбран из H, гидрокси и C₁-C₆ алкила; или

(d)



где R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; а R⁵ - это COOR¹²; R⁷ выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро; и R⁸ выбран из H, гидрокси и C₁-C₆ алкила;

при условии, что в любом из (a), (b), (c) и (d) R⁴, R⁵ и R'' выбраны из C₀-C₁ алкил-COOR¹², только когда по меньшей мере один из R² или R³ является необязательно замещенным фенолом или необязательно замещенным гетероарилом; или когда R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

R⁶ выбран из C₁-C₆ алкила, циано, галогена, гидрокси, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилтио, тетрагидропирролила, R¹⁰R¹¹N, карбамоила и C₁-C₆ алкилкарбониламино, или представляет собой этиленоксибирадикал, образующий вместе с атомами, которые присоединен пятичленный кислородсодержащий цикл; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; R⁹ выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²;

R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из H и C₁-C₆ алкила или вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный циклический амина, необязательно содержащий еще один циклический гетероатом;

R¹² выбран из H, C₁-C₆ алкила; гетероарил-C₀-C₂-алкила; (C₁-C₃ алкокси)рC₁-C₃ алкила; арил-C₀-C₂-алкила; гетероциклил-C₀-C₂-алкила; и C₁-C₆ диалкиламино-C₁-C₆ алкила, где любой циклический фрагмент необязательно замещен C₁-C₆ алкилом;

p - это 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль;

при условии, что состав не является следующим:

этил 2-(бензофуран-2-сульфонамидо)тиазол-4-карбоксилат;

этил 2-(5-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонамидо)тиазол-4-карбоксилат;

этил 2-(бензо[b]тиофен-2-сульфонамидо)тиазол-4-карбоксилат;

этил 2-(6-ацетидаминафталин-2-сульфонамидо)-4-метилтиазол-5-карбоксилат;

этил 2-(6-аминофталин-2-сульфонамидо)-4-метилтиазол-5-карбоксилат;

метил 6-(4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-илсульфонамидо)пиколинат;

2-(3-(бензо[b]тиофен-2-сульфонамидо)фенил)уксусная кислота;

метил 2-(3-(бензо[b]тиофен-2-сульфонамидо)фенил)ацетат;

этил 3-(5-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фуран-2-сульфонамидо)бензоат;

этил 3-(5-(5-(трифторметил)изоксазол-3-ил)фуран-2-сульфонамидо)бензоат;

этил 3-(5-(4,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;

этил 3-(5-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;

этил 3-(5-(5-(трифторметил)изоксазол-3-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;

этил 3-(5-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;

этил 3-(5-(3-метилизоксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;

этил 3-(4-(4-(трет-бутил)тиазол-2-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;

метил 3-(4-(4-(трет-бутил)тиазол-2-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;

метил 3-(3-(1H-тетразол-1-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;

этил 3-(2-этил-5-(5-(трифторметил)изоксазол-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;

этил 3-(2-метил-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;

этил 3-(3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;

этил 3-(2-метил-5-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;

этил 3-(2-метил-5-(2-метилтиазол-4-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;

этил 3-(2-изопропил-5-(3-метилизоксазол-5-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;

этил 3-(2-метил-5-(2-метилоксазол-5-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;

этил 3-(2-этил-5-(3-метилизоксазол-5-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
 этил 3-(4-(2-метилоксазол-4-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
 этил 3-(4-(2-метилоксазол-5-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
 метил 3-(4-(2,5-диметилоксазол-4-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
 этил 3-(2-метил-5-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
 3-(6-бутоксинафталин-2-сульфонамидо)бензойная кислота;
 3-(6-метоксинафталин-2-сульфонамидо)бензойная кислота;
 3-(6-пропоксинафталин-2-сульфонамидо)бензойная кислота;
 3-(6-метилнафталин-2-сульфонамидо)бензойная кислота;
 3-(4-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)фенилсульфонамидо)бензойная кислота;
 N-(3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил)бензо [с] [1,2,5] тиадиазол-4-сульфонамид;
 N-(3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил)-2,3,5,6-тетраметилбензолсульфонамид;
 N-(3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил)-2,4,5-трихлорбензолсульфонамид;
 N-(3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил)-5-(трет-бутил)-2-метилбензолсульфонамид;
 3-метил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил) хинолин-8-сульфонамид;
 5-бром-2-метил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
 2,5-дихлор-3,6-диметил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
 N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)-2,3-дигидробензофуран-5-сульфонамид;
 2-хлор-4-метил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
 2-хлор-4-фтор-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
 2-фтор-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
 N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)хинолин-8-сульфонамид;
 N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)нафталин-2-сульфонамид;
 2-бром-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
 5-(диметиламино)-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил) нафталин-1-сульфонамид;
 2,3,5,6-тетраметил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
 2,5-дихлор-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид; или
 2,3,4-трифтор-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид.

344. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет формулу (IX), где:

(i) А представляет собой О или S; и

R¹ выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; или же

R¹ и R² вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

R² и R³ независимо выбраны из H; галогена; C₁-C₆ алкил, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; 5- или 6-членный гетероарила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; и 5- или 6-членный арилсульфонила или гетероарилсульфонила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; при условии, что

- по меньшей мере, один из R² и R³ выбран из указанного фенила, гетероарила, арилсульфонила и гетероарилсульфонила, и

- когда L представляет собой (а), ни R², ни R³ не являются незамещенным фенилом; или же

R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или же

(ii) А является CR'¹= CR'¹;

каждый R' независимо выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;

R¹ выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкил, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; или же

R¹ и R² вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

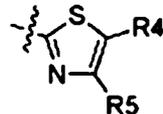
R² и R³ независимо выбраны из H, галогена, C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; и 5- или 6-членного арилсульфонила или гетероарилсульфонила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; при условии, что:

- когда как R², так и R³ выбраны из H, галогена и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном, кольцо, содержащее А, замещено в орто-положении относительно сульфонамидной связи по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена и C¹-C⁶-алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;

- когда L представляет собой (a), ни R², ни R³ не являются незамещенным фенилом; и
 - когда L представляет собой (c), R³ представляет собой необязательно замещенный фенил, только когда R⁵ представляет собой тетразол-5-ил, а R² представляет собой незамещенный фенил, только если R⁴ не является гидрокси; или же

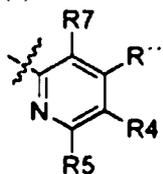
R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶, при условии, что указанное бензольное кольцо является незамещенным, только когда R⁵ представляет собой тетразолил или оксазолил; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

L - это



где R⁴ представляет собой COOR¹²; и R⁵ выбран из H и C₁-C₆ алкила; или же R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; а R⁵- это COOR¹²; или

(b)

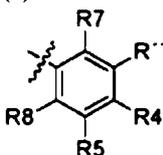


где R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; R⁵ выбран из H и C₁-C₆ алкила; и R'' выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²; или

R⁵ выбран из COOR¹²; и R'' выбран из H и C₁-C₆ алкила; и

R выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро;

(c)



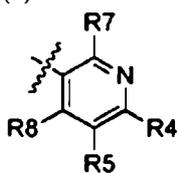
где R⁴ выбран из H, гидрокси и C₁-C₆ алкила; R⁵ выбран из H, C₁-C₆ алкила; и R'' выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²; или

R⁵ выбран из COOR¹², оксазол-5-ила и тетразол-5-ила, указанные оксазол-5-ил и тетразол-5-ил необязательно замещены R⁹; и R'' выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро;

R⁷ выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро; и

R выбран из H, гидрокси и C₁-C₆ алкила; или же

(d)



где R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; а R⁵ - это COOR¹²; R⁷ выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро; и R⁸ выбран из H, гидрокси и C₁-C₆ алкила;

при условии, что в любом из (a), (b), (c) и (d) R⁴, R⁵ и R'' выбраны из C₀-C₁ алкил-COOR¹², только когда по меньшей мере один из R² или R³ является необязательно замещенным фенилом или необязательно замещенным гетероариллом; или когда R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

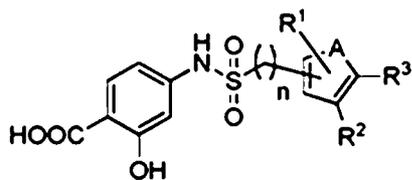
R⁶ выбран из C₁-C₆ алкила, циано, галогена, гидрокси, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилтио, тетрагидропирролила, R¹⁰R¹¹N, карбамоила и C₁-C₆ алкилкарбониламино, или представляет собой этиленоксибирадикал, образующий вместе с атомами, которые присоединены к пятичленному кислородсодержащему циклу; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; R⁹ выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²;

R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из H и C₁-C₆ алкила или вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный циклический гетероамино, необязательно содержащий еще один циклический гетероатом;

R¹² выбран из H, C₁-C₆ алкила; гетероарил-C₀-C₂-алкил; (C₁-C₃ алкокси)pC₁-C₃ алкил; арил-C₀-C₂-алкил; гетероциклил-C₀-C₂-алкил; и C₁-C₆ диалкиламино-C₁-C₆ алкил, где любой циклический фрагмент необязательно замещен C₁-C₆ алкилом;

p - это 1 или 2; или его фармацевтически приемлемая соль;

345. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет формулу (X).



формула (X), где n - это 0 или 1;

A представляет собой O, S, -CR⁴=CR⁴- или -CR⁴=N-;

R¹ выбран из H; галогена; C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; и C₁-C₆ алкокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном;

Каждый из R² и R³ независимо выбраны из H; галогена; C₁-C₆ алкила; C₁-C₆ алкокси; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламино; карбоциклилкарбониламино-C₁-C₂ алкила; 5- или 6-членного циклического аминокарбонила; C₁-C₆ алкилкарбониламино; C₁-C₆ алкилсульфонила;

гидрокси-C₀-C₆ алкил, C₁-C₆ алкоксикарбонила; карбокси; C₁-C₆ алкоксикарбонила; циано; нитро; карбоциклилокси; гетероциклилокси; карбоциклил-C₀-C₃-алкила; карбоциклил-C₂-C₃ алкенила; гетероциклил-C₀-C₃-алкил; и гетероциклил-C₂-C₃ алкенила;

где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; любой карбоциклил или гетероциклил представляет собой 5- или 6-членный моноциклил или 9- или 10-членный бициклил; и любой карбоциклил или гетероциклил необязательно замещен по меньшей мере одним R⁵; или R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено по меньшей мере одним R⁵;

каждый R⁴ независимо выбран из H, галогена, моноциклического C₃-C₆ карбоциклила и C₁-C₆ алкила, где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

каждый R⁵ независимо выбран из галогена; C₁-C₆ алкила; C₁-C₆ алкокси; фенокси; amino; циано; нитро; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламино; 5- или 6-членного циклического amino; C₁-C₆ алкилкарбониламино; карбамоила; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламино; 5- или 6-членный циклический аминокарбонила; C₁-C₆ алкоксикарбониламино; гидрокси-C₀-C₆ алкил; C₁-C₆-алкилтио; карбокси-C₀-C₆-алкила; C₁-C₆ алкоксикарбонила; C¹-C⁶ алкилкарбонила; C₁-C₆-алкилсульфонила; и C₁-C₆ алкилсульфониламино; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; или его фармацевтически приемлемая соль для использования в качестве лекарственного средства при условии, что, когда A представляет собой CR⁴ = CR⁴ и n равно 0, тогда ни R², ни R³ не выбраны из 4-гидроксипиразола[1,5-a]-1,3, 5-триазин-8-ила и 2,4-дигидроксипиразола [1,5-a]-1,3,5-триазин-8-ила; соединение не выбрано из следующего:

- 4-(3,4-дихлорфенилсульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота,
- 4-(2,5-дихлорфенилсульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота,
- 4-(2,5-диэтилфенилсульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота,
- 4-(4-бромфенилсульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота,
- 4-(3-карбокси-4-гидроксифенилсульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота,
- 2-гидрокси-4-(4-метилфенилсульфонамидо)бензойная кислота,
- 2-гидрокси-4-(фенилсульфонамидо)бензойная кислота и
- 4-(4-этилфенилсульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота.

346. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет формулу (X), где:

n - это 0 или 1;

A представляет собой O, S, -CR⁴=CR⁴- или -CR⁴=N-;

R¹ выбран из H; галогена; C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; и C₁-C₆ алкокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном;

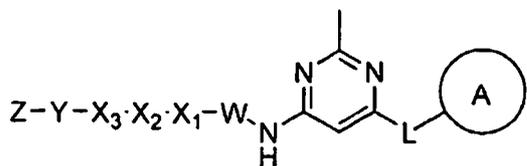
Каждый из R² и R³ независимо выбран из H; галоген; C₁-C₆ алкил; C₁-C₆ алкокси; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламино; карбоциклилкарбониламино-C₁-C₂ алкила; 5- или 6-членного циклического аминокарбонила; C₁-C₆ алкилкарбониламино; C₁-C₆ алкилсульфонил; гидрокси-C₀-C₆алкил, C₁-C₆ алкилкарбонил; карбокси; C₁-C₆ алкоксикарбонил; циано; нитро; карбоциклилокси; гетероциклилокси; карбоциклил-C₀-C₃-алкил; карбоциклил-C₂-C₃ алкенила; гетероциклил-C₀-C₃-алкила; и гетероциклил-C₂-C₃ алкенила;

где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; любой карбоциклил или гетероциклил представляет собой 5- или 6-членный моноциклил или 9- или 10-членный бициклил; и любой карбоциклил или гетероциклил необязательно замещен по меньшей мере одним R⁵; или R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено по меньшей мере одним R⁵;

каждый R⁴ независимо выбран из H, галогена, моноциклического C₃-C₆ карбоциклила и C₁-C₆ алкила, где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

каждый R⁵ независимо выбран из галогена; C₁-C₆ алкил; C₁-C₆ алкокси; фенокси; амино; циано; нитро; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламино; 5- или 6-членного циклического амина; C₁-C₆ алкилкарбониламино; карбамоила; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламида; 5- или 6-членного циклического аминокарбонила; C₁-C₆ алкоксикарбониламино; гидроксис-C₀-C₆ алкила; C₁-C₆-алкилтио; карбокси-C₀-C₆-алкила; C₁-C₆ алкоксикарбонила; C₁-C₆ алкилкарбонила; C₁-C₆-алкилсульфонила; и C₁-C₆ алкилсульфониламино; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; или его фармацевтически приемлемая соль для использования в качестве лекарственного средства при условии, что, когда А представляет собой CR⁴=CR⁴ и n равно 0, тогда ни R², ни R³ не выбраны из 4-гидроксипиразоло[1,5-а]-1,3,5-триазин-8-ила и 2,4-дигидроксипиразоло[1,5-а]-1,3,5-триазин-8-ила;

347. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет формулу (XI).



Формула (XI) или ее фармацевтически приемлемая соль, в которой: W представляет собой разветвленную или прямую C¹⁻¹² алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц необязательно и независимо заменены на -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CHQ₁-, -CHQ₂-, -CO-, -CS-, -CONR^A-, -CONR^ANR^A-, -CO₂-, -OCO-, -NR^A-, -NR^ACO₂-, -O-, -NR^ACONR^A-, -OCONR^A-, -NR^ANR^A-, -NR^ACO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR^A-, -NR^ASO₂-, или -NR^ASO₂NR^A;

каждый R^A независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое; циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q₁ или Q₂;

Каждый из X₁, X₂ и X₃ независимо отсутствует или представляет собой циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно и независимо замещен на 1-3 из Q₁ или Q₂, и где присутствует по меньшей мере один из X₁, X₂ и X₃;

Y отсутствует или представляет собой разветвленную или прямую C₁₋₁₂ алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц необязательно и независимо замещены -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CHQ₁-, -CHQ₂-, -CO-, -CS-, -CONR^B-, -C(=NR^B)NR^B-, -C(=NOR^B)NR^B-, -NR^BC(=NR^B)NR^B-, -CONR^BNR^B-, -CO₂-, -OCO-, -NR^B-, -NR^BCO₂-, -O-, -NR^BCONR^B-, -OCONR^B-, -NR^BNR^B-, -NR^BCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR^B-, -NRSO₂-, или -NR^BSO₂NR^B;

каждый R^B независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q₁ или Q₂;

Z независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q₁ или Q₂; или же

L отсутствует или представляет собой NH, N (C₁₋₈ алифатическое соединение), или представляет собой разветвленную или прямую C-алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц L необязательно и независимо замещены -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CO-, -CS-, -CONR^C-, -CONR^CNR^C-, -CO₂-, -OCO-, -NR^C-, -NR^CCO₂-, -O-, -NR^CCONR^C-, -OCONR^C-, -NR^CNR^C-, -NR^CCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR^C-, -NR^CSO₂NR^C или -NR^CSO₂NR^C

каждый R^C независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный на 1-3 из Q₁ или Q₂;

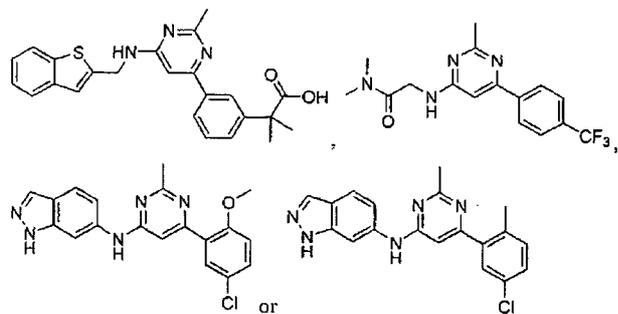
Кольцо А представляет собой моноциклическое, бициклическое или трициклическое циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен 1-3 атомами галогено, -OH, оксо, -CF₃, -OCF₃, циано или C₁₋₈ разветвленных или прямых алифатических групп, где 1-3 метиленовые группы алифатических групп необязательно и независимо замещены -C(O)-, -O-, -NH-, -C(O)NH- или -C(O)O-, и где алифатическая группа необязательно дополнительно замещена 1-3 атомами галогено, циано, OH или C₁₋₃ алифатической группы;

каждый Q независимо представляет собой галогено, оксо, -CN, -NO₂, -N=O, -NHOQ₂, =NQ₂, =NOQ₂, -OQ₂, -SOQ₂, -SO₂Q₂, -SON(Q₂)₂, -SO₂(Q₂)₂, -N(Q₂)₂, -C(O)OQ₂, -C(O)-Q₂, -C(O)N(Q₂)₂, -C(=NQ₂)NQ₂-, -NQ₂C(=NQ₂)NQ₂-, -C(O)N(Q₂)(OQ₂), -N(Q₂)C(O)-Q₂, -N(Q₂)C(O)N(Q₂)₂, -N(Q₂)C(O)O-Q₂, -N(Q₂)SO₂-Q₂ - N(Q₂)SO-Q₂ или алифатическое соединение, необязательно содержащее 1-3 заместителя, независимо выбранных из Q₂ или Q₃.

каждый Q₂ независимо представляет собой водород, алифатическое, алкокси, циклоалифатическое, арильное, арилалкильное, гетероциклическое или гетероарильное кольцо, каждое из которых необязательно включает 1-3 заместителя, независимо выбранных из Q₃;

каждый Q₃ представляет собой галогено, оксо, CN, NO₂, NH₂, CF₃, OCF₃, OH, -COOH или C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогено, оксо, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -SH, -S(O)₃H, -NH₂, или -COOH;

при условии, что соединение формулы XI не



348. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет Формулу (XI) или его фармацевтически приемлемую соль, где:

W представляет собой разветвленную или прямую C₁₋₁₂ алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц необязательно и независимо замещены -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CHQ₁-, -CHQ₂-, -CO-, -CS-, -CONR^A-, -CONR^ANR^A-, -CO₂-, -OCO-, -NR^A-, -NR^ACO₂-, -O-, -NR^ACONR^A-, -OCONR^A-, -NR^ANR^A-, -NR^ACO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR^A-, -NR^ASO₂-, или -NR^ASO₂NR^A;

каждый R^A независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое; циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q₁ или Q₂;

Каждый из X₁, X₂ и X₃ независимо отсутствует или представляет собой циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно и независимо замещен на 1-3 из Q₁ или Q₂, и где присутствует по меньшей мере один из X₁, X₂ и X₃;

Y отсутствует или представляет собой разветвленную или прямую C₁₋₁₂ алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц необязательно и независимо замещены -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CHQ₁-, -CHQ₂-, -CO-, -CS-, -CONR^B-, -C(=NR^B)NR^B-, -C(=NOR^B)NR^B-, -NR^BC(=NR^B)NR^B-, -CONR^BNR^B-, -CO₂-, -OCO-, -NR^B-, -NR^BCO₂-, -O-, -NR^BCONR^B-, -OCONR^B-, -NR^BNR^B-, -NR^BCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR^B-, -NR^BSO₂-, или -NR^BSO₂NR^B;

каждый R^B независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q₁ или Q₂;

Z независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q₁ или Q₂; или же

L отсутствует или представляет собой NH, N (C₁₋₈ алифатическое соединение), или представляет собой разветвленную или прямую C-алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц L необязательно и независимо замещены -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CO-, -CS-, -CONR^C-, -CONR^CNR^C-, -CO₂-, -OCO-, -NR^C-, -NR^CCO₂-, -O-, -NR^CCONR^C-, -OCONR^C-, -NR^CNR^C-, -NR^CCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR^C-, -NR^CSO₂-, или -NR^CSO₂NR^C

каждый R^C независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный на 1-3 из Q₁ или Q₂;

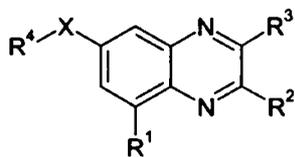
Кольцо A представляет собой моноциклическое, бициклическое или трициклическое циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен 1-3 атомами галогено, -OH, оксо, -CF₃, -OCF₃, циано или C₁₋₈ разветвленных или прямых алифатических групп, где 1-3 метиленовые группы алифатических групп необязательно и независимо замещены -C(O)-, -O-, -NH-, -C(O)NH-, или -C(O)O-, и где алифатическая группа необязательно дополнительно замещена 1-3 атомами галогено, циано, OH или C₁₋₃ алифатической группы;

каждый Q независимо представляет собой галогено, оксо, -CN, -NO₂, -N=O, -NHOQ₂, =NQ₂, =NOQ₂, -OQ₂, -SOQ₂, -SO₂Q₂, -SON(Q₂)₂, -SO₂(Q₂)₂, -N(Q₂)₂, -C(O)OQ₂, -C(O)-Q₂, -C(O)N(Q₂)₂, -C(=NQ₂)NQ₂-, -NQ₂C(=NQ₂)NQ₂-, -C(O)N(Q₂)(OQ₂), -N(Q₂)C(O)-Q₂, -N(Q₂)C(O)N(Q₂)₂, -N(Q₂)C(O)O-Q₂, -N(Q₂)SO₂-Q₂ - N(Q₂)SO-Q₂ или алифатическое соединение, необязательно содержащее 1-3 заместителя, независимо выбранных из Q₂ или Q₃.

каждый Q₂ независимо представляет собой водород, алифатическое, алкокси, циклоалифатическое, арильное, арилалкильное, гетероциклическое или гетероарильное кольцо, каждое из которых необязательно включает 1-3 заместителя, независимо выбранных из Q₃;

каждый Q₃ представляет собой галогено, оксо, CN, NO₂, NH₂, CF₃, OCF₃, OH, -COOH или C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогено, оксо, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -SH, -S(O)₃H, -NH₂, или -COOH;

349. 188. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет Формулу (XII) или его фармацевтически приемлемую соль, где:



(XII)

в которой

X обозначает N-R⁵ или O;

R¹ обозначает Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^Z-Ar^y, Ar^x-La^Z-Hetar^y, Ar^x-La^Z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^Z-Ar^y, Hetar^x-La^Z-Hetar^y, Hetar^x-La^Z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^Z-Ar^y, Hetcyc^x-La^Z-Hetar^y, Hetcyc^x-CA^x

R² и R³ обозначают независимо друг от друга H, -OH, -SH, -C₁₋₆-алкил с прямой или разветвленной цепью, -C₂₋₆-алкенил с прямой или разветвленной цепью, -O-C₁₋₆ алкил с прямой или разветвленной цепью, прямой или разветвленный -S-C₁₋₆-алкил, Hal, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₄-алкил), -N(C₁₋₄-алкил)₂, C₁₋₄-алкильные заместители каковых могут быть одинаковыми или разными и могут быть прямыми или разветвленными; R⁴ обозначает Ar^w или Hetar^w, и такие Ar^w или Hetar^w имеют в своем орто-положении (относительно присоединения R⁴ к X) 1 (один) заместитель R^{w1} и могут иметь или не иметь дополнительные заместители; R⁵ обозначает H, Ar^x, Hetar^x, Hetcyc^x, LA^x, CA^x:

Ar^w обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами углерода в кольце, которые кольцевая система может иметь - помимо орто-заместителя R^{w1} - без дополнительного заместителя;

или 1 (один) дополнительный заместитель R^{w2} или 2 (два) дополнительных заместителя R^{w2}, R^{w3}, которые могут быть одинаковыми или разными;

Ar^x обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами углерода в кольце, причем кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной с независимыми друг от друга R^{x1}, R^{x2}, R^{x3};

Ar^y обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами углерода в кольце, причем кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной с независимыми друг от друга R^{y1}, R^{y2}, R^{y3},

Hetar^w обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные представляют собой атомы углерода, причем эта кольцевая система может не иметь - помимо орто-заместителя R^{w1} - никакого дополнительного заместителя или иметь 1 (один) дополнительный заместитель R^{w2} или 2 (два) дополнительных заместителя R^{w2}, R^{w3}, которые могут быть одинаковыми или разными;

Hetar^x обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные представляют собой атомы углерода, причем эта ароматическая кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной с независимыми друг от друга R^{x1}, R^{x2}, R^{x3};

Hetar^y обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные представляют собой атомы углерода, причем эта ароматическая кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной с независимыми друг от друга R^{y1}, R^{y2}, R^{y3};

Hetcyc^x обозначает насыщенный или частично ненасыщенный моно-, би- или трициклический гетероцикл с 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, при этом этот гетероцикл может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным R^{x4}, R^{x5}, R^{x6};

Hetcyc^y обозначает насыщенный или частично ненасыщенный моно-, би- или трициклический гетероцикл с 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где этот гетероцикл может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным R^{y4}, R^{y5}, R^{y6};

R^{w1} обозначает Hal, LA^x, CA^x, Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^Z-Ar^y, Ar^x-La^Z-Hetar^y, Ar^x-La^Z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^Z-Ar^y, Hetar^x-La^Z-Hetar^y, Hetar^x-La^Z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^Z-Ar^y, Hetcyc^x-La^Z-Hetcyc^y, -CN, -NO₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{w4}, -SO₂NR^{w4}R^{w5}, -NH-SO₂-R^{w6}, -NR^{w4}, -SO₂R^{w6}, -S-R^{w6}, -S(=O)-R^{w6}, -SO₂-R^{w6}, -NH₂, -NHR^{w4}, -NR^{w4}R^{w5}, -OH, -O-R^{w6}, -CHO, -C(=O)-R^{w6}, -COOH, -C(=O)-O-R^{w6}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{w4}, -C(=O)-NR^{w4}R^{w5}, -NH-C(=O)R^{w6}, -NR^{w4}-C(=O)-R^{w6}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{w4}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{w4} R⁵,

или

R^{w1} и R⁵ вместе образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 1, 2, 3, 4, 5 атомами углерода в цепи, где 2 соседние группы CH₂ вместе могут быть замещены группой -CH=CH-, причем эта двухвалентная алкиленовая цепь может быть прямой или разветвленной и может быть незамещенной или моно- или дизамещенной независимыми друг от друга -C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью или =O(оксо);

R^{w2}, R^{w3} обозначают независимо друг от друга H, Hal, LA^x, CA^x, Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar-Hetcyc^y, Ar^x-LA^z-Ar^y, Ar^x-LA^z-Hetar^y, Ar^x-LA^z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^z-Ar^y, Hetar^x-LA^x-Hetar^y, Hetar^x-LA^z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-LA^z-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^z-Ar^y, Hetcyc^x-LA^x-Hetar^y, Hetcyc^x-LA^x-Hetcyc^y, -CN, -NO₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{w4}, -SO₂NR^{w4}R^{w5}, -NH-SO₂-R^{w6}, -NR^{w4}-SO₂-R^{w6}, -S-R^{w6}, -S(=O)-R^{w6}, -SO₂-R^{w6}, -NH₂, -NHR^{w4}, -NR^{w4}R^{w5}, -NH-C(=O)-R^{w6}, -NR^{w4}-C(=O)-R^{w6}, -OH, -OR^{w6}, -CHO, -C(=O)-R^{w6}, -COOH, -C(=O)-O-R^{w6}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{w4}, -C(=O)-NR^{w4}R^{w5}, -C(=O)-NH-NH₂, -C(=O)-NH-NHR^{w4}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{w4}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{w4}R^{w5},

или

два из R^{w1}, R^{w2} и R^{w3} образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 3, 4, 5 атомами углерода в цепи, где 1 или 2 из несмежных CH₂-групп двухвалентной алкиленовой цепи могут быть замещены независимо друг от друга на -N(H)-, -N(C₁₋₆-алкил)-, -N(-C(=O)-C₁₋₄-алкил), -O-, где эти C₁₋₆-алкильные и C₁₋₄-алкильные радикалы могут быть с прямой или разветвленной цепью, и где 2 соседние группы CH₂ вместе могут быть замещены группой -CH=CH-, и эта двухвалентная алкиленовая цепь может быть незамещенной, моно- или двузамещенной независимыми друг от друга -C₁₋₆ алкилом с прямой или разветвленной цепью или =O(оксо);

R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} обозначают независимо друг от друга H, HAL, LA^x, CA^x, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{x7}, -SO₂NR^{x7}R^{x8}, -NH-SO₂-R^{x9}, -NR^{x7}-SO₂-R^{x9}, -S-R^{x9}, -S(=O)-R^{x9}, -SO₂-R^{x9}, -NH₂, -NHR^{x7}, -NR^{x7}R^{x8}, OH, O-R^{x9}, -CHO, -C(=O)-R^{x9}, -COOH, -C(=O)-O-R^{x9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{x7}, -C(=O)-NR^{x7}R^{x8}, -NH-C(=O)-R^{x9}, -NR^{x7}-C(=O)-R^{x9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{x7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{x7}R^{x8}

или

два из R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 3, 4, 5 атомами углерода, где 1 или 2 из несмежных CH₂-групп двухвалентной алкиленовой цепи могут быть замещены независимо друг от друга на -N(H)-, -N(C₁₋₆-алкил), -N(-C(=O)-C₁₋₄-алкил), -O-, где эти C₁₋₆-алкильные и C₁₋₄-алкильные радикалы могут быть с прямой или разветвленной цепью, и где 2 соседние группы CH₂ вместе могут быть замещены группой -CH=CH-, и эта двухвалентная алкиленовая цепь может быть незамещенной, моно- или двузамещенной независимо друг от друга -C₁₋₆ алкилом с прямой или разветвленной цепью или =O(оксо);

R^{x4}, R^{x5}, R^{x6} обозначают независимо друг от друга H, Hal, LA^x, CA^x, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{x7}, -SO₂NR^{x7}R^{x8}, -NH-SO₂-R^{x9}, -NR^{x7}-SO₂-R^{x9}, -S-R^{x9}, -S(=O)-R^{x9}, -SO₂-R^{x9}, -NH₂, -NHR^{x7}, -NR^{x7}R^{x8}, -OH, -O-R^{x9}, -CHO, -C(=O)-R^{x9}, -COOH, -C(=O)-O-R^{x9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{x7}, -C(=O)-NR^{x7}R^{x8}, -NH-C(=O)-R^{x9}, -NR^{x9}-C(=O)-R^{x9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{x7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{x7}R^{x8}, оксо(=O);

R^{y1} R^{y2}, R^{y3} обозначают независимо друг от друга H, Hal, LA^y, CA^y, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{y7}, -SO₂NR^{y7}R^{y8}, -NH-SO₂-R^{y9}, -NR^{y7}-SO₂-R^{y9}, -S-R^{y9}, -S(=O)-R^{y9}, -SO₂-R^{y9}, -NH₂, -NHR^{y7}, -NR^{y7}R^{y8}, -OH, -O-R^{y9}, -CHO, -C(=O)-R^{y9}, -COOH, -C(=O)-OR^{y9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{y7}, -C(=O)-NR^{y7}R^{y8}, -NH-C(=O)-R^{y9}, -NR^{y7}-C(=O)-R^{y9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{y7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{y7}R^{y8}

или

два из R^{y1}, R^{y2}, R^{y3} образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 3, 4, 5 атомами углерода в цепи, где 1 или 2 несмежные группы CH₂ двухвалентной алкиленовой цепи могут быть замещены независимо друг от друга на -N(H)-, -N(C₁₋₆-алкил)-, -N(-C(=O)-C₁₋₄-алкил), -O-, где эти C₁₋₆-алкильные и C₁₋₄-алкильные радикалы могут быть с прямой или разветвленной цепью, и где 2 соседние группы CH₂ вместе могут быть замещены группой -CH=CH-, и эта двухвалентная алкиленовая цепь может быть незамещенной или моно- или двузамещенной независимо друг от друга -C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью или =O(оксо);

R^{y4}, R^{y5}, R^{y6} обозначают независимо друг от друга H, Hal, LA^y, CA^y, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{y7}, -SO₂NR^{y7}R^{y8}, -NH-SO₂-R^{y9}, -NR^{y7}-SO₂-R^{y9}, -S-R^{y9}, -S(=O)-R^{y9}, -SO₂-R^{y9}, -NH₂, -NHR^{y7}, -NR^{y7}R^{y8}, OH, O-R^{y9}, -CHO, -C(=O)-R^{y9}, -COOH, -C(=O)-OR^{y9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{y7}, -C(=O)-NR^{y7}R^{y8}, -NH-C(=O)-R^{y9}, -NR^{y7}-C(=O)-R^{y9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{y7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{y7}R^{y8}, оксо(=O);

LA^x обозначает C₁₋₆ алкил с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга Hal, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{x7}, -SO₂NR^{x7}R^{x8}, -NH-SO₂-R^{x9}, -NR^{x7}-SO₂-R^{x9}, -S-R^{x9}, -S(=O)-R^{x9}, -SO₂-R^{x9}, -NH₂, -NHR^{x7}, -NR^{x7}R^{x8}, -OH, -O-R^{x9}, -CHO, -C(=O)-R^{x9}, -COOH, -C(=O)-O-R^{x9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{x7}, -C(=O)-NR^{x7}R^{x8}, -NH-C(=O)-R^{x9}, -NR^{x7}-C(=O)-R^{x9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{x7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{x7}R^{x8}, оксо(=O), где 1 или 2 несмежные группы CH₂ C₁₋₃-алкильного радикала могут независимо друг от друга могут быть замещены O, S, N(H) или N-R^{x7}, и/или 1 или 2 несмежные группы CH C₁₋₆-алкильного радикала могут независимо друг от друга быть замещены N;

LA^Y обозначает C₁₋₆ алкил с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга Hal, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{Y7}, -SO₂NR^{Y7}R^{Y8}, -NH-SO₂-R^{Y9}, -NR^{Y7}-SO₂-R^{Y9}, -S-R^{Y9}, -S(=O)-R^{Y9}, -SO₂-R^{Y9}, -NH₂, -NHR^{Y7}, -NRY^{Y7}R^{Y8}, -OH, -O-R^{Y9}, -CHO, -C(=O)-R^{Y9}, -COOH, -C(=O)-O-R^{Y9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{Y7}, -C(=O)-NR^{Y7}R^{Y8}, -NH-C(=O)-R^{Y9}, -NR^{Y7}-C(=O)-R^{Y9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{Y7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{Y7}R^{Y8}, оксо (=O), где 1 или 2 несмежные группы CH₂ этого двухвалентного алкиленового радикала могут быть замещены N;

LA^Z обозначает C₁₋₆ алкиленовый радикал с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга Hal, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{Z7}, -SO₂NR^{Z7}R^{Z8}, -NH-SO₂-R^{Z9}, -NR^{Z7}-SO₂-R^{Z9}, -S-R^{Z9}, -S(=O)-R^{Z9}, -SO₂-R^{Z9}, -NH₂, -NHR^{Z7}, -NRY^{Z7}R^{Z8}, -OH, -O-R^{Z9}, -CHO, -C(=O)-R^{Z9}, -COOH, -C(=O)-O-R^{Z9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{Z7}, -C(=O)-NR^{Z7}R^{Z8}, -NH-C(=O)-R^{Z9}, -NR^{Z7}-C(=O)-R^{Z9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{Z7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{Z7}R^{Z8}, оксо (=O), где 1 или 2 несмежные группы CH₂ этого двухвалентного алкиленового радикала могут быть независимо друг от друга замещены O, S, -N(H) или N-N^{Z7}, или/и 1 или 2 несмежные группы CH этого двухвалентного алкиленового радикала могут быть замещены N;

R^{W4}, R^{W5}, R^{W6} обозначают Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^Z-Ar^y, Ar^x-LA^Z-Hetar^y, Ar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^Z-Ar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^Z-Ar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetcyc^y, LA^x, LA^Z-Ar^y, LA^Z-Hetar^y, LA^Z-Hetcyc^y, CA^x

или

R^{W4} и R^{W5} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членный гетероцикл, где этот гетероцикл может не содержать какой-либо дополнительный гетероатом или может содержать помимо указанного атома азота еще один атом гетероцикла, выбранный из N, O и S, где, если этот дополнительный гетероатом представляет собой N, этот дополнительный N может быть замещен H или C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью;

R^{X7}, R^{X8}, R^{X9}, R^{Y7}, R^{Y8}, R^{Y9}, R^{Z7}, R^{Z8}, R^{Z9} обозначают независимо друг от друга C₁₋₆-алкил с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга Hal, -CN, -NO₂, SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{X7v}, -SO₂NR^{X7v}R^{X8v}, -NH-SO₂-R^{X9v}, -NR^{X7v}-SO₂-R^{X9v}, -S-R^{X9v}, -S(=O)-R^{X9v}, -SO₂-R^{X9v}, -NH₂, -NHR^{X7v}, -NR^{X7v}R^{X8v}, -OH, -O-R^{X9v}, -CHO, -C(=O)-R^{X9v}, -COOH, -C(=O)-O-R^{X9v}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{X7v}, -C(=O)-NR^{X7v}R^{X8v}, -NH-C(=O)-R^{X9v}, -NR^{X7v}-C(=O)-R^{X9v}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{X7v}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{X7v}R^{X8v}, оксо(=O), где 1 или 2 несмежные группы CH₂ C₁₋₆-алкильного радикала могут независимо друг от друга быть замещены O, S, N(H) или N-R^{X7v}, и/или 1 или 2 несмежные группы CH C₁₋₆-алкильного радикала могут независимо друг от друга быть замещены N или насыщенным моноциклическим карбоциклом с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода, которые могут быть незамещенными или моно- или дизамещенными независимо друг от друга Hal, Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^Z-Ar^y, Ar^x-LA^Z-Hetar^y, Ar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^Z-Ar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^Z-Ar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetcyc^y, LA^x, LA^Z-Ar^y, LA^Z-Hetar^y, LA^Z-Hetcyc^y, -CN, -NO₂, SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{X7v}, -SO₂NR^{X7v}R^{X8v}, -NH-SO₂-R^{X9v}, -NR^{X7v}-SO₂-R^{X9v}, -S-R^{X9v}, -S(=O)-R^{X9v}, -SO₂-R^{X9v}, -NH₂, -NHR^{X7v}, -NR^{X7v}R^{X8v}, -OH, -O-R^{X9v}, -CHO, -C(=O)-R^{X9v}, -COOH, -C(=O)-O-R^{X9v}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{X7v}, -C(=O)-NR^{X7v}R^{X8v}, -NH-C(=O)-R^{X9v}, -NR^{X7v}-C(=O)-R^{X9v}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{X7v}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{X7v}R^{X8v}, оксо(=O), при условии, что если какой-либо из заместителей этого моноциклического карбоцикла представляет собой Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^Z-Ar^y, Ar^x-LA^Z-Hetar^y, Ar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^Z-Ar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^Z-Ar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetcyc^y, LA^x, LA^Z-Ar^y, LA^Z-Hetar^y, LA^Z-Hetcyc^y, то любой радикал R^{X7}, R^{X8}, R^{X9}, R^{Y7}, R^{Y8}, R^{Y9}, R^{Z7}, R^{Z8}, R^{Z9} любого заместителя Ar^x, Ar^y, Hetar^x, Hetar^y, Hetcyc^x, Hetcyc^y, LA^Z и LA^Z не может обозначать моно- или дизамещенный моноциклический карбоцикл или насыщенный моноциклический гетероцикл с 3, 4, 5, 6, 7 атомами в кольце, где 1 или 2 кольцевых атома является(-ются) гетероатомом(-ами), выбранным(и) из N, O и/или S, а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода, где этот гетероцикл может быть незамещенным или замещенным C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью, -C(=O)-C₁₋₆-алкилом (с прямой или разветвленной цепью) и/или оксо(=O), или фенилом, -CH₂-фенилом, -нафтилом, -CH₂-нафтилом, гетероароматической кольцевой системой или -CH₂-гетероароматической кольцевой системой с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных атомов в кольце указанной гетероароматической кольцевой системы представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-ые) из N, O и/или S, а остальные представляют собой атомы углерода, где указанная фенильная, нафтильная или гетероароматическая кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной независимо друг от друга C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью или -O-C₁₋₆-алкилом, Hal или -C(=O)-C₁₋₆-алкилом (с прямой или разветвленной цепью);

или

каждая пара R^{X7} и R^{X8}; R^{Y7} и R^{Y8}; R^{Z7} и R^{Z8} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членный гетероцикл, где этот гетероцикл не может содержать какой-либо дополнительный гетероатом или может содержать помимо указанного атома азота еще один атом гетероцикла, выбранный

из N, O и S, где, если этот дополнительный гетероатом представляет собой N, этот дополнительный N может быть замещен H или C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью; R^{X7v}, R^{X8v}, R^{X9v} обозначают независимо друг от друга C₁₋₆-алкил с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным Hal, или незамещенным насыщенным моноциклическим карбоциклом с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода;

или

R^{X7v} и R^{X8v} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членный гетероцикл, где этот гетероцикл не может содержать какой-либо дополнительный гетероатом или может содержать помимо указанного атома азота еще один атом гетероцикла, выбранный из N, O и S, где, если этот дополнительный гетероатом представляет собой N, этот дополнительный N может быть замещен H или C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью;

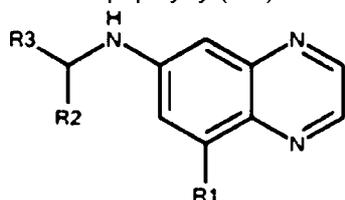
CA^x, CA^y обозначают независимо друг от друга насыщенный моноциклический карбоцикл с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода, причем карбоцикл может быть незамещенным или моно- или дизамещенным R^{CA1}, R^{CA2}, независимо друг от друга.

R^{CA1}, R^{CA2} обозначают независимо друг от друга H, Hal, Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^x, Ar^x-LA^Z-Ar^y, Ar^x-LA^Z-Hetar^y, Ar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^Z-Ar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^y-LA^Z-Ar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetcyc^y, LA^x, LA^Z-Ar^y, LA^Z-Hetar^y, LA^Z-Hetcyc^y, -CN, -NO₂, SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{X7}, -SO₂NR^{X7}R^{X8}, -NH-SO₂-R^{X9}, -NR^{X7}-SO₂-R^{X9}, -S-R^{X9}, -S(=O)-R^{X9}, -SO₂R^{X9}, -NH₂, -NHR^{X7}, -NR^{X7}R^{X8}, -OH, -O-R^{X9}, -CHO, -C(=O)-R^{X9}, -COOH, -C(=O)-O-R^{X9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{X7}, -C(=O)-NR^{X7}R^{X8}, -NH-C(=O)-R^{X9}, -NR^{X7}-C(=O)-R^{X9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{X7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{X7}R^{X8}, оксо (= O), при условии, что если R^{CA1} или R^{CA2} означает Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^Z-Ar^y, Ar^x-LA^Z-Hetar^y, Ar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^Z-Ar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^Z-Ar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetcyc^y, LA^Z-Hetar^y, LA^Z-Hetcyc^y, то Ar^x, Ar^y, Hetcyc^y, то Ar^x, Ar^y, Hetcyc^x, Hetcyc^y нельзя заменять на CA^x или CA^y;

Hal означает F, Cl, Br, I;

или их производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях.

350. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет формулу (XIII)



(XIII), где R¹ обозначает N-метил-индол-6-ил(1-метил-1H-индол-6-ил), 3-метил-1-бензофуран-5-ил, 1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил;

R² обозначает 1 H-пиразол-4-ил или 1-метил-1H-пиразол-4-ил и

R³ обозначает 1H-имидазол-2-ил, 1-метил-1H-имидазол-2-ил, 1H-имидазол-5-ил, 1-метил-1H-имидазол-5-ил, 1H-1,2,3-триазол-5-ил, 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 4H-1,2,4-триазол-3-ил, 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил; или

R² обозначает 1 H-пиразол-3-ил или 1-метил-1H-пиразол-3-ил и

R³ обозначает 1H-1,2,3-триазол-5-ил, 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил, 4H-1,2,4-триазол-3-ил, 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил; или

R² обозначает 1H-пиридазин-6-он-3-ил, 6-метоксипиридазин-3-ил и

R³ обозначает пиридин-3-ил, пиридин-4-ил;

или их производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также их физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях.

351. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-5-оксопирролидин-2-карбоксамид

352. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (2RS)-N-[4-[(3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил)окси]фенил]пирролидин-2-карбоксамид.

353. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[4-[(3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил)окси]фенил]пирролидин-2-карбоксамид.

354. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-амино-N-(4-[[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-5-ил]окси]фенил)ацетамид
355. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4,6,7,8-тетрагидрокси-2-(4-гидроксифенил)-5H-хромен-5-он.
356. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 7,8-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4H-хромен-4-он.
357. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой этил-1-(5-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-6-оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
358. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[4-(4-ацетил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-1-ил]бензонитрил
359. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(4-ацетил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-бром-2-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-3-он
360. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(4-ацетил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-бром-2-(4-хлорфенил)-2,3-дигидропиридазин-3-он
361. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(4-ацетил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-бром-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-3-он
362. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(4-ацетил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-бензил-4-бром-2,3-дигидропиридазин-3-он
363. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(4-ацетил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-бром-2-[(4-йодофенил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он
364. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(4-ацетил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-бром-2-(2-фенилэтил)-2,3-дигидропиридазин-3-он
365. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(4-ацетил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-бром-2-(3-фенилпропил)-2,3-дигидропиридазин-3-он
366. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-гидрокси-4-(нафталин-1-сульфонамидо)бензойную кислоту.
367. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(4-ацетил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-бром-2-фенил-2,3-дигидропиридазин-3-он
368. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(4-ацетил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-хлор-2-фенил-2,3-дигидропиридазин-3-он
369. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(4-ацетил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-йод-2-фенил-2,3-дигидропиридазин-3-он
370. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (2S)-N-(4-[[1-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-5-ил]окси]фенил)пирролидин-2-карбоксамид
371. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (2S)-N-(4-[[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]амино]фенил)пирролидин-2-карбоксамид
372. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (2S)-N-(4-[[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил](метил)амино]фенил)пирролидин-2-карбоксамид
373. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (2S)-N-(4-[[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]сульфанил]фенил)пирролидин-2-карбоксамид
374. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (2S)-N-(4-[[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]сульфонил]фенил)пирролидин-2-карбоксамид
375. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (2S)-N-(4-[[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]метил]фенил)пирролидин-2-карбоксамид

399. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (2S)-N-{4-[(1-бензил-3-циано-1H-индол-5-ил)окси]фенил}пирролидин-2-карбоксамид.
400. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (2S)-N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид
401. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид
402. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (2S)-N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индазол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид
403. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-амино-N-(4-{[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-5-ил]окси}фенил)ацетамид
404. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (2S)-N-(4-{[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид
405. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)-4-метилфенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
406. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
407. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой [1-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин}-4-ил]амино}этил)фенил]пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]метанол
408. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-6-фенилпиримидин-4-амин.
409. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1H-индол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
410. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]ацетонитрил
411. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(1,2-оксазол-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
412. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин
413. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил]пиримидин-4-амин
414. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-N-(1-{3-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]фенил}этил)-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
415. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
416. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{1-[5-(2-аминопиримидин-5-ил)пиримидин-3-ил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
417. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(5-хлорпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
418. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(4-хлорпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
419. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-N-этил-N-метилацетамид

420. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-{4-хлор-3-[(проп-2-ин-1-ил)амино]фенил}-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
421. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(3-метоксифенил)метил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин.
422. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(2-фенилэтенил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин.
423. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил)бензамид.
424. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-({[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}метил)-4-фторфенол
425. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-3-ил)пропан-2-ол
426. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин
427. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин.
428. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин
429. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N1-[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1,6-диамин
430. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
431. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(5-хлорпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
432. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
433. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-{3-[6-(этиламино)пиримидин-3-ил]фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
434. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(цианометил)-3-(1-{[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид
435. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]-1H-пиразол-5-карбоксамид
436. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-бром-5-метоксифенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин.
437. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[(5-{3-[(1S)-1-{[6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-1,2-диол
438. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(пиперидин-3-ил)метоксифенил]этил]пиримидин-4-амин
439. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой метил 2-(5-{3-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]пиримидин-2-ил)амино)ацетат
440. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-{2-[(пропан-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}фенил)этил]пиримидин-4-амин

441. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N-этилацетамид
442. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-амино-4-хлорфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
443. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(5-аминопиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиафен-5-ил)пиримидин-4-амин
444. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-{1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил}-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
445. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3,4-дихлорфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
446. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
447. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-{3-[2-(диметиламино)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
448. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
449. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-[4-метил-3-(метиламино)фенил]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
450. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
451. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1H-пиррол-2-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
452. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(1-[[6-(2-хлор-3-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)бензол-1-сульфонамид.
453. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[1-(3-нитрофенил)этил]пиримидин-4-амин.
454. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]этил}пиримидин-4-амин
455. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(2-хлорпиридин-4-ил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.
456. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)-N-(цианометил)бензол-1-сульфонамид
457. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил]этил]пиримидин-4-амин
458. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
459. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-фторфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин.
460. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{5-[2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]тиофен-2-сульфонамидо}бензойную кислоту.
461. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]метил}-1,3-оксазол-4-карбоновую кислоту

462. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
463. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(3-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N-метилацетамид
464. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
465. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)этил]пиримидин-4-амин
466. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(цианометил)-3-(1-[[6-(3-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)бензол-1-сульфонамид.
467. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-хлорфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин.
468. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил]пиримидин-4-амин
469. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол
470. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[2-метил-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)пиримидин-4-ил]фенокси]ацетонитрил
471. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{2-хлор-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)}пиримидин-4-ил]фенил]метокси}пропановую кислоту
472. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(3,4-дифторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин
473. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[2-(диметиламино)этоксифенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин
474. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенол.
475. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-(3-{3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]метил}пиперидин-1-ил)этан-1-он
476. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-фтор-5-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенол
477. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой этил-4-[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]бутаноат
478. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой [4-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)пиримидин-4-ил]фенил]метанол
479. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N-циклогексилацетамид
480. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(5-метилпиримидин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
481. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[(1S)-1-(4-метилфенил)этил]пиримидин-4-амин
482. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин

483. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1)-бензофуран-5-ил]пиримидин-4-амин
484. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[(5-{3-[(1S)-1-[[6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-1,2-диол
485. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1H-индол-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.
486. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-N-метилацетамид
487. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(1-метил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
488. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-амино-4-метилфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
489. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-N-пропилацетамид
490. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-N-метилацетамид
491. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]ацетамид
492. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(хинолин-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
493. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-3-карбонитрил
494. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N, N-диэтил-2-[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]ацетамид
495. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метокси-4-(2-метил-6-[[1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино]пиримидин-4-ил)бензамид
496. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(2-метилфенил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин.
497. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
498. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
499. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
500. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиаофен-5-ил)пиримидин-4-амин
501. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-амин
502. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол)-4-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин
503. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-хлор-3-фторфенил)-N-{1-[5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин

504. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[(1S)-1-фенилэтил]пиримидин-4-амин.
505. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-фторфенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин.
506. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
507. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
508. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-хлорфенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин.
509. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[2-(метиламино)пиримидин-5-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин
510. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензотиазофен-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил}этил]пиримидин-4-амин
511. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-хлор-3-метилфенил)-N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-метилпиримидин-4-амин
512. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(бензилокси)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин.
513. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2-хлор-3-метоксифенил)-N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин
514. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
515. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-(1-{3-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
516. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
517. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-метил-2-[3-(1-{2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]фенокси]ацетамид
518. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[1-(3-бром-4-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
519. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(5-аминопиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
520. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(5-аминопиримидин-3-ил)фенил]этил]-6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
521. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]пиримидин-2-карбонитрил
522. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(пиримидин-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
523. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(2-этилгексил)-2-метилпиримидин-4-амин.
524. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(4-хлорфенил)-2-метилпиримидин-4-амин
525. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-6-(3-метокси-4-метилфенил)-2-метилпиримидин-4-амин

526. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-хлорфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
527. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1 -{[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]карбамоил}амино}формамид
528. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
529. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-(3-{2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]пиримидин-5-ил}фенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
530. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-1-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]этан-1-он
531. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)-N-(проп-2-ин-1-ил)бензол-1-сульфонамид
532. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[2-(пиридин-3-ил)этил]пиримидин-4-амин.
533. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{1-[5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил}-6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
534. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[(1S)-1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенол
535. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)пиримидин-4-амин
536. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]пиридин-3-карбонитрил
537. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин
538. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (5-{3-[(1S)-1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиридин-3-ил)метанол
539. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]пиридин-3-карбоксамид
540. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(1-{3-[2-(диметиламино)этокси]фенил}этил)-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
541. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(пентан-2-ил)пиримидин-4-амин.
542. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
543. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
544. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(5-амино-6-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
545. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-фтор-4-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил)бензамид
546. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин

547. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-6-(4-метил-3), 4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)пиримидин-4-амин
548. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
549. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{1-[4-фтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
550. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
551. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-хлор-5'-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино]этил]-[3,3'-бипиридин]-5-амин
552. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин
553. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(2-метилбутил)пиримидин-4-амин.
554. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-гидрокси-3-[(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино]этил}фенил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-2-он
555. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин
556. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
557. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-(азетидин-1-ил)-2-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]этан-1-он
558. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(5-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}-5,6,7, 8-тетрагидронафталин-2-ил)ацетамид
559. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-фторфенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
560. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{[6-(2-хлор-3-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-N-метилацетамид
561. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
562. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
563. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
564. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1-бензотиазофен-2-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
565. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин
566. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)-4-фторфенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
567. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-хлор-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)пиримидин-4-ил)бензонитрил

568. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]этан-1-ол
569. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой метил-1-{2-[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетил}пиперидин-4-карбоксилат
570. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(2-фенилэтил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин.
571. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-хлор-4-метилфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
572. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2,3-дигидро-1,4-бензодиксин-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
573. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.
574. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{1-[3-(5-амино-6-хлорпиридин-3-ил)-5-фторфенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
575. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(4-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин
576. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[1-(3-аминофенил)этил]-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин.
577. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-{3-[2-(диметиламино)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
578. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиррол -2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
579. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2H-1,3-бензодиксол-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
580. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[(1-этилпиперидин-3-ил)метокси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин
581. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин)-4-ил]амино}этил]фенил]пиримидин-2-ил)амино]этан-1-ол
582. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2-фторпиримидин-5-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин
583. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(6-фтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил)- 2-метилпиримидин-4-амин
584. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
585. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин)-4-ил]амино}этил]фенил]пиримидин-2-ил)амино]этан-1-ол
586. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N, N-диэтил-2-[3-(1-[[2-метил-6-(4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетамид
587. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)бензол-1-сульфонамид.
588. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(4-метилфенил)этил]пиримидин-4-амин

589. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(5-амино-6-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил]-6-(7-фтор-3)-метил-1-бензофуран-5-ил]-2-метилпиримидин-4-амин
590. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-нитрофенил)этил]пиримидин-4-амин.
591. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-N-трет-бутилпроп-2-енамид
592. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-амин
593. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(1-метил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
594. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)бензонитрил.
595. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{1-[5-(2-аминопиримидин-5-ил)пиридин-3-ил]этил}-6-(7-фтор-3-метил-1)-бензофуран-5-ил]-2-метилпиримидин-4-амин
596. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
597. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
598. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[4-фтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин
599. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2H-1,3-бензодиазоксол-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин
600. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин
601. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(пиридин-3-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
602. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
603. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{1-[3-(6-аминопиридин-3-ил)фенил]этил}-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
604. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-[4-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]этан-1-он
605. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин]-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]уксусную кислоту
606. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(1-метилпиперидин-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
607. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1-бензофуран-2-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
608. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетонитрил
609. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин

610. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-он
611. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
612. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(1-[[6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенол.
613. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{1-[3-(фуран-3-ил)фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
614. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(хинолин-3-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
615. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
616. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.
617. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
618. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(хиноксалин-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
619. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1-этил-1H-индол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
620. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
621. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-{4-метил-3-[(проп-2-ин-1-ил)амино]фенил}-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
622. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
623. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-{3-[2-(метиламино)пиримидин-5-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин
624. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой трет-бутил-3-{[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]метил}пиперидин-1-карбоксилат
625. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амин
626. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил]этил]пиримидин-4-амин
627. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
628. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-этил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
629. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол)-3-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин
630. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-амино-4-хлорфенил)-N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-метилпиримидин-4-амин

631. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой этил-2-(4-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}-1H-пиразол-1-ил)ацетат
632. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-[3-(диметиламино)фенил]-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
633. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[(1R)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенол
634. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенокси)-N-(2-метоксиэтил)ацетамид
635. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-фенил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин.
636. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-фтор-5-метоксифенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин.
637. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
638. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(1-метил-1H-индазол-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
639. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}-N-этилпроп-2-енамид
640. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-метил-6-(4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)пиримидин-4-амин
641. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенокси)-2-метилпропан-2-ол
642. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
643. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-[2-(пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин
644. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-[3-[2-(1H-имидазол-1-ил)этокси]фенил]этил)-2-метилпиримидин-4-амин
645. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-хлор-6-фтор-3-метилфенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин
646. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-амино-4-хлорфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
647. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{3-[(1R)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенокси}-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он
648. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{1-[3-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
649. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
650. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-[3-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил]этил)пиримидин-4-амин
651. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-[2-(4-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин

652. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[4-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]этан-1-ол
653. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-(2-метил-6-[[1(R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил)фенол.
654. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
655. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[5-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин
656. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[1-(3-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин.
657. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенокси}-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он
658. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенол.
659. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-{3-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-3-ил]фенил}этил]-2-метилпиримидин-4-амин
660. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-этилфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
661. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амин
662. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
663. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
664. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
665. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин
666. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-метоксифенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
667. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-фторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
668. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(метансульфонилметокси)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин.
669. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[2-метил-6-{{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}амино}пиримидин-4-ил]фенол
670. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1H-индол-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
671. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 7-(2-метил-6-[[1(R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил)нафталин-1-ол
672. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{5-(6-[[4(R)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]амино}-2-метилпиримидин-4-ил)-2-метилфенил}амино}ацетонитрил

673. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{6'-метил-[3, 3'-бипиридин]-5-ил}этил]пиримидин-4-амин
674. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензоксазол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
675. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
676. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (2S)-3-[(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-1,2-диол
677. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-[4-хлор-3-(диметиламино)фенил]-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
678. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[3-(тиофен-3-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
679. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)пиримидин-4-амин
680. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1-бензофуран-5-ил)-N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин
681. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-(1-{3-[(пиперидин-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
682. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
683. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-3-ил)этан-1-ол
684. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-N-[2-(диметиламино)этил]ацетамид
685. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил}-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
686. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{2-[4-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]этокси}этан-1-ол
687. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой этил 2-(4-{3-[(1S)-1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}-1H-пиразол-1-ил)ацетат
688. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-{3-[2-(диэтиламино)пиримидин-5-ил]фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
689. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
690. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-3-ил)метанол
691. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
692. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(2-метил-6-{[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил)бензонитрил
693. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-{3-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин

694. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2-{2-(диметиламино)этил}амино)пиримидин-5-ил]фенил}этил]-2-метилпиримидин-4-амин
695. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-хлорпиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
696. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-{1-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин
697. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой этил-5-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]пиридин-3-карбоксилат
698. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-метокси-4-метилфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
699. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой (5-{3-[(1S)-1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиридин-2-ил)метанол
700. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{4-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]-1H-пиразол-1-ил}уксусную кислоту
701. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
702. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-[2-(этиламино)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
703. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]пропанамид
704. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[2-хлор-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)пиримидин-4-ил]фенил]амино}ацетонитрил
705. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-N-[(1R)-1, 2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
706. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]пропан-2-ол
707. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1-бензотиазофен-5-ил)-N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-метилпиримидин-4-амин
708. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-[4-(метиламино)фенил]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
709. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
710. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(5-аминопиридин-3-ил)фенил]этил]-6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин
711. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой этил-5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиридин-3-карбоксилат
712. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1-бензотиазофен-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
713. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-этил-2-[3-(1-{2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]ацетамид
714. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин

715. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1H-индол-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
716. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-3-карбоксамид
717. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенокси]пропан-1-ол
718. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-[[оксолан-2-ил]метил]амино}пиримидин-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
719. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-амин
720. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-[3-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
721. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(3,4-дигидро-1H-2-бензотиапиран-4-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
722. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(1-{3-[2-(1H-имидазол-1-ил)этокси]фенил}этил)-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
723. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-6-(3,4,5-трифторфенил)пиримидин-4-амин
724. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-(5-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол
725. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(5-аминопиридин-3-ил)фенил]этил]-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
726. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[1-(2-фтор-3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
727. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
728. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1-циклопентанкарбонилпиперидин-3-ил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин.
729. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-[4-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензотиазофен-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]этан-1-он
730. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[1-(2-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин.
731. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
732. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-хлор-5-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенол
733. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенокси)-N,N-диэтилпропанамид
734. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-[[фуран-2-ил]метил]амино}пиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин

735. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{2-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил)фенокси]ацетамид
736. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3 -({[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}метил)-4-фторфенокси]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он
737. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2-фтор-3-метоксифенил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.
738. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2-фторэтокси)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин
739. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин
740. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(2-метилпиримидин-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
741. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]пропан-1,2-диол
742. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
743. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(3-метилфенил)пиримидин-4-амин.
744. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(6-фтор-5-метилпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
745. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он
746. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(нафталин-2-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
747. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-хлорфенил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.
748. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-{6'-фтор-[3,3'-бипиридин]-5-ил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
749. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[1-(5-бромпиримидин-3-ил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
750. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-N,N-диметилбутанамид
751. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1R)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
752. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-(5-{3-[(1S)-1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ол

753. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)-N-(но-2-ин-1-ил)бензол-1-сульфонамид
754. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенол.
755. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]этан-1-ол
756. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(3-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетонитрил.
757. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2,4-дихлорфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил.}пиримидин-4-амин
758. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-метоксифенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
759. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[1-(3-аминофенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин.
760. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[1-(3-метилфенил)этил]пиримидин-4-амин.
761. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиафен-5-ил)пиримидин-4-амин
762. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(3-метилбутил)пиримидин-4-амин.
763. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин
764. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3,4-дихлорфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
765. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиридин-2-ил)пиперидин-4-ол
766. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-{3-(диметиламино)пропил]амино}пиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
767. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
768. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
769. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-фенилэтил]пиримидин-4-амин.
770. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-{5'-фтор-[3,3'-бипиридин]-5-ил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
771. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-[4-хлор-3-(метиламино)фенил]-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин

772. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[4-метил-3-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
773. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил)-N-(2-гидроксиэтил)бензол-1-сульфонамид
774. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(1-{3-[3-(диметиламино)пропокси]фенил}этил)-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
775. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(морфолин-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
776. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(3,4-дигидро-2H-1-бензотиапиран-4-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
777. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пирозол-5-ил)метокси]фенил}этил)-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)пиримидин-4-амин
778. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-(4-{2-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}]амино)этил}фенокси)этил]пиперазин-1-ил)этан-1-он
779. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}]амино)этил]фенил]пиримидин-2-ил)амино]пропан-1-ол
780. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-{3-[6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин
781. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[6-(метиламино)пиридин-3-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин
782. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[2-(1H-пиррол-1-ил)этокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
783. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метилфенил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин.
784. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-(5-{5-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}]амино)этил]пиридин-3-ил]пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол
785. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}метил]-4-фторфенокси]-N, N-диэтилацетамид
786. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N, N-диметил-2-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино]этил}фенокси)ацетамид
787. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[3-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
788. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}]амино)этил]фенокси]-1-(2-метилазиридин-1-ил)этан-1-он
789. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой [2-хлор-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино]пиримидин-4-ил)фенил]метанол

790. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(6-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
791. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(4-метилфенил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин.
792. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-фторфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин.
793. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-фторпиридин-4-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
794. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил)фенол
795. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1-бензотиазофен-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
796. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
797. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)бензол-1-сульфонамид
798. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-{3-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
799. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N, N-диметил-2-[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетамид
800. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2H-1,2, 3-триазол-2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
801. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(пиридин-3-ил)этил]пиримидин-4-амин.
802. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-{3-[2-(этиламино)пиримидин-5-ил]фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
803. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N, N-диметилацетамид
804. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой метил-2-хлор-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил)бензоат
805. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(5-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]-5,6,7, 8-тетрагидронафталин-2-ил)пропанамида
806. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
807. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(3-метокси-4-метилфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетамид

808. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид
809. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[2-метил-5-(2-метил-6-[[1(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)]пиримидин-4-ил]фенил]амино}ацетонитрил
810. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(6-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
811. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]проп-2-енамид
812. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N, N-диметил-2-[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетамид
813. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-[4-[2-(диметиламино)этил]пиперазин-1-ил]пиримидин-5-ил)]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)пиримидин-4-амин
814. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]бутановую кислоту
815. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]уксусную кислоту
816. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-[3-[6-(диметиламино)пиридин-3-ил]фенил]этил)-2-метилпиримидин-4-амин
817. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин
818. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой этил 2-[[2-[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетамидо]ацетат
819. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол)-5-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин
820. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-фторфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
821. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-6-(3-метилфенил)пиримидин-4-амин
822. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-фенилпиримидин-4-амин.
823. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-[4-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]пиримидин-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
824. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{1-[5-(2-аминопиримидин-5-ил)пиридин-3-ил]этил}-6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин
825. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
826. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(5-метил-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин

827. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-хлорпиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
828. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-1-[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]пропан-2-ол
829. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-[3-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
830. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-3-ил)этан-1-он
831. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(пиперидин-4-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
832. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин
833. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(6-аминопиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
834. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-метокси-4-метилфенил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.
835. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3 -{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}метил)-4-фторфенокси]-N, N-диметилацетамид
836. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он
837. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(2R)-2-фенилпропил]пиримидин-4-амин.
838. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(2-метил-6-[[1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил)фенол.
839. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-(4-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}-1H-пиразол-1-ил)уксусную кислоту
840. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[[1,1'-бифенил]-3-ил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
841. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-метокси-4-метилфенил)-2-метил-N-(1-{3-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
842. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(2,2-диметил-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
843. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{5-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]пиримидин-3-ил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин
844. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.
845. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-{4-метил-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил}фенил)этил]пиримидин-4-амин

846. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3,4-дифторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
847. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]бутан-1-ол
848. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-[2-(диэтиламино)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
849. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
850. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-бромфенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.
851. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
852. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетамид
853. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2-хлор-3-метоксифенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
854. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N, N-диметил-2-{3-[(1R)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенокси}ацетамид
855. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид
856. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-[3-[(1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил]этил)пиримидин-4-амин
857. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
858. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N-циклопропилацетамид
859. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(1-метил-1H-индол-5-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
860. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-(5-{3-[(1S)-1-[[6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]}этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол
861. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-[3-[6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил]этил)пиримидин-4-амин
862. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-[3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]фенил]этил)пиримидин-4-амин
863. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1-бензотиазофен-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.

864. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-хлор-3-метилфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
865. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)пиримидин-4-амин
866. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(пиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
867. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[[1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-3-ил]метил]пиримидин-4-амин
868. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)пиримидин-4-амин
869. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(4-метилфенил)пиримидин-4-амин.
870. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5'-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-[3,3'-бипиридин]-5-амин
871. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
872. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он
873. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-6-[4-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-4-амин
874. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-[3-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]пропан-2-он
875. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
876. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{1-[2-(2-аминопиримидин-5-ил)пиридин-4-ил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
877. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
878. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-{[(фуран-3-ил)метил]амино}пиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
879. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[1-(3-бром-5-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
880. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-(5-{3-[(1S)-1-[[6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2]-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил]пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол
881. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}-1,2-дигидропиримидин-2-он

882. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[3-(1-{2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил)фенокси]бутановую кислоту
883. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
884. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N, N-диэтил-2-[3-(1-{2-метил-6-(нафталин-2-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил)фенокси]ацетамид
885. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[1-(3-бром-4-метилфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
886. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[3-(диметиламино)пропокси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин
887. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-хлорфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин.
888. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2,6-диметилпиримидин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин
889. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил)фенокси]-2-метилпропанамид
890. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил)фенокси]-N-(пропан-2-ил)ацетамид
891. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
892. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(пиримидин-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
893. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин
894. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[4-фтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
895. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил)фенокси]пропан-2-он
896. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
897. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
898. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин
899. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2,2-диметил-3-[(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-1-ол

900. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[2-(1H-пиразол-1-ил)этокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
901. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
902. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин
903. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-{3-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
904. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N, N-диэтил-2-[3-(1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]фенокси]ацетамид
905. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1R)-1-[4-фтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
906. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
907. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]фенокси]-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он
908. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин
909. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2-хлор-3-метоксифенил)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метилпиримидин-4-амин.
910. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(1-{6-(3-метокси-4-метилфенил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]фенол.
911. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-{[1,1'-бифенил]-3-ил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
912. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2-хлор-3-метоксифенил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.
913. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]фенокси]-N-(2-гидроксипропил)ацетамид
914. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин
915. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[(1S)-1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]фенол
916. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]бензол-1-карбоксимидамид.
917. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-{4-[2-(диметиламино)этил]пиперазин-1-ил}пиримидин-5-ил)]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин

918. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(пиримидин-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
919. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[5-(2-аминопиримидин-5-ил)пиримидин-3-ил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
920. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-хлор-3-метилфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
921. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-[4-метил-3-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
922. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
923. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(2-метоксипиримидин-4-ил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.
924. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-амин
925. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(5-фторпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
926. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-[6-(диметиламино)пиримидин-3-ил]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
927. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[2-(циклогекс-1-ен-1-ил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин
928. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-[3-(1-[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино)этил]фенокси]-3-фторпропан-2-ол
929. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(3-хлор-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин
930. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
931. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-фторфенил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.
932. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
933. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{[2-фтор-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино]пиримидин-4-ил)фенил]амино}ацетонитрил
934. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2,5-диметилфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
935. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{4-фтор-3-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин

936. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[3-(диэтиламино)пропокси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин
937. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
938. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-пропоксифенил)этил]пиримидин-4-амин.
939. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-хлор-3-фторфенил)-N-[(1S)-1-[3-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)фенил].]этил)-2-метилпиримидин-4-амин
940. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-фтор-4-[2-метил-6-{1-[3-(1-метил-1-пиразол-4-ил)фенил]этил}амино).)пиримидин-4-ил]бензамид
941. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]фенокси]-N, N-диэтилацетамид
942. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[5-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил]пиримидин-4-амин
943. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин
944. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(фуран-3-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
945. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-(азепан-1-ил)-2-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]фенокси]этан-1-он
946. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2-фторпиримидин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин
947. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-амин
948. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[1-(3-бромфенил)этил]-6-(2-хлор-3-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4-амин.
949. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(5-метоксипиримидин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин
950. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-{4-[2-(морфолин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил}пиримидин-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин
951. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин
952. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(3-этилфенил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.
953. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил]-2-метилпиримидин-4-амин
954. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-(4-хлорфенил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин.

955. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин
956. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-йодуксусную кислоту.
957. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2,3,4-трихлор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]бензол-1-сульфонамид.
958. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(1,3-оксазол-5-ил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид
959. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-хлор-3-метил-N-[3-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид.
960. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-метил-5-(пропан-2-ил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид
961. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]бензойную кислоту.
962. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]пиридин-4-карбоновую кислоту.
963. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту.
964. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-метил-2-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]-1,3-тиазол-5- карбоновую кислоту
965. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]пиридин-3-карбоновую кислоту.
966. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]пиридин-2-карбоновую кислоту.
967. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]-5-нитробензойную кислоту.
968. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-(5-{3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамид]фенил}2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил)уксусную кислоту
969. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-метил-5-(пропан-2-ил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензофуран-2-сульфонамид
970. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензофуран-2-сульфонамидо]бензойную кислоту.
971. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]фенил}уксусную кислоту.
972. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид.
973. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4'-фтор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид
974. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2,6-дихлор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-4-(трифторметил)бензол-1-сульфонамид

1083. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой этил 2-[5-хлор-4-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат.
1084. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту.
1085. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[5-хлор-4-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту.
1086. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту.
1087. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[5-(3,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту.
1088. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[5-хлор-4-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту.
1089. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-метил-2-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновую кислоту.
1090. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксibenзойную кислоту.
1091. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[5-хлор-4-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1092. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[5-хлор-4-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1093. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[5-хлор-4-(2-гидроксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1094. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксibenзойную кислоту.
1095. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-{4'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксibenзойную кислоту.
1096. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой метил-5-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксibenзоат.
1097. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(бензолсульфонил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид.
1098. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2,2-диметил-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-сульфонамид.
1099. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1100. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-(3-бромбензолсульфонамидо)-2-гидроксibenзойную кислоту.
1101. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[3-(5-ацетилтиофен-2-ил)бензолсульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.

1102. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-гидрокси-4-{4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойную кислоту.
1103. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-{3 -[(E)-2-(4-фторфенил)этинил]бензолсульфонамидо}-2-гидроксибензойную кислоту.
1104. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-{3'-амино-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойную кислоту.
1105. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-гидрокси-4-{3-(пиридин-3-ил)бензолсульфонамидо}бензойную кислоту.
1106. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[4'-(диметиламино)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойную кислоту
1107. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-гидрокси-4-[5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]бензойную кислоту.
1108. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-{4,6-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойную кислоту.
1109. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-гидрокси-4-{6-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойную кислоту
1110. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-(5-хлор-4-фенилтиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойную кислоту.
1111. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-гидрокси-4-[2'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]бензойную кислоту.
1112. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-{3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойную кислоту.
1113. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-{2',6'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойную кислоту.
1114. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-гидрокси-4-{3'-[(пропан-2-илокси)карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойную кислоту.
1115. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)бензолсульфонамидо]-2-гидроксибензойную кислоту.
1116. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-{3'-фтор-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойную кислоту.
1117. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-гидрокси-4-[3-(хинолин-6-ил)бензолсульфонамидо]бензойную кислоту.
1118. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-{3'-амино[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойную кислоту.
1119. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-гидрокси-4-[3-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)бензолсульфонамидо]бензойную кислоту.
1120. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-(5-хлоротиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойную кислоту.
1121. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[5-хлор-4-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойную кислоту.
1122. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[5-хлор-4-(3-фтор-4-гидроксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойную кислоту.

1123. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[5-хлор-4-(хинолин-6-ил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1124. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[4-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-хлортиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1125. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[5-хлор-4-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1126. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[5-хлор-4-(2,4-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1127. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[4-(3-ацетилфенил)-5-хлортиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1128. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-{5-хлор-4-[2-(гидроксиметил)фенил]тиофен-2-сульфонамидо}-2-гидроксibenзойную кислоту.
1129. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[5-хлор-4-(3-фторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1130. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-(5-хлор-4-{3 -[(пропан-2-илокси)карбонил]фенил}тиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксibenзойную кислоту.
1131. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[5-хлор-4-(3,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1132. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[5-хлор-4-(6-этоксипиридин-3-ил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1133. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[4-(3-аминофенил)-5-хлортиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1134. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[5-хлор-4-(4-метоксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1135. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[4-(4-аминофенил)-5-хлортиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1136. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[5-хлор-4-(4-гидроксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1137. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-{5-хлор-4-[3-(гидроксиметил)фенил]тиофен-2-сульфонамидо}-2-гидроксibenзойную кислоту.
1138. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-{5-хлор-4-[4-(гидроксиметил)фенил]тиофен-2-сульфонамидо}-2-гидроксibenзойную кислоту.
1139. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[4-(3-амино-4-метоксифенил)-5-хлортиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.
1140. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-[5-хлор-4-(4-метансульфонамидофенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойную кислоту.

1314. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-гидрокси-4-(4-феноксibenзолсульфонамидо)бензойную кислоту
1315. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-(2,5-диметилтиофен-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойную кислоту
1316. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-(4-хлорбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойную кислоту
1317. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-бензолсульфонамидо-2-гидроксибензойную кислоту
1318. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-гидрокси-4-(3-нитробензолсульфонамидо)бензойную кислоту.
1319. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-гидрокси-4-(нафталин-2-сульфонамидо)бензойную кислоту
1320. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-(3-карбоксибензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойную кислоту
1321. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-(4-карбоксибензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойную кислоту
1322. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-(2,5-дихлорбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойную кислоту.
1323. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-(3-хлорбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойную кислоту.
1324. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-(3-бром-5-хлортиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойную кислоту.
1325. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-(4-бромтиофен-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойную кислоту.
1326. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-{{3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил}окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид
1327. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(S)-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
1328. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(R)-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
1329. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(R)-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(пиридин-3-ил)метил]-8-{1-метил-1H - пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил}хиноксалин-6-амин
1330. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(S)-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(пиридин-3-ил)метил]-8-{1-метил-1H - пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил}хиноксалин-6-амин
1331. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(R)-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]хиноксалин-6-амин
1332. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(S)-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]хиноксалин-6-амин
1333. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1S)-2-метил-1-(пиридин-3-ил)пропил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ами
1334. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[(1R)-2-метил-1-(пиридин-3-ил)пропил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
1335. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[(R)-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(пиридин-3-ил)метил]хиноксалин-6-амин

1354. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6 -[(R)-{[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}(пиридин-3-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-о
1355. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6 -[(S)-{[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}(пиридин-3-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он
1356. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6 -{[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}(пиридин-3-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-о
1357. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{[8-(4-бромфенил)хиноксалин-6-ил]амино}-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид
1358. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{[8-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино}-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид
1359. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[4-(пентафтор-*і*вBr-сульфанил)фенил]хиноксалин-6-амин.
1360. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(4-бром-2-метилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1361. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(4-бром-3-фторфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1362. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[3-(метилсульфанил)фенил]хиноксалин-6-амин
1363. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}-N-(оксан-3-ил)бензол-1-сульфонамид
1364. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}-N-(1-метилпиперидин-3-ил)бензол-1-сульфонами
1365. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}-N-(пиридин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид
1366. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-{[8-(3-метил-1-бензотиаофен-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино}пиридин-4-карбоксамид
1367. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{[8-(3-метил-1-бензотиаофен-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино}пиридин-4-карбоксамид
1368. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(5-бромпиримидин-4-ил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин.
1369. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(2-амино-1-бензотиаофен-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1370. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]хиноксалин-6-амин.
1371. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-[2-(диметиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1372. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(5-{7 -[(4-метансульфонилпиридин-3-ил)амино]хиноксалин-5-ил}-1-бензотиаофен-2-ил)ацетамид.

1373. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{{8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензол-1-сульфонамид
1374. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}окси}пиридин-4-карбоновую кислоту.
1375. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{{8-(4-фтор-1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метилпирролидин)-3-ил}пиридин-4-карбоксамид
1376. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1,5-диметил-1H-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1377. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{{8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-((3R)-1-метилпирролидин-3-ил}пиридин-4-карбоксамид
1378. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{{8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-((3S)-1-метилпирролидин-3-ил}пиридин-4-карбоксамид
1379. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(3,5-диэтилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
1380. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(2-метансульфонилфенил)-8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-амин.
1381. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-N-(2-метансульфонилфенил)хиноксалин-6-амин.
1382. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1,4-диметил-1H-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1383. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(4-фторфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1384. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-метил-2-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-((пиримидин-5-ил)метил)бензол-1-сульфонамид
1385. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(4-амино-3-фторфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1386. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[4-(трифторметил)фенил]хиноксалин-6-амин
1387. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-пропил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин.
1388. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензами
1389. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-метил-3-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метилпирролидин)-3-ил}пиридин-4-карбоксамид
1390. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид
1391. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоновую кислоту.

1392. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензойную кислоту.
1393. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{2 -[(диметиламино)метил]фенил}-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин.
1394. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-{4 -[(диметиламино)метил]пиридин-3-ил}-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
1395. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(2-амино-1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1396. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[(1-метил-1H-пирозол-4-ил)метил]бензол-1-сульфонамид
1397. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[(оксан-4-ил)метил]бензол-1-сульфонамид
1398. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензол-1-сульфонамид
1399. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-6-ил)хиноксалин-6-амин.
1400. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)хиноксалин-6-амин.
1401. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[(1-метилпирролидин-3-ил)метил]бензол-1-сульфонами
1402. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-ил)хиноксалин-6-амин
1403. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1-этил-1H-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1404. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(3-{7 -[(4-метансульфонилпиридин-3-ил)амино]хиноксалин-5-ил}фенил)пирролидин-2-карбоксамида.
1405. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-{7 -[(4-метансульфонилпиридин-3-ил)амино]хиноксалин-5-ил}фенил)пирролидин-2-карбоксамида.
1406. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[3-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-6-амин.
1407. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
1408. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1,2-бензотиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1409. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоновую кислоту
1410. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(3-бромфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.

1431. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(4-аминофенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1432. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[3-(пропан-2-илокси)фенил]хиноксалин-6-амин.
1433. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(3-этоксифенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1434. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{7 -[(4-метансульфонилпиридин-3-ил)амино]хиноксалин-5-ил}-4-метилбензамид.
1435. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(2-оксопиперидин-4-ил)пиридин-4-карбоксамид
1436. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-циклогексил-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид
1437. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{метил[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}-N-(пиримидин-5-ил)пиридин-4-карбоксамид
1438. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид
1439. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-4-карбоксамид
1440. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метил-6-оксопиперидин)-3-ил)пиридин-4-карбоксамид
1441. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид
1442. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1443. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензогидразид
1444. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(2H-1,2,3-бензотриазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
1445. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1446. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензамид
1447. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой метил-4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензоат
1448. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
1449. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-амин.

1450. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-N-метил-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
1451. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(2-метансульфонил-5-нитрофенил)-8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-амин.
1452. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-метансульфонил-N1-[8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-ил]бензол-1,3-диамин.
1453. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(оксан-4-ил)пиридин-4-карбоксамид
1454. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(пиримидин-5-ил)бензол-1-сульфонамид
1455. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид
1456. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид
1457. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)пиридин-4-карбоксамид
1458. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-фенилпиридин-4-карбоксамид
1459. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{метил[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}пиридин-4-карбоксамид.
1460. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[2-метансульфонил-5-(1,3-оксазол-2-ил)фенил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
1461. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[2-метансульфонил-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
1462. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-карбоксамид
1463. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{метил[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}пиридин-4-карбонитрил.
1464. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-циано-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-1-иум-1-олат
1465. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензамид
1466. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензонитрил
1467. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[(пиримидин-5-ил)метил]бензол-1-сульфонами
1468. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-{2H, 3H, 4H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-8-ил}хиноксалин-6-амин

1469. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин-3-ил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
1470. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-[4-(3-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил]этан-1-он
1471. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(3-метансульфонилпиридин-2-ил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин.
1472. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-[2-(диметиламино)-5-метилфенил]-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1473. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(3-амино-4-метилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
1474. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(2-метокси-5-метилфенил)хиноксалин-6-амин
1475. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(5-фтор-1-метил-1H-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1476. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-метансульфонил-3-{{8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-1-иум-1-олат
1477. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(4-фтор-1-метил-1H-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
1478. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-хлорпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин.
1479. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[4-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил]хиноксалин-6-амин
1480. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-{7 -[(4-метансульфонилпиридин-3-ил)амино]хиноксалин-5-ил}-4-метилфенол
1481. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(2-амино-5-метилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1482. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(3-этилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1483. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-ами
1484. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(3-метоксифенил)хиноксалин-6-амин
1485. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1H-1,3-бензодиазол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1486. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(4-этилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1487. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(7-фтор-1-метил-1H-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1488. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-[3-(хлорметил)-1-бензофуран-5-ил]-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.

1489. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-метансульфонил-N1-метил-N3-[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]бензол-1,3-диамин
1490. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-4-карбоксамид
1491. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[(пиримидин-5-ил)метил]пиридин-4-карбоксамид
1492. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(пиримидин-5-ил)пиридин-4-карбоксамид
1493. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N, N-диметил-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид
1494. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-метил-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид
1495. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(3-метилфенил)хиноксалин-6-амин
1496. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-[3-(диметиламино)фенил]-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1497. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[1-(пропан-2-ил)-1H-индол-6-ил]хиноксалин-6-амин.
1498. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[3-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]хиноксалин-6-амин
1499. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]окси]пиридин-4-карбонитрил
1500. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 1-[4-(4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]фенил)пиперазин-1-ил]этан-1-он
1501. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[2-метансульфонил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ами
1502. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-1-иум-1-олат
1503. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[2-метансульфонил-5-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
1504. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[5-(1H-имидазол-1-ил)-2-метансульфонилфенил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
1505. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]фенил)ацетамид
1506. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]хиноксалин-6-амин
1507. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(2,5-диметилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.

1508. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-[5-(аминометил)-2-метансульфонилфенил]-8-(1-метил-1H-индол-5-ил)хиноксалин-6-амин.
1509. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1510. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 6-метансульфонил-N1-[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]бензол-1,3-диамин.
1511. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(2-метансульфонил-5-нитрофенил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин.
1512. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(1-метил-1H-индол-5-ил)-7-{1H, 2H, 3H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил}хиноксалин
1513. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1-метил-1H-индол-5-ил)-N-[4-(пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил]хиноксалин-6-амин
1514. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1-метил-1H-индол-5-ил)-N-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]хиноксалин-6-амин
1515. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1-метил-1H-индол-5-ил)-N-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]хиноксалин-6-амин
1516. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-хлорпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-индол-5-ил)хиноксалин-6-амин.
1517. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{{8-(1-метил-1H-индол-5-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид
1518. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{{8-(1-метил-1H-индол-5-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбонитрил
1519. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(5-метансульфонилпиримидин-4-ил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин.
1520. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{{8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид
1521. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 4-метансульфонил-3-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}бензонитри
1522. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-{{8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбонитрил
1523. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метоксипиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин.
1524. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-амин.
1525. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(2-метансульфонилфенил)-8-{1-метил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил}хиноксалин-6-амин.
1526. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N, N-диметил-2-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}бензол-1-сульфонамид

1527. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид
1528. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбонитрил
1529. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N3-[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]пиридин-2,3-диамин.
1530. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-метил-2-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензол-1-сульфонамид
1531. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[2-(пиперазин-1-сульфонил)фенил]хиноксалин-6-амин.
1532. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-1,2-дигидропиридин-2-он
1533. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(2-метоксипиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин.
1534. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин.
1535. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(5-бром-2-метансульфонилфенил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
1536. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1,3-бензотиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1537. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 2-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензол-1-сульфонамид.
1538. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[2-(морфолин-4-сульфонил)фенил]хиноксалин-6-амин.
1539. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(2-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин.
1540. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(2-хлор-5-метоксифенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1541. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.
1542. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой N-(2-метансульфонилфенил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин.
1543. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 5-(1-метил-1H-индол-6-ил)-7-{1H, 2H, 3H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил.}хиноксалин
1544. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой 8-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин.

Соответственно, настоящее изобретение также относится к следующим пунктам А-Н:

- поскольку соединения известны в данной области, каждый пункт А-Г содержит ссылку на источник информации (патентная заявка или публикация, включенные в настоящий документ посредством ссылки), в случае каких-либо ошибок или двусмысленности в химических названиях или структурах и т.д. в настоящей заявке в указанных пунктах А-Г в качестве исходного источника корректной информации о химических структурах ингибиторов PFKFB3 следует использовать

информацию из соответствующей патентной заявки (например, WO2012035171A3, WO2011161201A1, WO2012149528A1, WO2016180537A1, WO2018087021A1 и т.д.) или публикации.

- Каждый из следующих элементов А-Н, обозначенных буквенным кодом, может содержать несколько дополнительных элементов, обозначенных цифровым кодом, которые связаны перекрестными ссылками внутри одного и того же элемента, обозначенного буквенным кодом. Это также ссылки на все пункты данной заявки при ссылке на них как «в любом из предыдущих пунктов».

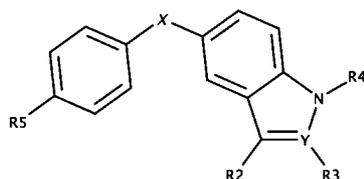
Ссылка на пронумерованные формулы в пунктах внутри пунктов А-Н относится к формуле, имеющей номер в соответствующем пункте А-Н, например, пункт 8 пункта С содержит формулировку «Соединение Формулы (I), где n равно 0 или 1...», подразумевает Соединение Формулы (I), определение которой представлено в этом пункте С.

Пункт А

(AstraZeneca <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00352>)

Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 выбран из тех, что описаны в <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00352>, включенном в настоящий документ посредством ссылки.

Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 представляет собой



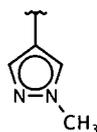
соединение Формулы (I):

Формула (I) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый X независимо выбран из -O-, -S-, -NR⁷- или -CR⁷R⁸-;

каждый Y независимо выбран из С или N;

каждый R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;



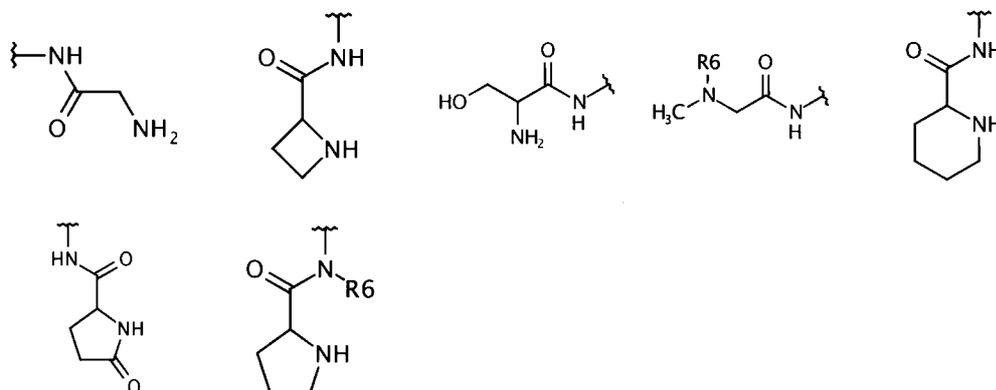
R² выбран из водорода, галогенов, нитрила и

R³ выбран из водорода и -NR⁷R⁸.

R⁴ выбран из водорода, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила, 10-членного гетероциклоалкила, и где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из галогенов, -C(=O)NR⁷R⁸ и R²; и

где гетероарил, C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и -O-(3-10-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими R²;

R⁵ выбран из следующего:



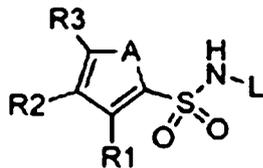
R⁶ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила.

Пункт В

Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где PFKFB3 выбран из тех, что описаны в WO2012035171A3, включенном в настоящий документ посредством ссылки.

Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 выбран из следующего далее.

1. Соединение Формулы (I)



где: (i) A представляет собой O или S; и R¹ выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; или

R¹ и R² вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

R² и R³ независимо выбраны из H; галогена; C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; и 5- или 6-членного арилсульфонила или гетероарилсульфонила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; при условии, что

- по меньшей мере, один из R² и R³ выбран из указанного фенила, гетероарила, арилсульфонила и гетероарилсульфонила, и

-когда L представляет собой (a), ни R², ни R³ не являются незамещенным фенилом; или R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или

(ii) A - это CR'¹=CR'²;

каждый R' независимо выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;

R¹ выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; или

R¹ и R² вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

R² и R³ независимо выбраны из H, галогена, C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; и 5- или 6-членного арилсульфонила или гетероарилсульфонила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; при условии, что:

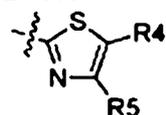
- когда как R², так и R³ выбраны из H, галогена и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном, кольцо, содержащее A, замещено в орто-положении относительно сульфонамидной связи по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена и C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;

- когда L представляет собой (a), ни R², ни R³ не являются незамещенным фенилом; и

- когда L представляет собой (c), R³ представляет собой необязательно замещенный фенил, только когда R⁵ представляет собой тетразол-5-ил, а R² представляет собой незамещенный фенил, только если R⁴ не является гидроксидом; или

R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶, при условии, что указанное бензольное кольцо является незамещенным, только когда R⁵ представляет собой тетразолил или оксазолил; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

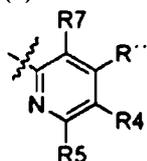
L - это



где R⁴ представляет собой COOR¹²; и R⁵ выбран из H и C₁-C₆ алкила; или

R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; а R⁵ - это COOR¹²; или

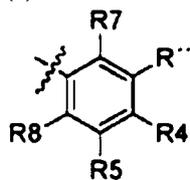
(b)



где R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; R⁵ выбран из H и C₁-C₆ алкила; и R'' выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²; или

R⁵ выбран из COOR¹²; и R'' выбран из H и C₁-C₆ алкила; и R⁷ выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро;

(c)



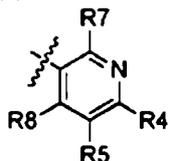
где R⁴ выбран из H, гидрокси и C₁-C₆ алкила; R⁵ выбран из H, C₁-C₆ алкила; и R'' выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²; или

R⁵ выбран из COOR¹², оксазол-5-ила и тетразол-5-ила, указанные оксазол-5-ил и тетразол-5-ил необязательно замещены R⁹; и R'' выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро;

R⁷ выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро; и

R⁸ выбран из H, гидрокси и C₁-C₆ алкила; или

(d)



где R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; а R⁵ - это COOR¹²;

R⁷ выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро; и R⁸ выбран из H, гидрокси и C₁-C₆ алкила;

при условии, что в любом из (a), (b), (c) и (d) R⁴, R⁵ и R'' выбраны из C₀-C₁ алкил-COOR¹², только когда по меньшей мере один из R² или R³ является необязательно замещенным фенолом или необязательно замещенным гетероарилом; или когда R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

R⁶ выбран из C₁-C₆ алкила, циано, галогена, гидрокси, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилтио, тетрагидропирролила, R¹⁰R¹¹N, карбамоила и C₁-C₆ алкилкарбониламино, или представляет собой этиленоксибирадикал, образующий вместе с атомами, к которым он присоединен, пятичленный кислородсодержащий цикл; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; R⁹ выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²;

R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из H и C₁-C₆ алкила или вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный циклический амина, необязательно содержащий еще один циклический гетероатом;

R¹² выбран из H, C₁-C₆ алкила; гетероарил-C₀-C₂-алкила; (C₁-C₃ алкокси)_pC₁-C₃ алкила; арил-C₀-C₂-алкила; гетероцикл-ил-C₀-C₂-алкила; и C₁-C₆ диалкиламино-C₁-C₆ алкила, где любой циклический фрагмент необязательно замещен C₁-C₆ алкилом; p - это 1 или 2; или его фармацевтически приемлемая соль (при условии, что соединение не является следующим:

этил 2-(бензофуран-2-сульфонамидо)тиазол-4-карбоксилат;

этил 2-(5-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонамидо)тиазол-4-карбоксилат;

этил 2-(бензо[b]тиофен-2-сульфонамидо)тиазол-4-карбоксилат;

этил 2-(6-ацетамидонафталин-2-сульфонамидо)-4-метилтиазол-5-карбоксилат;

этил 2-(6-аминонафталин-2-сульфонамидо)-4-метилтиазол-5-карбоксилат;

метил-6-(4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-илсульфонамидо)пиколинат;

2-(3-(бензо[b]тиофен-2-сульфонамидо)фенил)уксусная кислота;

метил 2-(3-(бензо[b]тиофен-2-сульфонамидо)фенил)ацетат;

этил 3-(5-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фуран-2-сульфонамидо)бензоат;

этил 3-(5-(5-(трифторметил)изоксазол-3-ил)фуран-2-сульфонамидо)бензоат;

этил 3-(5-(4,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;

этил 3-(5-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;

этил 3-(5-(5-(трифторметил)изоксазол-3-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;

этил 3-(5-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;

этил 3-(5-(3-метилизоксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;

этил 3-(4-(4-(трет-бутил)тиазол-2-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;

метил 3-(4-(4-(трет-бутил)тиазол-2-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;

метил 3-(3-(1H-тетразол-1-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;

этил 3-(2-этил-5-(5-(трифторметил)изоксазол-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;

этил 3-(2-метил-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;

этил 3-(3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;

этил 3-(2-метил-5-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;

этил 3-(2-метил-5-(2-метилтиазол-4-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;

этил 3-(2-изопропил-5-(3-метилизоксазол-5-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
 этил 3-(2-метил-5-(2-метилоксазол-5-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
 этил 3-(2-этил-5-(3-метилизоксазол-5-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
 этил 3-(4-(2-метилоксазол-4-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
 этил 3-(4-(2-метилоксазол-5-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
 метил 3-(4-(2,5-диметилоксазол-4-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
 этил 3-(2-метил-5-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
 3-(6-бутоксинафталин-2-сульфонамиды)бензойная кислота;
 3-(6-метоксинафталин-2-сульфонамидо)бензойная кислота;
 3-(6-пропоксинафталин-2-сульфонамидо)бензойная кислота;
 3-(6-метилнафталин-2-сульфонамидо)бензойная кислота;
 3-(4-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)фенилсульфонамидо)бензойная кислота;
 N-(3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил)бензо[с][1,2,5]тиадиазол-4-сульфонамид;
 N-(3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил)-2,3,5,6-тетраметилбензолсульфонамид;
 N-(3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил)-2,4,5-трихлорбензолсульфонамид;
 N-(3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил)-5-(трет-бутил)-2-метилбензолсульфонамид;
 3-метил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)хинолин-8-сульфонамид;
 5-бром-2-метил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
 2,5-дихлор-3,6-диметил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
 N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)-2,3-дигидробензофуран-5-сульфонамид;
 2-хлор-4-метил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
 2-хлор-4-фтор-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
 2-фтор-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
 N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)хинолин-8-сульфонамид;
 N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)нафталин-2-сульфонамид;
 2-бром-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
 5-(диметиламино)-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)нафталин-1-сульфонамид;
 2,3,5,6-тетраметил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
 2,5-дихлор-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;или
 2,3,4-трифтор-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид.

2. Соединение согласно пункту 1, где А представляет собой О или S; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение согласно пункту 2, в котором
 R^1 выбран из H; галогена; и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;
 и
 R^2 и R^3 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R^6 ; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R^6 ; или
 R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R^6 ; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R^6 ; и
 R^3 выбран из H; галогена; C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

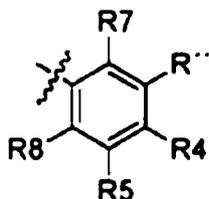
4. Соединение согласно пункту 2, в котором
 R^1 выбран из H; галогена; и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;
 R^2 и R^3 независимо выбраны из H; галогена; C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R^6 ; 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R^6 ; и 5- или 6-членного арилсульфонила или гетероарилсульфонила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R^6 ; при условии, что по меньшей мере один из R^2 и R^3 выбран из указанного фенила, гетероарила, арилсульфонила и гетероарилсульфонила, и
 -когда L представляет собой (а), ни R^2 , ни R^3 не являются незамещенным фенилом;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение согласно пункту 1, где А представляет собой двойную связь; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение согласно пункту 5, в котором
 R^1 выбран из H; галогена; и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;
 и
 R^2 и R^3 независимо выбраны из H, галогена, C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R^6 ; 5- или 6-членный гетероарила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R^6 ; и 5- или 6-членный арилсульфонила и гетероарилсульфонила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R^6 ;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение согласно пунктам 1-6, где L представляет собой

(с)



где R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ и R'' - такие, как определено пункте 1, или их фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение согласно пункту 7, в котором

R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила;

R⁵ выбран из оксазол-5-ила и тетразол-5-ила, указанные оксазол-5-ил и тетразол-5-ил необязательно замещены R⁹;

R'' выбран из H и C₁-C₆ алкила;

R⁷ выбран из H и C₁-C₆ алкила; и

R⁸ выбран из H и C₁-C₆ алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение согласно пункту 7, в котором

R⁴ выбран из H, гидрокси и C₁-C₆ алкила;

R⁵ выбран из H и C₁-C₆ алкила; и R'' выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²; или R⁵ представляет собой COOR¹²;

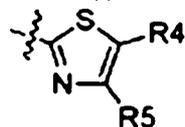
и R'' выбран из H, C₁-C₆-алкила и нитро;

R⁷ выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро; и

R⁸ выбран из H, гидрокси и C₁-C₆ алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому из пунктов от 1 до 6, где L представляет собой



где R⁴ и R⁵ такие, как определено в пункте 1; или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение согласно пункту 1, выбранное из:

2,3,4-трихлор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;

5-(1,3-оксазол-5-ил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;

5-хлор-3-метил-N-[3-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид;

5-изопропил-3-метил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензотиофен-2-сульфонамид;

3-[(5-изопропил-3-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]амино}бензойная кислота;

2-[(5-изопропил-3-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]амино}изоникотиновая кислота;

2-[(5-изопропил-3-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]амино}-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота;

2-[(5-изопропил-3-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]амино}-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота;

5-[(5-изопропил-3-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]амино}никотиновая кислота;

6-[(5-изопропил-3-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]амино}пиридин-2-карбоновая кислота;

3-[(5-изопропил-3-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]амино}-5-нитробензойная кислота;

[5-(3-[(5-изопропил-3-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]амино)фенил]-2H-тетразол-2-ил]уксусная кислота;

5-изопропил-3-метил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензофуран-2-сульфонамид;

3-[(5-изопропил-3-метил-1-бензофуран-2-ил)сульфонил]амино}бензойная кислота;

(3-[(5-изопропил-3-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]амино)фенил]уксусная кислота;

N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бифенил-3-сульфонамид;

4'-фтор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бифенил-3-сульфонамид;

2,6-дихлор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-(трифторметил)бензолсульфонамид;

4'-метокси-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бифенил-3-сульфонамид;

N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]нафталин-2-сульфонамид;

5-[2-(метилтио)пиримидин-4-ил]-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид

5-(5-фтор-2-метоксифенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;

5-(3,5-дифторфенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;

5-(2-метоксифенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;

5-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;

5-(2-хлорфенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;

5-(4-метилфенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;

5-(2,4-диметоксифенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;

5-(4-хлорфенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;

5-(4-фтор-2-метоксифенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;

N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бифенил-4-сульфонамид;

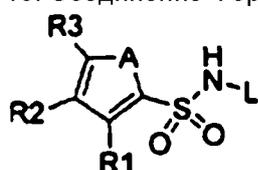
5-хлор-3-метил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид;

3,5-диметил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид;
 5-бром-3-метил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид;
 7-метокси-3-метил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид;
 7-хлор-3-метил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид;
 5-метокси-3-метил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид;
 3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиен-2-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 3-метил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид;
 5-метил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид;
 3-[[5-бром-3-метил-1-бензотиен-2-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 3-[[7-метокси-3-метил-1-бензотиен-2-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 5-фтор-3-метил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид;
 3-[[7-хлор-3-метил-1-бензотиен-2-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 3-метил-5-пирролидин-1-ил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид;
 3-[[3-метил-5-пирролидин-1-ил-1-бензотиен-2-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 3-[[5-амино-3-метил-1-бензотиен-2-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 5-амино-3-метил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид;
 3-[[5-(ацетиламино)-3-метил-1-бензотиен-2-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 3-(п-толил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;
 2,4-дихлор-5-метил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;
 3-(3,5-дихлорфенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;
 2,4-дихлор-6-метил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;
 3-[[3-(3,5-дихлорфенил)фенил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-3-[4-(трифторметил)фенил]бензолсульфонамид;
 4-бром-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-2-(трифторметил)бензолсульфонамид;
 4-бром-2-фтор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;
 3-[5-[[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]сульфамоил]-2-тиенил]бензамид;
 5-(5-хлор-1,2,4,4-хиадиазол-3-ил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;
 5-фенил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;
 3-[[5-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-2-тиенил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 3-[[5-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-2-тиенил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-5-[5-(трифторметил)изоксазол-3-ил]тиофен-2-сульфонамид;
 N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензофуран-2-сульфонамид;
 5-изоксазол-3-ил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;
 2,4,6-трихлор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;
 2,3-дихлор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;
 2,5-дихлор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;
 3-хлор-2-метил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;
 2,4-дихлор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;
 2,4,5-трихлор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;
 2,4-дифтор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;
 7-хлор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-2,1,3-бензоксадиазол-4-сульфонамид;
 метил 3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат
 3-[[3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 3-[[5-фтор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 3-[[5-метокси-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 3-[[5-пиридин-2-ил-2-тиенил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 3-[[5-изоксазол-3-ил-2-тиенил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 3-[[бифенил-3-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 2-хлор-4-фтор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;
 N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид;
 4-(1,3-оксазол-5-ил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бензолсульфонамид;
 3-[[1-бензотиен-2-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 4'-метокси-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бифенил-4-сульфонамид;
 3',4'-дихлор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бифенил-4-сульфонамид;
 5-изоксазол-5-ил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;
 метил 3-[[5-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-2-тиенил]сульфонил]амино}бензоат-[[5-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 4'-хлор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бифенил-3-сульфонамид;
 3',4'-дихлор-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]бифенил-3-сульфонамид;
 метил-3-[[3-метил-5-(1-метилэтил)-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат
 3-[[4'-хлорбифенил-3-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 3-[[4'-фторбифенил-3-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 3-[[4'-метоксибифенил-3-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
 3-[[3',4'-дихлорбифенил-3-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;

5-(3-метоксифенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;
5-(3,4-дихлорфенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;
N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-5-[3-(трифторметил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;
5-(2-метилфенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид
5-(2,4-дифторфенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;
5-(3-хлор-4-фторфенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;
5-(3-хлорфенил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;
5-пиридин-4-ил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;
3-[[3-метил-5-мохолин-4-ил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензойная кислота;
2-(1H-пиррол-1-ил)этил3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиен-2-ил]сульфонил]амино}бензоатэтил3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат
изопропил 3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат
2-метоксиэтил3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензоатбутил3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат
метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат
бензил 3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат
пропил 3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат
пентил 3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат
гексил 3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат
фенил 3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат
тетрагидрофуран 3-ил3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат;
тетрагидрофуран-3-илметил-3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-1)сульфонил]амино}бензоат;
3-(диметиламино)пропил3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат;
метил {5-[3-[[3-метил-5-(1-метилэтил)-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино)фенил]-2H-тетразол-2-ил}ацетат;
метил 3-[[5-бром-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат;
метил 3-[[7-метокси-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат;
метил 3-[[7-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}бензоат;
метил 3-[[3-метил-5-(1-метилэтил)-1-бензофуран-2-ил]сульфонил]амино}бензоат;
метил 2-[[3-метил-5-(1-метилэтил)-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино)1,3-тиазол-5-карбоксилат;
этил-4-метил-2-[[3-метил-5-(1-метилэтил)-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино)1,3-тиазол-5-карбоксилат;
этил 2-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат;
этил 2-[[5-хлор-4-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-ил]сульфонил]амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат;
2-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота;
2-[[5-хлор-4-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-ил]сульфонил]амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота;
2-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты;
2-[[5-(3,5-дифторфенил)тиофен-2-ил]сульфонил]амино)-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота;
2-[[5-хлор-4-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-ил]сульфонил]амино)-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота;
5-метил-2-[[3-метил-5-(1-метилэтил)-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота;
3-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}-2-гидроксибензойная кислота;
3-[[5-хлор-4-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-ил]сульфонил]амино)-2-гидроксибензойная кислота;
3-[[5-хлор-4-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)тиофен-2-ил]сульфонил]амино)-2-гидроксибензойная кислота;
3-[[5-хлор-4-(2-гидроксифенил)тиофен-2-ил]сульфонил]амино)-2-гидроксибензойная кислота;
5-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}-2-гидроксибензойная кислота;
5-[[4'-хлорбифенил-3-ил]сульфонил]амино}-2-гидроксибензойная кислота;
метил 5-[[5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-ил]сульфонил]амино}-2-гидроксибензоат;
5-хлор-3-метил-N-[3-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид;
5-(фенилсульфонил)-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид;
2,2-диметил-N-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]хроман-6-сульфонамид;
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1-11 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере на фармацевтически приемлемом наполнителе.

15. Соединение Формулы (I)



(I)

где: (i) А представляет собой О или S; и R¹ выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; или

R¹ и R² вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

R² и R³ независимо выбраны из H; галогена; C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; и 5- или 6-членного арилсульфонила или гетероарилсульфонила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; при условии, что по меньшей мере один из R² и R³ выбран из указанного фенила, гетероарила, арилсульфонила и гетероарилсульфонила, и

-когда L представляет собой (a), ни R, ни R не являются незамещенным фенилом; или

R и R вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или

(ii) A - это CR'=CR';

каждый R' независимо выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;

R¹ выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; или

R¹ и R² вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

R² и R³ независимо выбраны из H, галогена, C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; и 5- или 6-членного арилсульфонила или гетероарилсульфонила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; при условии, что:

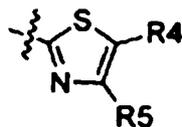
- когда оба R и R выбраны из H, галогена и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном, кольцо, содержащее A, замещено в орто-положении относительно сульфонамидной связи по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена и C₁-C₆ алкил, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;

- когда L представляет собой (a), ни R², ни R³ не являются незамещенным фенилом; и

- когда L представляет собой (c), R представляет собой необязательно замещенный фенил, только когда R представляет собой тетразол-5-ил, и R представляет собой незамещенный фенил, только если R⁴ не является гидроксидом; или

R и R образуют вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶, при условии, что указанное бензольное кольцо является незамещенным, только когда R⁵ представляет собой тетразолил или оксазолил; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

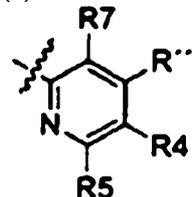
L - это



где R⁴ представляет собой COOR¹²; и R⁵ выбран из H и C₁-C₆ алкила; или

R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; а R⁵ - это COOR¹²; или

(b)

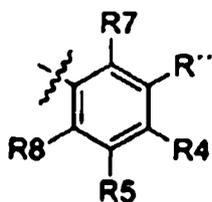


где R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; R⁵ выбран из H и C₁-C₆ алкила; и R'' выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²; или

R⁵ выбран из COOR¹²; и R'' выбран из H и C₁-C₆ алкила; и

выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро;

(c)



где R⁴ выбран из H, гидрокси и C₁-C₆ алкила; R⁵ выбран из H, C₁-C₆ алкила; и R'' выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²; или

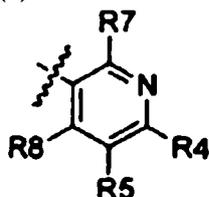
R⁵ выбран из COOR¹², оксазол-5-ила и тетразол-5-ила, указанные оксазол-5-ил и тетразол-5-ил необязательно замещены R⁹; и

R'' выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро;

выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро; и

R выбран из H, гидрокси и C₁-C₆ алкила; или

(d)



где выбран из H и C₁-C₆ алкила; а R⁵ - это COOR¹²;

R выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро; и

R выбран из H, гидрокси и C₁-C₆ алкила;

при условии, что в любом (a), (b), (c) и (d) R⁴, R⁵ и R'' выбраны из C₀-C₁ алкил -COOR¹², только когда по меньшей мере один из R² или R³ является необязательно замещенным фенилом или необязательно замещенным гетероарилом, или когда R и R вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

R⁶ выбран из C₁-C₆ алкила, циано, галогена, гидрокси, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилтио, тетрагидропирролила, R¹⁰RⁿN, карбамоила и C₁-C₆ алкилкарбониламино, или представляет собой этиленоксибирадикал, образующий вместе с атомами, к которым он присоединен, пятичленный кислородсодержащий цикл; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; R⁹ выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²;

R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из H и C₁-C₆ алкила или вместе азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный циклический амина, необязательно содержащий еще один циклический гетероатом;

R¹² выбран из H, C₁-C₆ алкила; гетероарил-C₀-C₂-алкила; (C₁-C₃ алкокси)_pC₁-C₃ алкила; арил-C₀-C₂-алкила; гетероцикл-ил-C₀-C₂-алкила; и C₁-C₆ диалкиламино-C₁-C₆ алкила, где любой циклический фрагмент необязательно замещен C₁-C₆ алкилом;

p - это 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль;

для использования в терапии;

при условии, что состав не является следующим:

метил 6-(4'-циано-[1,-бифенил]-4-илсульфонамидо) пиколинат;

этил 3-(5-(4,5-диметил-1H-пиразол-3-ил) тиофен-2-сульфонамидо)бензоат; или

этил 3-(5-(5-метил-1H-пиразол-3-ил) тиофен-2-сульфонамидо) бензоат.

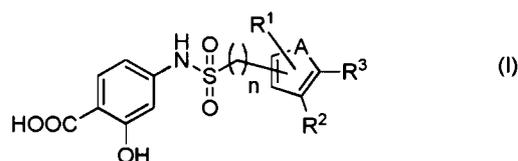
16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по пункту 15 или его фармацевтически приемлемую соль и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый наполнитель.

Пункт С

Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где PFKFB3 выбран из тех, что описаны в WO2011161201A1, включенном в настоящий документ посредством ссылки.

Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 выбран из следующих

1. Соединение формулы (I)



где: n - это 0 или 1; A представляет собой O, S, -CR⁴=CR⁴- или -CR⁴=N-;

R¹ выбран из H; галогена; C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; и C₁-C₆ алкокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном;

Каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из Н; галогена; C_1-C_6 алкил; C_1-C_6 алкокси; вторичного или третичного C_1-C_6 алкиламида; карбоциклилкарбониламино- C_1-C_2 алкила; 5- или 6-членный циклический аминокарбонил; C_1-C_6 алкилкарбониламино; C_1-C_6 алкилсульфонил; гидрокси- C_0-C_6 алкила, C_1-C_6 алкилкарбонила; карбокси; C_1-C_6 алкоксикарбонила; циано; нитро; карбоциклокси; гетероциклокси; карбоциклил- C_0-C_3 -алкила; карбоциклил- C_2-C_3 алкенила; гетероциклил- C_0-C_3 -алкила; и гетероциклил- C_2-C_3 алкенила;

где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; любой карбоциклил или гетероциклил представляет собой 5- и 6-членный моноциклил или 9- или 10-членный бициклил; и любой карбоциклил или гетероциклил необязательно замещен по меньшей мере одним R^5 ; или R^2 и R^3 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено по меньшей мере одним R^5 ;

каждый R^4 независимо выбран из Н, галогена, моноциклического C_3-C_6 карбоциклила и C_1-C_6 алкила, где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

каждый R^5 независимо выбран из галогена; C_1-C_6 алкила; C_1-C_6 алкокси; фенокси; amino; циано; нитро; вторичного или третичного C_1-C_6 алкиламида; 5- или 6-членного циклического amino; C_1-C_6 алкилкарбониламино; карбамоила; вторичного или третичного C_1-C_6 алкиламида; 5- или 6-членного циклического аминокарбонила; C_1-C_6 алкоксикарбониламино; гидрокси- C_0-C_6 алкила; C_1-C_6 -алкилтио; карбокси- C_0-C_6 -алкила; C_1-C_6 алкоксикарбонила; C_1-C_6 алкилкарбонила; C_1-C_6 -алкилсульфонил; и C_1-C_6 алкилсульфонамино; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; или его фармацевтически приемлемая соль для использования в качестве лекарственного средства при условии, что, когда А представляет собой $CR^4=CR^4$ и n равно 0, тогда ни R^2 , ни R^3 не выбраны из 4-гидроксипиразоло-[1,5-а]-1,3,5-триазин-8-ила и 2,4-дигидроксипиразоло[1,5-а]-1,3,5-триазин-8-ила; соединение не выбрано из следующего:

- 4-(3,4-дихлорфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
- 4-(2,5-дихлорфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
- 4-(2,5-диэтилфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
- 4-(4-бромфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
- 4-(3-карбокси-4-гидроксифенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
- 2-гидрокси-4-(4-метилфенилсульфонамидо) бензойная кислота,
- 2-гидрокси-4-(фенилсульфонамидо) бензойная кислота и
- 4-(4-этилфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота.

2. Соединение согласно пункту 1, где один из R^2 и R^3 выбран из карбоциклил- C_0-C_3 -алкила; карбоциклил- C_2-C_3 алкенила; гетероциклил- C_0-C_3 -алкила; и гетероциклил- C_2-C_3 алкенила; где любой карбоциклил или гетероциклил представляет собой 5- или 6-членный моноциклил или 9- или 10-членный бициклил; и любой карбоциклил или гетероциклил необязательно замещен по меньшей мере одним R^5 ; или R^2 и R^3 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, причем кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним R^5 ; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение согласно пункту 2, где R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный по меньшей мере одним R^5 , или R^2 и R^3 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R^5 ; или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому пункту 1, где А представляет собой О или S; или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение согласно пункту 4, в котором

R^2 выбран из Н, C_1-C_6 алкила, галогена и карбоциклил- C_0-C_3 алкила, карбоциклил- C_2-C_3 алкенила, гетероциклил- C_0-C_3 алкила, гетероциклил- C_2-C_3 алкенила; где любой карбоциклил или гетероциклил необязательно замещен по меньшей мере одним R^5 ; и

R^3 выбран из Н, C_1-C_6 алкила и галогена, где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение согласно любому из пунктов 1-3, где А представляет собой $CR^4=CR^4$; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение согласно пункту 1, выбранное из следующего:

- 4-[(бифенил-3-илсульфонил)амино]-2-гидроксибензойная кислота,
- 4-[(3-бромфенил)сульфонил]амино}-2-гидроксибензойная кислота,
- 4-[(3-(5-ацетил-2-тиенил)фенил)сульфонил]амино)-2-гидроксибензойная кислота,
- 2-гидрокси-4-[(4'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил]амино}бензойная кислота,
- 4-[(3-[(E)-2-(4-фторфенил)винил]фенил)сульфонил]амино]-2-гидроксибензойная кислота, 4-[(3'-амино-4'-метоксибифенил-3-ил)сульфонил]амино}-2-гидроксибензойная кислота,
- 2-гидрокси-4-[(3-пиридин-3-илфенил)сульфонил]амино}бензойная кислота,
- 4-[(4'-диметиламино)бифенил-3-ил]сульфонил]амино)-2-гидроксибензойная кислота,
- 2-гидрокси-4-[(5-(трифторметил)бифенил-3-ил)сульфонил]амино)бензойная кислота,
- 4-[(4,6-дифторбифенил-3-ил)сульфонил]амино}-2-гидроксибензойная кислота,
- 2-гидрокси-4-[(6-метоксибифенил-3-ил)сульфонил]амино}бензойная кислота,

4-(2,1,3-бензоксадиазол-4-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-{{3-(4-хлорфенил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-[4-(трифторметил)фенил]бензол}сульфонамидо}бензойная кислота, 4-{{3-(4-фторфенил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
4-{{3-(3,5-дихлорфенил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-(4-метоксифенил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота, 2-гидрокси-4-{{3-(4-метилфенил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-(трифторметил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота,
4-(1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(5-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота,
2-гидрокси-4-(7-метокси-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота,
2-гидрокси-4-(5-метокси-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота,
2-гидрокси-4-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензофуран-2-сульфонамидо]бензойная кислота,
4-(5-фтор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-{{3-(2H-1,3-бензодиазол-5-ил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
4-{{3-(2,4-дифторфенил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-(2-нитрофенил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота, 4-{{3-(4-бутилфенил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
4-{{3-[4-(этансульфонил)фенил]бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-(4-метокси-3-метилфенил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-(3-гидроксифенил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-(3-метансульфонилфенил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота,
4-{{3-[4-(диметилкарбамоил)фенил]бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота, 4-{{3-(4-этилфенил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
4-{{3-[4-[бис(пропан-2-ил)карбамоил]фенил]бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота, 4-{{3-(4-ацетилфенил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
4-{{3-(2,3-диметоксифенил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
4-{{3-(4-фтор-2-метоксифенил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-(2,3,6-трифторфенил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота,
4-{{3-[4-(2-карбоксиэтил)фенил]бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-(3-метилфенил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота,
4-{{3-(3,5-дифторфенил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота, 2-гидрокси-4-{{3-(2-метилфенил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-(2-пропоксипиридин-3-ил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота,
4-{{3-(6-этоксипиридин-3-ил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-[4-(пропан-2-илокси)фенил]бензол}сульфонамидо}бензойная кислота,
4-{{3-(4-бутоксифенил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота,
4-{{3-(3,4-диметоксифенил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота, 2-гидрокси-4-{{3-(6-метоксипиридин-3-ил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота, 2-гидрокси-4-{{3-(морфолин-4-ил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота,
2-гидрокси-4-(5-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-сульфонамидо)бензойная кислота,
4-{{4-бром-5-хлор-2-тиенил}сульфонил}амино}-2-гидроксибензойная кислота,
4-(5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонил)амино)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(4,5-дихлортиофен-2-сульфонил)амино)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(3-бром-тиофен-2-сульфонил)амино)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(5-бром-тиофен-2-сульфонил)амино)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(4-хлор-3-нитробензолсульфонил)амино)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(4-бром-2,5-дихлортиофен-3-сульфонил)амино)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(3-дифторметоксибензолсульфонил)амино)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(3-метоксибензолсульфонил)амино)бензойная кислота,
4-[5-(бензоиламинметил)тиофен-2-сульфонил)амино]-2-гидроксибензойная кислота,
4-(3-хлор-4-метилбензолсульфонил)амино)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(4-метил-3-нитробензолсульфонил)амино)бензойная кислота,
4-(3-фторбензолсульфонил)амино)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(2,5-дихлортиофен-3-сульфонил)амино)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(2,3,4-трихлорбензолсульфонил)амино)бензойная кислота,
2-гидрокси-4-(4-метилнафталин-1-сульфонил)амино)бензойная кислота,
4-(4-фторнафталин-1-сульфонил)амино)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(5-диметиламино-нафталин-1-сульфонил)амино)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(5-хлор-3-метилбензол[b]тиофен-2-сульфонил)амино)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(3-пиридин-4-илбензолсульфонил)амино)бензойная кислота,
4-(4'-фтор-3'-метилбифенил-3-сульфонил)амино)-2-гидроксибензойная кислота,

4-(3,4-дибром-тиофен-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(4,5-дибром-тиофен-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(5-бром-4-метилтиофен-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота, 4-(5-хлор-4-метилтиофен-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота, 4-(3,5-дихлорбензолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(3-бром-5-трифторметилбензолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(2',5'-дифтор-5-трифторметил-бифенил-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота, 4-[3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-трифторметилбензолсульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
 2-гидрокси-4-(2'-гидрокси-5-трифторметилбифенил-3-сульфониламино)бензойная кислота, 4-(3-хлор-2-фторбензолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(5-хлор-2-фторбензолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(2,5-диметилфуран-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-[5-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-[5-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота, 2-гидрокси-4-(5-фенилтиофен-2-сульфониламино)-бензойная кислота,
 2-гидрокси-4-[5-(2-гидроксибензил)тиофен-2-сульфониламино]бензойная кислота,
 2-гидрокси-4-[(4-феноксibenзол)сульфонамидо]бензойная кислота,
 4-(2,5-диметилтиофен-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(4-хлорбензолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 2-гидрокси-4-(3-нитробензолсульфониламино)бензойная кислота,
 2-гидрокси-4-(нафталин-1-сульфониламино)бензойная кислота,
 2-гидрокси-4-(нафталин-2-сульфониламино)бензойная кислота,
 4-(3-карбоксibenзолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(4-карбоксibenзолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(3-хлорбензолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(3-бром-5-хлор-тиофен-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота, и
 4-(4-бром-тиофен-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение Формулы (I)

где: n - это 0 или 1;

A представляет собой O, S, -CR⁴= CR⁴ или -CR⁴=N-;

R¹ выбран из H; галогена; C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; и C₁-C₆ алкокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном; каждый из R² и R³ независимо выбран из H; галогена; C₁-C₆ алкила; C₁-C₆ алкокси; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламида; карбоцикллилкарбониламино-C₀-C₂-алкила; 5- или 6-членного циклического аминокарбонила; C₁-C₆ алкилкарбониламино; C₁-C₆ алкилсульфонила; гидрокси-C₀-C₆ алкила, C₁-C₆ алкилкарбонила; карбокси; C₁-C₆ алкоксикарбонила; циано; карбоциклокси; гетероциклокси; карбоцикллил-C₀-C₃-алкила; карбоцикллил-C₂-C₃ алкенила; гетероцикллил-C₀-C₃-алкила; и гетероцикллил-C₂-C₃ алкенила; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; любой карбоцикллил или гетероцикллил представляет собой 5- или 6-членный моноцикллил или 9- или 10-членный бицикллил; и любой карбоцикллил или гетероцикллил необязательно замещен по меньшей мере одним R⁵; или R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено по меньшей мере одним R⁵; каждый R⁴ независимо выбран из H, галогена, моноциклического C₃-C₆ карбоциклила и C₁-C₆ алкила, где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; каждый R⁵ независимо выбран из галогена; C₁-C₆ алкила; C₁-C₆ алкокси; фенокси; амина; циано; нитро; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламино; 5- или 6-членного циклического амина; C₁-C₆ алкилкарбониламино; карбамоила; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламида; 5- или 6-членного циклического аминокарбонила; C₁-C₆ алкоксикарбониламино; гидрокси-C₀-C₆ алкила; C₁-C₆-алкилтио; карбокси-C₀-C₆-алкила; C₁-C₆ алкоксикарбонила; C₁-C₆алкилкарбонила; C₁-C₆-алкилсульфонила; и C₁-C₆ алкилсульфониламино; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; и их фармацевтически приемлемые соли, при условии, что когда A представляет собой CR⁴ = CR⁴ и n равно 0, тогда ни R², ни R³ не выбраны из 4-гидроксипиразоло [1,5-a]-1,3,5-триазин-8-ила или 2,4-дигидроксипиразоло[1,5-a]-1,3-триазин-8-ила; и когда A представляет собой -CR⁴ = CR⁴-, n равно 0, а R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, тогда:

(i) R² находится в мета-положении относительно сульфониламидной связи;

(ii) когда R¹, R² и R⁴ все представляют собой H, R³ не выбран из H; галогена; C₁-C₆ алкила; C₁-C₆ алкокси; C₁-C₆ алкарбониламино; C₁-C₆ алкилкарбонила; карбокси, C₁-C₆ алкоксикарбонила; циано; циклогексила; трифторметила и трифторметокси; и

(iii) когда R³ выбран из H, F, Cl, Br, метила и трет-бутила, R² не является H; и с дополнительным условием, что соединение не выбрано из следующего:

4-(5-этилтиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(5-бромтиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота,

4-(5-хлортиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(5-метилтиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(тиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота,
4-(3-бромтиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(2,5-дибромтиофен-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(2,5-дихлортиофен-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(2,5-метилтиофен-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(4-бром-3-карбоксифенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(4-фтор-3-метилфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(3,4-диэтоксифенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(2,3,4,5,6-пентаметилфенилсульфонамидо)бензойная кислота,
4-(3,5-дихлорфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(2,3-дихлорфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(3-хлор-4-фторфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(2-хлор-5-(триформетил)фенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(3-(трифторметил)фенилсульфонамидо)бензойная кислота,
4-(2-бром-4,5-диметоксифенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(2,5-дифторфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(3,4-диметоксифенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(3,4-диметилфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(4-хлор-3-(триформетил)фенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(3,4-дифторфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(5-бром-2-метилфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(3-цианфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(3-ацетамидо-4-метоксифенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(2,5-дихлор-3,6-диметилфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-сульфонамидо)бензойная кислота,
4-(4-бром-3-метилфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(3-ацетилфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(3-бромфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(3-хлорфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(4-метокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)фенилсульфонамидо)бензойная кислота,
4-(3-фторфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(3-метилфенилсульфонамидо)бензойная кислота,
4-(2,5-дибромфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(5-(трет-бутил)-2,3-диметилфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(2,3,5,6-тетраметилфенилсульфонамидо)бензойная кислота,
4-(3,4-дихлорфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(2,5-диметилфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(3-карбоксифенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(нафталин-2-сульфонамидо)бензойная кислота,
4-(2,5-дихлорфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(2,5-диэтилфенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(2,4,5-триметилфенилсульфонамидо)бензойная кислота,
4-(3-карбокси-4-гидроксифенилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(бензилсульфонамидо)бензойная кислота,
4-(8-хлорнафталин-1-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(4-метоксинафталин-1-сульфонамидо)бензойная кислота,
2-гидрокси-4-(4-метилнафталин-1-сульфонамидо)бензойная кислота,
4-(4-бромнафталин-1-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
2-гидрокси-4-(нафталин-1-сульфонамидо)бензойная кислота,
2-гидрокси-4-(хиолин-8-сульфонамидо)бензойная кислота,
4-(2-цианобензилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(бензилсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(5-фторпиридин-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(5-бромпиридин-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота,
4-(5-хлорпиридин-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота
2-гидрокси-4-(пиридин-3-сульфонамидо)бензойная кислота.

9. Соединение согласно пункту 8, где один из R² и R³ выбран из карбоциклил-C₀-C₃-алкила; карбоциклил-C₂-C₃ алкенила; гетероциклил-C₀-C₃-алкила; и гетероциклил-C₂-C₃ алкенила; где любой карбоциклил или гетероциклил представляет собой 5- или 6-членный моноциклил или 9- или 10-членный бициклил; и любой карбоциклил или гетероциклил необязательно замещен по меньшей мере одним R⁵; или R² и R³ вместе с

атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено по меньшей мере одним R⁵; или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение согласно пункту 9, где R² представляет собой фенил, необязательно замещенный по меньшей мере одним R⁵; или R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁵; или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение согласно пункту 8, где А представляет собой О или S; или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по пункту 11, где R² выбран из H, C₁-C₆ алкила, галогена и карбоциклил-C₀-C₃ алкила, карбоциклил-C₂-C₃ алкенила, гетероциклил-C₀-C₃ алкила, гетероциклил-C₂-C₃ алкенила; где любой карбоциклил или гетероциклил необязательно замещен по меньшей мере одним R⁵; и R³ выбран из H, C₁-C₆ алкила и галогена, где любой алкил необязательно замещен по крайней мере одним галогеном; или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение согласно любому из пунктов 8-10, где А представляет собой CR⁴=CR⁴; или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение, выбранное из следующего:

4-[(бифенил-3-илсульфонил)амино]-2-гидроксibenзойная кислота,

4-({[3-(5-ацетил-2-тиенил)фенил]сульфонил}амино)-2-гидроксibenзойная кислота,

2-гидрокси-4-{{(4'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}бензойная кислота,

4-{{[3-[(E)-2-(4-фторфенил)винил]фенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{(3'-амино-4'-метоксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

2-гидрокси-4-{{[3-пиридин-3-илфенил]сульфонил}амино}бензойная кислота,

4-{{[4'-(диметиламино)бифенил-3-ил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

2-гидрокси-4-{{[5-(трифторметил)бифенил-3-ил]сульфонил}амино}бензойная кислота,

4-{{[4,6-дифторбифенил-3-ил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

2-гидрокси-4-{{[6-метоксибифенил-3-ил]сульфонил}амино}бензойная кислота,

4-{{[5-хлор-4-фенил-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

2-гидрокси-4-{{[2'-(гидроксиметил)бифенил-3-ил]сульфонил}амино}бензойная кислота,

4-{{[3'-фторбифенил-3-ил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[2',6'-дифторбифенил-3-ил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

2-гидрокси-4-{{[3'-(изопропоксикарбонил)бифенил-3-ил]сульфонил}амино}бензойная кислота,

4-{{[3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[3'-фтор-4'-гидроксибифенил-3-ил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

2-гидрокси-4-{{[3-хинолин-6-илфенил]сульфонил}амино}бензойная кислота,

4-{{[3'-аминобифенил-3-ил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

2-гидрокси-4-{{[3-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)фенил]сульфонил}амино}бензойная кислота,

4-{{[5-хлор-4-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[5-хлор-4-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[5-хлор-4-хинолин-6-ил-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-хлор-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[5-хлор-4-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[5-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[4-(3-ацетилфенил)-5-хлор-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[5-хлор-4-[2-(гидроксиметил)фенил]-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[5-хлор-4-(3-фторфенил)-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[5-хлор-4-[3-(изопропоксикарбонил)фенил]-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[5-хлор-4-(3,5-дифторфенил)-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[5-хлор-4-(6-этоксипиридин-3-ил)-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[4-(3-аминофенил)-5-хлор-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[5-хлор-4-(4-метоксифенил)-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[4-(4-аминофенил)-5-хлор-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная

кислота, трифторацетат(соль)

4-{{[5-хлор-4-(4-гидроксифенил)-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[5-хлор-4-[3-(гидроксиметил)фенил]-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[5-хлор-4-[4-(гидроксиметил)фенил]-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[4-(3-амино-4-метоксифенил)-5-хлор-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная

кислота, трифторацетат(соль)

4-{{[5-хлор-4-{4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-2-тиенил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[7-хлор-3-метил-1-бензотиен-2-ил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{[5-хлор-3-метил-1-бензотиен-2-ил]сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,

4-{{3-(3,4-диметоксифенил)бензол}сульфонамидо}-2-гидроксibenзойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-(6-метоксипиридин-3-ил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота,
2-гидрокси-4-{{3-(морфолин-4-ил)бензол}сульфонамидо}бензойная кислота,
2-гидрокси-4-(5-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-сульфонамидо)бензойная кислота,
4-{{(4-бром-5-хлор-2-тиенил)сульфонил}амино}-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(4,5-дихлортиофен-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(4-бром-2,5-дихлортиофен-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(3-дифторметоксибензолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
2-гидрокси-4-(3-метоксибензолсульфониламино)бензойная кислота,
4-[5-(бензоиламинометил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(3-хлор-4-метилбензолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
2-гидрокси-4-(4-метил-3-нитробензолсульфониламино)бензойная кислота,
2-гидрокси-4-(2,3,4-трихлорбензолсульфониламино)бензойная кислота,
4-(4-фторнафталин-1-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(5-диметиламинонафталин-1-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
2-гидрокси-4-(3-пиридин-4-илбензолсульфониламино)бензойная кислота,
4-(4'-фтор-3'-метилбифенил-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(3'-хлорбифенил-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(4'-карбамоилбифенил-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(3'-фтор-4'-метоксибифенил-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[6-хлор-5-(4-гидроксифенил)пиридин-3-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[6-хлор-5-(3-гидроксифенил)пиридин-3-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[5-(3-аминофенил)-6-хлорпиридин-3-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[6-хлор-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[6-хлор-5-(4-фтор-3-метилфенил)пиридин-3-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[6-хлор-5-(3-хлорфенил)пиридин-3-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[6-хлор-5-(2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-3-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[5-(4-карбамоилфенил)-6-хлорпиридин-3-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[6-хлор-5-(3-фторфенил)пиридин-3-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[6-хлор-5-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(6-хлор-5-хиолин-6-илпиридин-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(5-хлор-4-пиридин-3-илтиофен-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[5-хлор-4-(3-гидроксифенил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[5-хлор-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[5-хлор-4-(3-хлорфенил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[4-(4-карбамоилфенил)-5-хлор-тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[5-хлор-4-(3-фтор-4-метоксибифенил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[4-(4-амино-3-метоксифенил)-5-хлор-тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
Метилвыйэфир3'-(4-карбоксо-3-гидроксифенилсульфамоил)бифенил-2-карбоновой кислоты
4-(5'-хлор-2'-метоксибифенил-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(2',5'-дифторбифенил-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
2-гидрокси-4-(2'-метоксибифенил-3-сульфониламино)бензойная кислота,
4-(2'-фтор-3'-метоксибифенил-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
2-гидрокси-4-(2'-гидроксибифенил-3-сульфониламино)бензойная кислота,
4-(2'-амино-бифенил-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(5'-фтор-2'-метоксибифенил-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[5-хлор-4-(5-хлор-2-метоксифенил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[5-хлор-4-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[5-хлор-4-(2-метоксифенил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[5-хлор-4-(2-фтор-3-метоксифенил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[4-(2-аминофенил)-5-хлор-тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[5-хлор-4-(5-фтор-2-метоксифенил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-[5-хлор-4-(2-гидроксифенил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(4-бром-2,5-дифторбензолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(бифенил-4-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(бензо[b]тиофен-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(2,5-дихлор-4-метилтиофен-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
2-гидрокси-4-(2,4,5-трихлортиофен-3-сульфониламино)бензойная кислота,
4-(2-хлор-6-метилбензолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
2-гидрокси-4-(3-трифторметоксибензолсульфониламино)бензойная кислота,
4-(бензофуран-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
2-гидрокси-4-(5-метил-2-трифторметилфуран-3-сульфониламино)бензойная кислота,

4-(3-хлор-2-метилбензолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 2-гидрокси-4-(5-изопропил-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфониламино)бензойная кислота,
 4-[4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
 2-гидрокси-4-[3-(1-гидроксиэтил)бензолсульфониламино]бензойная кислота,
 2-гидрокси-4-(3-гидроксибензолсульфониламино)бензойная кислота,
 2-гидрокси-4-(2-гидроксибензолсульфониламино)бензойная кислота,
 4-(4-хлорфенилметансульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(3-бромфенилметансульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(4-бромфенилметансульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 2-гидрокси-4-(2'-гидроксибифенил-4-илметансульфониламино)бензойная кислота,
 4-[4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)фенилметансульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(2',5'-дифторбифенил-4-илметансульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(бифенил-4-илметансульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-[3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)фенилметансульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(2',5'-дифторбифенил-3-илметансульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(3,5-дибром-тиофен-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(3,4-дибром-тиофен-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(4,5-дибром-тиофен-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(5-бром-4-метилтиофен-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(5-хлор-4-метилтиофен-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(3-бром-5-трифторметилбензолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(2',5'-дифтор-5-трифторметилбифенил-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-[3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-трифторметилбензолсульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
 2-гидрокси-4-(2'-гидрокси-5-трифторметилбифенил-3-сульфониламино)бензойная кислота,
 4-(3-хлор-2-фторбензолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(5-хлор-2-фторбензолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(2,5-диметилфуран-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-[5-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-[5-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)тиофен-2-сульфониламино]-2-гидроксibenзойная кислота,
 2-гидрокси-4-(5-фенилтиофен-2-сульфониламино)бензойная кислота,
 2-гидрокси-4-[5-(2-гидроксифенил)тиофен-2-сульфониламино]бензойная кислота,
 2-гидрокси-4-[(4-феноксibenзол)сульфонамидо]бензойная кислота,
 2-гидрокси-4-(3-нитробензолсульфониламино)бензойная кислота,
 4-(4-карбоксibenзолсульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(3-бром-5-хлор-тиофен-2-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота,
 4-(4-бром-тиофен-3-сульфониламино)-2-гидроксibenзойная кислота
 или его фармацевтически приемлемая соль.

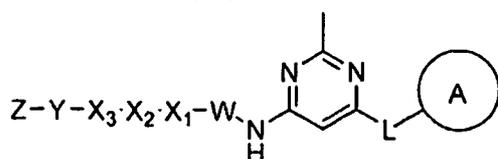
15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1-14 и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

Пункт D

Ингибитор PFKFB3 для применения в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3, где PFKFB3 выбран из тех, что описаны в WO2012149528A1, включенном в настоящий документ посредством ссылки.

Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 выбран из следующего

1. Соединение Формулы (1)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W представляет собой разветвленную или прямую C₁₋₁₂ алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц необязательно и независимо замещены -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CHQ₁-, -CHQ₂-, -CO-, -CS-, -CONR^A-, -CONR^ANR^A-, -CO₂-, -OCO-, -NR^A-, -NR^ACO₂-, -O-, -NR^ACONR^A-, -OCONR^A-, -NR^ANR^A-, -NR^ACO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR^A-, -NR^ASO₂-, или -NR^ASO₂NR^A;

каждый R^A независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое; циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q₁ или Q₂;

Каждый из X₁, X₂ и X₃ независимо отсутствует или представляет собой циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно и независимо замещен на 1-3 из Q₁ или Q₂, и где присутствует по меньшей мере один из X₁, X₂ и X₃;

Y отсутствует или представляет собой разветвленную или прямую C₁₋₁₂ алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц необязательно и независимо замещены -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CHQ₁-, -CHQ₂-, -CO-, -CS-, -CONR^B-, -C(=NR^B)NR^B-, -C(=NOR^B)NR^B-, -NR^BC(=NR^B)NR^B-, -CONR^BNR^B-, -CO₂-, -OCO-, -NR^B-.

$-\text{NR}^{\text{B}}\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{CONR}^{\text{B}}$, $-\text{OCONR}^{\text{B}}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{NR}^{\text{B}}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{B}}$, $-\text{NRSO}_2-$, или $-\text{NR}^{\text{B}}\text{SO}_2\text{NR}$;

каждый R^{B} независимо представляет собой водород, C_{1-8} алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q_1 или Q_2 ;

Z независимо представляет собой водород, C_{1-8} алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q_1 или Q_2 ; или же

L отсутствует или представляет собой NH , N (C_{1-8} алифатическое соединение), или представляет собой разветвленную или прямую C -алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц L необязательно и независимо замещены $-\text{C}(\text{Q}_1)_2-$, $-\text{C}(\text{Q}_2)_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{CONR}^{\text{C}}$, $-\text{CONR}^{\text{C}}\text{NR}^{\text{C}}$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^{\text{C}}$, $-\text{NR}^{\text{C}}\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{C}}\text{CONR}^{\text{C}}$, $-\text{OCONR}^{\text{C}}$, $-\text{NR}^{\text{C}}\text{NR}^{\text{C}}$, $-\text{NR}^{\text{C}}\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{C}}$, $-\text{NR}^{\text{C}}\text{SO}_2-$, или $-\text{NR}^{\text{C}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{C}}$

каждый R^{C} независимо представляет собой водород, C_{1-8} алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный на 1-3 из Q_1 или Q_2 ;

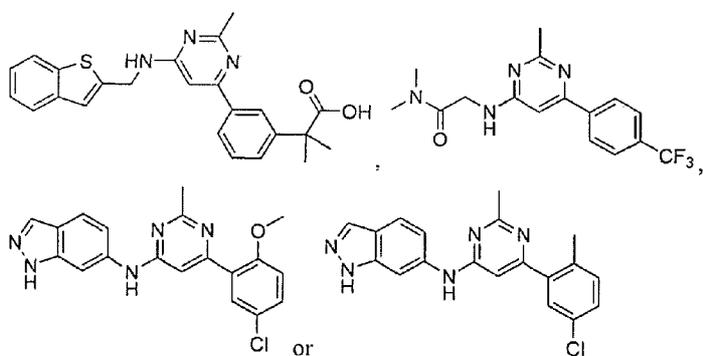
Кольцо A представляет собой моноциклическое, бициклическое или трициклическое циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен 1-3 атомами галогено, $-\text{OH}$, оксо, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, циано или C_{1-8} разветвленных или прямых алифатических групп, где 1-3 метиленовые группы алифатических групп необязательно и независимо замещены $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, и где алифатическая группа необязательно дополнительно замещена 1-3 атомами галогено, циано, OH или C_{1-3} алифатической группы;

каждый Q независимо представляет собой галогено, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{O}$, $-\text{NHOQ}_2$, $=\text{NQ}_2$, $=\text{NOQ}_2$, $-\text{OQ}_2$, $-\text{SOQ}_2$, $-\text{SO}_2\text{Q}_2$, $-\text{SON}(\text{Q}_2)_2$, $-\text{SO}_2(\text{Q}_2)_2$, $-\text{N}(\text{Q}_2)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{Q}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q}_2)_2$, $-\text{C}(=\text{NQ}_2)\text{NQ}_2-$, $-\text{NQ}_2\text{C}(=\text{NQ}_2)\text{NQ}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q}_2)(\text{OQ}_2)$, $-\text{N}(\text{Q}_2)\text{C}(\text{O})-\text{Q}_2$, $-\text{N}(\text{Q}_2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q}_2)_2$, $-\text{N}(\text{Q}_2)\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Q}_2$, $-\text{N}(\text{Q}_2)\text{SO}_2-\text{Q}_2$ или алифатическое соединение, необязательно содержащее 1-3 заместителя, независимо выбранных из Q_2 или Q_3 .

каждый Q_2 независимо представляет собой водород, алифатическое, алкокси, циклоалифатическое, арильное, арилалкильное, гетероциклическое или гетероарильное кольцо, каждое из которых необязательно включает 1-3 заместителя, независимо выбранных из Q_3 ;

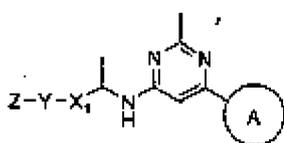
каждый Q_3 представляет собой галогено, оксо, CN , NO_2 , NH_2 , CF_3 , OCF_3 , OH , $-\text{COOH}$ или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогено, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{NH}_2$, или $-\text{COOH}$;

при условии, что соединение формулы I не представляет собой

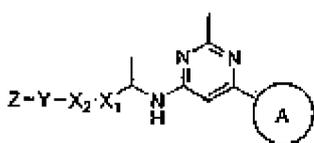


2. Соединение согласно пункту 1, в котором L отсутствует или представляет собой NH .
3. Соединение согласно пунктам 1-2, в котором W отсутствует.
4. Соединение согласно пунктам 1-2, где W представляет собой разветвленную или прямую C_m алифатическую цепь.
5. Соединение согласно пункту 4, где W представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.
6. Соединение пунктов 1-5, где X_1 представляет собой конденсированное бициклическое циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, а X_2 и X_3 отсутствуют.
7. Соединение согласно пункту 6, в котором X_1 представляет собой нафталенил, хроманил, изохроманил, тиюхроманил, изотиохроманил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидронафтил, инданил или инденил.
8. Соединение согласно пунктам 1-5, в котором X_1 представляет собой необязательно замещенную моноциклическую циклоалифатическую группу, гетероциклоалифатическую группу, арил или гетероарил.
9. Соединение согласно пункту 8, в котором X_1 представляет собой необязательно замещенный циклогексил, оксазолил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиперидинил или пирролидинил.
10. Соединение согласно пункту 8, в котором X_1 представляет собой необязательно замещенный фенил, пиридил или пиримидинил.

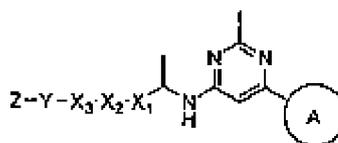
11. Соединение согласно пунктам 8-10, в котором X_2 и X_3 отсутствуют.
12. Соединение согласно пунктам 8-10, в котором X_3 отсутствует.
13. Соединение согласно пункту 12, где X_2 представляет собой гетероциклоалифатическую группу, арил или гетероарил.
14. Соединение согласно пункту 12, где X_2 представляет собой пиридил, пиримидинил, тетразолил, триазолил, имидазолил или пиазолил.
15. Соединение согласно пункту 12, где X_2 представляет собой гетероциклоалифатическую группу, арил или гетероарил, и X представляет собой гетероциклоалифатическую группу или гетероарил.
16. Соединение согласно пунктам 8-10, где X_2 представляет собой пиридил, пиримидинил, тетразолил, триазолил, имидазолил или пиазолил, а X_3 представляет собой пиперизинил, пиперидинил или морфолинил.
17. Соединение согласно пунктам 1-16, в котором;
 Y отсутствует или представляет собой разветвленную или прямую C_{1-12} алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц необязательно и независимо замещены $-C(Q_1)_2$, $-C(Q_2)_2$, $-CHQ_1$, $-CHQ_2$, $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^B$, $-CONR^B NR^B$, $-CO_2$, $-OCO-$, $-NR^B$, $-NR^B CO_2$, $-O-$, $-NR^B CONR^B$, $-OCONR^B$, $-NR^B CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2$, $-SO_2 NR^B$, или $-NR^B SO_2 NR^B$; и
 Z представляет собой водород, C_{1-8} - алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 группами Q_1 или Q_2 .
18. Соединение согласно пункту 17, где Y присутствует и представляет собой разветвленную или прямую C_{1-12} алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц необязательно и независимо замещены $-C(Q_1)_2$, $-C(Q_2)_2$, $-CHQ_1$, $-CHQ_2$, $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^B$, $-CONR^B NR^B$, $-CO_2$, $-OCO-$, $-NR^B$, $-NR^B CO_2$, $-O-$, $-NR^B CONR^B$, $-OCONR^B$, $-NR^B CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2$, $-SO_2 NR^B$;
19. Соединение согласно пунктам 1-18, которое представляет собой соединение формулы 1A, 1B или 1C.



1A

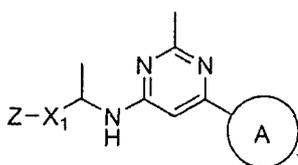


1B

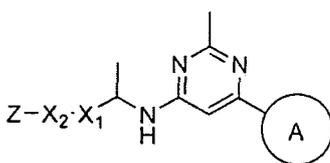


1C

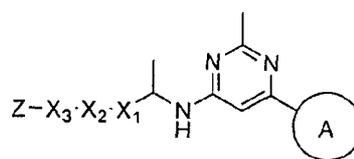
20. Соединение согласно пунктам 1-19, которое представляет собой соединение формулы пунктов 1A-1, 1B-1 или 1C-1.



1A-1

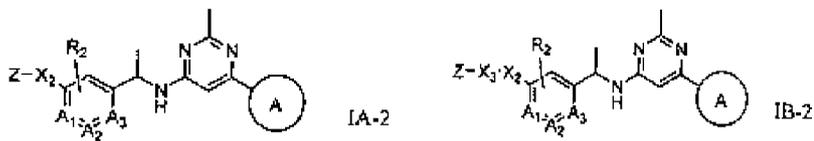


1B-1



1C-1

21. Соединение согласно пунктам 19-20, где i в любой формуле 1A или 1A-1 выбирают из хроманила, изохроманила, тиюхроманила, изотиохроманила, тетрагидрохинолинила, тетрагидроизохинолинила, тетрагидронафтила, инданила, инденила, каждый из которых необязательно и независимо замещен 1-3 атомами галогена, нитро, циано, гидроксид, амино, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкиламинокарбонила, C_{1-6} алкилкарбониламино или C_{1-6} алкилкарбонилокси.
22. Соединение пунктов 19-20 где X_1 в формуле 1A или 1A-1 представляет собой необязательно замещенный фенил или пиридил.
23. Соединение пункта 22, которое представляет собой соединение формулы 1A-2 или 1B-2.



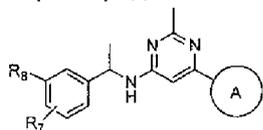
в которой:

A₁ и A₃ представляют собой N, а A₂ представляет собой СН или С-галоген; или A₂ - это N и A₁ и A₃ представляют собой СН или С-галоген; и

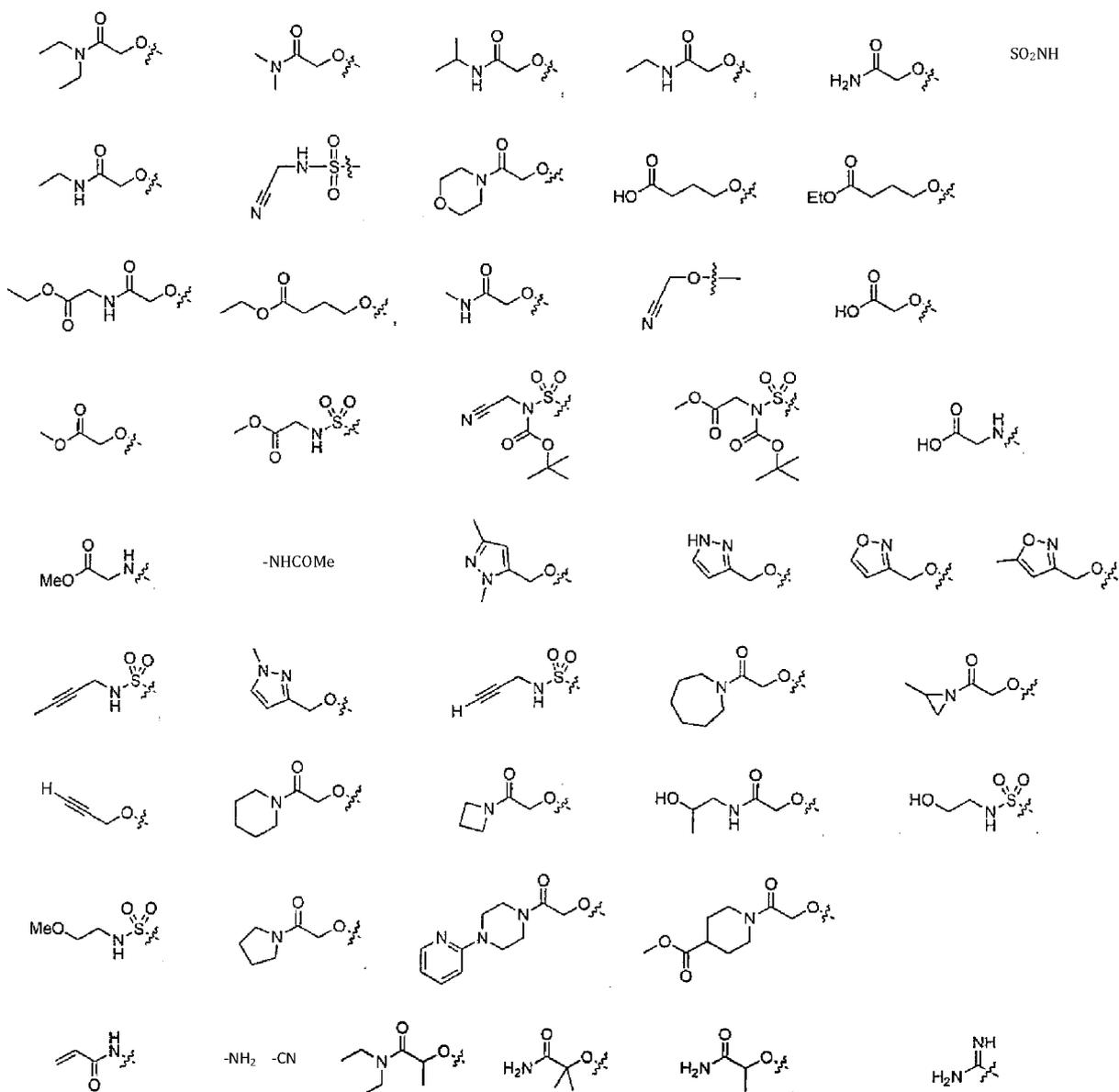
R₂ представляет собой Н, алкил, алкокси, галогеналкокси или галоген.

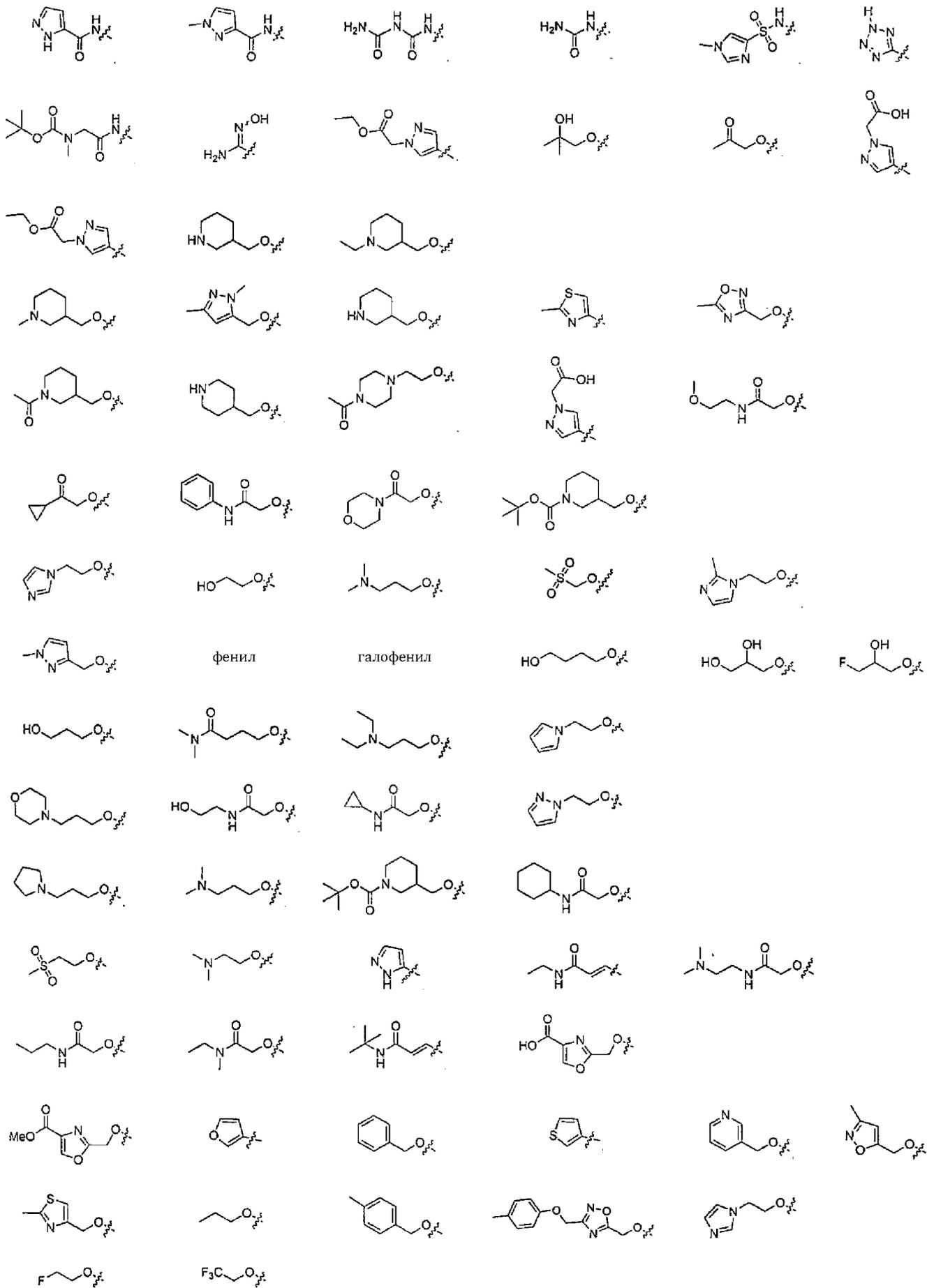
24. Соединение согласно пунктам 1-23, где R₂ представляет собой Н или галоген.

25. Соединение пункта 1, которое представляет собой соединение Формулы 1E-1.

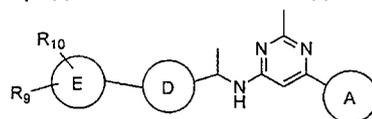


где R₇ представляет собой Н, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, галоген, ОН, СN, NO₂, и R₈ представляет собой Н,

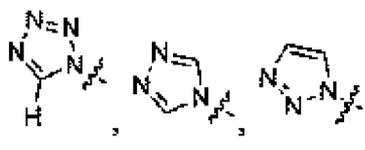
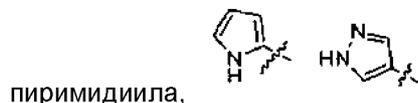




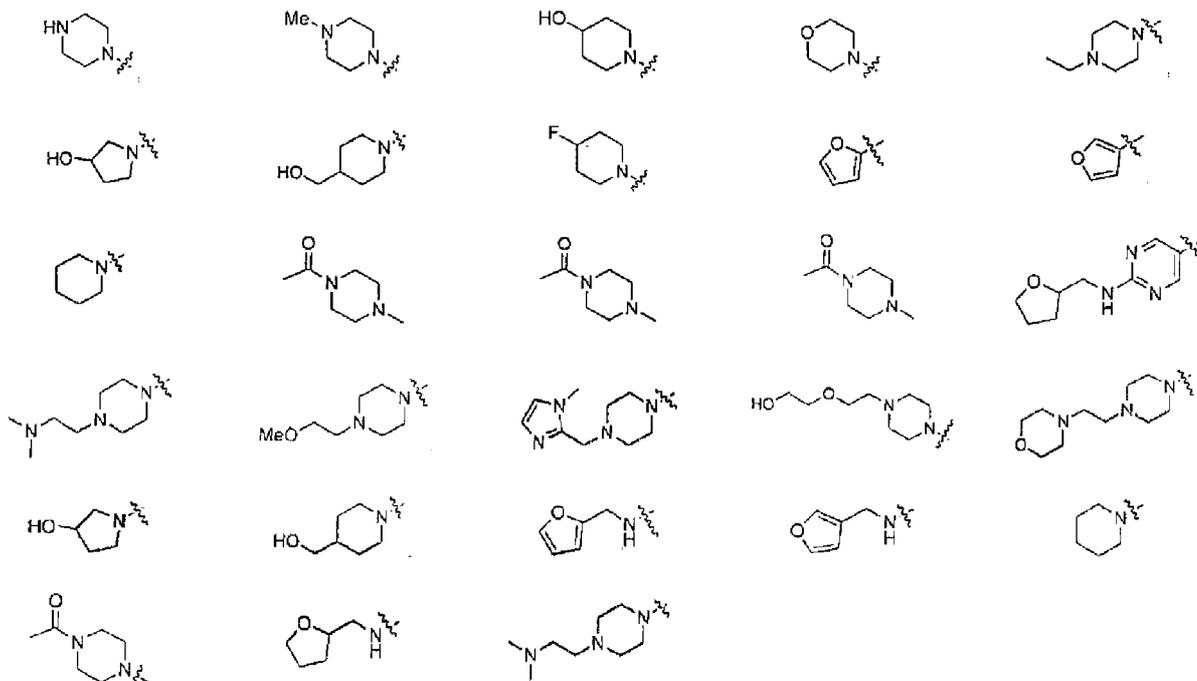
26. Соединение по Пункту.1, которое представляет собой соединение формулы 1E-2.



1E-2, где кольцо D представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенный R₇, который представляет собой H, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, галоген, -OH, CN, NO₂; и Кольцо E представляет собой арил или гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фенила, пиридила,



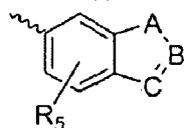
галоген, -OH, CN, NO₂, и NH; и R₁₀ выбран из H, -CHOHCH₃, -CHOH(CH₃)₂, -COMe, -CO₂Et, -NHMe, NHEt, NMe₂, NEt₂, NHCHMe₂, CH₂OH, -CH₂CO₂Et, CH₂CO₂H, CONH₂, -NHCH₂CH₂CH₂OH, -NHCH₂CO₂H, -NHCH₂CO₂Me, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CO₂H, -NHCH₂CHOHCH₂OH, -NHCH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NMe₂, -NHCH₂CMe₂CH₂OH,



27. Соединение согласно пунктам 1-26, в котором Кольцо A представляет собой необязательно замещенный моноциклический или бициклический арил или гетероарил.

28. Соединение согласно пунктам 1-26, в котором Кольцо A представляет собой необязательно замещенный фенил.

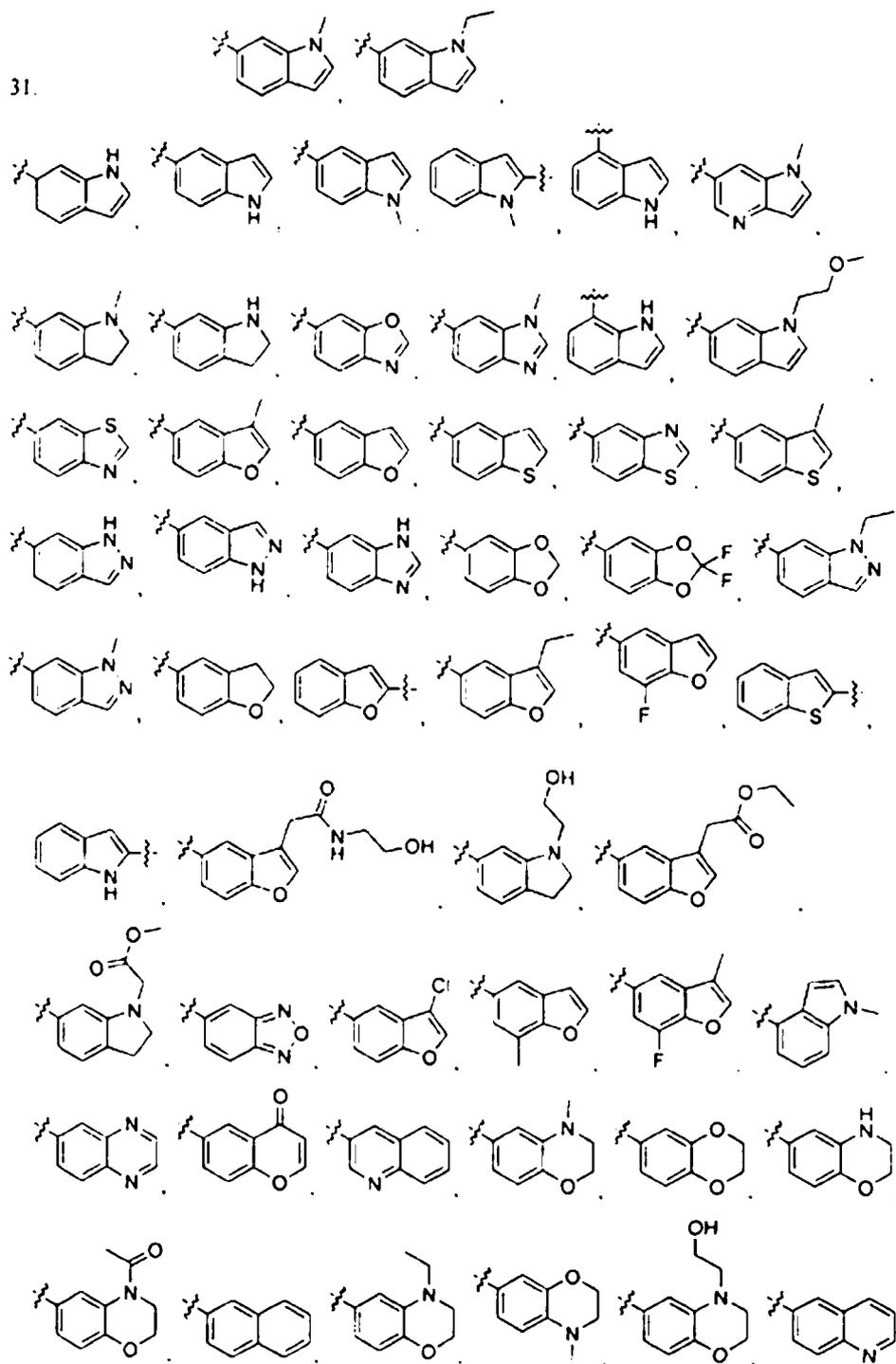
29. Соединение согласно пунктам 1-26, в котором Кольцо A представляет собой

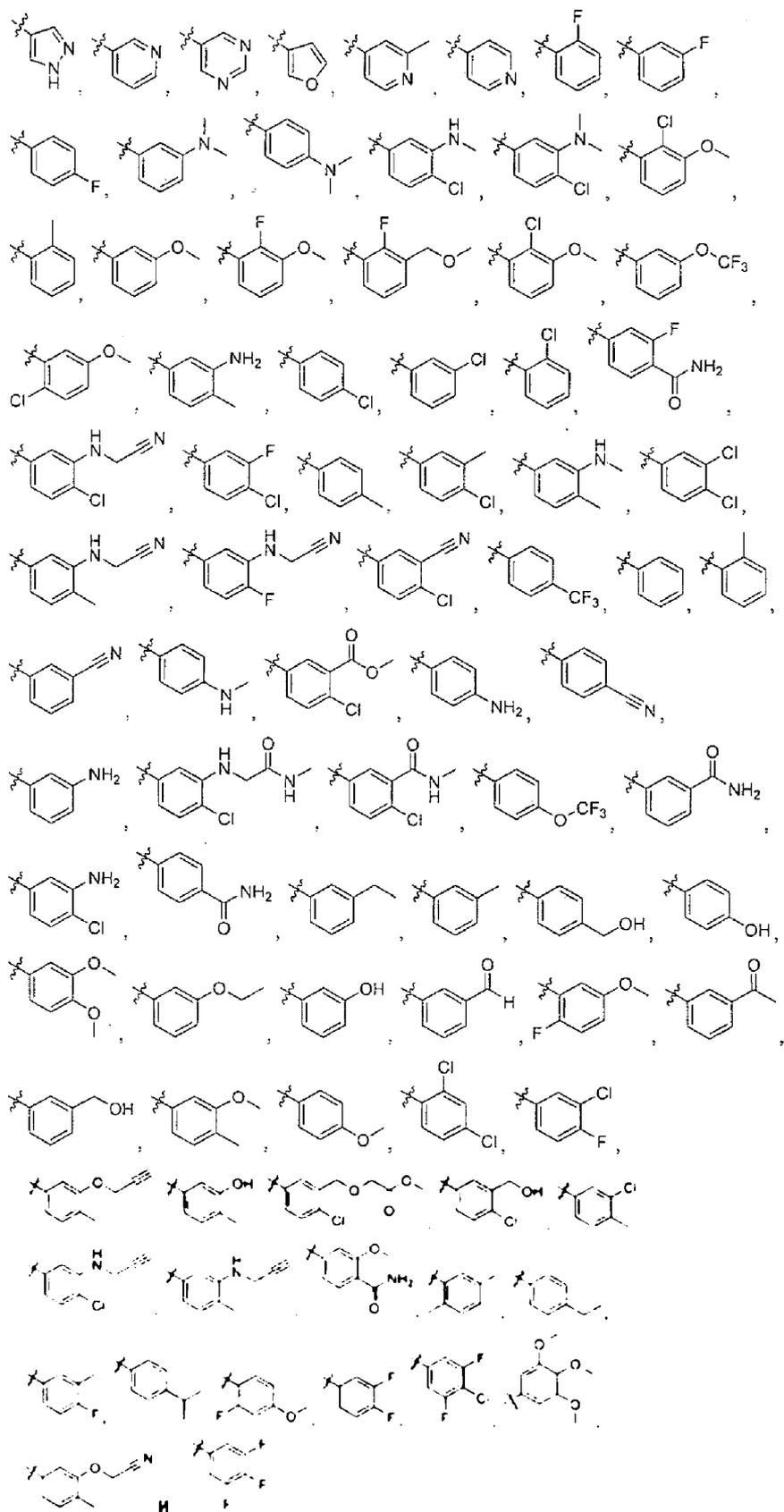


, где по меньшей мере один из A, B и C представляет собой N, NH, N (алкил), S, SO, SO₂ или O, а другие из A, B и C представляют собой CH, CH₂ или C (алкил); и R⁵ представляет собой H или алкил. В дополнительном варианте реализации один из A и C представляет собой N, S или O. В дополнительном варианте реализации один из A и C представляет собой N, а другой из A и C представляет собой S или O.

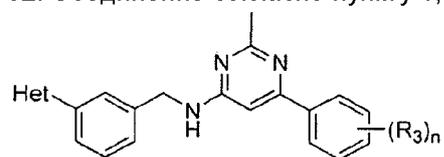
30. Соединение согласно пунктам 1-26, в котором кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, замещенного одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, гидриалкил, алкоксиалкил, amino, алкиламино, диалкиламино, -CONH₂, -CONHMe, -NH-CH₂-CN, -CN, -CO₂алкила, NH-CH₂-CONHMe, CH₂CONH-CH₂CH₂OH, 1,3-бензодиоксол-5-ил, 2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил, бензо[d]-тиазол-5-ил, 1,3-бензотиазол-6-ил, 1-алкил-1H-индол-6-ил, 1-[2-(метилокси)этил]-1H-индол-6-ил, 1H-индол-4-ил, 1-метил-1H-индол-4-ил, 1H-индол-5-ил, 1H-индол-6-ил, 1-метил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил, 1H-индол-7-ил, 1,3-бензодиоксол-5-ил, 1-бензофуран-5-ил, 3-метил-1-бензофуран-5-ил, 7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил, 1-бензоксазин-5-ил, 1,3-бензоксазол-6-ил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил, 1H-бензимидазол-6-ил, 1-метил-1H-бензимидазол-6-ил, 1H-индазол-5-ил, 1-алкил-1H-индазол-6-ил, 4-ацетил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил, 1,2,3,4-тетралиидронафталин-1-ил, 6-нафталин-2-ил и 1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил.

31. Соединение по пунктам 1-26, где Кольцо А представляет собой





32. Соединение согласно пункту 1, которое представляет собой Соединение Формулы II.

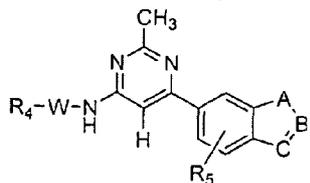


, где Het представляет собой гетероарильное кольцо, которое необязательно замещено 1-3 из Q3; и два отдельных R3 на соседних атомах углерода взяты вместе с

атомами углерода, к которым они присоединены, для образования 5-6-членного циклоалифатического или гетероалифатического, насыщенного или ненасыщенного кольца, которое необязательно замещено 1-3 из Q₂.

33. Соединение согласно пункту 31, где два отдельных R³ на соседних атомах углерода взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием бензоконденсированного фуранильного или тиофенильного кольца, которое необязательно замещено 1-3 из Q₂.

34. Соединение пункта 1, которое представляет собой соединение формулы III.



III, где: W отсутствует или представляет собой разветвленную или прямую алифатическую цепь C₁₋₁₂, в которой до двух углеродных единиц необязательно и независимо замещены -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CHQ₁-, -CHQ₂-, -CO-, -CS-, -CONR^A-, -CO R^ANR^A-, -CQ₂-, -OCO-, -NR^A-, -NR^ACQ₂-, -O-, -NR^ACONR^A-, -OCNR^A-, -NR^ANR^A-, -NR^ACO-, -S-, -SO-, -SQ₂-, -SQ₂NR^A-, -NR^ASQ₂-, или -NR^ASQ₂NR^A;

R - это X₁-X₂-X₃-Y-Z, где X₁, X₂, X₃, Y и Z имеют указанные ранее значения;

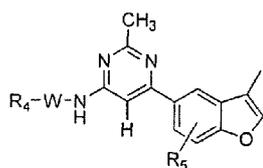
по меньшей мере, один из A, B и C представляет собой N, NH, N(алкил), S, SO, SO₂ или O, а другие из ABC представляют собой CH, CH, C(алкил); и

R⁵ представляет собой H, галоген, гидроксид, алкокси, галогеналкокси, гидроксилалкилен или алкил.

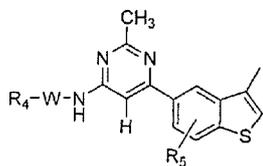
35. Соединение согласно пункту 34, где один из A и C представляет собой N, S или O.

36. Соединение согласно пункту 35, в котором один из A и C представляет собой N, а другой из A и C представляет собой S.

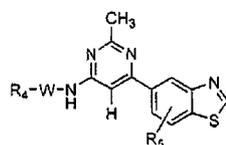
37. Соединение согласно пункту 36, которое представляет собой соединение формулы III-A, III-B или III-C.



III-A

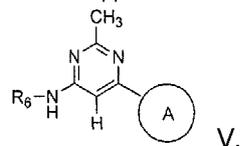


III-B



III-C

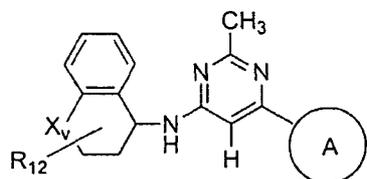
38. Соединение согласно пункту 1, которое представляет собой соединение Формулы V.



где кольцо A такое, как определено ранее в пункте 31 для соединения Формулы 1, и R₆ представляет собой циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно и независимо замещен 1-3 из Q₁, Q₂ или Q₃.

39. Соединение согласно пункту 38, где R₆, выбран из группы, состоящей из 2,3-дигидро-1H-инден-1-ила, 1,2,3,4-тетрагидронафталина-1-ила, нафталина-1-ила, 6-нитро-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ила, 3,4-дигидро-2H-хромен-4-ила, 3,4-дигидро-2H-хромен-4-ила, 3,4-дигидро-2H-1-бензотиопиран-4-ила, фуранила, где каждая из групп может быть необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, нитро, -NH-CO-Me, алкила и алкокси.

40. В другом варианте реализации соединения Формула V представляет собой соединение Формулы VA.



VA, где Кольцо A - как ранее определено в пункте 31, X_v представляет собой CH₂, NH или O, и R₁₂ представляет собой одну или две группы, независимо выбранные из алкила, -NHCOMe, -NHCOEt.

41. Соединение по пункту 1, которое представляет собой следующее:

(S)-5-(3-(1-(6-(7-фтор-3-метилбензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-иламино)этил)фенил)пиримидин-2-амин;

(S)-2-метил-N-(1-(5-(1-метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)этил)-6-(3-метилбензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;

(S)-N-(1-G-(5-аминопиридин-3-ил)фенилэтил)-6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин;

(S)-5-(3-(1-(2-метил-6-(3-метилбензофуран-5-ил)пиримидин-4-иламино)этил)фенил)пиримидин-2-амин;

N-(1-(5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)этил)-6-(7-фтор-3-метилбензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;

5-(3-фтор-5-(1-(2-метил-6-(3-метилбензофуран-5-ил)пиримидин-4-иламино)этил)фенил)пиримидин-2-амин;

(S)-5-(3-(1-(2-метил-6-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)пиримидин-4-иламино)этил)фенил)пиримидин-2-амин;

(S)-N-(1-(3-(5-аминопиридин-3-ил)фенил)этил)-2-метил-6-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)пиримидин-4-амин;

N-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-6-(3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин;

6-(Бензо[d]тиазол-5-ил)-2-метил-N-(2-метилбутил)пиримидин-4-амин;

(S)-6-(Бензо[d]тиазол-5-ил)-N-(1-циклогексилэтил)-2-метилпиримидин-4-амин;

2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;

2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-[(1R)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-[(1S)-1-[4-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

(R)-6-(Бензо[d]тиазол-5-ил)-2-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)пиримидин-4-амин;

N,N-диэтил-2-[[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]ацетамид;

2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;

N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-амин;

N,N-диметил-2-[[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]ацетамид;

6-(1-этил-1H-индол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;

3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)бензолсульфонамид;

N-этил-2-[[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]ацетамид;

N-(цианометил)-3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)бензолсульфонамид;

2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-(1-{3-[(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтилокси)фенил]этил}пиримидин-4-амин);

4-[[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]бутановая кислота;

6-(1,3-бензодиксол-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;

2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[(1S)-1-фенилэтил]пиримидин-4-амин;

6-(1H-индол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;

6-[2-хлор-3-(метилокси)фенил]-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензодиксол-5-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенол;

6-(1H-индол-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;

6-(1H-индол-5-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

этил-N-[[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]ацетил]глицинат;

N-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-амин;

2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[(1S)-1-(4-метилфенилэтил)пиримидин-4-амин];

этил-4-[[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]бутаноат;

6-(3-фторфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

6-[2-хлор-3-(метилокси)фенил]-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;

2-[[3-[1-[[6-[2-хлор-3-(метилокси)фенил]-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил]окси]-N-метилацетамид;

2-{{3-(1-{{6-С1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил}фенил}окси}-N-метилацетамид;
N-(цианометил)-3-[1-{{2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино}этил}бензолсульфонамид;
{{3-[1-{{2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино}этил}фенил}окси}ацетонитрил;
3-[1-{{6-[2-хлор-3-(метилокси)фенил]-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил}бензолсульфонамид;
6-[2-фтор-3-(метилокси)фенил]-2-метил-N-{{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
6-[2-хлор-3-(метилокси)фенил]-N-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
N-метил-2-{{3-[1-{{2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино}этил}фенил}окси}ацетамид;
N-[1-(3-бромфенил)этил]-6-[2-хлор-3-(метилокси)фенил]-2-метилпиримидин-4-амин;
2-метил-6-{{1-[2-(метилокси)этил]-1H-индол-6-ил]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин};
6-[2-фтор-3-(метилокси)фенил]-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
метил{{3-[1-{{2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино}этил}фенил}окси}ацетат;
метилN-{{3-[1-{{2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино}этил}фенил}глицинат};
N-[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-амин;
3-[1-{{2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино}этил}бензолсульфонамид;
6-(1-этил-1H-индол-6-ил)-2-метил-N-{{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
6-(2-хлор-5-(метилокси)фенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
метилN-{{3-[1-{{2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино}этил}фенил}сульфонил}глицинат};
2-метил-6-(1-метил-1H-индол-5-ил)-N-{{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
3-[1-{{2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино}этил}фенол};
1,1-диметилэтил(цианометил){{3-[1-{{2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино}этил}фенил}сульфонил}карбамат};
2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-{{(1S)-1-[3-(трифторметил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
2-метил-N-{{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]-6-{{3-[(трифторметилокси)фенил]пиримидин-4-амин};
2-метил-6-{{3-[(метилокси)метил]фенил}-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин};
2-метил-N-{{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]-6-[3,4,5-трис(метилокси)фенил]пиримидин-4-амин};
метилN-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-N-{{3-[1-{{2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино}этил}фенил}сульфонил}глицинат};
6-[2-хлор-5-(метилокси)фенил]-2-метил-N-{{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)пиримидин-4-амин;
6-(1H-индол-6-ил)-2-метил-N-{{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-нафталин-1-илпиримидин-4-амин;
2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-6-{{3-[(трифторметил)окси]фенил}пиримидин-4-амин};
N-{{3-[1-{{2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино}этил}фенил}глицин};
N-{{3-[1-{{2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино}этил}фенил}сульфонил}глицин};
метил N-{{3-[[2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино]метил]фенил}глицинат};
N-метил-2-{{3-(1-{{2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил}фенил}окси}ацетамид};
2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-{{1-[3-(метилокси)фенил]пропи]пиримидин-4-амин};
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(6-нитро-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил)пиримидин-4-амин;
N-(4-{{6-{{3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}-3,4-дигидро-2H-хромен-6-ил}ацетамид};
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(1-бензотиен-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин};
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
2-метил-6-(1-метил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин};
6-(1,3-бензоксазол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин};
6-(1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
6-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин};
2-метил-6-(1-метил-1H-бензимидазол-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин};
6-(1-бензотиен-5-ил)-2-метил-N-{{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};

6-(3-амино-4-метилфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]-6-(4-метилфенил)пиримидин-4-амин;
6-(4-хлорфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(2-метилбутил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(1-метил-1H-индазол-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(3-хлорфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(1-метил-1H-индол-4-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(2-фторфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1H-индол-4-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(4-фторфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]-6-(2-метилфенил)пиримидин-4-амин;
6-(1H-индазол-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(1-этил-1H-индазол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензоксазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
4-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]-4-[3-(метилокси)фенил]бутаннитрил;
6-(1H-индол-7-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(1H-индазол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-d-амин;
6-(1H-бензимидазол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1H-индол-4-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1H-индол-7-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(2-хлорфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(1-метил-1H-бензимидазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
N-[3-(диметиламино)пропил]-3-[(2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил)амино]-3-[3-(метилокси)фенил]пропанамид;
3-[(2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил)амино]-3-[3-(метилокси)фенил]пропан-1-ол;
6-(4-ацетил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
этил-3-[(2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил)амино]-3-[3-(метилокси)фенил]пропаноат;
6-[3-(диметиламино)фенил]-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1H-индазол-5-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
этил-N-[(3-[(2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил)амино]-3-[3-(метилокси)фенил]пропаноил]β-аланинат;
6-[4-(диметиламино)фенил]-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-[4-хлор-3-(метиламино)фенил]-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(4-хлор-3-метилфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
2-фтор-4-[(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил)бензамид];
[(2-хлор-5-[(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил)фенил]амино]ацетонитрил;
2-метил-6-(4-метилфенил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-[4-хлор-3-(диметиламино)фенил]-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(4-хлорфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-[4-метил-3-(метиламино)фенил]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(3,4-дихлорфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
[(2-метил-5-[(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил)фенил]амино]ацетонитрил;
6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
2-хлор-5-[(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил)бензонитрил];
2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин;

6-(1-бензофуран-2-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-[3,4-бис(метилокси)фенил]-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-нафталин-2-ил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
3-{2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил}фенол;
N-[1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-амин;
3-{2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил}бензальдегид;
6-[2-фтор-5-(метилокси)фенил]-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(5,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
1-(3-{2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил}фенил)этанол;
(3-{2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил}фенил)метанол;
6-(3-(этилокси)фенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-1,1,4-бензоксазин-7-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
N-[[1-3-[(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил]окси]фенил]этил]-2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-(3-[(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил]окси)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
2-фтор-5-(1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил)фенол;
N-[1-[4-фтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-[2-хлор-3-(метилокси)фенил]-N-[1-(3-[(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил]окси)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
2-метил-6-[4-метил-3-(метилокси)фенил]-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенол;
N-[1-(3-[(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил]окси)фенил]этил]-2-метил-6-[4-метил-3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(1Н-пиразол-3-илметил)окси]фенил}этил)пиримидин-4-амин;
3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)-N-(цианометил)бензолсульфонамид;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[(изоксазол-3-илметил)окси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин;
3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)-N-бут-2-ин-1-илбензолсульфонамид;
2-метил-6-[4-метил-3-(метилокси)фенил]-N-[1-(3-[(1-метил-1Н-пиразол-3-ивл)метил]окси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-[(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил]окси)-4-фторфенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
2-({3-[1-({2-метил-6-[4-метил-3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-илимино)этил]фенил}окси)ацетамид;
3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)-N-проп-2-ин-1-илбензолсульфонамид;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-[4-фтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
{3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил}окси}ацетонитрил;
N-(1-{3-[(2-азепан-1-ил-2-оксоэтилокси]фенил]этил)-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
2-[[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]окси]-N-(1-метилэтил)ацетамид;
6-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-{2-(2-метилазирин-1-ил)-2-оксоэтилокси}фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-[[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]окси]-N,N-диметилацетамид;
3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)бензолсульфонамид;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]окси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
{3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенил}окси}ацетонитрил;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-[3-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
N-[1-[2-фтор-3-(метилокси)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-хлор-5-(1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенол;
3-[1-({2-метил-6-[4-метил-3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенол;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(2-оксо-2-пиперидин-1-илэтилокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин;
 N-(1-{3-[(2-азетидин-1-ил-2-оксоэтил)окси]фенил}этил)-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
 2-{[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]окси}-N-(2-гидроксипропил)ацетамид;
 3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)-N-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамид;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(5-{[(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метилокси]-2-фторфенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин];
 3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)-N-[2-(метилокси)этил]бензолсульфонамид;
 3-[(1R)-1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенол;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)окси]фенил}этил)пиримидин-4-амин;
 3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)-4-фторфенол;
 3-[1-{[6-[2-фтор-3-(метилокси)фенил]-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенол;
 N,N-диэтил-2-({3-[1-{[6-[2-фтор-3-(метилокси)фенил]-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}окси)ацетамид;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1R)-1-(3-4[(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил]окси)фенилэтил]-2-метилпиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)окси]фенил}этил)пиримидин-4-амин;
 2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-[1-(3-{[2-оксо-2-(4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил)этил]окси}фенилэтил)пиримидин-4-амин];
 метил 1-({[3-(1-{[2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]окси)ацетил)пиперидин-4-карбоксилат;
 2-{[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]окси}-N-метилацетамид;
 2-{[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]окси}-N-этилацетамид;
 3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенол;
 {(3-(1-{[2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]окси)уксусная кислота;
 4~{[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]окси}бутановая кислота;
 этил-4-{[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]окси}бутаноат;
 1,1-диметилэтил(3S)-3-({[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилат;
 2-{[3-(1-{[6-С1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]окси}-N,N-диэтилацетамид;
 6-(4-хлорфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 6-(3-фторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};

 2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 6-(1Н-индол-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 2-метил-6-(3-метилфенил)-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин;
 2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]-6-фенилпиримидин-4-амин};
 2-метил-6-[4-(метилокси)фенил]-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 6-(2,4-дихлорфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 2-метил-6-(2-метилфенил)-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 6-(3-хлор-4-фторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 N-{2-[3-({[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}метил)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтил}-N-метилбензамид;
 2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]-6-нафталин-2-илпиримидин-4-амин};
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(2R)-2-фенилпропи]]пиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(2-пиридин-3-илэтил)пиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(2-этилгексил)-2-метилпиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-пиридин-3-илэтил)пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1,4-диметилпентил)-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(2S)-2-фенилпропил]пиримидин-4-амин;
5-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]-2,2-диметилпентан-1-ол;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[[3-(1H-пиррол-1-ил)фенил]метил]пиримидин-4-амин;
1,1-диметилэтил-3-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(2-пиридин-4-илэтил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(3-фенилизоксазол-5-ил)метил]пиримидин-4-амин;
N'-[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]-N-метил-N-фенилпропан-1,3-диамин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[3-(1H-тетразол-1-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[1-(3-нитрофенил)этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-[4-метил-3-(метилокси)фенил]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
N-[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]проп-2-енамид;
2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
N-{1-(3-аминофенил)этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(5-метил-1H-тетразол-1-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
2-метил-6-[4-метил-3-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1H-тетразол-1-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)бензонитрил;
2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-N,N-диэтилпропанамида;
2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-2-метилпропанамида;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]пропанамида;
3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)бензолкарбоксимидамида;
N-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]-1H-пиразол-5-карбоксамид;
N-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид;
2-метил-5-{2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил}фенола;
N-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]дикарбонимиддиамида;
N-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]формамида;
1-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]мочевина;
N-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]-1-метил-1H-имидазол-4-сульфонамида;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(2H-тетразол-5-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
1,1-диметилэтил(2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]амино]-2-оксоэтил)метилкарбамат;
3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)-N'-гидроксибензолкарбоксимидамида;
N-[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амин;
N-[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-пиримидин-5-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин;
N-[(1S)-1-[3-(6-аминопиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
этил(4-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-1H-пиразол-1-ил)ацетат;
2-метил-1-[[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]пропан-2-ол;

1-{{3-(1-{{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил)фенилокси}пропан-2-он;
 6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
 6-(1-бензотиен-5-ил)-N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-2-метилпиримидин-4-амин;
 (4-{{3-[(1S)-1-{{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}-1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-(3-пиримидин-5-илфенил)этил]пиримидин-4-амин;
 2-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[1-(3-{{(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил}окси}фенил)этил]пиримидин-4-амин;
 5-[3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенил]пиримидин-2-амин;
 2-метил-6-(1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
 этил(4-{{3-[(1S)-1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}-1H-пиразол-1-ил)ацетат;
 6-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{{(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
 6-(4-этил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[1-(3-метилфенил)этил]пиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-{{(1-этилпиперидин-3-ил)метил}окси}фенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
 N-{{1-[3-(6-аминопиридин-3-ил)фенил]этил}-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-{{(1-метилпиперидин-3-ил)метил}окси}фенил)этил]пиримидин-4-амин;
 N-[1-(3-{{C1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил}метил}окси}фенил)этил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)пиримидин-4-амин;
 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(4-метилфенил)этил]пиримидин-4-амин;
 N-[1-(3-{{(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил}окси}фенил)этил]-6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1)-3-{{(пиперидин-3-илметилокси}фенил)этил}пиримидин-4-амин;
 1-{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенил}окси}пропан-2-он;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{{1-[3-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(5-{{(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил}окси}пиридин-3-ил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
 6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{{(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{{(1R)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
 2-{{3-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}метил}-4-фторфенил}окси}-N,N-диэтилацетамид;
 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{{3-(метилокси)фенил}метил}пиримидин-4-амин;
 1-{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенил}окси}пропан-2-ол;
 1-{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенил}окси}-2-метилпропан-2-ол;
 N-[1-(2-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
 3-(1-{{6-(3-этил-1)бензофуран-5-ил}-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенол;
 2-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)-N-{{(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(2-хлорпиридин-4-ил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1]-3-{{(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил}окси}фенил}этил]пиримидин-4-амин;
 N-[1-(3-{{(1-ацетилпиперидин-3-ил)метил}окси}фенил)этил]-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
 2-{{3-(1-{{2-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил)фенил}окси}ацетамид;
 метил{{(2-хлор-5-{{2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил}фенил)метил}окси}ацетат;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{{1-[3-{{(пиперидин-4-илметилокси}фенил)этил}пиримидин-4-амин;
 2-метил-6-(4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-N-{{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

N-[1-(3-[[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этил]окси]фенил)этил]-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(13-бензотиазол-6-ил)-N-{(2-бром-5-(метилокси)фенил)метил}-2-метилпиримидин-4-амин;
2-[[3-([6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино)метил]-4-фторфенил]окси]-N,N-диметилацетамид;
6-(1-бензотиен-2-у)1)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
4-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]-1H-пиразол-1-ил]уксусная кислота;
6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-N-[2-(метилокси)этил]ацетамид;
3-([6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино)метил]-4-фторфенол;
6-(1H-индол-2-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
2-[[3-(1-[[6-(13-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-1-циклопропилетанон;
2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-N-фенилацетамид;
6-(1-бензофуран-2-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-([2-фтор-5-[(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)окси]фенил]метил)-2-метилпиримидин-4-амин;
1,1-диметилэтил3-([3-(1-[[6-(1(3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат;
1,1-диметилэтил-4-([3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-[3-[6-(метилокси)пиридин-3-ил]фенил]этил)пиримидин-4-амин;
N,N-диэтил-2-[[3-(1-[[2-метил-6-(4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-у)]пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]ацетамид;
2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]-6-(1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)пиримидин-4-амин;
[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-((5-бром-2-фторфенил)метил)-2-метилпиримидин-4-амин];
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[1-(2-метилфенил)этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[[2-фтор-5-(метилокси)фенил]метил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[[5-[[1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил]метил]окси]-2-фторфенил]метил]-2-метилпиримидин-4-амин;
метил[[3-([6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино)метил]-4-фторфенил]окси]ацетат;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин];
-(1S)-3-[[3-(1-[[6-C),3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-1-фенилпропан-1-ол;
(2-хлор-5-[2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил]фенил)метанол;
6-(3-хлор-4-метилфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
N-(2-гидроксиэтил)-2-(5-[2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил]-1-бензофуран-3-илацетамид);
2-(6-[2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил]-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)этанол;
2-(6-[2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил]-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)этанол;
этил(5-[2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил]-1-бензофуран-3-ил)ацетат;
метил(6-[2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил]-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)ацетат;
N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
N,N-диэтил-2-[[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил))фенил]окси]ацетамид;
6-[4-хлор-3-(проп-2-ин-1-иламино)фенил]-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
N-[1-(3-[[2-(1H-имидазол-1-идетил]окси]фенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин];

N-((1S)-1-[3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(4-хлор-3-метилфенил)-N-[(4R)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил]-2-метилпиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-(1-{3-[(пиперидин-3-илметил)окси]фенил}этил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-((1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
2-[[3-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]окси]этанол;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[(2-морфолин-4-ил)-2-оксоэтил]окси]фенил}этил]пиримидин-4-амин;
N-[1-(3-{[3-(диметиламино)пропил]окси}фенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[1-(3-{[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил]окси}фенил)этил]пиримидин-4-амин;
3-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенол;
N-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-((1S)-1-[3-(1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
3-[(1S)-1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенол;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-((1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
N-[(4R)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил]-2-метил-6-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-((1S)-1-фенилэтил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-пиридин-3-илфенил)этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-{3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил}этил]пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(1-бензофуран-5-ил)-N-[1-(3-{[(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил]окси}фенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
N-[1-(3-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-((1S)-1-[3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]-2-метилпиримидин-4-амин;
2-метил-6-[4-метил-3-(проп-2-ин-1-иламино)фенил]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-((1S)-1-[3-(1Н-пиразол-5-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-{3-[(2-морфолин-4-ил)-2-оксоэтилокси]фенил}этил]пиримидин-4-амин;
[(5-{6-[(4R)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-иламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-2-метилфенил)амино]ацетонитрил;
3-[(1R)-1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенол;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-{[(метилсульфонил)метил]окси}фенил)этил]пиримидин-4-амин;
[(2-фтор-5-{2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил}фенил)амино]ацетонитрил;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-((1R)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-(метилокси)-4-{2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил}бензамид;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(2-морфолин-4-ил)этилокси]фенил}этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-{[2-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)этилокси]фенил}этил]пиримидин-4-амин);
6-(1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[1-(3-{[(1-метил-1Н-пиразол-3-илметил]окси}фенил)этил]пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-бифенил-3-илэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
4-{[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]окси}бутан-1-ол;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(3-морфолин-4-илфенил)этил]пиримидин-4-амин;
3-{[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]окси}пропан-1,2-диол;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-бифенил-3-илэтил]-2-метилпиримидин-4-амин;

2-{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}}амино)этил}фенил}окси}этанол;
1-{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}}амино)этил}фенил}окси}-3-фторпропан-2-ол;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-бромфенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
3-{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}}амино)этил}фенил}окси}пропан-1-ол;
4-{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}}амино)этил}фенил}окси}-N,N-
диметилбутанамид;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-{{3-(диэтиламино)пропил}окси}фенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-{{2-(1Н-пиррол-1-ил)этил}окси}фенил)этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{{3-{{3-(морфолин-4-ил)пропил}окси}фенил}этил}пиримидин-4-амин);
2-{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}}амино)этил}фенил}окси}-N-(2-
гидроксиэтил)ацетамид;
2-{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}}амино)этил}фенил}окси}-N-
циклопропилацетамид;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{{1-{{3-(1Н-пиррол-2-ил)фенил}этил}пиримидин-4-амин};
{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{{1-{{3-{{2-(1Н-пиразол-1-ил)этил}окси}фенил)этил}пиримидин-4-амин};
N,N-диэтил-2-{{3-{{1-{{2-метил-6-нафталин-2-ил}пиримидин-4-ил}}амино)этил}фенил}окси}ацетамид;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{{3-{{3-(пирролидин-1-ил)пропил}окси}фенил}этил}пиримидин-4-
амин);
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-{{3-(диметиламино)пропил}окси}фенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{{1-{{2-(метилокси)пиридин-4-ил}этил}пиримидин-4-амин};
1,1-диметилэтил-3-{{3-{{1-{{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)}пиримидин-4-
ил}}амино)этил}фенил}окси}метил}пиперидин-1-карбоксилат;
2-{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}}амино)этил}фенил}окси}-N-
циклогексилацетамид;
-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3'-фторбифенил-3-ил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
2-метил-6-хинолин-6-ил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-фторфенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин;
2-метил-6-хиноксалин-6-ил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
метил{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}}амино)этил}фенил}окси}ацетат;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{{1-{{3-{{2-(метилсульфонил)этил}окси}фенил)этил}пиримидин-4-амин};
6-(3-амино-4-метилфенил)-2-метил-N-{{1(S)-1-{{3-(метилокси)фенил}этил}пиримидин-4-амин};
2-метил-N-{{1(S)-1-{{3-(метилокси)фенил}этил}-6-хинолин-6-ил}пиримидин-4-амин};
{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}}амино)этил}фенил}окси}уксусная кислота;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(пиперидин-3-ил)метил}пиримидин-4-амин;
6-(3-амино-4-хлорфенил)-N-[(4R)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-хлорфенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-хлор-6-фтор-3-метилфенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{{2-хлор-6-фтор-3-(метилокси)фенил}метил}-2-метилпиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{{1(S)-1-{{3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)этил}пиримидин-4-
амин};
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{{1(S)-1-{{3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)этил}пиримидин-4-амин};
N,N-диметил-2-{{3-{{1(S)-1-{{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)}пиримидин-4-
ил}}амино)этил}фенил}окси}ацетамид;
N-[1-(3-{{2-(диметиламино)этил}окси}фенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-
амин;
N,N-диметил-2-{{3-{{1(R)-1-{{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)}пиримидин-4-
ил}}амино)этил}фенил}окси}ацетамид;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[[3-{{2-(диметиламино)этил}окси}фенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{{1-(1Н-пиррол-2-ил)карбонил}пиперидин-3-ил}метил}пиримидин-4-
амин;
6-(2,5-диметилфенил)-2-метил-N-{{1-{{3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)этил}пиримидин-4-амин};
6-(3,4-дихлорфенил)-2-метил-N-{{1-{{3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)этил}пиримидин-4-амин};
6-(4-этилфенил)-2-метил-N-{{1-{{3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)этил}пиримидин-4-амин};
6-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-N-{{1-{{3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)этил}пиримидин-4-амин};

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-({1-[(1-метилциклопропил)карбонил]пиперидин-3-ил}метил)пиримидин-4-амин; 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{{1-(циклопентилкарбонил)пиперидин-3-ил}метил}-2-метилпиримидин-4-амин;
2-метил-6-[4-(1-метилэтил)фенил]-N-{1-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)этил}пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{{1-(циклобутилкарбонил)пиперидин-3-ил}метил}-2-метилпиримидин-4-амин;
6-[2-фтор-4-(метилокси)фенил]-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{{1-(циклогексилкарбонил)пиперидин-3-ил}метил}-2-метилпиримидин-4-амин;
6-[3-(диметиламино)фенил]-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-метилбутил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(3-метилбутил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(2-циклогекс-1-ен-1-илэтил)-2-метилпиримидин-4-амин;
4-(2-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-у}}амино)этил)фенол;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-пентилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-метилпропил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-метилгексил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1,2,2-триметилпропил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(2-пиридин-2-илэтил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-метил-2-(метилокси)этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{{(1S)-1-[3-(1H-пиразол-5-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
(2E)-3-{3-[(1S)-1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}-N-этилпроп-2-енамид;
2-{{3-С1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенил}окси}-N-[2-(диметиламино)этил]ацетамид;
2-{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенил}окси}-N-пропилацетамид;
2-{{3-(1-{{6-С1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенил}окси}-N-этил-N-метилацетамид
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-нитрофенил)этил]пиримидин-4-амин;
(2E)-3-{3-[(1S)-1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}-N-(1,1-диметилэтил)проп-2-енамид;
N-[1-(3-аминофенил)этил]-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
2-{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенил}окси}метил)-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота;
метил-2-{{3-(1-{{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенил}окси}метил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-фенилэтил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(2,2-диметил-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
[(2-метил-5-{2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил}фенил)окси]ацетонитрил;
2-метил-6-(2-фенилэтил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{{(1S)-1-[4-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-{{(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил}окси}фенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
N-(1-(3-фуран-3-илфенил)этил)-2-метил-6-(3-метил-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(фенилметил)окси]фенил}этил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{{1-[3-(3-тиенил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(пиридин-3-илметил)окси]фенил}этил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-{{(3-метилизоксазол-5-ил)метил}окси}фенил)этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил}окси}фенил)этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{{1-[3-(пропилокси)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{{1-[3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенилэтил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-{2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил}-4H-хромен-4-он;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-{{(4-метилфенил)метил}окси}фенил)этил]пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-фуран-3-илфенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-[[3-[[4-метилфенил)окси]метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]окси]фенилэтил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(3-тиенил)фенил]}этил]пиримидин-4-амин;
6-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-[[3-(метилокси)фенил]окси]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
N-(5-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пропанамид;
2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-[[2-(1Н-имидазол-1-ил)этил]окси]фенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
2-[[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]ацетамид;
N-[1-(3-[[1-(3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил]окси]фенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]ацетамид;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-(1-{3-[[2-морфолин-4-ил-2-оксоэтилокси]фенил]этил}пиримидин-4-амин);
2-метил-6-хиолин-3-ил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
N,N-диметил-2-[[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]ацетамид;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-[[1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метилокси]фенилэтил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[[2-фторэтил]окси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[[2,2-трифторэтилокси]фенил]этил}пиримидин-4-амин);
N-[1-(3-бром-4-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
5-[2-фтор-5-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]пиримидин-2-амин;
N-[(1R)-1-[4-фтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-[4-фтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
5-[3-(1-[[6-С1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]пиримидин-3-карбоксамид;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[5-(трифторметил)пиримидин-3-ил]фенил}этил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин;
3-[[5-{3-[[18]-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил]пиримидин-2-ил]амино]пропан-1-ол
метил-N-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)глицинат;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-3-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин;
2,2-диметил-3-[[5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил]амино]пропан-1-ол;
N-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)глицин;
3-[[5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил]амино]пропан-1,2-диол;
N-[(1S)-1-(5'-фтор-3,3'-бипиридин-5-ил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-(6'-фтор-3,3'-бипиридин-5-ин)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-[5-(1-этил-1Н-пиразол-4-у)]пиримидин-3-ил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
.6-хлор-5'-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]-3,3'-бипиридин-5-амин;

~S-{5-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]пиримидин-3-ил}пиримидин-2-амин;
|N-[1-G-бром-5-фторфенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
5-[3-фтор-5-(1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]пиримидин-2-амин;
N-{1-[3-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин};
1-(5-{5-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-иламино}этил]пиримидин-3-ил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол;
N-{1-[3-(5-амино-6-хлорпиримидин-3-ил)-5-фторфенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин};
N-[1-(3-бром-4-метилфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
5-[2-метил-5-(1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]пиримидин-2-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[4-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин};
5-{3-[(18)-1-{2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1S)-1-[5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин};
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1S)-1-[5-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин};
(2S)-3-[(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-1,2-диол;
-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин};
6-(2,3-дигидро-1,4-бензодиксин-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин};
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1S)-1-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин};
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1S)-1-[3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
6-(1-бензотиен-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
N'-[5-[3-(1-{6-(13-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]пиримидин-2-ил}-N,N,N-диметилэтан-1,2-диамин};
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1S)-1-[3-(1H-тетразол-1-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1R)-1-[3-(1H-тетразол-1-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин};
N-{(1S)-1-[3-(2-{4-[2-(диметиламино)этил]пиперазин-1-ил}1)пиримидин-5-ил]фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин};
2-(4-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил})пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]этанол};
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1S)-1-[3-(2-{4-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиримидин-5-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин};
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1S)-1-[3-(2-{4-[2-(метилокси)этил]пиперазин-1-ил}пиримидин-5-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин};
2-[(2-[4-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил)окси]этанол};
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[1(S)-1-(3-{2-[4-(2-морфолин-4-илэтил)пиперазин-1-ил]}-ил]пиримидин-5-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин};
N-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиен-5-ил)пиримидин-4-амин};
2-метил-6-(3-метил-1-бензотиен-5-ил)-N-{(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
N-{(1S)-1-[3-(5-аминопиримидин-3-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиен-5-ил)пиримидин-4-амин};
N-{(1S)-1-(3-(6-фторпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиен-5-ил)пиримидин-4-амин};
N-{(1S)-1-[3-(5-фторпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиен-5-ил)пиримидин-4-амин};
5-{3-[(1S)-1-[6-(3-хлор-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил]пиримидин-2-амин};
этил-5-[3-(1-{6-(13-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]пиримидин-3-карбоксилат};

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[6-(диметиламино)пиридин-3-ил]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-(G-бромфенилэтил)-6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин];
5-{3-[C1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(6-метилпиридин-3-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин];
5-{3-[(1S)-1-[[6-(G-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-(3-(6-фторпиридин-3-ил)фенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
N-[(18)-1-[3-(5-фторпиридин-3-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин];
6-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1F-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин];
N-[(18)-1-[3-(2-хлорпиримидин-5-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин];
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-хлорпиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-[3-(6-фторпиридин-3-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин];
5-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-N-метилпиримидин-2-амин;
N-метил-5-{3-[[[(18)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин];
5-{3-[(1S)-1-[[6-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин;
5-{3-[(18)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-N,N-диметилпиримидин-2-амин;
N,N-диметил-5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин;
N-этил-5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин;
5-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-N-этилпиримидин-2-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил}пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил}пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-[3-(5-аминопиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-[[3-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил]амино]этанол;
N,N-диэтил-5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин;
N-[(1S)-1-[3-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
5-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-N,N-диэтилпиримидин-2-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(18)-1-[3-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
1-(5-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол;
N-[(1S)-1-[3-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
1-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол;

1-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ол;
N-(1-метилэтил)-5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-амин;
[1-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]метанол;
N-[(1S)-1-{3-[2-(4-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-(фуран-2-илметил)-5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-амин;
N-(фуран-3-илметил)-5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-иламино}этил]фенил}пиримидин-2-амин;
6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
(5-{3-[(1S)-1-{6-[(3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)метанол;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1S)-1-[3-(4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
(5-{3-[(1S)-1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-3-ил)метанол;
N-{(1S)-1-[3-(5-амино-6-хлорпиримидин-3-ил)фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
6-(3,4-дифторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
(5-{3-[C1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-3-ил)метанол;;
N-{(1S)-1-[3-(5-аминопиримидин-3-ил)фенил]этил}-6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1S)-1-[3-(5-фторпиримидин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
2-метил-N-{1-[3-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]-6-(3,4,5-трифторфенил)пиримидин-4-амин};
N-{(1S)-1-[3-(5-амино-6-хлорпиримидин-3-ил)фенил]этил}-6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
5-{3-[(1S)-1-{6-(3,4-дифторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-амин;
5-{3-[C1S)-1-{6-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-амин;
1-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-3-ил)этанол;
6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[5-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин;
N-{1-[5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил}-6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1S)-1-[3-(6-фторпиримидин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
этил-5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-3-карбоксилат;
3-[(5-{3-[(1S)-1-{6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-1,2-диол;1-(5-{3-[(1S)-1-{6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол;
1-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-3-ил)этанол;
2-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-3-ил)пропан-2-ол;

6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин;
5-[5-(1-{[6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-илфамино]этил}пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин;
5-{3-[(1S)-1-{[6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-пиридин-3-илфенил)этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{[3-(2-фторпиридин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(2-метилпиридин-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-{3-[6-(диметиламино)пиридин-3-ил]фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(6-пиперазин-1-илпиридин-3-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-метилпиридин-3-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-пиперазин-1-илпиридин-3-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(5-метилпиридин-3-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-[3-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-фторпиридин-4-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
5-[4-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;
N-[(1S)-1-[3-(6-хлорпиридин-3-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-метил-N-[(1S)-1-{3-[6-(метиламино)пиридин-3-ил]фенил}этил]-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-[(5-{3-[(1S)-1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}]пиридин-2-ил)амино]этанол;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-[2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил]этил]пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-{3-[6-(этиламино)пиридин-3-ил]фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-{3-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил)-1-бензофуран-5-илпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-{3-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
5-[5-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)пиридин-3-ил]пиримидин-2-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил]пиримидин-4-амин;
1-(5-{3-[(1S)-1-{[2-метил-6-(3-метил)-бензофуран-5-ил]пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиридин-2-ил)пиперидин-4-ол;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-[3-(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-[1-(5-бромпиридин-3-ил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;

5'-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-у]амино}этил)-3,3'-бипиридин-5-амин;
 6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 6-(3-фторфенил)-2-метил-N-{(1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
 5-{3-[(18)-1-[[6-(4-хлорфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-амин;
 5-{3-[C1S)-1-[[6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-амин;
 N-{(1S)-1-[3-(S-аминопиридин-3-ил)фенил]этил}-6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин;
 5-(5-(1-[[6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)пиридин-3-ил]пиримидин-2-амин);
 6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-{1-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин;
 6-(4-хлор-3-фторфенил)-N-{1-[5-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
 6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-{(1S)-1-[3-(6-пиперазин-1-илпиридин-3-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-{(18)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 6-(3-фторфенил)-2-метил-N-{(1R)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
 3-[[5-{3-[(1S)-1-[[6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-иламино]пропан-1,2-диол];
 1-(5-{3-[(1S)-1-[[6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол;
 N-{(1S)-1-[3-(4-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
 6-(4-хлор-3-фторфенил)-N-{(1S)-1-[3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
 5-{3-[(18)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиридин-3-карбоксамид;
 3-(2-метил-6-({1-[3-(1-метил-)]Н-пиразол-4-ил)фенилэтил}амино)пиримидин-4-ил]фенол;
 6-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
 6-[2-фтор-3-(метилокси)фенил]-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[5-(метилокси)пиридин-3-ил]фенил}этил)пиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2-фторпиримидин-5-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
 5-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил]пиримидин-2-карбонитрил;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
 5-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил]пиридин-3-карбонитрил;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(4-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2,6-диметилпиридин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
 4-(3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил]пиримидин-2-амин);
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{(1S)-1-[3-(2-пиперидин-1-илпиримидин-5-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 N'-(5-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпропан-1,3-диамин;
 N-((1S)-1-[3-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин);
 5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)пиримидин-2-амин;
 6-(3-амино-4-хлорфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
 6-(4-хлор-3-метилфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 2-фтор-4-[2-метил-6-({1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}амино)пиримидин-4-ил]бензамид;
 6-(13-бензотиазол-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
 N-[(1S)-1-[3-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиазол-5-ил)пиримидин-4-амин;
 N-{(1S)-1-[3-(2-{4-[2-(диметиламино)этил]пиперазин-1-ил}1)]пиримидин-5-ил)фенилэтил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиазол-5-ил)пиримидин-4-амин;
 5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиридин-3-карбонитрил;
 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(6'-метил-3,3'-бипиридин-5-ил)этил]пиримидин-4-амин;
 2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1S)-1-[5-(1-метил-)]Н-пиразол-4-ил}пиридин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин

5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензотиен-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-амин;
N-{(1S)-1-[3-(5-аминопиримидин-3-ил)фенилэтил]-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин};и
5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-иламино}этил]фенил}пиримидин-2-ол;
(S)-5-(3-(1-(6-(7-фтор-3-метилбензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-иламино)этил)фенил)пиримидин-2-амин;
(S)-2-метил-N-(1-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-3-илэтил)-6-(метилбензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин);
(S)-N-(1-(3-(S-аминопиримидин-3-ил)фенил)этил)-6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин;
(S)-5-(3-(1-(2-метил-6-(3-метилбензотуран-5-ил)пиримидин-4-иламино)этил)фенил)пиримидин-2-амин;
N-(1-(5-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-3-илэтил)-6-(7-фтор-3-метилбензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин);
5-(3-фтор-5-(1-(2-метил-6-(3-метилбензофуран-5-ил)пиримидин-4-иламино)этил)фенил)пиримидин-2-амин;
(S)-5-(3-(1-(2-метил-6-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)пиримидин-4-иламино)этил)фенил)пиримидин-2-амин;или
(S)-N-(1-(3-(5-аминопиримидин-3-ил)фенил)этил)-2-метил-6-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)пиримидин-4-амин.

42.Соединение согласно пп. 1-35, которое представляет собой;

(S)-6-(Бензо[d]тиазол-5-ил)-N-(1-циклогексилэтил)-2-метилпиримидин-4-амин;
2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-{(1R)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-{(1S)-1-[4-Gnethyloxy)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
N,N-диэтил-2-[[3-(1-{2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]окси]ацетамид;
N,N-диметил-2-[[3-(1-{2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]окситацетамид;
3-(1-{2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]бензолсульфонамид;
N-этил-2-[[3-(1-{2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]окси]актамид;
N-(цианометил)-3-(1-{2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]бензолсульфонамид;
2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-(1-{3-[(2-морфолин-4-ил)-2-оксоэтил]окси}фенил)этил]пиримидин-4-амин;
4-[[3-(1-{2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]окси]бутановая кислота;
2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-[(1S)-1-фенилэтил]пиримидин-4-амин;
6-[2-хлор-3-(метилокси)фенил]-2-метил-N-{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-метил-N-{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
3-(1-{2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]фенол;

6-(1Н-индол-5-ил)-2-метил-N-{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
этил N-[[3-(1-{2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]окси]ацетил]глицинат;
N-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]-2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-[(1S)-1-(4-метилфенилэтил)пиримидин-4-амин];
этил-4-[[3-(1-{2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]окси]бутаноат;
6-(3-фторфенил)-2-метил-N-{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
2-[[3-[1-((6-[2-хлор-3-(метилокси)фенил]-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]окси)-N-метилацетамид];
2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино)этил]фенил]окси]-N-метилацетамид];
N-(цианометил)-3-[[1-((2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино)этил]бензолсульфонамид];
[[3-[1-((2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]окси]ацетонитрил];
3-[1-((6-[2-хлор-3-(метилокси)фенил]-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]бензолсульфонамид];
6-[2-фтор-3-(метилокси)фенил]-2-метил-N-{(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
N-метил-2-[[3-[1-((2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]окси]ацетамид];

N-[1-(3-бромфенилэтил)-6-[2-хлор-3-(метилокси)фенил]-2-метилпиримидин-4-амин;
метил({3-[1-({2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}окси)ацетат;
мети лN-{3-[1-({2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}глицинат;
N-[(1S)-1-(4-хлорфенилэтил)-2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-амин;
3-{1-({2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино)этил}бензолсульфонамид;
6-(1-этил-1Н-индол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
метил N-[(3-[1-({2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино)этил]]фенил]сульфонил)глицинат;
2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
3-[1-({2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенол;
1,1-диметилэтил(цианометил)({3-[1-({2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}сульфонил)карбамат;
2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-[(1S)-1-[3-(трифторметил)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]-6-[3-[(трифторметил)окси]фенил]пиримидин-4-амин;
2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]-6-[3,4,5-трис(метилокси)фенил]пиримидин-4-амин;
метил N-[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил)-N-[(3-[1-({2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}сульфонил)глицинат;
6-[2-хлор-5-(метилокси)фенил]-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1Н-индол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
N-{3-[1-({2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}глицин;
N-[(3-[1-({2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}сульфонил)глицин;
N-метил-2-[(3-[1-({2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]окси)ацетамид;
2-метил-6-(3-метил-1)бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
6-(1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
6-(1-бензотиен-5-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]-6-(4-метилфенил)пиримидин-4-амин;
6-(4-хлорфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(3-хлорфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(2-фторфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(4-фторфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]-6-(2-метилфенил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензоксазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
6-(1Н-индол-4-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
6-(1Н-индол-7-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(2-хлорфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(1-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-[3-(диметиламино)фенил]-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1Н-индазол-5-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-[4-(диметиламино)фенил]-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]-6-фенилпиримидин-4-амин;
6-(3-этилфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]-6-(3-метилфенил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-пиридин-4-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]-6-пиридин-3-илпиримидин-4-амин;
2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенилэтил]-6-пиридин-4-илпиримидин-4-амин;
N-[1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-амин;
N-[1-(3-[(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил]окси)фенил]этил]-2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-(3-[(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил]окси)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
2-фтор-5-(1-[(2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино)этил)фенол
N-{1-[4-фтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;

6-[2-хлор-3-(метилокси)фенил]-N-[1-(3-((1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил)окси)фенилэтил]-2-метилпиримидин-4-амин;
 2-метил-6-(4-метил-3-(метилокси)фенил)-N-((1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил)пиримидин-4-амин;
 3-((1S)-1-[[6-(,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенол N-(1-(3-((1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил)окси)фенил)этил]-2-метил-6-[4-метил-3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(1Н-пиразол-3-илметил)окси]фенил}этил)пиримидин-4-амин;
 3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)-N-(цианометил)бензолсульфонамид;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[(изоксазол-3-илметил)окси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин;
 3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)-N-бут-2-ин-1-илбензолсульфонамид;
 2-метил-6-[4-метил-3-(метилокси)фенил]-N-[]-(3-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метилокси)фенил)этил]пиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-((1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил)окси)-4-фторфенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
 2-((3-[1-((2-метил-6-[4-метил-3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил)амино)этил]фенил)окси)ацетамид;
 3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)-N-проп-2-ин-1-илбензолсульфонамид;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[4-фтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
 {[3-(1-[[6-(,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси}ацетонитрил N-(1-{3-[(2-азепан-1-ил-2-оксоэтилокси]фенил}этил)-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
 2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-N-(1-метилэтил)ацетамид;
 6-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил)пиримидин-4-амин;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-[[2-(2-метилазирин-1-ил)-2-оксоэтилоксил]фенилэтил]пиримидин-4-амин);
 2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-N,N-диметилацетамид;
 3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)бензолсульфонамид;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-[[5-метилизоксазол-3-ил)метил]оксилфенил-N-этил]пиримидин-4-амин;
 {[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил]пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси}ацетонитрил;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(проп-2-ин-1-илокси)фенилфетил]пиримидин-4-амин};
 N-{1-[2-фтор-3-(метилокси)фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
 2-хлор-5-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенол;
 3-[1-((2-метил-6-[4-метил-3-(метилокси)фенил]пиримидин-4-ил)амино)этил]фенол
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(2-оксо-2-пиперидин-1-ил)этил]окси}фенил)этил]пиримидин-4-амин;
 N-(1-{3-[(2-азетидин-1-ил)-2-оксоэтилокси]фенил}этил)-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
 2-((3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил)окси)-N-(2-гидроксипропил)ацетамид;
 3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)-N-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамид;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(5-[[1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил]окси)-2-фторфенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
 3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)-N-[2-(метилокси)этил]бензолсульфонамид;
 3-((1R)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенол;
 6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(2-морфолин-4-ил)-2-оксоэтилокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин;
 3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)-4-фторфенол;
 3-[1-((6-[2-фтор-3-(метилокси)фенил]-2-метилпиримидин-4-ил)амино)этил]фенол;
 N,N-диэтил-2-((3-[1-[[6-[2-фтор-3-(метилокси)фенил]-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил)окси)ацетамид;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1R)-1-(3-[[1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метилокси]фенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(2-oxo-2-(4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил)этил]окси}фенил)этил)пиримидин-4-амин;

2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[1-(3-[[2-оксо-2-(4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил)этил]окси}фенил)этил]пиримидин-4-амин;

метил-1-[[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]ацетилпиперидин-4-карбоксилат;

2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-N-метилацетамид;

2-[[3-(1-[[6-С,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-N-этилацетамид;

3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенол{3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил}окси)уксусная кислота;

4-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]бутановая кислота;

этил-4-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]бутаноат;

1,1-диметилэтил(3S)-3-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]метилпиперидин-1-карбоксилат;

2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-N,N-диэтилацетамид;

6-(4-хлорфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

6-(3-фторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

2-метил-6-[3-(метилокси)фенил]-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

6-(1H-индол-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

2-метил-6-(3-метилфенил)-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин;

2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-6-фенилпиримидин-4-амин;

2-метил-6-[4-(метилокси)фенил]-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

6-(2,4-дихлорфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

2-метил-6-(2-метилфенил)-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

6-(3-хлор-4-фторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

N-{2-[3-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]метил]пиперидин-1-ил]-2-оксоэтил}-N-метилбензамид;

2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-6-нафталин-2-илпиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-пиридин-3-ил)этил)пиримидин-4-амин;

2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[3-(1H-тетразол-1-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[1-(3-нитрофенил)этил]пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

N-[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]проп-2-енамид;

2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

N-[[1-(3-аминофенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(5-метил-1H-тетразол-1-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1H-тетразол-1-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)бензонитрил

2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-N,N-диэтилпропанамид;

2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-2-метилпропанамид;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]пропанамид;

3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)бензолкарбоксимидамид;

N-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]-1H-пвразол-5-карбоксамид;

N-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид;

N-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]дифкарбонимиддиамид;

N-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]формамид;

1-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]мочевина;
N-(3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил)-1-метил-1H-имидазол-4-сульфонамид;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(2H-тетразол-5-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
1,1-диметилэтил(2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]амино]-2-оксоэтил)метилкарбамат;
3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)-N'-гидроксibenзолкарбоксимидамид;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-пиримидин-5-илфенилэтил)пиримидин-4-амин];
5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил|фенил]пиримидин-2-амин};
N-[(1S)-1-[3-(6-аминопиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
этил(4-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил|фенил]-1H-пиразол-1-ил)ацетат;
2-метил-1-[[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]пропан-2-ол;
1-[[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]пропан-2-он;
6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин;
(4-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}-1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-(3-пиримидин-5-илфенил)этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[1-(3-[[5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]окси]фенилэтил]пиримидин-4-амин;
5-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]пиримидин-2-амин;
этил(4-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-1H-пиразол-1-ил)ацетат;
6-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[1-(3-метилфенил)этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-[[1-этилпиперидин-3-ил)метил]окси]фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
N-{1-[3-(6-аминопиридин-3-ил)фенил]этил}-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-[[1-метилпиперидин-3-ил)метил]окси]фенилэтил]пиримидин-4-амин;
N-[1-(3-[[3-диметил-1]пиразол-5-ил)метил]окси]фенил]этил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(4-метилфенилэтил)пиримидин-4-амин];
N-[1-(3-[[1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил]окси]фенилэтил]-6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[[пиперидин-3-илметил]окси]фенил}этил)пиримидин-4-амин;
1-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]метил)фенил]окси]пропан-2-он;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин};
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(5-[[1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил]окси]пиридин-3-ил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
1-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]пропан-2-ол;
1-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-2-метилпропан-2-ол;
N-[1-(2-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
3-(1-[[6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенол;
2-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(2-хлорпиридин-4-ил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-[[5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]окси]фенил]этил]пиримидин-4-амин;
N-[1-(3-[[1-ацетилпиперидин-3-ил)метил]окси]фенил]этил]-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;

2-[[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-2-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]ацетамид;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-[[3-[[пиперидин-4-илметилокси]фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)-N-[[1-[[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
N-[[1-(3-[[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этил]окси]фенил)этил]-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
[[4-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]-1Н-пиразол-1-ил]уксусная кислота;
6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[[1-[[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенилокси]-N-[[2-(метилокси)этил]ацетамид;
2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-1-циклопропилетанон;
2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-N-фенилацетамид;
6-(1-бензофуран-2-ил)-2-метил-N-[[1-(1S)-1-[[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
1,1-диметилэтил-3-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенилокси]метил]пиперидин-1-карбоксилат;
1,1-диметилэтил-4-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]метил]пиперидин-1-карбоксилат;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-[[3-[[6-(метилокси)пиридин-3-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин;
N,N-диэтил-2-[[3-(1-[[2-метил-6-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]ацетамид;
2-метил-N-[[1-(1S)-1-[[3-(метилокси)фенил]этил]-6-(1-метил-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[[1-(2-метилфенил)этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[[1-(1R)-1-[[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
(1S)-3-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-1-фенилпропан-1-ол;
N,N-диэтил-2-[[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]ацетамид;
N-[[1-(3-[[2-(1Н-имидазол-1-ил)этил]окси]фенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-[[1-(1S)-1-[[3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-(1-[[3-[[пиперидин-3-илметилокси]фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[[1-(1S)-1-[[3-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-[[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]этанол;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[[1-(1S)-1-[[3-[[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтилокси]]фенил]этил]пиримидин-4-амин;
N-[[1-(3-[[3-(диметиламино)пропил]окси]фенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[[1-(3-[[1-(метил-1Н-пиразол-3-ил)метил]окси]фенил)этил]пиримидин-4-амин;
3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенол;
N-[[1-(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[[1-(1S)-1-[[3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
3-[[1-(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенол;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[[1-(1S)-1-[[3-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[[1-(1S)-1-фенилэтил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[[1-(3-пиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[[1-[[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
N-[[1-(1S)-1-(4-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;

6-(1-бензофуран-5-ил)-N-[1-(3-[[1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил]окси]фенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

N-[1-(3-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;

2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1Н-пиразол-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-[3-[(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)окси]фенил]этил]пиримидин-4-амин;

3-[(1R)-1-[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенол

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-[(метилсульфонил)метилокси]фенил)этил]пиримидин-4-амин;

[(2-фтор-5-{2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил}фениламино)ацетонитрил];

2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

2-(метилокси)-4-{2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино]пиримидин-4-ил}бензамид;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(2-морфолин-4-ил)этилокси]фенил]этил]пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

6-(1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[1-(3-[[1-метил-1Н-пиразол-3-ил]метил]окси]фенил)этил]пиримидин-4-амин;

N-[(1S)-1-бифенил-3-ил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;

4-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]бутан-1-трет-ол;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(3-морфолин-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

3-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]пропан-1,2-диол;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-бифенил-3-ил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;

2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]этанол;

1-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-3-фторпропан-2-ол;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-[[1-метил-1Н-пиразол-3-ил]метил]окси]фенил)этил]пиримидин-4-амин;

3-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]пропан-1-ол;

4-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-N,N-диметилбутанамид;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-[[3-(диэтиламино)пропил]окси]фенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;||

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-[[2-(1Н-пиррол-1-ил)этил]окси]фенил)этил]пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(3-морфолин-4-ил)пропил]окси]фенил]этил]пиримидин-4-амин;

2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-N-(2-гидроксиэтилацетамид);

-2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-N-циклопропилацетамид;

~6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1Н-пиррол-2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-[[2-(1Н-пиразол-1-ил)этил]окси]фенил)этил]пиримидин-4-амин;

N,N-диэтил-2-((3-[[1-[[2-метил-6-нафталин-2-ил]пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси)ацетамид;,

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(3-пирролидин-1-ил)пропил]окси]фенил]этил]пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-[[3-(диметиламино)пропил]окси]фенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(2-метилокси)пиримидин-4-ил]этил]пиримидин-4-амин;

1,1-диметилэтил-3-[[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]метил]пиперидин-1-карбоксилат;

2-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]-N-циклогексилацетамид;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3'-фторбифенил-3-ил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;

метилл[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]ацетат;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-[[2-(метилсульфонил)этил]окси]фенил)этил]пиримидин-4-амин;

6-(3-амино-4-метилфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

2-метил-N-[(1S)-1-[3-(метилокси)фенил]этил]-6-хинолин-6-илпиримидин-4-амин;

[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]окси]уксусная кислота;

2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-((1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил)пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил)пиримидин-4-амин;

N,N-диметил-2-((3-((1S)-1-[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино)этил)фенил)окси)ацетамид;

N-[1-G-((2-(диметиламино)этил)окси)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;

N,N-диметил-2-((3-((1R)-1-[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино)этил)фенил)окси)ацетамид;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-((2-(диметиламино)этил)окси)фенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;

6-(2,5-диметилфенил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил)пиримидин-4-амин;

6-(3,4-дихлорфенил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил)пиримидин-4-амин;

6-(4-этилфенил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил)пиримидин-4-амин;

6-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил)пиримидин-4-амин;

2-метил-6-[4-(1-метилэтил)фенил]-N-((1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил)пиримидин-4-амин;

6-(2-фтор-4-(метилокси)фенил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил)пиримидин-4-амин;

6-[3-(диметиламино)фенил]-2-метил-N-((1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил)пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-((1S)-1-(3-бромфенил)этил)-2-метилпиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(1H-пиразол-5-ил)фенил]этил)пиримидин-4-амин;

(2E)-3-((3-((1S)-1-[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино)этил)фенил)-N-этилпроп-2-енамид;

2-((3-(1-((6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)этил)фенил)окси)-N-[2-(диметиламино)этилацетамид];

2-((3-(1-((6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)этил)фенил)окси)-N-пропилацетамид;

2-((3-(1-((6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)этил)фенил)окси)-N-этил-N-метилацетамид;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-(3-нитрофенил)этил)пиримидин-4-амин;

(2E)-3-((3-((1S)-1-[6-C1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиримидин-4-ил]амино)этил)фенил)-N-(1,1-диметилэтилпроп-2-енамид);

N-[1-(3-аминофенил)этил]-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;

2-((3-(1-((6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)этил)фенил)окси)метил]-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота;

метил-2-((3-(1-((6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)метил)фенил)окси)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксилат;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-фенилэтил)пиримидин-4-амин;

2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-((1S)-1-[4-(метилокси)фенил]этил)пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-((1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил)окси)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;

N-[1-(3-фуран-3-илфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-((3-((фенилметил)окси)фенил)этил)пиримидин-4-амин);

2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-((1S)-1-[3-(3-тиенил)фенил]этил)пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-((3-((пиридин-3-илметил)окси)фенил)этил)пиримидин-4-амин);

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-((3-((метилизоксазол-5-ил)метил)окси)фенил)этил)пиримидин-4-амин);

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-((3-((2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил)окси)фенил)этил)пиримидин-4-амин);

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-((3-((пропилокси)фенил)этил)пиримидин-4-амин);

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-((1S)-1-[3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил]этил)-2-метилпиримидин-4-амин;

6-((2-метил-6-((1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-иламино)пиримидин-4-ил)-4H-хромен-4-он);

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-((3-((4-метилфенил)метил)окси)фенил)этил)пиримидин-4-амин);

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-фуран-3-илфенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-((3-((4-метилфенил)окси)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)окси)фенил]этил)пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(3-тиенил)фенил]этил)пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-{2-(1H-имидазол-1-ил)этил}окси)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
2-{3-(1-{2-метил}-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил)амино}этил)фенилокси}ацетамид;
N-[1-(3-{(1,3-диметил-Н-пиразол-5-ил)метил}окси)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-{3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенил}окси}ацетамид;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-(1-{3-[(2-морфолин-4-ил)-2-оксоэтил]окси}фенил]этил)пиримидин-4-амин;
N,N-диметил-2-{3-(1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил)фенил}окси}ацетамид;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-{(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил}окси)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[(2-фторэтилокси)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин);
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(2,2-трифторэтилокси)фенил]этил}пиримидин-4-амин);
N-[1-(3-бром-4-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
5-[2-фтор-5-(1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил)фенил]пиримидин-2-амин;
N-{(1R)-1-[4-фтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-{(1S)-1-[4-фтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
5-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенил]пиримидин-3-карбоксамид;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[5-(трифторметил)пиримидин-3-ил]фенил]этил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин;
3-((5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино)]пропан-1-ол;
метил N-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)глицинат;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-3-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2,2-диметил-3-[(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-1-ол;
N-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)глицин;
3-((5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}пиримидин-2-иламино)]пропан-1,2-диол;
N-[(1S)-1-(5'-фтор-3,3'-бипиридин-5-ил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-(6'-фтор-3,3'-бипиридин-5-ил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-{(1S)-1-[5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-хлор-5'-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]-3,3'-бипиридин-5-амин;
5-{5-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]пиримидин-3-ил}пиримидин-2-амин;
N-[1-(3-бром-5-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
>-[3-фтор-5-(1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил)фенил]пиримидин-2-амин;
N-{1-[3-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
1-(5-{5-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]пиримидин-3-ил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол

N-{1-[3-(5-амино-6-хлорпиридин-3-ил)-5-фторфенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-[1-(3-бром-4-метилфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
5-[2-метил-5-(1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]пиримидин-2-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-£1-[4-метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(1-метил-Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил}амино]этил]фенил]пиримидин-2-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[5-(1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил]пиримидин-4-амин;
(2S)-3-[(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино]этил]фенил]пиримидин-2-ил)амино]пропан-1,2-диол
2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин;
6-(2,3-дигидро-1,4-бензодиксин-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
6-(1-бензотиен-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
N'-[5-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]пиримидин-2-ил]-N,N-диметилэтан-1,2-диамин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-[3-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-[3-(2-{4-[2-(диметиламино)этил]пиперазин-1-ил}пиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-[4-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино]этил]фенил})пиримидин-2-ил]пиперазин-1-ил]этанол;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-{4-[(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиримидин-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-{4-[2-(метилокси)этил]пиперазин-1-у1}пиримидин-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-[(2-[4-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил]оксиэтанол;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-{2-[4-(2-морфолин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил}пиримидин-5-у)]фенил]этил]пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиен-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензотиен-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-[3-(5-аминопиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиен-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-(3-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиен-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-[3-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиен-5-ил)пиримидин-4-амин;
5-(3-[(18)-1-[[6-(3-хлор-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил]пиримидин-2-амин;
этил-5-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]пиридин-3-карбоксилат;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[6-(диметиламино)пиридин-3-ил]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
5-{3-[C1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил]пиримидин-2-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
5-{3-[(18)-1-[[6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил]пиримидин-2-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-((1S)-1-[3-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенилэтил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-((1S)-1-[3-(6-фторпиридин-3-ил)фенилэтил]-2-метилпиримидин-4-амин;
N-((1S)-1-[3-(5-фторпиридин-3-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-([1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин);
N-((1S)-1-[3-(2-хлорпиримидин-5-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин);
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-((1S)-1-[3-(2-хлорпиримидин-5-ил)фенилэтил]-2-метилпиримидин-4-амин;
N-((1S)-1-[3-(6-фторпиридин-3-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
5-{3-((1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-N-метилпиримидин-2-амин;
N-метил-5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин;
5-{3-[(1S)-1-[[6-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин;
5-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-N,N-диметилпиримидин-2-амин;
N,N-диметил-5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин;
N-этил-5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин;
5-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-N-этилпиримидин-2-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-((1S)-1-[3-(2-морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]фенилэтил}пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-((1S)-1-[3-(2-пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенилэтил}пиримидин-4-амин;
N-((1S)-1-[3-(S-аминопиридин-3-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-[[5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}]пиримидин-2-ил]амино]этанол
N,N-диэтил-5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин;
N-((1S)-1-[3-(S-хлорпиридин-3-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-((1S)-1-(3-(5-хлорпиридин-3-ил)фенилэтил)-2-метилпиримидин-4-амин;
5-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-N,N-диэтилпиримидин-2-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-((1S)-1-[3-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенилэтил]-2-метилпиримидин-4-амин;
1-(5-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол
N-[(18)-1-{3-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
1-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол;
1-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ол;
N-(1-метилэтил)-5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин;
[1-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]метанол;
N-[(18)-1-{3-[2-(4-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;

N-(фуран-2-илметил)-5-{3-[(18)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-2-амин;
N-(фуран-3-илметил)-5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-2-амин;
6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-{3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил}этил}пиримидин-4-амин;
(5-{3-[C1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-2-ил)метанол
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1S)-1-[3-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил)фенилэтил}пиримидин-4-амин;
(5-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-3-ил)метанол
N-{(1S)-1-[3-(5-амино-6-хлорпиримидин-3-ил)фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{(1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
6-(3,4-дифторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-3-ил)метанол;
N-{(18)-1-[3-(5-аминопиримидин-3-ил)фенилэтил]-6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1S)-1-[3-(5-фторпиримидин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил}пиримидин-4-амин;
2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}-6-(3,4,5-трифторфенил)пиримидин-4-амин;
N-{(1S)-1-[3-(5-амино-6-хлорпиримидин-3-ил)фенил]этил}-6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
5-{3-[C1S)-1-[[6-(3,4-дифторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-2-амин;
5-{3-[(1S)-1-[[6-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-2-амин;
1-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-3-ил)этанон;
6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[S-(Н-пиразол-4-у)]пиримидин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин;
N-{1-[5-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил}-6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{(1S)-1-[3-(6-фторпиримидин-3-ил)фенилэтил]-2-метилпиримидин-4-амин;
этил 5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-3-карбоксилат;
3-[[5-{3-[(1S)-1-[[6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-2-ил]амино]пропан-1,2-диол
1-(5-{3-[(1S)-1-[[6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол;
1-(3-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-3-ил)этанол;
2-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-3-ил)пропан-2-ол;
6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин;
5-[5-(1-[[6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)пиримидин-3-ил]пиримидин-2-амин;
5-{3-[(1S)-1-[[6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-2-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-пиримидин-3-илфенил)этил]пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2-фторпиримидин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(2-метилпиримидин-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;

N-[(1S)-1-{3-[6-(диметиламино)пиридин-3-ил]фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(6-пиперазин-1-илпиридин-3-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-пиперазин-1-илпиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1)бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(5-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-[3-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-фторпиридин-4-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
5-[4-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;
|N-[(1S)-1-[3-(6-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-метил-N-[(1S)-1-{3-[6-(метиламино)пиридин-3-ил]фенил}этил]-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-[(5-{3-[C1S)-1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиридин-2-у)амино]этанол;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил]этил]пиримидин-4-амин;
|N-[(1S)-1-{3-[6-(этиламино)пиридин-3-ил]фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-{3-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-{3-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
5-(5-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(6-морфолин-4-илпиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил]пиримидин-4-амин;
1-(5-{3-[(1S)-1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиридин-2-ил)пиперидин-4-ол
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-[3-(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-[1-(5-бромпиридин-3-ил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
5'-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-3,3'-бипиридин-5-амин;
6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
6-(3-фторфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин;
5-{3-[(1S)-1-[6-(4-хлорфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-амин;
5-{3-[(1S)-1-[6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-амин;
N-[(1S)-1-[3-(5-аминопиридин-3-ил)фенил]этил]-6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин;
5-[5-(1-{[6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)пиридин-3-ил]пиримидин-2-амин;

6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-{1-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин;|
6-(4-хлор-3-фторфенил)-N-{1-[5-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(6-пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенилэтил)пиримидин-4-амин;
6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
6-(3-фторфенил)-2-метил-N-((1R)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил)пиримидин-4-амин;
3-[[5-{3-[C1S)-1-[[6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил]пиримидин-2-у)амино]пропан-1,2-диол
1-(3-{3-[(1S)-1-[[6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол
N-((1S)-1-[3-(4-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил)-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
6-(4-хлор-3-фторфенил)-N-((1S)-1-[3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил)-2-метилпвримидин-4-амин;
5-{3-[(18)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиридин-3-карбоксамид;
3-[2-метил-6-((1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил)амино)пиримидин-4-ил]фенол
6-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
6-[2-фтор-3-(метилокси)фенил]-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[5-(метилокси)пиридин-3-ил]фенил}этил)пиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2-фторпиримидин-5-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
5-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]пиримидин-2-карбонитрил;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
5)-(3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]пиридин-3-карбонитрил;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(4-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2,6-диметилпиридин-3-у)]фенилэтил}-2-метилпиримидин-4-амин;
4-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]пиримидин-2-амин;
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-((1S)-1-[3-(2-пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенилэтил)пиримидин-4-амин;
N'-(3-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпропан-1,3-диамин;
N-[(1S)-1-[3-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)пиримидин-2-амин;
6-(3-амино-4-хлорфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
6-(4-хлор-3-метилфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенилэтил]пиримидин-4-амин;
2-фтор-4-[2-метил-6-((1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил)амино)пиримидин-4-ил]бензамид;
[6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин;
N-[(1S)-1-[3-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиен-5-ил)пиримидин-4-амин;
N-((1S)-1-[3-(2-{4-[2-(диметиламино)этил]пиперазин-1-ил}пиримидин-5-ил)фенилэтил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиен-5-ил)пиримидин-4-амин;
5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиридин-3-карбонитрил;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(6'-метил-3,3'-бипиридин-5-ил)этил]пиримидин-4-амин;
2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-((1S)-1-[5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил)пиримидин-4-амин;
5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензотиен-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-амин;
N-((1S)-1-[3-(S-аминопиридин-3-ил)фенил]этил)-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ол;
(S)-5-(3-(1-(6-(7-фтор-3-метилбензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-иламино)этил)фенил)пиримидин-2-амин;

(S)-2-метил-N-(1-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)этил)-6-G-метилбензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин;
 (S)-N-(1-(3-(5-аминопиридин-3-ил)фенил)этил)-6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин;
 (S)-5-(3-(1-(2-метил-6-(3-метилбензофуран-5-ил)пиримидин-4-иламино)этил)фенил)пиримидин-2-амин;
 N-(1-(5-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)этил)-6-(7-фтор-3-метилбензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин;
 5-(3-фтор-5-(1-(2-метил-6-(3-метилбензофуран-5-ил)пиримидин-4-иламино)этил)фенил)пиримидин-2-амин;
 (S)-5-(3-(1-(2-метил-6-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)пиримидин-4-иламино)этил)фенил)пиримидин-2-амин; или
 (S)-N-(1-(3-(5-аминопиридин-3-ил)фенил)этил)-2-метил-6-(3-метилбензо[b]тиофен-5-ил)пиримидин-4-амин.

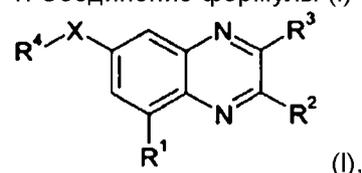
43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение пунктов 1-42 и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель, или разбавитель.

Пункт Е

Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где PFKFB3 выбран из тех, что описаны в WO2016180537A1, включенном в настоящий документ посредством ссылки.

Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 выбран из следующих:

1. Соединение формулы (I)



в которой

X обозначает N-R⁵ или O;

R¹ обозначает Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^z-Ar^y, Ar^x-La^z-Hetar^y, Ar^x-La^z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^z-Ar^y, Hetar^x-La^z-Hetar^y, Hetar^x-La^z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^z-Ar^y, Hetcyc^x-La^z-Hetar^y, Hetcyc^x-CA^x

R² и R³ обозначают независимо друг от друга H, -OH, -SH, -C₁₋₆-алкил с прямой или разветвленной цепью, -C₂₋₆-алкенил с прямой или разветвленной цепью, -O-C₁₋₆ алкил с прямой или разветвленной цепью, прямой или разветвленный -S-C₁₋₆-алкил, Hal, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₄-алкил), -N(C₁₋₄-алкил)₂, C₁₋₄-алкильные заместители каковых могут быть одинаковыми или разными и могут быть прямыми или разветвленными; R⁴ обозначает Ar^w или Hetar^w, и такие Ar^w или Hetar^w имеют в своем орто-положении (относительно присоединения R⁴ к X) 1 (один) заместитель R^{w1} и могут иметь или не иметь дополнительные заместители; R⁵ обозначает H, Ar^x, Hetar^x, Hetcyc^x, LA^x, CA^x;

Ar^w обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами углерода в кольце, которые кольцевая система может иметь - помимо орто-заместителя R^{w1} - без дополнительного заместителя;

или 1 (один) дополнительный заместитель R^{w2} или 2 (два) дополнительных заместителя R^{w2}, R^{w3}, которые могут быть одинаковыми или разными;

Ar^x обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами углерода в кольце, причем кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной с независимыми друг от друга R^{x1}, R^{x2}, R^{x3};

Ar^y обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами углерода в кольце, причем кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной с независимыми друг от друга R^{y1}, R^{y2}, R^{y3};

Hetar^w обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные представляют собой атомы углерода, причем эта кольцевая система может не иметь - помимо орто-заместителя R^{w1} - никакого дополнительного заместителя или иметь 1 (один) дополнительный заместитель R^{w2} или 2 (два) дополнительных заместителя R^{w2}, R^{w3}, которые могут быть одинаковыми или разными;

Hetar^x обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные представляют собой атомы углерода, причем эта ароматическая кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной с независимыми друг от друга R^{x1}, R^{x2}, R^{x3};

Hetar^y обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой

гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные представляют собой атомы углерода, причем эта ароматическая кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной с независимыми друг от друга R^{Y1}, R^{Y2}, R^{Y3};

Hetcyc^x обозначает насыщенный или частично ненасыщенный моно-, би- или трициклический гетероцикл с 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, при этом этот гетероцикл может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным R^{x4}, R^{x5}, R^{x6};

Hetcyc^y обозначает насыщенный или частично ненасыщенный моно-, би- или трициклический гетероцикл с 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где этот гетероцикл может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным R^{y4}, R^{y5}, R^{y6};

R^{w1} обозначает Hal, LA^x, CA^x, Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^z-Ar^y, Ar^x-LA^z-Hetar^y, Ar^x-LA^z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^z-Ar^y, Hetar^x-LA^z-Hetar^y, Hetar^x-LA^z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^z-Ar^y, Hetcyc^x-LA^z-hetcyc^y, -CN, -NO₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{w4}, -SO₂NR^{w4}R^{w5}, -NH-SO₂-R^{w6}, -NR^{w4}, -SO₂R^{w6}, -S-R^{w6}, -S(=O)-R^{w6}, -SO₂-R^{w6}, -NH₂, -NHR^{w4}, -NR^{w4}R^{w5}, -OH, -O-R^{w6}, -CHO, -C(=O)-R^{w6}, -COOH, -C(=O)-O-R^{w6}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{w4}, -C(=O)-NR^{w4}R^{w5}, -NH-C(=O)R^{w6}, -NR^{w4}-C(=O)-R^{w6}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{w4}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{w4} R⁵,

или

R^{w1} и R⁵ вместе образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 1, 2, 3, 4, 5 атомами углерода в цепи, где 2 соседние группы CH₂ вместе могут быть замещены группой -CH=CH-, причем эта двухвалентная алкиленовая цепь может быть прямой или разветвленной и может быть незамещенной или моно- или дизамещенной независимыми друг от друга -C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью или =O(оксо);

R^{w2}, R^{w3} обозначают независимо друг от друга H, Hal, LA^x, CA^x, Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^z-Ar^y, Ar^x-LA^z-Hetar^y, Ar^x-LA^z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^z-Ar^y, Hetar^x-LA^z-Hetar^y, Hetar^x-LA^z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-LA^z-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^z-Ar^y, Hetcyc^x-LA^z-Hetar^y, Hetcyc^x-LA^z-Hetcyc^y, -CN, -NO₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{w4}, -SO₂NR^{w4}R^{w5}, -NH-SO₂-R^{w6}, -NR^{w4}-SO₂-R^{w6}, -S-R^{w6}, -S(=O)-R^{w6}, -SO₂-R^{w6}, -NH₂, -NHR^{w4}, -NR^{w4}R^{w5}, -NH-C(=O)-R^{w6}, -NR^{w4}-C(=O)-R^{w6}, -OH, -OR^{w6}, -CHO, -C(=O)-R^{w6}, -COOH, -C(=O)-O-R^{w6}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{w4}, -C(=O)-NR^{w4}R^{w5}, -C(=O)-NH-NH₂, -C(=O)-NH-NHR^{w4}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{w4}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{w4}R^{w5},

или

два из R^{w1}, R^{w2} и R^{w3} образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 3, 4, 5 атомами углерода в цепи, где 1 или 2 из несмежных CH₂-групп двухвалентной алкиленовой цепи могут быть замещены независимо друг от друга на -N(H)-, -N(C₁₋₆-алкил)-, -N(C(=O)-C₁₋₄-алкил), -O-, где эти C₁₋₆-алкильные и C₁₋₄-алкильные радикалы могут быть с прямой или разветвленной цепью, и где 2 соседние группы CH₂ вместе могут быть замещены группой -CH=CH-, и эта двухвалентная алкиленовая цепь может быть незамещенной, моно- или двузамещенной независимыми друг от друга -C₁₋₆ алкилом с прямой или разветвленной цепью или =O(оксо);

R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} обозначают независимо друг от друга H, HAL, LA^x, CA^x, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{x7}, -SO₂NR^{x7}R^{x8}, -NH-SO₂-R^{x9}, -NR^{x7}-SO₂-R^{x9}, -S-R^{x9}, -S(=O)-R^{x9}, -SO₂-R^{x9}, -NH₂, -NHR^{x7}, -NR^{x7}R^{x8}, OH, O-R^{x9}, -CHO, -C(=O)-R^{x9}, -COOH, -C(=O)-O-R^{x9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{x7}, -C(=O)-NR^{x7}R^{x8}, -NH-C(=O)-R^{x9}, -NR^{x7}-C(=O)-R^{x9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{x7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{x7}R^{x8}

или

два из R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 3, 4, 5 атомами углерода, где 1 или 2 из несмежных CH₂-групп двухвалентной алкиленовой цепи могут быть замещены независимо друг от друга на -N(H)-, -N(C₁₋₆-алкил), -N(C(=O)-C₁₋₄-алкил), -O-, где эти C₁₋₆-алкильные и C₁₋₄-алкильные радикалы могут быть с прямой или разветвленной цепью, и где 2 соседние группы CH₂ вместе могут быть замещены группой -CH=CH-, и эта двухвалентная алкиленовая цепь может быть незамещенной, моно- или двузамещенной независимо друг от друга -C₁₋₆ алкилом с прямой или разветвленной цепью или =O(оксо);

R^{x4}, R^{x5}, R^{x6} обозначают независимо друг от друга H, Hal, LA^x, CA^x, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{x7}, -SO₂NR^{x7}R^{x8}, -NH-SO₂-R^{x9}, -NR^{x7}-SO₂-R^{x9}, -S-R^{x9}, -S(=O)-R^{x9}, -SO₂-R^{x9}, -NH₂, -NHR^{x7}, -NR^{x7}R^{x8}, -OH, -O-R^{x9}, -CHO, -C(=O)-R^{x9}, -COOH, -C(=O)-O-R^{x9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{x7}, -C(=O)-NR^{x7}R^{x8}, -NH-C(=O)-R^{x9}, -NR^{x9}-C(=O)-R^{x9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{x7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{x7}R^{x8}, оксо(=O);

R^{y1} R^{y2}, R^{y3} обозначают независимо друг от друга H, Hal, LA^y, CA^y, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{y7}, -SO₂NR^{y7}R^{y8}, -NH-SO₂R^{y9}, -NR^{y7}-SO₂R^{y9}, -S-R^{y9}, -S(=O)-R^{y9}, -SO₂-R^{y9}, -NH₂, -NHR^{y7}-NR^{y7}R^{y8}, -OH, -O-R^{y9}, -CHO, -C(=O)-R^{y9}, -COOH, -C(=O)-OR^{y9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{x7}, -C(=O)-NR^{y7}R^{y8}, -NH-C(=O)-R^{y9}, -NR^{y7}-C(=O)-R^{y9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{y7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{y7}R^{y8}

или

два из R^{Y1} , R^{Y2} , R^{Y3} образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 3, 4, 5 атомами углерода в цепи, где 1 или 2 несмежные группы CH_2 двухвалентной алкиленовой цепи могут быть замещены независимо друг от друга на $-N(H)-$, $-N(C_{1-6}\text{-алкил})-$, $-N(C(=O)-C_{1-4}\text{-алкил})-$, $-O-$, где эти C_{1-6} -алкильные и C_{1-4} -алкильные радикалы могут быть с прямой или разветвленной цепью, и где 2 соседние группы CH_2 вместе могут быть замещены группой $-CH=CH-$, и эта двухвалентная алкиленовая цепь может быть незамещенной или моно- или двузамещенной независимо друг от друга $-C_{1-6}$ -алкилом с прямой или разветвленной цепью ли $=O$ (оксо);

R^{Y4} , R^{Y5} , R^{Y6} обозначают независимо друг от друга H , Hal , LA^Y , CA^Y , $-CN$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^{Y7}$, $-SO_2NR^{Y7}R^{Y8}$, $-NH-SO_2-R^{Y9}$, $-NR^{Y7}-SO_2-R^{Y9}$, $-S-R^{Y9}$, $-S(=O)-R^{Y9}$, $-SO_2R^{Y9}$, $-NH_2$, $-NHR^{Y7}$, $-NR^{Y7}R^{Y8}$, OH , $O-R^{Y9}$, $-CHO$, $-C(=O)-R^{Y9}$, $-COOH$, $-C(=O)-OR^{Y9}$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NHR^{Y7}$, $-C(=O)-NR^{Y7}R^{Y8}$, $-NH-C(=O)-R^{Y9}$, $-NR^{Y7}-C(=O)-R^{Y9}$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NH_2$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NHR^{Y7}$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NR^{Y7}R^{Y8}$, оксо($=O$);

LA^X обозначает C_{1-6} алкил с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга Hal , $-CN$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^{X7}$, $-SO_2NR^{X7}R^{X8}$, $-NH-SO_2-R^{X9}$, $-NR^{X7}-SO_2-R^{X9}$, $-S-R^{X9}$, $-S(=O)-R^{X9}$, $-SO_2R^{X9}$, $-NH_2$, $-NHR^{X7}$, $-NR^{X7}R^{X8}$, $-OH$, $-O-R^{X9}$, $-CHO$, $-C(=O)-R^{X9}$, $-COOH$, $-C(=O)-O-R^{X9}$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NHR^{X7}$, $-C(=O)-NR^{X7}R^{X8}$, $-NH-C(=O)-R^{X9}$, $-NR^{X7}-C(=O)-R^{X9}$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NH_2$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NHR^{X7}$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NR^{X7}R^{X8}$, оксо($=O$), где 1 или 2 несмежные группы CH_2 C_{1-3} -алкильного радикала могут независимо друг от друга могут быть замещены O , S , $N(H)$ или $N-R^{X7}$, и/или 1 или 2 несмежные группы CH C_{1-6} -алкильного радикала могут независимо друг от друга быть замещены N ;

LA^Y обозначает C_{1-6} алкил с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга Hal , $-CN$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^{Y7}$, $-SO_2NR^{Y7}R^{Y8}$, $-NH-SO_2-R^{Y9}$, $-NR^{Y7}-SO_2-R^{Y9}$, $-S-R^{Y9}$, $-S(=O)-R^{Y9}$, $-SO_2-R^{Y9}$, $-NH_2$, $-NHR^{Y7}$, $-NRY^{Y7}R^{Y8}$, $-OH$, $-O-R^{Y9}$, $-CHO$, $-C(=O)-R^{Y9}$, $-COOH$, $-C(=O)-O-R^{Y9}$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NHR^{Y7}$, $-C(=O)-NR^{Y7}R^{Y8}$, $-NH-C(=O)-R^{Y9}$, $-NR^{Y7}-C(=O)-R^{Y9}$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NH_2$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NHR^{Y7}$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NR^{Y7}R^{Y8}$, оксо ($=O$), где 1 или 2 несмежные группы CH_2 этого двухвалентного алкиленового радикала могут быть замещены N ;

LA^Z обозначает C_{1-6} алкиленовый радикал с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга Hal , $-CN$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^{Z7}$, $-SO_2NR^{Z7}R^{Z8}$, $-NH-SO_2-R^{Z9}$, $-NR^{Z7}-SO_2-R^{Z9}$, $-S-R^{Z9}$, $-S(=O)-R^{Z9}$, $-SO_2-R^{Z9}$, $-NH_2$, $-NHR^{Z7}$, $-NRY^{Z7}R^{Z8}$, $-OH$, $-O-R^{Z9}$, $-CHO$, $-C(=O)-R^{Z9}$, $-COOH$, $-C(=O)-O-R^{Z9}$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NHR^{Z7}$, $-C(=O)-NR^{Z7}R^{Z8}$, $-NH-C(=O)-R^{Z9}$, $-NR^{Z7}-C(=O)-R^{Z9}$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NH_2$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NHR^{Z7}$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NR^{Z7}R^{Z8}$, оксо ($=O$), где 1 или 2 несмежные группы CH_2 этого двухвалентного алкиленового радикала могут независимо друг от друга замещены O , S , $-N(H)$ или $N-N^{Z7}$, и/или 1 или 2 несмежные группы CH этого двухвалентного алкиленового радикала могут быть замещены N ;

R^{W4} , R^{W5} , R^{W6} обозначают Ar^x , Ar^x-Ar^y , $Ar^x-Hetar^y$, $Ar^x-Hetcyc^y$, $Ar^x-LA^Z-Ar^y$, $Ar-LA^Z-Hetar^y$, $Ar^x-LA^Z-Hetcyc^y$, $Hetar^x$, $Hetar^x-Ar^y$, $Hetar^x-Hetar^y$, $Hetar^x-Hetcyc^y$, $Hetar^x-LA^Z-Ar^y$, $Hetar^x-LA^Z-Hetar^y$, $Hetar^x-LA^Z-Hetcyc^y$, $Hetcyc^x$, $Hetcyc^x-Ar^y$, $Hetcyc^x-Hetar^y$, $Hetcyc^x-Hetcyc^y$, $Hetcyc^x-LA^Z-Ar^y$, $Hetcyc^x-LA^Z-Hetar^y$, $Hetcyc^x-LA^Z-Hetcyc^y$, LA^x , LA^Z-Ar^y , $LA^Z-Hetar^y$, CA^x

или

R^{W4} и R^{W5} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членный гетероцикл, где этот гетероцикл может не содержать какой-либо дополнительный гетероатом или может содержать помимо указанного атома азота еще один атом гетероцикла, выбранный из N , O и S , где, если этот дополнительный гетероатом представляет собой N , этот дополнительный N может быть замещен H или C_{1-6} -алкилом с прямой или разветвленной цепью;

R^{X7} , R^{X8} , R^{X9} , R^{Y7} , R^{Y8} , R^{Y9} , R^{Z7} , R^{Z8} , R^{Z9} обозначают независимо друг от друга C_{1-6} -алкил с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга Hal , $-CN$, $-NO_2$, SF_5 , $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^{X7v}$, $-SO_2NR^{X7v}R^{X8v}$, $-NH-SO_2-R^{X9v}$, $-NR^{X7v}-SO_2-R^{X9v}$, $-S-R^{X9v}$, $-S(=O)-R^{X9v}$, $-SO_2-R^{X9v}$, $-NH_2$, $-NHR^{X7v}$, $-NR^{X7v}R^{X8v}$, $-OH$, $-O-R^{X9v}$, $-CHO$, $-C(=O)-R^{X9v}$, $-COOH$, $-C(=O)-O-R^{X9v}$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NHR^{X9v}$, $-C(=O)-NR^{X7v}R^{X8v}$, $-NH-C(=O)-R^{X9v}$, $-NR^{X7v}-C(=O)-R^{X9v}$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NH_2$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NHR^{X7v}$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NR^{X7v}R^{X8v}$, оксо($=O$), где 1 или 2 несмежные группы CH_2 C_{1-6} -алкильного радикала могут независимо друг от друга быть замещены O , S , $N(H)$ или $N-R^{X7v}$, и/или 1 или 2 несмежные группы CH C_{1-6} -алкильного радикала могут независимо друг от друга быть замещены N или насыщенным моноциклическим карбоциклом с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода, которые могут быть незамещенными или моно- или дизамещенными независимо друг от друга Hal , Ar^x , Ar^x-Ar^y , $Ar^x-Hetar^y$, $Ar^x-Hetcyc^y$, $Ar^x-LA^Z-Ar^y$, $Ar-LA^Z-Hetar^y$, $Ar-LA^Z-Hetcyc^y$, $Hetar^x$, $Hetar^x-Ar^y$, $Hetar^x-Hetar^y$, $Hetar^x-Hetcyc^y$, $Hetar^x-LA^Z-Ar^y$, $Hetar^x-LA^Z-Hetar^y$, $Hetar^x-LA^Z-Hetcyc^y$, $Hetcyc^x$, $Hetcyc^x-Ar^y$, $Hetcyc^x-Hetar^y$, $Hetcyc^x-Hetcyc^y$, $Hetcyc^x-LA^Z-Ar^y$, $Hetcyc^x-LA^Z-Hetar^y$, $Hetcyc^x-LA^Z-Hetcyc^y$, LA^x , LA^Z-Ar^y , $LA^Z-Hetar^y$, $LA^Z-Hetcyc^y$, $-CN$, $-NO_2$, SF_5 , $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^{X7v}$, $-SO_2NR^{X7v}R^{X8v}$, $-NH-SO_2-R^{X9v}$, $-NR^{X7v}-SO_2-R^{X9v}$, $-S-R^{X9v}$, $-S(=O)-R^{X9v}$, $-SO_2-R^{X9v}$, $-NH_2$, $-NHR^{X7v}$, $-NR^{X7v}R^{X8v}$, $-OH$, $-O-R^{X9v}$, $-CHO$, $-C(=O)R^{X9v}$, $-COOH$, $-C(=O)-O-R^{X9v}$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NHR^{X7v}$, $-C(=O)-NR^{X7v}R^{X8v}$, $-NH-C(=O)-R^{X9v}$, $-NR^{Z7v}-C(=O)-R^{X9v}$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NH_2$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NHR^{X7v}$, $-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})-C(=O)-NR^{X7v}R^{X8v}$, оксо($=O$), при условии, что если какой-либо из заместителей этого моноциклического карбоцикла представляет собой Ar^x , Ar^x-Ar^y , $Ar^x-Hetar^y$, Ar^x-

Hetcyc^y, Ar^x-LA^Z-Ar^y, Ar^x-LA^Z-Hetar^y, Ar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^Z-Ar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA-LA-Ar^y, Hetcyc^x-LA-La-Ar^y, Hetcyc^x-LAX-Hetcyc^y, LA^x, LA^Z-Ar^y LA^Z-Hetar^y, LA^Z-Hetcyc^y, то любой радикал R^{X7}, R^{X8}, R^{X9}, R^{Y7}, R^{Y8}, R^{Y9}, R^{Z7}, R^{Z8}, R^{Z9} любого заместителя Ar^x, Ar^y, Hetar^x, Hetar^y, Hetcyc^x, Hetcyc^y, LA^{Zi} LA^Z не может обозначать моно- или дизамещенный моноциклический карбоцикл или насыщенный моноциклический гетероцикл с 3, 4, 5, 6, 7 атомами в кольце, где 1 или 2 кольцевых атома является(-ются) гетероатомом(-ами), выбранным(и) из N, O и/или S, а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода, где этот гетероцикл может быть незамещенным или замещенным C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью, -C(=O)-C₁₋₆-алкилом (с прямой или разветвленной цепью) и/или оксо(=O), или фенилом, -CH₂-фенилом, -нафтилом, -CH₂-нафтилом, гетероароматической кольцевой системой или -CH₂-гетероароматической кольцевой системой с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 атомов в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных атомов в кольце указанной гетероароматической кольцевой системы представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-ые) из N, O и/или S, а остальные представляют собой атомы углерода, где указанная фенильная, нафтильная или гетероароматическая кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной независимо от друг друга C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью или -O-C₁₋₆-алкилом, Hal или -C(=O)-C₁₋₆-алкилом (с прямой или разветвленной цепью);

или

каждая пара R^{X7} и R^{X8}; R^{Y7} и R^{Y8}; R^{Z7} и R^{Z8} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членный гетероцикл, где этот гетероцикл не может содержать какой-либо дополнительный гетероатом или может содержать помимо указанного атома азота еще один атом гетероцикла, выбранный из N, O и S, где, если этот дополнительный гетероатом представляет собой N, этот дополнительный N может быть замещен H или C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью;

R^{X7v}, R^{X8v}, R^{X9v} обозначают независимо друг от друга C₁₋₆-алкил с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным Hal, или незамещенным насыщенным моноциклическим карбоциклом с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода;

или

R^{X7v} и R^{X8v} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членный гетероцикл, где этот гетероцикл не может содержать какой-либо дополнительный гетероатом или может содержать помимо указанного атома азота еще один атом гетероцикла, выбранный из N, O и S, где, если этот дополнительный гетероатом представляет собой N, этот дополнительный N может быть замещен H или C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью;

CA^x, CA^y обозначают независимо друг от друга насыщенный моноциклический карбоцикл с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода, причем карбоцикл может быть незамещенным или моно- или дизамещенным R^{CA1}, R^{CA2}, независимо друг от друга.

R^{CA1}, R^{CA2} обозначают независимо друг от друга H, Hal, Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^x, Ar^x-LA^Z-Ar^y, Ar^x-LA^Z-Hetar^y, Ar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^Z-Ar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^y-LA^Z-Ar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetcyc^y, LA^x, LA^Z-Ar^y, LA^Z-Hetar^y, LA^Z-Hetcyc^y, -CN, -NO₂, SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{X7}, -SO₂NR^{X7}R^{X8}, -NH-SO₂-R^{X9}, -NR^{X7}-SO₂-R^{X9}, -S-R^{X9}, -S(=O)-R^{X9}, -SO₂R^{X9}, -NH₂, -NHR^{X7}, -NR^{X7}R^{X8}, -OH, -O-R^{X9}, -CHO, -C(=O)-R^{X9}, -COOH, -C(=O)-O-R^{X9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{X7}, -C(=O)-NR^{X7}R^{X8}, -NH-C(=O)-R^{X9}, -NR^{X7}-C(=O)-R^{X9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{X7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{X7}R^{X8}, оксо (= O), при условии, что если R^{ca1} или R^{ca2} означает Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^Z-Ar^y, Ar^x-LA^Z-Hetar^y, Ar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^Z-Ar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^Z-Ar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetcyc^y, LA^Z-Hetar^y, LA^Z-Hetcyc^y, то Ar^x, Ar^y, Hetcyc^y, то Ar^x, Ar^y, Hetcyc^x, Hetcyc^y нельзя заменять на CA^x или CA^y;

Hal означает F, Cl, Br, I;

или их производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях.

2. Соединение по пункту 1 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях, где X означает N-R⁵ или O;

R обозначает Ar^x, Hetar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^x

R² и R³ - оба обозначают H;

R⁴ обозначает Ar^w или Hetar^w, и такие Ar^w или Hetar^w имеют в орто-положении (относительно присоединения R⁴ к X) 1 (один) заместитель R^{w1} и могут иметь или не иметь дополнительные заместители;

R⁵ обозначает H или LA^x;

Ar^w обозначает моноциклическую ароматическую кольцевую систему с 6 кольцевыми атомами углерода, причем кольцевая система может не нести - помимо орто-заместителя R^{w1} - никакого дополнительного

заместителя или нести 1 (один) дополнительный заместитель R^{W2} , где R^{W1} и R^{W2} могут быть одинаковыми или разными;

Ar^X обозначает моноциклическую ароматическую кольцевую систему с 6 кольцевыми атомами углерода, причем кольцевая система может быть незамещенной, моно- или дизамещенной независимо друг от друга R^{X1} , R^{X2} ;

Ar^Y обозначает моноциклическую ароматическую кольцевую систему с 6 кольцевыми атомами углерода, причем кольцевая система может быть незамещенной, моно- или дизамещенной независимо друг от друга R^Y , R^{Y2} ;

$Hetar^w$ обозначает моноциклическую ароматическую кольцевую систему с 5 или 6 кольцевыми атомами, где 1, 2 или 3 из указанных кольцевых атомов представляют собой атом(ы) азота, а остальные являются атомами углерода, причем эта кольцевая система может - помимо орто-заместителя R^{W1} - быть без дополнительных заместителей или нести 1 (один) дополнительный заместитель R^{W2} , где R^{W1} и R^{W2} могут быть одинаковыми или разными;

$Hetar^x$ обозначает моно- или бициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 9, 10 кольцевыми атомами, где 1, 2, 3 или 4 из указанных кольцевых атомов представляют собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные представляют собой атомы углерода, где эта ароматическая кольцевая система может быть незамещенной или моно- или дизамещенной независимо друг от друга R^{X1} , R^A ;

$Hetar^Y$ обозначает моноциклическую ароматическую кольцевую систему с 5 или 6 кольцевыми атомами, где 1, 2 или 3 из указанных кольцевых атомов представляют собой атом(ы) азота, а остальные представляют собой атомы углерода, при этом эта ароматическая кольцевая система может быть незамещенной или моно- замещенной R^{Y1} ;

$Hetcyc^x$ обозначает насыщенный моноциклический гетероцикл с 4, 5, 6, 7 кольцевыми атомами, где 1 или 2 кольцевых атома представляют собой гетероатом(ы), выбранные из N, O и/или S, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где этот гетероцикл может быть незамещенным или моно-, двузамещенным или тризамещенным с помощью R^{X4} , R^{X5} , R^{X6} ;

$Hetcyc^Y$ обозначает насыщенный моноциклический гетероцикл с 4, 5, 6, 7 кольцевыми атомами, где 1 или 2 кольцевых атома представляют собой гетероатом(ы), выбранные из N, O и/или S, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где этот гетероцикл может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным R^{X4} , R^{X5} , R^{X6} ;

R^{W1} обозначает LA^X , $Hetar^X$, $Hetcyc^X$, Hal, -CN, -OH, -O- R^{W6} , -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{W4}, -SO₂NR^{W4}R^{W5}, -NH-SO₂- R^{W6} , -NR^{W4}-SO₂- R^{W6} , -SO₂- R^{W6} , -NH₂, -NHR^{W4}, -NR^{W4}R^{W5}, -C(=O)-OH, -C(=O)-O- R^{W6} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{W4}, -C(=O)-NR^{W4}R^{W5}, -NH-C(=O)- R^{W6} , -NR^{W4}-C(=O)- R^{W6} ;

или R^5 и R, $W1$ вместе образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 1, 2, 3 атомами углерода;

R^{W2} обозначает H, $Hetar^X$, $Hetcyc^X$, Hal, LA^X , -CN, -OH, -O- R^{W6} , -NO₂, -NH₂, -NHR^{W4}, -NR^{W4}R^{W5}, -COOH, -C(=O)-O- R^{W6} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{W4}, -C(=O)-NR^{W4}R^{W5}, -C(=O)-NH-NH₂, -NH-C(=O)- R^{W6} , -NR^{W4}-C(=O)- R^{W6} или R^{W1} и R, $W2$ вместе образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 3, 4, 5 атомами углерода, где 1 или 2 из несмежных CH₂-групп двухвалентной алкиленовой цепи могут быть заменены независимо друг от друга на -N(H)-, -N(C₁₋₆-алкил)-, -N(C(=O)-C₁₋₄-алкил), O- - где эти C₁₋₆-алкильные и C₁₋₄-алкильные радикалы могут быть линейными или разветвленными - и где 2 соседние группы CH₂ вместе могут быть заменены фрагментом -CH=CH-, эта двухвалентная алкиленовая цепь может быть незамещенной или моно- или дизамещенной независимо друг от друга -C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью или =O(оксо);

R^{X1} , R^{X2} обозначают независимо друг от друга H, LA^X , -NH₂, -NHR^{X7}, -NR^{X7}R^{X8}, Hal, -OH, -OR^{X9}, -SR^{X9}, -SF₅, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{X7}, -C(=O)-NR^{X7}R^{X8}, -NH-C(=O)-R^{X9}, или образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 3, 4, 5 атомами углерода в цепи, где 1 или 2 несмежные группы (группы) CH₂ двухвалентной алкиленовой цепи могут быть заменены независимо друг от друга на -O-, причем эта двухвалентная алкиленовая цепь может быть незамещенной или моно- или дизамещенной независимо друг от друга -C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью;

R^Y , R^{Y2} обозначают независимо друг от друга LA^Y ;

LA^X обозначает C₁₋₆-алкил с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга Hal, -CN, -NH₂, -NHR^{X7}, -NR^{X7}R^{X8};

LA^Y обозначает C₁₋₆-алкил с прямой или разветвленной цепью;

LA^Z обозначает двухвалентный линейный или разветвленный C₁₋₆-алкиленовый радикал;

R^{X4} , R^{X5} , R^{X6} обозначают независимо друг от друга H, Hal, LA^X , -C(=O)-R^{X9}, oxo(=O);

R^{Y4} , R^{Y5} , R^{Y6} обозначают независимо друг от друга H, Hal, LA^Y , -C(=O)-R^{Y9}, oxo(=O);

R^{W4} обозначает линейный или разветвленный C_{1-6} -алкил, насыщенный моноциклический карбоцикл с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода, Ar^A ,

Het Ar^A , Hetcyc X , LA^Z-Ar^Y , $LA^Z-HetAr^Y$ или $LA^Z-Hetcyc^Y$;

R^{W5} , R^{W6} обозначают независимо друг от друга неразветвленный или разветвленный C_{1-6} -алкил, насыщенный моноциклический карбоцикл с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода, Ar^A , Het Ar^A , Hetcyc X , LA^Z-Ar^Y , - $LA^Z-HetAr^Y$ или $LA^Z-Hetcyc^Y$ или R^{W4} и R^{W5} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членный гетероцикл, где этот гетероцикл может не содержать каких-либо дополнительных гетероатомов или может содержать помимо указанного азота атом одного дополнительного гетероциклического атома, выбранного из N, O и S, где, если этот дополнительный гетероатом представляет собой N, и этот дополнительный N может быть замещен H или C_{1-6} -алкилом с прямой или разветвленной цепью;

R^{X7} , R^{X8} , R^{X9} , R^{Y9} обозначают независимо друг от друга линейный или разветвленный C_{1-6} -алкил, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным Hal или монозамещенным $-NH_2$, насыщенный моноциклический карбоцикл с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода или насыщенный моноциклический гетероцикл с 3, 4, 5, 6, 7 кольцевыми атомами, где 1 или 2 кольцевых атома представляют собой гетероатом(ы), выбранные из N, O и/или S, и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где этот гетероцикл может быть незамещенным или замещенным C_{1-6} -алкилом с прямой или разветвленной цепью, $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкилом (с прямой или разветвленной цепью) и/или оксо(=O), или фенилом, $-CH_2$ -фенилом, -нафтилом, $-CH_2$ -нафтилом, гетероароматической кольцевой системой или $-CH_2$ -гетероароматической кольцевой системой с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 кольцевыми атомами, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов указанной гетероатомной кольцевой системы представляют собой гетероатом(ы), выбранные из N, O и/или S, а остальные представляют собой атомы углерода, где указанный фенил, нафтил или гетероароматическая кольцевая система быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга неразветвленным или разветвленным C_{1-6} -алкилом или $-O-C_{1-6}$ -алкилом, Hal или $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкилом (с прямой или разветвленной цепью).

и R^{X8} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членный гетероцикл, где этот гетероцикл может не содержать какого-либо дополнительного гетероатома или может содержать помимо указанного атома азота еще один атом гетероцикла, выбранный из N, O и S, где, если этот дополнительный гетероатом представляет собой N, этот дополнительный N может быть замещен H или C_{1-6} -алкилом с прямой или разветвленной цепью;

Hal обозначает F, Cl, Br, I.

3. Соединение по любому из пунктов 1 или 2 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях.

где X обозначает N- R^5 или O;

R^1 обозначает Ar^1 или Het Ar^{X1} ; R^5 обозначает H;

Ar^{X1} обозначает фенил, который может быть незамещенным или монозамещенным R^{X1a} или дизамещенным независимо друг от друга R^{X1a} и $2a$.

Het Ar^{X1} обозначает бициклическую ароматическую кольцевую систему с 9 кольцевыми атомами, где (i) 1 из указанных кольцевых атомов представляет собой атом азота, или атом кислорода, или атом серы, а остальные являются атомами углерода; или (ii) 1 из упомянутых кольцевых атомов представляет собой атом азота, а еще 1 из упомянутых кольцевых атомов представляет собой атом кислорода или атом серы, при этом этот дополнительный гетероатом может быть смежным или не смежным с атомом азота, а остальные являются атомами углерода; или (iii) 2 из указанных кольцевых атомов представляют собой атомы азота, а остальные представляют собой атомы углерода; или (iv) 2 из указанных кольцевых атомов представляют собой атомы азота, а другой из указанных кольцевых атомов представляет собой атом кислорода или атом серы, а остальные являются атомами углерода; или (v) 3 из указанных кольцевых атомов представляют собой атомы азота, а остальные - атомы углерода; где эта ароматическая кольцевая система может быть незамещенной или монозамещенной R^{X1b} или дизамещенной независимо друг от друга R^{X1b} , R^{X2b} ;

a , R^{A3} обозначают независимо друг от друга неразветвленный или разветвленный C_{1-6} -алкил, причем C_{1-6} -алкил может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным F и/или Cl, линейным или разветвленным $-O-C_{1-6}$ -алкилом, и такой $-O-C_{1-6}$ -алкил может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным F и/или Cl, $-OH$, $-SR^{X9}$, $-SF_5$, F, Cl, Br, $-NH_2$, $-NHR^{X7}$, $-NR^{X7}R^{X8}$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NHR^{X7}$, $-C(=O)-NR^{X7}R^{X8}$ или вместе образовывать цепь $-CH_2-CH_2-O-$, а $-O-CH_2-CH_2-O-$ или $a-OCH_2-C(CH_3)_2-$;

^b, R² обозначают независимо друг от друга неразветвленный или разветвленный C₁₋₆-алкил, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным F и/или Cl, Cl, Br, F, -OH, -NH₂, -NHR^{X7}, -NR^{X7}R^{X8}, -NH-C(=O)-methyl, -NH-C(=O)-CH₂-NH₂, -NH-C(=O)-пирролидин-2-ил ;

R^{X8} и R^{X9} обозначают независимо друг от друга линейный или разветвленный C₁₋₆-алкил или насыщенный моноциклический карбоцикл с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода.

и R^{X8} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членный гетероцикл, где этот гетероцикл может не содержать какого-либо дополнительного гетероатома или может содержать помимо указанного атома азота еще один атом гетероцикла, выбранный из N, O и S, где, если этот дополнительный гетероатом представляет собой N, этот дополнительный N может быть замещен H или C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью.

Соединение по любому из пунктов 1-3 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях,

где R¹ обозначает метилфенил, 3-метилфенил, этилфенил, 3-этилфенил, 4-этилфенил, трифторметилфенил, 4-(трифторметил)фенил, диметилфенил, 2,5-диметилфенил, диэтилфенил, 3,5-диэтилфенил, метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, трифторметоксифенил, 3-трифторметоксифенил, метилсульфанилфенил, 3-метилсульфанилфенил, пентафторсульфанилфенил, 4-пентафтор-А⁶-сульфанилфенил, метоксиметил-2-метокси-2-метоксифенил (метоксиметилфенил), 2-метокситолфенил, метоксиметилфенил (метоксиметилфенил), 2-метокситолфенил (метоксиметилфенил), 2 метокситолфенил(метоксиметилфенил)метилфенил, фторфенил, 4-фторфенил, бромфенил, 3-бромфенил, 4-бромфенил, бром-фторфенил, 4-бром-3-фторфенил, бром-метилфенил, 4-бром-2-метилфенил, хлор-метоксифенил, 2-хлор-5-хлор-фенил. метоксифенил, аминифенил, 3-аминифенил, 4-аминифенил, амино-метилфенил, 2-амино-5-метилфенил, 3-амино-4-метилфенил, амино-фторфенил, 4-амино-3-фторфенил, гидроксифенил, 2-гидрокси-5-метилфенил, дигидробензофуран-5-ил, индолил, 1 Н-индол-6-ил, N-метилиндол-6-ил, 1-этил-1 Н-индол-6-ил (А7-этилиндол-6-ил), 1-н-пропилиндол-6-ил, А/-изопропилиндол-6-ил, дифторметилиндол-6-ил, 2-(дифторметил)-1Н-индол-6-ил, диметилиндолил, диметилиндол-6-ил, 1,4-диметил-1Н-индол-6-ил, 1,5-диметил-1Н-индол-6-ил, фторметилиндолил, фтор -1-метилиндол-6-ил, 4-фтор-1-метилиндол-6-ил, 5-фтор-1-метилиндол-6-ил, 7-фтор-1-метилиндол-6-ил, диметиламинофенил, 3 -А/А/-диметиламинофенил,

диметиламино-метилфенил, 2-диметиламино-5-метилфенил, бензотиазолил, бензотиазол-6-ил, бензотиазол-5-ил, диметилдигидробензофуранил, 3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил, метилбензофуранил, метил-бензофуран-5-ил, 3-метилбензофуран-5-ил, бензотиофенил, бензотиофен-5-ил, метилбензотиофенил, 3-метил-1-бензотиофен-5-ил, трифторметилбензотиофенил, 3-(трифторметил)-1-бензотиофен-5-ил, аминобензотиофенил, 2-амино-1-бензотиофен-5-ил, 2-амино-1-бензотиофен-6-ил, 2-(ацетиламино)-1-бензотиофен-5-ил, 2-(NH₂-CH₂-C(=O)NH)-1-бензотиофен-5-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пирдин-6-ил, 1,2-бензотиазол-5-ил, 1,3-бензотиазол-5-ил, 1,3-бензотиазол-6-ил, 2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил, 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ил, 2-метиламино-1,3-бензотиазол-5-ил, 2-диметиламино-1,3-бензотиазол-5-ил, 2-(ацетиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил, 2-(пирролидин-2-ил-С(=О)-NH)-1,3-бензотиазол-5-ил, 2-(пирролидин-2-ил-С(=О)-NH)-1,3-бензотиазол-6-ил, бензотиазололил (гидроксibenзотиазололил, дигидробензотиазололил), 1,3-бензотиазол-2-ол-5-ил(2-гидрокси-1,3-бензотиазол-5-ил, 2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-2-он-5-ил), бензоксадиазолил, 2,1,3-бензоксадиазол-5-ил, бензотиадиазолил, 2,1,3-бензотиадиазол-5-ил, бензотриазолил, 1,2,3-бензотриазол-5-ил.

Соединение по любому из пунктов 1-4 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях,

где R⁴ обозначает Ar^{W4} или Hetar^{W4};

Ar^{W4} обозначает фенил, который замещен R^{w1a} в орто-положении (относительно присоединения Ar^{W4} к X) и может не иметь дополнительного заместителя или иметь один дополнительный заместитель R^{w2a};

Hetar^{W4} обозначает моноциклическую ароматическую кольцевую систему с 5 или 6 кольцевыми атомами, где 1, 2 или 3 из указанных кольцевых атомов представляют собой атом(ы) азота, а остальные представляют собой атомы углерода, причем эта кольцевая система замещена R^{w1b} в орто-положении (относительно присоединения Hetar^{W4} к X) и может не иметь дополнительного заместителя или иметь один дополнительный заместитель R^{w2b};

R^{w1a}, R^{wb} обозначают независимо друг от друга LA^{Xa}, HetarX⁴,

$\text{HetCyc}^{\text{X}^4}$, Hal, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{R}^{\text{W}6\text{a}}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{\text{W}4\text{a}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{W}4\text{a}}\text{R}^{\text{W}5\text{a}}$, $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{W}6\text{a}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{W}4\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{W}5\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{\text{W}6\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{\text{W}4\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{W}4\text{a}}\text{R}^{\text{W}5\text{a}}$;

$\text{R}^{\text{W}2\text{a}}$, $\text{R}^{\text{W}2\text{b}}$ обозначают независимо друг от друга H, Hal, $-\text{LA}^{\text{X}^4}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{W}4\text{b}}$, $-\text{NR}^{\text{W}4\text{b}}\text{R}^{\text{W}5\text{b}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{\text{W}6\text{b}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{\text{W}4\text{b}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{W}4\text{b}}\text{R}^{\text{W}5\text{b}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{\text{W}6\text{b}}$, Hetar⁴, $\text{HetCyc}^{\text{X}^4}$;

или $\text{R}^{\text{W}1\text{a}}$ и $\text{R}^{\text{W}2\text{a}}$ или $\text{R}^{\text{W}1\text{b}}$ и $\text{R}^{\text{W}2\text{b}}$ вместе образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 3 или 4 атомами углерода в цепи, в которой 1 или 2 из несмежных групп CH_2 двухвалентной алкиленовой цепи могут быть заменены независимо друг от друга на $-\text{N}(\text{H})-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})-$, $-\text{N}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{-алкил})$, $-\text{O}-$ где эти C_{1-6} -алкильные и C_{1-4} -алкильные радикалы могут быть с прямой или разветвленной цепью-, причем двухвалентная алкиленовая цепь может быть незамещенной или моно- или дизамещенной независимо друг от друга $-\text{C}_{1-6}$ -алкилом с прямой или разветвленной цепью;

Ar^{X^4} обозначает моноциклическую ароматическую кольцевую систему с 6 кольцевыми атомами углерода, причем кольцевая система может быть незамещенной или монозамещенной LA^{X^4} ;

$\text{Hetar}^{\text{X}^4}$ обозначает моноциклическую ароматическую кольцевую систему с 5 или 6 кольцевыми атомами, где 1, 2, 3 или 4 из указанных кольцевых атомов представляют собой атомы азота, а остальные представляют собой атомы углерода, при этом эта ароматическая кольцевая система может быть незамещенной или монозамещенной LA^{X^4} , $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{X}7\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{X}7\text{a}}\text{R}^{\text{X}8\text{a}}$;

$\text{Hetar}^{\text{Y}^4}$ обозначает моноциклическую ароматическую кольцевую систему с 5 или 6 кольцевыми атомами, где 1, 2 или 3 из указанных кольцевых атомов представляют собой атомы азота, а остальные представляют собой атомы углерода, причем эта ароматическая кольцевая система может быть незамещенной или моно- замещенной LA^{Y^4} ;

$\text{HetCyc}^{\text{X}^4}$ обозначает насыщенный моноциклический гетероцикл с 4, 5 или 6 кольцевыми атомами, где 1 или 2 кольцевых атома представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и/или S, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где этот гетероцикл может быть незамещенным или монозамещенным LA^{X^4} или $-\text{C}(=\text{O})-\text{LA}^{\text{X}^4}$ или оксо ($=\text{O}$), или дизамещенным оксо($=\text{O}$) и LA^{X^4} или Hal и LA^{X^4} , или тризамещенным одним или двумя Hal и одним или двумя LA^{X^4} ;

$\text{HetCyc}^{\text{Y}^4}$ обозначает насыщенный моноциклический гетероцикл с 4, 5 или 6 кольцевыми атомами, где 1 или 2 кольцевых атома представляют собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где этот гетероцикл может быть незамещенным или монозамещенным LA^{Y^4} или $-\text{C}(=\text{O})-\text{LA}^{\text{Y}^4}$ или оксо($=\text{O}$) или дизамещенным оксо($=\text{O}$) и LA^{Y^4} ;

LA^{X^4} обозначает C_{1-6} -алкил с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга Hal, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{X}7\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{X}7\text{a}}\text{R}^{\text{X}8\text{a}}$;

LA^{X^4} и LA^{Y^4} независимо друг от друга обозначают C^{\wedge} -алкил с прямой или разветвленной цепью;

LA^{Z^4} обозначает двухвалентный d-6-алкиленовый радикал с прямой или разветвленной цепью;

$\text{R}^{\text{W}4\text{aj}}$, $\text{R}^{\text{W}5/4}$, $\text{R}^{\text{W}6\text{ai}}$, $\text{R}^{\text{W}4\text{bj}}$, $\text{R}^{\text{W}5\text{b}}$, $\text{R}^{\text{W}6\text{bi}}$ обозначают независимо друг от друга линейный или разветвленный C_{1-6} -алкил, насыщенный моноциклический карбоцикл с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода, Ar^{X^4} , Hetar⁴, $\text{HetCyc}^{\text{X}^4}$, LA^{Z^4} -Hetar^{Y4} или LA^{Z^4} - $\text{HetCyc}^{\text{Y}^4}$;

$\text{R}^{\text{X}7\text{a}}$, $\text{R}^{\text{X}8\text{a}}$ обозначают независимо друг от друга неразветвленный или разветвленный C_{1-6} -алкил или насыщенный моноциклический карбоцикл с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода или моноциклическую ароматическую кольцевую систему с 5 или 6 атомами в кольце, где 1, 2, 3 или 4 из указанных кольцевых атомов представляют собой атом(ы) азота, а остальные представляют собой атомы углерода, при этом эта ароматическая кольцевая система может быть незамещенной или монозамещенной C_{1-6} -алкилом с прямой или разветвленной цепью; или каждая пара $\text{R}^{\text{W}4\text{a}}$ и $\text{R}^{\text{W}5\text{a}}$; $\text{R}^{\text{W}4\text{b}}$ и $\text{R}^{\text{W}5\text{b}}$; $\text{R}^{\text{X}7\text{a}}$ и $\text{R}^{\text{X}8\text{a}}$ образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3, 4, 5, 6 или 7-членный гетероцикл, где этот гетероцикл может не содержать какого-либо дополнительного гетероатома или может содержать помимо указанного атома азота еще один атом гетероцикла, выбранный из N, O и S, где, если этот дополнительный гетероатом представляет собой N, этот дополнительный N может быть замещен H или C_{1-6} -алкилом с прямой или разветвленной цепью;

Hal обозначает F, Cl, Br, I.

Соединение по пункту 5 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях,

где $\text{Ar}^{\text{W}4}$ обозначает фенил, который замещен $\text{R}^{\text{W}1\text{a}}$ в орто-положении (относительно присоединения $\text{Ar}^{\text{W}4}$ к X) и не имеет дополнительных заместителей;

$\text{Hetar}^{\text{W}4}$ обозначает моноциклическую ароматическую кольцевую систему с 6 кольцевыми атомами, где 1 или 2 из указанных кольцевых атомов представляют собой атом(ы) азота, а остальные представляют

собой атомы углерода, причем эта кольцевая система замещена R^{w1b} в орто-положении (относительно присоединение $Hetar^{w4}$ к X) и не имеет дополнительных заместителей.

Соединение по пункту 5 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях,

где Ar^{w4} обозначает фенил, который замещен R^{w1a} в орто-положении (относительно присоединения Ar^{w4} к X) и имеет еще один заместитель R^{w2a} в пара-положении относительно R^{w1a} ;

$Hetar^{w4}$ обозначает моноциклическую ароматическую кольцевую систему с 6 кольцевыми атомами, где 1 или 2 из указанных кольцевых атомов представляют собой атомы азота, а остальные представляют собой атомы углерода, причем эта кольцевая система замещена R^{w1b} в орто-положении (относительно к присоединению $Hetar^{w4}$ к X) и несет еще один заместитель R^{w2b} в пара-положении относительно R^{w1b} .

Соединение по любому из пунктов 5-7 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях,

где R^{w1a} , R^{w1b} обозначают независимо друг от друга метил, метиламинметил, (диметиламино) метил, пиразолил, метилпиразолил, имидазолил, метилимидазолил, 1-метил-1H-имидазол-4-ил, пиримидинил, тетразолил, 1H-1, 2,3,4-тетразол-5-ил, Cl, -CN, -SO₂NH₂, -SO₂NH(CH₃), SO₂N(CH₃)₂, -SO₂-N-морфолинил, -SO₂-N-пиперазинил, -SO₂-CH₃, -SO₂-NH-пирролидинил, -SO₂-NH-пирролидин-3-ил, -SO₂-NH-метилпирролидинил, -SO₂-NH-(1-метилпирролидин-3-ил), -SO₂-NH-(пипердинил), -SO₂-NH-(пиперидин-3-ил), -SO₂-NH-(метилпипердинил), -SO₂-NH-(1-метилпиперидин-3-ил), -SO₂-NH-оксанил, -SO₂-NH-оксан-3-ил, -SO₂-NH-CH₂-(пирролидинил), -SO₂-NH-CH₂-(пирролидин-3-ил), -SO₂-NH-CH₂-(метилпирролидинил), -SO₂-NH-CH₂-(1-метилпирролидин-3-ил), -SO₂-NH-CH₂-оксанил, -SO₂-NH-CH₂-оксан-4-ил, -SO₂-NH-CH₂-пиразолил, -SO₂-NH-CH₂-пиразол-4-ил, -SO₂-NH-CH₂-(метилпиразолил), -SO₂-NH-CH₂-(1-метил-1H-пиразол-4-ил), -SO₂-NH-(пиримидин-5-ил), -SO₂-NH-CH₂-(пиримидин-5-ил), -SO₂-N(CH₃)-CH₂-(пиримидин-5-ил), -NH₂, -N-пиперазинил, -N-4-метилпиперазинил, 4-N-ацетилпиперазин-1-ил, -OH, -OCH₃, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-(n-C₄H₉), -C(=O)-O-пиримидинил, -C(=O)-O-пиримидин-4-ил, -C(=O)-O-(аминопиримидинил), -C(=O)-O-(2-аминопиримидин-4-ил), -C(=O)-NH₂-C(=O)-NHCH₃, -C(=O)-N(CH₃)₂-C(=O)-NH-циклогексил, -C(=O)-NH-фенил, -C(=O)-NH-(азетидинил), -C(=O)-NH-(метилазетидинил), -C(=O)-NH-(1-метилазетидин-3-ил), -C(=O)-NH-(1-ацетилазетидин-3-ил), -C(=O)-NH-CH₂-(азетидинил), -C(=O)-NH-CH₂-(1-ацетилазетидин-3-ил), -C(=O)-NH-(метилпирролидинил), -C(=O)-NH-(1-метил-пирролидин-3-ил), -C(=O)-NH-((3S)-1-метилпирролидин-3-ил), -C(=O)-NH-((3f)-1-метилпирролидин-3-ил), -C(=O)-N(CH₃)-(метилпирролидинил), -C(=O)-N(CH₃)-(1-метилпирролидин-3-ил), -C(=O)-NH-CH₂-(метилпирролидинил), -C(=O)-NH-CH₂-(1-метилпирролидин-3-ил), -C(=O)-NH-(1-ацетилпирролидин-3-ил), -C(=O)-NH-(фторметилпирролидинил), -C(=O)-NH-(2-фтор-1-метилпирролидин-3-ил), -C(=O)-NH-(5-фтор-1-метилпирролидин-3-ил), -C(=O)-NH-(дифторметилпирролидинил), -C(=O)-NH-(5,5-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил), -C(=O)-NH-(3,3-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил), -C(=O)-NH-оксанил, -C(=O)-NH-оксан-4-ил, -C(=O)-NH-пиперидинил, -C(=O)-NH-пиперидин-4-ил, -C(=O)-NH-пиперидин-3-ил, -C(=O)-NH-метилпиперидинил, -C(=O)-NH-(1-метилпиперидин-4-ил), -C(=O)-NH-(1-метилпиперидин-3-ил), -C(=O)-NH-(ацетилпиперидинил), -C(=O)-NH-(1-ацетилпиперидин-3-ил), -C(=O)-NH-(1-ацетилпиперидин-4-ил), -C(=O)-NH-(оксопирролидинил), -C(=O)-NH-(N-метилоксопирролидинил), -C(=O)-NH-(5-оксопирролидин-3-ил), -C(=O)-NH-(2-оксопирролидин-3-ил), -C(=O)-NH-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил), -C(=O)-NH-(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил), -C(=O)-NH-морфолинил, -C(=O)-NH-CH₂-морфолинил, -C(=O)-NH-CH₂-морфолин-2-ил, -C(=O)-NH-CH₂-морфолин-3-ил, -C(=O)-NH-CH₂-(метилморфолинил), -C(=O)-NH-CH₂CH₂-(4-метилморфолин-2-ил), -C(=O)-NH-CH₂-(ацетилморфолинил), -C(=O)-NH-CH₂-(4-ацетилморфолин-2-ил), -C(=O)-NH-CH₂-(4-ацетилморфолин-3-ил), -C(=O)-NH-(оксопиперидинил), -C(=O)-NH-(2-оксопиперидин-4-ил), -C(=O)-NH-(метилоксопиперидинил), -C(=O)-NH-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил), -C(=O)-NH-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил), -C(=O)-NH(пиримидин-4-ил), -C(=O)-NH(пиримидин-5-ил), -C(=O)-NHCH₂(пиримидин-5-ил), -C(=O)-NH-имидазолил, -C(=O)-NH-имидазол-5-ил, -C(=O)-NH-метилимидазолил, -C(=O)-NH-(1-метилимидазол-5-ил), -C(=O)-NH-CH₂-имидазолил, -C(=O)-NH-CH₂-имидазол-5-ил, -C(=O)-NH-CH₂-(метилимидазолил), -C(=O)-NH-CH₂-(1-метил-1H-имидазол-5-ил), -C(=O)-NH(метилпиразолил), -C(=O)-NH(1-метил-1H-пиразол-4-ил), -C(=O)-NHCH₂(1-метилпиразол-4-ил), -C(=O)-NH₂-пиридинил, -C(=O)-NH₂-пиридин-3-ил, -C(=O)-NH-пиридазинил, -C(=O)-NH-пиридазин-3-ил, -C(=O)-NH-CH₂-пиридазинил, -C(=O)-NH-CH₂-пиридазин-3-ил, -C(=O)-NH-пиримидинил, -C(=O)-NH-пиримидин-4-ил, -C(=O)-NH-пиримидин-5-ил, -CH₂-NH-(пиримидин-5-ил);

R^{W2a}, R^{W2b} обозначают, если присутствуют, независимо друг от друга H, Br, -CH₂NH₂, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH-C(=O)-CH₃, -C(=O)-O-метил, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-NH₂, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, метилпиразолил, 1-метил-1H-пиразол-5-ил, 1H-имидазол-1-ил, оксазол, 1,3-оксазол-2-ил, 2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил;

или R^{w1b} и R^{W2b} вместе образуют двухвалентную цепь -O-CH₂-CH₂-NH-, при этом подразумевается, что атом кислорода этой цепи присоединен к заместителю Hetar^{W4} в положении R^{w1b}, тогда как часть -NH- этой цепи присоединен к заместителю Hetar^{W4} в положении R^{W2b} и рядом с R^{w1b}.

Соединение по любому из пунктов 5-7 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях,

где Ar^{W4} обозначает 2-((диметиламино)метил)фенил, 2-(C(=O)OH)фенил, 2-метилсульфонилфенил(2-метансульфонилфенил), 2-(морфолин-4-сульфонил)фенил, 2-гидроксифенил, 2-метоксифенил, 2-цианофенил, 2-аминсульфонилфенил, 2-(N-метиламинсульфонил)фенил, 2-((1-метилпирролидин-3-ил)-NH-SO₂-)фенил, 2-((1-метилпиперидин-3-ил)-NH-SO₂-)фенил, 2-((оксан-3-ил)-NH-SO₂-)фенил, 2-((1-метилпирролидин-3-ил)-CH₂-NH-SO₂-)фенил, 2-(оксан-4-ил-CH₂-NH-SO₂-)фенил, 2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)-CH₂-NH-SO₂-)фенил, 2-((пиримидин-5-ил)-CH₂-NH-SO₂-)фенил, 2-((пиримидин-5-ил)-CH₂-N(CH₃)-SO₂-) фенил, 2-(*tu/v*-диметиламинсульфонил)фенил, 2-(NH₂-C(=O)-)фенил (2-карбамоилфенил), 2-((1-метилпирролидин-3-ил)-NH-C(=O)-) фенил, 5-бром-2-метансульфонилфенил, 2-(пиперазин-1-сульфонил)фенил, 5-циано-2-метансульфонилфенил, 2-метансульфонил-5-аминофенил, 2-метансульфонил-5-нитрофенил, 2-метансульфонил-5-аминометилфенил, 2-метансульфонил-5-карбамоилфенил (2-метансульфонил-5-(NH₂-C(=O)-)фенил), (2-метансульфонил-5-(NH₂-NH-C(=O)-)фенил), 2-метансульфонил-5-(CH₃C(=O)NH)-фенил, 2-метансульфонил-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил) фенил, 2-метансульфонил-5-(4-метилпиперазин-1-ил) фенил, 2-метансульфонил-5-(1,3-оксазол-2-ил)фенил, метансульфонил-5-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил) фенил, 5-(1-/- имидазол-1-ил)-2-метансульфонилфенил;

Hetar^{W4} обозначает 4-(метиламино) метилпиридин-3-ил, 4-((диметиламино) метил)пиридин-3-ил, 2-метилсульфонилпирдин-3-ил, 4-метилсульфонилпиридин-3-ил, 2-аминопиридин-3-ил, 4-(NH₂-C(=O))-пиридин-3-ил, 4-хлорпиридин-3-ил, 4-цианопиридин-3-ил, 2-гидроксипиридин-3-ил, 2-метоксипиридин -3-ил, 3-метансульфонилпиразин-2-ил, 3-метансульфонилпиридин-2-ил, 4-(C(=O)OH)пиридин-3-ил, 4-(1-метил-1-/- пиразол-4-ил)пиридин-3-ил, 4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил, 4-(4-N-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил, 4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиридин-3-ил, 4-(пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил, 4-метоксипиридин-3-ил, 4-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил) пиридин-3-ил, 4-((2-аминопиримидин-4-ил)-O-C(=O))- пиридин-3-ил, 4-(CH₃NH-C(=O))-пиридин-3-ил, 4-((CH₃)₂N-C(=O))-пиридин-3-ил,

4-((1-метилазетидин-3-ил)-NH-C(=O)-) пиридин-3-ил, 4-((1-ацетилазетидин-3-ил)-NH-C(=O)-) пиридин-3-ил, 4-((1-метилпирролидин-3-ил)-NH-C(=O)-) пиридин-3-ил (4-(1-метилпирролидин-3-илкарбамоил)пиридин -3-ил), 4-((1-метилпирролидин-3-ил)-N(CH₃)-C(=O)-) пиридин-3-ил, 4-(1-метилпирролидин-3-ил)-CH₂-NH-C(=O)-пиридин-3-ил (4-(1-метилпирролидин-3-илметилкарбамоил) пиридин-3-ил), 4-(1-ацетилпирролидин 3-ил)-NH-C(=O)-пиридин-3-ил, 4-(5-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)-NH-C(=O)-пиридин-3-ил, 4-(3- фтор-1-метилпирролидин-3-ил)-NH-C(=O)-пиридин-3-ил, 4-(5,5-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-NH-C(=O)-пиридин-3-ил, 4-(3,3-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-NH-C(=O)-пиридин-3-ил, 4-(оксан-4-ил-NH-C(=O)) пиридин-3-ил, 4-((1-метилпиперидин-4-ил)-NH-C(=O)-)пиридин-3-ил (4-(1-метилпиперидин-4-ил карбамоил) пиридин-3-ил), 4-((1-метилпиперидин-3-ил)-NH-C(=O)-) пиридин-3-ил (4-(1-метилпиперидин-3-илкарбамоил) пиридин-3-ил), 4-(((3S)-1-метилпирролидин-3-ил)-NH-C(=O)-) пиридин-3-ил, 4-(((3R)- 1-метил-пирролидин-3-ил)-NH-C(=O)-) пиридин-3-ил, 4-(1-ацетилпиперидин-3-илкарбамоил) пиридин-3-ил, 4-(1-ацетилпиперидин-4-илкарбамоил) пиридин-3-ил, 4-(1-ацетилпиперидин-3-илметилкарбамоил) пиридин-3-ил, 4-(1-ацетилпиперидин-4-илметилкарбамоил) пиридин-3-ил, 4-((1-ацетилазетидин-3-ил)-CH₂-NH-C(=O)-) пиридин-3-ил (4-(1-ацетилазетидин-3-илметилкарбамоил) пиридин-3-ил), 4-(5-оксопирролидин-3-ил)-NH-C(=O)-пиридин-3-ил, 4-(2-оксопирролидин-3-ил)-NH-C(=O)-пиридин-3-ил, 4-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)-NH-C(=O)-пиридин-3-ил, 4-(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)-NH-C(=O)-пиридин-3-ил, 4-(морфолин-3-ил)-CH₂-NH-C(=O)-пиридин-3-ил, 4-(4-метилморфолин-2-ил)-CH₂-NH-CO-пиридин-3-ил, (4-ацетилморфолин-3-ил)-CH₂-NH-C(=O)- пиридин-3-ил, 4-ацетилморфолин-2-ил-CH₂-NH-C(=O)-пиридин-3-ил (4-ацетилморфолин-2-илметилкарбамоилпиридин-3-ил), 4-((2-оксопиперидин-4-ил)-NH-C(=O)-) пиридин-3-ил (4-(2-оксопиперидин-4-илкарбамоил) пиридин-3-ил), 4-((1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)-NH-C(=O)-) пиридин-3-ил (4-(1-метил-2-оксопиперидин-4-илкарбамоил) пиридин-3-ил), 4-(1-метил-6-

оксопиперидин-3-ил)-NH-C(=O)-) пиридин-3-ил (4-(1-метил-6-оксопиперидин-3-илкарбамоил) пиридин-3-ил, 4-(фенил-NH-C(=O)-) пиридин-3-ил (4-(фенилкарбамоил) пиридин-3-ил), 4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил) NH-C(=O)) пиридин-3-ил, 4-((1-метилпиразол-4-ил)-CH₂NH-C(=O))- пиридин-3-ил, 4-(пиридин-3-ил)-NH-C(=O)-пиридин-4-ил, 4-((1-метилимидазол-5-ил)-CH₂-NH-C(=O)-) пиридин-3-ил(4-(1-метилимидазол-5-илметил) карбамоилпиридин-3-ил), 4-((пиримидин-4-ил)-NH-C(=O)) пиридин-3-ил, 4-((пиримидинил-5-ил)-NHC(=O))- пиридин-3-ил, 4-((пиримидинил-5-ил)-CH₂NHC(=O))- пиридин-3-ил, 4-(пиридазин-3-илметил карбамоил) пиридин-3-ил, 4-метансульфонилпиридин-1-ил-1-олат-3-ил, 2Н13Н, 4Н-пиридо [4,3-*b*][1,4]оксазин-8-ил, 4-карбамоилпиримидин-5-ил, 1-метил-1Н¹.S-триазол-5-ил, 4-[(пиримидин-5-ил)амино]метилпиридин-3-ил.

10. Соединение по пункту 9 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях, где R означает 4-этилфенил, 2,5-диметилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 3-бромфенил, 4-бромфенил, 2-хлор-5-метоксифенил, 3-амино-4-метилфенил, 4-амино-3-фторфенил, дигидробензофуран-5-ил, А-метилиндол-6-ил, 1-этил-1Н-индол-6-ил, 2-(дифторметил)-1Н-индол-6-ил, 1,4-диметил-1Н-индол-6-ил, 1,5-диметил-1Н-индол-6-ил, 4-фтор-1-метилиндол-6-ил, 5-фтор-1-метилиндол-6-ил, 7-фтор-1-метилиндол-6-ил, бензотиазол-6-ил, бензотиазол-5-ил, 3-метил-1-бензофуран-5-ил, 3-метил-1-бензотиофен-5-ил, 2,3-дигидробензо [1,4]диоксин-6-ил, 1-метил-1-пирроло [2,3-*b*]пирдин-6-ил, 2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил, 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ил, 2-(пирролидин-2-ил-С(=О)-NH-)-1,3-бензотиазол-6-ил, 2,1,3-бензотиадиазол-5-ил.

11. Соединение по любому из пунктов с 1 по 10 или его производные, N-оксиды и/или физиологически приемлемые соли, выбранные из группы, состоящей из следующих элементов:

8-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)- А /-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин

5-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-7-{1Н, 2Н, 3Н-пирроло [2,3-*c*]пиридин-1-ил}хиноксалин

А-(2-метансульфонилфенил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

8-(1,3-бензотиазол-6-ил)-А /-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин

8-(2-хлор-5-метоксифенил)-А /-(4-метансульфонилпиридин-3-ил) хиноксалин-6-амин

А /-(2-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-А /-[2-(морфолин-4-сульфонил) фенил]хиноксалин-6-амин

2-{{8-(1-метил-1-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил}амино}бензол-1-сульфонамид трифторацетат 8-(1,3-бензотиазол-5-ил)-А /-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин

А /-(5-бром-2-метансульфонилфенил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

А-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

А /-(2-метоксипиридин-3-ил)-8-(1-метил-1-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

3-{{8-(1-метил-1-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-2-ол

8-(1-метил-1-индол-6-ил)-А - [2-(пиперазин-1-сульфонил) фенил]хиноксалин-6-амин

А /-метил-2-{{8-(1-метил-1-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}бензол-1-сульфонамид

3-А /-[8-(1-метил-1-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил]пиридин-2,3-диамин

3-{{8-(1-метил-1-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбонитрил

3-{{8-(1-метил-1-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид

А /,А /-диметил-2-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил}амино}бензол-1-сульфонамид

/S-(2-метансульфонилфенил)-8-{1-метил-1-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил}хиноксалин-6-амин

трифторацетат

А-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил) хиноксалин-6-амин

/-(4-метоксипиридин-3-ил)-8-(1-метил-1-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

3-{{8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил) хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбонитрил

4-метансульфонил-3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил}амино}бензонитрил

3-{{8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил) хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид

А-(5-метансульфонилпиримидин-4-ил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил) хиноксалин-6-амин

3-{{8-(1-метил-1Н-индол-5-ил) хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбонитрил

3-{{8-(1-метил-1-индол-5-ил) хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид

А /-(4-хлорпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1Н-индол-5-ил)хиноксалин-6-амин 8-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-А /-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиридин-3-ил]хиноксалин-6-амин

8-(1-метил-1-индол-5-ил)-А - [4-(4-метилпиперазин-1-ил) пиридин-3-ил]хиноксалин-6-амин

8-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-А /-[4-(пиримидин-5-ил) пиридин-3-ил]хиноксалин-6-амин

5-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-7-{1Н, 2Н, 3Н-пирроло [2,3-*c*]пиридин-1-ил}хиноксалин

А /-(2-метансульфонил-5-нитрофенил)-8-(1-метилиндол-6-ил) хиноксалин-6-амин

6-метансульфонил- / S / 1- [8-(1-метил-1 - индол-6-ил) хиноксалин-6-ил]бензол-1,3-диамин
 8-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-А-(4-метансульфонилпиридин-3-ил) хиноксалин-6-амин
 А/[5-(аминометил)-2-метансульфонилфенил]-8-(1-метил-1Н-индол-5-ил) хиноксалин-6-амин
 8-(2,5-диметилфенил)- / \ /-(4-метансульфонилпиридин-3-ил) хиноксалин-6-амин
 8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)- / \ - [4-(4-метилпиперазин-1-ил) пиридин-3-ил]хиноксалин-6-амин
 А /-(4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил]амино]фенил)ацетамид
 А-[5-(1-/-имидазол-1-ил)-2-метансуифонилфенил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
 А-[2-метансульфонил-5-(2Н-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-8-(1-метил-1-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
 4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1/-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-1-ил-1 -олат
 А/[2-метансульфонил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6 -амин
 1-[4-(4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]фенил)пиперазин-1-ил]этан-1-он
 3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]окси]пиридин-4-карбонитрил А7-(4-
 метансуифонилпиридин-3-ил)-8- [3-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил) фенил]хиноксалин-6-амин
 /S/(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8- [1-(пропан-2-ил)-1 - индол-6-ил]хиноксалин-6-амин
 8-[3-(диметиламино) фенил]-А /-(4-метансульфонилпиридин-3-ил) хиноксалин-6-амин
 А-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(3-метилфенил)хиноксалин-6-амин /-метил-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид
 А, А7-диметил-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид
 3-[[8-(1-метил-1-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-А/(пиримидин-5-ил)пиридин-4-карбоксамид
 3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-/V-(пиримидин-5-илметил)пиридин-4-карбоксамид
 3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-/-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]пиридин -4-карбоксамид
 4-метансульфонил-\1-метил-/V3-[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]бензол-, 3-диамин
 8-[3-(хлорметил)-1-бензофуран-5-ил]-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
 8-(7-фтор-1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
 8-(4-этилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин 8-(1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
 N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(3-метоксифенил)хиноксалин-6-амин
 8-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
 8-(3-этилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
 8-(2-амино-5-метилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
 2-{7-[[4-метансульфонилпиридин-3-ил) амино]хиноксалин-5-ил]-4-метилфенол
 8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-N- [4-(1Н-1^А.S^А-тетразол-S-у пиридин-S-ил]хиноксалин-6-амин
 N-(4-хлорпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин 8-(4-фтор-1-метил-1Н-индол-6 -ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
 4-метансульфонил-3-[[8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-1-ил-1 -олат
 8-(5-фтор-1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
 N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(2-метокси-5-метилфенил)хиноксалин-6-амин
 8-(3-амино-4-метилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
 N-(3-метансульфонилпиридин-2-ил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
 1-[4-(3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-ил) пиперазин-1-ил]этан-1 -он
 N- [4-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил) пиридин-3-ил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
 8-(1-метил-1Н-индол-е-у-N ^ H.SH ^ H-пиридин ^ .S- ^ tl.^оксазин-S-ил}хиноксалин-6-амин
 2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[(пиримидин-5-ил)метил]бензол-1-сульфонамид
 2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил]амино]бензонитрил
 2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил]амино]бензамид
 4-циано-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-1-иум-1-олат
 3- {метил [8-(1-метил-1Н-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил]амино}пиридин-4-карбонитрил
 3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-карбоксамид
 N-[2-метансульфонил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)фенил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
 N-[2-метансульфонил-5-(1,3-оксазол-2-ил)фенил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
 3-{метил [8-(1-метил-1Н-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил]амино}пиридин-4-карбоксамид
 3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил) хиноксалин-6-ил]амино]-N-фенилпиридин-4-карбоксамид

3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил) пиридин-4-карбоксамид
N-(1-ацетилацетидин-3-ил)-3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид
3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид
2-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(пиримидин-5-ил)бензол-1-сульфонамид
3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(оксан-4-ил)пиридин-4-карбоксамид
6-метансульфонил-N1-[8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-ил]бензол-1,3-диамин
N-(2-метансульфонил-5-нитрофенил)-8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-амин
N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-N-метил-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-амин
Метил 4-метансульфонил-3 - {{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}бензоат
4-Метансульфонил-3 - {{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}бензоат
8-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
8-(1Н-1,2,3-бензотриазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
4-метансульфонил-3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}бензогидразилд
8-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
N-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид
3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил) пиридин-4-карбоксамид
3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-4-карбоксамид
3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид
3-{метил[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}-N-(пиримидин-5-ил)пиридин-4-карбоксамид
N-циклогексил-3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид
3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(2-оксопиперидин-4-ил)пиридин-4-карбоксамид
2-{7-[(4-метансульфонилпиридин-3-ил)амино]хиноксалин-5-ил}-4-метилбензамид
8-(3-этоксифенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[3-(пропан-2-илокси)фенил]хиноксалин-6-амин
8-(4-аминофенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин 8-(3-аминофенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин бутил
3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксилат
3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-[(морфолин-3-ил)метил]пиридин-4-карбоксамид
N-[(4-ацетилморфолин-3-ил)метил]-3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид
3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-[(4-метилморфолин-2-ил)метил]пиридин-4-карбоксамид
N-[(ацетилацетидин-3-ил)метил]-3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид
N-[(4-ацетилморфолин-2-ил)метил]-3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид
3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-[(1-метилпирролидин-3-ил)метил]пиридин-4-карбоксамид
N-[(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид
3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-[(пиридазин-3-ил)метил]пиридин-4-карбоксамид
4-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-3-карбонитрил
N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид
N-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид
5-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиримидин-4-карбоксамид
3-{{8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбонитрил

3-{{8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид
N-(4-метансульфониопиридин-3-ил)-8-(4-метоксифенил)хиноксалин-6-амин
N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(5-метокси-2-метилфенил)хиноксалин-6-амин
8-[1-(дифторметил)-1H-индол-6-ил]-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
8-(4-бромфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин8-(3-бромфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин2-аминопиримидин-4-ил3-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксилат
8-(1,2-бензотиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
8-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[3-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-6-амин
N-(4-{7-[(4-метансульфонилпиридин-3-ил)амино]хиноксалин-5-ил}фенил)пирролидин-2-карбоксамид
N-(3-{7-[(4-метансульфонилпиридин-3-ил)амино]хиноксалин-5-ил}фенил)пирролидин-2-карбоксамид
8-(1-этил-1H-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-5-ил)хиноксалин-6-амин
2-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-[(1-метилпирролидин-3-ил)метил]бензол-1-сульфонамид
N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)хиноксалин-6-амин
N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-6-ил)хиноксалин-6-амин
2-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензол-1-сульфонамид
2-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-[(оксан-4-ил)метил]бензол-1-сульфонамид
2-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-[(1-метил-1H-пирозол-4-ил)метил]бензол-1-сульфонамид
8-(2-амино-1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
N-{4-[(диметиламино)метил]пиридин-3-ил}-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
N-{2-[(диметиламино)метил]фенил}-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
2-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}бензойная кислота
3-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоновая кислота
3-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид
N-метил-3-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид
2-{{8-(-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамид
N-(5-{7-[(4-метансульфонилпиридин-3-ил)амино]хиноксалин-5-ил}-1,3-бензотиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид
N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-пропил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
N-(6-{7-[(4-метансульфонилпиридин-3-ил)амино]хиноксалин-5-ил}-1,3-бензотиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид
N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[4-(трифторметил)фенил]хиноксалин-6-амин
8-(4-амино-3-фторфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
N-метил-2-{{8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-[(пиримидин-5-ил)метил]бензол-1-сульфонамид
8-(4-фторфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин8-(1,4-диметил-1H-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
8-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-N-(2-метансульфонилфенил)хиноксалин-6-амин
N-(2-метансульфонилфенил)-8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-амин
8-(3,5-диэтилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
3-{{8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-4-карбоксамид
3-{{8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-4-карбоксамид
8-[2-(диметиламино)-5-метилфенил]-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
N-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
8-(1,5-диметил-1H-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин
3-{{8-(4-фтор-1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид

N-(3-фтор-1-метилпирролидин-3-ил)-3-[[8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино}пиридин-4-карбоксамид

N-(5,5-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-3-[[8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино}пиридин-4-карбоксамид

N-(3,3-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-3-[[8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино}пиридин-4-карбоксамид.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение Формулы (I), как определено в любом из пунктов с 1 по 11, или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях, в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Фармацевтическая композиция по пункту 12, которая дополнительно содержит второй активный ингредиент или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях, где второй активный ингредиент представляет собой соединение Формулы (I), как определено в любом из пунктов 1.

Лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно соединение Формулы (I), как определено в любом из пунктов с 1 по 11, или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях.

16. Соединение Формулы (I), как определено в любом из пунктов 1-11, или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях.

17. Набор (комплект), состоящий из отдельных упаковок следующего:

а) эффективное количество соединения Формулы (I), как определено в любом из пунктов с 1 по 11, или его производных, N-оксидов, пролекарств, сольватов, таутомеров или стереоизомеров, а также физиологически приемлемых солей каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях; а также

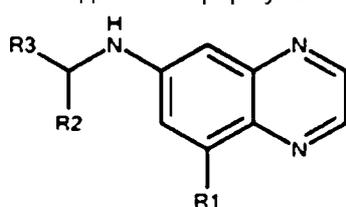
б) эффективное количество дополнительного активного ингредиента, причем такой активный ингредиент не является соединением Формулы (I), как определено в любом из пунктов с 1 по 11.

Пункт F

Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где PFKFB3 выбран из тех, что описаны в WO2018087021A1, включенном в настоящий документ в качестве ссылки.

Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 выбран из следующего далее

1. Соединение формулы I



(I), где R¹ обозначает N-метилиндол-6-ил(1-метил-1H-индол-6-ил), 3-метил-1-бензофуран-5-ил, 1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил; R² обозначает 1H-пиразол-4-ил или 1-метил-1H-пиразол-4-ил, а R³ обозначает 1H-имидазол-2-ил, 1-метил-1H-имидазол-2-ил, 1H-имидазол-5-ил, 1-метил-1H-имидазол-5-ил, 1H-1,2,3-триазол-5-ил, 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 4H-1,2,4-триазол-3-ил, 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил; или же

R² обозначает 1H-пиразол-3-ил или 1-метил-1H-пиразол-3-ил и

R³ обозначает 1H-1,2,3-триазол-5-ил, 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил, 4H-1,2,4-триазол-3-ил, 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил; или же

R² обозначает 1H-пиридазин-6-он-3-ил, 6-метоксипиридазин-3-ил и

R³ обозначает пиридин-3-ил, пиридин-4-ил; или производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или их стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях.

2. Соединение по пункту 1 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях, где
 R^1 обозначает N-метилиндол-6-ил (1-метил-1H-индол-6-ил), 3-метил-1-бензофуран-5-ил;
 R^2 обозначает 1-метил-1H-пиразол-4-ил и
 R^3 обозначает 1-метил-1H-имидазол-2-ил, 1-метил-1H-имидазол-5-ил, 1-метил-1H-1, 2,3-триазол-5-ил, морфолин-2-ил, пиридин-3-ил, 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил; или R^2 обозначает 1-метил-1H-пиразол-3-ил и
 R^3 обозначает 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил, 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил;
или R^2 обозначает 1H-пиридазин-6-он-3-ил, 6-метоксипиридазин-3-ил, и R^3 обозначает пиридин-3-ил.
3. Соединение по любому из пунктов 1 или 2 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях, где R^1 означает N-метилиндол-6-ил (1-метил-1H-индол-6-ил), 3-метил-1-бензофуран-5-ил;
 R^2 обозначает 1-метил-1H-пиразол-4-ил и
 R^3 обозначает 1-метил-1H-имидазол-2-ил, 1-метил-1H-имидазол-5-ил, 1-метил-1H-1, 2,3-триазол-5-ил, морфолин-2-ил, пиридин-3-ил, 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил.
4. Соединение по любому из пунктов 1-3 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях, где R^1 означает N-метилиндол-6-ил (1-метил-1H-индол-6-ил), 3-метил-1-бензофуран-5-ил; R^2 обозначает 1-метил-1H-пиразол-4-ил, а R^3 обозначает 1-метил-1H-имидазол-2-ил, 1-метил-1H-имидазол-5-ил, 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил, морфолин-2-ил, пиридин-3-ил, 4-метил-4H-1, 2,4-триазол-3-ил.
5. Соединение по любому из пунктов 1-4 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях, где R^1 означает N-метилиндол-6-ил (1-метил-1H-индол-6-ил), 3-метил-1-бензофуран-5-ил; R^2 обозначает 1-метил-1H-пиразол-4-ил, а R^3 обозначает 1-метил-1H-имидазол-2-ил, 1-метил-1H-имидазол-5-ил, 1-метил-1H-1, 2,3-триазол-5-ил.
6. Соединение по любому из пунктов 1 или 2 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях, где R^1 означает N-метилиндол-6-ил; R^2 обозначает 1-метил-1H-пиразол-3-ил, а R^3 обозначает 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил, 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил.
7. Соединение по любому из пунктов 1 или 2 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях, где R^1 означает N-метилиндол-6-ил; R^2 обозначает 1H-пиридазин-6-он-3-ил или 6-метоксипиридазин-3-ил, а R^3 обозначает пиридин-3-ил.
8. Соединение или его N-оксиды и/или физиологически приемлемые соли, выбранные из группы, состоящей из:
- 6-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино](пиридин-3-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он(6-[[8-(1-Метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-иламино]пиридин-3-илметил]-2H-пиридазин-3-он)
- 6-[(S)-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино](пиридин-3-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он
- 6-[(R)-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино](пиридин-3-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он
- N-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
- N-[(S)-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
- N-[(R)-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
- N-[(6-метоксипиридазин-3-ил)(пиридин-3-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
- N-[(S)-(6-метоксипиридазин-3-ил)(пиридин-3-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин
- N-[(R)-(6-метоксипиридазин-3-ил)(пиридин-3-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

[(S)-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-илметил]-[8-(1-метил-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-хиноксалин-6-ил]амин

[(R)-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-илметил]-[8-(1-метил-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-хиноксалин-6-ил]амин.

9. Соединение по пункту 8 или его N-оксиды и/или физиологически приемлемые соли, выбранное из группы, состоящей из следующего:

6-[[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}(пиридин-3-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он

6-[(S)-[[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}(пиридин-3-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он

6-[(R)-[[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}(пиридин-3-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он

N-[(S)-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

N-[(R)-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

N-[(S)-(6-метоксипиридазин-3-ил)(пиридин-3-ил)метил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

N-[(R)-(6-метоксипиридазин-3-ил)(пиридин-3-ил)метил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

N-[(S)-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

N-[(R)-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

N-[(S)-(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

N-[(R)-(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-[(R)-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(пиридин-3-ил)метил]хиноксалин-6-амин

8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-[(S)-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)(пиридин-3-ил)метил]хиноксалин-6-амин

8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(S)-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]хиноксалин-6-амин

8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(S)-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]хиноксалин-6-амин

N-[(S)-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин

N-[(R)-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пунктов 1-9 или его производные, их N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

11. Фармацевтическая композиция по пункту 10, которая дополнительно содержит второй активный ингредиент или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси в любом соотношении, в которых второй активный ингредиент не является соединением по любому из пунктов 1-9.

12. Лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно соединение по любому из пунктов 1-9 или его производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси, во всех соотношениях.

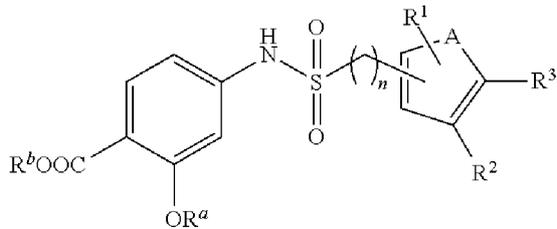
Пункт G

Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где PFKFB3 выбран из тех, что описаны в заявках WO2011161201A1, EP2794009B1 и публикации 1038/s41467-018-06287-x (<https://www.nature.com/articles/s41467-018-06287-x> 10), включенных в настоящий документ посредством ссылки.

Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 выбран из следующих

1. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет формулу (I).

(I)



, где n равно 0 или 1; А представляет собой $-CR^4 = CR^4-$;

R^1 выбран из H; галогена; C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного по крайней мере одним галогеном; и C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного по крайней мере одним галогеном;

R^2 выбран из карбоцикллил- C_0-C_3 -алкила и гетероцикллил- C_0-C_3 -алкила; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; любой карбоцикллил или гетероцикллил представляет собой 5- или 6-членный моноцикллил или 9- или 10-членный бицикллил; и любой карбоцикллил или гетероцикллил необязательно замещен по меньшей мере одним R^5 ;

R^3 выбран из H; галогена; C_1-C_6 алкила; C_1-C_6 алкокси; C_1-C_6 алкилкарбониламино; гидрокси- C_0-C_6 алкила, C_1-C_6 алкилкарбонила; C_1-C_6 алкоксикарбонила; и циано; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

или R^2 и R^3 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено по меньшей мере одним R^5 ;

каждый R^4 независимо выбран из H, галогена, моноциклического C_3-C_6 карбоциклила и C_1-C_6 алкила, где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

каждый R^5 независимо выбран из галогена; C_1-C_6 алкила; C_1-C_6 алкокси; фенокси; амино; циано; нитро; вторичного или третичного C_1-C_6 алкиламино; 5- или 6-членного циклического амина, необязательно содержащего по меньшей мере один дополнительный гетероатом в кольце; C_1-C_6 алкилкарбониламино; карбамоила; вторичного или третичного C_1-C_6 алкиламида; 5- или 6-членного циклического аминокарбонила; C_1-C_6 алкоксикарбониламино; гидрокси- C_0-C_6 алкила; C_1-C_6 -алкилтио; карбокси- C_0-C_6 алкила; C_1-C_6 алкоксикарбонила; C_1-C_6 алкилкарбонила; C_1-C_6 -алкилсульфонила; и C_1-C_6 алкилсульфониламино; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

R^a выбран из H и C_1-C_6 алкилкарбонила;

R^b выбран из H, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкила, замещенного по крайней мере одним R^6 ; карбоцикллил- C_0-C_5 алкила; и гетероцикллил- C_0-C_5 -алкила; где любой карбоцикллил и гетероцикллил является 5- или 6-членным и необязательно замещен по меньшей мере одним R^7 и необязательно содержит по меньшей мере одну оксогруппу в кольце;

при условии, что R^a и R^b одновременно не являются H;

каждый R^6 независимо выбран из гидрокси; C_1-C_6 алкокси; гидрокси- C_1-C_6 алкокси; C_1-C_6 алкилкарбонилокси; C_1-C_6 алкоксикарбонилокси; 5- или 6-членного карбоцикллилкарбонила или гетероцикллилкарбонила; амино; вторичного или третичного C_1-C_6 алкиламино; вторичного или третичного гидрокси- C_1-C_6 алкиламино; 5- или 6-членного циклического амина, необязательно содержащего по меньшей мере один дополнительный гетероатом в кольце, и где кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним C_1-C_6 алкилом; C_1-C_6 алкилкарбониламино; C_1-C_6 алкоксикарбониламино; (C_1-C_6 алкоксикарбонил)(C_1-C_6 алкил)амино; (C_1-C_6 алкоксикарбонил)(5- или 6-членный карбоцикллил или гетероцикллил) амино; (C_1-C_6 алкилкарбонил)(C_1-C_6 алкил) амино; карбамоила; вторичного или третичного C_1-C_6 алкиламида, где любой алкил необязательно замещен OH или $CONH_2$; 5- или 6-членного карбоцикллил- или гетероцикллилкарбамоила; 5- или 6-членного циклического аминокарбонила, необязательно содержащего по меньшей мере один дополнительный гетероатом в кольце, и где кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним C_1-C_6 алкилом; 5- или 6-членного карбоциклиламино или гетероциклиламино; и 5- или 6-членного карбоциклилокси или гетероциклилокси; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном и любой 5- или 6-членный карбоцикллил или гетероцикллил необязательно замещен по меньшей мере одним R^8 ;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из C_1-C_6 алкила; гидрокси- C_0-C_3 алкила; C_1-C_6 алкокси- C_0-C_3 алкила; C_1-C_6 алкоксикарбонила; карбоцикллил- C_0-C_4 алкила; гетероцикллил- C_0-C_4 алкила; C_1-C_6 алкилсульфинила; амино; нитро; C_1-C_6 вторичного или третичного амина; галогена; карбамоила; вторичного или третичного C_1-C_6 алкиламида- C_0-C_3 алкила; C_1-C_6 алкилкарбониламино; и 5- или 6-членного циклического амина, необязательно содержащего по меньшей мере один дополнительный гетероатом в кольце и где кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним C_1-C_6 алкилом; где

любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; где любой карбоциклил и гетероциклил является 5- или 6-членным; или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции по пункту 1, где R¹ выбран из H и C₁-C₃ алкила.

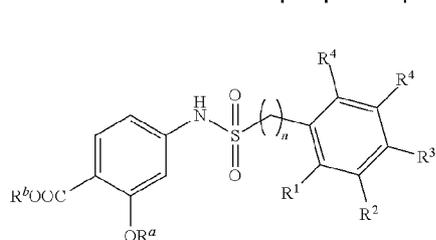
12. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции по пункту 1, где каждый R⁴ представляет собой H.

13. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции по пункту 1, где R³ выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном.

14. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции по пункту 1, где n равно 0.

15. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции по пункту 1, где R^a представляет собой H.

16. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции по пункту 1, где ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции имеет формулу (ICa)



, где R¹, R⁴, R^a, R^b и n имеют значения, указанные в пункте 1, R² представляет собой фенил, замещенный по крайней мере одним R⁵, и R³ представляет собой H.

17. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции по пункту 1, где R² представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 группами R⁵; и каждый R⁵ независимо выбран из гидроксидной, C₁-C₃ алкокси и галогеновой.

18. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции по пункту 1, где R² представляет собой 5-фтор-2-гидроксифенил.

19. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции по пункту 1, где R^b представляет собой C₂-C₄-алкил, замещенный 1 или 2 группами, выбранными из метокси и этокси.

20. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции по пункту 1, где R^b представляет собой гидроксидный-C₂-C₄-алкил.

21. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции по пункту 1, где R^b представляет собой тетрагидрофурил-C₁-C₀-алкил.

22. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции по пункту 1, где ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции выбран из следующего:

- метил 2-гидрокси-4-[[4-метил-1-нафтил]сульфонил]аминобензоат,
- метил 2-гидрокси-4 - [(1-нафтилсульфонил)амино]бензоат,
- метил 4-[[4-фтор-1-нафтил]сульфонил]амино-2-гидроксибензоат,
- метил 4 - [(2,1,3-бензотиадиазол-4-илсульфонил)амино]-2-гидроксибензоат,
- метил 2-гидрокси-4 - [(нафталин-2-илсульфонил)амино]бензоат,
- метил 4-[[5-(диметиламино)нафталин-1-ил]сульфонил]амино-2-гидроксибензоат,
- метил 2-гидрокси-4-[[2'-гидроксибифенил-3-ил]сульфонил]аминобензоат,
- метил 4-[[3'-хлорбифенил-3-ил]сульфонил]амино-2-гидроксибензоат,
- метил 4 - [(бифенил-3-илсульфонил)амино]-2-гидроксибензоат,
- метил 2-гидрокси-4-[[3-пиридин-3-илфенил]сульфонил]аминобензоат,
- метил 2-гидрокси-4-[[3-пиридин-4-илфенил]сульфонил]аминобензоат,
- метил 4-[[3-(1-бензофуран-2-ил)фенил]сульфонил]амино-2-гидроксибензоат,
- метил 2-гидрокси-4-[[3-хинолин-6-илфенил]сульфонил]аминобензоат,
- метил 4-[[3'-аминобифенил-3-ил]сульфонил]амино-2-гидроксибензоат,
- метил 4-[[3'-ацетамидобифенил-3-ил]сульфонил]амино-2-гидроксибензоат,
- метил 2-гидрокси-4-[[2'-нитробифенил-3-ил]сульфонил]аминобензоат,
- метил 4-[[3-(5-ацетил-2-тиенил)фенил]сульфонил]амино-2-гидроксибензоат,
- метил 2-гидрокси-4-[[2'-(гидроксиметил)бифенил-3-ил]сульфонил]аминобензоат,
- метил 4-[[3'-цианобифенил-3-ил]сульфонил]амино-2-гидроксибензоат,
- метил 2-гидрокси-4-[[4'-(метилсульфанил)бифенил-3-ил]сульфонил]аминобензоат,
- метил 2-гидрокси-4-[[4'-(трифторметокси)бифенил-3-ил]сульфонил]аминобензоат,

метил 2-гидрокси-4-({{4'-(трифторметил) бифенил-3-ил}сульфонил}амино)бензоат,
метил 4-({{4'-(диметилкарбамоил) бифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 4-({{4'-(карбамоил)бифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 2-гидрокси-4-({{3'-(метилсульфонил) бифенил-3-ил}сульфонил}амино)бензоат,
метил 4-({{3'-(карбамоил)бифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 2-гидрокси-4-({{5-(трифторметил) бифенил-3-ил}сульфонил}амино)бензоат,
метил 4-({{2', 5'-дифтор-5-(трифторметил) бифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 4-({{3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-5-(трифторметил)фенил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 2-гидрокси-4-({{2'-гидрокси-5-(трифторметил) бифенил-3-ил}сульфонил}амино) бензоат,
метил 4-({{3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил) бензил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 4-({{3'-этоксифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
1-метилэтил-3'-{{3-гидрокси-4-(метоксикарбонил) фенил}сульфамоил}бифенил-3-карбоксилат,
метил 4-({{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
бензил-2-ацетокси-4 - {{1-нафтилсульфонил}амино}бензоат,
2-ацетокси-4 - {{1-нафтилсульфонил}амино}бензойная кислота,
метил 2-гидрокси-4-({{3-(пиперидин-1-ил) фенил}сульфонил}амино)бензоат,
4-(диметиламино) бутил 2-гидрокси-4-({{3-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)фенил}сульфонил}амино) бензоат,
метил 4-({{5'-фтор-2'-гидрокси-5-(трифторметил) бифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 4-({{2', 5'-дифторбифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 4-({{3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил) фенил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
3-морфолин-4-илпропил-2-гидрокси-4-({{2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)бензоат,
3-морфолин-4-илпропил-4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
4-морфолин-4-илбутил-4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
3-морфолин-4-илпропил-4-{{2', 5'-дифторбифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
2-метоксиэтил 4-{{2', 5'-дифторбифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
4-морфолин-4-илбутил-4-{{2', 5'-дифторбифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
3-морфолин-4-илпропил-4-({{3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил) фенил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
2-метоксиэтил 4-({{3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил) фенил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
4-морфолин-4-илбутил-4-({{3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил) фенил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
2-метокси-1-метилэтил 4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат, тетрагидрофуран-3-ил
4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат, 1-(метоксиметил) пропил-4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
2-этокси-1-(этоксиметил) этил 4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
2-метоксибутил 4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
2-гидроксиэтил 4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
3-гидроксипропил 4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
2-метоксиэтил 4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
2-феноксиэтил 4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
3-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пропил-4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
3-(пиридин-3-иламино)пропил 4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
3-[(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино]пропил-4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
3-[(5-метилизоксазол-3-ил)амино]пропил-4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
или его фармацевтически приемлемая соль.

23. 4-{{5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил}сульфонил}амино)-2-гидроксибензойная кислота или ее фармацевтически приемлемая соль для использования в нейропротекции.

Пункт Н

Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из предшествующих пунктов, где ингибитор PFKFB3 выбран из соединений, отмеченных где-либо в настоящей заявке как «не». Например, при наличии формулировки «при условии, что соединение не является следующим:

метил 6-(4'-циано-[1,-бифенил]-4-илсульфонамидо)пиколинат» для целей этого варианта реализации означает, что ингибитор PFKFB3 представляет собой метил 6-(4'-циано-[1,-бифенил]-4-илсульфонамидо)пиколинат.

1545. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 выбран из Таблицы 5.
1546. Способ ингибирования изофермента 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бисфосфатазы (PFKFB) у млекопитающего; указанный способ включает введение млекопитающему эффективного количества соединения, выбранного из любого из пунктов с 1 до 199.
1547. 1386. Способ лечения расстройства, связанного с модуляцией уровней F-2, 6-P2 у млекопитающего, способ введения млекопитающему, страдающему таким расстройством, соединения, выбранного из любого из пунктов с 1 по 199 или его фармацевтически приемлемой соли.
1548. 1387. Способ лечения расстройства, связанного с модуляцией уровней F-2, 6-P2 у млекопитающего, способ введения млекопитающему, страдающему таким расстройством, соединения, выбранного из любого из пунктов с 1 по 199 или его фармацевтически приемлемой соли, где нарушение выбрано из следующего: рак, воспаление или воспалительное заболевание.
1549. 1388. Способ лечения рака, в котором соединение, выбранное из любого из пунктов с 1 по 199, или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в сочетании с лечебным воздействием, вызывающим повреждение ДНК в раковых клетках указанного млекопитающего.
1550. 1389. Способ по пункту 1549, в котором лечебное воздействие, вызывающее повреждение ДНК раковых клеток у указанного млекопитающего, включает радиотерапевтическое лечение.
1551. 1390. Способ по пункту 1549, в котором лечебное воздействие, вызывающее повреждение ДНК раковых клеток у указанного млекопитающего, включает химиотерапевтическое лечение.
1552. 1391. Способ по пункту 1549, в котором лечебное воздействие, вызывающее повреждение ДНК раковых клеток у указанного млекопитающего, включает радиотерапевтическое и химиотерапевтическое лечение.
1553. 1392. Способ по пункту 1549, где рак выбран из рака мозга, легкого, печени, селезенки, почки, лимфатического узла, тонкой кишки, поджелудочной железы, клеток крови, толстой кишки, желудка, груди, эндометрия, простаты, яичка, яичника, кожи, головы и шеи, пищевода, костного мозга и крови.
1554. 1393. Способ по пункту 1549, где рак выбран из рака груди, рака легких, рака простаты, рака прямой кишки, рака поджелудочной железы, гематологического рака и меланомы.
1555. 1394. Способ по пункту 1549, где рак выбран из рака поджелудочной железы, рака простаты и рака груди.
1556. 1395. Способ по пункту 1549, где рак выбран из рака мозга, легкого, печени, селезенки, почки, лимфатического узла, тонкой кишки, поджелудочной железы, клеток крови, толстой кишки, желудка, груди, эндометрия, простаты, яичка, яичника, кожи, головы и шеи, пищевода, костного мозга и крови.
1557. 1396. Соединение для лечения расстройства, связанного с модуляцией уровней F-2, 6-P2 у млекопитающего, путем введения млекопитающему, страдающему таким расстройством, соединения, выбранного из любого из пунктов с 1 по 199 или его фармацевтически приемлемой соли.
1558. 1397. Соединение для лечения рака, где соединение выбрано из любого из пунктов с 1 до 199 или его фармацевтически приемлемой соли.
1559. 1398. Соединение для лечения рака, где соединение, выбранное из любого из пунктов с 1 до 199, или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение вводится в сочетании с лечебным воздействием, вызывающим повреждение ДНК в раковых клетках указанного млекопитающего.
1560. 1399. Соединение для применения по пункту 1559, при котором лечебное воздействие, вызывающее повреждение ДНК раковых клеток у указанного млекопитающего, включает радиотерапевтическое лечение.

1561. 1400. Соединение для применения по пункту 1559, при котором лечебное воздействие, вызывающее повреждение ДНК раковых клеток у указанного млекопитающего, включает химиотерапевтическое лечение.
1562. 1401. Соединение для применения по пункту 1559, при котором лечебное воздействие, вызывающее повреждение ДНК раковых клеток у указанного млекопитающего, включает радиотерапевтическое и химиотерапевтическое лечение.
1563. 1402. Соединение для применения по пункту 1559, где рак выбран из рака мозга, легких, печени, селезенки, почки, лимфатического узла, тонкой кишки, поджелудочной железы, клеток крови, толстой кишки, желудка, груди, эндометрия, простаты, яичка, яичника, кожи, головы и шеи, пищевода, костного мозга и крови.
1564. 1403. Соединение для применения по пункту 1559, где рак выбран из рака груди, рака легких, рака простаты, колоректального рака, рака поджелудочной железы, гематологического рака и меланомы.
1565. 1404. Соединение для применения по пункту 1559, где рак выбран из рака поджелудочной железы, рака простаты и рака груди.
1566. 1405. Соединение для применения по пункту 1559, где рак выбран из рака мозга, легких, печени, селезенки, почки, лимфатического узла, тонкой кишки, поджелудочной железы, клеток крови, толстой кишки, желудка, груди, эндометрия, простаты, яичка, яичника, кожи, головы и шеи, пищевода, костного мозга и крови.
Во избежание каких-либо сомнений формулировка «ингибитор PFKFB3 любого из предыдущих пунктов» и тому подобное относится к соединениям, описанным в пунктах 1–199, пунктах 338–1545 и пунктах А – Н, что означает, что соединение может быть выбрано из любого такого пункта.
1567. 1406. Способ нейропротекции, включающий удаление, уменьшение, связывание, ингибирование или разрушение PFKFB3 в клетке субъекта.
1568. 1407. Способ нейропротекции, включающий введение ингибитора активности киназы PFKFB3.
1569. 1408. Способ нейропротекции, включающий введение низкомолекулярного ингибитора PFKFB3.
1570. 1409. Способ нейропротекции, включающий введение низкомолекулярного ингибитора активности киназы PFKFB3.
1571. 1410. Способ нейропротекции, включающий ингибирование PFKFB3 в клетке объекта.
1572. 1411. Способ лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания или нейродегенеративного состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3.
1573. 1412. Способ лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания или состояния, при котором ингибирование гликолиза имеет положительный эффект, включая введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.
1574. 1413. Способ увеличения антиоксидантной способности клетки, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3.
1575. 1414. Способ нейропротекции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.
1576. 1415. Способ лечения нейродегенеративного заболевания, выбранного из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера с поздним началом, инсульта, атаксической телеангиэктазии (синдрома Луи-Бара), заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, аутосомно-доминантной мозжечковой атаксии, болезни Баттена (болезни Шпильмейера-Фогга-Шегрена-Баттена), кортикобазальной дегенерации, кортикобазальной ганглиозной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича (синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского), синдрома Крейтцфельда-Ричардсона-Ольшевского, болезни Крейтцфельда-Якоба, фатальной семейной бессонницы, лобно-височной деменцией и паркинсонизмом, связанных с 17-й хромосомой, болезни включения промежуточных филаментов нейронов, болезни базофильных включений, болезнь Пика, деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии, наследственной моторной и сенсорной нейропатии с проксимальным доминированием, ювенильной формы болезни Рефсума, болезнь Мачадо – Джозефа, умственной отсталости и микроцефалии с

понтocerebellярной гипоплазией (умственной отсталости, связанной с X-хромосомой, синдромной, тип Наджда), нейроакантоцитоза, понтocerebellярной гипоплазии, дефицита пируватдегидрогеназы (дефицита пируватдегидрогеназного комплекса), болезни Рефсума (*hereditary ataxia polyneuritis formis*), абеталипопротеинемии (синдрома Бассена-Корнцвейга), лобно-височной лобарной дегенерации, спинально-мышечной атрофии, атаксии Фридрейха, спиноcerebellярной атаксии, дентаторубро-паллидолюисовой атрофии, синдрома Герстмана — Штраусслера — Шейнкера, болезни двигательного нейрона, болезни Шарко или болезнь Лу Герига, склероза, депрессии, биполярного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.

1577. 1416. Способ лечения нейродегенеративного заболевания, выбранного из бокового амиотрофического склероза, атаксии Фридрейха, болезни Гентингтома, болезни телец Леви, болезни Паркинсона, спинально-мышечной атрофии, болезни двигательного нейрона, болезни Альперса, цереброокулофациоскелетного синдрома (COFS), кортикобазальной дегенерации, болезни Герстмана — Штраусслера — Шейнкера, куру, болезни Ли, мономелической амиотрофии, множественной системной атрофии, множественной системной атрофии с ортостатической гипотензией (синдром Шая-Дрейджера), нейродегенерации с отложением железа в головном мозге, опсоклонуса-миоклонуса, прионных заболеваний, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, стриатонигральной дегенерации, трансмиссивных губчатых энцефалопатий (прионных заболеваний), болезни Баттена, болезни Александра, синдрома Альперса-Хуттенлохера, дефицита альфа-метилацил-КоА-рацемазы, синдрома Андерманна, синдрома Артса, спектра атаксической нейропатии, атаксии с окуломоторной апраксией, аутосомно-доминантной мозжечковой атаксии, глухоты и нарколепсии, аутосомно-рецессивной спастической атаксии Шарлевуа-Сагенэ, нейродегенерации, ассоциированной с бета-пропеллерным белком, болезни CLN1, болезни CLN10, болезни CLN2, болезни CLN3, болезни CLN4, болезни CLN6, болезни CLN7, болезни CLN8, врожденной нечувствительности к боли при ангидрозе, семейной энцефалопатии с тельцами включения нейросерпина, нейродегенерации, ассоциированной с гидроксилазой жирных кислот, GM2-ганглиозидоза, варианта АВ, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии типа IЕ, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии типа II, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии типа V, детской нейроаксональной дистрофии, восходящим наследственным спастическим параличом с манифестацией в младенческом возрасте, спиноcerebellярной атаксии с манифестацией в младенческом возрасте, ювенильного первичного латерального склероза, синдрома Маринеску-Шегрена, нейродегенерации, ассоциированной с белками митохондриальной мембраны, множественной системной атрофии, оптического нейромиелита (*neuromyelitis optica*), пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерации, поликистозной липомембранозной остеодисплазии со склерозирующей лейкоэнцефалопатией, прионного заболевания, прогрессирующей внешней офтальмоплегии, нейронопатии с дефицитом транспортера рибофлавина, болезни Сандхоффа, спастической параплегии типа 49, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, включающей такой ингибитор PFKFB3.

1578. 1417. Способ лечения черепно-мозговой травмы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.

1579. 1418. Способ уменьшения поглощения глюкозы нейроном, включающий приведение нейрона с в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3.

1580. 1419. Способ предотвращения апоптотической гибели нейрона, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3.

1581. 1420. Способ предотвращения апоптотической гибели нейрона, вызванной чрезмерной активацией рецептора глутамата, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.

1582. 1421. Способ предотвращения апоптотической гибели нейрона, вызванной чрезмерной активацией рецептора глутамата, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3.

1583. 1422. Способ уменьшения поглощения глюкозы астроцитом, включающий приведение астроцита в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3.

1584. 1423. Способ ингибирования пролиферации реактивных астроцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.
1585. 1424. Способ защиты нейрона от эксайтотоксичности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.
1586. 1425. Способ защиты кишечного нейрона от эксайтотоксичности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.
1587. 1426. Способ защиты нейрона от эксайтотоксичности, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3.
1588. 1427. Способ профилактики нейродегенеративного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.
1589. 1428. Способ профилактики нейродегенеративного заболевания, выбранного из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, инсульта, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера с поздним началом, атаксической телеангиэктазии (синдрома Луи-Бара), заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, аутосомно-доминантной мозжечковой атаксии, болезни Баттена (болезни Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), кортикобазальной дегенерации, кортикобазальной ганглиозной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича (синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского), синдрома Крейтцфельда-Ричардсона-Ольшевского, болезни Крейтцфельда-Якоба, фатальной семейной бессонницы, лобно-височной деменцией и паркинсонизмом, связанных с 17-й хромосомой, болезни включения промежуточных филаментов нейронов, болезни базофильных включений, болезнь Пика, деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии, наследственной моторной и сенсорной нейропатии с проксимальным доминированием, ювенильной формы болезни Рефсума, болезнь Мачадо – Джозефа, умственной отсталости и микроцефалии с понтоцереbellлярной гипоплазией (умственной отсталости, связанной с X-хромосомой, синдромной, тип Наджда), нейроакантоцитоза, понтоцереbellлярной гипоплазии, дефицита пируватдегидрогеназы (дефицита пируватдегидрогеназного комплекса), болезни Рефсума (*hereditary ataxia polyneuritic formis*), абеталипопротеинемии (синдрома Бассена-Корнцвейга), лобно-височной лобарной дегенерации, спинально-мышечной атрофии, атаксии Фридрейха, спиноцереbellлярной атаксии, дентаторубро-паллидолюисовой атрофии, синдрома Герстмана — Штраусслера — Шейнкера, болезни двигательного нейрона, болезни Шарко или болезнь Лу Герига, склероза, депрессии, биполярного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества PFKFB3 ингибитор или фармацевтическая композиция, содержащая такой ингибитор PFKFB3.
1590. 1429. Способ обеспечения нейропротекции популяции клеток у субъекта, включающий: введение ингибитора PFKFB3 в эффективной дозе популяции клеток для обеспечения нейропротекции.
1591. 1430. Способ лечения субъекта-человека после острого повреждения центральной нервной системы, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один ингибитор PFKFB3, указанному человеку в течение заранее определенного периода времени после указанного острого повреждения центральной нервной системы.
1592. 1431. Способ по предыдущему пункту, в котором указанное хроническое повреждение центральной нервной системы вызвано нейродегенеративным заболеванием.
1593. 1432. Способ по предыдущему пункту, в котором нейродегенеративное заболевание выбрано из любого из предыдущих пунктов.
1594. 1433. Способ уменьшения повреждения или предотвращения повреждения нейронов у человека, подверженного риску хронического повреждения центральной нервной системы, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере ингибитор PFKFB3, указанному субъекту-человеку до указанного хронического повреждения центральной нервной системы.
1595. 1434. Способ по предыдущему пункту, в котором указанное хроническое повреждение центральной нервной системы вызвано нейродегенеративным заболеванием.
1596. 1435. Способ по предыдущему пункту, в котором нейродегенеративное заболевание выбрано из любого из предыдущих пунктов.
1597. 1436. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный способ дополнительно включает уменьшение повреждения нейронов у человека.

1598. 1437. Способ производства нейропротективного препарата, включающий использование ингибитора PFKFB3 в качестве активного ингредиента.

1599. 1438. Соединение по любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения при лечении церебральной ишемии.

1600. 1439. Соединение по любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения при лечении неврологического инсульта.

1601. 1440. Соединение по любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения при лечении ишемического инсульта.

1602. 1441. Соединение по любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения при лечении ишемического инсульта новорожденных.

1603. 1442. Соединение по любому из пунктов 1-199 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 200-203 для применения при лечении транзиторной ишемической атаки.

1604. 1443. Способ лечения церебральной ишемии, включающий введение ингибитора PFKFB3, при котором ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов с 1 по 199, или фармацевтическая композиция выбрана из любого из пунктов с 200 по 203.

1605. 1444. Способ лечения неврологического инсульта, включающий введение ингибитора PFKFB3, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов 1–199, или фармацевтическая композиция выбрана из любого из пунктов 200–203.

1606. 1445. Способ лечения ишемического инсульта, включающий введение ингибитора PFKFB3, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов 1–199, или фармацевтическая композиция выбрана из любого из пунктов 200–203.

1607. 1446. Способ лечения ишемического инсульта новорожденных, включающий введение ингибитора PFKFB3, при этом ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов 1–199, или фармацевтическая композиция выбрана из любого из пунктов 200–203.

1608. 1447. Соединение, выбранное из любого из пунктов 338-1545 или любого из пунктов А, В, С, D, Е, F, G или H для использования при лечении церебральной ишемии.

1609. 1448. Соединение, выбранное из любого из пунктов 338-1545 или любого из пунктов А, В, С, D, Е, F, G или H для использования при лечении неврологического инсульта.

1610. 1449. Соединение, выбранное из любого из пунктов 338-1545 или любого из пунктов А, В, С, D, Е, F, G или H для использования при лечении ишемического инсульта.

1611. 1450. Соединение, выбранное из любого из пунктов 338-1545 или любого из пунктов А, В, С, D, Е, F, G или H для использования при лечении ишемического инсульта новорожденных.

1612. 1451. Соединение, выбранное из любого из пунктов 338-1545 или любого из пунктов А, В, С, D, Е, F, G или H для использования при лечении транзиторной ишемической атаки.

1613. 1452. Способ лечения церебральной ишемии, включающий введение ингибитора PFKFB3, при котором ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов 338-1545 или любого из пунктов А, В, С, D, Е, F, G или H.

1614. Способ лечения неврологического инсульта, включающий введение ингибитора PFKFB3, при этом ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов 338-1545 или любого из пунктов А, В, С, D, Е, F, G или H.

1615. Способ лечения ишемического инсульта, включающий введение ингибитора PFKFB3, при этом ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов 338-1545 или любого из пунктов А, В, С, D, Е, F, G или H.

1616. Способ лечения неонатального ишемического инсульта, включающий введение ингибитора PFKFB3, при этом ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов 338-1545 или любого из пунктов А, В, С, D, Е, F, G или H.

ЛЕЧЕНИЕ СТАРЕНИЯ

1617. Способ лечения или предотвращения возрастного заболевания или расстройства или другого лечения против старения, включающий удаление, уменьшение, связывание, ингибирование или разрушение PFKFB3 в клетке субъекта.

1618. Способ по предыдущему пункту, включающий прием субъектом лекарства, и в котором удаление, уменьшение, связывание, ингибирование или разрушение PFKFB3 достигается с помощью такого лекарства.

1619. 1458. Способ лечения или предотвращения возрастного заболевания или расстройства или другого лечения против старения, включающий введение субъекту, который в этом нуждается, ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PFKFB3.

1620. 1459. Способ лечения или профилактики возрастного заболевания или расстройства или другого лечения против старения, включающий введение субъекту, который в этом нуждается, ингибитора PFKFB3, модулятора, ингибитора, агента разрушения Косвенной Мишени.

1621. 1460. Способ лечения или профилактики возрастного заболевания или расстройства или другого лечения против старения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции из любого из предшествующих пунктов.

1622. 1461. Способ поддержания или улучшения здоровья субъекта, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1623. 1462. Способ поддержания или улучшения физической формы субъекта, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1624. 1463. Способ улучшения/увеличения активности у субъекта, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1625. 1464. Способ улучшения/увеличения функциональной активности у субъекта, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1626. 1465. Способ улучшения параметра, выбираемого из: силы мышц, плотности костей, роста волос, когнитивных способностей, стрессоустойчивости или сопротивляемости, параметров крови, частоты сердечных сокращений, когнитивных функций, базовой скорости метаболизма, систолического кровяного давления, минеральной плотности пяточной кости (МПК), количественного ультразвукового индекса пятки (QUI), ослабления ультразвукового ответа при широкополосном исследовании пятки, объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), форсированной жизненной емкости легких (FVC), пикового потока выдоха (PEF), продолжительности до первого нажатия кнопки в каждом раунде, времени реакции, среднего времени для правильного определения совпадений, силы кистевого хвата (правой и/или левой руки), безжировой массы всего тела, безжировой массы ноги (правой и/или левой), времени восстановления после любого стресса (рана, операция, химиотерапия, болезнь, изменение образа жизни и т. д.), роста стоя, объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), безжировой массы ноги (правой), прогнозируемой массы ноги (правой), скорости основного обмена, форсированной жизненной емкости легких (FVC), безжировой массы ноги (левой), прогнозируемой массы ноги (левой), систолического кровяного давления, автоматическое считывание, минеральной плотности пяточной кости (BMD) (левой), количественного ультразвукового индекса пятки (QUI), прямой ввод (левая нога), безжировой массы всего тела, массы воды всего тела, Т-показателя минеральной плотности пяточной кости (BMD), автоматизированное считывание (левая), скорости прохождения звука через пятку (левую), роста сидя, минеральной плотности пяточной кости (BMD) (правой), количественного ультразвукового индекса пятки (QUI), прямой ввод (правая), скорости прохождения звука через пятку (правую), Т-показателя минеральной плотности пяточной кости (BMD), автоматизированное считывание (правая), пиковой скорости выдоха (PEF), процентного содержания жира в ноге (левой), безжировой массы тела, процентного содержания жира в ноге (правой), прогнозируемой массы туловища, силы кистевого хвата (левая рука), затухания ультразвука при широкополосном исследовании пятки (левой), затухания ультразвука при широкополосном исследовании пятки (правой), силы кистевого хвата (правая рука), продолжительности до первого нажатия кнопки в каждом раунде, среднее время правильного определения совпадений, процента жира в организме, процента жира в туловище, индекса массы тела (ИМТ), массы жира ноги (правой), безжировой массы руки (левой), прогнозируемой массы руки (левой), безжировой массы руки (правой), гематокрита, прогнозируемой массы руки (правой), окружности талии, массы жира ноги (правой), концентрации гемоглобина, процентного содержания жира в руке (левой), ширины лодыжки (левой), массы всего тела, индекса массы тела (ИМТ), времени от пика до пика пульсовой волны, процентного содержания жира в руке (правой), веса, среднего объема тела, массы туловища, пульсовой волны, индекса артериальной жесткости, ширины лодыжки (правой), количества тромбоцитов, количества красных кровяных телец (эритроцитов), среднего объема сферических клеток, среднего объема тромбоцита, веса, массы жира руки (левой), процента лимфоцитов, процента нейтрофилов, массы жира руки (правой), сопротивления тканей ноги (левой), среднего объема ретикулоцитов, количества тромбоцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците, сопротивления тканей ноги (правой), ширины распределения красных кровяных телец (эритроцитов), частоты пульса, автоматическое считывание, сопротивления тканей всего тела, диастолического артериального

давления, автоматическое считывание, количества лимфоцитов, количества выполненных измерений, количества нейтрофилов, процентного содержания моноцитов, окружности бедра, количества моноцитов, ширины распределения тромбоцитов, средней концентрации корпускулярного гемоглобина, фракции незрелых ретикулоцитов, сопротивления тканей руки (правой), процента ретикулоцитов, количества нажатий кнопки, количества белых кровяных телец (лейкоцитов), частоты пульса, количества ретикулоцитов с высоким светорассеянием, процента базофилов, сопротивления тканей руки (левой), индекса отражения пульсовой волны, количества эозинофилов, количества ядерных эритроцитов, процента эозинофилов, количества базофилов, количества ретикулоцитов, процентного содержания ретикулоцитов с высоким светорассеянием, процентного содержания ядерных эритроцитов или любого другого параметра, ухудшающегося с возрастом, представляющий собой этап введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1627. 1466. Способ улучшения по меньшей мере двух параметров, описанных в предыдущем пункте, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1628. 1467. Способ улучшения по меньшей мере двух параметров здоровья, ухудшающихся с возрастом, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1629. 1468. Способ лечения против старения, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1630. 1469. Способ предотвращения, улучшения или уменьшения эффектов старения, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1631. 1470. Способ уменьшения или отсрочки увеличения биологического возраста или замедления скорости старения, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1632. 1471. Способ изменения биомаркера или биомаркеров заболеваемости до состояния, соответствующего меньшим шансам заболеваемости, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3.

1633. 1472. Способ лечения, профилактики, улучшения и уменьшения эффектов дряхлости, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1634. 1473. Способ лечения заболевания, связанного со старением, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1635. 1474. Способ увеличения продолжительности сохранения здоровья или продолжительности жизни, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1636. 1475. Способ омоложения, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1637. 1476. Способ осуществления по меньшей мере одного из следующих: повышения стрессоустойчивости или сопротивляемости, увеличения скорости или другого улучшения восстановления после хирургического вмешательства, лучевой терапии, заболевания и/или любого другого стресса, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1638. 1477. Способ профилактики и/или лечения климактерического синдрома или восстановления репродуктивной функции, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1639. 1478. Способ устранения или уменьшения распространения стареющих клеток, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1640. 1479. Метод уменьшения всех причин или множественных причин рисков смертности или рисков смертности, связанных по крайней мере с одним или по крайней мере двумя возрастными заболеваниями или состояниями, или замедления увеличения таких рисков, уменьшения рисков заболеваемости, включающий этап введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

1641. 1480. Способ модуляции по меньшей мере одного из биомаркеров старения в более молодое состояние или замедления его перехода в «старое» состояние, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента. .
1642. 1481. Способ профилактики или лечения заболевания, связанного со старением, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.
1643. 1482. Способ профилактики или лечения заболеваний, связанных со старением, выбранных из следующего: атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, кахексия, артрит, катаракта, остеопороз, диабет 2 типа, гипертензия, нейродегенерация (включая, помимо прочего, болезнь Альцгеймера, деменцию, болезнь Гентингтона, и другие возрастные деменции; болезнь Паркинсона; боковой амиотрофический склероз (БАС)), инсульт, атрофический гастрит, остеоартрит, НАСГ, камптокормия, хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, синдром дисрегуляции дофамина, метаболический синдром, недержание мочи, тиреоидит Хашимото, сердечная недостаточность, депрессия в позднем возрасте, старение иммунитета (включая, помимо прочего, возрастное снижение иммунного ответа на вакцины, возрастное снижение ответа на иммунотерапию и т. д.), инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, саркопения, саркопеническое ожирение, старческий остеопороз, недержание мочи или любое другое заболевание, связанное со старением, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.
1644. 1483. Способ лечения ускоренного старения, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.
1645. 1484. Способ лечения ускоренного старения выживших после рака, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.
1646. 1485. Способ лечения ускоренного старения субъекта, страдающего ВИЧ, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.
1647. 1486. Способ предотвращения или лечения последствий химиотерапии, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.
1648. 1487. Способ предотвращения или лечения последствий лучевой терапии, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.
1649. 1488. Способ радиопротекции, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.
1650. 1489. Способ изменения биомаркера или биомаркеров общей смертности до состояния, соответствующего меньшей вероятности смерти, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.
1651. 1490. Способ изменения биомаркера или биомаркеров смертности до состояния, соответствующего меньшим шансам смерти, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.
1652. 1491. Способ изменения биомаркера или биомаркеров продолжительности сохранения здоровья или маркера ожидаемой продолжительности жизни до состояния, соответствующего большей продолжительности сохранения здоровья или ожидаемой продолжительности жизни, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.
1653. 1492. Способ производства терапии против старения, включающий стадию использования ингибитора PFKFB3 в качестве активного агента.
1654. 1493. Способ производства терапии для использования любого из пунктов данной заявки, включающий стадию использования ингибитора PFKFB3 в качестве активного агента.
1655. 1494. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором такой способ применяют к здоровому субъекту.
1656. 1495. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором такой способ применяют к пожилому субъекту.
1657. 1496. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором такой способ применяют к субъекту старше 40 лет.

1658. 1497. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором такой способ применяют к субъекту старше 50 лет.

1659. 1498. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором такой способ применяют к субъекту старше 60 лет.

1660. 1499. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором такой способ применяют к субъекту, у которого проявляются симптомы старения.

1661. 1500. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором такой способ применяют к субъекту, который не страдает возрастным заболеванием или нарушением.

1662. 1501. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором указанный способ не является терапевтическим.

1663. 1502. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингибитор, модулятор или агент деградации PFKFB3 выбран из пептида, малой молекулы, антитела, аптамера, белка, вируса, полимера, геновой терапии, наночастицы или частицы.

1664. 1503. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором вместо ингибитора PFKFB3 используют модулятор Косвенной Мишени.

1665. 1504. Способ по предыдущему пункту, в котором модуляция Косвенной Мишени имитирует или влияет на снижение или ингибирование PFKFB3.

1666. 1505. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором вместо ингибитора PFKFB3 используют композицию, содержащую ингибитор PFKFB3.

1667. 1506. Способ по предшествующему пункту, где композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

1668. 1507. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой низкомолекулярный ингибитор PFKFB3.

1669. 1508. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой низкомолекулярный ингибитор активности киназы PFKFB3.

1670. 1509. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 находится в терапевтически эффективном количестве.

1671. 1510. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 вводят в фармацевтической композиции, дополнительно содержащей по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

1672. 1511. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором возрастное заболевание или расстройство, связанное с PFKFB3, исключает рак.

1673. 1512. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингибитор PFKFB3 выбран из любого из следующих пунктов.

1674. 1513. Агент, удаляющий, восстанавливающий, связывающий, ингибирующий или разрушающий PFKFB3 в клетке субъекта-ингибитора PFKFB3, для использования в нейропротекции.

1675. 1514. Ингибитор PFKFB3 для использования в качестве нейропротектора.

1676. 1515. Низкомолекулярный ингибитор активности киназы PFKFB3 для использования в качестве нейропротектора.

1677. 1516. Ингибитор активности киназы PFKFB3 для использования в нейропротекции.

1678. 1517. Низкомолекулярный ингибитор PFKFB3 для нейропротекции.

1679. 1518. Низкомолекулярный ингибитор активности киназы PFKFB3 для использования в нейропротекции.

1680. Ингибитор PFKFB3 для использования при лечении или профилактике нейродегенеративного заболевания или нейродегенеративного состояния.

1681. Ингибитор PFKFB3 для использования при лечении нейродегенеративного заболевания, выбранного из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера с поздним началом, инсульта, атаксической телеангиэктазии (синдрома Луи-Бара), заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, аутосомно-доминантной мозжечковой атаксии, болезни Баттена (болезни Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), кортикобазальной дегенерации, кортикобазальной ганглиозной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича (синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского), синдрома Крейтцфельда-Ричардсона-Ольшевского, болезни Крейтцфельда-Якоба, фатальной семейной бессонницы, лобно-височной деменции и паркинсонизма, связанных с 17-й хромосомой, болезни включения промежуточных филаментов нейронов, болезни базофильных включений, болезни Пика, деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии, наследственной моторной и сенсорной нейропатии с проксимальным

доминированием, ювенильной формы болезни Рефсума, болезнь Мачадо – Джозефа, умственной отсталости и микроцефалии с понтоцереbellлярной гипоплазией (умственной отсталости, связанной с X-хромосомой, синдромной, тип Наджда), нейроакантоцитоза, понтоцереbellлярной гипоплазии, дефицита пируватдегидрогеназы (дефицита пируватдегидрогеназного комплекса), болезни Рефсума (*hereditary ataxia polyneuritic form*), абеталипопротеинемии (синдрома Бассена-Корнцвейга), лобно-височной лобарной дегенерации, спинально-мышечной атрофии, атаксии Фридрейха, спиноцереbellлярной атаксии, дентаторубро-паллидолюкисовой атрофии, синдрома Герстмана — Штраусслера — Шейнкера, болезни двигательного нейрона, болезни Шарко или болезни Лу Герига, склероза, депрессии, биполярного расстройства, бокового амиотрофического склероза, атаксии Фридрейха, болезни Гентингтома, болезни телец Леви, болезни Паркинсона, спинально-мышечной атрофии, болезни двигательного нейрона, болезни Альперса, цереброокулофациоскелетного синдрома (COFS), кортикобазальной дегенерации, болезни Герстмана — Штраусслера — Шейнкера, куру, болезни Ли, мономелической амиотрофии, множественной системной атрофии, множественной системной атрофии с ортостатической гипотензией (синдром Шая-Дрейджера), нейродегенерации с отложением железа в головном мозге, опсоклонуса-миоклонуса, прионных заболеваний, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, стриатонигральной дегенерации, трансмиссивных губчатых энцефалопатий (прионных заболеваний), болезни Баттена, болезни Александра, синдрома Альперса-Хуттенлохера, дефицита альфа-метилацил-КоА-рацемазы, синдрома Андерманна, синдрома Артса, спектра атаксической нейропатии, атаксии с окуломоторной апраксией, аутомно-доминантной мозжечковой атаксии, глухоты и нарколепсии, аутомно-рецессивной спастической атаксии Шарлевуа-Сагенэ, нейродегенерации, ассоциированной с бета-пропеллерным белком, болезни CLN1, болезни CLN10, болезни CLN2, болезни CLN3, болезни CLN4, болезни CLN6, болезни CLN7, болезни CLN8, врожденной нечувствительности к боли при ангидрозе, семейной энцефалопатии с тельцами включения нейросерпина, нейродегенерации, ассоциированной с гидроксилазой жирных кислот, GM2-ганглиозидоза, варианта АВ, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии типа IЕ, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии типа II, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии типа V, детской нейроаксональной дистрофии, восходящим наследственным спастическим параличом с манифестацией в младенческом возрасте, спиноцереbellлярной атаксии с манифестацией в младенческом возрасте, ювенильного первичного латерального склероза, синдрома Маринеску-Шегрена, нейродегенерации, ассоциированной с белками митохондриальной мембраны, множественной системной атрофии, оптического нейромиеелита (*neuromyelitis optica*), пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерации, поликистозной липомембранозной остеодисплазии со склерозирующей лейкоэнцефалопатией, прионного заболевания, прогрессирующей внешней офтальмоплегии, нейропатии с дефицитом транспортера рибофлавина, болезни Сандхоффа, спастической параплегии типа 49

1682. 1521. Ингибитор PFKFB3 для использования в лечении болезни Альцгеймера.
1683. 1522. Ингибитор PFKFB3 для использования в лечении бокового амиотрофического склероза.
1684. 1523. Ингибитор PFKFB3 для использования в лечении болезни Гентингтона.
1685. 1524. Ингибитор PFKFB3 для использования в лечении болезни Паркинсона.
1686. 1525. Ингибитор PFKFB3 для использования в лечении невропатии.
1687. 1526. Ингибитор PFKFB3 для использования в лечении рассеянного склероза.
1688. 1527. Ингибитор PFKFB3 для использования в лечении черепно-мозговой травмы.
1689. 1528. Ингибитор PFKFB3 для использования в профилактике нейродегенерации.
1690. 1529. Ингибитор PFKFB3 для использования в профилактике нейродегенеративного заболевания, выбранного из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера с поздним началом, инсульта, атаксической телеангиэктазии (синдрома Луи-Бара), заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, аутомно-доминантной мозжечковой атаксии, болезни Баттена (болезни Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), кортикобазальной дегенерации, кортикобазальной ганглиозной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича (синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского), синдрома Крейтцфельда-Ричардсона-Ольшевского, болезни Крейтцфельда-Якоба, фатальной семейной бессонницы, лобно-височной деменцией и паркинсонизмом, связанных с 17-й хромосомой, болезни включения промежуточных филаментов нейронов, болезни базофильных включений, болезнь Пика, деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии, наследственной моторной и сенсорной нейропатии с проксимальным доминированием, ювенильной формы болезни Рефсума, болезни Мачадо – Джозефа, умственной отсталости и микроцефалии с понтоцереbellлярной гипоплазией (умственной отсталости, связанной с X-хромосомой, синдромной, тип Наджда), нейроакантоцитоза, понтоцереbellлярной

гипоплазии, дефицита пируватдегидрогеназы (дефицита пируватдегидрогеназного комплекса), болезни Рефсума (*hereditary ataxia polyneuritic formis*), абеталипопротеинемии (синдрома Бассена-Корнцвейга), лобно-височной лобарной дегенерации, спинально-мышечной атрофии, атаксии Фридрейха, спиноцеребеллярной атаксии, дентаторubro-паллидолюисовой атрофии, синдрома Герстмана — Штраусслера — Шейнкера, болезни двигательного нейрона, болезни Шарко или болезнь Лу Герига, склероза, депрессии, биполярного расстройства

1691. 1530. Ингибитор PFKFB3 для использования в обеспечении нейропротекции популяции клеток у субъекта.

1692. 1531. Ингибитор PFKFB3 для использования в производстве лекарственного средства нейропротекции, включающий использование ингибитора PFKFB3 в качестве активного ингредиента.

1693. 1532. Агент, удаляющий, уменьшающий, связывающий, ингибирующий или разрушающий PFKFB3 в клетке субъекта-ингибитора PFKFB3, для использования при лечении или профилактике возрастного заболевания или расстройства или другого лечения против старения.

1694. 1533. Ингибитор PFKFB3 для использования при лечении или профилактике возрастного заболевания или расстройства или другого лечения против старения.

1695. 1534. Ингибитор PFKFB3 для использования при лечении или профилактике возрастного заболевания или расстройства или другого лечения против старения.

1696. 1535. Ингибитор PFKFB3 для использования для поддержания или улучшения здоровья субъекта.

1697. 1536. Ингибитор PFKFB3 для использования для поддержания или улучшения физической формы субъекта.

1698. 1537. Ингибитор PFKFB3 для использования для улучшения / увеличения активности у субъекта.

1699. 1538. Ингибитор PFKFB3 для использования для улучшения / увеличения функциональной активности у субъекта.

1700. 1539. Ингибитор PFKFB3 для использования для улучшения параметра, выбранного из: силы мышц, плотности костей, роста волос, когнитивных способностей, стрессоустойчивости или сопротивляемости, параметров крови, частоты сердечных сокращений, когнитивных функций, базовой скорости метаболизма, систолического кровяного давления, минеральной плотности пяточной кости (МПК), количественного ультразвукового индекса пятки (QUI), ослабления ультразвукового ответа при широкополосном исследовании пятки, объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), форсированной жизненной емкости легких (FVC), пикового потока выдоха (PEF), продолжительности до первого нажатия кнопки в каждом раунде, времени реакции, среднего времени для правильного определения совпадений, силы кистевого хвата (правой и/или левой руки), безжировой массы всего тела, безжировой массы ноги (правой и/или левой), времени восстановления после любого стресса (рана, операция, химиотерапия, болезнь, изменение образа жизни и т. д.), роста стоя, объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), безжировой массы ноги (правой), прогнозируемой массы ноги (правой), скорости основного обмена, форсированной жизненной емкости легких (FVC), безжировой массы ноги (левой), прогнозируемой массы ноги (левой), систолического кровяного давления, автоматическое считывание, минеральной плотности пяточной кости (BMD) (левой), количественного ультразвукового индекса пятки (QUI), прямой ввод (левая нога), безжировой массы всего тела, массы воды всего тела, Т-показателя минеральной плотности пяточной кости (BMD), автоматизированное считывание (левая), скорости прохождения звука через пятку (левую), роста сидя, минеральной плотности пяточной кости (BMD) (правой), количественного ультразвукового индекса пятки (QUI), прямой ввод (правая), скорости прохождения звука через пятку (правую), Т-показателя минеральной плотности пяточной кости (BMD), автоматизированное считывание (правая), пиковой скорости выдоха (PEF), процентного содержания жира в ноге (левой), безжировой массы тела, процентного содержания жира в ноге (правой), прогнозируемой массы туловища, силы кистевого хвата (левая рука), затухания ультразвука при широкополосном исследовании пятки (левой), затухания ультразвука при широкополосном исследовании пятки (правой), силы кистевого хвата (правая рука), продолжительности до первого нажатия кнопки в каждом раунде, среднее время правильного определения совпадений, процента жира в организме, процента жира в туловище, индекса массы тела (ИМТ), массы жира ноги (правой), безжировой массы руки (левой), прогнозируемой массы руки (левой), безжировой массы руки (правой), гематокрита, прогнозируемой массы руки (правой), окружности талии, массы жира ноги (правой), концентрации гемоглобина, процентного содержания жира в руке (левой), ширины лодыжки (левой), массы всего тела, индекса массы тела (ИМТ), времени от пика до пика пульсовой волны, процентного содержания жира в руке (правой), веса, среднего объема тела, массы туловища, пульсовой волны, индекса артериальной жесткости, ширины лодыжки (правой), количества тромбоцитов, количества красных кровяных телец (эритроцитов),

среднего объема сферических клеток, среднего объема тромбоцита, веса, массы жира руки (левой), процента лимфоцитов, процента нейтрофилов, массы жира руки (правой), сопротивления тканей ноги (левой), среднего объема ретикулоцитов, количества тромбоцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците, сопротивления тканей ноги (правой), ширины распределения красных кровяных телец (эритроцитов), частоты пульса, автоматическое считывание, сопротивления тканей всего тела, диастолического артериального давления, автоматическое считывание, количества лимфоцитов, количества выполненных измерений, количества нейтрофилов, процентного содержания моноцитов, окружности бедра, количества моноцитов, ширины распределения тромбоцитов, средней концентрации корпускулярного гемоглобина, фракции незрелых ретикулоцитов, сопротивления тканей руки (правой), процента ретикулоцитов, количества нажатий кнопки, количества белых кровяных телец (лейкоцитов), частоты пульса, количества ретикулоцитов с высоким светорассеянием, процента базофилов, сопротивления тканей руки (левой), индекса отражения пульсовой волны, количества эозинофилов, количества ядерных эритроцитов, процента эозинофилов, количества базофилов, количества ретикулоцитов, процентного содержания ретикулоцитов с высоким светорассеянием, процентного содержания ядерных эритроцитов или любого другого параметра, ухудшающегося с возрастом.

1701. 1540. Ингибитор PFKFB3 для использования для улучшения по меньшей мере двух параметров, описанных в предыдущем пункте.

1702. 1541. Ингибитор PFKFB3 для использования для улучшения по крайней мере двух параметров здоровья, ухудшающихся с возрастом.

1703. 1542. Ингибитор PFKFB3 для использования в лечении против старения.

1704. 1543. Ингибитор PFKFB3 для использования в профилактике, ослаблении или уменьшении эффектов старения.

1705. 1544. Ингибитор PFKFB3 для использования для уменьшения или замедления увеличения биологического возраста или замедления скорости старения.

1706. 1545. Ингибитор PFKFB3 для использования в лечении, профилактике, улучшении состояния и уменьшении последствий дряхлости.

1707. 1546. Ингибитор PFKFB3 для лечения заболеваний, связанных со старением.

1708. 1547. Ингибитор PFKFB3 для использования для увеличения продолжительности здоровья или продолжительности жизни.

1709. 1548. Ингибитор PFKFB3 для омоложения.

1710. 1549. Ингибитор PFKFB3 для использования по меньшей мере в одном из следующих действий: повышение стрессоустойчивости или сопротивляемости, увеличение скорости или другое усиление восстановления после хирургического вмешательства, лучевой терапии, болезни и/или любого другого стресса.

1711. 1550. Ингибитор PFKFB3 для использования в профилактике и/или лечении климактерического синдрома или для восстановления репродуктивной функции.

1712. 1551. Ингибитор PFKFB3 для использования для устранения или уменьшения распространения стареющих клеток.

1713. 1552. Ингибитор PFKFB3 для использования при уменьшении всех причин или множественных причин рисков смертности или рисков смертности, связанных по крайней мере с одним или по крайней мере двумя возрастными заболеваниями или состояниями, или для отсрочки увеличения таких рисков, со снижением рисков заболеваемости.

1714. 1553. Ингибитор PFKFB3 для использования при изменении биомаркера или биомаркеров заболеваемости до состояния, соответствующего меньшим шансам заболеваемости.

1715. 1554. Ингибитор PFKFB3 для использования для модуляции по крайней мере одного из биомаркеров старения в более молодое состояние или замедления его перехода в «старое» состояние.

1716. 1555. Ингибитор PFKFB3 для использования в профилактике или лечении заболеваний, связанных со старением.

1717. 1556. Ингибитор PFKFB3 для использования в профилактике или лечении заболеваний, связанных со старением, выбран из: атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, кахексии, артрита, катаракты, остеопороза, диабета 2 типа, гипертензии, нейродегенерации (включая, помимо прочего, болезнь Альцгеймера, деменцию), болезни Гентингтона и других возрастных деменций; болезнь Паркинсона; бокового амиотрофического склероза (БАС)), инсульта, атрофического гастрита, остеоартрита, НАСГ, камптокормии, хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца, синдрома дисрегуляции допамина, метаболического синдрома, недержания мочи, тиреоидита Хашимото, сердечной недостаточности, депрессии в позднем возрасте, старения иммунитета (включая,

- помимо прочего, возрастное снижение иммунного ответа на вакцины, возрастное снижение ответа на иммунотерапию и т. д.), инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, саркопении, саркопенического ожирения, старческого остеопороза, недержания мочи и т. д.
1718. . Ингибитор PFKFB3 для лечения ускоренного старения.
1719. 1558. Ингибитор PFKFB3 для лечения ускоренного старения выживших после рака.
1720. 1559. Ингибитор PFKFB3 для использования при лечении ускоренного старения субъекта, страдающего ВИЧ.
1721. 1560. Ингибитор PFKFB3 для использования в профилактике или лечении последствий химиотерапии.
1722. 1561. Ингибитор PFKFB3 для использования в профилактике или лечении последствий лучевой терапии.
1723. 1562. Ингибитор PFKFB3 для использования в радиопротекции.
1724. 1563. Ингибитор PFKFB3 для использования при изменении биомаркера или биомаркеров общей смертности до состояния, соответствующего меньшим шансам смертности.
1725. 1564. Ингибитор PFKFB3 для использования при изменении биомаркера или биомаркеров смертности до состояния, соответствующего меньшим шансам смертности.
1726. 1565. Ингибитор PFKFB3 для использования при изменении биомаркера или биомаркеров продолжительности сохранения здоровья или маркера ожидаемой продолжительности жизни до состояния, соответствующего большей продолжительности сохранения здоровья или ожидаемой продолжительности жизни.
1727. 1566. Ингибитор PFKFB3 для использования в производстве терапии против старения.
1728. 1567. Ингибитор PFKFB3 для использования по любому из предыдущих пунктов, когда такое использование относится к здоровому субъекту.
1729. 1568. Ингибитор PFKFB3 для использования по любому из предшествующих пунктов, когда такое использование относится к пожилому субъекту.
1730. 1569. Ингибитор PFKFB3 для использования по любому из предыдущих пунктов, когда такое использование относится к субъекту старше 40 лет.
1731. 1570. Ингибитор PFKFB3 для использования по любому из предшествующих пунктов, когда такое использование относится к субъекту старше 50 лет.
1732. 1571. Ингибитор PFKFB3 для использования по любому из предшествующих пунктов, когда такое использование относится к субъекту старше 60 лет.
1733. 1572. Ингибитор PFKFB3 для использования по любому из предшествующих пунктов, когда такое использование относится к субъекту, у которого проявляются симптомы старения.
1734. 1573. Ингибитор PFKFB3 для использования по любому из предыдущих пунктов, при этом такое применение у субъекта, который не страдает возрастным заболеванием или расстройством.
1735. 1574. Ингибитор PFKFB3 для использования по любому из предыдущих пунктов, где указанное использование не является терапевтическим.
1736. 1575. Ингибитор PFKFB3 по любому из предыдущих пунктов, где вместо ингибитора PFKFB3 используется композиция, содержащая ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.
1737. 1576. Ингибитор PFKFB3 для использования по предыдущему пункту, когда композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.
1738. 1577. Нейропротекторная фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор PFKFB3 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.
1739. 1578. Антивозрастная фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор PFKFB3 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.
1740. 1579. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, содержащая ингибитор PFKFB3 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель. Для ясности, например, элемент «Ингибитор PFKFB3 для использования при лечении ускоренного старения» для цели этого пункта будет создавать новый пункт «Фармацевтическая композиция для использования при лечении ускоренного старения, содержащая ингибитор PFKFB3».
1741. 1580. Антивозрастная фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор PFKFB3 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.
1742. 1581. Антивозрастная фармацевтическая композиция, содержащая модулятор Косвенной Мишени и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

1743. 1582. Фармацевтическая композиция для применения любого из предшествующих пунктов, содержащая модулятор Косвенной Мишени и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

1744. 1583. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой модулятор Косвенной Мишени имитирует или влияет на снижение или ингибирование PFKFB3.

1745. 1584. Способ тестирования или контроля эффективности терапии, выбранной из терапии, подавляющей PFKFB3, терапии, удаляющей PFKFB3, терапии, снижающей PFKFB3, терапии, связывающей PFKFB3, терапии, ингибирующей PFKFB3, или терапии, снижающей эффективность PFKFB3, включающий этап проверки у субъекта, получающего такую терапию, параметра, выбранного из следующего: биологический возраст пациента, по крайней мере, один биомаркер старения, по крайней мере, один возрастной дефицит или заболевание, по крайней мере, один из маркеров омоложения, дряхлости, продолжительности сохранения здоровья или продолжительности жизни, или любой другой приемлемый маркер или параметр для проверки при тестировании эффективности антивозрастной терапии.

1746. 1585. Способ по предыдущему пункту, в котором терапия не является противораковой терапией.

1747. 1586. Способ тестирования или контроля эффективности ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор, при котором проверка эффективности терапии/измерение маркеров или симптомов связанных заболеваний или состояний проводится через 1 месяц после введения терапии в терапевтически эффективном количестве, через 3 месяца, через 6 месяцев, через 12 месяцев, через 18 месяцев, через 24 месяца или через 36 месяцев после такого введения, или примерно в такую дату, или в дату, разумно определенную врачом на основе измеряемого параметра и других факторов, известные специалисту в данной области.

1748. Способ тестирования или контроля эффективности любого из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой моноклональное или поликлональное антитело, необязательно гуманизированное, белок, аптамер, пептид, полимер, вирус или малую молекулу, соединение со специфичностью к полинуклеотиду PFKFB3, выбранное из списка, состоящего из малой интерферирующей РНК (миРНК), искусственной микроРНК, антисмыслового полинуклеотида или рибозима, подавляющее, связывающее, ингибирующее или разрушающее PFKFB3 или любой молекулы или композиции, описанных в этой заявке или аналоге таковых.

1749. 1588. Способ тестирования или контроля эффективности терапии по любому из предыдущих пунктов, в котором терапия представляет собой модулятор по меньшей мере одной из Косвенных Мишеней, причем такая модуляция имеет эффект против старения.

1750. 1589. Способ тестирования или контроля эффективности низкомолекулярного ингибитора PFKFB3, включающий стадию проверки нейропротективного действия такого ингибитора в клетке.

1751. Способ тестирования или контроля эффективности низкомолекулярного ингибитора PFKFB3, включающий стадию проверки нейропротективного действия такого ингибитора у субъекта, получающего лечение таким ингибитором.

1752. Способ тестирования или контроля эффективности любого из предыдущих пунктов, в котором терапия включает по меньшей мере одно из соединений, описанных в любом из предыдущих пунктов или в этой заявке.

НАБОР

1753. 1592. Набор для нейропротекции, содержащий ингибитор PFKFB3 и инструкцию по применению.

1754. 1593. Набор для антивозрастного лечения, содержащий ингибитор PFKFB3 и инструкцию по применению.

1755. 1594. Набор, содержащий ингибитор PFKFB3 и инструкции по применению, в котором использование выбирается из любого из предшествующих пунктов «применение» («использование») или «способ». Для ясности, например, пункт «Ингибитор PFKFB3 для использования при лечении ускоренного старения» для цели этого пункта будет создавать новый пункт «Набор, содержащий ингибитор PFKFB3 и инструкции по лечению ускоренного старения».

1756. 1595. Набор, содержащий лекарство и инструкции или информацию относительно деградации, удаления, уменьшения, связывания или ингибирования PFKFB3 для использования, в котором использование выбирается из любого из предшествующих пунктов «использования» или «способа».

1757. 1596. Набор по любому из предыдущих пунктов, в котором ингибитор PFKFB3 представляет собой соединение, выбранное из соединений, описанных или упомянутых в данной заявке.

1758. 1597. Набор по любому из предыдущих пунктов, содержащий композицию, которая содержит указанный ингибитор PFKFB3.

1759. Набор по любому из предыдущих пунктов, в котором применение включает введение ингибитора PFKFB3.

1760. Набор по любому из предыдущих пунктов, в котором вместо ингибитора PFKFB3 используется модулятор Косвенной Мишени, причем модуляция Косвенной Мишени оказывает антивозрастное или нейропротективное действие.

1761. Набор по предыдущему пункту, в котором модулятор Косвенной Мишени имитирует или влияет на ингибирование PFKFB3.

Материальный носитель

1762. 1601. Материальный носитель, сконфигурированный с инструкциями, которые при выполнении заставляют процессор осуществлять способ действия, причем способ включает: соотнесение информации о пациенте с информацией о лечении против старения, связанном с подавлением, удалением, сокращением, связыванием, ингибированием или деградацией PFKFB3.

1763. 1602. Материальный носитель, сконфигурированный с инструкциями, которые при выполнении заставляют процессор осуществлять способ действия, причем способ включает: соотнесение информации о пациенте с информацией об омолаживающем или нейропротекторном лечении, связанном с модуляцией, подавлением, удалением, редукцией, связыванием, ингибированием, активацией или разрушением по меньшей мере одной из Косвенных Мишеней.

1764. 1603. Материальный носитель по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащий соотнесение информации о пациенте до или после или до и после лечения с информацией о проверке по меньшей мере одного параметра, выбранного из группы: биологический возраст пациента, по меньшей мере один биомаркер старения, по меньшей мере, один возрастной дефицит или заболевание, по меньшей мере, один из следующих маркеров: маркер омоложения, маркер дряхлости, маркер продолжительности сохранения здоровья или маркер ожидаемой продолжительности жизни.

1765. 1604. Материальный носитель, сконфигурированный с инструкциями, которые при выполнении заставляют процессор осуществлять способ действия, причем способ включает: соотнесение информации о пациенте с информацией о нейропротекции, связанной с удалением, сокращением, связыванием, ингибированием или деградацией PFKFB3.

1766. 1605. Материальный носитель, сконфигурированный с инструкциями, которые при выполнении заставляют процессор осуществлять способ действия, причем способ включает: соотнесение информации о пациенте информации о способе или использовании, описанном в любом из предыдущих пунктов.

1767. 1606. Материальный носитель, сконфигурированный с инструкциями, которые при выполнении заставляют процессор осуществлять способ действия, при этом способ включает: соотнесение информации о пациенте с информацией об ингибировании PFKFB3 малой молекулой для лечения против старения или нейропротективного лечения.

1768. 1607. Материальный носитель, сконфигурированный с инструкциями, которые при выполнении заставляют процессор осуществлять способ действия, при этом способ включает: соотнесение информации об удалении, сокращении, связывании, ингибировании, подавлении или деградации PFKFB3 с информацией о борьбе со старением или нейропротекторном лечении.

1769. 1608. Материальный носитель по любому из предыдущих пунктов, где материальный носитель является машиночитаемым носителем.

1770. Материальный носитель по любому из предыдущих пунктов, при этом материальным носителем является компьютер.

1771. Материальный носитель любого из предыдущих пунктов, содержащий компьютерную программу, которая при выполнении заставляет устройство выполнять указанное соотнесение данных.

ОБЩЕЕ

1772. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой терапию, подавляющую PFKFB3.

1773. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой соединение со специфичностью к полинуклеотиду PFKFB3, выбранному из списка, состоящего из искусственной микроРНК, рибозима, антисмыслового полинуклеотида или малой интерферирующей РНК (миРНК).

1774. 1613. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой малую

интерферирующую РНК, причем указанная миРНК продуцируется экспрессирующим конструктом, включенным в вирусный вектор.

1775. 1614. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой малую интерферирующую РНК, причем указанная миРНК продуцируется экспрессирующим конструктом, включенным в вирусный вектор, ассоциированный с аденовирусом.

1776. 1615. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой антисмысловую нуклеиновую кислоту.

1777. 1616. Набор, метод, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой антисмысловую нуклеиновую кислоту, выбранную из списка, состоящего из миРНК, двухцепочечной РНК, короткой шпилечной РНК. .

1778. 1617. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где субъектом является человек.

1779. 1618. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где субъектом является человек старше 40 лет.

1780. 1619. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где субъектом является человек старше 50 лет.

1781. 1620. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где субъектом является человек старше 60 лет.

1782. 1621. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где субъект является человеком биологического возраста старше 40 лет.

1783. 1622. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где субъект является человеком биологического возраста старше 50 лет.

1784. 1623. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где субъект является человеком биологического возраста старше 60 лет.

1785. 1624. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где субъект является пожилым человеком.

1786. 1625. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где субъектом является мужчина.

1787. 1626. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где субъектом является женщина.

1788. 1627. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где субъект страдает возрастным заболеванием или расстройством.

1789. 1628. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где указанное возрастное заболевание или расстройство выбрано из группы: дряхлость, болезни Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона, сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, мышечная атрофия [кахексия], остеопения или остеопороз, ожирение, инсулинорезистентность или диабет, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, артрит, катаракта, остеопороз, диабет 2 типа, гипертония, нейродегенерация (включая, помимо прочего, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, и другие возрастные деменции; болезнь Паркинсона; боковой амиотрофический склероз (БАС)), инсульт, атрофический гастрит, остеоартрит, НАСГ, камптокормия, хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, синдром дисрегуляции дофамина, метаболический синдром, недержание мочи, тиреоидит Хашимото, сердечная недостаточность, депрессия в позднем возрасте, старение иммунной системы (включая, но не ограничиваясь указанным, возрастное снижение иммунного ответа на вакцины, возрастное снижение ответа на иммунотерапию и т. д.), инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, саркопения, саркопеническое ожирение, старческий остеопороз, недержание мочи или любое другое возрастное заболевание, включая, те, которые описаны в данной заявке или в источниках, упомянутых в данной заявке, но не ограничиваясь указанным.

1790. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где возрастное заболевание или расстройство выбрано из следующего: саркопения, климактерический синдром, атеросклероз, сердечно-сосудистое заболевание, артрит, катаракта, остеопороз, диабет 2 типа, гипертония, нейродегенерация (включая, помимо прочего, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона и другие возрастные деменции; болезнь Паркинсона; и боковой амиотрофический склероз [БАС]), инсульт, атрофический гастрит, остеоартрит, НАСГ, камптокормия, хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, синдром дисрегуляции дофамина, метаболический синдром, недержание мочи, тиреоидит Хашимото, сердечная недостаточность, депрессия в позднем возрасте, старение иммунной системы (включая, помимо прочего, возрастное снижение иммунного ответа на вакцины, возрастное снижение ответа на иммунотерапию и др.), инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, саркопения, саркопеническое ожирение, старческий остеопороз, недержание мочи, нервно-мышечное расстройство, остеоартрит, синдром хронической усталости, старческое слабоумие, легкие когнитивные нарушения, вызванные старением, болезнь Крейтцфельда-Якоба, инсульт, церебральная старость ЦНС, возрастное снижение когнитивных функций, диабет, ожирение, остеопороз, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, сердечный приступ, инсульт, заболевание периферических артерий, заболевание аортального клапана, инсульт, болезнь с тельцами Леви, боковой амиотрофический склероз (БАС), легкие когнитивные нарушения, преддеменция, деменция, прогрессирующий подкорковый глиоз, прогрессирующий надъядерный паралич, синдром таламической дегенерации, наследственная афазия, миоклоническая эпилепсия, дегенерация желтого пятна, слабость, пролежни, делирий или любое другое возрастное заболевание, включая, помимо прочего, описанные в этой заявке или в источниках, на которые имеется ссылка в этой заявке.

1791. 1630. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда любого из предыдущих пунктов для использования для снижения рисков заболеваемости или смертности у указанного субъекта.

1792. 1631. Набор, композиция, фармацевтическая композиция, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов или описанная в этой заявке для использования, выбранного из следующей группы: в лечении, ведущем к профилактике, улучшению или уменьшению эффектов старения, уменьшению или задержке увеличения биологического возраста, замедление скорости старения; лечение, профилактика, улучшение состояния и уменьшение последствий дряхлости или хотя бы одного из заболеваний и состояний, связанных со старением, или снижение или замедление прогрессирования такого ухудшения, состояния или заболевания, увеличение продолжительности сохранения здоровья, увеличение продолжительности жизни, омоложение, повышение стрессоустойчивости или сопротивляемости, увеличение скорости или другое усиление выздоровления после хирургического вмешательства, лучевой терапии, заболевания и/или любого другого стресса, профилактика и/или лечение менопаузального синдрома, восстановление репродуктивной функции, устранение или уменьшение распространения стареющих клеток, уменьшение общих или множественных причины рисков смертности или рисков смертности, связанных по крайней мере с одним или по крайней мере двумя возрастными заболеваниями или состояниями, или задержка увеличения таких рисков, снижением рисков заболеваемости, изменением по крайней мере одного из биомаркеров старения в более молодое состояние или замедлением его перехода в «старое» состояние, включая, помимо прочего, биомаркеры старения, которые являются видимыми признаками старения, такие как морщины, седые волосы и т. д.

1793. 1632. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где субъект страдает заболеванием, состоянием или снижением показателей, выбранным из тех, которые описаны в определении лечения против старения в этой заявке.

1794. 1633. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 выбран из описанных в данной заявке или является его структурным или функциональным аналогом.

1795. 1634. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где вместо ингибитора PFKFB3, описанного в таком пункте, агент, содержащий ингибитор PFKFB3 или другую молекулу, описанную в этой заявке, или структурный или функциональный аналог таковых.

1796. 1635. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда любого из предшествующих пунктов или описанных в этом описании, где ингибитор

PFKFB3 или другой упомянутый агент представляет собой фармацевтически приемлемую соль такого ингибитора или такого другого агента.

1797. 1636. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда любого из предшествующих пунктов или описанная в этом описании, где ингибитор PFKFB3 или другой упомянутый агент представляет собой фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль такого ингибитора или такого другого агента или его гидрат или сольват.

1798. 1637. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда любого из предыдущих пунктов или описанных в этом описании, где ингибитор PFKFB3 или другой агент, упомянутый там, представляет собой фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль такого ингибитора или такого другого агента, или его гидрат, или сольват, где его фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, выбранные из солей, полученных из соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты и малеиновой кислоты.

1799. 1638. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда любого из предыдущих пунктов или описанных в этом описании, где ингибитор PFKFB3 или другой упомянутый агент присутствует в терапевтически эффективном количестве.

1800. 1639. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда любого из предшествующих пунктов или описанных в этом описании, где ингибитор PFKFB3 или другой упомянутый там агент вводят внутривенно.

1801. 1640. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда любого из предыдущих пунктов или описанная в этом описании, где ингибитор PFKFB3 или другой упомянутый там агент вводят перорально.

1802. 1641. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда любого из предшествующих пунктов или описанных в этом описании, где ингибитор PFKFB3 или другой упомянутый там агент вводят способом, выбранным из тех, что описаны в настоящей заявке.

1803. 1642. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда любого из предшествующих пунктов или описанных в этом описании, где ингибитор, модулятор или агент деградации PFKFB3 представляет собой пептид, малую молекулу, антитело, аптамер, белок, вирус, полимер, наночастицу или частицу.

1804. 1643. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов или описанных в этом описании, где ингибитор PFKFB3 представляет собой генную терапию.

1805. 1644. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой любой из низкомолекулярных ингибиторов PFKFB3.

1806. 1645. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где вместо ингибитора PFKFB3 используется модулятор Косвенной Мишени.

1807. 1646. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где модуляция Косвенной Мишени имитирует или влияет на снижение или ингибирование PFKFB3.

1808. 1647. Ингибитор PFKFB3 для использования в производстве терапии для использования или метода любого из предыдущих пунктов. Для ясности, например, пункт «Ингибитор PFKFB3 для использования в лечении ускоренного старения» для цели этого пункта создаст новый пункт «Ингибитор PFKFB3 для использования в производстве терапии для лечения ускоренного старения».

1809. 1648. Способ выбора пациента для терапии, включающей ингибирование PFKFB3 или ингибитор PFKFB3, включающий этап идентификации пациента, нуждающегося в нейропротекции.

1810. 1649. Способ выбора пациента для лечения на основе ингибирования PFKFB3 или ингибитора PFKFB3, включающий этап идентификации пациента, нуждающегося в лечении любого одного из заболеваний или состояний из любого из предыдущих пунктов.

1811. 1650. Любой из предшествующих пунктов, в котором вместо способа, описанного в таком пункте, используется по меньшей мере один другой способ, описанный в настоящей заявке.

1812. 1651. Любой из предыдущих пунктов, в котором вместо набора, описанного в таком пункте, используется по меньшей мере один другой набор, описанный в настоящей заявке.

1813. 1652. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой малую молекулу.

1814. 1653. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где вместо формулировки «ингибитор PFKFB3» используется слово «соединение».

1815. 1654. Ингибитор PFKFB3 по одному из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой низкомолекулярный ингибитор киназной активности PFKFB3.

1816. 1655. Способ производства лекарственного средства, содержащего соединение любого из пунктов 1-199 для использования в качестве активного ингредиента, где лекарственное средство предназначено, по меньшей мере, для одного из применений или способов любого из предшествующих пунктов.

1817. 1656. Соединение по любому из пунктов 1-199 для использования для производства лекарственного средства.

1818. 1657. Набор для лечения заболевания по любому из предыдущих пунктов, включающий (а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение по любому из пунктов с 1 по 199; и (b) инструкции по применению.

1819. 1658. Набор, включающий (а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение любого из пунктов от 1 до 199; и (b) инструкции по применению.

1820. 1659. Набор, включающий (а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение любого из пунктов от 1 до 199; и (b) инструкции по применению такой композиции.

1821. 1660. Способ нейропротекции, включающий введение ингибитора PFKFB3, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов от 1 до 199.

1822. 1661. Способ нейропротекции, включающий введение ингибитора PFKFB3, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов 338-1545 или пунктов А, В, С, D, E, F, G или H.

1823. 1662. Изобретение по любому из предшествующих пунктов, в котором соединение, указанное в таком пункте, включено в композицию, дополнительно содержащую по меньшей мере один из фармацевтически приемлемых наполнителей.

1824. 1663. Соединение для использования в качестве нейропротектора, где соединение выбрано из любого из пунктов от 1 до 199.

1825. 1664. Соединение для применения в качестве средства против старения, где соединение выбрано из любого из пунктов от 1 до 199.

1826. 1665. Соединение для применения, в котором применение выбрано из любого из предшествующих пунктов, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого одного из пунктов от 1 до 199.

1827. 1666. Ингибитор PFKFB3 для использования в качестве нейропротектора, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов 338-1545 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H (формулировка равна "A-H").

1828. 1667. Ингибитор PFKFB3 для применения в качестве лечения против старения, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов 338-1545 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H.

1829. 1668. Способ нейропротекции, включающий введение ингибитора PFKFB3, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов от 1 до 199.

1830. 1669. Способ нейропротекции, включающий введение ингибитора PFKFB3, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов 338-1545 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H.

1831. 1670. Способ лечения против старения, включающий введение соединения, где соединение выбрано из любого из пунктов от 1 до 199.

1832. 1671. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором ингибитор PFKFB3 выбран из любого одного из пунктов от 1 до 199.

1833. 1672. Способ лечения против старения, включающий введение ингибитора PFKFB3, при этом ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов 338-1545 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H.

1834. 1673. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов или описанная в этом описании, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов от 1 до 199.

1835. 1674. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов или описанная в этом описании, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов пунктов 338-1545 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H.

1836. 1675. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда любого из предшествующих пунктов или описанная в этом описании, где ингибитор PFKFB3 или другой упомянутый агент представляет собой фармацевтически приемлемую

фармацевтически кислотнo-аддитивную соль такого ингибитора или такой другой агент, его гидрат или сольват, где его фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли выбраны из солей, полученных из соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислотой, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты и малеиновой кислоты.

1837. 1676. Набор, метод, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой структурный аналог, функциональный аналог, производное, N-оксид, пролекарство, сольват, таутомер, стереоизомер, рацемат, физиологически приемлемую соль, включая их смеси во всех соотношениях ингибитора PFKFB3, выбранного из любого из предшествующих пунктов.

1838. 1677. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов или описанная в этом описании, где ингибитор PFKFB3 или другой упомянутый агент находится в форме пролекарства.

1839. 1678. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда любого из предшествующих пунктов или описанная в этом описании, где ингибитор PFKFB3 или другой упомянутый агент находится в форме пролекарства, причем пролекарство содержит сложноэфирный фрагмент.

1840. 1679. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда любого из предшествующих пунктов или описанная в этом описании, где ингибитор PFKFB3 или другой упомянутый агент находится в форме пролекарства, причем пролекарство содержит амидный фрагмент.

1841. 1680. Ингибитор PFKFB3 для применения для усиления функции Т-клеток для адаптивной Т-клеточной терапии, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов 1–199 или любого из пунктов 254–264 или любого из пунктов 338–1545 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H.

1842. 1681. Способ усиления функции Т-клеток для адаптивной Т-клеточной терапии, включающий введение ингибитора PFKFB3 в терапевтически эффективном количестве.

1843. 1682. Способ усиления функции Т-клеток для адаптивной Т-клеточной терапии, включающий введение ингибитора PFKFB3 в терапевтически эффективном количестве, при этом ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пунктов 1–199 или любого из пунктов 254–264 или любого из пунктов 338–1545 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H.

1844. 1683. Ингибитор PFKFB3 для применения при лечении реперфузионного повреждения (или реперфузионного инсульта или реоксигенационного повреждения), где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пп.1–199 или любого из пп. 254–264 или любого из пунктов 338–1545 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H.

1845. 1684. Ингибитор PFKFB3 для применения для предотвращения реперфузионного повреждения (или реперфузионного инсульта или реоксигенационного повреждения), где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пп.1–199 или любого из пп. 254–264 или любого из пунктов 338– 1545 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H.

1846. 1685. Способ лечения реперфузионного повреждения (или реперфузионного инсульта или реоксигенационного повреждения), включающий введение ингибитора PFKFB3 в терапевтически эффективном количестве, при этом ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пп.1–199 или любого из пп. 254–264 или любого из пунктов 338–1545 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H.

1847. 1686. Способ предотвращения реперфузионного повреждения (или реперфузионного инсульта или реоксигенационного повреждения), включающий введение ингибитора PFKFB3 в терапевтически эффективном количестве, при этом ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пп.1–199 или любого из пп. 254–264 или любого из пунктов 338–1545 или любой из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H.

1848. 1687. Способ профилактики ретинопатии, включающий введение ингибитора PFKFB3 в терапевтически эффективном количестве, при этом ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пп.1–199.

1849. 1688. Способ лечения ретинопатии, включающий введение ингибитора PFKFB3 в терапевтически эффективном количестве, при этом ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пп.1–199.

1850. 1689. Ингибитор PFKFB3 для применения для профилактики ретинопатии, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пп.1–199.

1851. 1690. Ингибитор PFKFB3 для применения при лечении ретинопатии, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пп.1–199.

1852. 1691. Способ лечения опухолей головного мозга, включающий введение ингибитора PFKFB3 в терапевтически эффективном количестве, при этом ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пп.1–199.

1853. 1692. Способ лечения примитивных нейроэктодермальных опухолей ЦНС, включающий введение ингибитора PFKFB3 в терапевтически эффективном количестве, при этом ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пп.1-199.

1854. 1693. Ингибитор PFKFB3 для применения при лечении опухолей головного мозга, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пп.1-199.

1855. 1694. Ингибитор PFKFB3 для применения при лечении примитивных нейроэктодермальных опухолей ЦНС, где ингибитор PFKFB3 выбран из любого из пп.1-199.

1856. 1695. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1-1545 в комбинации с другим терапевтическим агентом и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

1857. 1696. Фармацевтическая композиция по предыдущему пункту, дополнительно содержащая второй терапевтический агент.

1858. 1697. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов или описанная в этом описании, где ингибитор PFKFB3 или другой упомянутый агент присутствует в терапевтически эффективном количестве.

1859. 1698. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции или описанный в этом описании, где упомянутый ингибитор PFKFB3 или другой агент представляет собой фармацевтически приемлемую фармацевтически соль такого ингибитора или такого другого агента, или его гидрат или сольват, где фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли таковых выбирают из солей, полученных их соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты и малеиновой кислоты.

1860. 1699. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 является структурным аналогом, функциональным аналогом, производным, N-оксидом, пролекарством, сольватом, таутомером, стереоизомером, рацематом, физиологически приемлемой солью, включая их смеси во всех соотношениях выбранного ингибитора PFKFB3. из любого из предыдущих пунктов.

1861. 1700. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции или описанный в этом описании, где ингибитор PFKFB3 или другой упомянутый агент присутствует в терапевтически эффективном количестве.

1862. Любой из предшествующих пунктов, в котором вместо слов «ингибитор PFKFB3» используется слово «соединение».

1863. Любой из предыдущих пунктов, в котором вместо слов «любого из предыдущих пунктов» используются слова «любого из пунктов с 1 по 1862».

ПРИМЕРЫ

Пример I. Активность *in vitro* в анализе PFKFB3 и PFKFB4

Рекомбинантный полноразмерный белок PFKFB3 (или PFKFB4) человека, очищенный из бакуловирусной системы Sf9, был приобретен у SignalChem (Каталожный номер P323-30G или P324-30G). АТФ, фруктозо-6-фосфат и другие химические вещества - от Sigma-Aldrich. Киназную активность белка PFKFB3 (PFKFB4) определяли путем измерения продукции АДФ из АТФ в присутствии фруктозо-6-фосфатного субстрата. Киназные реакции собирали в 384-луночных планшетах общим объемом 25 мкл. Тестируемые соединения серийно разводили в ДМСО. Реакции устанавливали путем предварительного смешивания испытуемых соединений с ферментом и предварительной инкубации в течение 15 мин. Затем добавляли субстраты АТФ и фруктоза-6-фосфат, чтобы инициировать киназные реакции. Конечный состав для анализа включал 100 мМ Трис-НСl рН 8,0, 4 мМ MgCl₂, 5 мМ КН₂РO₄, 5 мМ дитиотреитола (ДТТ), 20 мМ KF, 0,02% БСА, 10 нМ фермента, 20 мкМ АТФ (K_m = 16 мкМ), 10 мкМ F6P (K_m = 6 мкМ) .

Соединения изобретения, перечисленные ниже в этом примере, тестировали при различных концентрациях (которые также добавляли 1% ДМСО из соединений к конечному раствору), как описано ниже. Киназным реакциям позволяли протекать в течение 1 ч при комнатной температуре. Аликвоты реакционных смесей (5 мкл) переносили в свежие белые 384-луночные планшеты и смешивали с 5 мкл реагента ADP-Glo (Promega) с последующей инкубацией в течение 30 мин. Добавляли люминесцентный реагент для Обнаружения Киназ (10 мкл) и после дополнительной инкубации в течение 15 минут планшеты считывали на считывающем устройстве для люминесцентных планшетов (Analyst HT). Положительные (100%-ное ингибирование) и отрицательные (0%-ное ингибирование) контрольные образцы собирали в каждую аналитическую пластину и использовали для расчета значений процентного ингибирования тестируемых соединений. Все эксперименты проводились дважды. Данные ингибирования PFKFB3 и PFKFB4 показаны в Таблице 2. Все соединения данного изобретения могут быть

протестированы в одном и том же анализе и покажут, по крайней мере, умеренную активность в отношении PFKFB3 и/или PFKFB4, что является моделированным примером их активности в отношении PFKFB3 и/или PFKFB4 в случае, если в настоящем документе не приводятся данные проведенных экспериментов.

$A < 0,5 \text{ мкМ}$; $0,5 \text{ мкМ} \leq B < 2 \text{ мкМ}$; $2 \text{ мкМ} \leq C < 5 \text{ мкМ}$; $5 \text{ мкМ} \leq D < 20 \text{ мкМ}$; $E \geq 20 \text{ мкМ}$;

ND = н е о п р е д е л е н о

Прим	Название	IC ₅₀ PFKFB3 (PFKFB4*)
1	2-(2-Метоксибифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	D
2	1,3-Диоксо-2-[3-(1Н-тетразол-5-ил)-1,1'-бифенил-4-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A
3	2-(4-Гидрокси[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	B
4	2-(3-гидроксиметилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	C
5	Метилловый эфир 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты	ND
6	2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A
7	Этиловый эфир 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты	ND
8	Бутиловый эфир 2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты	ND
9	Этиловый эфир 1,3-диоксо-2-[3-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты	ND
10	2-(4-Карбоксибифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A (A)
11	2-(4-гидроксиметилбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	D
12	2-(3-Метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	C
13	N-{2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбонил}бензолсульфонамид	D
14	N-{2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбонил}метансульфонамид	B
15	Бутан-1-сульфоновой кислоты {2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбонил}-амид	D

16	(2S)-2-([2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-карбонил]амино)-3-гидроксипропановая кислота	C
17	(2S)-2-([2-[3-Циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-карбонил]амино)-3-(1H-индол-3-ил)пропионовая кислота	B
18	(2S)-2-([2-[3-Циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-карбонил]амино)-4-метилпентановая кислота	D
19	(2S)-2-([2-[3-Циано-4-(4-метоксифенил)-5-метил-тиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-карбонил]амино)-3-метилмасляная кислота	D
20	(2S)-2-([2-[3-Циано-4-(4-метоксифенил)-5-метил-тиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-карбонил]амино)янтарная кислота	D
21	(2S)-4-Карбамоил-2-([2-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метил-тиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-карбонил]амино)масляная кислота	D
22	4-(5-бензолсульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновая кислота	C
23	4-(5-Метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновая кислота	B
24	4-[5-(Бутан-1-сульфониламинокарбонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидроиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота	C
25	3-(5-Метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	A
26	3-[5-(Бутан-1-сульфониламинокарбонил)-1,3-диоксо-1,3-дигидроиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота	C
27	4-(5-карбамоил-1,3-диоксо-1,3-дигидроиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновая кислота	C
28	3-(5-карбамоил-1,3-диоксо-1,3-дигидроиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	B
29	4-[5-(1-бензил-1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-диоксо-1,3-дигидроиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота	C
30	4-{5-[1-(2,2-Диметилпропионилоксиметил)-1H-[1,2,3]триазол-4-ил]-1,3-диоксо-1,3-дигидроиндол-2-ил}бифенил-3-карбоновая кислота	C
31	4-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота	A
32	2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроиндол-2-ил]-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-3-карбонитрил	C
33	Метилловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты	E
34	Метилловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	D

35	Бутиловый эфир 2-(3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты	Е
36	Бутиловый эфир 2-(4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты	Е
37	2-(4-Метоксикарбонилбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	В
38	Метилловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-6-метоксибифенил-3-карбоновой кислоты	Д
39	Бутиловый эфир 2-(2-метокси-5-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты	Е
40	Метилловый эфир 4-(5-метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-3-карбоновой кислоты	Е
41	Метилловый эфир 3-(5-метансульфониламинокарбонил-1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	Е
42	2-(6-Метокси-3-метоксикарбонилбифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	В
43	1,3-Диоксо-2-[4-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-3-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	В
44	Метилловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	С
45	2-(4-Карбокси-4'-фторбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	А
46	2-(4-Карбокси-3'-фторбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	А
47	2-[5-Метокси-2-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	В
48	2-(2-карбокси-5-тиофен-2-илфенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	А
49	2-[1,3-Диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4-пиридин-3-илбензойная кислота	С
50	3-[1,3-Диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-3'-фторбифенил-4-карбоновая кислота	В
51	3-[1,3-Диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-2',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота	А
52	2-(2-Карбокси-5-пиридин-3-илфенил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	А
53	2-(4-Карбокси-2',4'-дифторбифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	А
54	2-[4-(1Н-Тетразол-5-ил)бифенил-3-ил]-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион	С

55	2-(4-Карбокси-4'-метоксибифенил-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	A
56	2-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4-тиофен-2-илбензойная кислота	C
57	3-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4'-фторбифенил-4-карбоновая кислота	C
58	3-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-4'-метоксибифенил-4-карбоновая кислота	B
59	3-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота	A
60	2-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-(3H-имидазол-4-ил)-бензойная кислота	A
61	2-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-(3-метил-3H-имидазол-4-ил)-бензойная кислота	D
62	2-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-пиридин-3-илбензойная кислота	C
63	2-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-пиразин-2-илбензойная кислота	D
64	2-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-пиримидин-5-илбензойная кислота	E
65	5-(6-Аминопиридин-3-ил)-2-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-бензойная кислота	C
66	2-диметиламиноэтиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	C
67	3-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота 2-морфолин-4-ил-этиловый эфир	D
68	3-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота 2-пирролидин-1-илэтиловый эфир	C
69	2-метоксиэтиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	C
70	2,3-дигидрокси-пропиловый эфир 3-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	D
71	2-[1,3-Диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)-бензойная кислота	B
72	2-аминоэтиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	E
73	(2S)-2-амино-2-карбоксиэтиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	C
74	2-{{(2S)-2-амино-3-метилбутаноил}окси}этиловый эфир	E

	3-[1,3-Диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	
75	2-[2-Карбокси-4-(1Н-имидазол-4-ил)фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A
76	2-[2-Карбокси-4-(3-метил-3Н-имидазол-4-ил)фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A
77	2-[4-(1Н-имидазол-4-ил)-2-(2-метиламиноэтоксикарбонил)фенил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	B
78	2-диметиламиноэтиловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты	D
79	2-пирролидин-1-илэтиловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты	D
80	2-морфолин-4-илэтиловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты	E
81	2-метиламиноэтиловый эфир 4-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновой кислоты	E
82	3',4'-Дифтор-3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота	A (A)
83	2-(2-гидрокси-5-фенилпиридин-3-ил)-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион	C
84	2-(4-фенилпиридин-2-ил)-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион	D
85	2-{1,3-Диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил}-4-фенилпиридин N-оксид	D
86	2-(5-Фенилпиридин-2-ил)-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион	E
87	2-[4-(4-фторфенил)пиридин-2-ил]-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион	D
88	2-(6-Метил-4-фенилпиридин-2-ил)-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион	D
89	2-(2-гидрокси-6-фенилпиридин-3-ил)-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-дион	E
90	2-[4-(2,4-дифторфенил)-5-метилпиридин-2-ил]-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)изоиндол-1,3-диона	C
91	Метиловый эфир 3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	E
92	3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота	C
93	Амид 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	D
94	4-[1,3-Диоксо-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-3-карбоновая кислота	A

95	3-[1,3-Диоксо-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота	A
96	Изопропиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	D
97	2-диметиламиноэтиловый эфир 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	A
98	Амид 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	C
99	Метилловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	D
100	3',4'-Дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота	B
101	Амид 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	D
102	2-(4-Метоксикарбонилбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	E
103	Метилловый эфир 3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	E
104	3-(6-Метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	A
105	Метилловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	E
106	3',4'-Дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	C
107	Амид 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	E
108	2-диметиламиноэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	E
109	2-пирролидин-1-илэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	E
110	Метилловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	E
111	3',4'-Дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота	A
112	2-диметиламиноэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	E
112a	(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил) метилловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	ND

112b	2,3-дигидроксипропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	ND
112c	Бутан-2-иловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	ND
112d	1-(диметиламино)пропан-2-иловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	ND
113	Амид 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	E
114	2-метокси-этиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	ND
115	2-пирролидин-1-илэтиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты	E
116	3',4'-Дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4 метиловый эфир (5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)карбоновой кислоты	D
117	3',4'-Дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-трет-бутиловый эфир карбоновой кислоты	E
118	3',4'-Дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-изопропиловый эфир карбоновой кислоты	E
119	2-(4-Карбамоил-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	D
120	2-[4-(2-диметиламиноэтоксикарбонил)-3',4'-дифторбифенил-3-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	D
121	Метиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(1-оксо-6-тетразол-1-ил-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	E
122	3',4'-Дифтор-3-(1-оксо-6-тетразол-1-ил-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	B
123	Бутиловый эфир 2-(4-карбамоил-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты	E
124	3-диметиламинопропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	E
125	Изопропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-(6-метансульфониламинокарбонил-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновой кислоты	E
126	2-(4-Карбокси-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновая кислота	E
127	Метиловый эфир 2-(3',4'-дифтор-4-метоксикарбонилбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбоновой кислоты	E

128	Бутиловый эфир 2-(4-карбоксо-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты	D
129	2-диметиламиноэтиловый эфир 2-(4-карбоксо-3',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновой кислоты	E
130	3-(6-Ацетиламино-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота	E
131	3',4'-Дифтор-3-(6-метансульфониламино-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	E
132	3',4'-Дифтор-3-[1-оксо-6-(толуол-4-сульфониламино)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота	D
133	2-(3-Циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A
134	2-(3-Карбоксібифенил-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A (A)
135	N-(Бензолсульфонил)-2-(3-(1Н-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоксамид	D
136	(2S)-2-({2-[3-Циано-4-(4-метоксифенил)-5-метил-тиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбонил}амино)-3-(4-гидроксифенил)пропановая кислота	C
137	(2S)-2-({2-[3-Циано-4-(4-метоксифенил)-5-метил-тиофен-2-ил]-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбонил}амино)-3-фенилпропановая кислота	B
138	2-(4-Карбоксо-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A (A)
139	2-(4-Карбоксо-2',3',4'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A
140	2-(4-Карбоксо-2',4',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A
141	2-(4-Карбоксо-4'-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A
142	2-(4-Карбоксо-2',4'-дихлор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A
143	2-(4-Карбоксо-4'-хлор-3'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A (A)
144	2-(4-Карбоксо-3'-фтор-4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A
144a	2-(4-карбоксо-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	A (A)
144b	3-[5-хлор-1,3-диоксо-6-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	A (A)

144с	3-[5-хлор-1,3-диоксо-6-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил][1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	A (A)
145	2-(3-цианобифенил-4-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоновая кислота	E
146	2-(4-(4-фторфенил)-5-фенилпиридин-2-ил)-5-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-1,3-дион	E
147	2-(1-метил-2-оксо-5-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-5-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-1,3-дион	E
148	3-(1,3-диоксо-5-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-2-ил)бифенил-4-сульфонамид	E
149	2-(2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоксамидо)уксусная кислота	E
150	метил 2-(4-гидроксибифенил-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоксилат	ND
151	2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил 2-(3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-карбоксилат	ND
152	метил 4-(1,3-диоксо-5-(фенилсульфонилкарбамоил)изоиндолин-2-ил)бифенил-3-карбоксилат	E
153	2-аминоэтил 3-(1,3-диоксо-5-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-2-ил)бифенил-4-карбоксилат	E
154	2-(2-(1Н-тетразол-5-ил)-5-метоксифенил)-5-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-1,3-дион	D
155	2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил 3',4'-дифтор-3-(6-(гидроксиметил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)бифенил-4-карбоксилат	E
156	изопропил 3',4'-дифтор-3-(6-(гидроксиметил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)бифенил-4-карбоксилат	E
157	метил 3',4'-дифтор-3-(6-(гидроксиметил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)бифенил-4-карбоксилат	E
158	3',4'-дифтор-3-(6-(гидроксиметил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	D
159	этил 3',4'-дифтор-3-(6-(гидроксиметил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)бифенил-4-карбоксилат	E
160	3-(6-карбамоил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота	D
161	3',4'-дифтор-3-(6-(5-(гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	D
162	3-(6-(5-бензоил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота	B
163	3',4'-дифтор-3-(1-оксо-6-(5-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-2-ил)бифенил-4-карбоновая кислота	B

164	3-(6-(5-карбамоил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота	С
165	3-(6-(5-(диметилкарбамоил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3',4'-дифторбифенил-4-карбоновая кислота	С
166	этил 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил][1,1'-бифенил]-4-карбоксилат	Е (Е)
167	этил 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил]-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат	Е
168	2-(ацетилокси)этил 3-[1,3-диоксо-5-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат	Е
169	6-бром-2-(4-карбокси-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	А
	2-(4-карбокси-3',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	А

Примеры ферментативной активности некоторых соединений Формулы(VII)

Для целей ферментативной активности некоторых соединений Формулы(VII) нумерация примеров, начинается заново с номера 1. В приведенной ниже таблице содержится такая начатая заново нумерация. Пример №1 является последним в таблице ниже, а пример №86 - первым.

Патентный пример	Название	Ферментативная активность PFKFB3: IC50 (мкМ)
Пример 86	2-{{4-карбокси-2'-(1Н-имидазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	А
Пример 85	4-{{4-карбокси-2'-(1Н-имидазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	А
Пример 84	2-{{5-(2,4-дихлорфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил}карбамоил}-4-{{диметил(оксо)-л ⁶ -сульфанилиден}карбамоил}бензойная кислота	Е
Пример 83	3-[2-карбокси-5-(1,2-дигидроксиэтил)бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	Е
Пример 82	3-[2-карбокси-4-(1,2-дигидроксиэтил)бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	Д
Пример 81	2-{{4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-5-фторбензол-1,4-дикарбоновая кислота	А
Пример 80	4-{{2',4'-дихлор-4-[4-(диметиламино)бутаноил]-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	А
Пример 79	2-{{2',4'-дихлор-4-{{(диметилкарбамоил)метокси}карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил}-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	А

Пример 78	2-({2',4'-дихлор-4-[4-(диметиламино)бутаноил]-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	C
Пример 77	2-[(2',4'-дихлор-4-[(1-метилазетидин-3-ил)окси]карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	A
Пример 76	2-[(2',4'-дихлор-4-[(1-метилазетидин-2-ил)метокси]карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	A
Пример 75	2-[(2',4'-дихлор-4-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	B
Пример 74	2-[(2',4'-дихлор-4-[[2-(диметиламино)пропокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	A
Пример 73	2-[(2',4'-дихлор-4-[[1-(диметиламино)пропан-2-ил]окси]карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	A
Пример 72	5-{диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден}карбамоил}-2-{[4-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил]карбамоил}бензойная кислота	E
Пример 71	4-({4-[(2-аминоэтокси)карбонил]-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 70	4-[(2',4'-дихлор-4-[(диметилкарбамоил)метокси]карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 69	4-[(2',4'-дихлор-4-[(1-метилазетидин-3-ил)окси]карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 68	4-[(2',4'-дихлор-4-[(1-метилазетидин-2-ил)метокси]карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 67	4-[(2',4'-дихлор-4-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 66	4-[(2',4'-дихлор-4-[[2-(диметиламино)пропокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 65	4-[(2',4'-дихлор-4-[[1-(диметиламино)пропан-2-ил]окси]карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 64	2-{[2-карбокси-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил]карбамоил}-5-фторбензол-1,4-дикарбоновая кислота	A
Пример 63	4-{[2-карбокси-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил]карбамоил}-6-фторбензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 62	4-[(5-{2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-2-карбоксифенил)карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 61	2-[(5-{2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-2-карбоксифенил)карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	A
Пример 60	2-[(2',4'-дихлор-4-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил]карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	A

Пример 59	4-({4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-фторбензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 58	4-[(5-{2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-2-карбоксифенил)карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 57	2-[[2-карбокси-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил]карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	A
Пример 56	2-[[2-карбокси-5-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)фенил]карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	A
Пример 55	4-[(2',4'-дихлор-4-(этоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 54	2-[(2',4'-дихлор-4-[[3-(диметиламино)пропокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	A
Пример 53	4-[[2-карбокси-5-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)фенил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 52	4-[[2-карбокси-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил]карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 51	4-[(2',4'-дихлор-4-[[3-(диметиламино)пропокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 50	2-[(2',4'-дихлор-4-[[2-(диметиламино)этокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-4-[[диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден]карбамоил]бензойная кислота	B
Пример 49	2-[(2',4'-дихлор-4-[[2-(диметиламино)этокси]карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил]-5-[[диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден]карбамоил]бензойная кислота	A
Пример 46	2-({4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-5-хлорбензол-1,4-дикарбоновая кислота	A
Пример 45	4-({4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-хлорбензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 44	2-({4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	A
Пример 43	4-({4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 42	2',4'-дихлор-3-(5-[[диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден]карбамоил]-2-(диметилкарбамоил)-4-гидроксибензамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	C
Пример 41	3-(2-карбокси-4-[[диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден]карбамоил]бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	A
Пример 40	2-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]бензол-1,4-дикарбоновая кислота	E
Пример	2-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]бензол-1,4-дикарбоновая кислота	B

39		
Пример 38	4-[(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)карбамоил]бензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 37	2-({3',4'-дифтор-4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	A
Пример 36	3-(2-карбокси-5-[[диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден]карбамоил]бензамидо)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	B
Пример 35	3-(2-карбокси-4-[[имино(метил)метилен-λ ⁶ -сульфанил]карбамоил]бензамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	A
Пример 34	3-(2-карбокси-5-[[имино(метил)метилен-λ ⁶ -сульфанил]карбамоил]бензамидо)-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	B
Пример 33	4-((3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил)карбамоил)-6-гидроксиизофталевая кислота	A
Пример 32	3-[4-карбокси-2-(диметилкарбамоил)-5-гидроксибензамидо]-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	B
Пример 30	4-{{3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил}карбамоил}бензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 29	2-{{3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил}карбамоил}бензол-1,4-дикарбоновая кислота	D
Пример 28	2-({4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	A
Пример 27	4-({3',4'-дифтор-4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 26	3-[5-хлор-2-(диметилсульфамоил)-4-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	C
Пример 23	4-({4-карбокси-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)бензол-1,3-дикарбоновая кислота	A
Пример 22	3-[2-карбокси-4-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	A
Пример 21	3-[2-карбокси-5-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензамидо]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	A
Пример 20	3-{{2-карбокси-4-хлор-5-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}карбамоил}-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	C
Пример 19	3-{{2-карбокси-5-хлор-4-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}карбамоил}-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	A
Пример 18	2-{{[1,1'-бифенил]-3-амидо}-4-хлор-5-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензойная кислота	D
Пример	4-{{[1,1'-бифенил]-3-амидо}бензол-1,3-дикарбоновая кислота	B

17		
Пример 16	4-({4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	E
Пример 15	N1-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-4-(гидроксиметил)-N2-метилбензол-1,2-дикарбоксаид	E
Пример 14	4-{{3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил}карбамоил}-3-{{2-(диметиламино)этил}карбамоил}бензойная кислота	E
Пример 12	4-{{3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил}карбамоил}-3-(гидроксиметил)бензойная кислота	E
Пример 11	3-карбамоил-4-{{3-циано-4,5-дифенилтиофен-2-ил}карбамоил}бензойная кислота	A
Пример 10	5-{{1-карбокси-2-гидроксиэтил}карбамоил}-2-{{3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил}карбамоил}бензойная кислота	E
Пример 9	метил 2-{{3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил}карбамоил}-5-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)бензоат	D
Пример 8	N1-[3-циано-4-(4-метоксифенил)-5-метилтиофен-2-ил]-4-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)бензол-1,2-дикарбоксаид	D
Пример 7	3-{{2-карбокси-5-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}метил}амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	D
Пример 6	3-{{2-карбокси-4-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил}метил}амино)-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	A
Пример 5	4-({4-карбокси[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)бензол-1,3-дикарбоновая кислота	B
Пример 4	3-(2-амино-4-карбоксибензамидо)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	E
Пример 1	2-({4-карбокси-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)бензол-1,4-дикарбоновая кислота	B

Пример II: Нейропротекция

Модель эксайтотоксичности в первичной культуре нейронов мышей использовали для оценки соединений, описанных в данном документе, в качестве нейропротекторных агентов. Соединения 3', 4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновая кислота (Соединение 111), Изопропиловый эфир 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-[1,2,3]триазол-4-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]бифенил-4-карбоновой кислоты (Соединение 118) или этил 3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил][1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (Соединение 166) добавляли к культуре клеток, а затем подвергали воздействию глутамата (100 мкМ в течение 15 минут), апоптическую смерть оценивали путем измерения активной каспазы-3 в экстрактах нейронов с использованием метода иммунофлюоресценции, основанного на наборе для окрашивания активной каспазой-3-FITC. Соединения 118 и 166 предотвращали апоптотическую гибель нейронов в этой модели эксайтотоксичности при 0,1 мкМ, 1 мкМ и 10 мкМ, соединение 111 продемонстрировало протективный эффект при 0,1 мкМ и 1 мкМ. Дополнительные сведения о подготовке культуры нейронных клеток можно найти в Proc Natl Acad Sci U S A, Complex I assembly into supercomplexes determines differential mitochondrial ROS production in neurons and astrocytes, Lopez-Fabuel I. et al., подробную информацию о модели эксайтотоксичности можно найти в Nature Cell Biology 11, 747 - 752 (2009), The bioenergetic and antioxidant

status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1, Herrero-Mendez A. et al.

Пример III: Иммуносупрессия (Моделированный (профетический) пример)

В этом и следующих примерах Соединение 1 и GO-672 используются взаимозаменяемо с 4-({4-карбоксии-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновой кислотой.

Для оценки описанных здесь соединений в качестве иммунодепрессивного агента можно использовать мононуклеарные клетки крови человека. Клетки инкубируют в присутствии любого из соединений, описанных в данном документе, например, но не ограничивая указанным, Соединения 1 и AZ-67, каждое в концентрации 0,1 мкМ, 1 мкМ, 10 мкМ и 100 мкМ в течение 4-24 часов. Иммуносупрессия измеряется как снижение уровня цитокинов (например, одного из следующих цитокинов: L-1 α , IL-1RA, IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40, MCP-1, MIP1 α , INF γ , TNF α , GM-CSF, IL-17, sCD40). Соединения по настоящему изобретению, включая, но не ограничиваясь указанным, Соединение 1 и AZ-67, демонстрируют иммунодепрессивную активность в таких и других стандартных иммунодепрессивных тестах.

Пример IV: Активность против вирусных инфекций на примере гриппа (Моделированный пример)

Для оценки описанных здесь соединений в качестве противовирусных агентов может быть использована модель инфекции гриппа *in vitro*. Культуру клеток MDCK помещают в среду с разными уровнями глюкозы и инкубируют в течение 24 часов при 37°C. Затем клетки обрабатывают любым описанным здесь соединением, например, но не ограничиваясь указанным, Соединением 1 и AZ-67, каждое в концентрации 0, 0,1 мкМ, 1 мкМ, 10 мкМ и 100 мкМ, и инкубируют в течение 0-24 часов при 37°C. Затем клетки заражают вирусом гриппа А H1N1 и через 24 часа промывают PBS и добавляют свежую среду, включающую Соединения. Противовирусный эффект можно измерить с использованием первичного антитела против НА с помощью метода иммуноокрашивания. Соединения по настоящему изобретению, включая, но не ограничиваясь указанным, Соединение 1 и AZ-67, демонстрируют противовирусную активность в таких и других стандартных противовирусных тестах.

Пример V: Лечение острых заболеваний и состояний - 30-дневное лечение. (Моделированный пример)

Для любого из острых состояний или заболеваний, упомянутых в этой заявке (модель заболевания мышей или другого млекопитающего, известная специалисту в области исследования конкретных заболеваний) используется животная модель. Животному внутрибрюшинно вводят эффективное количество раствора любого из соединений, описанных здесь, например, но не ограничиваясь указанным, Соединений 1 и AZ-67, каждое из которых (например, каждое -20 мг на кг) вводится один раз в день в течение периода по меньшей мере в 30 дней. Улучшение по меньшей мере одного из основных симптомов соответствующего заболевания или состояний может быть идентифицировано способами, известными в данной области. Соединения по настоящему изобретению, включая, но не ограничиваясь указанным, Соединение 1 и AZ-67, демонстрируют эффективность на такой модели заболевания.

Пример VI: Введение при хронических заболеваниях и/или состояниях (Моделированный пример)

Для любого из хронических или пожизненных заболеваний, упомянутых в этой заявке (модель заболевания мышей или другого млекопитающего, известная специалисту в области исследования конкретных заболеваний) используется животная модель. Животному внутрибрюшинно вводят эффективное количество раствора любого из соединений, описанных в данном документе, например но не ограничиваясь указанным, Соединения 1 и AZ-67, каждое из которых (например, 20 мг на кг) вводится один раз в день в течение всей жизни. Облегчение по крайней мере одного из симптомов соответствующего заболевания может быть идентифицировано способами, известными в данной области. В случае возникновения побочных эффектов, которые более серьезны, чем вред от заболевания или состояния, от которого производится лечение, введение лекарственного средства может быть прервано или доза временно уменьшена до момента, пока побочные эффекты не исчезнут или не уменьшатся до приемлемого уровня, после чего введение или полная доза могут быть возобновлены до следующего появления побочных эффектов, более серьезных, чем заболевание, от которого производится лечение, и в этом случае лечение можно снова временно прервать, как показано выше. Соединения по настоящему изобретению, включая, но не ограничиваясь указанным, Соединение 1 и AZ-67, демонстрируют эффективность на такой модели заболевания.

Пример VII: Профилактика. (Моделированный пример)

Модель заболевания мышей или другого млекопитающего, известная специалисту в области исследования конкретных заболеваний, вводится внутрибрюшинно в эффективном количестве любого из соединений, описанных в данном документе, например но не ограничиваясь указанным, Соединения 1 и AZ-67, (например, -20 мг на кг каждого) один раз в день в течение срока не менее 7 дней до индукции или

ожидаемого начала соответствующего заболевания или состояния и введение продолжается во время индукции заболевания или ожидаемого начала, и в то же время контрольному животному или группе животных не следует вводить соединение изобретения. После этого попытка индукции заболевания у обработанного и контрольного животного или группы животных или ожидаемая дата начала заболевания или состояния, отсутствие или улучшение по крайней мере одного из основных симптомов соответствующего заболевания могут быть идентифицированы способами, известными в данной области, в сравнении с контрольным животным или группой животных, которым не вводили соединение изобретения. В другом моделированном примере можно произвести аналогичные действия путем введения по меньшей мере за один день до индукции или ожидаемого начала соответствующего заболевания или состояния и продолжения введения во время индукции заболевания или ожидаемого начала. Соединения по настоящему изобретению, включая но не ограничиваясь указанным, Соединение 1 и AZ-67 демонстрируют эффективность на такой модели заболевания.

Пример VIII: Радиосенсибилизация раковых клеток (Моделированный пример)

Клоногенная выживаемость изучалась с помощью клеточной линии BJ TERT, BJ RAS или U2OS.

BJ TERT (498 клеток), BJ RAS (201 клетка) или U2OS (202 клетки) высевались в 6-луночные планшеты за 23,5 часа до обработки любым из соединений по настоящему изобретению, например но не ограничиваясь указанным, Соединением 1 или AZ-67, в течение 23,5 ч, а затем подвергались воздействию ионизирующего излучения (1,98 Гр). Ингибиторы следует смыть через 72 часа.

Ионизирующее излучение может быть либо гамма-излучением (от источника ^{137}Cs при мощности дозы фотонов 0,495 Гр/мин), либо рентгеновским излучением высокой интенсивности. Соединения по настоящему изобретению, включая, но не ограничиваясь указанным, Соединение 1 и AZ-67, демонстрируют эффективность в такой модели как радиосенсибилизаторы. Более подробную информацию о протоколе можно найти в разделе «Таргетирование PFKFB3 повышает радиочувствительность раковых клеток и подавляет гомологичную рекомбинацию».

Nat Commun. 24 сентября 2018; 9(1):3872. doi: 10.1038/s41467-018-06287-x.

Пример IX: Ангиогенез

Влияние ингибиторов PFKFB3 на индуцированное VEGF-A разрастание ЭКПВЧ в анализе клеточного ангиогенеза на основе сфероидов. Для контроля использовали Сунитиниб. Эксперименты проводились в модификации первоначально опубликованного протокола (Korff and Augustin: J Cell Sci 112: 3249-58, 1999). Вкратце, сфероиды получали, как описано (Korff and Augustin: J Cell Biol 143: 1341-52, 1998), пипетированием 500 ЭКПВЧ в виде висячей капли на пластиковые чашки, чтобы обеспечить агрегацию сфероидов в течение ночи. Затем 50 сфероидов ЭКПВЧ высевали в 0,9 мл коллагенового геля и пипеткой переносили в отдельные лунки 24-луночного планшета для полимеризации. Тестируемые соединения в комбинации с фактором роста VEGF-A (в конечной концентрации для анализа 25 нг/мл) добавляли через 30 минут путем пипетирования 100 мкл 10-кратно концентрированного рабочего раствора поверх полимеризованного геля. Планшеты инкубировали при 37 ° C в течение 24 часов и фиксировали, добавляя 4% Roti-Histofix (Roth, Карлсруэ, Германия). Интенсивность прорастания сфероидов ЭКПВЧ, обработанных фактором роста и ингибиторами, количественно оценивали с помощью системы анализа изображений, определяя совокупную длину отростков на сфероид (CSL) с использованием инвертированного микроскопа и программного обеспечения для цифровой визуализации NIS-Elements BR 3.0 (Nikon). Среднее значение кумулятивной длины отростков 10 случайно выбранных сфероидов анализировали как отдельные точки данных.

Принимая во внимание, что ингибирование PFKFB3 может приводить только к частичному подавлению разрастания сосудов, мы ожидали, что ингибиторы PFKFB3 могут приводить к сокращению общей длины ростка в 2-3 раза *in vitro*, но не блокировать его полностью. GO-672 (рис. 3) подавлял прорастание сосудов в 3D-модели ЭКПВЧ при EC50 20-40 мкМ, максимальный эффект представлял собой снижение до ~ 25% при 100 мкМ.

Сунитиниб, положительный контроль в этом эксперименте, полностью подавлял прорастание сосудов, и его максимальный эффект составил 100%, в то время как GO-672 и его аналоги показали максимальный эффект сокращения сосудов до 25-50% от исходного уровня до 25-50% при самых высоких дозах. Сунитиниб полностью подавлял прорастание сосудов при EC50 0,1 мкМ.

Эффект ингибирования не связан с цитотоксичностью, поскольку GO-672 не снижает жизнеспособность клеток ЭКПВЧ как в условиях нормоксии, так и в условиях гипоксии (см. Таблицу ЭКПВЧ - Рисунок 1).

Набор для анализа пролиферации клеток ThermoFisher Cyquant NF

Условия нормоксии: 37 ° C, 5% CO₂, инкубатор 20% CO₂

Условия гипоксии: 37 ° C, 5% CO₂, инкубатор 1% CO₂

Рисунок 2. Влияние GO-672 на прорастание сосудов *in vitro*. Необработанные изображения из эксперимента с трехмерными сфероидными ЭКПВЧ после обработки GO-672 (B) и сунитинибом (A). В качестве фактора стимуляции использовался VEGF-A. График зависимости доза-реакция для GO-672 (C) и сунитиниба (D).

Ангиогенез (Моделированный пример)

Для оценки соединений, описанных в данном документе в качестве ингибиторов ангиогенеза, также может быть использована модель ангиогенеза *in vitro* с использованием системы с культурой клеток ЭКПВЧ, например но не ограничиваясь указанным, Соединения 1 и AZ-67. Вкратце, систему ангиогенеза с клетками ЭКПВЧ обрабатывают различными уровнями любого соединения, описанного в данном документе, при 0, 0,1 мкМ, 1 мкМ, 10 мкМ и 100 мкМ и инкубируют в течение 8 часов при 37°C и 5% CO₂. Затем вводят кальцеин-АМ до конечной концентрации 2 мкг/мл, и после 30 мин инкубации при 37 °C систему ангиогенеза загружают в Acumen eX3 и сканируют с соответствующими настройками инструмента.

Соединения по настоящему изобретению, включая, но не ограничиваясь указанным, Соединение 1 и AZ-67, демонстрируют эффективность в качестве ингибиторов ангиогенеза в такой модели.

Пример X: Защита нейронов от ингибирования протеасом и лечение от β-амилоида

Поскольку в нейронах PFKFB3 постоянно разрушается протеасомой (Herrero-Mendez et al., 2009), мы пришли к выводу, что стабилизация PFKFB3, вызванная протеасомным ингибированием, может запускать апоптоз нейронов.

Первичные культуры кортикальных нейронов мышей C57BL/6 получали из эмбриональных животных на сроке 14,5 дней беременности, высевали при $1,8 \cdot 10^5$ клеток / см² в пластиковые чашки, покрытые поли-D-лизином (10 мг/мл), и инкубировали в нейробазал (Life Technologies) с добавлением 2 мМ глутамин, 5 мМ глюкозы, 0,25 мМ пирувата и 2% добавки B27 (Life Technologies). Клетки инкубировали при 37 °C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Через 72 часа после посева среду заменяли нейробазалом (Life Technologies) с добавлением 2 мМ глутамин, 5 мМ глюкозы, 0,25 мМ пирувата и 2% добавки B27 (Life Technologies) минус антиоксиданты (MAO; т.е. с недостатком витамина E, ацетата витамина E, супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона). Через шесть дней после посева среду снова заменили. Нейроны в течение 8 дней *in vitro* инкубировали с 10 мМ MG132 и β-амилоидом плюс ингибиторы PFKFB3 в течение 24 часов. Для количественного определения процента апоптотических нейронов с помощью проточной цитометрии использовали APC/C-конъюгированный аннексин-V и 7-аминоактиномицин D (7-AAD) (Becton Dickinson Biosciences, BDB, Сан-Хосе, Калифорния, США). Клетки окрашивали аннексином V-APC и 7-AAD, следуя инструкциям производителя, и анализировали на проточном цитометре FACScalibur™ (аргоновый ионный лазер 15 мВт, настроенный на 488 нм; программное обеспечение CellQuest, Becton Dickinson Biosciences) с использованием программного обеспечения CellQuest (BDB) и GFP⁺, и GFP⁻ клетки анализировали отдельно, и клетки, окрашенные аннексином V-APC, которые были 7-AAD-отрицательными, считали апоптотическими.

Как показано на Рис. 3, инкубация первичных кортикальных мышечных нейронов с MG132, широко используемым ингибитором протеасомы, вызвала апоптоз нейронов. Интересно, что этот эффект значительно (на ~45% и более) предотвращался AZ67 и Соединением 1 (0,01 мкМ), что указывает на то, что значительная часть гибели нейронов, вызванная протеасомным ингибированием, является следствием активности PFKFB3. Затем мы стремились выяснить, способны ли AZ67 и Соединение 1 защищать нейроны от токсичности, вызванной стабилизацией PFKFB3 при другом стимуле. PFKFB3 стабилизируется за счет стимуляции рецепторов NMDA (Rodriguez-Rodriguez et al., 2012), которые опосредуют цитотоксическое действие β-амилоида (Jarosz-Griffiths et al., 2016). Более того, благодаря этому механизму β-амилоид может способствовать деградации Cdh1 (Fuchsberger et al. 2016). Таким образом, мы стремились оценить потенциальный нейропротекторный эффект ингибирования PFKFB3 против токсичности, вызванной β-амилоидом. Как показано на рис. 3, AZ67 и Соединение 1 эффективно (на ~60% и ~70% соответственно) предотвращали апоптотическую гибель нейронов, вызванную лечением от β-амилоида, что указывает на то, что большая часть нейротоксичности β-амилоида может быть объяснена нейрональной активностью PFKFB3.

Рис.3. Ингибиторы PFKFB3 защищают нейроны от токсичности, вызванной MG132 и β-амилоидом.

* - достоверно отличается от соответствующей контрольной величины (P < 0,05)

Пример XI. Ингибиторы PFKFB3 предотвращают гликолитическую активацию и окислительно-восстановительный стресс при эксайтотоксических стимулах в первичных нейронах.

Чтобы непосредственно проверить способность ингибитора PFKFB3, AZ67 и Соединения 1 защищать от повреждений, вызванных эксайтотоксическими стимулами, первичные нейроны коры мозга мышей подвергали краткосрочному воздействию NMDA или глутамата (100 мкМ в течение 10 минут), хорошо

известных эксайтотоксических стимулов (Almeida and Bolaños, 2001). Для активации NMDAR нейроны в течение 8 дней *in vitro* инкубировали со 100 мкМ глутамата (плюс 10 мкМ глицина) или 100 мкМ NMDA (плюс 10 мкМ глицина) в течение 10 минут. Затем нейроны промывали и дополнительно инкубировали в культуральной среде с ингибиторами PFKFB3 в течение 24 часов. Использовали колориметрический набор для анализа НАДФ / НАДФН (Abscam). Клетки ресуспендировали в 500 мкл буфера для экстракции НАДФ / НАДФН, встряхивали и центрифугировали при 14000 об/мин в течение 5 минут для удаления нерастворимого материала. Для измерения НАДФН⁺ плюс НАДФ⁺ использовали Супернатант. НАДФН определяли в 200 мкл супернатанта после нагревания в течение 30 минут при 60 °С в течение 30 минут для разложения НАДФ⁺. Фактические концентрации НАДФ и НАДФН⁺ были рассчитаны путем экстраполяции значений на стандартную кривую НАДФН (0-100 пмоль на лунку).

Принимая во внимание, что такая обработка вызывает стабилизацию PFKFB3, приводящую к гликолитической активации и ингибированию PPP (Rodríguez-Rodríguez et al., 2012), мы пришли к выводу, что ингибирование PFKFB3 с помощью AZ67 и Соединения 1 может устранить эти эффекты. Как показано на Рис. 4А, стимуляция рецепторов глутамата запускала окисление NADPH, отличительный признак ингибирования PPP (Bolaños and Almeida, 2010), эффект, который предотвращался инкубацией с AZ67 и Соединением 1. Этот результат показывает, что окисление NADPH при нейрональные эксайтотоксические стимулы, в основном, связаны с активацией PFKFB3. Чтобы напрямую проверить, связан ли этот эффект с контрольным значением PFKFB3 при гликолизе, мы затем оценили конечный гликолитический продукт, лактат, высвобождаемый в среду инкубации. Как показано на Рис. 4В, как NMDA-, так и глутамат-опосредованные эксайтотоксические стимулы были способны активировать гликолиз, и этот эффект полностью предотвращался AZ67 и Соединением 1. Эти данные показывают, что фармакологическое ингибирование PFKFB3 в нейронах достаточно для предотвращения активации гликолиза через эксайтотоксические стимулы.

Рис. 4. **А** AZ67 и Соединение 1 в концентрации 0,01 мкМ восстанавливают соотношение НАДФН / НАДФ в эксайтотоксических условиях, индуцированных глутаматом. **В** AZ67 и Соединение 1 (0,01 мкМ) предотвращают увеличение выработки лактата, вызванное эксайтотоксическими стимулами. * - достоверно отличается от соответствующей контрольной величины (P < 0,05)

Эксайтотоксичность связана с повышенным образованием АФК и окислительно-восстановительным стрессом, что может привести к фрагментации митохондрий, наблюдаемой при некоторых нейродегенеративных заболеваниях (Knott et al., 2008; Nguyen et al., 2011). Более того, стабилизация PFKFB3, приводящая к усилению гликолиза (Рис. 4В), как известно, ингибирует окисление глюкозы через PPP, что необходимо для регенерации НАДФН и глутатиона и, таким образом, для предотвращения окислительно-восстановительного стресса в нейронах (Herrero-Mendez et al. 2009; Rodríguez-Rodríguez et al., 2012). Поэтому мы затем исследовали, способны ли AZ67 и Соединение 1 избегать окислительно-восстановительного стресса, связанного со сдвигом от PPP к гликолиту, запускаемым при эксайтотоксических стимулах.

Митохондриальные АФК детектировали с помощью флуоресцентного зонда MitoSox™ (Life Technologies). Клетки инкубировали с 2 мкМ MitoSox™ в течение 30 минут при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в сбалансированном солевом растворе Хэнка (буфер HBSS); (NaCl 134,2 мМ; KCl 5,26 мМ; KH₂PO₄ 0,43 мМ; NaHCO₃ 4,09 мМ; Na₂HPO₄ · 2H₂O 0,33 мМ; глюкоза 5,44 мМ; ГЭПЭС 20 мМ; CaCl₂ · 2H₂O 4 мМ; pH 7,4). Затем клетки промывали PBS (фосфатно-солевой буфер, 0,1 М) и собирали плавной трипсинизацией. Флуоресценцию MitoSox™ оценивали с помощью проточной цитометрии и выражали в условных единицах.

Как показано на Рис. 4В, AZ67 и Соединение 1 в концентрации 0,01 мкМ значительно предотвращали увеличение митохондриальных ROS, вызванное моделями эксайтотоксичности NMDA и глутамата в первичных нейронах.

Рис 5. AZ67 и соединение 1 (0,01 мкМ) предотвращают увеличение митохондриальных АФК в модели эксайтотоксичности в первичных кортикальных нейронах мышей. * - достоверно отличается от соответствующей контрольной величины (P < 0,05)

Пример XII: Ингибиторы PFKFB3 предотвращают гибель нейронов при эксайтотоксических стимулах за счет активации гликолиза.

Чтобы продемонстрировать это, нейроны обрабатывали глутаматом NMDA и оценивали апоптоз с помощью окрашивания аннексином V+/7AAD с использованием проточной цитометрии, как описано выше. Как показано на Рис.5, и глутамат, и NMDA значительно увеличивали апоптотическую гибель нейронов, эффект, который был значительно (на 76% и 90% соответственно) предотвращен AZ67 (0,01 мкМ) и Соединением 1 (на 70% для обоих стимулов). Чтобы выяснить, является ли защита, вызываемая

ингибиторами PFKFB3, следствием препятствования активации гликолиза (Рис. 4В), мы исследовали, может ли сверхэкспрессия гликолитического фермента, изоформы PFK1-мышцы, реверсировать нейрозащиту, опосредованную ингибиторами PFKFB3. Мы сосредоточились на изоформе мышечного PFK1, учитывая ее очень низкую чувствительность к аллостерической активации F-2,6-BP (Vora et al., 1985) и, следовательно, ее независимость от уровней PFKFB3 для полной активации гликолиза (Almeida et al., 2010). Соответственно, нейроны сначала трансфицировали полноразмерной кДНК, кодирующей PFK1-M, а затем подвергали эксайтотоксическому воздействию. Клетки трансфицировали 1,6 мкг/мл плазмидного вектора pIRES2-EGFP (Invitrogen), несущего полноразмерную кДНК, кодирующую мышечную изоформу мышечной 6-фосфофрукто-1-киназы человека (PFK1-M) (номер доступа, NM_000289.1) с использованием реагента Lipofectamine LTX-PLUS (Life Technologies) в соответствии с протоколом производителя. Трансфекции проводили за 24 часа до сбора клеток. Контрольные клетки трансфицировали пустым вектором. Клетки обрабатывали эксайтотоксическими стимулами, как описано выше.

Как показано на Рис. 6В-С, сверхэкспрессия PFK1-M способна устранить нейропротекцию, вызванную AZ67 и Соединением 1. Эти результаты показывают, что нейропротекция, оказываемая этим соединением, обусловлена его способностью предотвращать активацию гликолиза.

Рис. 6. (А) AZ67 и Соединение 1 защищают первичные кортикальные нейроны мыши от апоптоза, индуцированного NMDA и глутаматом. Экспрессия PFK1 (мышечная изоформа или PFK1-M) отменяет нейропротекторный эффект AZ67 (В) и Соединения 1 (С).

Пример XIII: Эффективность ингибиторов PFKFB3 при лечении ишемического инсульта.

Нейропротекторный эффект соединений (ингибиторов PFKFB3) можно оценить на животной модели ишемического инсульта. Инсульт является наиболее распространенным неврологическим заболеванием со смертельным исходом, и большинство инсультов представляют собой ишемические инсульты, то есть те, которые возникают в результате закупорки кровеносных сосудов в головном мозге. Протокол окклюзии средней мозговой артерии (МСАО) часто используется для моделирования постоянной (24 часа) или временной (более короткие периоды времени, такие как 30 минут, 1 час или 2 часа с последующей реперфузией) окклюзии (1,2). Предпочтительным протоколом является протокол временной окклюзии, и соединения вводятся сразу после ишемии, для обеспечения лучшего соответствия клинической ситуации. Затем могут быть выполнены физиологические тесты и измерения объема инфаркта для оценки действия тестируемых соединений.

Окклюзия средней мозговой артерии (ОСМА).

Для модели ОСМА ишемии мозга использовали самцов мышей C57BL/6-J в возрасте 10 недель (n = 8 животных в каждом состоянии) в соответствии с опубликованным протоколом (1,2). Мышей анестезировали 4% (об./об.) севофлураном в смеси 1/3 O₂ и 2/3 N₂O с использованием испарителя. После индукции анестезии количество севофлурана было уменьшено до 3% (об./об.). Во время операции поддерживалась температура тела 36,5 °С. Лазерный доплеровский датчик потока, прикрепленный к расходомеру, был расположен над истонченным черепом в области ОСМА (4 мм латеральнее брегмы) для мониторинга относительного мозгового кровотока во время эксперимента. Под операционным микроскопом общая, внешняя и внутренняя сонные артерии были отделены от соединительной ткани через разрез по средней линии шеи. Общую сонную артерию (ОСА) осторожно отделяли от окружающих нервов, чтобы не повредить блуждающий нерв. Монофиламент шовного материала вводили из просвета наружной сонной артерии (НСА) во внутреннюю сонную артерию (ВСА) на расстоянии 9-10 мм от бифуркации ОСА, чтобы перекрыть начало средней мозговой артерии (СМА). Нить удалили через 30 минут после окклюзии. AZ67 или Соединение 1 (60 мг / кг массы тела) или носитель вводили болюсно (200 мкл) через яремную вену сразу после реперфузии. Затем разрез на шее зашивали, и мышей помещали в терапевтический бокс при 35 °С до выхода из наркоза (5-10 минут), после чего их возвращали в клетки. Тест с вращающимся стержнем

Для определения координации движений использовался тест с ускоряющимся вращающимся стержнем. Животных обучали непосредственно в течение трех предыдущих дней до вмешательства при ОСМА. В первый день мыши пребывали на вращающемся стержне на постоянной скорости 4 об/мин, а на оставшиеся 2-й и 3-й день они пребывали на увеличивающейся скорости (от 4 до 40 об/мин за 5 минут). Для теста, который проводился через 24 часа после вмешательства при ОСМА, мышей подвергали трем последовательным испытаниям на увеличивающейся скорости в течение 5 минут (с 15-минутными интервалами). Определялась задержка падения и выражалась в секундах. AZ67 и Соединение 1 показали почти 50% улучшение характеристик при тесте с вращающимся стержнем (Рис. 7).

Рисунок 7. Оценка влияния ингибиторов PFKFB3 на координацию движений после ОСМА с использованием теста с вращающимся стержнем. *: $p \leq 0,05$ по сравнению с ишемией (ишемия = ишемия с последующей повторной перфузией)

Объем инфаркта

Сразу после теста с вращающимся стержнем мышей умерщвляли путем смещения шейных позвонков после передозировки CO_2 , и мозг извлекали и разрезали на 2-миллиметровые коронарные срезы с матрицей мозга на льду, которые использовали для определения объема инфаркта после инкубации срезов в 2% (вес/объем) хлорида 2,3,5-трифенилтетразолия в фосфатно-солевом буфере (136 мМ NaCl, 27 мМ KCl, 7,8 мМ Na_2HPO_4 , 1,7 мМ KH_2PO_4 , pH 7,4) в течение 20 минут при комнатной температуре. Были сделаны снимки срезов мозга, и изображения были обработаны с использованием пакета для обработки изображений NIH ImageJ 1.43n. Объемы инфаркта определяли путем умножения выбранной области инфаркта на ширину срезов. Чтобы скорректировать объем инфаркта с учетом отека, было рассчитано соотношение объема поражения ипсилатерального (пораженного) полушария по сравнению с объемом поражения контралатерального (незатронутого) полушария. Процент объема инфаркта рассчитывали по следующей формуле:

$$\% \text{ Объем инфаркта} = \frac{\text{Объем инфаркта с учетом отека}}{\text{Объем инфаркта полушария}} \times 100$$

Объем инфаркта у мышей, получавших ингибиторы PFKFB3, был примерно на 20-25% ниже, чем у животных, получавших нейтральный наполнитель (Рисунок 7).

Рис. 87. Оценка воздействия ингибиторов PFKFB3 на объем инфаркта у мышей после ОСМА.

Литература

1. Engel, O., Kolodziej, S., Dimagl, U., Prinz, V. Modeling Stroke in Mice - Middle Cerebral Artery Occlusion with the Filament Model. *J. Vis. Exp.* (47), e2423, doi:10.3791/2423 (2011).
2. Chiang, T., Messing, R. O., Chou, W. Mouse Model of Middle Cerebral Artery Occlusion. *J. Vis. Exp.* (48), e2761, doi:10.3791/2761 (2011).

В примерах нейропротекции стоит отметить, что, насколько нам известно, способ связывания соединений CHEMBL3422676 (AZ67), (2S)-N-(4-({3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил}окси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид (AZ-26) и аналогичных соединений из статьи doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00352 отличаются от режима соединения 4-({4-карбокси-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)бензол-1,3-дикарбоновой кислоты (GO-0003583) и подобных соединений. Позиция CHEMBL3422676 (AZ67) близка к Asn163, позиция GO-0003583 близка к Arg74. Несмотря на различие в позиции связывания, эти соединения вызывают тот же биологический эффект - нейропротекцию и другие, как описано в этой заявке.

Пример XIV: Антивозрастное лечение (Моделированный пример)

Для этого исследования можно использовать самцов мышей C57BL/6J в возрасте 10 месяцев, к каждой группе можно отнести по 50 мышей. Мышей из разных групп можно лечить AZ67 или Соединением 1 (или, как другой пример, в отдельной группе, любым другим ингибитором малых молекул, проникаемым для клеток PFKFB3, предпочтительно в дозе 30 мг/кг, 60 мг/кг, 120 мг/кг или нейтральным наполнителем, ежедневно внутрибрюшинно в течение 4 недель, в другой группе - в течение 8 недель, в другой группе - в течение 6 месяцев, в еще одной группе - в течение 1 года.

Через четыре недели после начала лечения можно провести стандартный анализ крови и оценить биологический возраст. Биологический возраст должен быть снижен в группах лечения AZ67 и Соединением 1 по сравнению с контрольным носителем.

Модель биологического возраста является формой индекса физиологической дряхлости, взятой из [Antoch MP, Wrobel M, Kuropatwinski KK, Gitlin I, Leonova KI, Toshkov I, Gleiberman AS, Hutson AD, Chernova OB, Gudkov AV. Physiological frailty index (PFI): quantitative in-life estimate of individual biological age in mice. *Aging (Albany NY)*. 2017 Mar 19;9(3):615-626] и с использованием подмножества измерений, показаний гемоанализатора.

Процедура расчета биологического возраста состоит из следующих этапов:

- 1) вычесть среднее ссылочное значение (столбец "СРЕДНЕЕ" в таблице) каждого теста;
- 2) умножить на коэффициент из столбца "КОЭФФ";

ID	СРЕДНЕЕ	КОЭФФ
HB (г/дл)	14.7810810811	-0.324994418476
LY (тыс./мкл)	6.78821787942	-0.0403357974256
MCH (пг)	15.2156964657	-0.305640352983
MCHC (г/дл)	33.18497921	0.0243410007583
MCV(фл)	45.8556652807	-0.071912079313
МО (тыс./мкл)	0.187391325364	2.99337099222
MPV (фл)	5.82976611227	-0.0622717180147
PLT (тыс./мкл)	1258.6456341	0.00122980926892
RBC (млн./мкл)	9.74016632017	-0.227470069201
WBC (тыс./мкл)	8.83614345114	0.0437124309324

3) суммировать полученные значения.

Характеристики биологического возраста были независимо подтверждены корреляцией между средним биологическим возрастом в когортах мышей, принадлежащих к линиям в любом данном возрасте, и оставшейся продолжительностью жизни. Мы использовали данные из общедоступных данных о гематологических фенотипах мышей из (Peters LL, Cheever EM, Ellis HR, Magnani PA, Svenson KL, Von Smith R, Bogue MA. Large-scale, high-throughput screening for coagulation and hematologic phenotypes in mice. *Physiol Genomics*. 2002 Dec 3;11(3):185-93), и обнаружили, что предполагаемый биологический возраст значительно связан с долголетием (корреляция биологического возраста с продолжительностью жизни, $p\text{-val} = 4E-6$, биологический возраст с исключенным трендом хронологического возраста к продолжительности жизни, $p\text{-val} = 0,015$ для мышей-самцов).

Следовательно, большее значение биологического возраста соответствует меньшей продолжительности жизни и наоборот. Уменьшение биологического возраста означало бы, что животное в некоторой степени омолаживается, а продолжительность сохранения здоровья и ожидаемая продолжительность жизни увеличиваются. Поэтому ожидается, что вмешательство, которое приведет к такому эффекту, будет иметь потенциал лечения против старения.

Влияние лечения на биологический возраст и индекс дряхлости можно оценить многими методами, включая, но не ограничиваясь указанным, - на основании изменений стандартного анализа крови [Gudkov], метилирования ДНК [Stubbs TM, Bonder MJ, Stark AK, Krueger F; BI Ageing Clock Team, von Meyenn F, Stegle O, Reik W. Multi-tissue DNA methylation age predictor in mouse. *Genome Biol*. 2017 Apr 11;18(1):68 ; Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10):R115], продолжительности жизни [Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson JE, Frenkel K, Carter CS, Pahor M, Javors MA, Fernandez E, Miller RA. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. 2009 Jul 16;460(7253):392-5], а продолжительность сохранения здоровья оценивалась по индексу дряхлости. Индекс дряхлости создается путем подсчета накопления нарушений здоровья во многих системах организма. Дефицит, измеряемый для построения индекса дряхлости, включает большое количество переменных, связанных со здоровьем, связанных с функцией систем, которые, как известно, изменяются с возрастом как у людей, так и у животных [Parks RJ, Fares E, Macdonald JK, Ernst MC, Sinal CJ, Rockwood K, Howlett SE: A procedure for creating a frailty index based on deficit accumulation in aging mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:217– 227.]. Эти переменные предоставляют информацию о следующем: (а) активность, включая пройденное расстояние, скорость движения и частоту вертикальной двигательной активности; (б) гемодинамический статус, включая частоту сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление; (с) состав тела, включая содержание минералов в организме, процент жира в

организме и процент мышечной ткани; и (d) основной обмен веществ и функции органов, включая уровни электролитов в сыворотке, гематокрит и уровни мочевины, клинические признаки, симптомы, заболевания, а также лабораторные и рентгенологические отклонения.

Другой способ проверить эффект против старения - после введения согласно указанному выше, для оценки продолжительности сохранения здоровья и продолжительности жизни мышей в группе, получавшей лечение ингибитором PFKFB3 и в группе, получавшей нейтральный наполнитель, средняя продолжительность сохранения здоровья и продолжительность жизни мышей, получавших ингибитор PFKFB3, должны быть больше.

Пример XV: Антивозрастная генная терапия (Моделированный пример)

Для этого исследования можно использовать самцов мышей C57BL/6J в возрасте 10 месяцев, к каждой группе можно отнести по 50 мышей. Мышей можно разместить в определенном помещении для животных, свободном от патогенов, способами, известными в данной области. Мышей в группе лечения можно лечить вектором AAV, содержащим кшПНК или кассету CRISPR/CAS9. Векторы можно вводить путем инъекции в хвостовую вену в концентрации 3,5 вирусных генома E12 на мыш. Вирусные векторы могут быть приобретены готовыми к использованию или созданы и очищены способами, известными в данной области. Векторы можно получить путем тройной трансфекции HEK293T. Кассеты экспрессии могут контролироваться промотора цитомегаловируса и могут содержать сигнал полиА SV40 для EGFP и промотор цитомегаловируса. Частицы AAV могут быть очищены с использованием 2 градиентов хлорида цезия, диализованы в фосфатно-солевом буфере (PBS) и отфильтрованы. Титры вирусных геномных частиц можно определить методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Для доставки в печень может использоваться печеночно-специфический серотип аденовируса AAV8 или любая другая платформа или инструмент доставки. Биологический возраст, биомаркеры старения и конечная точка могут быть проверены, как показано в Примере XIV выше, или другими методами, известными в данной области.

Пример XVI: Пример Композиции (Моделированный пример)

Примерный состав для инъекций, содержащий агент по настоящему изобретению. Флакон содержит 5 мг ингибитора PFKFB3, например, AZ67 или Соединение 1 - 50 мг в виде порошка для инъекций. Порошок для инъекций развести стерильной водой для инъекций и развести в 0,9% растворе натрия хлорида для инфузий. После восстановления каждый флакон содержит вещество для инъекций. Неактивные ингредиенты: моногидрат одноосновного фосфата натрия, дигидрат двухосновного фосфата натрия, сахароза и полисорбат 80.

Пример XVII: Пример композиции (Моделированный пример)

Примерный состав для инъекций, содержащий агент по настоящему изобретению. Во флаконе содержится 5 мг ингибитора PFKFB3. Порошок для инъекций следует разбавить 5% ДМСО, 95% каптизола (30% в воде) в случае AZ67 и 20% (об./об.) PEG400 в фосфатно-солевом буфере (pH: 8,0 ± 0,2) в случае Соединения 1. После восстановления каждый флакон содержит вещество для инъекций.

Пример XVIII: Состав для инъекций (Моделированный пример)

AZ67 в стерильной форме для восстановления в виде суспензии для подкожной инъекции или для восстановления в виде раствора с дальнейшим разбавлением для внутривенного введения. Флаконы с az67 содержат 100 мг AZ67 и 100 мг маннита в виде стерильного лиофилизированного порошка.

Пример XIX: Состав таблетки (Моделированный пример)

Соединение CHEMBL3422651-75 мг, лудипресс -100 мг, коллидон CL -10 мг, стеарат магния -10 мг, аэросил -5 мг.

Соединение 1 -75 мг, лудипресс -100 мг, коллидон CL -10 мг, стеарат магния -10 мг, аэросил -5 мг.

Пример XX: Состав таблетки (Моделированный пример)

Пероральная биодоступная форма низкомолекулярного ингибитора PFKFB3 AZ67 -75 мг, лудипресс -100 мг, коллидон CL -10 мг, стеарат магния -10 мг, аэросил -5 мг.

Пероральная биодоступная форма низкомолекулярного ингибитора PFKFB3 - Соединение 1, лудипресс -100 мг, коллидон CL -10 мг, стеарат магния -10 мг, аэросил -5 мг.

Пример XXI: Комплект с антивозрастной терапией (Моделированный пример)

Пластиковая коробка, содержащая по меньшей мере одну фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению, и бумажную инструкцию, в которой, помимо прочего, присутствует следующая формулировка: «Этот ингибитор PFKFB3 показан для: лечения против старения, омоложения, лечения дряхлости, уменьшения умеренного снижения когнитивных функций, уменьшения потери силы кистевого хвата и уменьшения других возрастных дефицитов».

или «Это соединение AZ67 является ингибитором PFKFB3 и показано для: антивозрастного лечения, омоложения, лечения дряхлости, уменьшения умеренного снижения когнитивных функций, уменьшения потери силы кистевого хвата и уменьшения других возрастных дефицитов».

или «Эта 4-({4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота является ингибитором PFKFB3 и показана для: антивозрастного лечения, омоложения, лечения дряхлости, уменьшения умеренного снижения когнитивных функций, уменьшения потери силы кистевого хвата и уменьшения других возрастных дефицитов».

Пример XXII: Комплект (Моделированный пример)

Пластиковая коробка, содержащая по меньшей мере одну фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению, и бумажную инструкцию, в которой, помимо прочего, присутствует следующая формулировка:

«Этот низкомолекулярный ингибитор PFKFB3 (название химического вещества) показан для нейропротекции» или

«Это соединение AZ67 является ингибитором PFKFB3 и показано для нейропротекции».

или 4-({4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота является ингибитором PFKFB3 и предназначена для нейропротекции».

Пример XXIII: Нейропротекция

Для активации NMDAR нейроны в течение 8 дней *in vitro* инкубировали 100 мкМ NMDA (плюс 10 мкМ глицина) в течение 10 минут. Затем нейроны промывали и дополнительно инкубировали в культуральной среде с ингибиторами PFKFB3 в течение 24 часов. Для лечения б-амилоидом нейроны в течение 8 дней *in vitro* инкубировали с 10 мМ б-амилоида плюс ингибиторы PFKFB3 в течение 24 часов. Фактор протекции рассчитывался как [AMC (бета-A) - AMC (DMSO)] / [AMC (бета-A) - AMC (испытуемый препарат)] или [AMC (бета-A) - AMC (DMSO)] / [AMC (NMDA) - AMC (испытуемый препарат)], где:

AMC (DMSO) -% погибших нейронов в случае лечения DMSO

AMC (бета-A) -% погибших нейронов в случае лечения б-амилоидом

AMC (NMDA) -% погибших нейронов в случае лечения NMDA

AMC (испытуемый препарат) -% погибших нейронов при лечении ингибиторами PFKFB3.

Результаты представлены в таблице:

Соединение	Факторы протекции	Лечение
2-{4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	1,75	бета-амилоид
3-[5-хлор-1,3-диоксо-6-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	1,15	бета-амилоид
2-{4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил}-6-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-карбоновая кислота	2,15	бета-амилоид
4-({4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	8,07	бета-амилоид
4-{{2-карбокси-5-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)фенил}карбамоил}-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота	4,33	бета-амилоид
2-{{2-карбокси-5-(4,4-диметилциклогексил)фенил}карбамоил}-5-гидроксибензол-1,4-дикарбоновая кислота	2,05	бета-амилоид
2-[(2',4'-дихлор-4-{{2-(диметиламино)этокси}карбонил}-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-5-{{диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден}карбамоил}бензойная кислота	1,43	бета-амилоид
(2S)-N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1Н-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид	1,68	бета-амилоид

этил3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат	2,35	бета-амилоид
3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота	12,17	бета-амилоид
пропан-2-ил3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат	1,43	бета-амилоид
(2S)-N-(4-{{3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил}окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид	1,97	бета-амилоид
1-(диметиламино)пропан-2-ил3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат	2,56	NMDA
(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)метил3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат	1,05	NMDA
2,3-дигидроксипропил3',4'-дифтор-3-[1-оксо-6-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат	1,35	NMDA

Пример XXIV: сингенная подкожная (п / к) меланома, модель B16F10

Целью исследования было оценить *in vivo* противоопухолевую эффективность 4-({4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновой кислоты (Соединение 1, GO-672) (в качестве единственного агента и в комбинации с цисплатином) в модели мышинной подкожной меланомы B16-F10 у самок мышей C57BL/6.

Каждой мышке подкожно инокулировали на правый нижний бок опухолевые клетки B16-F10 (2×10^5 / мышь) в 0,1 мл бессывороточного RPMI-1640 для развития опухоли. Лечение Соединением 1 (внутрибрюшинно 30 мг/кг один раз в день и внутрибрюшинное введение 30 мг/кг дважды в день) и прием нейтрального наполнителя начали на 10 день после инокуляции (средний объем опухоли (TV) - 30 мм³). Лечение цисплатином (внутрибрюшинно 3 мг/кг два раза в неделю) и темозоломидом (перорально 60 мг/кг ежедневно) было начато через 3 дня (средний TV - 160 мм³). Из-за очень агрессивного роста модели B16-F10 животные с TV > 50 мм³ в начале лечения Соединением 1 были исключены из анализа. Режим 30 мг/кг Соединения 1 с приемом 1 раз в сутки оказался неэффективным как в моно, так и в комбинированной группе (данные не показаны), тогда как режим 30 мг/кг дважды в день привел к умеренному эффекту в комбинации с цисплатином, который был выше, чем у цисплатина отдельно, но ниже по сравнению с положительным контролем - Темозоломидом (Рис. 9).

Рисунок 9. Эффект GO-672 как отдельного агента и в комбинации с цисплатином при сингенных подкожных инъекциях. Модель B16-F10. Данные представлены как среднее значение + стандартная погрешность среднего (N = 5-7 в день 0 и 3-6 в день 14).

Пример XXV: Ортотопическая сингенная модель 4T1-M3-Luc

Целью этого исследования была оценка противоопухолевой и антиметастатической эффективности GO-672 (4-({4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновой кислоты) (30 мг/кг два раза в день, внутрибрюшинно) на модели ортотопической сингенной опухоли груди 4T1-M3-Luc у самок мышей BALB/c *in vivo*. Результаты представлены на Рис. 10. Лечение GO-672 привело к небольшому уменьшению объема опухоли только на 4 и 7 дни (рис. 10A), соотношение T/C составило 47% и 65% (P < 0,01, односторонний U-тест Манна-Уитни). Никакой значительной потери массы тела в группах лечения не наблюдалось, снижение массы тела в группе GO-672 по сравнению с контрольной группой было незначительным (Рис. 10B).

После аутопсии на 18 день объем опухоли, но не вес опухоли, в группе GO-672 был значительно ниже по сравнению с группой, получавшей нейтральный наполнитель (P < 0,05) (Рис. 10C). Уровень метастазирования оценивали в лимфатических узлах, легких, позвоночнике и подвздошной кишке с помощью измерений биoluminesценции люциферазы *ex vivo* (Рис. 10D). Не было обнаружено

статистически значимой разницы в уровне метастазов между группой, получавшей нейтральный наполнитель, и группой лечения.

Рисунок 10. Эффект GO-672, 30 мг/кг два раза в день (розовый) в ортотопической модели 4T1-M3-Luc по сравнению с нейтральным наполнителем (синий) у самок мышей BALB/c (N = 12 в день 0). (A) объем опухоли и (B) вес животного. (C) Объем и вес опухоли после вскрытия тела (N = 11). (D) Оценка метастазов *ex vivo* на основе биолюминесценции люциферазы (N = 11). Данные представлены как среднее значение + стандартная погрешность среднего (A-C) и среднее значение ± стандартная погрешность среднего (D). * и ** представляют собой значимые различия (P < 0,05 и P < 0,01, соответственно) по сравнению с группой, получавшей нейтральный наполнитель, односторонний U-тест Манна-Уитни.

Пример XXVI: Сингенная ортотопическая модель RENCA

Целью этого исследования было оценить противоопухолевую эффективность GO-672 (4-({4-карбокси-2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксibenзол-1,3-дикарбоновой кислоты) (30 мг/кг два раза в день, внутрибрюшинно) на модели ортотопической сингенной опухоли почек RENCA у самок мышей BALB/c *in vivo*. Результаты представлены на Рис. 11. Лечение с помощью GO-672 привело к увеличению биолюминесценции на 16 день (Рис. 11А), но после аутопсии на 17 день объем опухоли в группе, получавшей GO-672, был значительно уменьшен по сравнению с группой, получавшей нейтральный наполнитель, (P < 0,05), в то время как после лечения GO-672 не было обнаружено статистически значимой разницы в весе опухоли (Рис. 11С).

Рис.11. Эффект GO-672, 30 мг/кг дважды в день (розовый) в ортотопической модели RENCA по сравнению с нейтральным наполнителем (синий) у самок мышей BALB/c. (A) объем опухоли и (B) вес животного. (C) Объем и вес опухоли после вскрытия тела (N = 10-12). Данные представлены как среднее + стандартная погрешность среднего. * и ** представляют собой значимые различия (P < 0,05 и P < 0,01 соответственно) по сравнению с группой, получавшей нейтральный наполнитель, односторонний U-тест Манна-Уитни.

Пример XXVII: Лечение черепно-мозговой травмы (ЧМТ) (Моделированный пример)

Нейропротективный эффект ингибиторов PFKFB3 можно оценить на мышинной модели черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Для этого исследования использовали самцов мышей C57BL/J в возрасте 10-12 недель, по 15 животных на группу. Технику контролируемого коркового воздействия (ККВ) можно использовать для модели ЧМТ у мышей, как описано в (Romine et al, 2014). Вкратце, мышей анестезируют и проводят краниэктомию. Далее производится травматическое воздействие с помощью системы воздействия, состоящей из блока управления для установки параметров воздействия, актуатора для выполнения воздействия и стереотаксической рамы для установки актуатора и головы мыши для осуществления воздействия. Для индукции умеренной ЧМТ используется глубина деформации 0,5–1,0 мм. Мышь кладут на теплый коврик для поддержания температуры тела, и как только кровотечение останавливается, рану зашивают. Затем животное помещают обратно в клетку на теплый коврик для восстановления. Любой из ингибиторов PFKFB3, например Соединение 1 или AZ67 в дозе 60 мг/кг вводят внутривенно ежедневно в течение 7 дней, начиная с 1 часа после травмы.

Через семь дней после травмы нейропротективный эффект ингибиторов PFKFB3 может быть оценен путем сравнения показателей животных в рамках физиологического теста, например, теста с ускоряющимся вращающимся стержнем, как описано выше. Выполняется гистология срезов головного мозга. Соединения по настоящему изобретению, включая, но не ограничиваясь указанным, Соединение 1 и AZ-67, демонстрируют эффективность в качестве нейропротекторов на такой модели.

Пример XXVIII. Улучшение размножения и функции Т-клеток для адоптивной Т-клеточной терапии с использованием лечения *ex vivo* ингибиторами PI3Kd (Моделированный пример)

Замороженные МКПК размораживают и оставляют на ночь при 37 ° С в растворе RPMI 1640 с добавлением 10,54% фетальной бычьей сыворотки, 99,54 ед/мл пенициллина, 99,53 мг/мл стрептомицина и 49,87 мМ 2-меркаптоэтанола. Далее клетки культивируют в 96-луночных планшетах с плоским дном при 2,04E + 6 клеток/мл в полной среде, содержащей 29,95 ед./мл интерлейкина-2 и гранул анти-CD3/CD28 при соотношении гранул к клеткам 1:1. При иницировании посева можно добавлять Соединение 1 или AZ67 или любой PFKFB3, упомянутый в этом документе и VPhyb следует добавлять ежедневно. Конечная концентрация ДМСО должна составлять 0,1% во всех лунках. Клетки можно подсчитывать и субкультивировать на 7 день с добавлением свежих гранул, IL-2 и соединений. Затем клетки оставляют для развития еще на 3 или 7 дней. Клетки можно подсчитывать и фенотипировать на 7 день и на 10 или 14 день.

Подмножества Т-клеток от пациентов с ДВККЛ, получающих интенсивное лечение, можно отсортировать по экспрессии CD27 и CD28 с использованием BD FACS Aria II. Можно отсортировать две популяции: Т-клетки, в которых отсутствует экспрессия как CD27, так и CD28, и оставшиеся клетки (CD27+CD28- CD27-

CD28+ и CD27+CD28+). Стратегии гейтирования для сортировки клеток исключали другие клетки крови, включая гранулоциты, моноциты, естественные клетки-киллеры, дендритные клетки и В-клетки. Три популяции могут быть увеличены отдельно в культуре в условиях, описанных выше: общая популяция Т-клеток, включая все субпопуляции, популяция CD27-CD28- и смешанная популяция, не содержащая клеток CD27-CD28-. Клетки можно размножить в течение 14 дней, после чего они анализируются на предмет жизнеспособности, общего количества клеток и экспрессии поверхностных маркеров.

В последний день размножения клетки можно промыть, подсчитать и ресуспендировать в стерильном PBS. 2.95E + 6 клеток можно ввести внутривенно мышам NSG через боковую хвостовую вену. Через 14 дней после адоптивного переноса можно произвести забор крови и определить частоту, абсолютное количество и фенотип персистирующих человеческих Т-клеток с помощью проточной цитометрии с использованием CD45 APC и CD3 PE-CF594.

Соединение 1 или AZ67, или любой PFKFB3, упомянутые в этом документе, могут увеличивать выход Т-клеток с менее дифференцированным фенотипом после размножения *ex vivo*. Добавление VIPhyb во время размножения Т-клеток может дополнительно увеличить частоту CD27-CD28-Т-клеток. Цитотоксичность *ex vivo* и противоопухолевая активность *in vivo* Т-клеток, обработанных ингибиторами PFKFB3, VIPhyb или их комбинацией, должны быть значительно выше, чем у Т-клеток из контрольных культур.

Пример XXIX Цитотоксичность

Клетки собирали и высевали в 96-луночные планшеты для культивирования белых тканей (Corning, Кат. № 3610) до конечного объема 100 мкл. Два набора планшетов были засеяны для нормоксии (20% O₂) и гипоксии (1 % O₂). Четыре дополнительных планшета были засеяны для T_0 и T_{72} (нормоксия и гипоксия) с той же плотностью посева и условиями сыворотки. Все клетки инкубировали в планшетах в течение ночи при 37 ° C, в инкубаторе с 5% CO₂.

Таблица EXXIX-1 Результаты цитотоксичности *in vitro* Соединения 1 в различных условиях в линиях клеток человека (72 часа инкубации)

Линия клеток	IC ₅₀		Альбумин	Глюкоза, ммоль	Среда
	Норм. ²	Гип. ²			
A549	>100	>100 ¹	1% ФБС	20	DMEM
MDA-MB-231	>100	>100	10% ФБС	-	Среда Лейбовица L-15
MDA-MB-231	>100	>100	10% ФБС	5,5	DMEM ⁴
T47D	7,6	100	1% ФБС	20	DMEM +0,2 ед/мл бычий инсулин
T47D	>100	>100 ¹	10% ФБС	5,5	DMEM
U87MG	>100	>100	10% ФБС	5,5	EMEM

MCF7	>100	>100 ¹	10% ФБС	5,5	DMEM
HCC1806	>100	>100	10% ФБС	5,5	DMEM
ЭКПВЧ	>100	>100	10% ФБС	н/д	Среда Лонца EBM-2 и EGM-2
КАРЦИНОМА ПОЧКИ	>100	>100	1% ФБС	20	DMEM
4Т1	>95	>100	1% ФБС	5,5	RPMI-1640
B16-F10	>100	>100	10% ФБС	20	DMEM

Пример ХХХ Комбинация с противоопухолевыми средствами.
Результаты представлены в таблице ЕХХХ-1.

Соединение	антираковый агент	IC50 антиракового агента, мкМ	IC50 комбинации, мкМ	Линия клеток
3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]бензойная кислота (qpd-14071) 2 мкМ	Паклитаксел	0,01	0,00665	MDA-MB-468
3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]бензойная кислота (qpd-14071) 2 мкМ	Доксорубицин	0,07	0,045	MDA-MB-468
4-({4-карбокси-3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил}карбамоил)-6-гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота (654) 2 мкМ	Паклитаксел	0,01	0,0071	MDA-MB-468
(2S)-N-(4-({3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил}окси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид 2 мкМ	Доксорубицин	0,07	0.046	MDA-MB-468
N-(4-({3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил}окси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид 2 мкМ	Паклитаксел	0.01	0,0057	MDA-MB-468
AZ67	Нирапариб	31	10	BT-549
AZ67	Нирапариб	36	18,3	Hs-578T
25 мкМ 3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]бензойная кислота (QPD-14071)	Нирапариб	36	27,9	Hs-578T
25 мкМ Соединение 1	Нирапариб	14,5	12,5	MCF-7
25 мкМ 3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]бензойная кислота (QPD-14071)	Нирапариб	14,6	13,2	MDA-MB-231

25 мкМ 3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]бензойная кислота (QPD-14071)	Олапариб	10,5	9,66	MDA-MB-468
25 мкМ Соединение 1	Нирапариб	21	13,8	T-47D
10 мкМ AZ67	Олапариб	38,6	30,6	T-47D
25 мкМ 3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]бензойная кислота (QPD-14071)	Олапариб	38,6	18,6	T-47D

В качестве моделированного примера сопоставимые результаты могут быть достигнуты с помощью следующего протокола - клетки собирают и помещают в 96-луночные планшеты для культивирования белых тканей (Corning, каталожный № 3610) до конечного объема 100 мкл. Все клетки можно инкубировать в планшетах в течение ночи при 37 ° С, в инкубаторе с 5% CO₂ и другой средой.

Пример XXXI (Моделированный пример)

Клетки Радиальной глиии (РГ) и клеточные линии, полученные из клеток, иницирующих опухоль головного мозга (ОКЛ), высеиваются с плотностью 300 клеток/мл на 24-луночные планшеты в среде ENStem-A для размножения нейронов с FGF2 (20 нг/мл) L-глутамин (2 мМ) и PenStrep 1× и выращиваются в течение 14 дней при 37 ° С, 5% CO₂ в увлажненной атмосфере. Нейросферы можно собирать и высевать на покрытые ламинином планшеты для культуры ткани с использованием той же среды в течение 24-48 часов при 37 ° С, 5% CO₂ в увлажненной атмосфере. Клетки можно отделить с помощью Акутазы (Millipore), а нейросферы можно снова сформировать, как описано выше, для получения культуры самообновляющихся клеток. Затем нейросферы можно обработать любым из соединений по настоящему изобретению, например, но не ограничиваясь указанным, Соединением 1 или AZ67 в концентрации 1, 10, 30 мкМ каждое. Соединения этого изобретения демонстрируют ингибирование пролиферации клеток.

Пример XXXII: Модель болезни Баттена *in vitro*.

Целью исследования было оценить эффективность AZ67 на модели болезни Баттена *in vitro* с использованием нейронов мышей с нокаутом (KO) Cln7. Для этого были измерены гликолитический поток и апоптоз в нейронах животных дикого типа (WT) и животных с KO и оценено влияние ингибитора PFKFB3 на эти параметры.

Первичные культуры корковых нейронов мышей C57BL/6J WT и Cln7^{Δex2} были получены из эмбрионов животных гестационного возраста 14,5 дней, посеяны с плотностью 1,8·10⁵ клеток/см² в пластиковые чашки, покрытые поли-D-лизином (10 мг/мл), и инкубированы в нейробазальной среде (Life Technologies) с добавлением 2 ммоль/л глутамина, 5 ммоль/л глюкозы, 0,25 ммоль/л пирувата и 2%-й добавки B27 (Life Technologies). Клетки были инкубированы при температуре 37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Через 72 часа после посева среда была заменена, с использованием нейробазальной среды (Life Technologies) с добавлением 2 ммоль/л глутамина, 5 ммоль/л глюкозы, 0,25 ммоль/л пирувата и 2%-й добавки B27 (Life Technologies) без антиоксидантов (MAO; т.е. без витамина E, ацетата витамина E, супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона). Через шесть дней после посева среда была заменена повторно. Клетки были использованы на 9-й день.

Гликолитический поток измерялся в колбах на 8 см² с адгезивными клетками с конфлюэнтностью 60-70%, с микроцентрифужной пробиркой в центре с 1 мл H₂O для уравнивания 3H₂O. Клетки были инкубированы с AZ67 (10 нмоль/л) или нейтральным наполнителем в течение 24 часов в фосфатно-глюкозном буфере Кребса-Рингера, содержащем 5,5 ммоль/л D-глюкозы, при температуре 37 °С в камере с воздушным термостатированием орбитального шейкера (Forma Benchtop Orbital Shaker, Модель 420, Thermo Fischer). Чтобы обеспечить адекватное снабжение кислородом для окислительного метаболизма в течение всего инкубационного периода, перед герметизацией колбы были наполнены кислородом. Гликолитический поток измерялся путем анализа скорости производства 3H₂O из [3-3H]глюкозы путем инкубации клеток с D-[3-3H]глюкозой 5 мкКи на колбу в фосфатно-глюкозном буфере Кребса-Рингера в течение 120 минут, как описано ранее [Vicente-Gutierrez, C. et al. Astrocytic mitochondrial ROS modulate brain metabolism and mouse behavior. Nat Metabol 1, 201–211 (2019)]. Затем инкубации прекращались путем применения 0,2 мл 20%-й хлорной кислоты, и далее клетки инкубировали в течение 96 часов при помощи микроцентрифужной пробирки, содержащей H₂O, размещенной над клетками, чтобы обеспечить уравнивание 3H₂O. Затем было произведено измерение 3H₂O путем жидкостного

сцинтилляционного счета (Tri-Carb 4810 TR, PerkinElmer). В этих экспериментальных условиях 28% произведенного $3\text{H}_2\text{O}$ было извлечено и использовано для расчетов, как установлено ранее [Herrero-Mendez, A. et al. The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1. *Nat Cell Biol* 11, 747–752 (2009); Vicente-Gutierrez, C. et al. Astrocytic mitochondrial ROS modulate brain metabolism and mouse behavior. *Nat Metabol* 1, 201–211 (2019)]. Как показано на рисунке 12, скорость гликолиза в нейронах мышей с KO Cln7 увеличена по сравнению с нейронами WT, AZ67 смогла снизить избыточный гликолиз до нормальных уровней.

Рисунок 12. Скорость гликолиза в нейронах мышей WT и мышей с KO Cln7.

Нейроны инкубировались с 10 нмоль/л или нейтральным наполнителем в течение 24 часов, после чего была произведена оценка апоптоза путем измерения уровня активной формы каспазы 3 с помощью Вестерн-блоттинга. Нейроны подвергли лизису в буфере для анализа радиоиммунопреципитации (2% додецилсульфата натрия, 2 ммоль/л EDTA, 2 ммоль/л EGTA и 50 ммоль/л Трис pH 7,5) с добавлением коктейля ингибиторов протеазы и фосфатазы (100 мкмоль/л фенолметилсульфонил фторида, 50 мкг/мл антипапаина, 50 мкг/мл пепстатина, 50 мкг/мл амастатина, 50 мкг/мл лейпептина, 50 мкг/мл бестатина, 1 ммоль/л ортованадата натрия, 50 ммоль/л фторида натрия и 50 мкг/мл ингибитора трипсина соевых бобов) и кипятили в течение 5 мин. Экстракты центрифугировали при 13000 \times g в течение 5 минут при 4 °C, и аликвоты лизатов (50 мкг белка, если не указано иное) подвергли электрофорезу в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS-PAGE) в 8%, 10% или 12%-м акриламидном геле. (MiniProtean, Bio-Rad), включая PageRuler Plus Prestained Protein Ladder (Thermo). Разделенные белки были электрофоретически перенесены на нитроцеллюлозные мембраны (Hybond-ECL, Amersham Bioscience Europe GmbH, Барселона, Испания). Мембраны блокировали 5%-м (масса/объем) молоком пониженной жирности в 20 ммоль/л Трис, 500 ммоль/л хлорида натрия и 0,1% (масса/объем) Твин 20, pH 7,5, в течение 1 часа. После блокирования мембраны подвергли иммуноблоттингу с первичными антителами в растворах от 1:500 до 1:40000 в течение ночи при температуре 4 °C. После инкубации со вторичными антителами (все в растворе 1:10000) мембраны были немедленно инкубированы с помощью набора для усиленной хемилюминесценции WesternBright ECL (Advansta, Menlo Park, Калифорния, США) на 2 минуты или субстрата максимальной чувствительности SuperSignal West Femto Maximum Sensitivity Substrate (Thermo Scientific, Оффенбах, Германия) на 5 минут, после чего была произведена автордиография с использованием рентгеновской пленки Fuji Medical X-Ray (Fujifilm) и получены автордиограммы. Уровень активной формы каспазы 3 в нейронах мышей с KO был повышен по сравнению с WT, демонстрируя повышенный уровень апоптоза (Рис. 13). После инкубации с AZ67 уровень апоптоза в нейронах с KO был значительно понижен.

Рисунок 13. Оценка уровня апоптоза в нейронах путем измерения активной каспазы 3 с помощью Вестерн-блоттинга.

Пример XXXIII: Модель болезни Баттена *in vivo* (Моделированный пример)

Нокаут мышиного Cln7 можно использовать в качестве модели болезни Баттена *in vivo*. На Рисунке 14 мы демонстрируем, что у мышей с нокаутом Cln7 уровень белка PFKFB3 повышен по сравнению с животными дикого типа. Экспрессию белка PFKFB3 измеряли методом Вестерн-блоттинга, как описано в Примере XXXII. Следовательно, лечение мышей с Cln7 ингибиторами PFKFB3 может облегчить симптомы болезни Баттена и замедлить течение болезни.

Рисунок 14. Экспрессия белка PFKFB3 у мышей с нокаутом Cln7 и мышей дикого типа, измеренная с помощью метода Вестерн-блоттинга.

Пример XXXIV: Модель болезни Баттена *in vitro* и *in vitro* (Моделированный пример)

Соединение 1 или любой другой ингибитор PFKFB3, упомянутый в этом документе, можно тестировать на модели болезни Баттена *in vitro* и *in vitro* таким же образом, как описано в Примерах XXXII и Примере XXXIII выше соответственно. Еще один из многих возможных способов тестирования таких соединений *in vivo* показан в Примере VI: Введение при хронических заболеваниях и/или состояниях (Моделированный пример) выше.

ТАБЛИЦА 5

Некоторые из известных ингибиторов PFKFB3 со ссылками на более подробную информацию.

ID # IUPAC # Документ # Название # Ссылка

AZ60#(2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-5-оксопирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

AZ69#2-амино-N-(4-[[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-5-ил]окси]фенил)ацетамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

СHEMBL234338#4,6,7,8-тетрагидрокси-2-(4-гидроксифенил)-5Н-хромен-5-он # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase 3 1016/j.bmc.2013.12.041

СHEMBL242739#7,8-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4Н-хромен-4-он # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase 3 1016/j.bmc.2013.12.041

СHEMBL3105825#этил1-(5-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-6-оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase 3 1016/j.bmc.2013.12.041

СHEMBL3105826#4-[4-(4-ацетил-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-5-бром-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-1-ил]бензонитрил # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase 3 1016/j.bmc.2013.12.041

СHEMBL3105827#5-(4-ацетил-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-бром-2-[4-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидропиридазин-3-он # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase 3 1016/j.bmc.2013.12.041

СHEMBL3105828#5-(4-ацетил-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-бром-2-(4-хлорфенил)-2,3-дигидропиридазин-3-он # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase 3 1016/j.bmc.2013.12.041

СHEMBL3105829#5-(4-ацетил-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-бром-2-(пиримидин-5-ил)-2,3-дигидропиридазин-3-одна # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase 3 1016/j.bmc.2013.12.041

СHEMBL3105830#5-(4-ацетил-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-бензил-4-бром-2,3-дигидропиридазин-3-он # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase /j.bmc.2013.12.041

СHEMBL3105832#5-(4-ацетил-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-бром-2-[(4-иодфенил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase 3 1016/j.bmc.2013.12.041

СHEMBL3105833#5-(4-ацетил-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-бром-2-(2-фенилэтил)-2,3-дигидропиридазин-3-он # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase 3 1016/j.bmc.2013.12.041

СHEMBL3105834#5-(4-ацетил-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-бром-2-(3-фенилпропил)-2,3-дигидропиридазин-3-он # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase 3 1016/j.bmc.2013.12.041

СHEMBL3105838#2-гидрокси-4-(нафталин-1-сульфонамидо)бензойная кислота # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase 3 1016/j.bmc.2013.12.041

СHEMBL3105839#5-(4-ацетил-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-бром-2-фенил-2,3-дигидропиридазин-3-он # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase /j.bmc.2013.12.041

СHEMBL3105844#5-(4-ацетил-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-хлор-2-фенил-2,3-дигидропиридазин-3-он # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase /j.bmc.2013.12.041

СHEMBL3105845#5-(4-ацетил-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-йод-2-фенил-2,3-дигидропиридазин-3-он # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase /j.bmc.2013.12.041

СHEMBL3421731#(2S)-N-(4-[[1-метил-3-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-1Н-индол-5-ил]окси]фенил)пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3421732#(2S)-N-(4-[[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]амино]фенил)пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3421733#(2S)-N-(4-[[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил](метил)амино]фенил)пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3421734#(2S)-N-(4-[[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]сульфанил]фенил)пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3421735#(2S)-N-(4-[[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]сульфонил]фенил)пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3421736#(2S)-N-(4-[[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]метил]фенил)пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422651#(2S)-N-(4-[[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]окси]фенил)пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422652#2-амино-N-{4-[(2-амино-3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}ацетамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422653#2-амино-N-{4-[(2-амино-3-циано-1-метил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}ацетамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422654#(2S)-2-амино-N-{4-[(2-амино-3-циано-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-3-гидроксипропанамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422656#2-амино-N-{4-[(2-амино-3-циано-1H-индол-5-ил)окси]фенил}ацетамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422657#2-амино-N-(4-{[2-амино-3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)ацетамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422658#2-амино-N-{4-[(2-амино-1-бензил-3-циано-1H-индол-5-ил)окси]фенил}ацетамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422659#2-{2-амино-5-[4-(2-аминоацетида)феноксид]-3-циано-1H-индол-1-ил}-N,N-диметилацетамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422660#2-амино-N-{4-[[3-циано-1H-индол-5-ил)окси]фенил}ацетамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422661#2-амино-N-{4-[[3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}ацетамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422662#N-{4-[[3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-2-(метиламино)ацетамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422663#N-{4-[[3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-2-(диметиламино)ацетамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422664#(2S)-N-(4-[[3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил)пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422665#(2R)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422666#(2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-N-метилпирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422667#(2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}азетидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422668#(2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}пиперидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422669#(2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-N-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422670#(2S)-N-[4-({3-циано-1-[(метилкарбамоил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422671#(2S)-N-[4-({3-циано-1-[2-(диметиламино)этил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422672#(2S)-N-[4-({3-циано-1-[(оксан-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422673#(2S)-N-{4-[(3-циано-1-фенил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422674#(2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422675#(2S)-N-[4-[(1-бензил-3-циано-1H-индол-5-ил)окси]фенил]пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422676(AZ67)#(2S)-N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422677#(2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422678#(2S)-N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индазол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422679#2-амино-N-(4-{[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-5-ил]окси}фенил)ацетамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3422680#(2S)-N-(4-{[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

CHEMBL3727388#N-{1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)-4-метилфенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727389#6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727394#1-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил}фенил)}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]метанол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727439#2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-6-фенилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727454#6-(1H-индол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727468#2-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]ацетонитрил # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727474#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(1,2-оксазол-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727489#6-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727496#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727501#2-метил-N-(1-{3-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]фенил}этил)-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727504#6-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727507#N-{1-[5-(2-аминопиримидин-5-ил)пиримидин-3-ил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727512#N-[(1S)-1-[3-(5-хлорпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727523#N-[(1S)-1-[3-(4-хлорпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727524#2-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-N-этил-N-метилацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727541#6-{4-хлор-3-[(проп-2-ин-1-ил)амино]фенил}-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727563#N-[(3-метоксифенил)метил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727566#2-метил-6-(2-фенилэтенил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727572#4-(2-метил-6-{[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил)бензамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727575#3-({[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}метил)-4-фторфенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727576#2-(5-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил}фенил)пиримидин-3-ил)пропан-2-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727580#6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3727607#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727614#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727615#N1-[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1,6-диамин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727628#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)}фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727634#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-{3-(5-хлорпиримидин-3-ил)фенил}этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727636#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-(1H-пиразол-3-ил)фенил}этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727653#N-[(1S)-1-{3-[6-(этиламино)пиримидин-3-ил]фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727669#N-(цианометил)-3-(1-{[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727673#N-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]-1H-пиразол-5-карбоксамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727683#

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-бром-5-метоксифенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727688#3-[(5-{3-[(1S)-1-{[6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-1,2-диол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727699#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(пиперидин-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727708#метил2-({5-[3-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]пиримидин-2-ил)амино)ацетат # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727718#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-{2-[(пропан-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}фенил)этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727753#2-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-N-этилацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727780#6-(3-амино-4-хлорфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727782#N-[(1S)-1-{3-(5-аминопиримидин-3-ил)фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиазофен-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727784#2-метил-6-{1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиримидин-6-ил}-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727790#6-(3,4-дихлорфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727808#

N-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727811#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-{3-[2-(диметиламино)пиримидин-5-ил]фенил}этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727826#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-{3-(1H-пиразол-4-ил)фенил}этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727839#2-метил-6-[4-метил-3-(метиламино)фенил]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727850#N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727851#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1H-пиррол-2-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727863#3-(1-{[6-(2-хлор-3-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727869#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[1-(3-нитрофенил)этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727871#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727892#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(2-хлорпиримидин-4-ил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727895#3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)-N-(цианометил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727921#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727928#6-(1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727931#6-(4-фторфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727932#3-{5-[2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]тиофен-2-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

СHEMBL3727948#2-{[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]метил}-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727966#6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(5-фторпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727978#2-[3-(1-{[6-(3-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-N-метилацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727985#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3727988#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728020#N-(цианометил)-3-(1-{[6-(3-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728028#6-(3-хлорфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728032#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728037#1-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728066#2-[2-метил-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)пиримидин-4-ил]фенокси]ацетонитрил # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728070#
2-[[2-хлор-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)пиримидин-4-ил]фенил]метокси}пропановая кислота # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728078#N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(3,4-дифторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728085#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[2-(диметиламино)этокси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728086#3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728106#1-(3-[[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]метил]пиперидин-1-ил)этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728117#2-фтор-5-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728138#этил-4-[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]бутаноат # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728160#4-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)пиримидин-4-ил]фенил]метанол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728161#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N-циклогексилацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728162#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(5-метилпиримидин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728163#2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[(1S)-1-(4-метилфенил)этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728169#N-[(1S)-1-[3-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728172#N-[(1S)-1-[3-(6-фторпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728178#
3-[[5-{3-[(1S)-1-[[6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил]амино]пропан-1,2-диол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728185#6-(1H-индол-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728189#2-[3-(1-[[6-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N-метилацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728195#2-метил-6-(1-метил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728209#6-(3-амино-4-метилфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728213#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N-пропилацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728216#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N-метилацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728255#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728264#2-метил-6-(хинолин-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728296#5-[3-(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил]пиримидин-3-карбонитрил # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728357#N,N-диэтил-2-[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728363#2-метокси-4-(2-метил-6-[[1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино]пиримидин-4-ил)бензамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728403#
2-метил-6-(2-метилфенил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728409#N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728410#2-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728422#6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728426#N-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728457#N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728460#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728497#6-(4-хлор-3-фторфенил)-N-{1-[5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728502#2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[(1S)-1-фенилэтил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728510#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-фторфенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728524#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728534#6-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3728539#

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-хлорфенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728545#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-[2-(метиламино)пиримидин-5-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728550#2-метил-6-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728564#6-(4-хлор-3-метилфенил)-N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728565#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(бензилокси)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728574#6-(2-хлор-3-метоксифенил)-N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728575#2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728583#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-(1-{3-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728590#N-[(1S)-1-[5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728592#N-метил-2-[3-(1-{[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728598#N-[1-(3-бром-4-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728602#N-[(1S)-1-[3-(5-аминопиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728614#N-[(1S)-1-[3-(5-аминопиримидин-3-ил)фенил]этил]-6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728630#
5-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)этил]фенил]пиримидин-2-карбонитрил # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728631#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(пиримидин-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728632#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(2-этилгексил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728659#N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(4-хлорфенил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728671#N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-6-(3-метокси-4-метилфенил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728687#6-(4-хлорфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1
CHEMBL3728692#1-({[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]карбамоил}амино)формаид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728696#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728705#N-[(1S)-1-(3-{2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]пиримидин-5-ил}фенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728709#2-[3-(1-{[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)феноксид]-1-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728738#3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)-N-(проп-2-ин-1-ил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728755#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[2-(пиридин-3-ил)этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728767#N-{1-[5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил}-6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728770#3-[(1S)-1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728785#N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728792#5-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]пиридин-3-карбонитрил # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728794#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728795#(5-{3-[(1S)-1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиридин-3-ил)метанол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728799#5-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]пиридин-3-карбоксамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728811#N-(1-{3-[2-(диметиламино)этокси]фенил}этил)-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728820#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(пентан-2-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728827#6-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728831#6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728832#N-[(1S)-1-[3-(5-амино-6-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728839#2-фтор-4-(2-метил-6-{[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил)бензамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728840#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728844#2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-6-(4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728885#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728904#N-{1-[4-фтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728910#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728911#6-хлор-5'-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]-[3,3'-бипиридин]-5-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728912#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728919#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(2-метилбутил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728922#1-гидрокси-3-[(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-2-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728933#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728952#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728960#1-(азетидин-1-ил)-2-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728964#N-(5-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3728971#N-{1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-фторфенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3729008#2-[3-(1-{[6-(2-хлор-3-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-N-метилацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3729009#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3729017#6-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3729019#6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3729020#6-(1-бензотиофен-2-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3729026#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3729035#N-{1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)-4-фторфенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3729039#2-хлор-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)пиримидин-4-ил)бензонитрил # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729048#2-[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]этан-1-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729056#метил1-{2-[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетил}пиперидин-4-карбоксилат # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729061#2-метил-6-(2-фенилэтил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729068#6-(3-хлор-4-метилфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729096#
6-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729097#6-(1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729110#N-{1-[3-(5-амино-6-хлорпиридин-3-ил)-5-фторфенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729124#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(4-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729134#N-[1-(3-аминофенил)этил]-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729142#N-[(1S)-1-{3-[2-(диметиламино)пиримидин-5-ил]фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729147#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729185#6-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729193#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[(1-этилпиперидин-3-ил)метокси]фенил]этил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729219#2-[(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]этан-1-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729244#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2-фторпиримидин-5-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729249#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(6-фтор-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-4-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729255#N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729257#2-[(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]этан-1-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729266#
N,N-диэтил-2-[3-(1-[[2-метил-6-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729286#3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729294#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(4-метилфенил)этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729329#N-[(1S)-1-[3-(5-амино-6-хлорпиримидин-3-ил)фенил]этил]-6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729334#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-нитрофенил)этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729335#3-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-N-трет-бутилпроп-2-енамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729349#N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729361#2-метил-6-(1-метил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729363#3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)бензонитрил # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729381#N-{1-[5-(2-аминопиримидин-5-ил)пиримидин-3-ил]этил}-6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729404#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729413#6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729426#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[4-фтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729430#6-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729446#6-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729498#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(пиримидин-3-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729518#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729521#N-{1-[3-(6-аминопиримидин-3-ил)фенил]этил}-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729533#1-[4-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729536#2-[(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]уксусная кислота # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729549#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(1-метилпиперидин-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729555#6-(1-бензофуран-2-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729561#2-[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетонитрил # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729592#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(6-метоксипиримидин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729619#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729623#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729625#3-(1-[[6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729627#N-{1-[3-(фуран-3-ил)фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729636#2-метил-6-(хинолин-3-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729648#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-[3-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]фенил]этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729661#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729670#N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729673#2-метил-6-(хиноксалин-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729675#6-(1-этил-1Н-индол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729678#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1Н-пиразол-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729680#2-метил-6-{4-метил-3-[[проп-2-ин-1-ил]амино]фенил}-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729692#6-(2-фтор-3-метоксифенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729702#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-[2-(метиламино)пиримидин-5-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729708#трет-бутил-3-[[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]метил]пиперидин-1-карбоксилат # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729716#N-[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729732#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-3-ил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729736#6-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729750#6-(4-этил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729759#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729777#6-(3-амино-4-хлорфенил)-N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729778#этил-2-(4-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}-1H-пирозол-1-ил)ацетат # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729779#6-[3-(диметиламино)фенил]-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729789#3-[(1R)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729799#2-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенокси]-N-(2-метоксиэтил)ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729801#2-метил-6-фенил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729803#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-фтор-5-метоксифенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729814#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(5-метилпиримидин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729815#2-метил-6-(1-метил-1H-индазол-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729824#3-{3-[(1S)-1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}-N-этилпроп-2-enamide # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729829#N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-метил-6-(4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729834#1-[3-(1-{6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино}этил)фенокси]-2-метилпропан-2-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729846#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-{3-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729850#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-{3-[2-(пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729856#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[2-(1H-имидазол-1-ил)этокси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729887#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(2-хлор-6-фтор-3-метилфенил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729898#6-(3-амино-4-хлорфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729903#2-{3-[(1R)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил}амино}этил]фенокси}-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729910#N-{1-[3-фтор-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729912#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(6-фтор-2-метилпиримидин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729929#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[5-(трифторметил)пиримидин-3-ил]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729932#N-[(1S)-1-{3-[2-(4-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729935#2-[4-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)]фенил}пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]этан-1-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729936#4-(2-метил-6-[[{(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил]фенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729949#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729963#6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[5-(1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729968#N-[1-(3-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729971#2-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенокси}-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729973#3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3729999#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-{3-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-3-ил]фенил}этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730004#6-(4-этилфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730020#N-[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730022#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-4-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730028#N-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730063#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730065#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730072#6-(4-метоксифенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730085#6-(3-фторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730093#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(метансульфонилметокси)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730098#3-[2-метил-6-({1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}амино)пиримидин-4-ил]фенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730102#6-(1H-индол-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730106#7-(2-метил-6-{{(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил}амино}пиримидин-4-ил)нафталин-1-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730107#2-[[5-(6-{{(4R)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил}амино)-2-метилпиримидин-4-ил)-2-метилфенил]амино]ацетонитрил # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730109#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{6'-метил-[3,3'-бипиридин]-5-ил}этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730111#6-(1,3-бензоксазол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730114#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730119#(2S)-3-[(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-1,2-диол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730140#6-[4-хлор-3-(диметиламино)фенил]-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730144#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[3-(тиофен-3-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730150#N-[(1S)-1-[3-(5-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730166#

6-(1-бензофуран-5-ил)-N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730190#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-(1-{3-[(пиперидин-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730214#6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730220#1-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-3-ил)этан-1-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730221#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N-[2-(диметиламино)этил]ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730238#N-{1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил}-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730251#2-[2-[4-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]этоксид]этан-1-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730278#этил-2-(4-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-1H-пиразол-1-ил)ацетат # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730310#N-[(1S)-1-[3-[2-(диэтиламино)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730329#N-[(1S)-1-[3-(6-хлор-5-метилпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730333#(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-3-ил)метанол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730347#6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730380#3-(2-метил-6-[[{(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил]бензонитрил # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730398#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-{3-[6-(морфолин-4-ил)пиримидин-3-ил]фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730429#

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2-[[2-(диметиламино)этил]амино}пиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730444#N-[(1S)-1-[3-(2-хлорпиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730452#6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-{1-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730460#этил5-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]пиримидин-3-карбоксилат # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730462#6-(3-метокси-4-метилфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730466#(5-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)метанол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730485#2-[4-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]-1H-пиразол-1-ил]уксусная кислота # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730496#N-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730509#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-{3-[2-(этиламино)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730510#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]пропанамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730529#2-[[2-хлор-5-(2-метил-6-[[{(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил)фенил]амино]ацетонитрил # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730530#2-метил-6-(4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730532#1-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]пропан-2-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730536#6-(1-бензотиаофен-5-ил)-N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730547#2-метил-6-[4-(метиламино)фенил]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730549#
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730569#N-[(1S)-1-[3-(5-аминопиридин-3-ил)фенил]этил]-6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730571#этил-5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиридин-3-карбоксилат # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730573#6-(1-бензотиофен-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730575#N-этил-2-[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730587#6-(1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730588#6-(1H-индол-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730589#5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиридин-3-карбоксамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730603#3-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]пропан-1-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730614#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-[[оксолан-2-ил]метил]амино)]пиримидин-5-ил)фенилэтилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730672#N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730680#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730684#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(3,4-дигидро-1H-2-бензотиопиран-4-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730686#N-(1-{3-[2-(1H-имидазол-1-ил)этокси]фенил}этил)-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730693#2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-6-(3,4,5-трифторфенил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730718#1-(5-{3-[(1S)-1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730721#N-[(1S)-1-[3-(5-аминопиридин-3-ил)фенил]этил]-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3730726#
N-[1-(2-фтор-3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730737#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730750#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1-циклопентанкарбонилпиперидин-3-ил)метил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730762#1-[4-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730773#N-[1-(2-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730783#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730788#2-хлор-5-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730814#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-N,N-диэтилпропанамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730824#N-[(1S)-1-[3-(2-[[фуран-2-ил)метил]амино]пиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730833#2-[3-(1-[[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730840#2-[3-({6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}метил)-4-фторфенокси]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730841#6-(2-фтор-3-метоксифенил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730857#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2-фторэтокси)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730861#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730870#

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(2-метилпиримидин-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730877#3-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]пропан-1,2-диол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730880#6-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730887#N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(3-метилфенил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730900#N-[(1S)-1-[3-(6-фтор-5-метилпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730918#2-[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730949#2-метил-6-(нафталин-2-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730954#6-(3-хлорфенил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730964#N-[(1S)-1-{6'-фтор-[3,3'-бипиридин]-5-ил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730971#N-[1-(5-бромпиридин-3-ил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3730973#4-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N,N-диметилбутанамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731006#N-[(1R)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731016#1-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731033#3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)-N-(бут-2-ин-1-ил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731046#3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731052#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]этан-1-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731061#2-[3-(1-[[6-(3-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетонитрил # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731069#6-(2,4-дихлорфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731070#6-(3-метоксифенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731074#N-[1-(3-аминофенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731084#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[1-(3-метилфенил)этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731121#N-[(1S)-1-[3-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731123#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(3-метилбутил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731150#2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731164#6-(3,4-дихлорфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731195#1-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731212#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-[[3-(диметиламино)пропил]амино]пиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731213#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731228#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731229#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-фенилэтил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731234#N-[(1S)-1-{5'-фтор-[3,3'-бипиридин]-5-ил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731256#6-[4-хлор-3-(метиламино)фенил]-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731258#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[4-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731265#3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)-N-(2-гидроксиэтил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731279#N-(1-{3-[3-(диметиламино)пропокси]фенил}этил)-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731294#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(морфолин-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731328#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(3,4-дигидро-2H-1-бензотиопиран-4-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731331#N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731349#1-(4-{2-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]этил}пиперазин-1-ил)этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731362#3-{5-[3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}пиримидин-2-ил)амино]пропан-1-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731364#6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-{3-[6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731371#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[6-(метиламино)пиридин-3-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731372#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[2-(1H-пиррол-1-ил)этокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731388#2-метил-6-(3-метилфенил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731392#1-(5-{5-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]пиридин-3-ил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731398#2-[3-({[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}метил)-4-фторфенокси]-N,N-диэтилацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731409#N,N-диметил-2-{3-[(1S)-1-{2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил]фенокси}ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731413#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[3-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731414#2-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенокси]-1-(2-метилазиридин-1-ил)этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731440#2-хлор-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)пиримидин-4-ил)фенил]метанол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731463#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(6-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731466#2-метил-6-(4-метилфенил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731473#6-(3-фторфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731486#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-фторпиримидин-4-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731501#2-метил-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)пиримидин-4-ил)фенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731514#6-(1-бензотиофен-5-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731527#6-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731531#3-(1-{[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731532#N-[(1S)-1-[3-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-3-ил]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731534#N,N-диметил-2-[3-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)феноксид]ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731539#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731555#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(пиримидин-3-ил)этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731563#N-[(1S)-1-[3-[2-(этиламино)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731571#2-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)феноксид]-N,N-диметилацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731574#метил-2-хлор-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)пиримидин-4-ил)бензоат # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731578#N-(5-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пропанамида # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731580#6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731585#2-[3-(1-{[6-(3-метокси-4-метилфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)феноксид]ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731588#2-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)феноксид]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731592#2-[[2-метил-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)пиримидин-4-ил)фенил]амино]ацетонитрил # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731613#N-[(1S)-1-[3-(6-хлорпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731615#N-[3-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенил]проп-2-енамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731619#N,N-диметил-2-[3-(1-{[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)феноксид]ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731623#N-[(1S)-1-[3-(2-{4-[2-(диметиламино)этил]пиперазин-1-ил}пиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731652#4-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)феноксид]бутановая кислота # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731658#2-[3-(1-{[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)феноксид]уксусная кислота # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731662#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[6-(диметиламино)пиримидин-3-ил]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731665#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-{3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-3-ил]фенил}этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731678#этил-2-{2-[3-(1-{[2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)феноксид]ацетамидо}ацетат # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731685#

6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731698#6-(3-фторфенил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731706#2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-6-(3-метилфенил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731708#N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-фенилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731723#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-{4-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиримидин-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731734#N-{1-[5-(2-аминопиримидин-5-ил)пиримидин-3-ил]этил}-6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731743#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731774#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(5-метил-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731786#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-хлорпиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731800#2-метил-1-[3-(1-{[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}этил)феноксид]пропан-2-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3731828#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1R)-1-[3-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)]фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3731837#1-(5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил}фенил}пиримидин-3-ил)этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3731868#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(пиперидин-4-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3731873#6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-{1-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3731875#
N-[(1S)-1-[3-(6-аминопиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3731886#6-(3-метокси-4-метилфенил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3731890#2-[3-({6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил}амино)метил]-4-фторфенокси]-N,N-диметилацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3731911#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3731927#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(2R)-2-фенилпропил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3731945#3-(2-метил-6-[[{(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино}пиримидин-4-ил]фенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3731988#2-(4-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил}фенил]-1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3731989#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[[1,1'-бифенил]-3-ил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732016#6-(3-метокси-4-метилфенил)-2-метил-N-(1-{3-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732035#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(2,2-диметил-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732067#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{5-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]пиримидин-3-ил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732068#
6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732121#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-{4-метил-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил}фенил)этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732122#6-(3,4-дифторфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732145#4-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]бутан-1-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732162#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-{3-[2-(диэтиламино)пиримидин-5-ил]фенил}этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732165#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(6-метилпиримидин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732184#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(3-бромфенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732203#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732221#2-[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732230#6-(2-хлор-3-метоксифенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732242#N,N-диметил-2-[3-[(1R)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенокси]ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732249#N-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732257#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-[3-[(1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил]этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732258#N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732261#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N-циклопропилацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732274#2-метил-6-(1-метил-1H-индол-5-ил)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732306#1-(5-[3-[(1S)-1-[[6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил]фенил]пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732333#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-[3-[6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]фенил]этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732337#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-[3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]фенил]этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732363#6-(1-бензотиофен-5-ил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732384#6-(4-хлор-3-метилфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732385#N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732390#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(пиридин-3-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732406#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[[1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-3-ил]метил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732427#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732442#N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-6-(4-метилфенил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732462#5'-1-([2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино)этил]-[3,3'-бипиридин]-5-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732478#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-хлорпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732481#2-[3-(1-([2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино)этил)феноксид]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732484#2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}-6-[4-(пропан-2-ил)фенил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732494#1-[3-(1-([2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино)этил)феноксид]пропан-2-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732506#6-(3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732515#N-{1-[2-(2-аминопиримидин-5-ил)пиримидин-4-ил]этил}-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732530#N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732537#N-[(1S)-1-[3-(2-((фуран-3-ил)метил)амино)пиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732540# N-[1-(3-бром-5-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732548#1-(5-{3-[(1S)-1-([6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино)этил]фенил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732555#5-{3-[(1S)-1-[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}-1,2-дигидропиримидин-2-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732562#4-[3-(1-([2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-ил]амино)этил)феноксид]бутановая кислота # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732567#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]фенил]этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732570#N,N-диэтил-2-[3-(1-([2-метил-6-(нафталин-2-ил)пиримидин-4-ил]амино)этил)феноксид]ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732580#N-[1-(3-бром-4-метилфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732581#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[3-(диметиламино)пропокси]фенил]этил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732595#6-(4-хлорфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732607#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2,6-диметилпиридин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732610#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-2-метилпропанамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732635#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N-(пропан-2-ил)ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732641#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732679#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1-[3-(пиримидин-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732692#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-{1-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732701#N-[(1S)-1-[4-фтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732712#1-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]пропан-2-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732714#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этокси]фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732715#N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732722#N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(4-хлор-3-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732742#2,2-диметил-3-[[5-{3-[(1S)-1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}пиримидин-2-ил]амино]пропан-1-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732745#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-(1-{3-[2-(1H-пиразол-1-ил)этокси]фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732772#N-(1-{3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил]этил}-6-(3-этил-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732782#N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(4-хлор-3,5-дифторфенил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732789#N-[(1S)-1-[3-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732820#N,N-диэтил-2-[3-(1-[[2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732822#N-[(1R)-1-[4-фтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732828#6-(7-фтор-3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(6-фторпиридин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3732835#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732847#6-(1-бензофуран-5-ил)-2-метил-N-(1-{3-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси]фенил}этил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732850#6-(2-хлор-3-метоксифенил)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732874#

3-(1-{[6-(3-метокси-4-метилфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)фенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732896#N-[(1S)-1-{[1,1'-бифенил]-3-ил}этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732906#6-(2-хлор-3-метоксифенил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732914#2-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)феноксид-N-(2-гидроксипропил)ацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732915#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-(5-фторпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732922#3-[(1S)-1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил]фенол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732926#3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-карбоксимидамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732935#N-[(1S)-1-[3-(2-{4-[2-(диметиламино)этил]пиперазин-1-ил}пиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732936#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(пиримидин-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732942#N-[(1S)-1-[5-(2-аминопиримидин-5-ил)пиримидин-3-ил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732946#6-(4-хлор-3-метилфенил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732968#2-метил-6-[4-метил-3-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3732994#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3733001#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[1-(2-метоксипиримидин-4-ил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3733003#N-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3733010#N-[(1S)-1-[3-(5-фторпиримидин-3-ил)фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3733018#N-[(1S)-1-[3-[6-(диметиламино)пиримидин-3-ил]фенил]этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3733029#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[2-(циклогекс-1-ен-1-ил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3733031#

1-[3-(1-{[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино}этил)феноксид]-3-фторпропан-2-ол # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733041#N-[(1S)-1-[3-(2-аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-6-(3-хлор-1-бензофуран-5-ил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733056#N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733060#6-(3-фторфенил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733066#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733075#2-[[2-фтор-5-(2-метил-6-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]амино)пиримидин-4-ил]фенил]амино]ацетонитрил # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733107#6-(2,5-диметилфенил)-2-метил-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733124#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{4-фтор-3-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733132#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(1-{3-[3-(диэтиламино)пропокси]фенил}этил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733133#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[(1S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733143#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метил-N-[1-(3-пропоксифенил)этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733158#6-(4-хлор-3-фторфенил)-N-[(1S)-1-[3-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733179#2-фтор-4-[2-метил-6-({1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}амино)пиримидин-4-ил]бензамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733180#2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]-N,N-диэтилацетамид # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733196#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[5-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-3-ил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733199#N-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]-2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733202#6-(фуран-3-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733211#1-(азепан-1-ил)-2-[3-(1-[[6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-2-метилпиримидин-4-ил]амино]этил)фенокси]этан-1-он # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733257#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(2-фторпиримидин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733262#N-[(4R)-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733265#N-[1-(3-бромфенил)этил]-6-(2-хлор-3-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

СHEMBL3733267#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-{1-[3-(5-метоксипиримидин-3-ил)фенил]этил}-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3733282#2-метил-6-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1S)-1-[3-(2-{4-[2-(морфолин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил}пиримидин-5-ил)фенил]этил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3733284#6-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-метил-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3733301#6-(3-этилфенил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3733312#6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-[(1S)-1-[3-[(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метокси]фенил]этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3733331#6-(4-хлорфенил)-N-[(1S)-1-(3-метоксифенил)этил]-2-метилпиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL3733357#2-метил-6-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}пиримидин-4-амин # ПАТЕНТ # Inhibitors of inducible form of 6-phosphofructose-2-kinase # EP-2702043-A1

CHEMBL376280#2-йодуксусная кислота # ПУБЛИКАЦИЯ # Targeting the Warburg Effect in cancer; relationships for 2-arylpyridazinones as inhibitors of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/2,6-bisphosphatase 3 1016/j.bmc.2013.12.041

Пример_Кансера-001#2,3,4-трихлор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-002#5-(1,3-оксазол-5-ил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2.

Пример_Кансера-003#5-хлор-3-метил-N-[3-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-004#3-метил-5-(пропан-2-ил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-005#3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-006#2-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]пиридин-4-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-007#2-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-008#4-метил-2-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-009# 5-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]пиридин-3-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-010#6-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]пиридин-2-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-011#3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]-5-нитробензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-012#2-(5-{3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]фенил}-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил)уксусная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2.

Пример_Кансера-013#3-метил-5-(пропан-2-ил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензофуран-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-014#3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензофуран-2-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-015#2-[3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]фенил]уксусная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-016#N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-017#4'-фтор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-018#2,6-дихлор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-4-(трифторметил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-046#3-[3-метил-5-(пирролидин-1-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-047#3-(5-амино-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-048#5-амино-3-метил-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-049#3-(5-ацетамидо-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-050#4'-метил-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-051#2,4-дихлор-5-метил-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-052#3',5'-дихлор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2.

Пример_Kancerга-053#2,4-дихлор-6-метил-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-054#3-{3',5'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-055#N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-056#4-бром-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-2-(трифторметил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-057#4-бром-2-фтор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-058#3-(5-{[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]сульфамоил}тиофен-2-ил)бензамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-059#5-(5-хлор-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-060# 5-фенил-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-061#3-{5-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]тиофен-2-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-062#3-[5-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)тиофен-2-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-063#N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-064#N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензофуран-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-065#5-(1,2-оксазол-3-ил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2.

Пример_Kancerга-066#2,4,6-трихлор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-067#2,3-дихлор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-068#2,5-дихлор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-069#3-хлор-2-метил-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-070#2,4-дихлор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-071#2,4,5-трихлор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-072#2,4-дифтор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-073#7-хлор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-2,1,3-бензоксадиазол-4-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-074#метил3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-075#3-(3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-076#3-(5-фтор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-077#3-(5-метокси-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-078#3-[5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-079#3-[5-(1,2-оксазол-3-ил)тиофен-2-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-080#3-[[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-081#2-хлор-4-фтор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-082#N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-1-бензотиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-083#4-(1,3-оксазол-5-ил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-084#3-(1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-085#4'-метокси-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-4-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-086#3',4'-дихлор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-4-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2.

Пример_Kancerга-087#5-(1,2-оксазол-5-ил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2.

Пример_Kancerга-088#метил3-[5-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)тиофен-2-сульфонамидо]бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-089#3-(5-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-090#4'-хлор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-091#3',4'-дихлор-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2.

Пример_Kancerга-092#метил3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-093#3-{4'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-094#3-{4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-095#3-{4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-096#3-{3',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-097#5-(3-метоксифенил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-098#5-(3,4-дихлорфенил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Kancerга-099#N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-5-[3-(трифторметил)фенил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-100#5-(2-метилфенил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-101#5-(2,4-дифторфенил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-102#
5-(3-хлор-4-фторфенил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-103#5-(3-хлорфенил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-104#5-(пиридин-4-ил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-105#3-[3-метил-5-(морфолин-4-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-106#2-(1H-пиррол-1-ил)этил3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-107#этил3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-108#пропан-2-ил3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-109#2-метоксиэтил3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-110#бутил-3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-111#бензил3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-112#пропил-3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-113#пентил3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-114#гексил3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-115#фенил3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-116#оксолан-3-ил3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-117#(оксолан-3-ил)метил3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-118#3-(диметиламино)пропил3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-119#метил2-(5-{3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]фенил}-2H-1,2,3,4-тетразол-2-ил)ацетат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-120#метил3-(5-бром-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-121#метил3-(7-метокси-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-122#метил3-(7-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-123#метил3-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензофуран-2-сульфонамидо]бензоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-124#метил2-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]-1,3-тиазол-5-карбоксилат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Кансера_Пример-125#этил
4-метил-2-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]-1,3-тиазол-5-карбоксилат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2
Пример_Кансера-126#этил2-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-127#этил-2-[5-хлор-4-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-128#2-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-129#2-[5-хлор-4-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-130#2-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-131#2-[5-(3,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-132#2-[5-хлор-4-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-133#5-метил-2-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-134#3-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-135#3-[5-хлор-4-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-136#3-[5-хлор-4-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-137#3-[5-хлор-4-(2-гидроксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксibenзойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-138#5-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-139#5-{4'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксibenзойная кислота # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-140#метил-5-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксibenзоат # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-142#5-(бензолсульфонил)-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]тиофен-2-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера-143#2,2-диметил-N-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-сульфонамид # ПАТЕНТ # New compounds # WO-2012035171-A2

Пример_Кансера2-001#4-{{1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксibenзойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-002#4-(3-бромбензолсульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-003#4-[3-(5-ацетилтиофен-2-ил)бензолсульфонамидо]-2-гидроксibenзойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-004#2-гидрокси-4-{4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-005#4-{3-[(E)-2-(4-фторфенил)этинил]бензолсульфонамидо}-2-гидроксibenзойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-006#4-{3'-амино-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксibenзойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-007#2-гидрокси-4-[3-(пиридин-3-ил)бензолсульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-008#4-[4'-(диметиламино)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-009#2-гидрокси-4-[5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-010#4-[4,6-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-011#2-гидрокси-4-[6-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-012#4-(5-хлор-4-фенилтиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-013#2-гидрокси-4-[2'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-014#4-[3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-015#4-[2',6'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-016#2-гидрокси-4-[3'-[(пропан-2-илокси)карбонил]-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-017#4-[3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)бензолсульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-018#4-[3'-фтор-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-019#2-гидрокси-4-[3-(хинолин-6-ил)бензолсульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-020#4-[3'-амино-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-021#2-гидрокси-4-[3-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)бензолсульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-022#4-(5-хлоротиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-023#4-[5-хлор-4-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-024#4-[5-хлор-4-(3-фтор-4-гидроксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-025#4-[5-хлор-4-(хинолин-6-ил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-026#4-[4-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-хлортиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-027#4-[5-хлор-4-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-028#4-[5-хлор-4-(2,4-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-029#4-[4-(3-ацетилфенил)-5-хлоротиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-030#4-[5-хлор-4-[2-(гидроксиметил)фенил]тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-031#4-[5-хлор-4-(3-фторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-032#4-[5-хлор-4-{3-[(пропан-2-илокси)карбонил]фенил}тиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-033#4-[5-хлор-4-(3,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-034#4-[5-хлор-4-(6-этоксипиридин-3-ил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-035#4-[4-(3-аминофенил)-5-хлоротиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-036#4-[5-хлор-4-(4-метоксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-037#4-[4-(4-аминофенил)-5-хлоротиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-038#4-[5-хлор-4-(4-гидроксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-039#4-[5-хлор-4-[3-(гидроксиметил)фенил]тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-040#4-[5-хлор-4-[4-(гидроксиметил)фенил]тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-041#4-[4-(3-амино-4-метоксифенил)-5-хлоротиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-042#4-[5-хлор-4-(4-метансульфонамидофенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kансера2-043#4-(7-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-044#4-(5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-045#2-гидрокси-4-[3-(пиперидин-1-ил)бензолсульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-046#4-(3-ацетилбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-047#4-(3-трет-бутилбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-048#2-гидрокси-4-(4-фенилтиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-049#2-гидрокси-4-[3-(пиперидин-1-карбонил)бензолсульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-050#2-гидрокси-4-[3-(метилкарбамоил)бензолсульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-051#2-гидрокси-4-{4'-метансульфонил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-052#4-{3'-этоксидо[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-053#4-{3'-ацетамидо[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-054#4-{3',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-055#4-{3'-карбамоил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-056#4-{3'-циано-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-057#2-гидрокси-4-{4'-нитро-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-058#2-гидрокси-4-[3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-059#2-гидрокси-4-[4'-(метилсульфанил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-060#2-гидрокси-4-[4'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-061#4-{2'-ацетил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-062#2-гидрокси-4-{4'-фенокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-063#2-гидрокси-4-{4'-гидрокси-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-064#2-гидрокси-4-(3-метансульфонилбензолсульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-065#4-[3-(1-бензофуран-2-ил)бензолсульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-066#2-гидрокси-4-{4'-[(метоксикарбонил)амино]-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-067#4-(5-фтор-2-метилбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-068#4-(2-бром-4-йодбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-069#2-гидрокси-4-(2,4,5-трихлорбензолсульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-070#2-гидрокси-4-[4-(1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-071#4-(2,1,3-бензотиадиазол-4-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-072#4-(2,1,3-бензоксадиазол-4-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-073#4-{4'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-074#2-гидрокси-4-{4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-075#4-{4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-076#4-{3',5'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-077#2-гидрокси-4-{4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-078#2-гидрокси-4-{4'-метил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-079#2-гидрокси-4-[3-(трифторметил)бензолсульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-080#4-(1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-081#2-гидрокси-4-(5-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-082#2-гидрокси-4-(7-метокси-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-083#2-гидрокси-4-(5-метокси-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-084#2-гидрокси-4-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензофуран-2-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-085#4-(5-фтор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-086#4-[3-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)бензолсульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-087#4-{2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-088#2-гидрокси-4-{2'-нитро-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-089#2-гидрокси-4-{4'-гидрокси-3',5'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-090#4-{4'-бутил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-091#4-{4'-(этансульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-092#2-гидрокси-4-{4'-метокси-3'-метил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-093#2-гидрокси-4-{3'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-094#2-гидрокси-4-{3'-метансульфонил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-095#4-{4'-(диметилкарбамоил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-096#4-{4'-этил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-097#4-{4'-[бис(пропан-2-ил)карбамоил]-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-098#4-{4'-ацетил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-099#4-{2',3'-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-100#4-{4'-фтор-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-101#2-гидрокси-4-{2',3',6'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-102#4-{4'-(2-карбоксиил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-103#2-гидрокси-4-{3'-метил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-104#4-{3',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-105#2-гидрокси-4-{4'-метокси-3',5'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-106#2-гидрокси-4-{2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-107#2-гидрокси-4-[3-(2-пропоксипиридин-3-ил)бензолсульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-108#4-[3-(6-этоксипиридин-3-ил)бензолсульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-109#2-гидрокси-4-{4'-(пропан-2-илокси)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-110#4-{4'-бутокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-111#4-{3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-112#2-гидрокси-4-[3-(6-метоксипиридин-3-ил)бензолсульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-113#2-гидрокси-4-[3-(морфолин-4-ил)бензолсульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-114#2-гидрокси-4-(5-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-115#4-(4-бром-5-хлоротиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-116#4-(5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-117#4-(4,5-дихлортиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-118#4-(3-бромтиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-119#4-(5-бромтиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-120#4-(4-хлор-3-нитробензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-121#4-(4-бром-2,5-дихлортиофен-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-122#4-[3-(дифторметокси)бензолсульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-123#2-гидрокси-4-(3-метоксибензолсульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-124#2-гидрокси-4-{5-[(фенилформамидо)метил]тиофен-2-сульфонамидо}бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-125#4-(3-хлор-4-метилбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-126#2-гидрокси-4-(4-метил-3-нитробензолсульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-127#4-(4-бромбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-128#4-(3-фторбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-129#4-(2,5-дихлортиофен-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-130#2-гидрокси-4-(2,3,4-трихлорбензолсульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-131#2-гидрокси-4-(4-метилнафталин-1-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-132#4-(4-фторнафталин-1-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-133#4-[5-(диметиламино)нафталин-1-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-135#2-гидрокси-4-[3-(пиридин-4-ил)бензолсульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-136#4-{4'-фтор-3'-метил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-137#4-{3'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-138#4-{4'-карбамоил-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-139#4-{3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-140#4-[6-хлор-5-(4-гидроксифенил)пиридин-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-141#4-[6-хлор-5-(3-гидроксифенил)пиридин-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-142#4-[5-(3-аминофенил)-6-хлорпиридин-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-143#4-[6-хлор-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-144#4-[6-хлор-5-(4-фтор-3-метилфенил)пиридин-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-145#4-[6-хлор-5-(3-хлорфенил)пиридин-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-146#4-[6-хлор-5-(2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-147#4-[5-(4-карбамоилфенил)-6-хлорпиридин-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-148#4-[6-хлор-5-(3-фторфенил)пиридин-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-149#4-[6-хлор-5-(3-фтор-4-метоксифенил)пиридин-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-150#4-[6-хлор-5-(хинолин-6-ил)пиридин-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-151#4-[5-хлор-4-(пиридин-3-ил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-152#4-[5-хлор-4-(3-гидроксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-153#4-[5-хлор-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-154# 4-[5-хлор-4-(3-хлорфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-155#4-[4-(4-карбамоилфенил)-5-хлоротиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-156#4-[5-хлор-4-(3-фтор-4-метоксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-157#4-[4-(4-амино-3-метоксифенил)-5-хлоротиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-158#2-гидрокси-4-[2'-(метоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-159#4-[5'-хлор-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-160#4-{2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-161#2-гидрокси-4-[2'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-162#4-{2'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-163#2-гидрокси-4-[2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-164#4-{2'-амино-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-165#4-{5'-фтор-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-166#4-[5-хлор-4-(5-хлор-2-метоксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-167#4-[5-хлор-4-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-168#4-[5-хлор-4-(2-метоксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-169#4-[5-хлор-4-(2-фтор-3-метоксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Кансера2-170#4-[4-(2-аминофенил)-5-хлоротиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-171#4-[5-хлор-4-(5-фтор-2-метоксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-172#4-[5-хлор-4-(2-гидроксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-173#4-(2,3-дихлорбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-174#4-(3-хлор-4-фторбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-175#4-(4-бром-2,5-дифторбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-176#2-гидрокси-4-(3-метилбензолсульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-177#4-[[1,1'-бифенил]-4-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-178#4-(1-бензотиофен-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-179#4-(2,5-дихлор-4-метилтиофен-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-180#2-гидрокси-4-(2,4,5-трихлортиофен-3-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-181#4-(2-хлор-6-метилбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-182#2-гидрокси-4-[3-(трифторметокси)бензолсульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-183#4-(1-бензофуран-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-184#2-гидрокси-4-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-185#4-(3-хлор-2-метилбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-186#2-гидрокси-4-[3-метил-5-(пропан-2-ил)-1-бензотиофен-2-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-187#4-[4-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-188#2-гидрокси-4-[3-(1-гидроксиэтил)бензолсульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-189#2-гидрокси-4-(3-гидроксибензолсульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-190#2-гидрокси-4-(2-гидроксибензолсульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-191#4-(4-хлорфенил)метансульфонамидо-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-192#4-(3-бромфенил)метансульфонамидо-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-193#4-(4-бромфенил)метансульфонамидо-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-194#2-гидрокси-4-({2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил}метансульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-195#4-{{4-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил}метансульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-196#4-{{2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил}метансульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-197#4-{{[1,1'-бифенил]-4-ил}метансульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-198#4-{{3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил}метансульфонамидо}-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-199#4-{{2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил}метансульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-200#4-(3,5-дибромтиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-201#4-(3,4-дибромтиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-202#4-(4,5-дибромтиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-203#4-(5-бром-4-метилтиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-204#4-(5-хлор-4-метилтиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-205#4-(3,5-дихлорбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-206#4-[3-бром-5-(трифторметил)бензолсульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-207#4-[2',5'-дифтор-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-208#4-[3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-5-(трифторметил)бензолсульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-209#2-гидрокси-4-[2'-гидрокси-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-210#4-(3-хлор-2-фторбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-211#4-(5-хлор-2-фторбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-212#4-(2,5-диметилфуран-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-213#4-[5-(2,5-дифторфенил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-214#4-[5-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)тиофен-2-сульфонамидо]-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-215#2-гидрокси-4-(5-фенилтиофен-2-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-216#2-гидрокси-4-[5-(2-гидроксифенил)тиофен-2-сульфонамидо]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-217#2-гидрокси-4-(4-феноксibenзолсульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-218#4-(2,5-диметилтиофен-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-219#4-(4-хлорбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-220#4-бензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-221#2-гидрокси-4-(3-нитробензолсульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-223#2-гидрокси-4-(нафталин-2-сульфонамидо)бензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-224#4-(3-карбоксивензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-225#4-(4-карбоксивензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-226#4-(2,5-дихлорбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-227#4-(3-хлорбензолсульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-228#4-(3-бром-5-хлоротиофен-2-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

Пример_Kancera2-229#4-(4-бромтиофен-3-сульфонамидо)-2-гидроксибензойная кислота # ПАТЕНТ # Bisarylsulfonamides useful as kinase inhibitors in the treatment of inflammation and cancer # WO-2011161201-A1

NSQP00513#N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид # ПУБЛИКАЦИЯ # Structure-Based Design of Potent and Selective Inhibitors of the Metabolic Kinase PFKFB3. # 10.1021/acs.jmedchem.5b00352

Пример_Merck 30#N-[(S)-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfkfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 29#N-[(R)-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfkfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 27#

N-[(R)-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(пиридин-3-ил)метил]-8-{1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-yl}хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfkfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 26#N-[(S)-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(пиридин-3-ил)метил]-8-{1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил}хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfkfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 24#8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(R)-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfkfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 23#8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(S)-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfkfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 21#N-[(1S)-2-метил-1-(пиридин-3-ил)пропил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Замещенныйхиноксалинпроизводныекакнигибиторыpfkfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 20#N-[(1R)-2-метил-1-(пиридин-3-ил)пропил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Замещенныйхиноксалинпроизводныекакнигибиторыpfkfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 18#8-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[(R)-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(пиридин-3-ил)метил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfkfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 17#8-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[(S)-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(пиридин-3-ил)метил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfkfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 15#N-[(R)-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfkfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 14#N-[(S)-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfkfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 12#N-[(R)-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfkfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 11#N-[(S)-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfkfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 9#N-[(R)-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 8#N-[(S)-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 28#N-[(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 25#N-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(пиридин-3-ил)метил]-8-{1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил}хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 22#8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)-N-[(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 19#N-[2-метил-1-(пиридин-3-ил)пропил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 16#8-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)(пиридин-3-ил)метил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 13#N-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 10#N-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 7#N-[(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 6#N-[(R)-(6-метоксипиридазин-3-ил)(пиридин-3-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 5#N-[(S)-(6-метоксипиридазин-3-ил)(пиридин-3-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 4#N-[(6-метоксипиридазин-3-ил)(пиридин-3-ил)метил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 3#6-[(R)-{[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}(пиридин-3-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 2#6-[(S)-{[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}(пиридин-3-ил)метил]-2,3-дигидропиридазин-3-он # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Merck 1#6-({[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино}(пиридин-3-ил)метил)-2,3-дигидропиридазин-3-он # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives as inhibitors of pfcfb#WO2018087021A1

Пример_Selvita_215#3-{[8-(4-бромфенил)хиноксалин-6-ил]амино}-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_214#3-{[8-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино}-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_213#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[4-(пентафтор- α -сульфанил)фенил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_212#8-(4-бром-2-метилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_211#8-(4-бром-3-фторфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_210#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[3-(метилсульфанил)фенил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_209#2-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(оксан-3-ил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_208#2-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилпиперидин-3-ил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_207#3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(пиридин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_206#N-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-[[8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_205#3-[[8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_204#N-(5-бромпиримидин-4-ил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_203#8-(2-амино-1-бензотиофен-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_202#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_201#8-[2-(диметиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_200#N-(5-{7-[(4-метансульфонилпиридин-3-ил)амино]хиноксалин-5-ил}-1-бензотиофен-2-ил)ацетамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_199# 2-[[8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_198#3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]окси]пиридин-4-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_197#3-[[8-(4-фтор-1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_195#8-(1,5-диметил-1H-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_194#3-[[8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_193#3-[[8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_192#8-(3,5-диэтилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_191#N-(2-метансульфонилфенил)-8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_190#8-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-N-(2-метансульфонилфенил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_189#8-(1,4-диметил-1H-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_188#8-(4-фторфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_187#N-метил-2-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[(пиримидин-5-ил)метил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_186#8-(4-амино-3-фторфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_185#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[4-(трифторметил)фенил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_184#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-пропил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_183#2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_182#N-метил-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_181#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_179#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_178#2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензойная кислота # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_176#N-{2-[(диметиламино)метил]фенил}-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_175#N-{4-[(диметиламино)метил]пиридин-3-ил}-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_174#8-(2-амино-1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_173#2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_172#2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[(оксан-4-ил)метил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_171# 2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилпирролидин-3-ил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_170#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1Н-1,2,3-бензотриазол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_169#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_168#2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[(1-метилпирролидин-3-ил)метил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_167#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1Н-1,2,3-бензотриазол-5-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_166#8-(1-этил-1Н-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_165#N-(3-{7-[(4-метансульфонилпиридин-3-ил)амино]хиноксалин-5-ил}фенил)пирролидин-2-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_164#N-(4-{7-[(4-метансульфонилпиридин-3-ил)амино]хиноксалин-5-ил}фенил)пирролидин-2-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_163#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[3-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_162#8-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_161#8-(1,2-бензотиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_160#2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоновая кислота # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_158#8-(3-бромфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_157#8-(4-бромфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_154#8-[1-(дифторметил)-1Н-индол-6-ил]-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_153#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(5-метокси-2-метилфенил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_152#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(4-метоксифенил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_151#3-[[8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives #WO2016180537A1

Пример_Selvita_150#3-[[8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбонитрил # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_149#5-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиримидин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_148#N-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives #WO2016180537A1

Пример_Selvita_147#N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives #WO2016180537A1

Пример_Selvita_146#4-[[8-хлорхиноксалин-6-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_145#4-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_144#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[[пиридазин-3-ил]метил]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_143#N-[[1-метил-1Н-имидазол-5-ил]метил]-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_142#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[[1-метилпирролидин-3-ил]метил]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_141#N-[[4-ацетилморфолин-2-ил]метил]-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_140# N-[[1-ацетилазетидин-3-ил]метил]-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_137#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[[4-метилморфолин-2-ил]метил]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_136#N-[[4-ацетилморфолин-3-ил]метил]-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_135#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-[[морфолин-3-ил]метил]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_132#8-(3-аминофенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_131#8-(4-аминофенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_130#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[3-(пропан-2-илокси)фенил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_129#8-(3-этоксифенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_128#2-{7-[[4-метансульфонилпиридин-3-ил]амино]хиноксалин-5-ил}-4-метилбензамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_127#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(2-оксопиперидин-4-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives #WO2016180537A1

Пример_Selvita_126#N-циклогексил-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_125#3-{метил[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(пиримидин-5-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_124#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives #WO2016180537A1

Пример_Selvita_123#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives #WO2016180537A1

Пример_Selvita_122#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_121#N-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_120#8-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_119#4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензогидразид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_118#8-(2Н-1,2,3-бензотриазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_117#8-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_116#4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_115#метил4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензоат # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_113#N-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_110#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(3-метил-1-бензотиофен-5-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_104#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-N-метил-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_103#N-(2-метансульфонил-5-нитрофенил)-8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_102#6-метансульфонил-N1-[8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-ил]бензол-1,3-диамин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_101#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(оксан-4-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_100#2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(пиримидин-5-ил)бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_99#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_98#N-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_97#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_96#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-фенилпиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_95#3-{метил[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_94#N-[2-метансульфонил-5-(1,3-оксазол-2-ил)фенил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_93#N-[2-метансульфонил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)фенил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_92#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_91#3-{метил[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбонитрил # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_90#4-циано-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-1-иум-1-олат # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_89#2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1
Пример_Selvita_88#2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензонитрил # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_85#2-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-[(пиримидин-5-ил)метил]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_84#8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-{2Н,3Н,4Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-8-ил}хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_83#N-[4-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)пиридин-3-ил]-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_82#1-[4-(3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил]этан-1-он # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_81#
N-(3-метансульфонилпиридин-2-ил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_76#8-[2-(диметиламино)-5-метилфенил]-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_75#8-(3-амино-4-метилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_74#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(2-метокси-5-метилфенил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_73#8-(5-фтор-1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_72#4-метансульфонил-3-{{8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-1-иум-1-олат # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_71#8-(4-фтор-1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_69#N-(4-хлорпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_68#8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-[4-(2Н-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_67#2-{{7-[(4-метансульфонилпиридин-3-ил)амино]хиноксалин-5-ил}-4-метилфенол # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_66#8-(2-амино-5-метилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_65#8-(3-этилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_63#8-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_62#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(3-метоксифенил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_61#8-(1Н-1,3-бензодиазол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_60#8-(4-этилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_59#8-(7-фтор-1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_58#8-[3-(хлорметил)-1-бензофуран-5-ил]-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_57#4-метансульфонил-N1-метил-N3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}бензол-1,3-диамин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_56#3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_55#3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-[(пиримидин-5-ил)метил]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_54#3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}-N-(пиримидин-5-ил)пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_53#
N,N-диметил-3-{{8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил}амино}пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_52#N-метил-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_51#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(3-метилфенил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_50#8-[3-(диметиламино)фенил]-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_49#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[1-(пропан-2-ил)-1H-индол-6-ил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_48#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-[3-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_47#3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]окси]пиридин-4-карбонитрил # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_46#1-[4-(4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]фенил)пиперазин-1-ил]этан-1-он # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_45#N-[2-метансульфонил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_44#4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-1-иум-1-олат # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_43#N-[2-метансульфонил-5-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_42#N-[5-(1H-имидазол-1-ил)-2-метансульфонилфенил]-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_41#N-(4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]фенил)ацетамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_40#8-(1-метил-1H-индол-6-ил)-N-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_39#8-(2,5-диметилфенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_38#N-[5-(аминометил)-2-метансульфонилфенил]-8-(1-метил-1H-индол-5-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_37#8-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_36#6-метансульфонил-N1-[8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]бензол-1,3-диамин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_35#N-(2-метансульфонил-5-нитрофенил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_34#5-(1-метил-1H-индол-5-ил)-7-[1H,2H,3H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]хиноксалин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_33#8-(1-метил-1H-индол-5-ил)-N-[4-(пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_32#8-(1-метил-1H-индол-5-ил)-N-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_31# 8-(1-метил-1H-индол-5-ил)-N-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_30#N-(4-хлорпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1H-индол-5-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_29#3-[[8-(1-метил-1H-индол-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_28#3-[[8-(1-метил-1H-индол-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбонитрил # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_27#N-(5-метансульфонилпиримидин-4-ил)-8-(1-метил-1H-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_26#3-[[8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_25#4-метансульфонил-3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензонитрил # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_24#3-[[8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбонитрил # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_23#N-(4-метоксипиридин-3-ил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_22#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(3-метил-1-бензофуран-5-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_21#N-(2-метансульфонилфенил)-8-[1-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_20#N,N-диметил-2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_19#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбоксамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_18#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]пиридин-4-карбонитрил # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_17#N3-[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]пиридин-2,3-диамин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_16#N-метил-2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_15#8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-[2-(пиперазин-1-сульфонил)фенил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_14#3-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]-1,2-дигидропиридин-2-он # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_13#N-(2-метоксипиридин-3-ил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_11#N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_10#N-(5-бром-2-метансульфонилфенил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_9#8-(1,3-бензотиазол-5-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_8#2-[[8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-ил]амино]бензол-1-сульфонамид # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_7#8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-N-[2-(морфолин-4-сульфонил)фенил]хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_6# N-(2-метансульфонилпиридин-3-ил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_5#8-(2-хлор-5-метоксифенил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_4#8-(1,3-бензотиазол-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

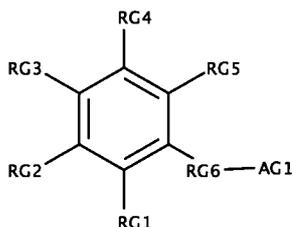
Пример_Selvita_3#N-(2-метансульфонилфенил)-8-(1-метил-1Н-индол-6-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Пример_Selvita_2#5-(1-метил-1Н-индол-6-ил)-7-{1Н,2Н,3Н-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил}хиноксалин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

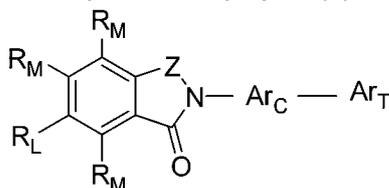
Пример_Selvita_1#8-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-N-(4-метансульфонилпиридин-3-ил)хиноксалин-6-амин # ПАТЕНТ # Substituted quinoxaline derivatives # WO2016180537A1

Формула изобретения

1. Соединение Формулы (0):



Формула (0) или ее фармацевтически приемлемая соль, где RG6 и RG5 являются одним из следующих: A) RG6 и RG5 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями; RG1, RG3 и RG4 независимо выбраны из R_M; RG2 представляет собой R_L; RG5 представляет собой Z; RG6 представляет собой -C(=O)-; AG1 представляет собой -Ar_C-Ar_T; таким образом, Формула (0) может быть представлена как Формула (I):



Формула (I), в которой: Z выбран из -C(=O)- и -C(R^a)(R^b)-; R^a и R^b независимо выбраны из водорода, гидроксила, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного -O-C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила и необязательно замещенного -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила; где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила; и где C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила; Ar_C выбран из C₃-C₈ циклоалкенилена, C₂-C₈ гетероциклоалкенилена, арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C; каждый R_C независимо выбран из -CN, -OH, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного -O-C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³, -C(=O)NR⁴R⁵, -S(=O)₂NR⁴R⁵, -NHC(=O)H, -NHC(=O)R⁶, -NHS(=O)₂R⁶ и -C(=O)NHS(=O)₂R⁶; где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила; и где C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ гетероциклоалкил, -O-C₂-C₈ гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)R⁶, -C(=O)NR¹R², C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила, -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и -NR⁷R⁸; каждый R¹ и R² независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, -OH, арила, гетероарила, C₁-C₆ алкокси, C₃-

или R^7 и R^8 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

Ag_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, фенила, пирролила, фуранила, тиофенила, пирозолила, имидазолила, триазолила и тетразолила, где Ag_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, необязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила и необязательно замещенного $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила;

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OH$, арила, гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, C_2-C_8 гетероциклоалкила и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила; и

где C_3-C_8 циклоалкил, $-O-C_3-C_8$ циклоалкил, C_2-C_8 гетероциклоалкил и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OH$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, C_2-C_8 гетероциклоалкила и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила;

каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-CN$, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, необязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила и необязательно замещенного $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила;

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OH$, арила, гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, C_2-C_8 гетероциклоалкила и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила; и

где C_3-C_8 циклоалкил, $-O-C_3-C_8$ циклоалкил, C_2-C_8 гетероциклоалкил и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OH$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, C_2-C_8 гетероциклоалкила и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила;

R_L выбран из $-OH$, $-CN$, необязательно замещенного C_1-C_6 гидроксиалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$;

где C_1-C_6 гидроксиалкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, C_2-C_8 гетероциклоалкила и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила; и

где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из следующих элементов: $-OH$, $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил, $(C_1-C_4$ алкилен) $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил, C_1-C_6 алкил-(арил), C_1-C_6 алкил-(гетероарил), галоген, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)NR^1R^2$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкил, $-O-C_3-C_8$ циклоалкил, C_2-C_8 гетероциклоалкил, $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил и $-NR^1R^2$;

R^9 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, необязательно замещенного $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, необязательно замещенного $-C(=O)O-C_1-C_6$ алкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)OH$, $-NR^1R^2$, $-C(=O)NR^1R^2$, необязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

где $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил и $-C(=O)O-C_1-C_6$ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$ и $-NR^7R^8$; и

где C_2-C_8 гетероциклоалкил, C_3-C_8 циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, CC_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, C_2-C_8 гетероциклоалкила, $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила и $-NR^7R^8$;

или R^9 представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, необязательно

замещенного $-(C=O)OC_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкокси, $-C(=O)OH$, $-NR^1R^2$, $-(C=O)NR^1R^2$, необязательно замещенного C_{2-8} гетероциклоалкила, необязательно замещенного C_{3-8} циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; где C_{1-6} алкил, $-OC(=O)C_{1-6}$ алкил и $-C(=O)O-C_{1-6}$ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$ и $-NR^7R^8$; и где C_{2-8} гетероциклоалкил, C_{3-8} циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-(C=O)NR^7R^8$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-O-C_{3-8}$ циклоалкила, C_{2-8} гетероциклоалкила, $-O-C_{2-8}$ гетероциклоалкила и $-NR^7R^8$;

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-8} циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила (необязательно замещенного $-OH$, галогеном, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, $-NR^7R^8$) и гетероарила (необязательно замещенного $-OH$, галогеном, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, $-NR^7R^8$, C_{3-8} циклоалкилом, $-O-C_{3-8}$ циклоалкилом, C_{2-8} гетероциклоалкилом или $-O-C_{2-8}$ гетероциклоалкилом); и

где C_{3-8} циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-O-C_{3-8}$ циклоалкила, C_{2-8} гетероциклоалкила, $-O-C_{2-8}$ гетероциклоалкила и $-NR^7R^8$;

или R^{10} и R^{11} взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_{2-8} гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

R^{12} выбран из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-8} циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-O-C_{3-8}$ циклоалкила, C_{2-8} гетероциклоалкила и $-O-C_{2-8}$ гетероциклоалкила;

и

где C_{3-8} циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-O-C_{3-8}$ циклоалкила, C_{2-8} гетероциклоалкила, $-O-C_{2-8}$ гетероциклоалкила и $-NR^7R^8$;

при условии, что:

a) по меньшей мере один из R_C не является $-NHCOR^6$, когда R_L представляет собой $-NHCOR^{12}$, а Ag_C представляет собой гетероциклоалкенилен или гетероариленилен; или

b) по меньшей мере, один из R_C не является $-Me$, когда R_L представляет собой $-OMe$; или

c) по меньшей мере один из R_C не является $-OEt$, когда R_L представляет собой $-C(=O)OH$; или

d) по меньшей мере один из R_C не является $-OH$, когда R_L представляет собой $-C(=O)OH$; или

e) по меньшей мере один из R_C не является $-Me$, когда R_L представляет собой $-C(=O)OH$; или

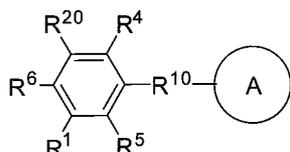
f) по меньшей мере один из R_C не является $-Et$, когда R_L представляет собой $-OMe$; или

g) по меньшей мере, один из R_C не является необязательно замещенным бензоксазолоилом, когда R_L представляет собой $-C(=O)OH$; или

h) по меньшей мере, один из R_C не является необязательно замещенным изоиндолин-1,3-дионом, когда R_L представляет собой $-C(=O)OH$.

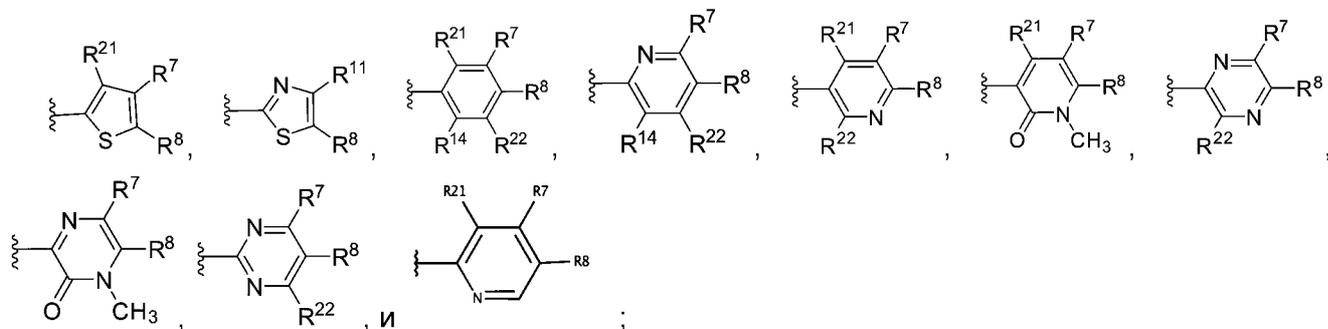
B) RG_6 и RG_5 не образуют C_{2-8} гетероциклоалкил; RG_1 - это R_5 ; RG_2 - это R_1 ; RG_3 - это R_6 ; RG_4 - это R_{20} ; RG_5 - это R_4 ; RG_6 - это R_{10} ; AG_1 - это A ;

таким образом, Формула (O) может быть представлена как Формула (VII):



Формула (VII) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

A выбирается из:



R¹ выбран из водорода, галогена, гидроксила, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами; каждый R² и R³ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами; или R² и R³ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила;

R⁴ выбран из водорода, галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

R⁵ выбран из -C(=O)OR¹⁵, -C(=O)NR²R³, -S(=O)₂NR²R³, -C(=O)NHR¹⁵, -CH₂OH, 3-гидроксиоксетан-3-ила и -NH₂;

R⁶ выбран из водорода, галогена, гидроксила, 5-членного гетероарила, C₁-C₆ алкила, -C(=O)OR¹⁵, -C(=O)R¹², -C(=O)NHR¹⁵, и -C(=O)N=S(=X³)(CH₃)₂, где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими R⁹, и где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R¹⁷;

R⁷ выбран из водорода, -NO₂, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -O-(3-10-членного гетероциклоалкила), арила и гетероарила, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и где C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, -O-(3-10-членный гетероциклоалкил), арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R²⁴;

R⁸ выбран из водорода, -NO₂, C₁-C₆ алкила, арила и гетероарила, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из галогена; и где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из R²³;

или R⁷ и R⁸, взятые вместе, образуют C₅-C₁₀ карбоцикл или 5-10-членный гетероцикл, где C₅-C₁₀ карбоцикл и 5-10-членный гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, -NO₂, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, -O-(3-10-членного гетероциклоалкила), арила и гетероарила, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и где арил, гетероарил, C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и -O-(3-10-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими R²³;

каждый R⁹ независимо выбран из гидроксид и -COOH;

R¹⁰ выбран из -C(=O)-X¹-, -CH₂-X¹-, -X¹-C(=O)-, и -X¹-CH₂-;

R¹¹ выбран из водорода, -NO₂, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и -O-(3-10-членного гетероциклоалкила), где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и где C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и -O-(3-10-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими R²³;

R¹² выбран из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина,

фенилаланина, пролина, серина, триптофана, тирозина и валина, где точка присоединения R^{12} представляет собой атом азота;

R^{14} выбран из водорода, галогена, гидроксила, нитрила, $-C(=O)CR^{15}$ и $-C(=O)OR^{15}$;

каждый R^{15} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила, -гетероциклила,

где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из $-C(=O)NR^2R^3$, -гетероциклила, $-NR^2R^3$;

где гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из R^2 и R^3 .

R^{17} выбран из C_1 - C_6 алкила, арила и 6-членного гетероарила,

где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими гидрокси, и

где арил и 6-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-R^2$ и $-OR^2$;

R^{20} выбран из водорода, галогена, гидроксила, $-COOH$, $-NC(=O)R^2$, $-OR^2$, 5-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)N=S(=X^3)(CH_3)_2$, $-CH_2(OH)CH_2OH$ и $-NH-SO_2-R^2$,

где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома, и

где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из 5-членного гетероарила, где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома;

R^{21} выбран из водорода и нитрила;

R^{22} выбран из водорода и гидрокси;

каждый R^{23} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси,

где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

каждый R^{24} независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, 5-членного гетероарила,

где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

каждый X^1 независимо выбран из $-NR^2$ - и $-CR^2R^3$; и

каждый X^3 независимо выбран из NH и O.

2. Соединение согласно п. 1 Формулы изобретения, где Z представляет собой $-C(=O)-$.

3. Соединение согласно п. 1 Формулы изобретения, где Z представляет собой $-C(R^a)(R^b)-$, и каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, галогена, -OH, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси.

4. Соединение согласно пп. 1 или 3 Формулы изобретения, где Z представляет собой $-C(R^a)(R^b)-$, и каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, фтора и метила.

5. Соединение согласно любому из пп. 1, 3 или 4 Формулы изобретения, где Z представляет собой $-CH_2-$.

6. Соединение согласно любому из пп. 1-5 Формулы изобретения, где Ar_c представляет собой арилен или гетероарилен; каждый замещен одним или несколькими R_c .

7. Соединение согласно любому из пп. 1-6 Формулы изобретения, где Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним или двумя R_c .

8. Соединение согласно любому из пп. 1-6 Формулы изобретения, где Ar_c представляет собой фенилен, замещенный одним или двумя R_c .

9. Соединение согласно любому из пп. 1-6 Формулы изобретения, где Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c .

10. Соединение согласно п. 9 Формулы изобретения, где Ar_c представляет собой фенилен, замещенный одним R_c .

11. Соединение согласно любому из пп. 1-6 Формулы изобретения, где Ar_c представляет собой гетероарилен, замещенный одним или двумя R_c .

12. Соединение согласно любому из пп. 1-6 Формулы изобретения, где Ar_c представляет собой моноциклический гетероарилен, замещенный одним или двумя R_c .

13. Соединение согласно любому из пп. 1-6 Формулы изобретения, где Ar_c представляет собой гетероарилен, замещенный одним R_c .

14. Соединение согласно п. 11 Формулы изобретения, где Ar_c представляет собой тиофенилен, замещенный одним R_c .

15. Соединение согласно п. 11 Формулы изобретения, где Ar_c представляет собой тиофенилен, замещенный двумя R_c .

16. Соединение согласно любому из пп. 1-15 Формулы изобретения, где каждый R_c независимо выбран из $-CN$, $-OH$, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси, необязательно

замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и $-C(=O)NR^4R^5$;

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила; и

где C_3-C_8 циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и $-NR^7R^8$.

17. Соединение согласно любому из пп. 1-16 Формулы изобретения, где каждый R_C независимо выбран из $-CN$, $-OH$, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксипалкила, C_1-C_6 гидроксидиклоалкила, C_1-C_6 алкокси, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и $-C(=O)NR^4R^5$.

18. Соединение согласно любому из пп. 1-8, 11, 12, 15 Формулы изобретения, где один R_C выбран из $-CN$, $-OH$, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксипалкила, C_1-C_6 гидроксидиклоалкила, C_1-C_6 алкокси, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и $-C(=O)NR^4R^5$; а второй R_C выбран из $-OH$, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси или арила.

19. Соединение согласно любому из пп. 1-15 Формулы изобретения, где каждый R_C независимо выбран из $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и тетразолила.

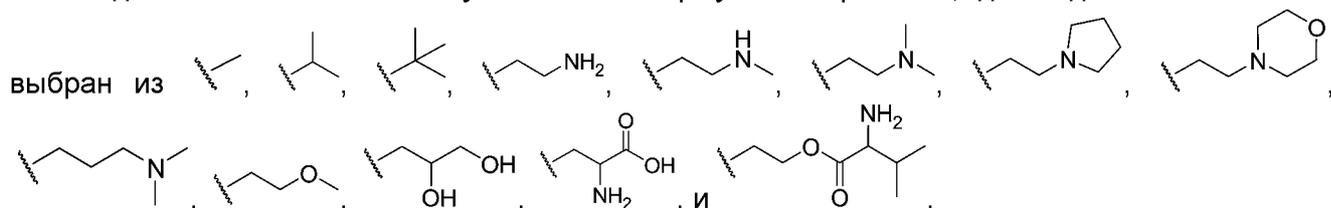
20. Соединение согласно любому из пп. 1-8, 11, 12, 15 Формулы изобретения, где один R_C выбран из $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и тетразолила; а второй R_C выбран из $-OH$, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси или арила.

21. Соединение согласно любому из пп. 1-20 Формулы изобретения, где каждый R^3 независимо выбран из C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из следующего: $-OH$, необязательно замещенный $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)OH$ и $-NR^1R^2$; где $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил необязательно замещен одним или несколькими элементами из следующего: $-OH$ и $-NR^7R^8$.

22. Соединение согласно любому из пп. 1-21 Формулы изобретения, где каждый R^3 независимо выбран из C_1-C_6 алкила (необязательно замещенного одним или несколькими элементами из следующего: $-OH$, C_1-C_6 алкокси и $-NR^1R^2$) или $-C_1-C_6$ алкилен- $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил (где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими элементами из следующего: $-OH$ и $-NR^7R^8$).

23. Соединение согласно любому из пп. 1-22 Формулы изобретения, где каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими элементами из следующего: $-OH$, C_1-C_6 алкокси и $-NR^1R^2$.

24. Соединение согласно любому из пп. 1-21 Формулы изобретения, где каждый R^3 независимо



25. Соединение согласно любому из пп. 16-18 Формулы изобретения, где каждый R^4 и R^5 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^4 и R^5 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями.

26. Соединение согласно любому из пп. 16-18 и 25 Формулы изобретения, где каждый R^4 и R^5 представляет собой водород.

27. Соединение согласно любому из пп. 1-20 Формулы изобретения, где по меньшей мере один из R_C представляет собой $-CN$.

28. Соединение согласно любому из пп. 1-20 Формулы изобретения, где по меньшей мере один из R_C представляет собой $-C(=O)OH$.

29. Соединение согласно любому из пп. 1-20 Формулы изобретения, где по меньшей мере один из R_C представляет собой тетразолил.

30. Соединения согласно любому из пп. 1-29 Формулы изобретения, где Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиазолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

31. Соединения согласно любому из пп. 1-29 Формулы изобретения, где Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

32. Соединение согласно любому из пп. 1-31 Формулы изобретения, где каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

33. Соединение согласно любому из пп. 1-32 Формулы изобретения, где один R_M выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси; а каждый другой R_M независимо выбран из водорода и галогена.

34. Соединение согласно любому из пп. 1-33 Формулы изобретения, где каждый R_M представляет собой водород.

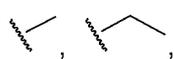
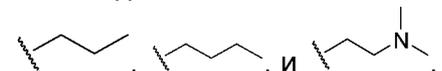
35. Соединение согласно любому из пп. 1-34 Формулы изобретения, где R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$, и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, C_1-C_6 алкокси, $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, (C_1-C_4) алкилен- $OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)R^{12}$, арила, гетероарила, C_1-C_6 алкил-(арила) и C_1-C_6 алкил-(гетероарила).

36. Соединение согласно п. 35 Формулы изобретения, где R_L представляет собой $-C(=O)OR^9$.

37. Соединение согласно п. 36 Формулы изобретения, где R^9 представляет собой C_1-C_6 алкилен- $OC(=O)C_1-C_6$ алкил, где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими элементами из следующего: -OH и $-NR^7R^8$.

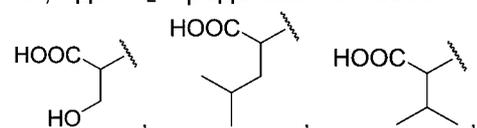
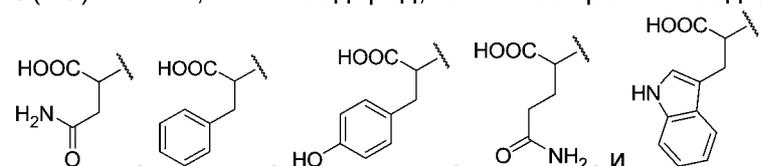
38. Соединение согласно п. 36 Формулы изобретения, где R^9 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный $-NR^1R^2$.

39. Соединение согласно п. 38 Формулы изобретения, где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода или C_1-C_6 алкила.

40. Соединение согласно пп. 38 или 39 Формулы изобретения, где R^9 выбран из , .

41. Соединение согласно п. 35 Формулы изобретения, где R_L представляет собой $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, и каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, -OH, арила и гетероарила; или R^{10} и R^{11} взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями.

42. Соединение согласно п. 35 или 41 Формулы изобретения, где R_L представляет собой $-$

$C(=O)NR^{10}R^{11}$; R^{10} - водород; а R^{11} выбран из водорода, , .

43. Соединение согласно п. 35 Формулы изобретения, где R_L выбран из $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$, и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$, а R^{12} выбран из C_1-C_6 алкила и арила, необязательно замещенных одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями.

44. Соединение согласно п. 43 Формулы изобретения, где R_L представляет собой $-NHC(=O)R^{12}$; и R^{12} представляет собой метил.

45. Соединение согласно п. 43 Формулы изобретения, где R_L представляет собой $-NHS(=O)_2R^{12}$; и R^{12} выбран из фенила, толила и метила.

46. Соединение согласно п. 43 Формулы изобретения, где R_L представляет собой $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; и R^{12} выбран из метила, бутила и фенила.

47. Соединение согласно п. 35 Формулы изобретения, где R_L представляет собой $-C(=O)OH$.

48. Соединение согласно п. 35 Формулы изобретения, где R_L представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, C_1-C_6 алкокси, $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, (C_1-C_4) алкилен- $OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)R^{12}$, арила, гетероарила, C_1-C_6 алкил-(арила) и C_1-C_6 алкил-(гетероарила).

49. Соединение согласно п. 35 или 48 Формулы изобретения, где R_L представляет собой тетразолил.

50. Соединение согласно п. 35 или 48 Формулы изобретения, где R_L представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксипалкила, C_1-C_6 алкокси, $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $(C_1-C_4$ алкилен)- $OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)R^{12}$, арила, гетероарила, C_1-C_6 алкил-(арила) и C_1-C_6 алкил-(гетероарила).

51. Соединение согласно пп. 35, 48 или 50 Формулы изобретения, где R_L представляет собой триазолил.

52. Соединение согласно любому из пп. 1-51 Формулы изобретения, где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^1 и R^2 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями.

53. Соединение согласно любому из пп. 1-52 Формулы изобретения, где каждый R^1 , R^2 , R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила.

54. Соединение согласно п. 53 Формулы изобретения, где каждый R^1 и R^8 представляет собой водород, и каждый R^2 и R^7 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила.

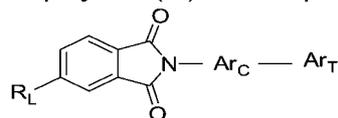
55. Соединение согласно п. 53 или 54 Формулы изобретения, где каждый из R^1 , R^2 , R^7 и R^8 представляет собой водород.

56. Соединение согласно любому из пп. 1-55 Формулы изобретения, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль представлены в форме пролекарства.

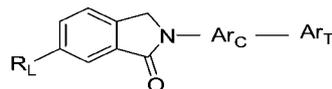
57. Соединение согласно п. 56 Формулы изобретения, где пролекарство включает сложноэфирную группу.

58. Соединение согласно п. 56 Формулы изобретения, где пролекарство включает амидную группу.

59. Соединение согласно п. 1 Формулы изобретения, где соединение Формулы (I) представлено Формулой (Ia) или Формулой (Ib):



Формула (Ia),



Формула (Ib),

или его фармацевтически приемлемой солью, где:

Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C ; каждый R_C независимо выбран из галогена, $-CN$, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, $-S(=O)_2NR^4R^5$, $-NHS(=O)_2R^6$, and $-C(=O)NHS(=O)_2R^6$;

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила; и

где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и $-NR^7R^8$;

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила;

или R^1 и R^2 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, необязательно замещенного $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, необязательно замещенного $-C(=O)OC_1-C_6$ алкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)OH$ и $-NR^1R^2$; где $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил и $-C(=O)OC_1-C_6$ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и $-NR^7R^8$;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила;

или R^4 и R^5 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R^6 независимо выбран из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного арила;

где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила; и

где арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и $-NR^7R^8$; каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

или R^7 и R^8 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$, или $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $(C_1-C_4$ алкилена)- $OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)NR^1R^2$, $-C(=O)R^{12}$, арила и C_1-C_6 алкил(арила);

R^9 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и $-NR^1R^2$;

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гидроксиарила и гетероарила;

или R^{10} и R^{11} взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

R^{12} выбран из C_1-C_6 алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

при условии, что хотя бы один из R_C не является $-OH$, когда R_L представляет собой $-C(=O)OH$ в Формуле (Ia), или хотя бы один из R_C не является $-OEt$, когда R_L представляет собой $-C(=O)OH$ в Формуле (Ia).

60. Соединение согласно п. 59 Формулы изобретения, где Ar_C представляет собой арилен, замещенный одним или двумя R_C .

61. Соединение согласно пп. 59 или 60 Формулы изобретения, где Ar_C представляет собой моноциклический арилен, замещенный одним или двумя R_C .

62. Соединение согласно пп. 59 или 60 Формулы изобретения, где Ar_C представляет собой арилен, замещенный одним R_C .

63. Соединение согласно п. 62 Формулы изобретения, где Ar_C представляет собой фенилен, замещенный одним R_C .

64. Соединение согласно п. 59 Формулы изобретения, где Ar_C представляет собой гетероарилен, замещенный одним или двумя R_C .

65. Соединение согласно пп. 59 или 64 Формулы изобретения, где Ar_C представляет собой моноциклический гетероарилен, замещенный одним или двумя R_C .

66. Соединение согласно пп. 59 или 64 Формулы изобретения, где Ar_C представляет собой гетероарилен, замещенный одним R_C .

67. Соединение согласно п. 64 Формулы изобретения, где Ar_C представляет собой тиофенилен, замещенный одним R_C .

68. Соединение согласно п. 64 Формулы изобретения, где Ar_C представляет собой тиофенилен, замещенный двумя R_C .

69. Соединение согласно любому из пп. 59-68 Формулы изобретения, где каждый R_C независимо выбран из $-OH$, $-CN$, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 гидроксиалкила, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и $-C(=O)NR^4R^5$.

70. Соединение согласно любому из пп. 59-68 Формулы изобретения, где каждый R_C независимо выбран из $-CN$, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и $-C(=O)NR^4R^5$.

71. Соединение согласно любому из пп. 59, 60, 61, 64, 65 или 68 Формулы изобретения, где один R_C выбран из $-OH$, $-CN$, C_1-C_6 гидроксиалкила, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и $-C(=O)NR^4R^5$; а второй R_C выбран из $-OH$, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и арила.

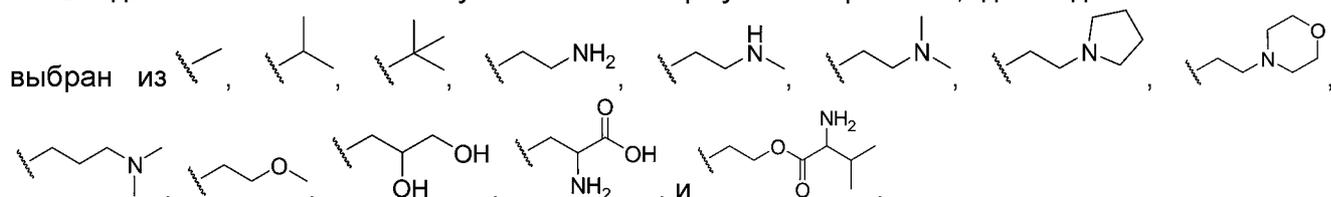
72. Соединение согласно любому из пп. 59-68 Формулы изобретения, где каждый R_C независимо выбран из $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и тетразолила.

73. Соединение согласно любому из пп. 59, 60, 61, 64, 65 или 68 Формулы изобретения, где один R_C выбран из $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$ и тетразолила; а второй R_C выбран из $-OH$, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и арила.

74. Соединение согласно любому из пп. 59-73 Формулы изобретения, где каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OH$, необязательно замещенного $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, необязательно замещенного $-C(=O)OC_1-C_6$ алкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)OH$, $-NR^1R^2$; где $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил и $-C(=O)OC_1-C_6$ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и $-NR^7R^8$.

75. Соединение согласно любому из пп. 59-74 Формулы изобретения, где каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкокси и $-NR^1R^2$.

76. Соединение согласно любому из пп. 59-74 Формулы изобретения, где каждый R^3 независимо



77. Соединение согласно любому из пп. 69-71 Формулы изобретения, где каждый R^4 и R^5 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила; или R^4 и R^5 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями.

78. Соединение согласно любому из пп. 69-71 или 77 Формулы изобретения, где каждый R^4 и R^5 представляет собой водород.

79. Соединение согласно любому из пп. 59-73 Формулы изобретения, где по меньшей мере один из R_C представляет собой $-CN$.

80. Соединение согласно любому из пп. 59-73 Формулы изобретения, где по меньшей мере один из R_C представляет собой $-C(=O)OH$.

81. Соединение согласно любому из пп. 59-73 Формулы изобретения, где по меньшей мере один из R_C представляет собой тетразолил.

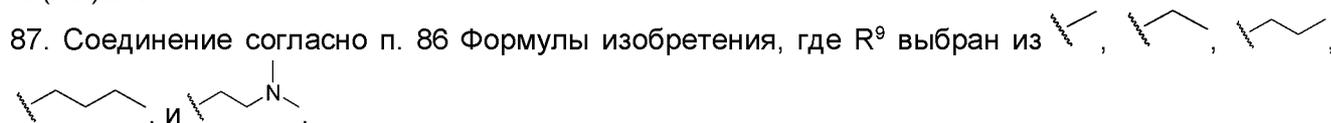
82. Соединения согласно любому из пп. 59-81 Формулы изобретения, где Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

83. Соединения согласно любому из пп. 59-81 Формулы изобретения, где Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

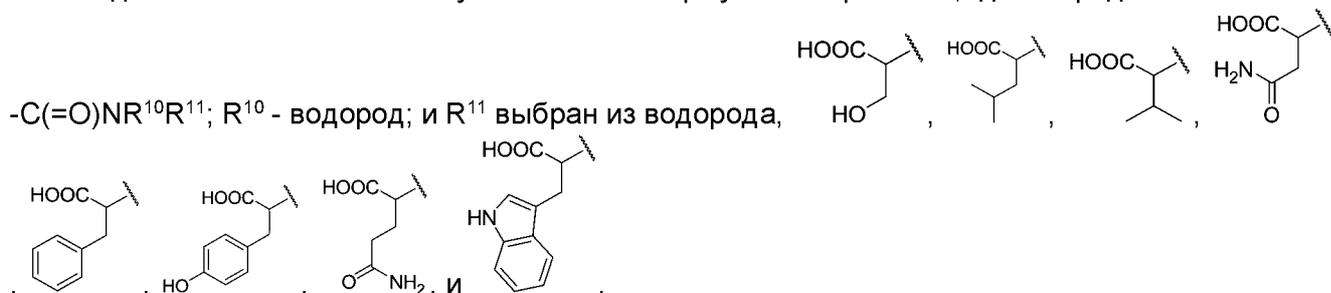
84. Соединения согласно любому из пп. 59-81 или 83 Формулы изобретения, где Ar_T выбран из тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

85. Соединения согласно любому из пп. 59-81 или 83 Формулы изобретения, где Ar_T представляет собой имидазолил, необязательно замещенный метилом.

86. Соединения согласно любому из пп. 59-85 Формулы изобретения, где R_L представляет собой $-C(=O)OR^9$.



88. Соединение согласно любому из пп. 59-85 Формулы изобретения, где R_L представляет собой



89. Соединение согласно любому из пп. 59-85 Формулы изобретения, где R_L представляет собой $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{12}$, а R^{12} представляет собой метил.

90. Соединение согласно любому из пп. 59-85 Формулы изобретения, где R_L представляет собой $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{12}$, а R^{12} выбран из фенила, толуила и метила.

91. Соединение согласно любому из пп. 59-85 Формулы изобретения, где R_L представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})\text{R}^{12}$.

92. Соединение согласно п. 91 Формулы изобретения, где R^{12} выбран из метила, бутила и фенила.

93. Соединение согласно любому из пп. 59-85 Формулы изобретения, где R_L представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$.

94. Соединение согласно любому из пп. 59-85 Формулы изобретения, где R_L представляет собой тетразолил.

95. Соединение согласно пп. 59-85 Формулы изобретения, где R_L представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_1$ - C_6 алкила, $(\text{C}_1$ - C_4 алкилен)- $\text{OC}(=\text{O})\text{C}_1$ - C_6 алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$, арила и C_1 - C_6 алкил-(арила).

96. Соединение согласно любому из пп. 59-85 Формулы изобретения, где R_L представляет собой триазолил.

97. Соединение согласно любому из пп. 59-96 Формулы изобретения, где каждый R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода и C_1 - C_6 алкила, или R^1 и R^2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2 - C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1 - C_6 алкильными заместителями.

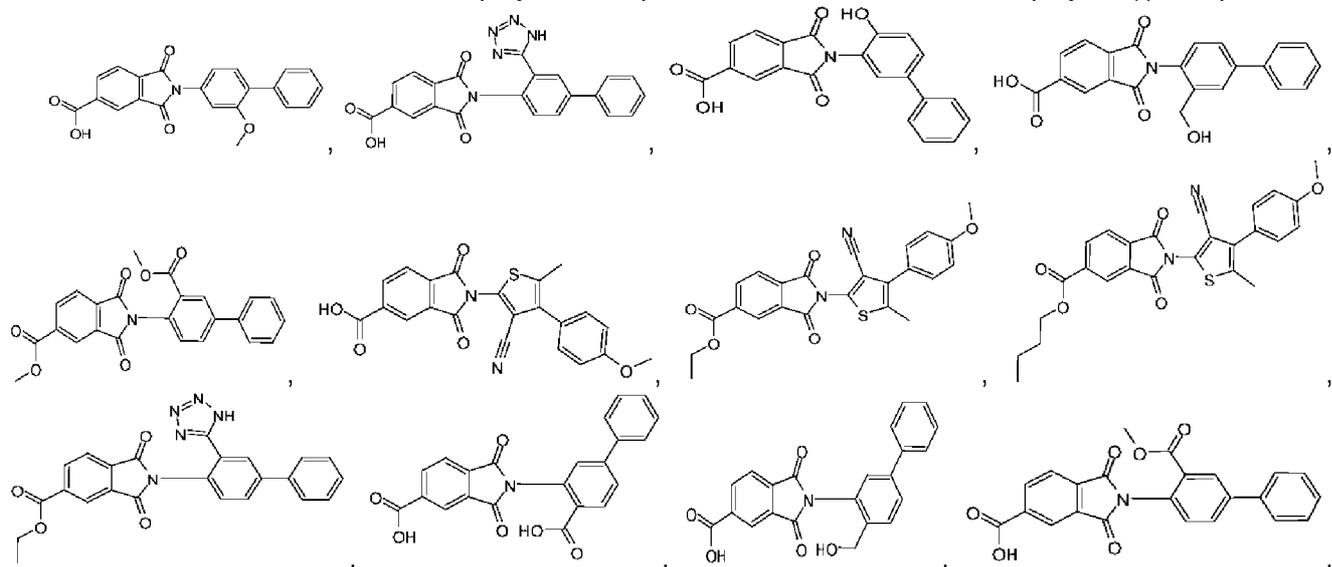
98. Соединение согласно любому из пп. 59-97 Формулы изобретения, где каждый R^1 , R^2 , R^7 и R^8 представляет собой водород.

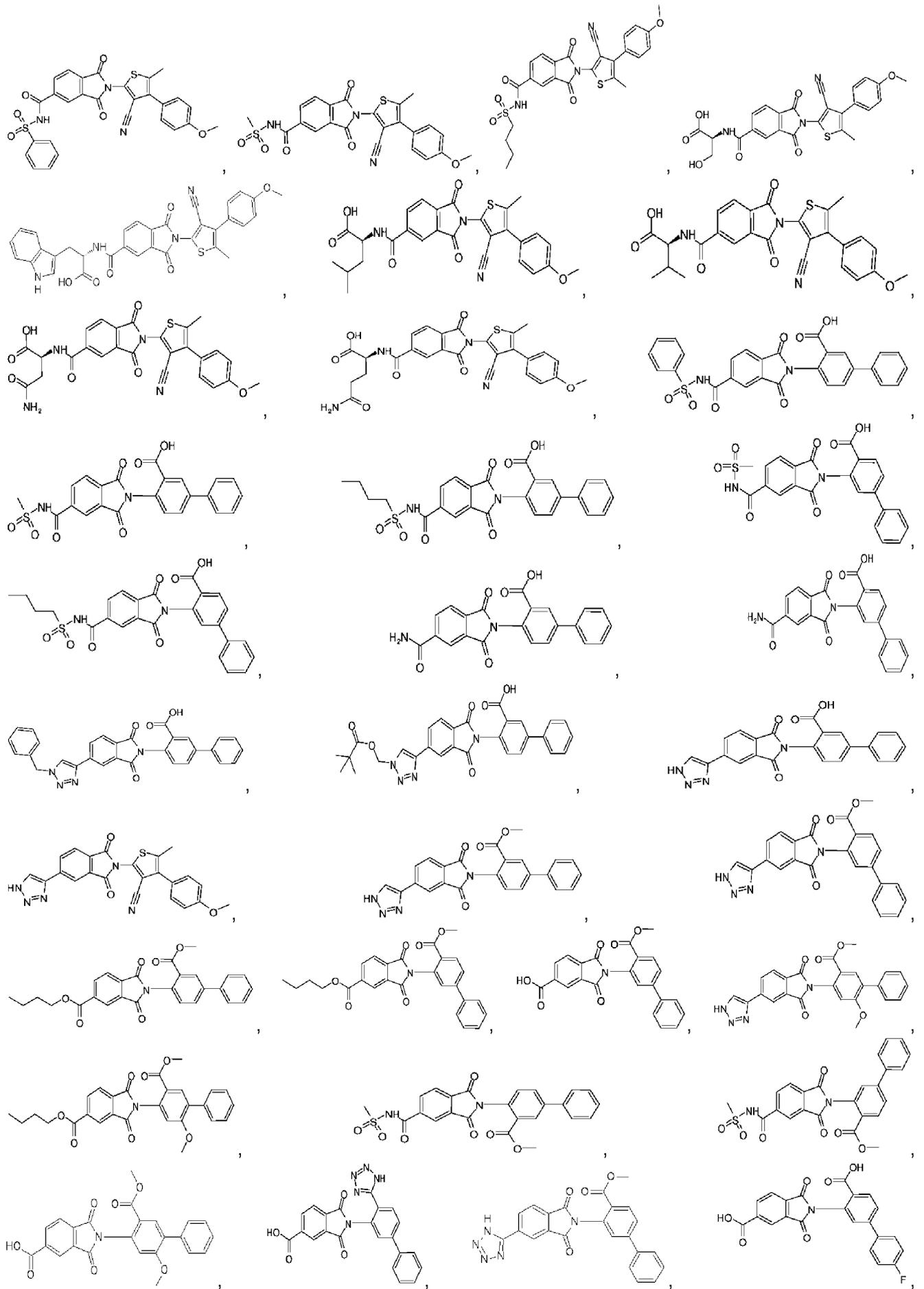
99. Соединение согласно любому из пп. 59-98 Формулы изобретения, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль представлены в форме пролекарства.

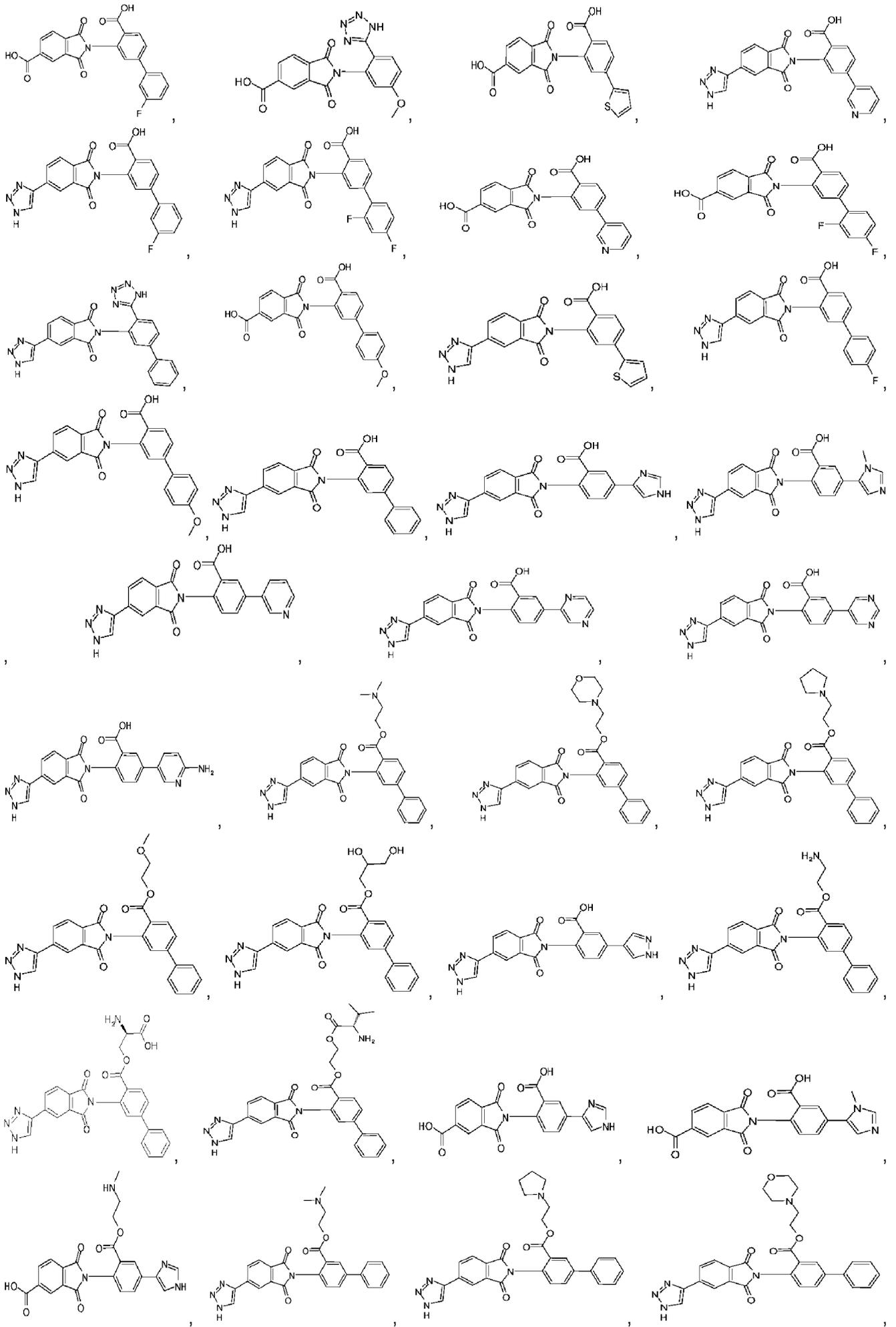
100. Соединение согласно п. 99 Формулы изобретения, где пролекарство включает сложноеэфирную группу.

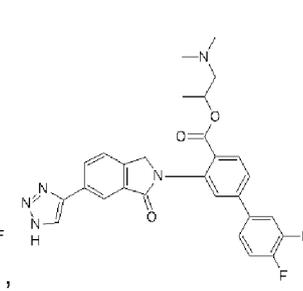
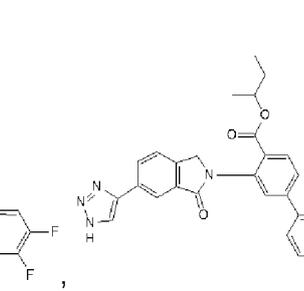
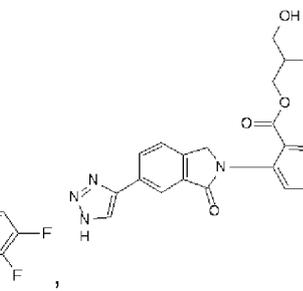
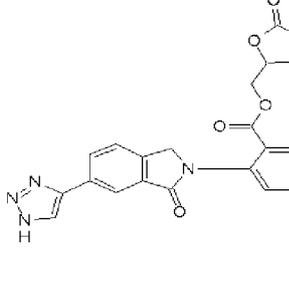
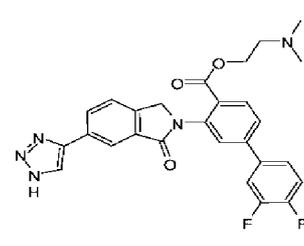
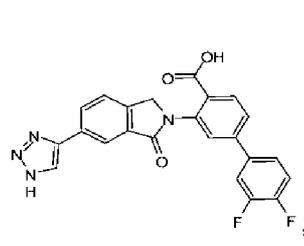
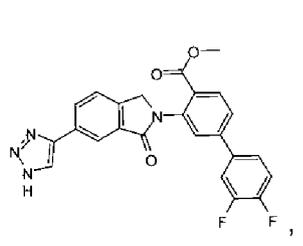
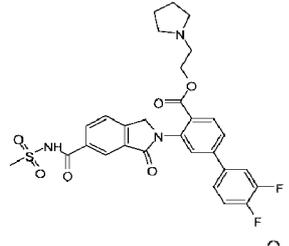
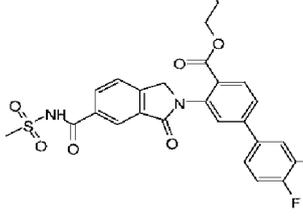
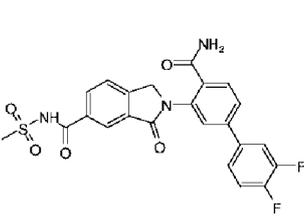
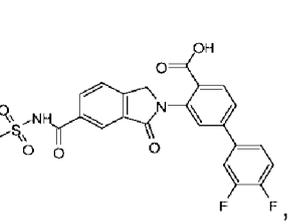
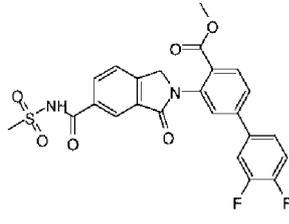
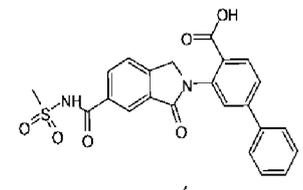
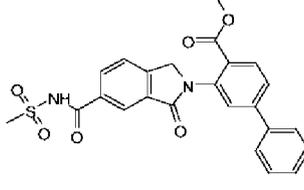
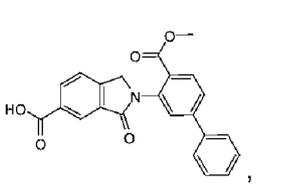
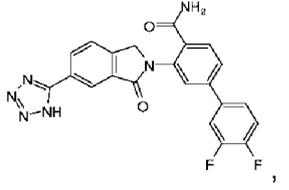
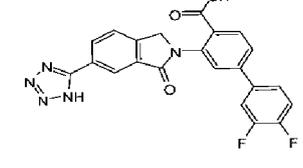
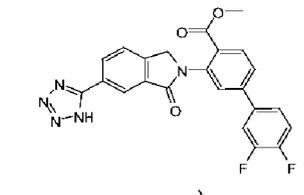
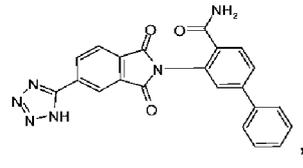
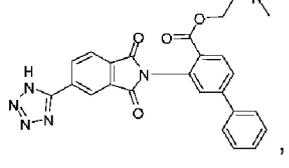
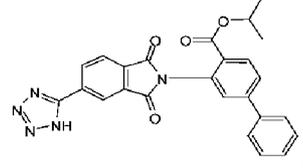
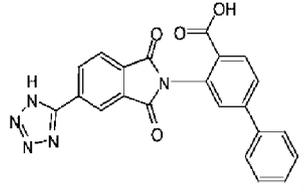
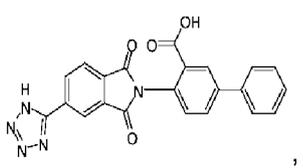
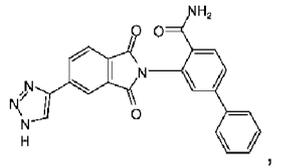
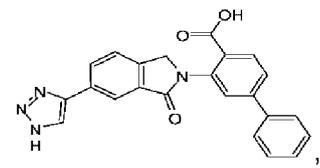
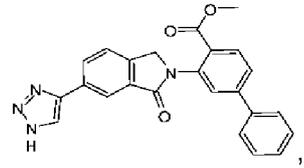
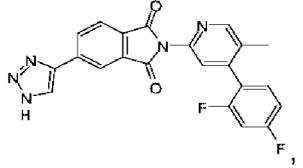
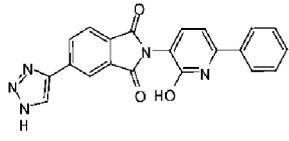
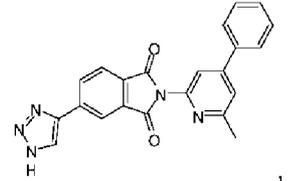
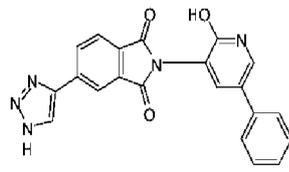
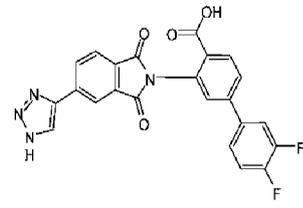
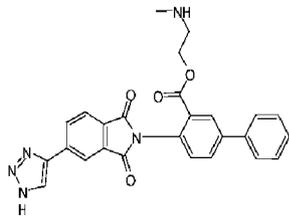
101. Соединение согласно п. 99 Формулы изобретения, где пролекарство включает амидную группу.

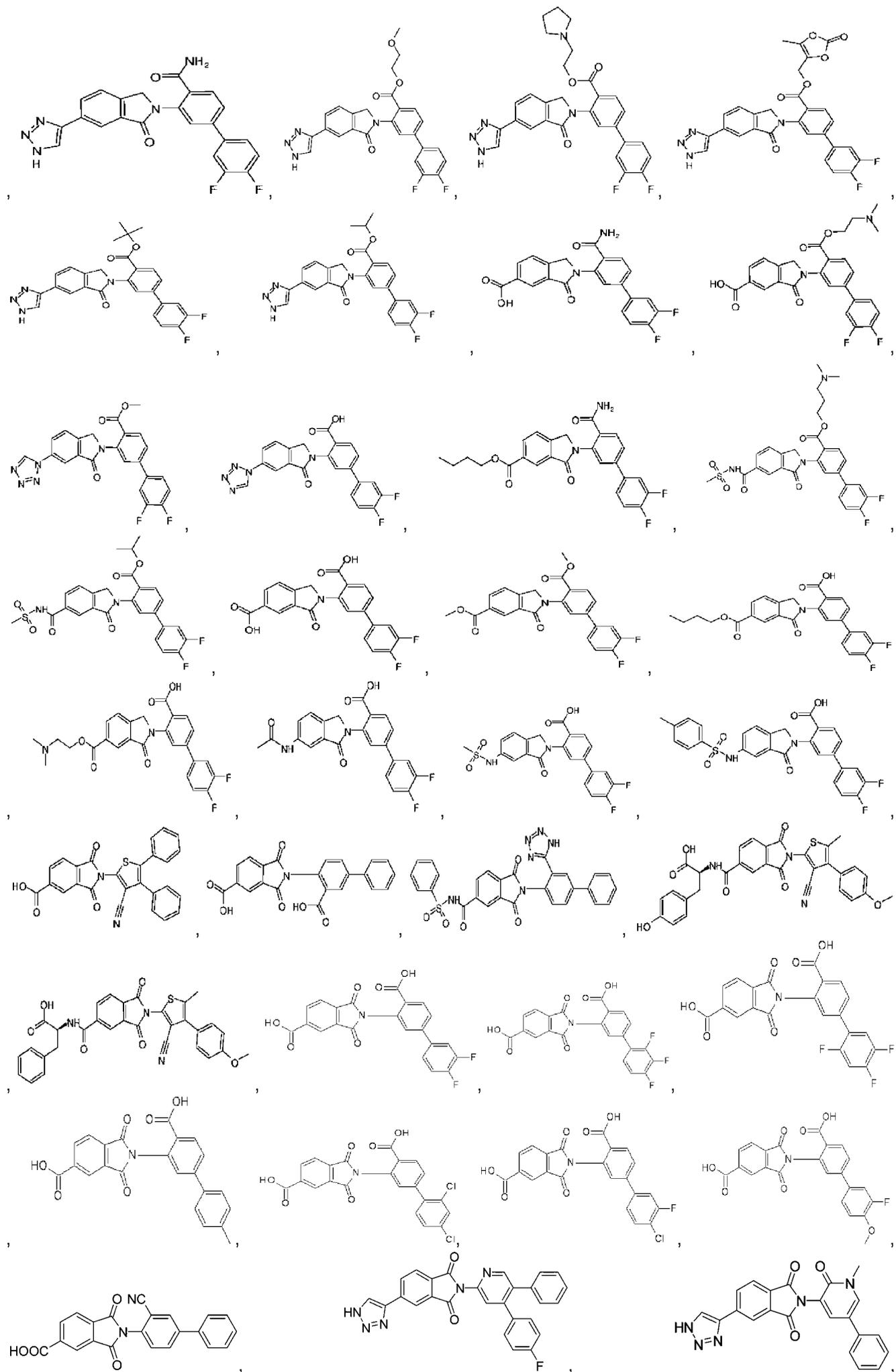
102. Соединение согласно п. 1 Формулы изобретения, где соединение Формулы (I) выбрано из:

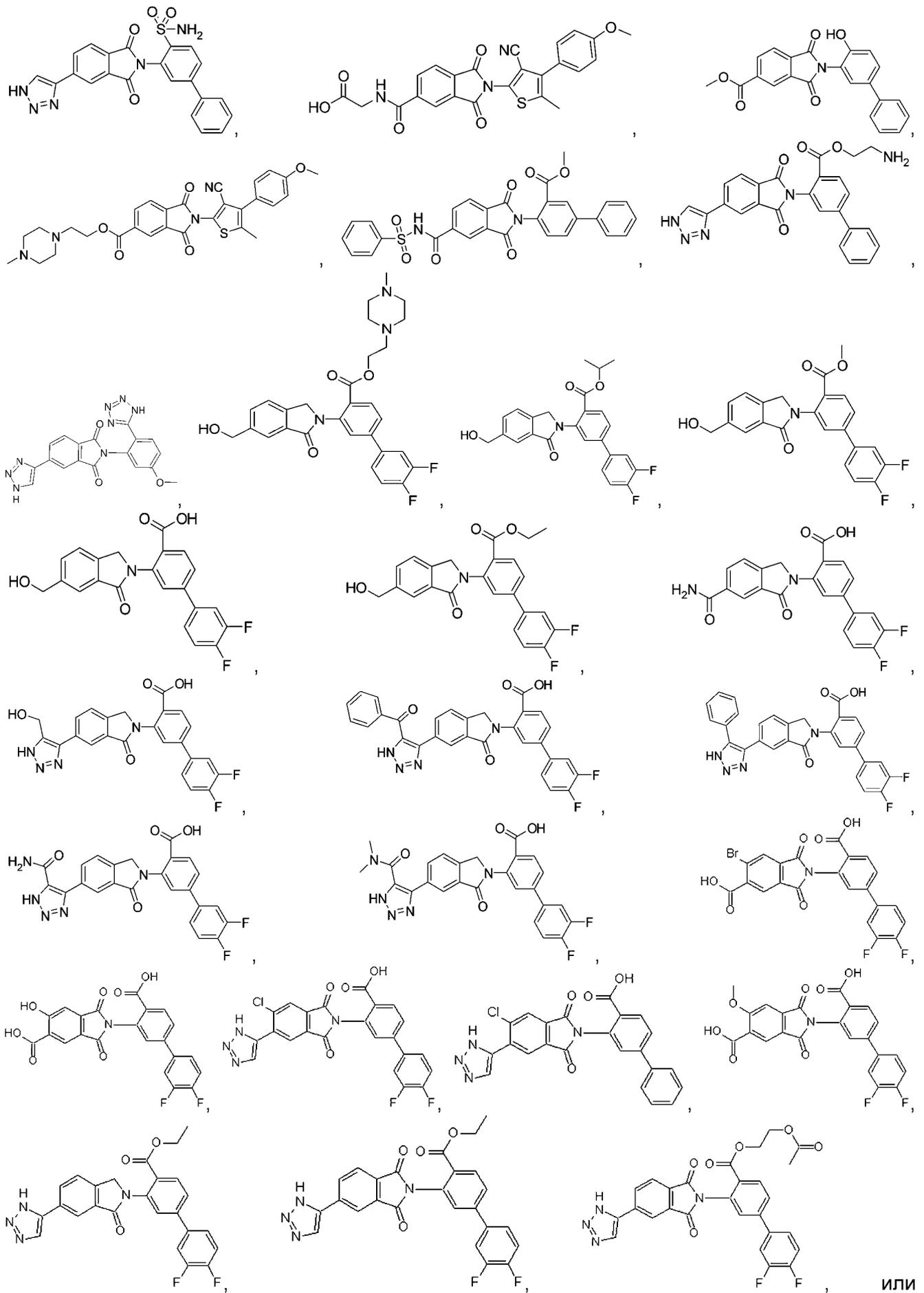








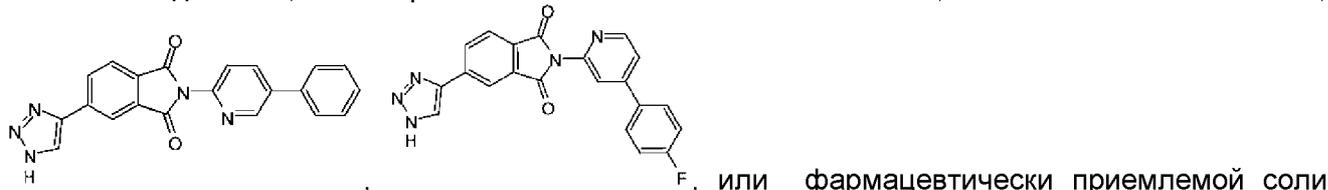




фармацевтически приемлемой соли таковых.

ИЛИ

103. Соединение, выбранное из:



таковых.

104. Соединение формулы (II):



Формула (II), ее пролекарство, ее фармацевтически приемлемая соль или их комбинация, где: Z представляет собой $-C(=O)-$ или $-C(R^a)(R^b)-$;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси;

Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C ;

каждый R_C независимо выбран из галогена, $-CN$, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, $-S(=O)_2NR^4R^5$, $-NHS(=O)_2R^6$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^6$;

где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_{1-6} алкокси, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила; и

где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и $-NR^7R^8$;

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила;

или R^1 и R^2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_{1-6} алкильными заместителями;

каждый R^3 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, необязательно замещенного $-OC(=O)C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкокси, $-C(=O)OH$, $-NR^1R^2$;

где $-OC(=O)C_{1-6}$ алкил и $-C(=O)OC_{1-6}$ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ или $-NR^7R^8$;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила;

или R^4 и R^5 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_{1-6} алкильными заместителями;

каждый R^6 независимо выбран из необязательно замещенного C_{1-6} алкила и необязательно замещенного арила;

где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила; и

где арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и $-NR^7R^8$;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила;

или R^7 и R^8 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_{1-6} алкильными заместителями;

Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, фенила, тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -OH, -NR⁷R⁸, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси; каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси; где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, -OH, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, C₂-C₈ гетероциклоалкила и -O-C₂-C₈ гетероциклоалкила; R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)OR⁹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NHC(=O)R¹², -NHS(=O)₂R¹², или -C(=O)NHS(=O)₂R¹²; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила, -OC(=O)C₁-C₆ алкила, (C₁-C₄ алкилен)-OC(=O)C₁-C₆ алкила, -C(=O)NR⁷R⁸, -C(=O)R¹², арила или C₁-C₆ алкил-(арила); R⁹ представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH и -NR¹R²; каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гидроксиарила или гетероарила; или R¹⁰ и R¹¹ взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C₂-C₈ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями; R¹² выбран из C₁-C₆ алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкильными заместителями; и где по меньшей мере один R_C представляет собой -C(=O)OH; или R_L представляет собой -C(=O)OH.

105. Соединение согласно п. 104 Формулы изобретения, где Z представляет собой -C(=O)-.

106. Соединение согласно п. 104 Формулы изобретения, где Z представляет собой -C(R^a)(R^b)-, и каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, фтора и метила.

107. Соединение согласно п. 104 или 106 Формулы изобретения, где Z представляет собой -CH₂-.

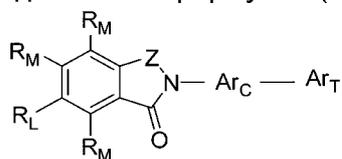
108. Соединение согласно любому из пп. 104-107 Формулы изобретения, где каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси.

109. Соединение согласно любому из пп. 104-108 Формулы изобретения, где один R_M выбран из водорода, галогена, -OH, -CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси; и каждый другой R_M независимо выбран из водорода и галогена.

110. Соединение согласно любому из пп. 104-109 Формулы изобретения, где каждый R_M представляет собой водород.

111. Соединение согласно любому из пп. 104-110 Формулы изобретения, где R_L представляет собой -C(=O)OH.

112. Соединение согласно п. 1 Формулы изобретения, где соединение Формулы (I) представлено формулой (III):



Формула (III) или ее фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -C(=O)- или -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, галогена, -OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси;

Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; где Ar_C замещен одним или несколькими R_C;

каждый R_C независимо выбран из галогена, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, -C(=O)OH, -C(=O)OR³, -C(=O)NR⁴R⁵, -S(=O)₂NR⁴R⁵, -NHS(=O)₂R⁶, and -C(=O)NHS(=O)₂R⁶;

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², -OH, арила, гетероариала, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила и C₂-C₈ гетероциклоалкила; и

где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, -C(=O)OR⁷, -C(=O)NR¹R², C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и -NR⁷R⁸;

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила; или R^1 и R^2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, необязательно замещенного $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, необязательно замещенного $-C(=O)OC_1-C_6$ алкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)OH$, $-NR^1R^2$;

где $-OC(=O)C_1-C_6$ алкил и $-C(=O)OC_1-C_6$ алкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ или $-NR^7R^8$;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила;

или R^4 и R^5 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

R^6 выбран из необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного арила; где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила и C_2-C_8 гетероциклоалкила; и

где арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$, галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и $-NR^7R^8$;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

или R^7 и R^8 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

Ar_T выбран из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, фенила, тиофенила, пиразолила и имидазолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^7R^8$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-CN$, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила и необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси;

где C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OH$, арила, гетероарила, C_3-C_8 циклоалкила, $-O-C_3-C_8$ циклоалкила, C_2-C_8 гетероциклоалкила и $-O-C_2-C_8$ гетероциклоалкила;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$, or $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$;

где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, $-OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $(C_1-C_4$ алкилен)- $OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)NR^7R^8$, $-C(=O)R^{12}$, арила или C_1-C_6 алкил-(арила);

R^9 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и $-NR^1R^2$;

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-OH$, арила, гидроксиарила или гетероарила;

или R^{10} и R^{11} взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями;

R^{12} выбран из C_1-C_6 алкила и арила, необязательно замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкильными заместителями; и где по меньшей мере один R_C представляет собой $-C(=O)OR^3$ или R_L представляет собой $-C(=O)OR^9$.

113. Соединение согласно п. 112 Формулы изобретения, где Z представляет собой $-C(=O)-$.

114. Соединение согласно п. 112 Формулы изобретения, где Z представляет собой $-C(R^a)(R^b)-$, где каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, фтора и метила.

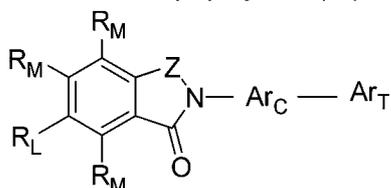
115. Соединение согласно пп. 112 или 114 Формулы изобретения, где Z представляет собой $-CH_2-$.

116. Соединение согласно любому из пп. 112-115 Формулы изобретения, где каждый R_M независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

117. Соединение согласно любому из пп. 112-116 Формулы изобретения, где один R_M выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-CN$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси; и каждый другой R_M независимо выбран из водорода и галогена.

118. Соединение согласно любому из пп. 112-117 Формулы изобретения, где каждый R_M представляет собой водород.

119. Соединение согласно п. 1 Формулы изобретения, где соединение Формулы (I) представлено формулой (IV):



Формула (IV) или ее фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $-C(=O)-$ или $-C(R^a)(R^b)-$;

каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода, фтора и метила;

Ar_C выбран из арилена и гетероарилена; каждый замещен одним или несколькими R_C ;

R_C выбран из $-CN$, $-OH$, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксипалкила, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$ и $-C(=O)OR^3$;

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

или R^1 и R^2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила;

каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими $-NR^1R^2$ или C_1-C_6 алкокси;

Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пирозолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-NR^7R^8$, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R_M независимо выбран из водорода и галогена;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $(C_1-C_4$ алкилен)- $OC(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)NR^1R^2$, $-C(=O)R^{12}$, арил и C_1-C_6 алкил-(арила).

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из: $-C(=O)OH$, $-OH$, арила, гидроксипарила или гетероарила; и

R^{12} выбран из C_1-C_6 алкила и арила.

120. Соединение согласно п. 119 Формулы изобретения, где Z представляет собой $-C(=O)-$ или $-CH_2-$;

Ar_C выбран из фенилена и моноциклического гетероарилена; каждый замещен одним или несколькими R_C ;

R_C выбран из $-CN$, $-OH$, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкила, гетероарила, арила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^3$;

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

каждый R^3 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими $-NR^1R^2$;

Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пирозолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)R^{12}$ и арила.

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила; где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, арила, гидроксипарила и гетероарила; и R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкил или арил.

121. Соединение согласно п. 119 или 120 Формулы изобретения, где Z выбран из $-C(=O)-$ и $-CH_2-$;

Ar_C представляет собой арилен, замещенный одним R_C ; R_C выбран из $-C(=O)OH$ и тетразолила;

Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пирозолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом; каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила; где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, фенила, гидроксифенила и индолила; и R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкил.

122. Соединение согласно п. 121 Формулы изобретения, где Ar_c представляет собой фенилен.

123. Соединение согласно п. 121 или 122 Формулы изобретения, где R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом.

124. Соединение согласно п. 119 или 120 Формулы изобретения, где Z выбран из $-C(=O)-$ и $-CH_2-$;

Ar_c представляет собой гетероарил, замещенный одним или двумя R_c ; каждый R_c независимо выбран из $-CN$, C_1-C_6 алкила и арила; Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила или C_1-C_6 алкокси; каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом; каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, фенила, гидроксифенила и индолила; и

R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкил.

125. Соединение согласно п. 124 Формулы изобретения, где Ar_c представляет собой тиофенилен.

126. Соединение согласно п. 124 или 125 Формулы изобретения, где R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом.

127. Соединение согласно любому из пп. 124-126 Формулы изобретения, где один из R_c представляет собой $-CN$.

128. Соединение согласно п. 119 или 120 Формулы изобретения, где Z выбран из $-C(=O)-$ и $-CH_2-$; Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c ; R_c представляет собой $-C(=O)OR^3$; R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6 алкила; R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним NR^1R^2 ;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси; каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом; каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, фенила, гидроксифенила и индолила; и

R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкил.

129. Соединение согласно п. 128 Формулы изобретения, где Ar_c представляет собой фенилен.

130. Соединение согласно п. 128 или 129 Формулы изобретения, где R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом.

131. Соединение согласно п. 119 или 120 Формулы изобретения, где Z представляет собой $-C(=O)-$;

Ar_c представляет собой арилен, замещенный одним R_c ;

R_c выбран из $-C(=O)OH$ и тетразолила;

Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пиразолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси; каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом; каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, арила, гидроксиарила и гетероарила; и

R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкил.

132. Соединение согласно п. 131 Формулы изобретения, где Ar_c представляет собой фенилен.

133. Соединение согласно п. 131 или 132 Формулы изобретения, где R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом.

134. Соединение согласно пп. 119 или 120 Формулы изобретения, где:

Z представляет собой $-C(=O)-$;

Ar_C представляет собой гетероарилен, замещенный одним или двумя R_C ;

каждый R_C независимо выбран из $-CN$, C_1-C_6 алкила и арила;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими из следующих элементов: галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом;

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила;

где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, арила, гидроксиарила или гетероарила; и

R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкил.

135. Соединение согласно п. 134 Формулы изобретения, где Ar_C представляет собой тиофенилен.

136. Соединение согласно п. 134 или 135 Формулы изобретения, где R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом.

137. Соединение согласно любому из пп. 134-136 Формулы изобретения, где один из R_C представляет собой $-CN$.

138. Соединение согласно п. 119 или 120 Формулы изобретения, где Z представляет собой $-C(=O)-$;

Ar_C представляет собой арилен, замещенный одним R_C ; R_C представляет собой $-C(=O)OR^3$;

R^1 и R^2 независимо выбраны из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним $-NR^1R^2$;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими из следующих элементов: галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

каждый R_M представляет собой водород;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом;

R^{10} выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

каждый R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила;

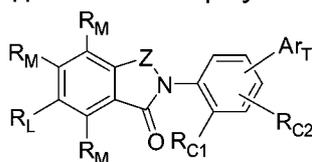
где C_1-C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-C(=O)OH$, $-OH$, арила, гидроксиарила и гетероарила; и

R^{12} представляет собой C_1-C_6 алкил.

139. Соединение согласно п. 138 Формулы изобретения, где Ar_C представляет собой фенилен.

140. Соединение согласно п. 138 или 139 Формулы изобретения, где R_L представляет собой триазилил, необязательно замещенный одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом.

141. Соединение согласно п. 1 Формулы изобретения, где соединение Формулы (I) представлено Формулой (V):



Формула (V) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой $-C(=O)-$ или $-C(R^a)(R^b)-$;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;

R_{C1} выбран из $-OH$, тетразолила, $-C(=O)OH$ и $-C(=O)OR^3$;

R_{C2} выбран из водорода, галогена, $-OH$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксиалкила и C_1-C_6 алкокси;

R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-NR^1R^2$ или C_1-C_6 алкокси;

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

или R^1 и R^2 взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием C_2-C_8 гетероциклоалкила;

Ar_T выбран из пиридинила, фенила, тиофенила, пиразолила, имидазолила и тетразолила, где Ar_T необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси;

каждый R_M независимо выбран из водорода и галогена;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ и $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$; где гетероарил необязательно замещен одним из $-C(=O)R^{12}$ или арилом;

R^{10} выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

R¹¹ выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими из -C(=O)OH, -OH, арилом, гидроксиарилом и гетероарилом; и

R¹² выбран из C₁-C₆ алкила и арила.

142. Соединение согласно п. 141 Формулы изобретения, где R_{C1} представляет собой тетразолил или -C(=O)OH.

143. Соединение согласно п. 141 Формулы изобретения, где R_{C1} представляет собой -C(=O)OR³.

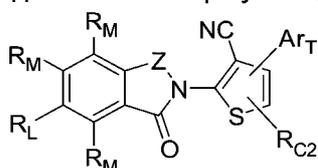
144. Соединение согласно любому из пп. 141-143 Формулы изобретения, где R_{C2} представляет собой водород.

145. Соединение согласно любому из пп. 141-144 Формулы изобретения, где Ar_T выбран из пиридинила, фенила и тиофенила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси.

146. Соединение согласно любому из пп. 141-144 Формулы изобретения, где Ar_T представляет собой пиразолил или имидазолил, каждый из которых необязательно замещен метилом.

147. Соединение согласно любому из пп. 141-146 Формулы изобретения, где R_L представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.

148. Соединение согласно п. 1 Формулы изобретения, где соединение Формулы (I) представлено Формулой (VI):



Формула (VI) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой -C(=O)- или -C(R^a)(R^b)-;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;

R_{C2} выбран из водорода, галогена, -OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксиалкила, C₁-C₆ алкокси и арила;

Ar_T представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси; каждый R_M независимо выбран из водорода и галогена;

R_L выбран из необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)OH, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ и -C(=O)NHS(=O)₂R¹²; где гетероарил необязательно замещен одним из -C(=O)R¹² или арилом;

R¹⁰ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

R¹¹ выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими элементами из следующего: -C(=O)OH, -OH, арил, гидроксиарил и гетероарили; и

R¹² выбран из C₁-C₆ алкила и арила.

149. Соединение согласно п. 148 Формулы изобретения, где R_{C2} выбран из C₁-C₆ алкила и фенила.

150. Соединение согласно п. 148 или 149 Формулы изобретения, где Z представляет собой -C(=O)-.

151. Соединение согласно п. 148 или 149 Формулы изобретения, где Z представляет собой -CH₂-.

152. Соединение согласно любому из пп. 148-151 Формулы изобретения, где каждый R_M представляет собой водород.

153. Соединение согласно любому из пп. 148-152 Формулы изобретения, где R_L представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.

154. Соединение согласно любому из пп. 148-153 Формулы изобретения, где R_L представляет собой тетразолил.

155. Соединение согласно любому из пп. 148-153 Формулы изобретения, где R_L представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним из -C(=O)R¹² или арилом.

156. Соединение согласно любому из пп. 148-152 Формулы изобретения, где R_L представляет собой -C(=O)OH.

157. Соединение согласно любому из пп. 148-152 Формулы изобретения, где R_L представляет собой -C(=O)NR¹⁰R¹¹, где R¹⁰ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила; и R¹¹ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила (необязательно замещенного одним или несколькими элементами из следующего: -C(=O)OH, -OH, фенил, гидроксифенил или индолил).

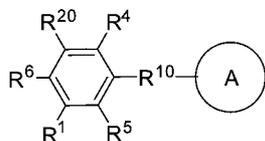
158. Соединение согласно любому из пп. 148-152 Формулы изобретения, где R_L представляет собой $-C(=O)NHS(=O)_2R^{12}$.

159. Соединение согласно любому из пп. 141-158 Формулы изобретения, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль представлены в форме пролекарства.

160. Соединение согласно п. 159 Формулы изобретения, где пролекарство содержит сложноеэфирную группу.

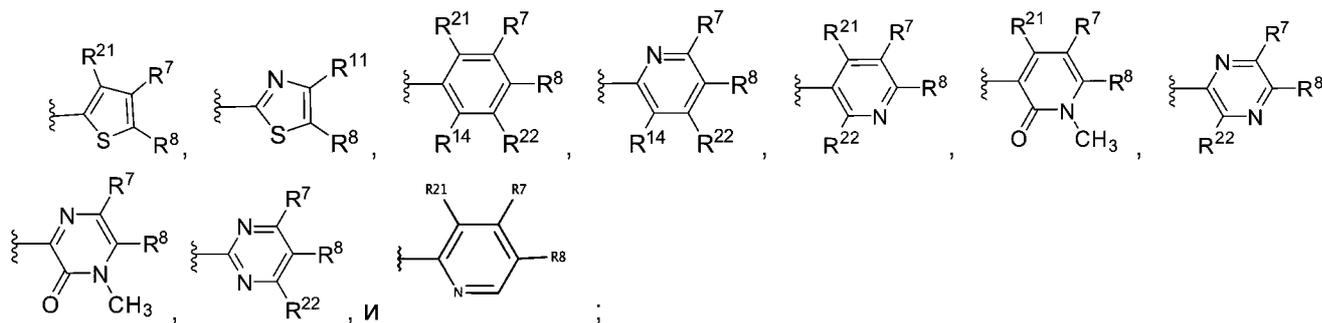
161. Соединение согласно п. 159 Формулы изобретения, где пролекарство включает амидную группу.

162. Соединение формулы (VII):



Формула (VII) или ее фармацевтически приемлемая соль, где:

A выбран из:



R^1 выбран из водорода, галогена, гидроксила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси,

где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами; каждый R^2 и R^3 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила,

где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

или R^2 и R^3 взяты вместе с N , к которому они присоединены, с образованием 3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила;

R^4 выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси,

где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

R^5 выбран из $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)NR^{22}R^3$, $-S(=O)_2NR^{22}R^3$, $-C(=O)NHR^{15}$, $-CH_2OH$, 3-гидроксиоксетан-3-ила и $-NH_2$;

R^6 выбран из водорода, галогена, гидроксила, 5-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)NHR^{15}$ и $-C(=O)N=S(X^3)(CH_3)_2$,

где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен одним или несколькими R^9 , и

где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^{17} ;

R^7 выбран из водорода, $-NO_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила, $-O$ - C_3 - C_8 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, $-O$ -(3-10-членного гетероциклоалкила), арила и гетероарила,

где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и

где C_3 - C_8 циклоалкил, $-O$ - C_3 - C_8 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, $-O$ -(3-10-членный гетероциклоалкил), арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R^{24} ;

R^8 выбран из водорода, $-NO_2$, C_1 - C_6 алкила, арила и гетероарила,

где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из галогена; и

где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из R^{23} ;

или R^7 и R^8 , взятые вместе, образуют карбоцикл C_5 - C_{10} или 5-10-членный гетероцикл,

где C_5 - C_{10} карбоцикл и 5-10-членный гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, $-NO_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила, $-O$ - C_3 - C_8 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, $-O$ -(3-10-членного гетероциклоалкила), арила и гетероарила,

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и

где арил, гетероарил, C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и -O-(3-10-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими R²³; каждый R⁹ независимо выбран из гидроксидной и -COOH;

R¹⁰ выбран из -C(=O)-X¹-, -CH₂-X¹-, -X¹-C(=O)-, and -X¹-CH₂-;

R¹¹ выбран из водорода, -NO₂, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₈ циклоалкила, -O-C₃-C₈ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила и -O-(3-10-членного гетероциклоалкила), где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами, и

где C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и -O-(3-10-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими R²³;

R¹² выбран из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, триптофана, тирозина и валина, где точка присоединения R¹² представляет собой атом азота;

R¹⁴ выбран из водорода, галогена, гидроксидной, нитрильной, -C(=O)CR¹⁵ и -C(=O)OR¹⁵;

каждый R¹⁵ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, -гетероциклоалкила,

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из -C(=O)NR²R³, -гетероциклоалкила, -NR²R³;

где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из R² и R³.

R¹⁷ выбран из C₁-C₆ алкила, арила и 6-членного гетероарила,

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими гидроксидными, и

где арил и 6-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -R² и -OR²;

R²⁰ выбран из водорода, галогена, гидроксидной, -COOH, -NC(=O)R², -OR², 5-членного гетероарила, C₁-C₆ алкила, -C(=O)N=S(=X³)(CH₃)₂, -CH₂(OH)CH₂OH и -NH-SO₂-R²,

где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома, и

где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из 5-членного гетероарила, где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома;

R²¹ выбран из водорода и нитрильной;

R²² выбран из водорода и гидроксидной;

каждый R²³ независимо выбран из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси,

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

каждый R²⁴ независимо выбран из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, 5-членного гетероарила

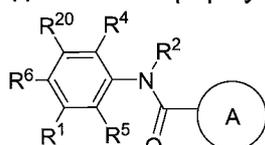
где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогенов;

каждый X¹ независимо выбран из -NR²- и -CR²R³-; и

каждый X³ независимо выбран из NH и O.

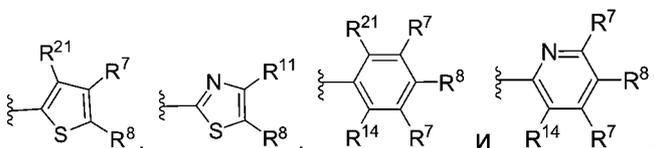
163. Соединение или соль согласно п. 162 Формулы изобретения, где R¹⁰ выбран из -C(=O)-X¹- или -X¹-C(=O)-.

164. Соединение или соль согласно п. 163 Формулы изобретения, где соединение Формулы (VII) представлено формулой (VIIA):

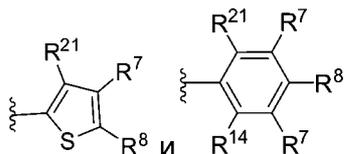


Формула (VIIA).

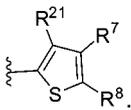
165. Соединение или соль согласно любому из пп. 162-164 Формулы изобретения, где A выбран из:



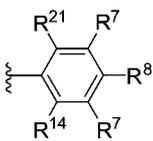
166. Соединение или соль согласно любому из пп. 162-165 Формулы изобретения, где А выбран из:



167. Соединение или соль согласно любому из пп. 162-166 Формулы изобретения, где А

представляет собой 

168. Соединение или соль согласно любому из пп. 162-166 Формулы изобретения, где А

представляет собой 

169. Соединение или соль согласно любому из пп. 162-168 Формулы изобретения, где R¹ выбран из водорода, галогена и гидроксила.

170. Соединение или соль согласно п. 169 Формулы изобретения, где R¹ представляет собой водород.

171. Соединение или соль согласно п. 169 Формулы изобретения, где R¹ представляет собой галоген, где галоген выбран из F, Cl и Br.

172. Соединение или соль согласно любому из пп. 162-171 Формулы изобретения, где R⁵ выбран из -C(=O)OR¹⁵, -C(=O)NR²R³ и -C(=O)NHR¹⁵.

173. Соединение или соль согласно п. 172 Формулы изобретения, где R⁵ представляет собой -C(=O)OR¹⁵.

174. Соединение или соль согласно п. 172 Формулы изобретения, где R⁵ представляет собой -C(=O)NR²R³.

175. Соединение или соль согласно любому из пп. 162-174 Формулы изобретения, где R⁶ выбран из водорода, галогена, гидроксила, -C(=O)OR¹⁵, -C(=O)R¹², и -C(=O)NHR¹⁵.

176. Соединение или соль согласно п. 175 Формулы изобретения, где R⁶ представляет собой -C(=O)OR¹⁵.

177. Соединение или соль согласно п. 175 Формулы изобретения, где R⁶ представляет собой -C(=O)NHR¹⁵.

178. Соединение или соль согласно любому из пп. 162-177 Формулы изобретения, где R⁷ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими галогенами.

179. Соединение или соль согласно любому из пп. 162-177 Формулы изобретения, где R⁷ выбран из 3-10-членного гетероциклоалкила, -O-(3-10-членного гетероциклоалкила), арила и гетероарила, где C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, -O-(3-10-членный гетероциклоалкил), арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R²³.

180. Соединение или соль согласно п. 179 Формулы изобретения, где R⁷ представляет собой гетероарил, где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R²³.

181. Соединение или соль согласно п. 179 Формулы изобретения, где R⁷ представляет собой арил,

где арил необязательно замещен одним или несколькими R²³.

182. Соединение или соль согласно п. 181 Формулы изобретения, где R⁷ представляет собой фенил,

где фенил необязательно замещен одним или несколькими R²³.

183. Соединение или соль согласно п. 182 Формулы изобретения, где R⁷ представляет собой фенил, где фенил замещен одним или несколькими галогенами.

184. Соединение или соль согласно любому из пп. 162-183 Формулы изобретения, где R⁸ выбран из водорода, C₁-C₃ алкила и гетероарила,

где C₁-C₃-алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из галогена; и

где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из R²³.

185. Соединение или соль согласно п. 164, где R⁸ выбран из водорода и C₁-C₃ алкила.

186. Соединение или соль согласно любому из пп. 162-185 Формулы изобретения, где R¹¹ выбран из водорода, C₁-C₆ алкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или более галогенов, и где 3-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими R²³.

187. Соединение или соль согласно любому из пп. 162-186 Формулы изобретения, где R¹² выбран из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, и глицина, где точка присоединения R¹² представляет собой атом азота.

188. Соединение или соль согласно любому из пп. 162-186 Формулы изобретения, где R¹² выбран из гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина, где точка присоединения R¹² представляет собой атом азота.

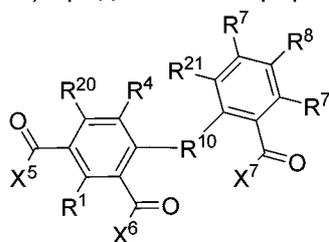
189. Соединение или соль согласно любому из пп. 162-188 Формулы изобретения, где R¹⁴ выбран из водорода и -C(=O)OR¹⁵, где R¹⁵ выбран из водорода и C₁-C₃ алкила.

190. Соединение согласно п. 189 Формулы изобретения, где R¹⁴ представляет собой -COOH.

191. Соединение согласно любому из пп. 162-190 Формулы изобретения, где R²⁰ выбран из водорода, гидроксила и -COOH.

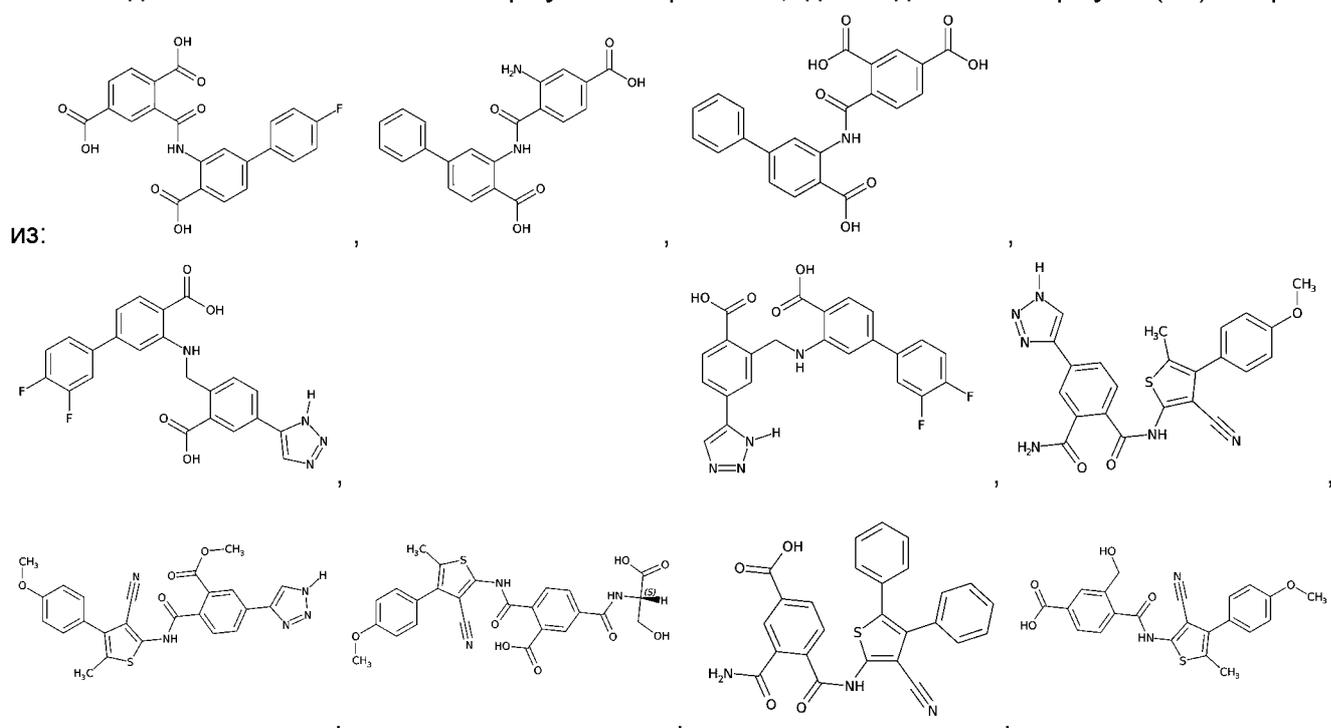
192. Соединение согласно любому из пп. 162-190 Формулы изобретения, где R²⁰ выбран из 5-членного гетероарила и C₁-C₆ алкила, где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома, и где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из 5-членного гетероарила, где 5-членный гетероарил содержит по меньшей мере два гетероатома.

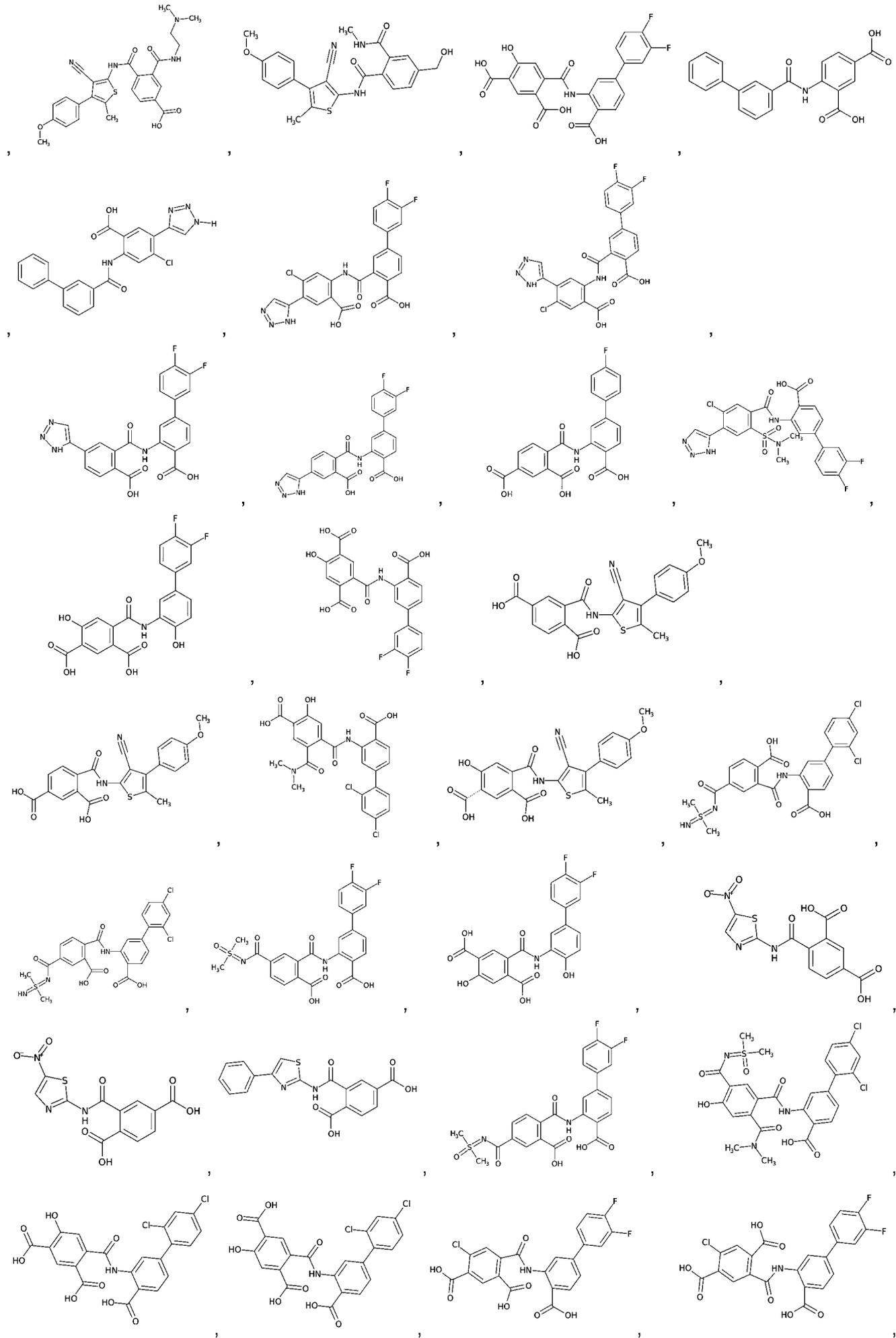
193. Соединение или соль согласно п. 164 Формулы изобретения, где соединение Формулы (VIIA) представлено формулой (VIIB):

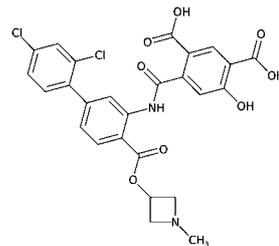
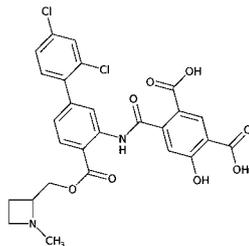
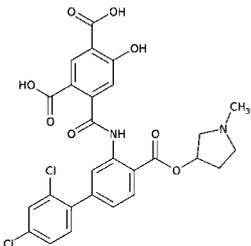
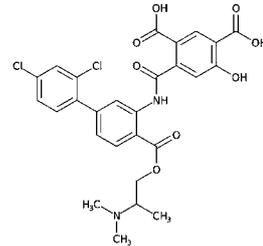
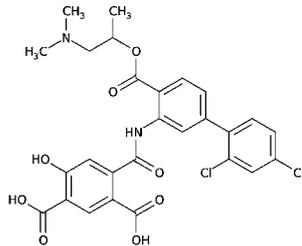
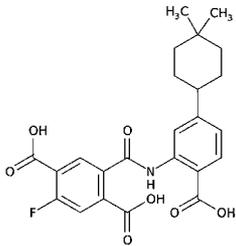
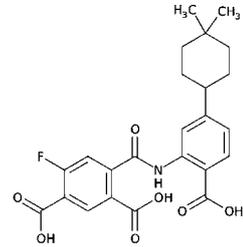
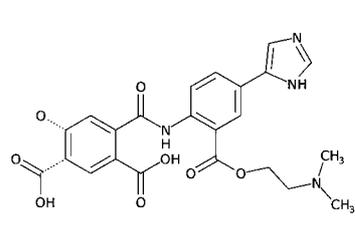
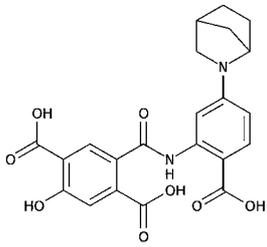
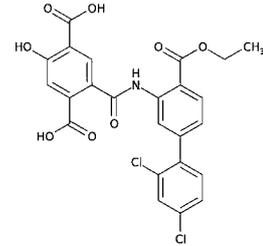
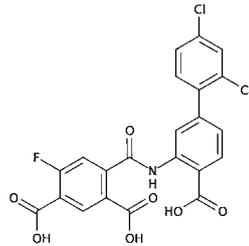
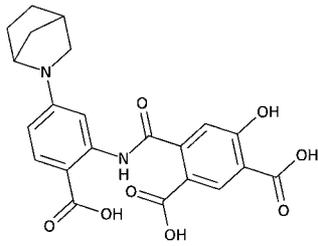
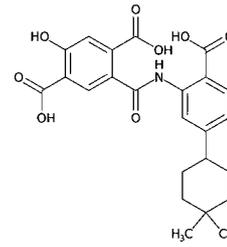
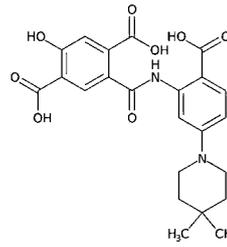
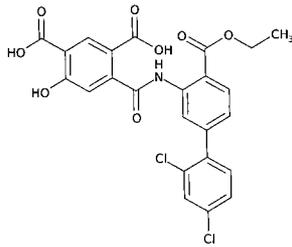
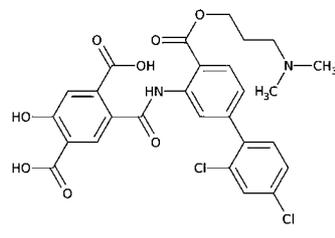
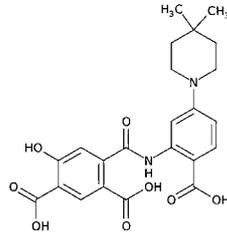
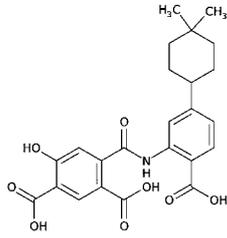
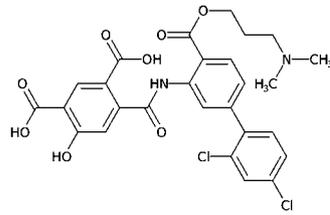
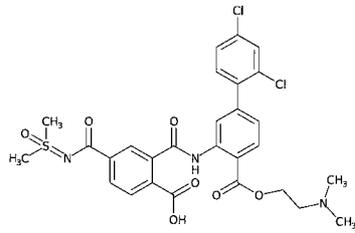
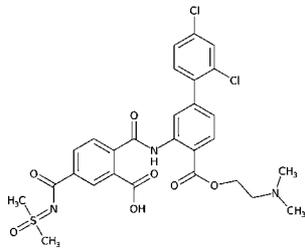


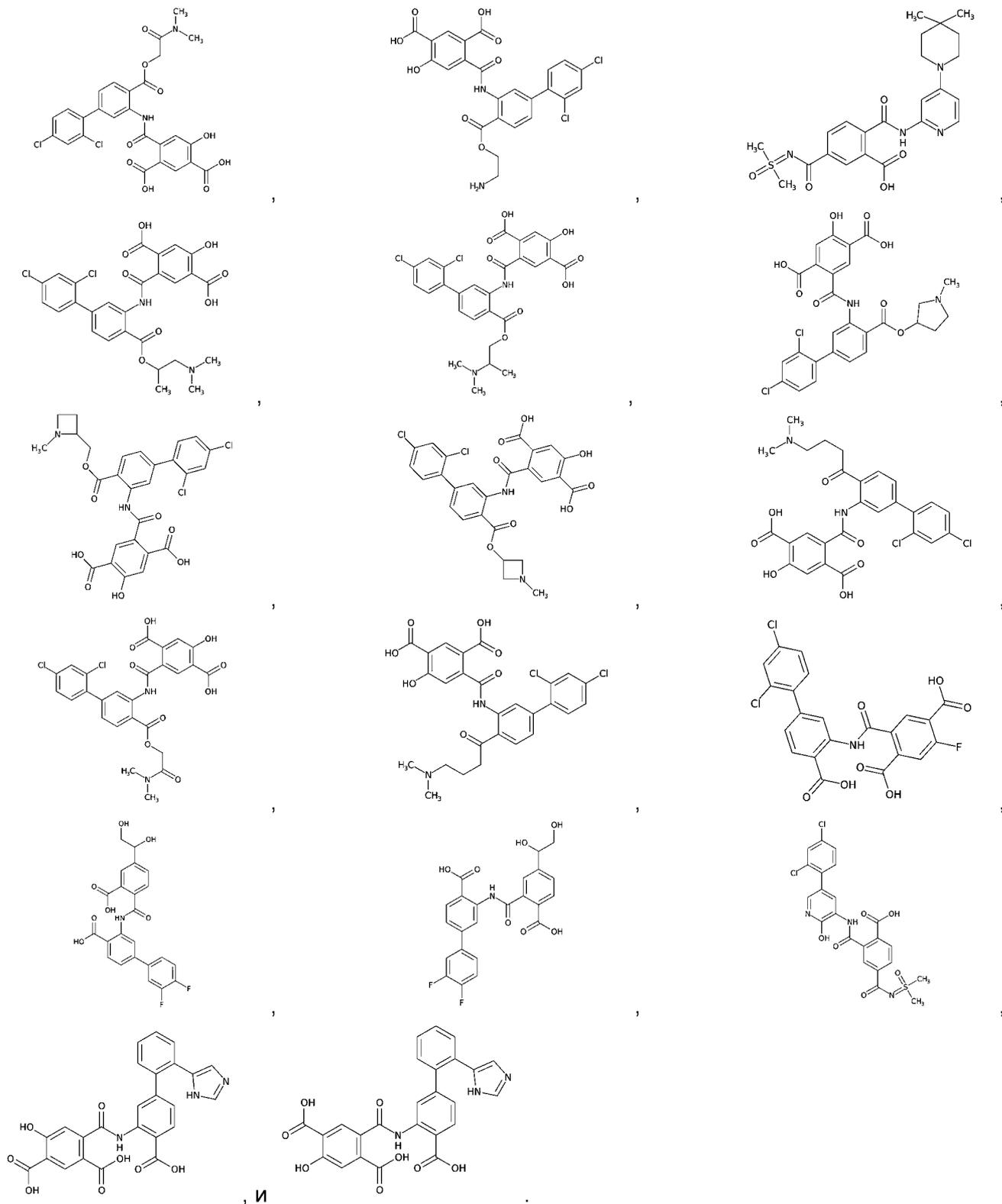
Формула (VIIB).

194. Соединение согласно п. 162 Формулы изобретения, где соединение Формулы (VII) выбрано









195. Соединение согласно любому из пп. 162-194 Формулы изобретения или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль представлены в форме пролекарства.

196. Соединение согласно п. 195 Формулы изобретения, где пролекарство содержит сложноэфирную группу.

197. Соединение согласно п. 195 Формулы изобретения, где пролекарство включает амидную группу.

198. Фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль соединения согласно любому из пп. 1-197 Формулы изобретения, или его гидрат или сольват, где его фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли выбраны из солей, полученных путем взаимодействия с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, метансульфоновой кислотой, уксусной кислотой, фумаровой кислотой, янтарной кислотой, молочной кислотой, лимонной кислотой, винной кислотой и малеиновой кислотой.

199. Производное, N-оксид, сольват, таутомер, стереоизомер, рацемат, физиологически приемлемая соль, включая их смеси во всех соотношениях соединения согласно любому из пп. 1-198 Формулы изобретения.
200. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.
201. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения в комбинации с другим терапевтическим агентом и, необязательно, одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.
202. Фармацевтическая композиция по пп. 199 или 196 Формулы изобретения, дополнительно содержащая второй терапевтический агент.
203. Фармацевтическая композиция по п. 197 Формулы изобретения, где второй терапевтический агент представляет собой противораковый агент.
204. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения для применения для производства лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при котором ингибирование гликолиза имеет положительный эффект.
205. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения для применения для производства лекарственного средства для лечения рака.
206. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения для применения для производства лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, при котором ингибирование PFKFB3 и/или PFKFB4 имеет положительный эффект.
207. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения для применения для производства ингибитора гликолиза.
208. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения для лечения или профилактики заболеваний или состояний, при которых модуляция PFKFB3 и/или PFKFB4 имеет положительный эффект.
209. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения для лечения или профилактики заболевания или состояния, при которых ингибирование гликолиза имеет положительный эффект.
210. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения для лечения или профилактики заболевания или состояния, при котором ингибирование ангиогенеза имеет положительный эффект.
211. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения для применения в качестве ингибитора гликолиза.
212. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения для применения для лечения рака.
213. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения для применения для лечения солидной опухоли.
214. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения для применения при лечении гематологического рака.
215. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения для лечения рака костей.
216. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения для лечения остеосаркомы.
217. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения для лечения рака костей путем введения такого соединения или композиции.
218. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения для лечения по меньшей мере одного из следующих заболеваний: атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, трижды негативный рак молочной железы, рак анального канала, астроцитомы, рак влагалища, рак внепеченочных желчных протоков, внутриглазная меланома, волосатоклеточный лейкоз, рак почки, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак легких, рак груди, рак печени, лимфома, лейкемия и миелома, гепатоцеллюлярный рак, гестационная трофобластическая болезнь, эмбрионально-клеточная опухоль, гипофарингеальный рак, гистиоцитоз, гистиоцитоз Лангерганса, низкодифференцированная

астроцитомы, астроцитомы, глиомы, глиомы ствола головного мозга, инвазивный дольковый рак, карциноидная опухоль ЖКТ, гастроинтестинальная стромальная опухоль, кожная Т-клеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая майттиноклеточная лимфома, лимфогранулематоз, колоректальный рак, краниофарингиома, лейкомия, тучноклеточный лейкоз, лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, макроглобулинемия Вальденстрёма (лимфоплазмоцитарная лимфома), рак тонкой кишки, мастоцитоз, злокачественная мезотелиома, меланома, мелкоклеточная карцинома (мелкоклеточный рак легкого), метастатический плоскоклеточный рак шеи, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное заболевание, множественная миелома (плазматическая миелома или болезнь Калера), рак груди у мужчин, карцинома назальных клеток, нейробластома, немелкоклеточный рак легкого, неходжкинская лимфома, опухоль Вильмса, остеосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, папилломатоз, параганглиома, карцинома паращитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки, переходно-клеточный рак мочеточника, плевроролечная бластома, плоскоклеточный рак, почечно-клеточный рак, протоковая карцинома *in situ*, рабдомиосаркома, рак вульвы, рак глаза, рак головы и шеи, рак горла, рак гортани, рак губы и полости рта, рак желудка, рак желчного пузыря, рак желчного протока, рак кожи, рак коркового вещества надпочечников, рак кости, рак матки, карцинома Меркеля, рак мочевого пузыря, рак носоглотки, рак пищевода, рак полового члена, рак носовой полости, рак придаточных пазух носа, рак почечной лоханки, рак мочеточника, рак почки, папиллярный тип почечно-клеточного рака, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак ротовой полости, рак слюнной железы, рак уретры, рак шейки матки, рак щитовидной железы, рак эндометрия, рак центральной нервной системы, рак яичка, рак яичников, ретинобластома, саркома, саркома Капоши, саркома матки, саркома мягких тканей, саркома Юинга, низкодифференцированная астроцитомы, астроцитомы, опухоль сердца, синдром Сезари, рак глотки, феохромоцитомы, фиброзная гистиоцитома кости, хордома, хроническое миелопролиферативное заболевание, хронический лимфолейкоз, эпендимомы, эритролейкоз, эстезионейробластома.

219. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 для применения в целях усиления эффекта лучевой терапии рака.

220. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения в целях усиления эффекта лучевой терапии рака кости.

221. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения в целях усиления эффекта лучевой терапии остеосаркомы.

222. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения в целях усиления эффекта лучевой терапии рака, при этом такое соединение вводят перед лучевой терапией.

223. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения в целях усиления эффекта лучевой терапии рака, при этом тип рака выбирается из любого из предшествующих пунктов Формулы изобретения.

224. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для использования для снижения способности раковых клеток восстанавливать свою ДНК.

225. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения в целях сенсibilизации раковых клеток к цитостатической и /или лучевой терапии.

226. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения в целях сенсibilизации раковых клеток к цитостатической и /или лучевой терапии.

227. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения при лечении новообразования, чувствительного к ингибированию PFKFB3 или/и PFKFB4.

228. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения при лечении

заболевания, выбранного из следующего: аутоиммунное заболевание, включая, помимо прочего, аутоиммунное заболевание из перечисленного далее - системная красная волчанка, склеродермия, болезнь «трансплантат против хозяина» или отторжение трансплантированного органа, псориаз, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание, артрит, воспалительное заболевание кишечника, атеросклероз, атеросклеротическое воспаление и/или его клинические последствия, муковисцидоз, метаболическое заболевание, нарушение метаболизма глюкозы, гиперлактатемия, вирусное заболевание, грипп, грипп А, пролиферативное заболевание, системная красная волчанка, склеродермия, болезнь «трансплантат против хозяина», отторжение трансплантированного органа, псориаз, ревматоидный артрит, артрит, воспалительное заболевание кишечника, атеросклероз, атеросклеротическое воспаление, по меньшей мере, одно из клинических последствий атеросклеротического воспаления, муковисцидоз, гиперлактатемия, церебральная ишемия и неврологический инсульт.

229. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения для применения в качестве иммунодепрессанта, иммунодепрессанта Т-клеток, противовоспалительного средства.

230. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения для применения в качестве противоракового агента.

231. Соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения для использования для целей уменьшения гликолитического потока в клетке.

232. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния, при котором ингибирование гликолиза имеет положительный эффект, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-199 или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения.

233. Способ лечения расстройства, связанного с модуляцией уровнем F-2,6-P2 у млекопитающего, способ введения млекопитающему, страдающему таким расстройством, соединения, выбранного из любого из пп. 1-199 Формулы изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли.

234. Способ лечения рака, в котором вводится соединение, выбранное из любого из пп. 1-199 Формулы изобретения, или его фармацевтически приемлемая соль, в сочетании со способом лечения, вызывающим повреждение ДНК в раковых клетках такого млекопитающего.

235. Способ по п. 234 Формулы изобретения, при котором способ лечения, вызывающий повреждение ДНК раковых клеток у такого млекопитающего, включает радиотерапевтическое лечение.

236. Способ по п. 234 Формулы изобретения, при котором способ лечения, вызывающий повреждение ДНК раковых клеток у такого млекопитающего, включает химиотерапевтическое лечение.

237. Способ по п. 234 Формулы изобретения, при котором способ лечения, вызывающий повреждение ДНК раковых клеток у такого млекопитающего, включает радиотерапевтическое и химиотерапевтическое лечение.

238. Способ по п. 234 Формулы изобретения, при котором рак представляет собой рак мозга, легкого, печени, селезенки, почки, лимфатического узла, тонкой кишки, поджелудочной железы, клеток крови, толстой кишки, желудка, груди, эндометрия, простаты, яичка, яичника, кожи, головы и шеи, пищевода, костного мозга, крови, рак груди, рак легкого, рак простаты, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, гематологический рак, меланому, рак мозга, легкого, печени, селезенки, почки, лимфатического узла, тонкой кишки, поджелудочной железы, клеток крови, толстой кишки, желудка, эндометрия, яичка, яичника, кожи, головы и шеи, пищевода, костного мозга и крови.

239. Способ усиления эффекта лучевой терапии рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения.

240. Способ усиления эффекта лучевой терапии рака кости, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения.

241. Способ усиления эффекта лучевой терапии остеосаркомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения.

242. Способ усиления эффекта лучевой терапии рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения, где такое соединение вводится перед лучевой терапией.

243. Способ усиления эффекта лучевой терапии рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения, при котором тип рака выбирается из любого из предшествующих пунктов.

244. Способ снижения способности раковых клеток восстанавливать свою ДНК, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения.

245. Способ сенсibilизации раковой клетки к цитостатической и/или лучевой терапии, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композицией согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения.

246. Способ лечения рака, включающий введение субъекту эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения.

247. Способ лечения солидной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-199 или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения.

248. Способ лечения гематологического рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения.

249. Способ лечения рака, представляющего собой рак почки, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак легких, рак груди, трижды негативный рак молочной железы, рак печени, лимфому, лейкемию, миелому, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, рак анального канала, астроцитому, рак влагалища, рак внепеченочных желчных протоков, внутриглазную меланому, волосатоклеточный лейкоз, гепатоцеллюлярный рак, гестационную трофобластическую болезнь, эмбрионально-клеточную опухоль, гипофарингеальный рак, гистиоцитоз, гистиоцитоз Лангерганса, низкодифференцированную астроцитому, астроцитому, глиому, глиому ствола головного мозга, инвазивный дольковый рак, карциноидную опухоль ЖКТ, гастроинтестинальную стромальную опухоль, кожную Т-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому, неспецифическую майттиноклеточную лимфому, лимфогранулематоз, колоректальный рак, краниофарингиому, лейкемию, тучноклеточный лейкоз, лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, макроглобулинемию Вальденстрёма (лимфоплазмочитарную лимфому), рак тонкой кишки, мастоцитоз, злокачественную мезотелиому, меланому, мелкоклеточную карциному (мелкоклеточный рак легкого), метастатический плоскоклеточный рак шеи, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное заболевание, множественную миелому (плазматическую миелому или болезнь Калера), рак груди у мужчин, карциному назальных клеток, нейробластому, немелкоклеточный рак легкого, неходжкинскую лимфому, опухоль Вильмса, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, папилломатоз, параганглиому, карциному паращитовидной железы, переходо-клеточный рак почечной лоханки, переходо-клеточный рак мочеточника, плевроролечную бластому, плоскоклеточный рак, почечно-клеточный рак, протоковую карциному *in situ*, рабдомиосаркому, рак вульвы, рак глаза, рак головы и шеи, рак горла, рак гортани, рак губы и полости рта, рак желудка, рак желчного пузыря, рак желчного протока, рак кожи, рак коркового вещества надпочечников, рак кости, рак матки, карциному Меркеля, рак мочевого пузыря, рак носоглотки, рак пищевода, рак полового члена, рак носовой полости, рак придаточных пазух носа, рак почечной лоханки, рак мочеточника, рак почки, папиллярный тип почечно-клеточного рака, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак ротовой полости, рак слюнной железы, рак уретры, рак шейки матки, рак щитовидной железы, рак эндометрия, рак центральной нервной системы, рак яичка, рак яичников, ретинобластому, саркому, саркому Капоши, саркому матки, саркому мягких тканей, саркому Юинга, опухоль сердца, синдром Сезари, рак глотки, феохромоцитому, фиброзную гистиоцитому кости, хордому, хроническое миелопролиферативное заболевание, хронический лимфолейкоз, эпендимому, эритролейкоз,

эстеziонейробластому, включая введение субъекту, нуждающемуся в этом, необходимого количества соединения, согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения.

250. Способ лечения рака костей, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения.

251. Способ лечения остеосаркомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения.

252. Способ лечения рака, который включает введение эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения и по меньшей мере еще одного противоракового лекарства.

253. Способ уменьшения атеросклеротического воспаления и/или по меньшей мере одного из его клинических последствий, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения.

254. Способ иммуносупрессии, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения.

255. Способ лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203 Формулы изобретения, где заболевание выбрано из следующего: рак в виде солидных опухолей, а именно рак почки, толстой кишки, поджелудочной железы, легких, молочной железы и печени, и гематологических новообразований, а именно, лимфомы, лейкемии и миеломы, гематологический рак, рак груди, рак, представляющий собой рак почки, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак легких, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, рак печени, лимфому, лейкемию, миелому, рак, выбранный из: атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли, рака анального канала, астроцитомы, рака влагалища, рака внепеченочных желчных протоков, внутриглазной меланомы, волосатоклеточного лейкоза, гепатоцеллюлярного рака, гестационной трофобластической болезни, эмбрионально-клеточной опухоли, гипофарингеального рака, гистиоцитоза, гистиоцитоза Лангерганса, глиомы, низкодифференцированной астроцитомы, астроцитомы, глиомы ствола головного мозга, инвазивной дольчатой карциномы, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальной стромальной опухоли, кожной Т-клеточной лимфомы, периферической Т-клеточной лимфомы, неспецифической майттинноклеточной лимфомы, лимфогранулематоза, колоректального рака, краниофарингиомы, лейкемии, тучноклеточного лейкоза, лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрёма (лимфоплазмочитарной лимфомы), рака тонкой кишки, мастоцитоза, злокачественной мезотелиомы, меланомы, мелкоклеточной карциномы (мелкоклеточного рака легкого), метастатического плоскоклеточного рака шеи, миелодиспластических/миелолиферативных новообразований, миелодиспластического синдрома, острого миелоидного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического миелолиферативного заболевания, множественной миеломы (плазматической миеломы или болезни Калера), рака груди у мужчин, карциномы назальных клеток, нейробластомы, немелкоклеточного рака легкого, неходжкинской лимфомы, опухоли Вильмса, остеосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, папилломатоза, параганглиомы, карциномы паращитовидной железы, переходно-клеточного рака почечной лоханки, переходноклеточного рака мочевого пузыря, плевроролечной бластомы, плоскоклеточного рака, почечно-клеточного рака, протоковой карциномы *in situ*, рабдомиосаркомы, рака вульвы, рака глаза, рака головы и шеи, рака горла, рака гортани, рака губы и полости рта, рака желудка, рака желчного пузыря, рака желчного протока, рака кожи, рака коркового вещества надпочечников, рака кости, рака матки, карциномы Меркеля, рака мочевого пузыря, рака носоглотки, рака пищевода, рака полового члена, рака носовой полости, рака придаточных пазух носа, рака почечной лоханки, рака мочевого пузыря, рака почки, папиллярного типа почечно-клеточного рака, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака ротовой полости, рака слюнной железы, рака уретры, рака шейки матки, рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака центральной нервной системы, рака яичка, рака яичников, ретинобластомы, саркомы, саркомы Капоши, саркомы матки, саркомы мягких тканей, саркомы Юинга, опухоли сердца, синдрома Сезари, рака

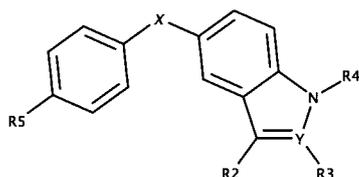
глотки, феохромоцитомы, фиброзной гистиоцитомы кости, хордомы, хронического миелопролиферативного заболевания, хронического лимфолейкоза, эпендимомы, эритролейкоза, эстеziонейробластомы, аутоиммунного заболевания, псориаза, системной красной волчанки, склеродермии, болезни "трансплантат против хозяина" и отторжения трансплантированного органа, воспалительного заболевания, атеросклероза, артрита, ревматоидного артрита, муковисцидоза, воспалительного заболевания кишечника, церебральной ишемии, неврологического инсульта, гриппа, воспаления, метаболического заболевания, нарушения метаболизма глюкозы, гиперлактатемии, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, нарушения обмена веществ, вирусного заболевания, пролиферативного заболевания, новообразования, чувствительного к ингибированию PFKFB3.

256. Способ производства лекарственного средства, содержащего соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения для использования в качестве активного ингредиента.
 257. Способ производства лекарственного средства, содержащего соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения для использования в качестве активного ингредиента, где лекарственное средство представляет собой по меньшей мере одно из следующего: лекарственное средство для лечения заболевания или состояния, при котором ингибирование гликолиза оказывает положительный эффект, лекарственное средство для лечения рака, лекарственное средство для лечения или профилактики заболевания или состояния, при котором ингибирование киназной активности PFKFB3 и/или PFKFB4 имеет положительный эффект, ингибитор гликолиза, ингибитор ангиогенеза.

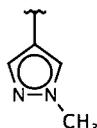
258. Набор для лечения состояния, опосредованного PFKFB3 и/или PFKFB4, включающий (a) фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения; и (b) инструкции по применению.

259. Набор для лечения рака, включающий (a) фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно любому из пп. 1-199 Формулы изобретения; и (b) инструкции по применению.

Соединение формулы (VIII):



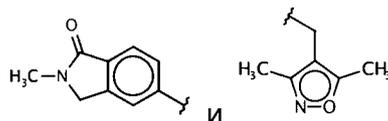
Формула (VIII) или ее фармацевтически приемлемая соль, в которой: каждый X независимо выбран из -O-, -S-, -NR⁷- или -CR⁷R⁸-; каждый Y независимо выбран из C или N; каждый R⁷ и R⁸ независимо выбран из водорода и C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, где указанный алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;



R² выбран из водорода, галогенов, нитрила и

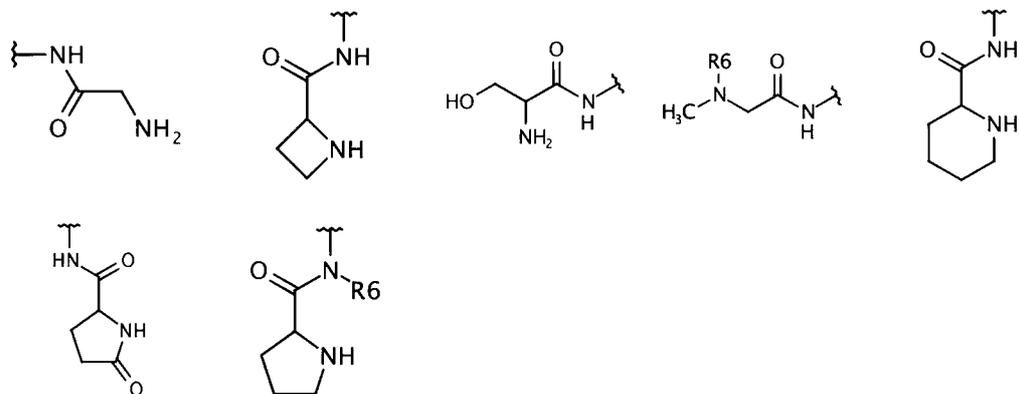
R³ выбран из водорода и -NR⁷R⁸.

R⁴ выбран из водорода, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, арила, гетероарила, C₃-C₈ циклоалкила, 10-



членного гетероциклоалкила,

где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными в каждом случае из галогенов, -C(=O)NR⁷R⁸ и R²; и где гетероарил, C₃-C₈ циклоалкил, -O-C₃-C₈ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил и -O-(3-10-членный гетероциклоалкил) необязательно замещены одним или несколькими R²;



R⁵ выбран из

R⁶ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила для использования в качестве нейропротектора.

261. Соединение для применения в качестве нейропротектора по п. 260 Формулы изобретения, где соединения выбраны из следующего:

(2RS)-N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид,

N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид,

(2S)-N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид,

(2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-5-оксопирролидин-2-карбоксамид,

2-амино-N-(4-{[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)ацетамид,

(2S)-N-(4-{[1-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,

(2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]амино}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,

(2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил](метил)амино}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,

(2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]сульфанил}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,

(2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]сульфонил}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,

(2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]метил}фенил)пирролидин-2-карбоксамид

(2S)-N-(4-{[3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,

2-амино-N-{4-[(2-амино-3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}ацетамид,

2-амино-N-{4-[(2-амино-3-циано-1-метил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}ацетамид,

(2S)-2-амино-N-{4-[(2-амино-3-циано-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-3-гидроксипропанамид,

2-амино-N-{4-[(2-амино-3-циано-1H-индол-5-ил)окси]фенил}ацетамид,

2-амино-N-(4-{[2-амино-3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)ацетамид,

2-амино-N-{4-[(2-амино-1-бензил-3-циано-1H-индол-5-ил)окси]фенил}ацетамид,

2-{2-амино-5-[4-(2-аминоацетиламино)фенокси]-3-циано-1H-индол-1-ил}-N,N-диметилацетамид,

2-амино-N-{4-[(3-циано-1H-индол-5-ил)окси]фенил}ацетамид,

2-амино-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}ацетамид,

N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-2-(метиламино)ацетамид,

N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-2-(диметиламино)ацетамид,

(2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}пирролидин-2-карбоксамид,

(2R)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}пирролидин-2-карбоксамид,

(2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-N-метилпирролидин-2-карбоксамид,

(2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}азетидин-2-карбоксамид,

(2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}пирролидин-2-карбоксамид,

(2R)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}пирролидин-2-карбоксамид,

(2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-N-метилпирролидин-2-карбоксамид,

(2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}азетидин-2-карбоксамид,

(2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}пиперидин-2-карбоксамид,

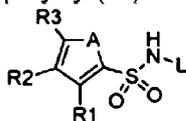
(2S)-N-{4-[(3-циано-1-этил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}-N-метил-5-оксопирролидин-2-

карбоксамид,

(2S)-N-[4-({3-циано-1-[(метилкарбамоил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид,

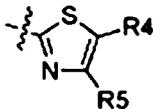
(2S)-N-[4-({3-циано-1-[2-(диметиламино)этил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид,

(2S)-N-[4-({3-циано-1-[(оксан-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-{4-[(3-циано-1-фенил-1H-индол-5-ил)окси]фенил}пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-(4-{{3-циано-1-(2-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-1H-индол-5-ил}окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-{4-[(1-бензил-3-циано-1H-индол-5-ил)окси]фенил}пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-(4-{{3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил}окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,
 (2S)-N-[4-({3-циано-1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1H-индазол-5-ил}окси)фенил]пирролидин-2-карбоксамид,
 2-амино-N-(4-{{3-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-5-ил]окси}фенил)ацетамид,
 (2S)-N-(4-{{3-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-5-ил]окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид,
 N-(4-{{3-циано-1-(2-метилпропил)-1H-индол-5-ил}окси}фенил)пирролидин-2-карбоксамид.
 262. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет Формулу (IX)



Формула (IX), в которой: (i) А представляет собой О или S; и R¹ выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; или R¹ и R² вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; R² и R³ независимо выбраны из H; галогена; C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; и 5- или 6-членного арилсульфонила или гетероарилсульфонила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; при условии, что - по меньшей мере один из R² и R³ выбран из указанного фенила, гетероарила, арилсульфонила и гетероарилсульфонила, и - когда L представляет собой вариант (а), ни R², ни R³ не являются незамещенным фенилом; или R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или (ii) А представляет собой CR'=CR'; каждый R' независимо выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; R¹ выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; или R¹ и R² вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; R² и R³ независимо выбраны из H, галогена, C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; и 5- или 6-членного арилсульфонила или гетероарилсульфонила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; при условии, что: - когда как R², так и R³ выбраны из H, галогена и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном, кольцо, содержащее А, замещено в орто-положении относительно сульфонамидной связи по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена и C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; - когда L представляет собой вариант (а), ни R², ни R³ не являются незамещенным фенилом; и

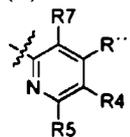
- когда L представляет собой вариант (с), R³ представляет собой необязательно замещенный фенил, только когда R⁵ представляет собой тетразол-5-ил, и R² представляет собой незамещенный фенил только в том случае, если R⁴ не является гидроксигруппой; или же R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶, при условии, что указанное бензольное кольцо не замещено, только когда R⁵ представляет собой тетразолил или оксазолил; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;



L - это

где R⁴ представляет собой COOR¹²; и R⁵ выбран из H и C₁-C₆ алкила; или же R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; а R⁵ - представляет собой COOR¹²; или же

(b)

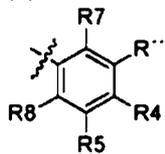


где R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; R⁵ выбран из H и C₁-C₆ алкила; и R'' выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²; или же

R⁵ выбран из COOR¹²; и R'' выбран из H и C₁-C₆ алкила; и

R выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро;

(c)



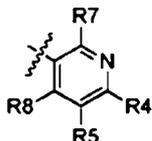
где R⁴ выбран из H, гидроксигруппы и C₁-C₆ алкила; R⁵ выбран из H, C₁-C₆ алкила; и R'' выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²; или

R⁵ выбран из COOR¹², оксазол-5-ила и тетразол-5-ила, указанные оксазол-5-ил и тетразол-5-ил необязательно замещены R⁹; и R'' выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро;

R⁷ выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро; и

R выбран из H, гидроксигруппы и C₁-C₆ алкила; или же

(d)



где R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; а R⁵ представляет собой COOR¹²; R⁷ выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро; и R⁸ выбран из H, гидроксигруппы и C₁-C₆ алкила;

при условии, что в любом из вариантов (a), (b), (c) и (d) R⁴, R⁵ и R'' выбраны из C₀-C₁ алкил-COOR¹², только когда по меньшей мере один из R² или R³ является необязательно замещенным фенилом или необязательно замещенным гетероариллом; или когда R² или R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

R⁶ выбран из C₁-C₆ алкила, циано, галогена, гидроксигруппы, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилтио, тетрагидропирролила, R¹⁰R¹¹N, карбамоила и C₁-C₆ алкилкарбониламино, или представляет собой этиленоксибирадикал, образующий вместе с атомами, к которым он присоединен, пятичленный кислородсодержащий цикл; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

R⁹ выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²;

R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из H и C₁-C₆ алкила или вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный циклический амин, необязательно содержащий еще один циклический гетероатом;

R¹² выбран из H, C₁-C₆ алкила; гетероарил-C₀-C₂-алкила; (C₁-C₃ алкокси)_pCl-C₃ алкила; арил-C₀-C₂-алкила; гетероциклил-C₀-C₂-алкила; и C₁-C₆ диалкиламино-C₁-C₆ алкила, где любая циклическая группа необязательно замещена C₁-C₆ алкилом;

p - это 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль;

этил 2-(бензофуран-2-сульфонамидо)тиазол-4-карбоксилат;

этил 2-(5-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонамидо)тиазол-4-карбоксилат;
этил 2-(бензо[b]тиофен-2-сульфонамидо)тиазол-4-карбоксилат;
этил 2-(6-ацетамидонафталин-2-сульфонамидо)-4-метилтиазол-5-карбоксилат;
этил 2-(6-аминонафталин-2-сульфонамидо)-4-метилтиазол-5-карбоксилат;
метил 6-(4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-илсульфонамидо)пиколинат;
2-(3-(бензо[b]тиофен-2-сульфонамидо)фенил)уксусная кислота;
метил 2-(3-(бензо[b]тиофен-2-сульфонамидо)фенил)ацетат;
этил 3-(5-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фуран-2-сульфонамидо)бензоат;
этил 3-(5-(5-(трифторметил)изоксазол-3-ил)фуран-2-сульфонамидо)бензоат;
этил 3-(5-(4,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;
этил 3-(5-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;
этил 3-(5-(5-(трифторметил)изоксазол-3-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;
этил 3-(5-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;
этил 3-(5-(3-метилизоксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;
этил 3-(4-(4-(трет-бутил)тиазол-2-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;
метил 3-(4-(4-(трет-бутил)тиазол-2-ил)тиофен-2-сульфонамидо)бензоат;
метил 3-(3-(1H-тетразол-1-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
этил 3-(2-этил-5-(5-(трифторметил)изоксазол-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
этил 3-(2-метил-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
этил 3-(3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
этил 3-(2-метил-5-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
этил 3-(2-метил-5-(2-метилтиазол-4-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
этил 3-(2-изопропил-5-(3-метилизоксазол-5-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
этил 3-(2-метил-5-(2-метилоксазол-5-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
этил 3-(2-этил-5-(3-метилизоксазол-5-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
этил 3-(4-(2-метилоксазол-4-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
этил 3-(4-(2-метилоксазол-5-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
метил 3-(4-(2,5-диметилоксазол-4-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
этил 3-(2-метил-5-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенилсульфонамидо)бензоат;
3-(6-бутоксинафталин-2-сульфонамидо)бензойная кислота;
3-(6-метоксинафталин-2-сульфонамидо)бензойная кислота;
3-(6-пропоксинафталин-2-сульфонамидо)бензойная кислота;
3-(6-метилнафталин-2-сульфонамидо)бензойная кислота;
3-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)фенилсульфонамидо)бензойная кислота;
N-(3-(2H-тетразол-5-ил)фенил)бензо[c][1,2,5]тиадиазол-4-сульфонамид;
N-(3-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-2,3,5,6-тетраметилбензолсульфонамид;
N-(3-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-2,4,5-трихлорбензолсульфонамид;
N-(3-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-5-(трет-бутил)-2-метилбензолсульфонамид;
3-метил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)хинолин-8-сульфонамид;
5-бром-2-метил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
2,5-дихлор-3,6-диметил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)-2,3-дигидробензофуран-5-сульфонамид;
2-хлор-4-метил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
2-хлор-4-фтор-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
2-фтор-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)хинолин-8-сульфонамид;
N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)нафталин-2-сульфонамид;
2-бром-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
5-(диметиламино)-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)нафталин-1-сульфонамид;
2,3,5,6-тетраметил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид;
2,5-дихлор-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид; или
2,3,4-трифтор-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)бензолсульфонамид

263. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет Формулу (IX), где:

(i) А представляет собой О или S; и

R¹ выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; или

R¹ и R² вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное

гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

R² и R³ независимо выбраны из H; галогена; C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; и 5- или 6-членного арилсульфонила или гетероарилсульфонила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; при условии, что

- по меньшей мере, один из R² и R³ выбран из указанного фенила, гетероарила, арилсульфонила и гетероарилсульфонила, и

- когда L представляет собой вариант (а), ни R², ни R³ не являются незамещенным фенилом; или же

R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или же

(ii) A - это CR'=CR';

каждый R' независимо выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;

R¹ выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; или

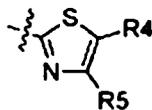
R¹ и R² вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;

R² и R³ независимо выбраны из H, галогена, C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; и 5- или 6-членного арилсульфонила или гетероарилсульфонила, необязательно замещенного по меньшей мере одним R⁶; при условии, что:

- когда как R², так и R³ выбраны из H, галогена и C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном, кольцо, содержащее A, замещено в орто-положении относительно сульфонамидной связи по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена и C₁-C₆-алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;

- когда L представляет собой вариант (а), ни R², ни R³ не являются незамещенным фенилом; и
- когда L представляет собой вариант (с), R³ представляет собой необязательно замещенный фенил, только когда R⁵ представляет собой тетразол-5-ил, и R² представляет собой незамещенный фенил только в том случае, если R⁴ не является гидроксильной группой; или же

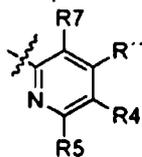
R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶, при условии, что указанное бензольное кольцо является незамещенным, только когда R⁵ представляет собой тетразолил или оксазолил; или 5- или 6-членное гетероароматическое или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R⁶;



L - это

где R⁴ представляет собой COOR¹²; и R⁵ выбран из H и C₁-C₆ алкила; или же

R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; а R⁵ - это COOR¹²; или



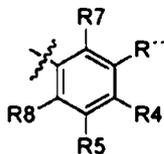
(b)

где R⁴ выбран из H и C₁-C₆ алкила; R⁵ выбран из H и C₁-C₆ алкила; и R'' выбран из C₀-C₁-алкил-COOR¹²; или же

R⁵ выбран из COOR¹²; и R'' выбран из H и C₁-C₆ алкила; и

R выбран из H, C₁-C₆ алкила и нитро;

(c)



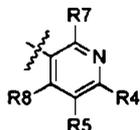
где R^4 выбран из H, гидрокси и C_1-C_6 алкила; R^5 выбран из H, C_1-C_6 алкила; и R'' выбран из C_0-C_1 -алкил- $COOR^{12}$; или же

R^5 выбран из $COOR^{12}$, оксазол-5-ила и тетразол-5-ила, указанные оксазол-5-ил и тетразол-5-ил необязательно замещены R^9 ; и R'' выбран из H, C_1-C_6 алкила и нитро;

R^7 выбран из H, C_1-C_6 алкила и нитро; и

R выбран из H, гидрокси и C_1-C_6 алкила; или же

(d)



где R^4 выбран из H и C_1-C_6 алкила; а R^5 - это $COOR^{12}$; R^7 выбран из H, C_1-C_6 алкила и нитро; и R^8 выбран из H, гидрокси и C_1-C_6 алкила;

при условии, что в любом из вариантов (a), (b), (c) и (d) R^4 , R^5 и R'' выбраны из C_0-C_1 -алкил- $COOR^{12}$, только когда по меньшей мере один из R^2 или R^3 является необязательно замещенным фенилом или необязательно замещенным гетероарилом; или когда R^2 и R^3 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним R^6 ;

R^6 выбран из C_1-C_6 алкила, циано, галогена, гидрокси, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилтио, тетрагидропирролила, $R^{10}R^{11}N$, карбамоила и C_1-C_6 алкилкарбониламино, или представляет собой этиленоксибирадикал, образующий вместе с атомами, к которым он присоединен, пятичленный кислородсодержащий цикл; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

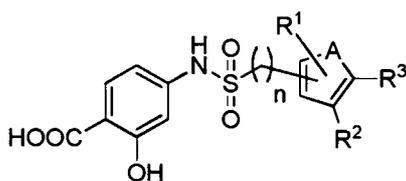
R^9 выбран из C_0-C_1 -алкил- $COOR^{12}$;

R^{10} и R^{11} независимо выбраны из H и C_1-C_6 алкила или вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный циклический амино, необязательно содержащий еще один циклический гетероатом;

R^{12} выбран из H, C_1-C_6 алкила; гетероарил- C_0-C_2 -алкила; $(C_1-C_3$ алкокси) $_p$ - C_1-C_3 алкила; арил- C_0-C_2 -алкила; гетероцикл- C_0-C_2 -алкила; и C_1-C_6 диалкиламино- C_1-C_6 алкила, где любая циклическая группа необязательно замещена C_1-C_6 алкилом;

p - это 1 или 2; или его фармацевтически приемлемая соль;

264. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет формулу (X)



Формула (X), где n равно 0 или 1;

A представляет собой O, S, $-CR^4=CR^4-$ или $-CR^4=N-$;

R^1 выбран из H; галогена; C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; и C_1-C_6 алкокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном;

Каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из H; галогена; C_1-C_6 алкила; C_1-C_6 алкокси; вторичного или третичного C_1-C_6 алкиламида; карбоцикл-карбониламино- C_1-C_2 алкила; 5- или 6-членного циклического аминокарбонила; C_1-C_6 алкилкарбониламино; C_1-C_6 алкилсульфонил; гидрокси- C_0-C_6 -алкила, C_1-C_6 алкилкарбонила; карбокси; C_1-C_6 алкоксикарбонила; циано; нитро; карбоциклокси; гетероциклокси; карбоцикл- C_0-C_3 -алкила; карбоцикл- C_2-C_3 алкенила; гетероцикл- C_0-C_3 -алкила; и гетероцикл- C_2-C_3 алкенила;

где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; любой карбоцикл или гетероцикл представляет собой 5- или 6-членный моноцикл или 9- или 10-членный бицикл; и любой карбоцикл или гетероцикл необязательно замещен по меньшей мере одним R^5 ; или R^2 и R^3 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены,

образуют 5- или 6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено по меньшей мере одним R⁵;
каждый R⁴ независимо выбран из H, галогена, моноциклического C₃-C₆ карбоциклила и C₁-C₆алкила, где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;
каждый R₅ независимо выбран из галогена; C₁-C₆ алкила; C₁-C₆ алкокси; фенокси; amino; циано; нитро; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламино; 5- или 6-членного циклического amino; C₁-C₆ алкилкарбониламино; карбамоила; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламино; 5- или 6-членного циклического aminoкарбонила; C₁-C₆ алкоксикарбониламино; гидрокси-C₀-C₆ алкила; C₁-C₆-алкилтио; карбокси-C₀-C₆-алкила; C₁-C₆ алкоксикарбонила; C₁-C₆ алкилкарбонила; C₁-C₆-алкилсульфонила; и C₁-C₆ алкилсульфониламино; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; или его фармацевтически приемлемой солью для использования в качестве лекарственного средства при условии, что, когда A представляет собой CR⁴=CR⁴ и n равно 0, тогда ни R², ни R³ не выбраны из 4-гидроксипиразоло[1,5-a]-1,3,5-триазин-8-ила и 2,4-дигидроксипиразоло[1,5-a]-1,3,5-триазин-8-ила; соединение не выбрано из следующего:

4-(3,4-дихлорфенилсульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(2,5-дихлорфенилсульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(2,5-диэтилфенилсульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(4-бромфенилсульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота,
4-(3-карбокси-4-гидроксифенилсульфонамидо)-2-гидроксibenзойная кислота,
2-гидрокси-4-(4-метилфенилсульфонамидо)бензойная кислота,
2-гидрокси-4-(фенилсульфонамидо)бензойная кислота и
4-(4-этилфенилсульфонамидо) -2-гидроксibenзойная кислота.

265. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет формулу (X), где n равно 0 или 1;

A представляет собой O, S, -CR⁴=CR⁴- или -CR⁴=N-;

R¹ выбран из H; галогена; C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; и C₁-C₆ алкокси, замещенного по меньшей мере одним галогеном;

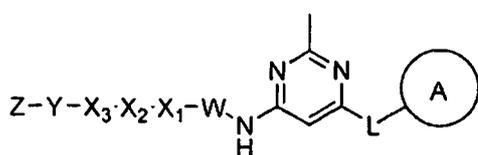
Каждый из R² и R³ независимо выбран из H; галогена; C₁-C₆ алкила; C₁-C₆ алкокси; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламино; карбоциклилкарбониламино-C₁-C₂ алкила; 5- или 6-членного циклического aminoкарбонила; C₁-C₆ алкилкарбониламино; C₁-C₆ алкилсульфонила; гидрокси-C₀-C₆ алкила, C₁-C₆ алкилкарбонила; карбокси; C₁-C₆ алкоксикарбонила; циано; нитро; карбоциклилокси; гетероциклилокси; карбоциклил-C₀-C₃-алкила; карбоциклил-C₂-C₃ алкенила; гетероциклил-C₀-C₃-алкила; и гетероциклил-C₂-C₃ алкенила;

где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; любой карбоциклил или гетероциклил представляет собой 5- или 6-членный моноциклил или 9- или 10-членный бициклил; и любой карбоциклил или гетероциклил необязательно замещен по меньшей мере одним R⁵; или R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено по меньшей мере одним R⁵;

каждый R⁴ независимо выбран из H, галогена, моноциклического C₃-C₆ карбоциклила и C₁-C₆ алкила, где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

каждый R₅ независимо выбран из галогена; C₁-C₆ алкила; C₁-C₆ алкокси; фенокси; amino; циано; нитро; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламино; 5- или 6-членного циклического amino; C₁-C₆ алкилкарбониламино; карбамоила; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламино; 5- или 6-членного циклического aminoкарбонила; C₁-C₆ алкоксикарбониламино; гидрокси-C₀-C₆ алкила; C₁-C₆-алкилтио; карбокси-C₀-C₆-алкила; C₁-C₆ алкоксикарбонила; C₁-C₆ алкилкарбонила; C₁-C₆-алкилсульфонила; и C₁-C₆ алкилсульфониламино; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; или его фармацевтически приемлемой солью, для использования в качестве лекарственного средства при условии, что, когда A представляет собой CR⁴=CR⁴ и n равно 0, тогда ни R², ни R³ не выбраны из 4-гидроксипиразоло[1,5-a]-1,3,5-триазин-8-ила и 2,4-дигидроксипиразоло[1,5-a]-1,3,5-триазин-8-ила;

266. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет Формулу (XI)



Формула (XI) или ее фармацевтически приемлемая соль, в которой: W представляет собой разветвленную или прямую C₁₋₁₂ алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц необязательно и независимо замещены -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CHQ₁-, -CHQ₂-, -CO-, -CS-, -CONR^A-, -CONR^ANR^A-, -CO₂-, -OCO-, -NR^A-, -NR^ACO₂-, -O-, -NR^ACONR^A-, -OCONR^A-, -NR^ANR^A-, -NR^ACO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR^A-, -NR^ASO₂-, или -NR^ASO₂NR^A;

каждый R^A независимо представляет собой водород, C₁₋₈-алифатическое; циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q₁ или Q₂;

Каждый из X₁, X₂ и X₃ независимо отсутствует или представляет собой циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, каждый из которых необязательно и независимо замещен на 1-3 из Q₁ или Q₂, и где присутствует по меньшей мере один из X₁, X₂ и X₃;

Y отсутствует или представляет собой разветвленную или прямую C₁₋₁₂ алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц необязательно и независимо замещены -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CHQ₁-, -CHQ₂-, -CO-, -CS-, -CONR^B-, -C(=NR^B)NR^B-, -C(=NOR^B)NR^B-, -NR^BC(=NR^B)NR^B-, -CONR^BNR^B-, -CO₂-, -OCO-, -NR^B-, -NR^BCO₂-, -O-, -NR^BCONR^B-, -OCONR^B-, -NR^BNR^B-, -NR^BCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR^B-, -NR^BSO₂-, или -NR^BSO₂NR^B;

каждый R^B независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q₁ или Q₂;

Z независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q₁ или Q₂; или же

L отсутствует или представляет собой NH, N(C₁₋₈ алифатическая группа), или представляет собой разветвленную или прямую C-алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц L необязательно и независимо замещены -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CO-, -CS-, -CONR^C-, -CONR^CNR^C-, -CO₂-, -OCO-, -NR^C-, -NR^CCO₂-, -O-, -NR^CCONR^C-, -OCONR^C-, -NR^CNR^C-, -NR^CCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR^C-, -NR^CSO₂-, или -NR^CSO₂NR^C;

каждый R^C независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q₁ или Q₂;

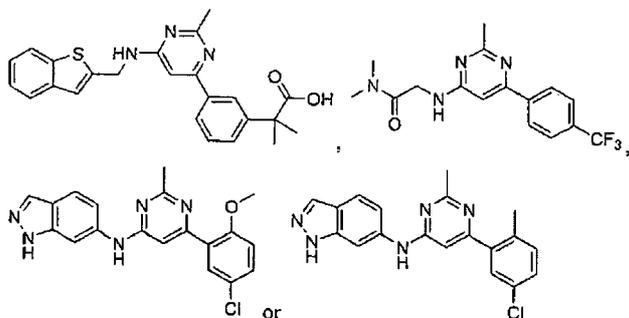
Кольцо A представляет собой моноциклическое, бициклическое или трициклическое циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен 1-3 атомами галогено, -OH, оксо, -CF₃, -OCF₃, циано или C₁₋₈ разветвленных или прямых алифатических групп, где 1-3 метиленовые группы алифатических групп необязательно и независимо замещены -C(O)-, -O-, -NH-, -C(O)NH-, или -C(O)O-, и где алифатическая группа необязательно дополнительно замещена 1-3 атомами галогено, циано, OH или C₁₋₃ алифатической группы;

каждый Q независимо представляет собой галогено, оксо, -CN, -NO₂, -N=O, -NHOQ₂, =NQ₂, =NOQ₂, -OQ₂, -SOQ₂, -SO₂Q₂, -SON(Q₂)₂, -SO₂(Q₂)₂, -N(Q₂)₂, -C(O)OQ₂, -C(O)-Q₂, -C(O)N(Q₂)₂, -C(=NQ₂)NQ₂-, -NQ₂C(=NQ₂)NQ₂-, -C(O)N(Q₂)(OQ₂), -N(Q₂)C(O)-Q₂, -N(Q₂)C(O)N(Q₂)₂, -N(Q₂)C(O)O-Q₂, -N(Q₂)SO₂-Q₂ -N(Q₂)SO-Q₂ или алифатическое соединение, необязательно содержащее 1-3 заместителя, независимо выбранных из Q₂ или Q₃.

каждый Q₂ независимо представляет собой водород, алифатическое, алкокси, циклоалифатическое, арильное, арилалкильное, гетероциклическое или гетероарильное кольцо, каждое из которых необязательно включает 1-3 заместителя, независимо выбранных из Q₃;

каждый Q₃ представляет собой галогено, оксо, CN, NO₂, NH₂, CF₃, OCF₃, OH, -COOH или C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогено, оксо, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃; -OH, -SH, -S(O)₃H, -NH₂, или -COOH;

при условии, что соединение формулы XI не представляет собой



267. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет Формулу (XI) или его фармацевтически приемлемую соль, где:

W представляет собой разветвленную или прямую C₁₋₁₂ алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц необязательно и независимо замещены -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CHQ₁-, -CHQ₂-, -CO-, -CS-, -CONR^A-, -CONR^ANR^A-, -CO₂-, -OCO-, -NR^A-, -NR^ACO₂-, -O-, -NR^ACONR^A-, -OCONR^A-, -NR^ANR^A-, -NR^ACO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR^A-, -NR^ASO₂-, или -NR^ASO₂NR^A;

каждый R^A независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое; циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q₁ или Q₂;

Каждый из X₁, X₂ и X₃ независимо отсутствует или представляет собой циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно и независимо замещен на 1-3 из Q₁ или Q₂, и где присутствует по меньшей мере один из X₁, X₂ и X₃;

Y отсутствует или представляет собой разветвленную или прямую C₁₋₁₂ алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц необязательно и независимо замещены -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CHQ₁-, -CHQ₂-, -CO-, -CS-, -CONR^B-, -C(=NR^B)NR^B-, -C(=NOR^B)NR^B-, -NR^BC(=NR^B)NR^B-, -CONR^BNR^B-, -CO₂-, -OCO-, -NR^B-, -NR^BCO₂-, -O-, -NR^BCONR^B-, -OCONR^B-, -NR^BNR^B-, -NR^BCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR^B-, -NR^BSO₂-, или -NR^BSO₂NR^B;

каждый R^B независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q₁ или Q₂;

Z независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 из Q₁ или Q₂; или же

L отсутствует или представляет собой NH, N (C₁₋₈ алифатическое соединение), или представляет собой разветвленную или прямую C-алифатическую цепь, в которой до двух углеродных единиц L необязательно и независимо замещены -C(Q₁)₂-, -C(Q₂)₂-, -CO-, -CS-, -CONR^C-, -CONR^CNR^C-, -CO₂-, -OCO-, -NR^C-, -NR^CCO₂-, -O-, -NR^CCONR^C-, -OCONR^C-, -NR^CNR^C-, -NR^CCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR^C-, -NR^CSO₂-, или -NR^CSO₂NR^C

каждый R^C независимо представляет собой водород, C₁₋₈ алифатическое, циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение или арил или гетероарил, необязательно замещенный на 1-3 из Q₁ или Q₂;

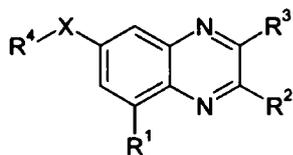
Кольцо A представляет собой моноциклическое, бициклическое или трициклическое циклоалифатическое, гетероциклоалифатическое соединение, арил или гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен 1-3 атомами галогено, -OH, оксо, -CF₃, -OCF₃, циано или C₁₋₈ разветвленных или прямых алифатических групп, где 1-3 метиленовые группы алифатических групп необязательно и независимо замещены -C(O)-, -O-, -NH-, -C(O)NH-, или -C(O)O-, и где алифатическая группа необязательно дополнительно замещена 1-3 атомами галогено, циано, OH или C₁₋₃ алифатической группы;

каждый Q независимо представляет собой галогено, оксо, -CN, -NO₂, -N=O, -NHOQ₂, =NQ₂, =NOQ₂, -OQ₂, -SOQ₂, -SO₂Q₂, -SON(Q₂)₂, -SO₂(Q₂)₂, -N(Q₂)₂, -C(O)OQ₂, -C(O)-Q₂, -C(O)N(Q₂)₂, -C(=NQ₂)NQ₂-, -NQ₂C(=NQ₂)NQ₂-, -C(O)N(Q₂)(OQ₂), -N(Q₂)C(O)-Q₂, -N(Q₂)C(O)N(Q₂)₂, -N(Q₂)C(O)O-Q₂, -N(Q₂)SO₂-Q₂ -N(Q₂)SO-Q₂ или алифатическое соединение, необязательно содержащее 1-3 заместителя, независимо выбранных из Q₂ или Q₃.

каждый Q₂ независимо представляет собой водород, алифатическое, алкокси, циклоалифатическое, арильное, арилалкильное, гетероциклическое или гетероарильное кольцо, каждое из которых необязательно включает 1-3 заместителя, независимо выбранных из Q₃;

каждый Q₃ представляет собой галогено, оксо, CN, NO₂, NH₂, CF₃, OCF₃, OH, -COOH или C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогено, оксо, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃; -OH, -SH, -S(O)₃H, -NH₂, или -COOH;

268. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет Формулу (XII)



(XII)

в которой

X обозначает N-R⁵ или O;

R¹ обозначает Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^Z-Ar^y, Ar^x-La^Z-Hetar^y, Ar^x-La^Z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-La^Z-Ar^y, Hetar^x-La^Z-Hetar^y, Hetar^x-La^Z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^Z-Ar^y, Hetcyc^x-La^Z-Hetar^y, Hetcyc^x-CA^x

R² и R³ обозначают независимо друг от друга H, -OH, -SH, -C₁₋₆-алкил с прямой или разветвленной цепью, -C₂₋₆-алкенил с прямой или разветвленной цепью, -O-C₁₋₆ алкил с прямой или разветвленной цепью, прямой или разветвленный -S-C₁₋₆-алкил, Hal, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₄-алкил), -N(C₁₋₄-алкил)₂, C₁₋₄ -алкильные заместители каковых могут быть одинаковыми или разными и могут быть прямыми или разветвленными;

R⁴ обозначает Ar^w или Hetar^w, и такие Ar^w или Hetar^w имеют в своем орто-положении (относительно присоединения R⁴ к X) 1 (один) заместитель R^{w1} и могут иметь или не иметь дополнительные заместители;

R⁵ обозначает H, Ar^x, Hetar^x, Hetcyc^x, LA^x, CA^x;

Ar^w обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами углерода в кольце, которые кольцевая система может иметь - помимо орто-заместителя R^{w1} - без дополнительного заместителя;

или 1 (один) дополнительный заместитель R^{w2} или 2 (два) дополнительных заместителя R^{w2}, R^{w3}, которые могут быть одинаковыми или разными;

Ar^x обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами углерода в кольце, причем кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной с независимыми друг от друга R^{x1}, R^{x2}, R^{x3};

Ar^y обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами углерода в кольце, причем кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной с независимыми друг от друга R^{y1}, R^{y2}, R^{y3};

Hetar^w обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные представляют собой атомы углерода, причем эта кольцевая система может не иметь - помимо орто-заместителя R^{w1} - никакого дополнительного заместителя или иметь 1 (один) дополнительный заместитель R^{w2} или 2 (два) дополнительных заместителя R^{w2}, R^{w3}, которые могут быть одинаковыми или разными;

Hetar^x обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные представляют собой атомы углерода, причем эта ароматическая кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной с независимыми друг от друга R^{x1}, R^{x2}, R^{x3};

Hetar^y обозначает моно-, би- или трициклическую ароматическую кольцевую систему с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные представляют собой атомы углерода, причем эта ароматическая кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной с независимыми друг от друга R^{y1}, R^{y2}, R^{y3};

Hetcyc^x обозначает насыщенный или частично ненасыщенный моно-, би- или трициклический гетероцикл с 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, при этом этот гетероцикл может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным R^{x4}, R^{x5}, R^{x6};

Hetcyc^Y обозначает насыщенный или частично ненасыщенный моно-, би- или трициклический гетероцикл с 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 атомами в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных кольцевых атомов представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-е) из N, O и/или S, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где этот гетероцикл может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным R^{Y4}, R^{Y5}, R^{Y6};

R^{w1} обозначает Hal, LA^x, CA^x, Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^z-Ar^y, Ar^x-LA^z-Hetar^y, Ar^x-LA^z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^z-Ar^y, Hetar^x-LA^z-Hetar^y, Hetar^x-LA^z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^z-Ar^y, Hetcyc^x-LA^z-hetcyc^y, -CN, -NO₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{w4}, -SO₂NR^{w4}R^{w5}, -NH-SO₂-R^{w6}, -NR^{w4}, -SO₂R^{w6}, -S-R^{w6}, -S(=O)-R^{w6}, -SO₂-R^{w6}, -NH₂, -NHR^{w4}, -NR^{w4}R^{w5}, -OH, -O-R^{w6}, -CHO, -C(=O)-R^{w6}, -COOH, -C(=O)-O-R^{w6}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{w4}, -C(=O)-NR^{w4}R^{w5}, -NH-C(=O)-R^{w6}, -NR^{w4}-C(=O)-R^{w6}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{w4}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{w4}R⁵,

или

R^{w1} и R⁵ вместе образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 1, 2, 3, 4, 5 атомами углерода в цепи, где 2 соседние группы CH₂ вместе могут быть замещены группой -CH=CH-, причем эта двухвалентная алкиленовая цепь может быть прямой или разветвленной и может быть незамещенной или моно- или дизамещенной независимыми друг от друга -C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью или =O(оксо);

R^{w2}, R^{w3} обозначают независимо друг от друга H, Hal, LA^x, CA^x, Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^z-Ar^y, Ar^x-LA^z-Hetar^y, Ar^x-LA^z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^z-Ar^y, Hetar^x-Lax-Hetar^y, Hetar^x-LA^z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-LA^z-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^z-Ar^y, Hetcyc^x-Lax-Hetar^y, Hetcyc^x-Lax-Hetcyc^y, -CN, -NO₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{w4}, -SO₂NR^{w4}R^{w5}, -NH-SO₂-R^{w6}, -NR^{w4}-SO₂-R^{w6}, -S-R^{w6}, -S(=O)-R^{w6}, -SO₂-R^{w6}, -NH₂, -NHR^{w4}, -NR^{w4}R^{w5}, -NH-C(=O)-R^{w6}, -NR^{w4}-C(=O)-R^{w6}, -OH, -OR^{w6}, -CHO, -C(=O)-R^{w6}, -COOH, -C(=O)-O-R^{w6}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{w4}, -C(=O)-NR^{w4}R^{w5}, -C(=O)-NH-NH₂, -C(=O)-NH-NHR^{w4}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{w4}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{w4}R^{w5},

или

два из R^{w1}, R^{w2} и R^{w3} образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 3, 4, 5 атомами углерода в цепи, где 1 или 2 из несмежных CH₂-групп двухвалентной алкиленовой цепи могут быть замещены независимо друг от друга на -N(H)-, -N(C₁₋₆-алкил)-, -N(C(=O)-C₁₋₄-алкил)-, -O-, где эти C₁₋₆-алкильные и C₁₋₄-алкильные радикалы могут быть с прямой или разветвленной цепью, и где 2 соседние группы CH₂ вместе могут быть замещены группой -CH=CH-, и эта двухвалентная алкиленовая цепь может быть незамещенной, моно- или двузамещенной независимыми друг от друга -C₁₋₆ алкилом с прямой или разветвленной цепью или =O(оксо);

R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} обозначают независимо друг от друга H, HAL, LA^x, CA^x, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{x7}, -SO₂NR^{x7}R^{x8}, -NH-SO₂-R^{x9}, -NR^{x7}-SO₂-R^{x9}, -S-R^{x9}, -S(=O)-R^{x9}, -SO₂-R^{x9}, -NH₂, -NHR^{x7}, -NR^{x7}R^{x8}, OH, O-R^{x9}, -CHO, -C(=O)-R^{x9}, -COOH, -C(=O)-O-R^{x9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{x7}, -C(=O)-NR^{x7}R^{x8}, -NH-C(=O)-R^{x9}, -NR^{x7}-C(=O)-R^{x9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{x7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{x7}R^{x8}

или

два из R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 3, 4, 5 атомами углерода, где 1 или 2 из несмежных CH₂-групп двухвалентной алкиленовой цепи могут быть замещены независимо друг от друга на -N(H)-, -N(C₁₋₆-алкил), -N(C(=O)-C₁₋₄-алкил), -O-, где эти C₁₋₆-алкильные и C₁₋₄-алкильные радикалы могут быть с прямой или разветвленной цепью, и где 2 соседние группы CH₂ вместе могут быть замещены группой -CH=CH-, и эта двухвалентная алкиленовая цепь может быть незамещенной, моно- или двузамещенной независимо друг от друга -C₁₋₆ алкилом с прямой или разветвленной цепью или =O(оксо);

R^{x4}, R^{x5}, R^{x6} обозначают независимо друг от друга H, Hal, LA^x, CA^x, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{x7}, -SO₂NR^{x7}R^{x8}, -NH-SO₂-R^{x9}, -NR^{x7}-SO₂-R^{x9}, -S-R^{x9}, -S(=O)-R^{x9}, -SO₂-R^{x9}, -NH₂, -NHR^{x7}, -NR^{x7}R^{x8}, -OH, -O-R^{x9}, -CHO, -C(=O)-R^{x9}, -COOH, -C(=O)-O-R^{x9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{x7}, -C(=O)-NR^{x7}R^{x8}, -NH-C(=O)-R^{x9}, -NR^{x9}-C(=O)-R^{x9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{x7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{x7}R^{x8}, оксо(=O);

R^{y1}, R^{y2}, R^{y3} обозначают независимо друг от друга H, Hal, LA^y, CA^y, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{y7}, -SO₂NR^{y7}R^{y8}, -NH-SO₂-R^{y9}, -NR^{y7}-SO₂-R^{y9}, -S-R^{y9}, -S(=O)-R^{y9}, -SO₂-R^{y9}, -NH₂, -NHR^{y7}, -NR^{y7}R^{y8}, -OH, -O-R^{y9}, -CHO, -C(=O)-R^{y9}, -COOH, -C(=O)-OR^{y9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{y7}, -C(=O)-NR^{y7}R^{y8}, -NH-C(=O)-R^{y9}, -NR^{y7}-C(=O)-R^{y9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{y7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{y7}R^{y8}

или

два из R^{y1}, R^{y2}, R^{y3} образуют двухвалентную алкиленовую цепь с 3, 4, 5 атомами углерода в цепи, где 1 или 2 несмежные группы CH₂ двухвалентной алкиленовой цепи могут быть замещены

независимо друг от друга на -N(H)-, -N(C₁₋₆-алкил)-, -N(C(=O)-C₁₋₄-алкил), -O-, где эти C₁₋₆-алкильные и C₁₋₄-алкильные радикалы могут быть с прямой или разветвленной цепью, и где 2 соседние группы CH₂ вместе могут быть замещены группой -CH=CH-, и эта двухвалентная алкиленовая цепь может быть незамещенной или моно- или двузамещенной независимо друг от друга -C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью ли =O(оксо);

R^{Y4}, R^{Y5}, R^{Y6} обозначают независимо друг от друга H, Hal, LA^Y, CA^Y, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{Y7}, -SO₂NR^{Y7}R^{Y8}, -NH-SO₂-R^{Y9}, -NR^{Y7}-SO₂-R^{Y9}, -S-R^{Y9}, -S(=O)-R^{Y9}, -SO₂-R^{Y9}, -NH₂, -NHR^{Y7}, -NR^{Y7}R^{Y8}, OH, O-R^{Y9}, -CHO, -C(=O)-R^{Y9}, -COOH, -C(=O)-OR^{Y9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{Y7}, -C(=O)-NR^{Y7}R^{Y8}, -NH-C(=O)-R^{Y9}, -NR^{Y7}-C(=O)-R^{Y9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{Y7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{Y7}R^{Y8}, оксо(=O);

LA^X обозначает C₁₋₆ алкил с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга Hal, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{X7}, -SO₂NR^{X7}R^{X8}, -NH-SO₂-R^{X9}, -NR^{X7}-SO₂-R^{X9}, -S-R^{X9}, -S(=O)-R^{X9}, -SO₂-R^{X9}, -NH₂, -NHR^{X7}, -NR^{X7}R^{X8}, -OH, -O-R^{X9}, -CHO, -C(=O)-R^{X9}, -COOH, -C(=O)-O-R^{X9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{X7}, -C(=O)-NR^{X7}R^{X8}, -NH-C(=O)-R^{X9}, -NR^{X7}-C(=O)-R^{X9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{X7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{X7}R^{X8}, оксо(=O), где 1 или 2 несмежные группы CH₂ C₁₋₃-алкильного радикала могут независимо друг от друга могут быть замещены O, S, N(H) или N-R^{X7}, и/или 1 или 2 несмежные группы CH C₁₋₆-алкильного радикала могут независимо друг от друга быть замещены N;

LA^Y обозначает C₁₋₆ алкил с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга Hal, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{Y7}, -SO₂NR^{Y7}R^{Y8}, -NH-SO₂-R^{Y9}, -NR^{Y7}-SO₂-R^{Y9}, -S-R^{Y9}, -S(=O)-R^{Y9}, -SO₂-R^{Y9}, -NH₂, -NHR^{Y7}, -NR^{Y7}R^{Y8}, -OH, -O-R^{Y9}, -CHO, -C(=O)-R^{Y9}, -COOH, -C(=O)-O-R^{Y9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{Y7}, -C(=O)-NR^{Y7}R^{Y8}, -NH-C(=O)-R^{Y9}, -NR^{Y7}-C(=O)-R^{Y9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{Y7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{Y7}R^{Y8}, оксо (=O), где 1 или 2 несмежные группы CH₂ этого двухвалентного алкиленового радикала могут быть замещены N;

LA^Z обозначает C₁₋₆ алкиленовый радикал с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга Hal, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{Z7}, -SO₂NR^{Z7}R^{Z8}, -NH-SO₂-R^{Z9}, -NR^{Z7}-SO₂-R^{Z9}, -S-R^{Z9}, -S(=O)-R^{Z9}, -SO₂-R^{Z9}, -NH₂, -NHR^{Z7}, -NR^{Z7}R^{Z8}, -OH, -O-R^{Z9}, -CHO, -C(=O)-R^{Z9}, -COOH, -C(=O)-O-R^{Z9}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{Z7}, -C(=O)-NR^{Z7}R^{Z8}, -NH-C(=O)-R^{Z9}, -NR^{Z7}-C(=O)-R^{Z9}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{Z7}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{Z7}R^{Z8}, оксо (=O), где 1 или 2 несмежные группы CH₂ этого двухвалентного алкиленового радикала могут быть независимо друг от друга замещены O, S, -N(H) или N-N^{Z7}, и/или 1 или 2 несмежные группы CH этого двухвалентного алкиленового радикала могут быть замещены N;

R^{W4}, R^{W5}, R^{W6} обозначают Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^Z-Ar^y, Ar^x-LA^Z-Hetar^y, Ar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^Z-Ar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^Z-Ar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetcyc^y, LA^x, LA^Z-Ar^y, LA^Z-Hetar^y, LA^Z-Hetcyc^y, CA^x

или

R^{W4} и R^{W5} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членный гетероцикл, где этот гетероцикл может не содержать какой-либо дополнительный гетероатом или может содержать помимо указанного атома азота еще один атом гетероцикла, выбранный из N, O и S, где, если этот дополнительный гетероатом представляет собой N, этот дополнительный N может быть замещен H или C₁₋₆-алкилом с прямой или разветвленной цепью; R^{X7}, R^{X8}, R^{X9}, R^{Y7}, R^{Y8}, R^{Y9}, R^{Z7}, R^{Z8}, R^{Z9} обозначают независимо друг от друга C₁₋₆-алкил с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга Hal, -CN, -NO₂, SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{X7v}, -SO₂NR^{X7v}R^{X8v}, -NH-SO₂-R^{X9v}, -NR^{X7v}-SO₂-R^{X9v}, -S-R^{X9v}, -S(=O)-R^{X9v}, -SO₂-R^{X9v}, -NH₂, -NHR^{X7v}, -NR^{X7v}R^{X8v}, -OH, -O-R^{X9v}, -CHO, -C(=O)-R^{X9v}, -COOH, -C(=O)-O-R^{X9v}, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHR^{X7v}, -C(=O)-NR^{X7v}R^{X8v}, -NH-C(=O)-R^{X9v}, -NR^{X7v}-C(=O)-R^{X9v}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NH₂, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NHR^{X7v}, -NH-(C₁₋₃-алкилен)-C(=O)-NR^{X7v}R^{X8v}, оксо(=O), где 1 или 2 несмежные группы CH₂ C₁₋₆-алкильного радикала могут независимо друг от друга быть замещены O, S, N(H) или N-R^{X7v}, и/или 1 или 2 несмежные группы CH C₁₋₆-алкильного радикала могут независимо друг от друга быть замещены N или насыщенным моноциклическим карбоциклом с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода, которые могут быть незамещенными или моно- или дизамещенными независимо друг от друга Hal, Ar^x, Ar^x-Ar^y, Ar^x-Hetar^y, Ar^x-Hetcyc^y, Ar^x-LA^Z-Ar^y, Ar^x-LA^Z-Hetar^y, Ar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetar^x, Hetar^x-Ar^y, Hetar^x-Hetar^y, Hetar^x-Hetcyc^y, Hetar^x-LA^Z-Ar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetar^y, Hetar^x-LA^Z-Hetcyc^y, Hetcyc^x, Hetcyc^x-Ar^y, Hetcyc^x-Hetar^y, Hetcyc^x-Hetcyc^y, Hetcyc^x-LA^Z-Ar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Ar^y, Hetcyc^x-LA^Z-Hetcyc^y, LA^x, LA^Z-Ar^y, LA^Z-Hetar^y, LA^Z-Hetcyc^y, -CN, -NO₂, SF₅, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{X7v}, -

$\text{SO}_2\text{NR}^{\text{x7v}}\text{R}^{\text{x8v}}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{x9v}}$, $-\text{NR}^{\text{x7v}}-\text{SO}_2\text{R}^{\text{x9v}}$, $-\text{S}-\text{R}^{\text{x9v}}$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{\text{x9v}}$, $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{x9v}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{x7v}}$, $-\text{NR}^{\text{x7v}}\text{R}^{\text{x8v}}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{R}^{\text{x9v}}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{x9v}}$, $-\text{COOH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{\text{x9v}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{\text{x7v}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{x7v}}\text{R}^{\text{x8v}}$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{\text{x9v}}$, $-\text{NR}^{\text{x7v}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{\text{x9v}}$, $-\text{NH}-(\text{C}_{1-3}\text{-алкилен})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-(\text{C}_{1-3}\text{-алкилен})-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{\text{x7v}}$, $-\text{NH}-(\text{C}_{1-3}\text{-алкилен})-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{x7v}}\text{R}^{\text{x8v}}$, оксо(=O), при условии, что если какой-либо из заместителей этого моноциклического карбоцикла представляет собой Ar^{x} , $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, Hetar^{x} , $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, Hetcyc^{x} , $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{LA}-\text{LA}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{LA}-\text{La}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{LAX}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, LA^{x} , $\text{LA}^{\text{z}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, то любой радикал R^{x7} , R^{x8} , R^{x9} , R^{y7} , R^{y8} , R^{y9} , R^{z7} , R^{z8} , R^{z9} любого заместителя Ar^{x} , Ar^{y} , Hetar^{x} , Hetar^{y} , Hetcyc^{x} , Hetcyc^{y} , LA^{z} и LA^{z} не может обозначать моно- или дизамещенный моноциклический карбоцикл или насыщенный моноциклический гетероцикл с 3, 4, 5, 6, 7 атомами в кольце, где 1 или 2 кольцевых атома является(-ются) гетероатомом(-ами), выбранным(и) из N, O и/или S, а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода, где этот гетероцикл может быть незамещенным или замещенным C_{1-6} -алкилом с прямой или разветвленной цепью, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -алкилом (с прямой или разветвленной цепью) и/или оксо(=O), или фенилом, $-\text{CH}_2$ -фенилом, -нафтилом, $-\text{CH}_2$ -нафтилом, гетероароматической кольцевой системой или $-\text{CH}_2$ -гетероароматической кольцевой системой с 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 атомов в кольце, где 1, 2, 3, 4, 5 из указанных атомов в кольце указанной гетероароматической кольцевой системы представляет(-ют) собой гетероатом(ы), выбранный(-ые) из N, O и/или S, а остальные представляют собой атомы углерода, где указанная фенильная, нафтильная или гетероароматическая кольцевая система может быть незамещенной или моно-, ди- или тризамещенной независимо от друг друга C_{1-6} -алкилом с прямой или разветвленной цепью или $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -алкилом, Hal или $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -алкилом (с прямой или разветвленной цепью);

или

каждая пара R^{x7} и R^{x8} ; R^{y7} и R^{y8} ; R^{z7} и R^{z8} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членный гетероцикл, где этот гетероцикл не может содержать какой-либо дополнительный гетероатом или может содержать помимо указанного атома азота еще один атом гетероцикла, выбранный из N, O и S, где, если этот дополнительный гетероатом представляет собой N, этот дополнительный N может быть замещен H или C_{1-6} -алкилом с прямой или разветвленной цепью;

R^{x7v} , R^{x8v} , R^{x9v} обозначают независимо друг от друга C_{1-6} -алкил с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным Hal, или незамещенным насыщенным моноциклическим карбоциклом с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода;

или

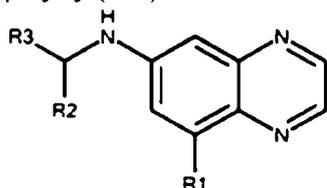
R^{x7v} и R^{x8v} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членный гетероцикл, где этот гетероцикл не может содержать какой-либо дополнительный гетероатом или может содержать помимо указанного атома азота еще один атом гетероцикла, выбранный из N, O и S, где, если этот дополнительный гетероатом представляет собой N, этот дополнительный N может быть замещен H или C_{1-6} -алкилом с прямой или разветвленной цепью; CA^{x} , CA^{y} обозначают независимо друг от друга насыщенный моноциклический карбоцикл с 3, 4, 5, 6, 7 атомами углерода, причем карбоцикл может быть незамещенным или моно- или дизамещенным R^{CA1} , R^{CA2} , независимо друг от друга.

R^{CA1} , R^{CA2} обозначают независимо друг от друга H, Hal, Ar^{x} , $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{Hetcyc}^{\text{x}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, Hetar^{x} , $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, Hetcyc^{x} , $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{y}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, LA^{x} , $\text{LA}^{\text{z}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, SF_5 , $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{\text{x7}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{x7}}\text{R}^{\text{x8}}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{x9}}$, $-\text{NR}^{\text{x7}}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{x9}}$, $-\text{S}-\text{R}^{\text{x9}}$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{\text{x9}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{x9}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{x7}}$, $-\text{NR}^{\text{x7}}\text{R}^{\text{x8}}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{R}^{\text{x9}}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{\text{x9}}$, $-\text{COOH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{\text{x9}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{\text{x7}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{x7}}\text{R}^{\text{x8}}$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{\text{x9}}$, $-\text{NR}^{\text{x7}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{\text{x9}}$, $-\text{NH}-(\text{C}_{1-3}\text{-алкилен})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-(\text{C}_{1-3}\text{-алкилен})-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{\text{x7}}$, $-\text{NH}-(\text{C}_{1-3}\text{-алкилен})-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{x7}}\text{R}^{\text{x8}}$, оксо (= O), при условии, что если R^{ca1} или R^{ca2} означает Ar^{x} , $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Ar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, Hetar^{x} , $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Hetar}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, Hetcyc^{x} , $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Ar}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{Hetcyc}^{\text{x}}-\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, $\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetar}^{\text{y}}$, $\text{LA}^{\text{z}}-\text{Hetcyc}^{\text{y}}$, то Ar^{x} , Ar^{y} , Hetcyc^{y} , то Ar^{x} , Ar^{y} , Hetcyc^{x} , Hetcyc^{y} нельзя заменять на CA^{x} или CA^{y} ;

Hal означает F, Cl, Br, I;

или их производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях.

269. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 имеет формулу (XIII)



(XIII), где R1 обозначает N-метилиндол-6-ил (1-метил-1H-индол-6-ил), 3-метил-1-бензофуран-5-ил, 1-метил-1H-пирроло [3,2-b] пиридин-6-ил;

R2 обозначает 1 H-пиразол-4-ил или 1-метил-1H-пиразол-4-ил, а R3 обозначает 1 H-имидазол-2-ил, 1-метил-1H-имидазол-2-ил, 1H-имидазол-5-ил, 1-метил-1H-имидазол-5-ил, 1H-1,2,3-триазол-5-ил, 1-метил-1H-1, 2,3-триазол-5-ил, морфолин- 2-ил, морфолин-3-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 4H-1,2,4-триазол-3-ил, 4-метил-4H-1,2,4-триазол- 3-ил;

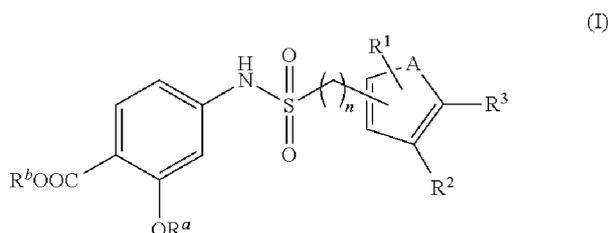
или R2 обозначает 1 H-пиразол-3-ил или 1-метил-1H-пиразол-3-ил, а R³ обозначает 1 H-1,2,3-триазол-5-ил, 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил, 4H-1,2,4-триазол-3-ил, 4-метил-4H-1, 2,4-триазол-3-ил;

или R2 обозначает 1H-пиридазин-6-он-3-ил, 6-метоксипиридазин-3-ил и R³ обозначает пиридин-3-ил, пиридин-4-ил;

или их производные, N-оксиды, пролекарства, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также физиологически приемлемые соли каждого из вышеперечисленных, включая их смеси во всех соотношениях.

270. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции, где ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из следующих пунктов 1-14:

Пункт 1. Ингибитор PFKFB3 имеет формулу



где n равно 0 или 1; A представляет собой -CR⁴=CR⁴-;

R¹ выбран из H; галогена; C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном; и C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;

R² выбран из карбоцикллил-C₀-C₃-алкила и гетероцикллил-C₀-C₃-алкила; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; любой карбоцикллил или гетероцикллил представляет собой 5- или 6-членный моноцикллил или 9- или 10-членный бицикллил; и любой карбоцикллил или гетероцикллил необязательно замещен по меньшей мере одним R⁵;

R³ выбран из H; галогена; C₁-C₆ алкила; C₁-C₆ алкокси; C₁-C₆ алкилкарбониламино; гидрокси-C₀-C₆-алкила, C₁-C₆-алкилкарбонила; C₁-C₆ алкоксикарбонила; и циано; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

или R² и R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено по меньшей мере одним R⁵;

каждый R⁴ независимо выбран из H, галогена, моноциклического C₃-C₆ карбоциклила и C₁-C₆ алкила, где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

каждый R⁵ независимо выбран из галогена; C₁-C₆ алкила; C₁-C₆ алкокси; фенокси; amino; циано; нитро; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламино; 5- или 6-членного циклического amino, необязательно содержащего по меньшей мере один дополнительный гетероатом в кольце; C₁-C₆ алкилкарбониламино; карбамоила; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламино; 5- или 6-членного циклического аминокрбонила; C₁-C₆ алкоксикарбониламино; гидрокси-C₀-C₆-алкила; C₁-C₆-алкилтио; карбокси-C₀-C₆-алкила; C₁-C₆ алкоксикарбонила; C₁-C₆ алкилкарбонила; C₁-C₆-алкилсульфонила; и C₁-C₆ алкилсульфониламино; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном;

R^a выбран из H и C₁-C₆ алкилкарбонила;

R^b выбран из H, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкила, замещенного по меньшей мере одним R⁶; карбоцикллил-C₀-C₅ алкила; и гетероцикллил-C₀-C₅-алкила; где любой карбоцикллил и

гетероцикл является 5- или 6-членным и необязательно замещен по меньшей мере одним R⁷ и необязательно содержит по меньшей мере одну оксогруппу в кольце; при условии, что R^a и R^b одновременно не являются H; каждый R⁶ независимо выбран из гидроксигруппы; C₁-C₆ алкокси; гидроксигруппы-C₁-C₆ алкокси; C₁-C₆ алкилкарбонил; C₁-C₆ алкоксикарбонил; 5- или 6-членного карбоциклического карбонил или гетероциклического карбонил; амина; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламина; вторичного или третичного гидроксигруппы-C₁-C₆ алкиламина; 5- или 6-членного циклического амина, необязательно содержащего по меньшей мере один дополнительный гетероатом в кольце, и где кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним C₁-C₆ алкилом; C₁-C₆ алкилкарбонил; C₁-C₆ алкоксикарбонил; (C₁-C₆ алкоксикарбонил)(C₁-C₆ алкил)амино; (C₁-C₆ алкилкарбонил)(5- или 6-членный карбоциклический или гетероциклический)амино; (C₁-C₆ алкилкарбонил)(C₁-C₆ алкил)амино; карбамоил; вторичным или третичным C₁-C₆ алкиламидом, где любой алкил необязательно замещен OH или CONH₂; 5- или 6-членным карбоциклическим или гетероциклическим карбамоилом; 5- или 6-членным циклическим аминокарбонил, необязательно содержащим по меньшей мере один дополнительный гетероатом в кольце, и где кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним C₁-C₆ алкилом; 5- или 6-членным карбоциклическим или гетероциклическим аминами; и 5- или 6-членным карбоциклическим или гетероциклическим оксидом; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном и любой 5- или 6-членный карбоциклический или гетероциклический необязательно замещен по меньшей мере одним R⁸; каждый R⁷ и R⁸ независимо выбран из C₁-C₆ алкила; гидроксигруппы-C₀-C₃ алкила; C₁-C₆ алкокси-C₀-C₃ алкила; C₁-C₆ алкоксикарбонил; карбоциклический-C₀-C₄ алкила; гетероциклический-C₀-C₄ алкила; C₁-C₆ алкилсульфинил; амина; нитро; C₁-C₆ вторичного или третичного амина; галогена; карбамоила; вторичного или третичного C₁-C₆ алкиламидо-C₀-C₃ алкила; C₁-C₆ алкилкарбонил; и 5- или 6-членного циклического амина, необязательно содержащего по меньшей мере один дополнительный гетероатом в кольце, и где кольцо необязательно замещено по меньшей мере одним C₁-C₆ алкилом; где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном; где любой карбоциклический и гетероциклический является 5- или 6-членным; или его фармацевтически приемлемая соль.

Пункт 2. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции согласно пункту 1, где R1 выбран из H и C₁-C₃ алкила.

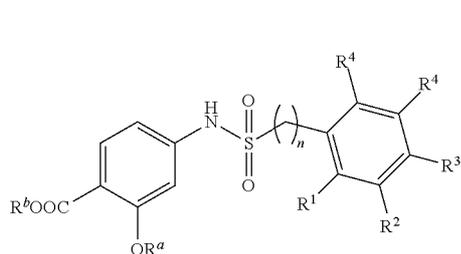
Пункт 3. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции согласно пункту 1, где каждый R4 представляет собой H.

Пункт 4. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции согласно пункту 1, где R3 выбран из H; галогена; и C₁-C₆ алкила, где любой алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном.

Пункт 5. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции согласно пункту 1, где n равно 0.

Пункт 6. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции согласно пункту 1, где Ra представляет собой H.

Пункт 7. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции согласно пункту 1, где ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции имеет формулу (ICa)



где R1, R4, Ra, Rb и n - как определено в пункте 1,

R2 представляет собой фенил, замещенный по меньшей мере одним R5, и R3 представляет собой H.

Пункт 8. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции согласно пункту 1, где R2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 группами R5; и каждый R5 независимо выбран из гидроксигруппы, C₁-C₃ алкокси и галогена.

Пункт 9. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции согласно пункту 1, где R2 представляет собой 5-фтор-2-гидроксифенил.

Пункт 10. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции согласно пункту 1, где Rb представляет собой C₂-C₄ алкил, замещенный 1 или 2 группами, выбранными из метокси и этокси.

Пункт 11. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции согласно пункту 1, где Rb представляет собой гидрокси-C₂-C₄-алкил.

Пункт 12. Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции согласно пункту 1, где Rb представляет собой тетрагидрофурил-C₁-C₀ алкил.

Пункт 13 Ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции согласно пункту 1, где ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции выбран из следующего:

метил 2-гидрокси-4-{{(4-метил -1-нафтил)сульфонил}амино}бензоат,
метил 2-гидрокси-4-{{(1-нафтилсульфонил)амино}бензоат,
метил 4-{{(4-фтор-1-нафтил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
метил 4-{{(2,1,3-бензотиадиазол-4-илсульфонил)амино}-2-гидроксибензоат,
метил 2-гидрокси-4-{{(нафталин-2-илсульфонил)амино}бензоат,
метил 4-{{(5-(диметил амино)нафталин-1-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
метил 2-гидрокси-4-{{(2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}бензоат,
метил 4-{{(3'-хлорбифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
метил 4-{{(бифенил-3-илсульфонил)амино}-2-гидроксибензоат,
метил 2-гидрокси-4-{{(3-пиридин-3-илфенил)сульфонил}амино}бензоат,
метил 2-гидрокси-4-{{(3-пиридин-4-илфенил)сульфонил}амино}бензоат,
метил 4-{{(3-(1-бензофуран-2-ил)фенил)сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 2-гидрокси-4-{{(3-хинолин-6-илфенил)сульфонил}амино}бензоат,
метил 4-{{(3'-аминобифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
метил 4-{{(3'-ацетамидобифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
метил 2-гидрокси-4-{{(2'-нитробифенил-3-ил)сульфонил}амино}бензоат,
метил 4-{{(3-(5-ацетил-2-тиенил)фенил)сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 2-гидрокси-4-{{(2'-(гидроксиметил)бифенил-3-ил)сульфонил}амино}бензоат,
метил 4-{{(3'-цианобифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
метил 2-гидрокси-4-{{(4'-(метил сульфанил)бифенил-3-ил)сульфонил}амино}бензоат,
метил 2-гидрокси-4-{{(4'-(трифторметокси)бифенил-3-ил)сульфонил}амино}бензоат,
метил 2-гидрокси-4-{{(4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)сульфонил}амино}бензоат,
метил 4-{{(4'-(диметил карбамоил)бифенил-3-ил)сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 4-{{(4'-карбамоил)бифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
метил 2-гидрокси-4-{{(3'-(метил сульфанил)бифенил-3-ил)сульфонил}амино}бензоат,
метил 4-{{(3'-карбамоил)бифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
метил 2-гидрокси-4-{{(5-(трифторметил)бифенил-3-ил)сульфонил}амино}бензоат,
метил 4-{{(2',5'-дифтор-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 4-{{(3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-5-(трифторметил)фенил)сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 2-гидрокси-4-{{(2'-гидрокси-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)сульфонил}амино}бензоат,
метил 4-{{(3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)бензил)сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 4-{{(3'-этоксифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
1-метилэтил-3'-{{(3-гидрокси-4-(метоксикарбонил)фенил)сульфамид}бифенил-3-карбоксилат,
метил 4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
бензил-2-ацетокси-4-{{(1-нафтилсульфонил)амино}бензойная кислота,
метил 2-гидрокси-4-{{(3-(пиперидин-1-ил)фенил)сульфонил}амино}бензоат,
4-(диметиламино)бутил 2-гидрокси-4-{{(3-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)фенил)сульфонил}амино}бензоат,
метил 4-{{(5'-фтор-2'-гидрокси-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
метил 4-{{(2',5'-дифторбифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
метил 4-{{(3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил)сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
3-морфолин-4-илпропил-2-гидрокси-4-{{(2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}бензоат,
3-морфолин-4-илпропил-4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
4-морфолин-4-илбутил-4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
3-морфолин-4-илпропил-4-{{(2',5'-дифторбифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
2-метоксиэтил 4-{{(2',5'-дифторбифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
4-морфолин-4-илбутил-4-{{(2',5'-дифторбифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
3-морфолин-4-илпропил-4-{{(3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил)сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
2-метоксиэтил 4-{{(3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил)сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
4-морфолин-4-илбутил-4-{{(3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил)сульфонил}амино)-2-гидроксибензоат,
2-метокси-1-метилэтил 4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
тетрагидрофуран-3-ил-4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
1-(метоксиметил)пропил-4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
2-этокси-1-(этоксиметил)этил-4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,

2-метоксибутил-4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
2-гидроксиэтил-4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
3-гидроксипропил-4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
2-метоксиэтил-4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
2-феноксиэтил-4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
3-(2,6-диметилморфолин-4-ил)пропил-4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
3-(пиридин-3-иламино)пропил-4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
3-[(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино]пропил-4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат,
3-[(5-метилизоксазол-3-ил)амино]пропил-4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензоат

или его фармацевтически приемлемая соль.

Пункт 14. 4-{{(5'-фтор-2'-гидроксибифенил-3-ил)сульфонил}амино}-2-гидроксибензойная кислота или ее фармацевтически приемлемая соль для использования в процессе нейропротекции.

271. Способ нейропротекции, включающий удаление, уменьшение, связывание, ингибирование или разрушение PFKFB3 в клетке объекта.

272. Способ нейропротекции, включающий введение ингибитора активности киназы PFKFB3.

273. Способ нейропротекции, включающий введение низкомолекулярного ингибитора PFKFB3.

274. Способ нейропротекции, включающий введение низкомолекулярного ингибитора активности киназы PFKFB3.

275. Способ нейропротекции, включающий ингибирование PFKFB3 в клетке объекта.

276. Способ лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания или нейродегенеративного состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3.

277. Способ лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания или состояния, при котором ингибирование гликолиза имеет положительный эффект, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.

278. Способ увеличения антиоксидантной способности клетки, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3.

279. Способ нейропротекции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.

280. Способ лечения нейродегенеративного заболевания, выбранного из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера с поздним началом, инсульта, атаксии-телеангиэктазии (синдрома Луи-Бара), заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, аутосомно-доминантной мозжечковой атаксии, болезни Баттена (болезни Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), кортикобазальной дегенерации, кортикобазальной ганглионарной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича (синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского), болезни Крейтцфельда-Якоба, фатальной семейной бессонницы, лобно-височной деменции и паркинсонизма, связанных с 17-й хромосомой, болезни включения промежуточных филаментов нейронов, болезни включения базофильных телец, болезни Пика, деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии, наследственной моторной и сенсорной нейропатии с проксимальным доминированием, ювенильной формы болезни Рефсума, болезни Мачадо-Джозефа, психической задержки развития и микроцефалии с гипоплазией моста и мозжечка (умственная отсталость, связанная с X-хромосомой, синдромная, тип Найма), нейроакантоцитоза, понтоцеребеллярной гипоплазии, дефицита пируватдегидрогеназы (дефицита пируватдегидрогеназного комплекса), болезни Рефсума (heredopathia atactica polyneuritiformis), абеталипопротеинемии (синдрома Бассена-Корнцвейга), лобно-височной лобарной дегенерации, спинально-мышечной атрофии, атаксии Фридрейха, спиноцеребеллярной атаксии, дентато-рубро-паллидо-люйисовой атрофии, синдрома Герстмана-Штреусслера-Шейнкера, болезни двигательного нейрона, болезни Шарко или болезни Лу Герига, склероза, спинально-мышечной атрофии, депрессии, биполярного расстройства, бокового амиотрофического склероза, атаксии Фридрейха, болезни Гентингтона, болезни с тельцами Леви, болезни Паркинсона, спинальной мышечной атрофии, болезни двигательного нейрона, болезни Альперса, церебро-окуло-фациоскелетного синдрома (COFS), кортикобазальной дегенерации, болезни Герстмана-Штреусслера-Шейнкера, куру, болезни Ли, мономелической амиотрофии, множественной системной атрофии, множественной системной

атрофии с ортостатической гипотензией (синдром Шай-Драгера), нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге, опсо-миоклонуса, прионных болезней, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, стрионигральной дегенерации, трансмиссивной губкообразной энцефалопатии (прионные заболевания), болезни Баттена, болезни Александра, синдрома Альперса-Гуттенлохера, дефицита рацемазы альфа-метилацил-КоА, синдрома Андермана, синдрома Арта, спектра атаксической нейропатии, атаксии с глазодвигательной апраксией, аутосомно-доминантной мозжечковой атаксии, глухоты и нарколепсии, аутосомно-рецессивной спастической атаксии Шарлевуа-Сагены, нейродегенерации, связанной с бета-пропеллерным белком, болезни CLN1, болезни CLN10, болезни CLN2, болезни CLN3, болезни CLN4, болезни CLN6, болезни CLN7, болезни CLN8, врожденной нечувствительности к боли с ангидрозом, семейной энцефалопатии с тельцами включения нейросерпина, нейродегенерации, связанной с гидроксилазой жирных кислот, GM2-ганглиозидоза, вариант АВ, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии типа IЕ, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии типа II, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии типа V, младенческой нейроаксональной дистрофии, наследственного восходящего спастического паралича с манифестацией в младенческом возрасте, младенческой спиноцеребеллярной атаксии, юношеского первичного бокового склероза, синдрома Маринеску-Шегрена, нейродегенерации, связанной с белками митохондриальной мембраны, множественной системной атрофии, нейромиеелита зрительного нерва, нейродегенерации, связанной с пантотенаткиназой, поликистозной липодомембранозной остеодисплазии со склерозирующей лейкоэнцефалопатией, прионной болезни, прогрессирующей внешней офтальмоплегии, нейропатии, связанной с дефицитом транспортера рибофлавина, болезни Сандгоффа, спастической параплегии типа 49, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.

281. Способ лечения травматического повреждения головного мозга, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.

282. Способ уменьшения поглощения глюкозы нейроном, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3.

283. Способ предотвращения апоптотической гибели нейрона, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3.

284. Способ предотвращения апоптотической гибели нейрона, вызванной чрезмерной активацией рецептора глутамата, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.

285. Способ предотвращения апоптотической гибели нейрона, вызванной чрезмерной активацией рецептора глутамата, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3.

286. Способ уменьшения поглощения глюкозы астроцитом, включающий приведение астроцита в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3.

287. Способ ингибирования пролиферации реактивных астроцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.

288. Способ защиты нейрона от эксайтотоксичности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.

289. Способ защиты энтерального нейрона от эксайтотоксичности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей такой ингибитор PFKFB3.

290. Способ защиты нейрона от эксайтотоксичности, включающий приведение нейрона в контакт с эффективным количеством ингибитора PFKFB3.

291. Способ лечения субъекта-человека после острого повреждения центральной нервной системы, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один ингибитор PFKFB3, указанному человеку в течение заранее определенного периода времени после указанного острого повреждения центральной нервной системы.

292. Способ по предыдущему пункту Формулы изобретения, при котором указанное хроническое повреждение центральной нервной системы вызвано нейродегенеративным заболеванием.

293. Способ по предыдущему пункту Формулы изобретения, при котором нейродегенеративное заболевание выбрано из любого из предыдущих пунктов.

294. Способ уменьшения или предотвращения повреждения нейронов у человека, подверженного риску хронического повреждения центральной нервной системы, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере ингибитор PFKFB3, указанному субъекту-человеку до указанного хронического повреждения центральной нервной системы.

295. Способ по предыдущему пункту Формулы изобретения, при котором указанное хроническое повреждение центральной нервной системы вызвано нейродегенеративным заболеванием.

296. Способ по предыдущему пункту Формулы изобретения, при котором нейродегенеративное заболевание выбрано из любого из предыдущих пунктов.

297. Способ согласно любому из предшествующих пунктов Формулы изобретения, при котором указанный способ дополнительно включает ослабление повреждения нейронов у человека.

298. Способ производства лекарственного средства нейропротекции, включающий использование ингибитора PFKFB3 в качестве активного ингредиента.

299. Способ лечения или предотвращения возрастного заболевания или расстройства или другого лечения против старения, включающий удаление, уменьшение, связывание, ингибирование или разрушение PFKFB3 в клетке субъекта.

300. Способ по предшествующему пункту Формулы изобретения, включающий введение субъекту лекарственного средства, при котором удаление, уменьшение, связывание, ингибирование или разрушение PFKFB3 достигается с помощью такого лекарственного средства.

301. Способ, выбранный из способов лечения или предотвращения возрастного заболевания или расстройства или другого лечения против старения, способа поддержания или улучшения здоровья субъекта, способа поддержания или улучшения физической формы субъекта, способа улучшения/увеличения активности у субъекта, улучшения/увеличения функциональной активности у субъекта, способа лечения против старения, способа предотвращения, улучшения или уменьшения эффектов старения, способа уменьшения или отсрочки увеличения биологического возраста или замедления скорости старения, способа изменения биомаркера или биомаркеров заболеваемости до состояния, соответствующего меньшей вероятности заболеваемости, включающего этап введения субъекту ингибитора PFKFB3, способа лечения, профилактики, улучшения и уменьшения последствий наступления дряхлости, способа лечения заболеваний, связанных со старением, способа увеличения продолжительности сохранения здоровья или продолжительности жизни, способа повышения стрессоустойчивости или сопротивляемости, способа увеличения скорости или другого улучшения восстановления после операции, лучевой терапии, заболевания и/или любого другого стресса, способа профилактики и/или лечения климактерического синдрома или восстановления репродуктивной функции, способа устранения или уменьшения распространения стареющих клеток, способа уменьшения общих или множественных причин рисков смертности в целом или рисков смертности, связанных по меньшей мере с одним или по меньшей мере двумя возрастными заболеваниями или состояниями, или задержки увеличения таких рисков, снижения рисков заболеваемости, способа модуляции по меньшей мере одного из биомаркеров старения в более молодое состояние или замедления его перехода в «старое» состояние, способа профилактики или лечения заболевания, связанного со старением, включающего введение субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора PFKFB3 или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PFKFB3.

302. Способ лечения или предотвращения возрастного заболевания или расстройства или другого лечения против старения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов.

303. Способ улучшения параметра, выбранного из: силы мышц, плотности костей, роста волос, когнитивных способностей, стрессоустойчивости или сопротивляемости, параметров крови, частоты сердечных сокращений, когнитивных функций, базовой скорости метаболизма, систолического кровяного давления, минеральной плотности пяточной кости (МПК), количественного ультразвукового индекса пятки (QUI), ослабления ультразвукового ответа при широкополосном исследовании пятки, объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), форсированной жизненной емкости легких (FVC), пикового потока выдоха (PEF), продолжительности до первого нажатия кнопки в каждом раунде, времени реакции, среднего времени для правильного определения совпадений, силы кистевого хвата (правой и/или левой руки), безжировой массы всего тела, безжировой массы ноги (правой и/или левой), времени восстановления после любого стресса (рана, операция, химиотерапия, болезнь, изменение образа жизни и т. д.), роста стоя, объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), безжировой массы ноги (правой), прогнозируемой массы ноги (правой), скорости основного

обмена, форсированной жизненной емкости легких (FVC), безжировой массы ноги (левой), прогнозируемой массы ноги (левой), систолического кровяного давления, автоматическое считывание, минеральной плотности пяточной кости (BMD) (левой), количественного ультразвукового индекса пятки (QUI), прямой ввод (левая нога), безжировой массы всего тела, массы воды всего тела, Т-показателя минеральной плотности пяточной кости (BMD), автоматизированное считывание (левая), скорости прохождения звука через пятку (левую), роста сидя, минеральной плотности пяточной кости (BMD) (правой), количественного ультразвукового индекса пятки (QUI), прямой ввод (правая), скорости прохождения звука через пятку (правую), Т-показателя минеральной плотности пяточной кости (BMD), автоматизированное считывание (правая), пиковой скорости выдоха (PEF), процентного содержания жира в ноге (левой), безжировой массы тела, процентного содержания жира в ноге (правой), прогнозируемой массы туловища, силы кистевого хвата (левая рука), затухания ультразвука при широкополосном исследовании пятки (левой), затухания ультразвука при широкополосном исследовании пятки (правой), силы кистевого хвата (правая рука), продолжительности до первого нажатия кнопки в каждом раунде, среднее время правильного определения совпадений, процента жира в организме, процента жира в туловище, индекса массы тела (ИМТ), массы жира ноги (правой), безжировой массы руки (левой), прогнозируемой массы руки (левой), безжировой массы руки (правой), гематокрита, прогнозируемой массы руки (правой), окружности талии, массы жира ноги (правой), концентрации гемоглобина, процентного содержания жира в руке (левой), ширины лодыжки (левой), массы всего тела, индекса массы тела (ИМТ), времени от пика до пика пульсовой волны, процентного содержания жира в руке (правой), веса, среднего объема тела, массы туловища, пульсовой волны, индекса артериальной жесткости, ширины лодыжки (правой), количества тромбоцитов, количества красных кровяных телец (эритроцитов), среднего объема сферических клеток, среднего объема тромбоцита, веса, массы жира руки (левой), процента лимфоцитов, процента нейтрофилов, массы жира руки (правой), сопротивления тканей ноги (левой), среднего объема ретикулоцитов, количества тромбоцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците, сопротивления тканей ноги (правой), ширины распределения красных кровяных телец (эритроцитов), частоты пульса, автоматическое считывание, сопротивления тканей всего тела, диастолического артериального давления, автоматическое считывание, количества лимфоцитов, количества выполненных измерений, количества нейтрофилов, процентного содержания моноцитов, окружности бедра, количества моноцитов, ширины распределения тромбоцитов, средней концентрации корпускулярного гемоглобина, фракции незрелых ретикулоцитов, сопротивления тканей руки (правой), процента ретикулоцитов, количества нажатий кнопки, количества белых кровяных телец (лейкоцитов), частоты пульса, количества ретикулоцитов с высоким светорассеянием, процента базофилов, сопротивления тканей руки (левой), индекса отражения пульсовой волны, количества эозинофилов, количества ядерных эритроцитов, процента эозинофилов, количества базофилов, количества ретикулоцитов, процентного содержания ретикулоцитов с высоким светорассеянием, процентного содержания ядерных эритроцитов или любого другого параметра, ухудшающегося с возрастом, представляющий собой этап введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

304. Способ улучшения по меньшей мере двух параметров, описанных в предыдущем пункте, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

305. Способ улучшения по меньшей мере двух параметров здоровья, ухудшающихся с возрастом, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

306. Способ омоложения, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

307. Способ профилактики или лечения заболеваний, связанных со старением, выбранных из: атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, кахексии, артрита, катаракты, остеопороза, диабета 2 типа, гипертензии, нейродегенерации (включая, помимо прочего, болезнь Альцгеймера, деменцию, болезнь Гентингтона и другие, возрастную деменцию; болезнь Паркинсона; боковой амиотрофический склероз (БАС)), инсульта, атрофического гастрита, остеоартрита, НАСГ, камптокормии, хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца, синдрома дисрегуляции дофамина, метаболического синдрома, недержания мочи, тиреодита Хашимото, сердечной недостаточности, депрессии в позднем возрасте, старения иммунитета (включая, помимо прочего, возрастное снижение иммунного ответа на вакцины, возрастное снижение ответа на иммунотерапию и т. д.), инфаркта миокарда, острого

коронарного синдрома, саркопении, саркопенического ожирения, старческого остеопороза, недержания мочи или любого другого заболевания, связанного со старением, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

308. Способ лечения ускоренного старения, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

309. Способ лечения ускоренного старения выживших после рака, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

310. Способ лечения ускоренного старения субъекта, страдающего ВИЧ, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

311. Способ предотвращения или лечения последствий химиотерапии, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

312. Способ предотвращения или лечения последствий лучевой терапии, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

313. Способ противолучевой защиты, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

314. Способ изменения биомаркера или биомаркеров общей смертности до состояния, соответствующего меньшей вероятности смерти, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

315. Способ изменения биомаркера или биомаркеров смертности до состояния, соответствующего меньшей вероятности смерти, включающий этап введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащий ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

316. Способ изменения биомаркера или биомаркеров продолжительности сохранения здоровья или маркера ожидаемой продолжительности жизни до состояния, соответствующего большей продолжительности сохранения здоровья или ожидаемой продолжительности жизни, включающий стадию введения субъекту ингибитора PFKFB3 или композиции, содержащей ингибитор PFKFB3 в качестве активного агента.

317. Способ производства терапии против старения, включающий стадию использования ингибитора PFKFB3 в качестве активного агента.

318. Способ производства терапии для применения согласно любому из пунктов данной заявки, включающий стадию использования ингибитора PFKFB3 в качестве активного агента.

319. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, когда такой способ применяют к здоровому субъекту.

320. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, когда такой способ применяют к пожилому субъекту.

321. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, когда такой способ применяют к субъекту старше 40 лет.

322. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, когда такой способ применяют к субъекту, у которого проявляются симптомы старения.

323. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, когда такой способ применяют к субъекту, который не страдает возрастным заболеванием или нарушением.

324. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, когда указанный способ не является терапевтическим.

325. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, когда ингибитор, модулятор или агент деградации PFKFB3 выбран из пептида, малой молекулы, антитела, аптамера, белка, вируса, полимера, геновой терапии, наночастиц или частиц.

326. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, когда вместо ингибитора PFKFB3 используется композиция, содержащая ингибитор PFKFB3.

327. Способ согласно предшествующему пункту, когда композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

328. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, когда ингибитор PFKFB3 представляет собой низкомолекулярный ингибитор PFKFB3.

329. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, когда ингибитор PFKFB3 представляет собой низкомолекулярный ингибитор активности киназы PFKFB3.

330. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, когда ингибитор PFKFB3 находится в терапевтически эффективном количестве.

331. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, когда ингибитор PFKFB3 вводится в фармацевтической композиции, дополнительно содержащей по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

332. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, при котором возрастное заболевание или расстройство, связанное с PFKFB3, исключает рак.

333. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, когда ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из приведенных ниже пунктов.

334. Агент, удаляющий, восстанавливающий, связывающий, ингибирующий или разрушающий PFKFB3 в клетке субъекта-ингибитора PFKFB3, для использования в нейропротекции.

335. Ингибитор PFKFB3 для использования в качестве нейропротектора.

336. Низкомолекулярный ингибитор активности киназы PFKFB3 для использования в качестве нейропротектора.

337. Ингибитор активности киназы PFKFB3 для использования в нейропротекции.

338. Низкомолекулярный ингибитор PFKFB3 для использования в нейропротекции.

339. Низкомолекулярный ингибитор активности киназы PFKFB3 для использования в нейропротекции.

340. Ингибитор PFKFB3 для использования при лечении или профилактике нейродегенеративного заболевания или нейродегенеративного состояния.

341. Ингибитор PFKFB3 для лечения нейродегенеративного заболевания, выбранного из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера с поздним началом, инсульта, атаксии-телеангиэктазии (синдрома Луи-Бар), заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, аутомно-доминантной мозжечковой атаксии, болезни Баттена (болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), кортикобазальной дегенерации, кортикобазальной ганглионарной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича (синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского), синдрома Крейтцфельда-Ричардсона-Ольшевского, болезни Крейтцфельда-Якоба, фатальной семейной бессонницы, лобно-височной деменции и паркинсонизма, связанных с 17-й хромосомой, болезни включения промежуточных филаментов нейронов, болезни базофильных телец включения, болезни Пика, деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии, наследственной моторной и сенсорной нейропатии с проксимальным доминированием, ювенильной формы болезни Рефсума, болезни Мачадо-Джозефа, умственной отсталости и микроцефалии с гипоплазией моста и мозжечка (умственная отсталость, X-сцепленная, синдромная, тип Наджда), нейроакантоцитоза, мостомозжечковой гипоплазии, дефицита пируватдегидрогеназы (дефицит пируватдегидрогеназного комплекса), болезни Рефсума (hereditary ataxia polyneuritis formis), абеталипопротеинемии (синдрома Бассена-Корнцвейга), лобно-височной лобарной дегенерации, спинально-мышечной атрофии, атаксии Фридрейха, спиноцеребеллярной атаксии, дентато-рубро-паллидо-люйсовской атрофии, синдрома Герстмана-Штреусслера-Шейнкера, болезни двигательного нейрона, болезни Шарко или болезни Лу Герига, склероза, спинально-мышечной атрофии, депрессии, биполярного расстройства, болезни бокового амиотрофического склероза, болезни телец Леви, болезни Паркинсона, мышечной атрофии позвоночника, болезни двигательного нейрона, болезни Альперса, церебро-окуло-фациоскелетный синдрома (COFS), кортикобазальной дегенерации, болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, куру, болезни Ли, мономелической амиотрофии, множественной системной атрофии, множественной системной атрофии с ортостатической гипотензией (синдром Шай-Драгера), нейродегенерации с накоплением железа в мозге, опсомиоклонуса, прионных заболеваний, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, стриатонигральной дегенерации, трансмиссивной губчатой энцефалопатии (прионная болезнь), болезни Баттена, болезни Александра, синдрома Алькрса-Гуттенлохера, дефицита рацемазы альфа-метилакил КоА, синдрома Андерманна, синдрома Артса, спектра атаксической нейропатии, атаксии с глазодвигательной апраксией, аутомно-доминантной мозжечковой атаксии, глухоты и нарколепсии, аутомно-рецессивной спастической атаксии Шарлевуа-Сагений, нейродегенерации, связанной с бета-пропеллерным белком, болезни CLN10, болезни CLN2, болезни CLN3, болезни CLN4, болезни CLN6, болезни CLN7, болезни CLN8, врожденной нечувствительности к боли с ангидрозом, семейной энцефалопатии с тельцами включения нейросерпина, нейродегенерации, связанной с гидроксилазой жирных кислот, GM2-ганглиозидоза, вариант АВ, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии типа IЕ, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии типа II, наследственной сенсорной и вегетативной нейропатии типа V, детской нейроаксональной дистрофии, восходящего

наследственного спастического паралича с манифестацией во младенчестве, спиноцеребеллярной атаксии с манифестацией во младенчестве, ювенильного первичного бокового склероза, синдрома Маринеску-Шегрена, нейродегенерации, ассоциированной с белками митохондриальной мембраны, множественной системной атрофии, оптического нейромиелимита, нейродегенерации, ассоциированной с пантотенаткиназой, поликистозной липомембранозной остеодисплазией со склерозирующей лейкоэнцефалопатией, прионной болезнью, прогрессирующей внешней офтальмоплегии, нейропатии, связанной с недостатком транспортера рибофлавина, болезни Сандгоффа, спастической параплегии тип 49.

342.А Ингибитор PFKFB3 для лечения травматического повреждения головного мозга.

343.А Ингибитор PFKFB3 для профилактики нейродегенерации.

344.А Ингибитор PFKFB3 для использования в профилактике нейродегенеративного заболевания, выбранного из болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера с поздним началом, инсульта, атаксии-телеангиэктазии (синдрома Луи-Бар), заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, аутосомно-доминантной мозжечковой атаксии, болезни Баттена (болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), кортикобазальной дегенерации, кортикобазальной ганглионарной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича (синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского), синдрома Крейтцфельда-Ричардсона-Ольшевского, болезни Крейтцфельда-Якоба, фатальной семейной бессонницы, лобно-височной деменции и паркинсонизма, связанных с 17-й хромосомой, болезни включения промежуточных филаментов нейронов, болезни базофильных телец включения, болезни Пика, деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии, наследственной моторной и сенсорной нейропатии с проксимальным доминированием, ювенильной форма болезни Рефсума, болезни Мачадо-Джозефа, умственной отсталости и микроцефалии с гипоплазией моста и мозжечка (умственная отсталость, X-сцепленная, синдромная, тип Наджма), нейроакантоцитоза, мостомозжечковой гипоплазии, дефицита пируватдегидрогеназы (дефицит пируватдегидрогеназного комплекса), болезни Рефсума (heredopathia atactica polyneuritiformis), абеталипопротеинемии (синдрома Бассена-Корнцвейга), лобно-височной лобарной дегенерации, спинально-мышечной атрофии, атаксии Фридрейха, спиноцеребеллярной атаксии, дентато-рубро-паллидо-люйисовой атрофии, синдрома Герстмана-Штреусслера-Шейнкера, болезни двигательного нейрона, болезни Шарко или болезни Лу Герига, склероза, спинально-мышечной атрофии, депрессии, биполярного расстройства,

345. Ингибитор PFKFB3 для использования в обеспечении нейропротекции популяции клеток у субъекта.

346. Ингибитор PFKFB3 для использования в производстве лекарственного средства нейропротекции, включающего использование ингибитора PFKFB3 в качестве активного ингредиента.

347. Агент, удаляющий, уменьшающий, связывающий, ингибирующий или разрушающий PFKFB3 в клетке ингибитора PFKFB3 субъекта, для использования при лечении или профилактике возрастного заболевания или расстройства или другого лечения против старения.

348. Ингибитор PFKFB3 для использования одним или несколькими из следующих способов: лечение или профилактика возрастного заболевания или расстройства или другое антивозрастное лечение, лечение или профилактика возрастного заболевания или расстройства или другое антивозрастное лечение, поддержание или улучшение здоровья субъекта, поддержание или улучшение физической формы субъекта, улучшение/повышение активности субъекта, улучшение/повышение функциональной активности субъекта, улучшение параметра, выбранного из: силы мышц, плотности костей, роста волос, когнитивных способностей, стрессоустойчивости или сопротивляемости, параметров крови, частоты сердечных сокращений, когнитивных функций, базовой скорости метаболизма, систолического кровяного давления, минеральной плотности пяточной кости (МПК), количественного ультразвукового индекса пятки (QUI), ослабления ультразвукового ответа при широкополосном исследовании пятки, объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), форсированной жизненной емкости легких (FVC), пикового потока выдоха (PEF), продолжительности до первого нажатия кнопки в каждом раунде, времени реакции, среднего времени правильного определения совпадений, силы кистевого хвата (правой и/или левой руки), безжировой массы всего тела, безжировой массы ноги (правой и/или левой), времени восстановления после любого стресса (рана, операция, химиотерапия, болезнь, изменение образа жизни и т. д.), роста стоя, объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), безжировой массы ноги (правой), прогнозируемой массы ноги (правой), скорости основного обмена, форсированной жизненной

емкости легких (FVC), безжировой массы ноги (левой), прогнозируемой массы ноги (левой), систолического кровяного давления, автоматическое считывание, минеральной плотности пяточной кости (BMD) (левой), количественного ультразвукового индекса пятки (QUI), прямой ввод (левая нога), безжировой массы всего тела, массы воды всего тела, Т-показателя минеральной плотности пяточной кости (BMD), автоматизированное считывание (левая), скорости прохождения звука через пятку (левую), роста сидя, минеральной плотности пяточной кости (BMD) (правой), количественного ультразвукового индекса пятки (QUI), прямой ввод (правая), скорости прохождения звука через пятку (правую), Т-показателя минеральной плотности пяточной кости (BMD), автоматизированное считывание (правая), пиковой скорости выдоха (PEF), процентного содержания жира в ноге (левой), безжировой массы тела, процентного содержания жира в ноге (правой), прогнозируемой массы туловища, силы кистевого хвата (левая рука), затухания ультразвука при широкополосном исследовании пятки (левой), затухания ультразвука при широкополосном исследовании пятки (правой), силы кистевого хвата (правая рука), продолжительности до первого нажатия кнопки в каждом раунде, среднее время правильного определения совпадений, процента жира в организме, процента жира в туловище, индекса массы тела (ИМТ), массы жира ноги (правой), безжировой массы руки (левой), прогнозируемой массы руки (левой), безжировой массы руки (правой), гематокрита, прогнозируемой массы руки (правой), окружности талии, массы жира ноги (правой), концентрации гемоглобина, процентного содержания жира в руке (левой), ширины голени (левой), массы всего тела, индекса массы тела (ИМТ), времени от пика до пика пульсовой волны, процентного содержания жира в руке (правой), веса, среднего объема тела, массы туловища, пульсовой волны, индекса артериальной жесткости, ширины голени (правой), количества тромбоцитов, количества красных кровяных телец (эритроцитов), среднего объема сферических клеток, среднего объема тромбоцита, веса, массы жира руки (левой), процента лимфоцитов, процента нейтрофилов, массы жира руки (правой), сопротивления тканей ноги (левой), среднего объема ретикулоцитов, количества тромбоцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците, сопротивления тканей ноги (правой), ширины распределения красных кровяных телец (эритроцитов), частоты пульса, автоматическое считывание, сопротивления тканей всего тела, диастолического артериального давления, автоматическое считывание, количества лимфоцитов, количества выполненных измерений, количества нейтрофилов, процентного содержания моноцитов, окружности бедра, количества моноцитов, ширины распределения тромбоцитов, средней концентрации корпускулярного гемоглобина, фракции незрелых ретикулоцитов, сопротивления тканей руки (правой), процента ретикулоцитов, количества нажатий кнопки, количества белых кровяных телец (лейкоцитов), частоты пульса, количества ретикулоцитов с высоким светорассеянием, процента базофилов, сопротивления тканей руки (левой), индекса отражения пульсовой волны, количества эозинофилов, количества ядерных эритроцитов, процента эозинофилов, количества базофилов, количества ретикулоцитов, процентного содержания ретикулоцитов с высоким светорассеянием, процентного содержания ядерных эритроцитов или любого другого параметра, ухудшающегося с возрастом, улучшение по меньшей мере двух параметров, описанных выше в этой Формуле изобретения, улучшение по меньшей мере двух параметров здоровья, ухудшающихся с возрастом, антивозрастное лечение, профилактика, улучшение или уменьшение эффектов старения, уменьшение или отсрочка увеличения биологического возраста или замедление скорости старения, лечение, профилактика, улучшение и уменьшение последствий дряхлости, лечение заболеваний, связанных со старением, увеличение продолжительности сохранения здоровья или продолжительности жизни, омоложение, по меньшей мере, одно из следующего: повышение стрессоустойчивости или сопротивляемости, увеличение скорости или другое улучшение восстановления после операции, лучевой терапии, болезни и/или любого другого стресса, лечение климактерического синдрома или восстановление репродуктивной функции, устранение или уменьшение распространения стареющих клеток, уменьшение всех причин или множественных причин рисков смерти или рисков смерти, связанных как минимум с одним или по меньшей мере двумя из возрастных заболеваний или состояний или отсрочка увеличения таких рисков, снижение риска заболеваемости, изменение биомаркера или биомаркеров заболеваемости до состояния, соответствующего меньшей вероятности заболеваемости, изменение по меньшей мере одного из биомаркеров старения до более молодого состояния или замедление его перехода в «старое» состояние, профилактика или лечение заболеваний, связанных со старением, профилактика или лечение связанного со старением заболевания, выбранного из: атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, кахексии, артрита, катаракты, остеопороза, диабета 2 типа, гипертензии, нейродегенерации (включая, помимо прочего, болезнь Альцгеймера, деменцию, болезнь Гентингтона и другие возрастные деменции);

болезнь Паркинсона; и боковой амиотрофический склероз (БАС)), инсульта, атрофического гастрита, остеоартрита, НАСГ, камптокормии, хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца, синдрома дисрегуляции дофамина, метаболического синдрома, недержания мочи, тиреоидита Хашимото, сердечной недостаточности, депрессии в позднем возрасте, старения иммунитета (включая, помимо прочего, возрастное снижение иммунного ответа на вакцины, возрастное снижение ответа на иммунотерапию и т. д.), инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, саркопении, саркопенического ожирения, старческого остеопороза, недержания мочи или любого другого связанного со старением заболевания, лечение ускоренного старения, лечение ускоренного старения выжившего после рака, лечение ускоренного старения субъекта, страдающего ВИЧ, профилактика или лечение последствий химиотерапии, профилактика или лечение последствий лучевой терапии, противолучевая защита, изменение биомаркера или биомаркеров по всем случаям смертности до состояния, соответствующего меньшей вероятности смертности, изменение биомаркера или биомаркеров смертности до состояния, соответствующего меньшей вероятности смертности.

349. Нейропротекторная фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор PFKFB3 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

350. Фармацевтическая композиция против старения, содержащая ингибитор PFKFB3 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

351. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, содержащая ингибитор PFKFB3 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

352. Фармацевтическая композиция против старения, содержащая ингибитор PFKFB3 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

353. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой модулятор Косвенной мишени имитирует снижение или ингибирование PFKFB3 или влияет на таковое.

354. Способ тестирования или контроля эффективности терапии, выбранной из терапии путем подавления PFKFB3, терапии путем удаления PFKFB3, терапии путем снижения PFKFB3, терапии путем связывания PFKFB3, терапии путем ингибирования PFKFB3, или терапии, путем разрушения PFKFB3, включающий этап проверки у субъекта, получающего такую терапию, параметра, выбранного из следующего: биологический возраст пациента, по меньшей мере один биомаркер старения, по меньшей мере одно возрастное нарушение или заболевание, по меньшей мере один из маркеров омоложения, дряхлость, продолжительность сохранения здоровья или продолжительность жизни, или любой другой маркер или параметр, приемлемый для проверки эффективности антивозрастной терапии.

355. Способ тестирования или контроля эффективности низкомолекулярного ингибитора PFKFB3, включающий этап проверки нейропротекторного действия такого ингибитора в клетке.

356. Набор для нейропротекции, включающий ингибитор PFKFB3 и инструкцию по применению.

357. Набор для антивозрастного лечения, включающий ингибитор PFKFB3 и инструкцию по применению.

358. Набор по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой соединение, выбранное из соединений, описанных или упомянутых в данной заявке.

359. Материальный носитель, сконфигурированный с инструкциями, которые при выполнении заставляют процессор осуществлять соответствующий способ, причем способ включает, по меньшей мере, одно из следующего: фиксирование в сведениях о пациенте информации о лечении против старения, связанном с подавлением экспрессии, удалением, сокращением, связыванием, ингибированием или разрушением PFKFB3, фиксирование в сведениях о пациенте информации об антивозрастном или нейропротекторном лечении, связанном с модулированием, подавлением, удалением, уменьшением, связыванием, ингибированием, активацией или разрушением по меньшей мере одной из Косвенных мишеней, фиксирование в сведениях о пациенте информации о нейропротекции, связанной с удалением, уменьшением, связыванием, ингибированием или разрушением PFKFB3.

360. Материальный носитель, сконфигурированный с инструкциями, которые при выполнении заставляют процессор осуществлять соответствующий способ, причем способ включает: фиксирование в сведениях о пациенте информации о способе или использовании, описанных в любом из предшествующих пунктов.

361. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой соединение со специфичностью к полинуклеотиду PFKFB3, выбранное из списка, состоящего из терапии подавления экспрессии PFKFB3, искусственной микроРНК, рибозима,

антисмыслового полинуклеотида или малой интерферирующей РНК (миРНК), двухцепочечной РНК, короткой шпилечной РНК.

362. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор PFKFB3 выбран из описанных в данной заявке или является его структурным или функциональным аналогом.

363. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор PFKFB3 представляет собой малую молекулу.

364. Соединение для применения в качестве нейропротектора, где соединение выбрано из любого из пп. 1-199 Формулы изобретения.

365. Соединение для использования в качестве нейропротектора, где соединение выбрано из любого из пунктов 338-1846 Формулы изобретения.

366. Соединение для применения в качестве лечения против старения, где соединение выбрано из любого из пп. 1-199 Формулы изобретения.

367. Соединение для применения, выбранное из любого из предшествующих пунктов, где ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пунктов 1-199.

368. Соединение согласно любому из пп. 1-199 или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 для применения при лечении церебральной ишемии.

369. Соединение согласно любому из пп. 1-199 или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 для применения при лечении неврологического инсульта.

370. Соединение согласно любому из пп. 1-199 или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 для применения при лечении ишемического инсульта.

371. Соединение согласно любому из пп. 1-199 или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 для применения при лечении неонатального ишемического инсульта.

372. Соединение согласно любому из пп. 1-199 или фармацевтическая композиция согласно любому из пп. 200-203 для применения при лечении транзиторной ишемической атаки.

373. Способ лечения церебральной ишемии, включающий введение ингибитора PFKFB3, где ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пп. 1-199, или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203.

374. Способ лечения неврологического инсульта, включающий введение ингибитора PFKFB3, при котором ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пп. 1-199, или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203.

375. Способ лечения ишемического инсульта, включающий введение ингибитора PFKFB3, при котором ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пп. 1-199, или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203.

376. Способ лечения неонатального ишемического инсульта, включающий введение ингибитора PFKFB3, где ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пп. 1-199, или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 200-203.

377. Соединение, выбранное из любого из пунктов 254-264 или любого из пунктов 338-1846 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H, для применения при лечении церебральной ишемии.

378. Соединение, выбранное из любого из пунктов 254-264 или любого из пунктов 338-1846 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H, для применения при лечении неврологического инсульта.

379. Соединение, выбранное из любого из пунктов 254-264 или любого из пунктов 338-1846, или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H для применения в лечении ишемического инсульта.

380. Соединение, выбранное из любого из пунктов 254-264 или любого из пунктов 338-1846, или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H для применения в лечении неонатального ишемического инсульта.

381. Соединение, выбранное из любого из пунктов 254-264 или любого из пунктов 338-1846, или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H для применения в лечении транзиторной ишемической атаки.

382. Способ лечения церебральной ишемии, включающий введение ингибитора PFKFB3, при этом ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пунктов 254-264 или любого из пунктов 338-1846 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H.

383. Способ лечения неврологического инсульта, включающий введение ингибитора PFKFB3, при этом ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пунктов 254-264 или любого из пунктов 338-1846 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H.

384. Способ лечения ишемического инсульта, включающий введение ингибитора PFKFB3, при этом ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пунктов любого из пунктов 254-264 или любого из пунктов 338-1846 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H.

385. Способ лечения неонатального ишемического инсульта, включающий введение ингибитора PFKFB3, при этом ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пунктов 254-264 или любого из пунктов 338-1846 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H.

386. Способ нейропротекции, включающий введение ингибитора PFKFB3, где ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пп. 1-199.

387. Способ нейропротекции, включающий введение ингибитора PFKFB3, где ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пп. 338-1846 или пп. А, В, С, D, E, F, G, H.

388. Способ лечения против старения, включающий введение соединения, при этом соединение выбрано из любого из пп. 1-199.

389. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, при котором ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пп. 1-199.

390. Применение согласно любому из предшествующих пунктов, где ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пп. 1-199.

391. Способ согласно любому из предшествующих пунктов, при котором ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пунктов 254-264 или любого из пунктов 338-1846 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G, или H.

392. Применение согласно любому из предшествующих пунктов, где ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пунктов 254-264 или любого из пунктов 338-1846 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H.

393. Способ лечения против старения, включающий введение ингибитора PFKFB3, при этом ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пунктов 338-1846 или пунктов А, В, С, D, E, F, G, H.

394. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пунктов 1-199 или любого из пунктов 254-264 или любого из пунктов 338 -1846 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H.

395. Ингибитор PFKFB3 для применения в целях усиления функции Т-клеток для адаптивной Т-клеточной терапии, где ингибитор PFKFB3 выбирается из любого из пунктов 1-199 или любого из пунктов 254-264 или любого из пунктов 338-1846 или любого из пунктов А, В, С, D, E, F, G или H.

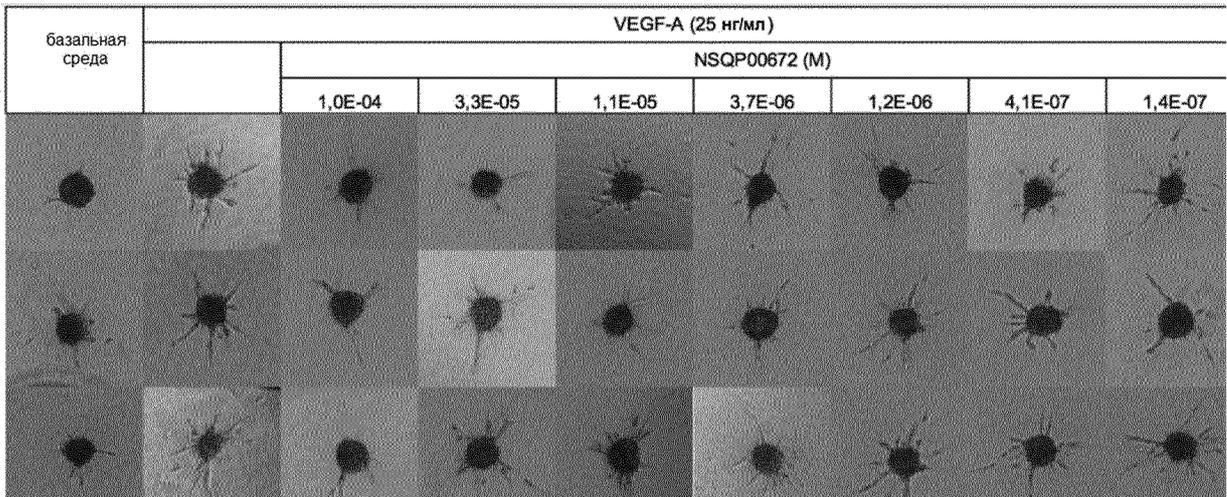
396. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предшествующих пунктов или приведенная в этом описании, где упомянутый ингибитор PFKFB3 или другой агент представляет собой фармацевтически приемлемую соль такого ингибитора или такого другого агента, или его гидрат или сольват, где его фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли выбраны из солей, полученных путем взаимодействия с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, метансульфоновой кислотой, уксусной кислотой, фумаровой кислотой, янтарной кислотой, молочной кислотой, лимонной кислотой, винной кислотой и малеиновой кислотой.

397. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор PFKFB3 является структурным аналогом, функциональным аналогом, производным, N-оксидом, пролекарством, сольватом, таутомером, стереоизомером, рацематом, физиологически приемлемой солью, включая их смеси во всех соотношениях ингибитора PFKFB3, выбранных из любого из предшествующих пунктов.

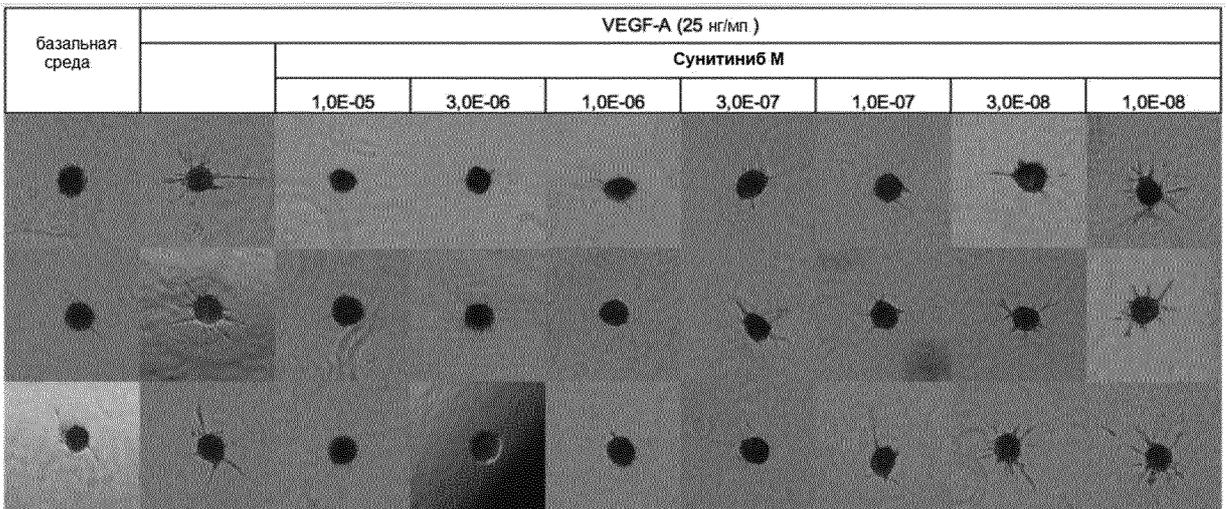
398. Набор, способ, композиция, фармацевтическая композиция, применение, ингибитор PFKFB3, среда по любому из предшествующих пунктов или приведенная в этом описании, где ингибитор PFKFB3 или другой упомянутый агент представлены в форме пролекарства.

HUVECs (человеческие эндотелиальные клетки пупочной вены)	> 100		> 100		10% ФБС (фетал ьяная бычья сыворо тка)	Н/Д	Н/Д	Среда Lonza EBM-2 и EGM-2

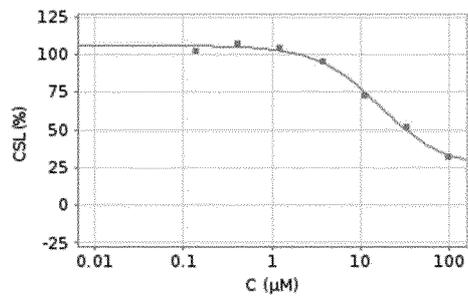
Фигура 1.



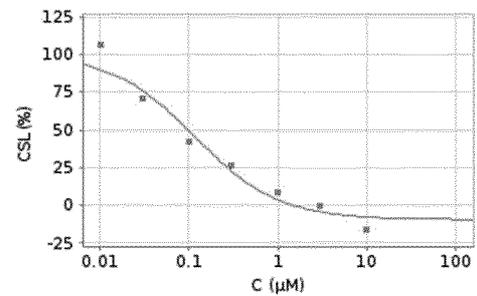
A



B

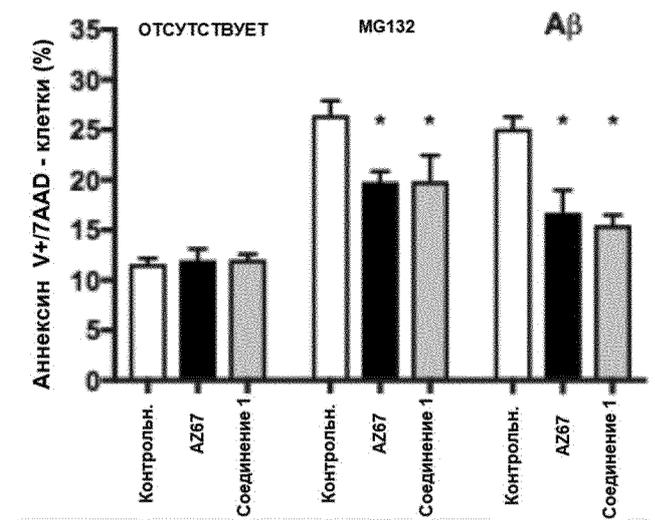


C

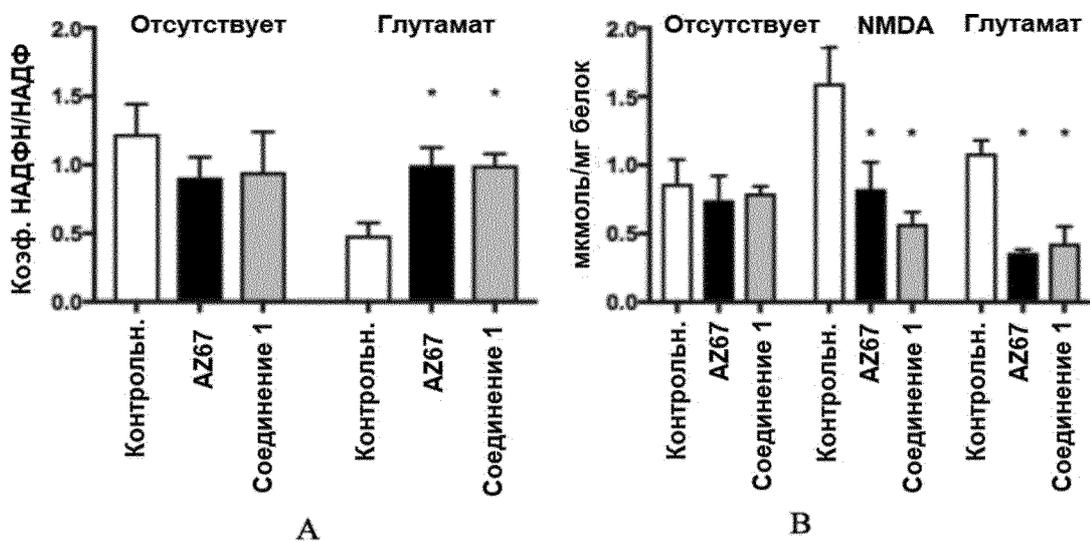


D

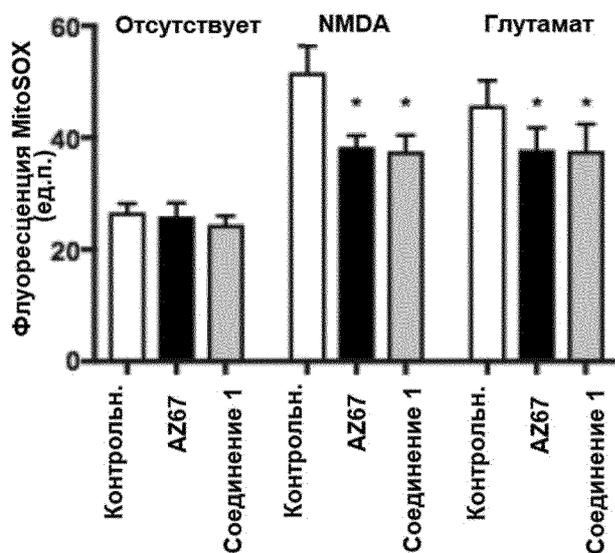
Фигура 2.



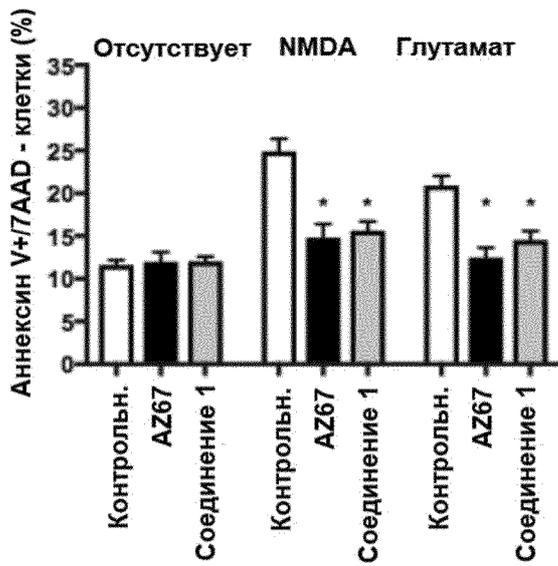
Фигура 3.



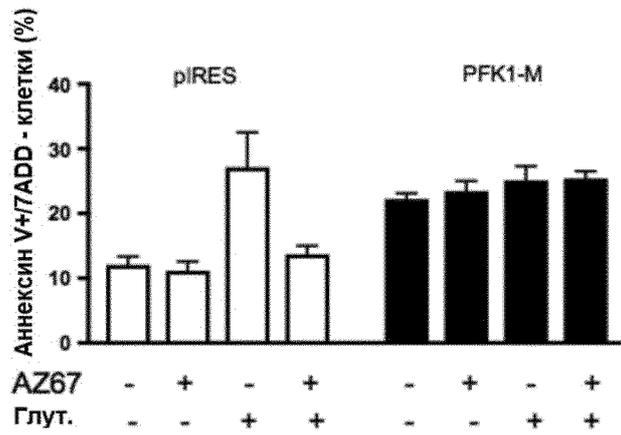
Фигура 4.



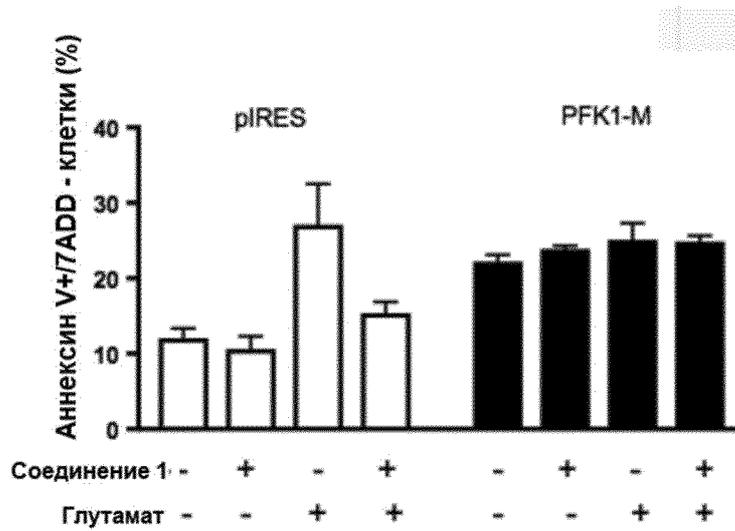
Фигура 5.



A

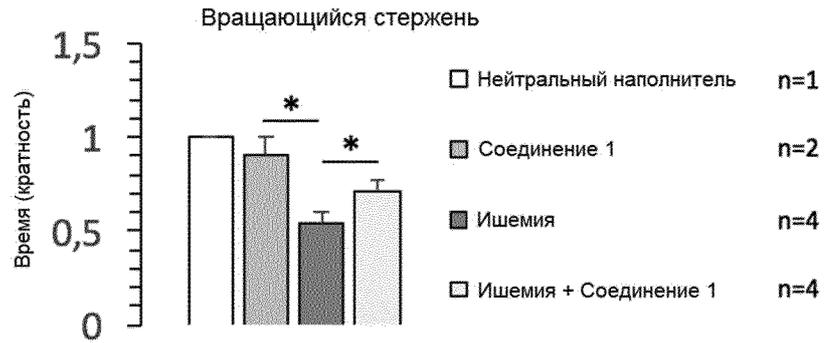
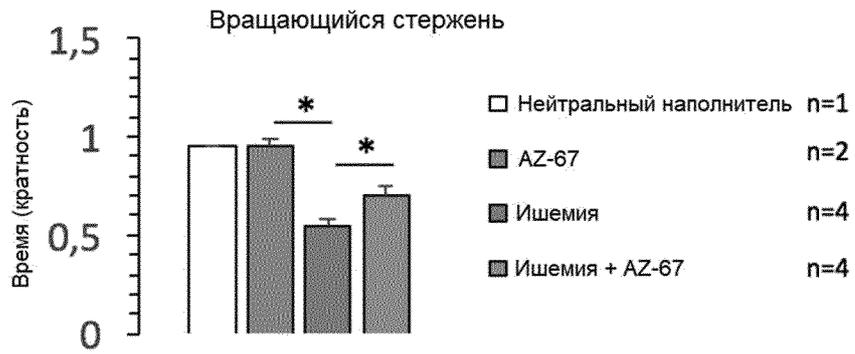


B

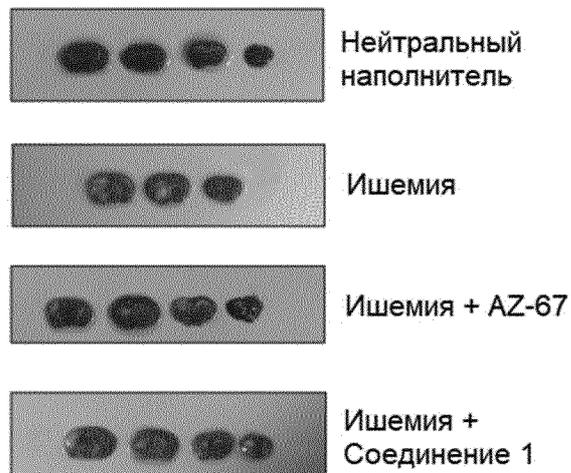


C

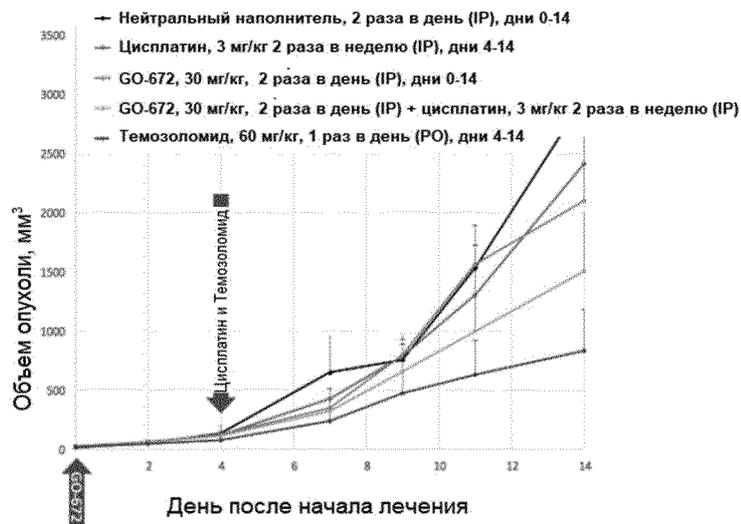
Фигура 6.



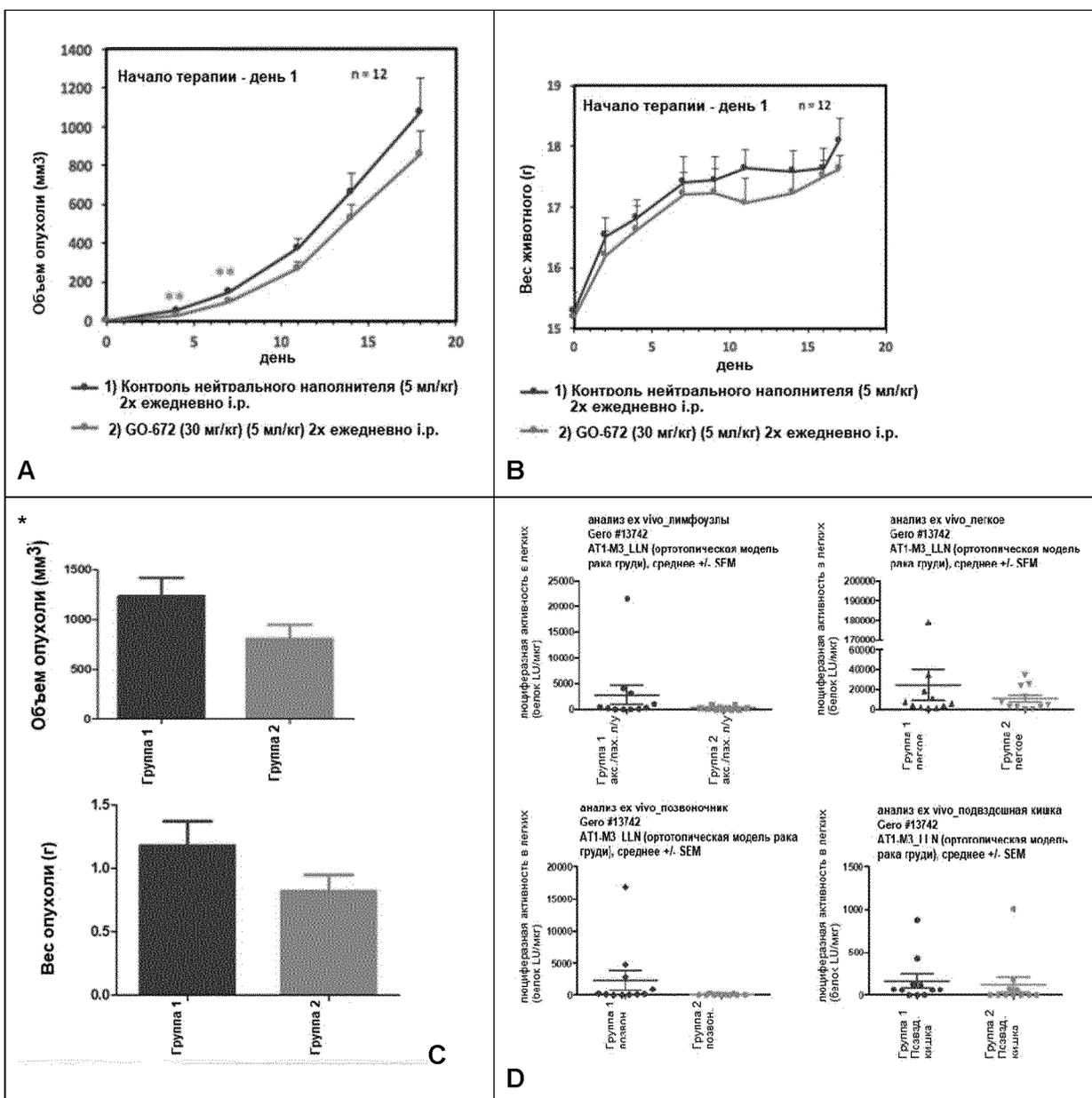
Фигура 7.



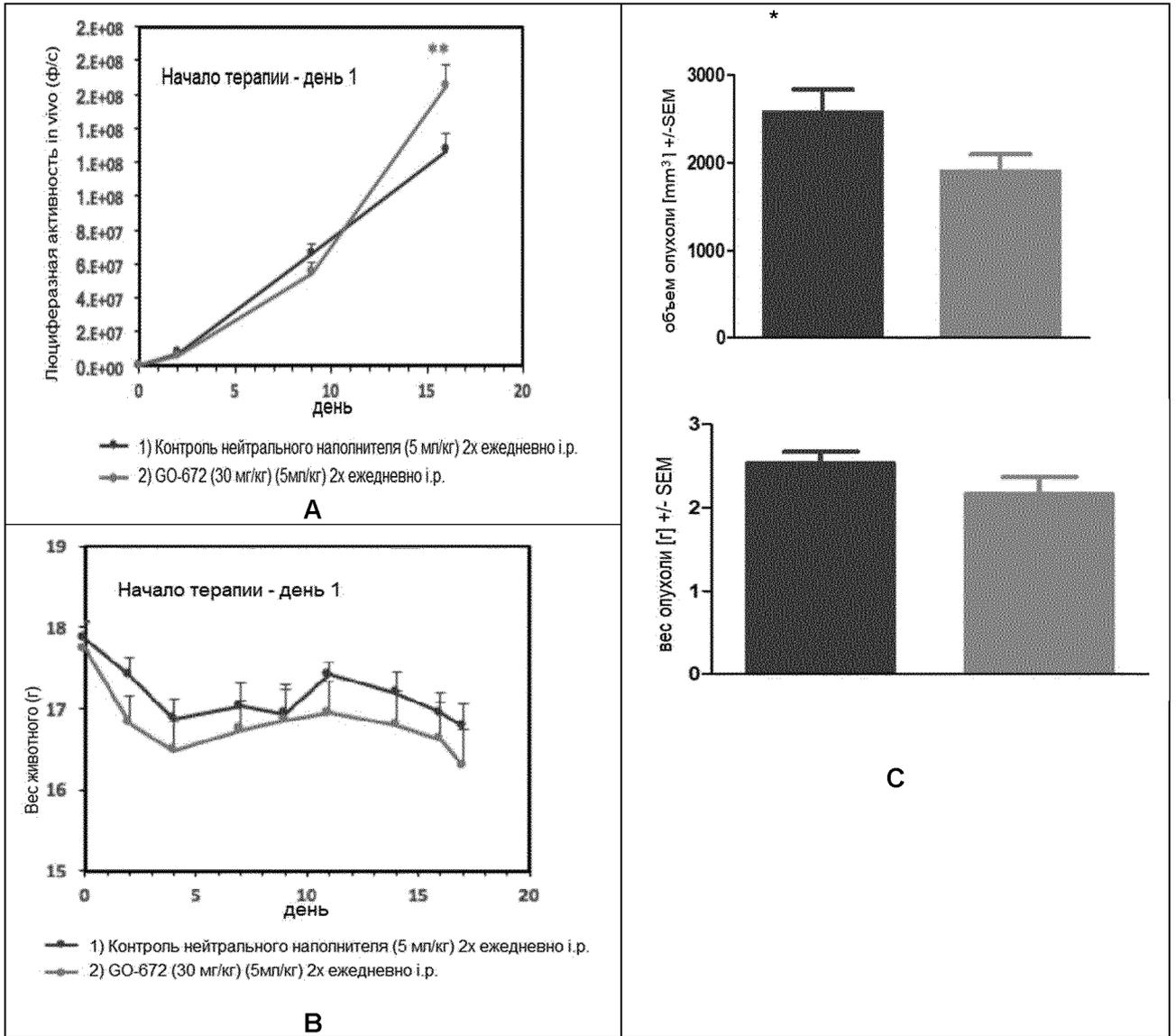
Фигура 8.



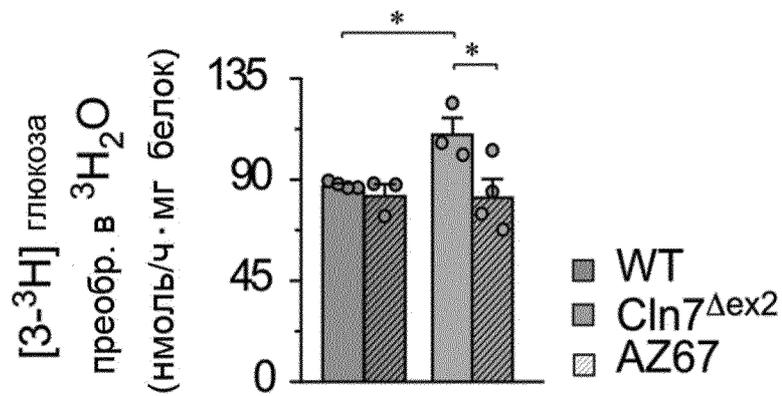
Фигура 9.



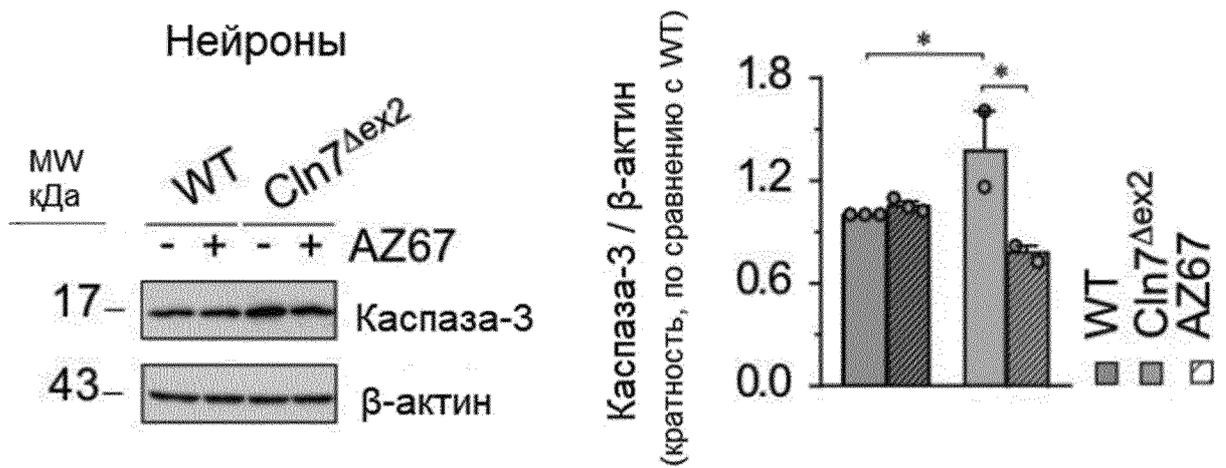
Фигура 10.



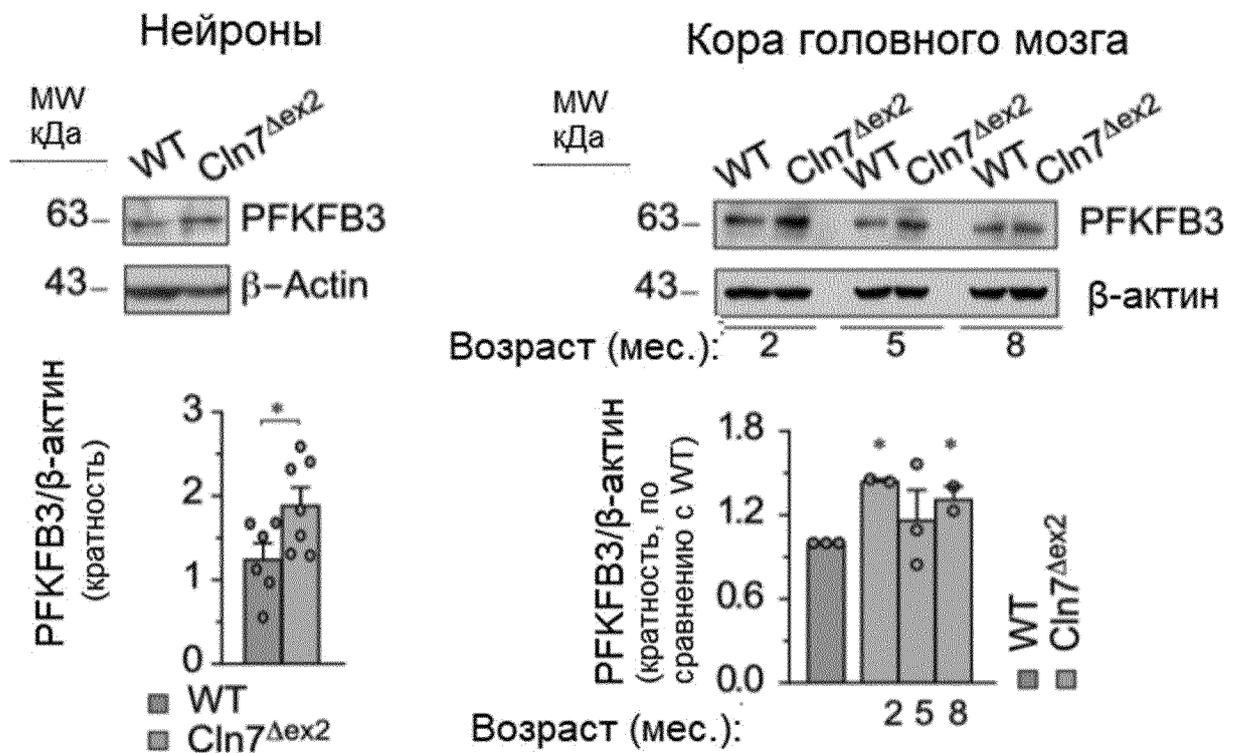
Фигура 11.



Фигура 12.



Фигура 13.



Фигура 14.