

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392684 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.24

(22) Дата подачи заявки
2022.04.22

(51) Int. Cl. A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ HDAC6 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

(31) 63/178,901

(32) 2021.04.23

(33) US

(86) PCT/US2022/026065

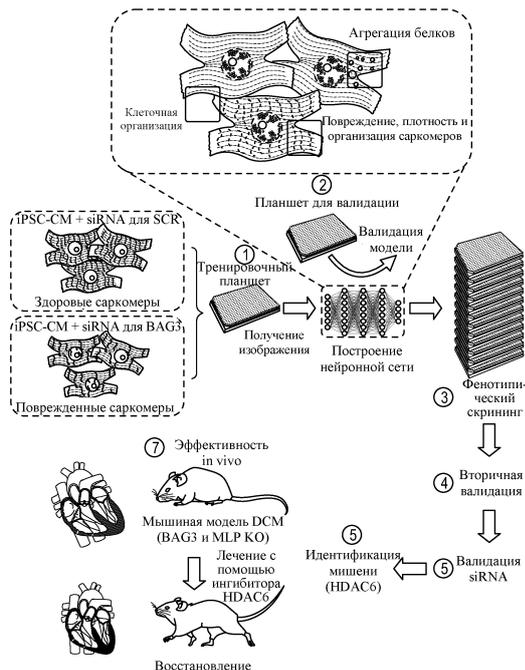
(87) WO 2022/226388 2022.10.27

(71) Заявитель:
ТЕНАЯ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Мандегар Мохаммад А., Ян Цзинь,
Хэй Тимоти К. (US)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В данном документе предусмотрены способы лечения или предупреждения дилатационной кардиомиопатии (DCM) с помощью ингибитора HDAC6. Ряд ингибиторов HDAC6 для применения в лечении или предупреждении DCM описан в данном документе. В одном аспекте в данном документе описаны способы лечения пациента-человека путем перорального введения ингибитора HDAC6, такого как ингибитор формулы (I) или формулы (II). В одном аспекте в данном документе описаны способы лечения пациента-человека с DCM, ассоциированной с пониженной фракцией выброса.



A1

202392684

202392684

A1

ИНГИБИТОРЫ HDAC6 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество и приоритет предварительной заявки на патент США № 63/178901, поданной 23 апреля 2021 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к лечению дилатационной кардиомиопатии (DCM).

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Дилатационная кардиомиопатия (DCM) является формой слабости сердечной мышцы, характеризующейся сниженным минутным объемом сердца, а также истончением и гипертрофией левых желудочковых камер (McNally et al., 2013; Villard et al., 2011). DCM поражает примерно 1/2500 взрослых людей (Villard et al., 2011), составляет от 30% до 40% всех случаев сердечной недостаточности в клинических испытаниях и является основной причиной трансплантаций сердца (Everly, 2008; Haas et al., 2015).

[0004] Существующие в настоящее время средства лечения сердечной недостаточности включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецептора ангиотензина, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, вазодилататоры, ингибиторы рецептора ангиотензина-неприлизина и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2. Такие средства лечения главным образом обеспечивают облегчение симптомов и не нацеливаются на лежащие в основе молекулярные механизмы, ассоциированные с генетическими формами сердечной недостаточности (Cleland et al., 2020).

[0005] Примерно одна треть индивидуумов с DCM характеризуется семейной формой заболевания. Семейная DCM составляет от 30% до 50% всех случаев DCM и обладает аутосомально-доминантным характером наследования (Haas et al., 2015).

Генетические формы DCM ассоциированы с более чем 50 генами, и более 50% пациентов с DCM имеют по меньшей мере одну мутацию в одном из таких генов (Haas et al., 2015; McNally et al., 2013). Несколько таких DCM-ассоциированных генов кодируют центральные регуляторы контроля качества белков, и мутации в данных генах приводят к агрегации белков и накоплению неправильно свернутых белков (Fang et al., 2017; Stürner and Behl, 2017).

[0006] Существует неудовлетворенная потребность в средствах лечения DCM.

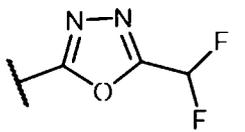
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Настоящее изобретение в целом относится к способам лечения дилатационной кардиомиопатии с помощью введения ингибитора HDAC6, такого как TҮA-018 или его аналог.

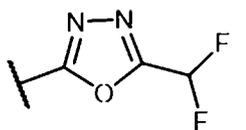
[0008] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения дилатационной кардиомиопатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора HDAC6.

[0009] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения или предупреждения дилатационной кардиомиопатии, ассоциированной со сниженной фракцией выброса, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение терапевтически эффективного количества ингибитора HDAC6.

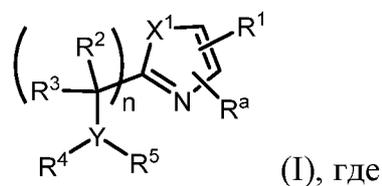
[0010] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения дилатационной кардиомиопатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение ингибитора HDAC6, где ингибитор HDAC6 представляет собой производное фторалкилоксадиазола. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой производное фторалкилоксадиазола в соответствии со следующей формулой:



[0011] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы предупреждения дилатационной кардиомиопатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение ингибитора HDAC6, где ингибитор HDAC6 представляет собой производное фторалкилоксидазола. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой производное фторалкилоксидазола в соответствии со следующей формулой:



[0012] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой соединение в соответствии с формулой (I):



R¹ выбран из группы, состоящей из

и		

R^a выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 -алкила, циклоалкила, галогеналкила и алкокси;

R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, алкокси, галогеналкила, арила, гетероарила, алкила и циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен, или R^2 и R^3 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл;

R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$, $-(CO)R^2$, $-(CONR^2R^3)$, арила, арилгетероарила, алкиленарила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклила, алкила, галогеналкила и алкокси, каждый из которых необязательно замещен, или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен;

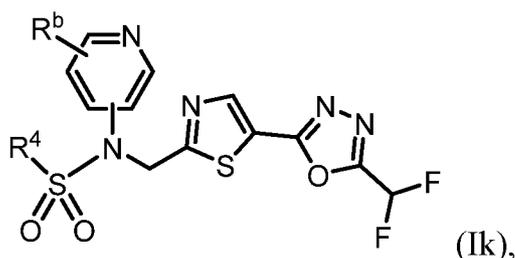
R^9 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила;

X^1 выбран из группы, состоящей из S, O, NH и NR^6 , где R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, алкокси, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила;

Y выбран из группы, состоящей из CR^2 , O, N, S, SO и SO_2 , где если Y представляет собой O, S, SO или SO_2 , R^5 отсутствует, и если R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл, Y представляет собой CR^2 или N; и

n выбран из 0, 1 и 2.

[0013] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой соединение в соответствии с формулой (Ik):



или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

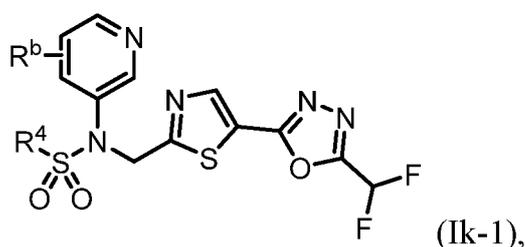
R^b представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, -CN, галогеналкил или галогеналкокси; и

R^4 представляет собой алкил, алкокси, галогеналкил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен.

[0014] В некоторых вариантах осуществления формулы (Iк) R^b представляет собой H, галоген, галогеналкил или галогеналкокси.

[0015] В некоторых вариантах осуществления формулы (Iк) R^4 представляет собой необязательно замещенный алкил или циклоалкил.

[0016] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой соединение в соответствии с формулой (Iк-1):



или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

R^b представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, -CN, галогеналкил или галогеналкокси; и

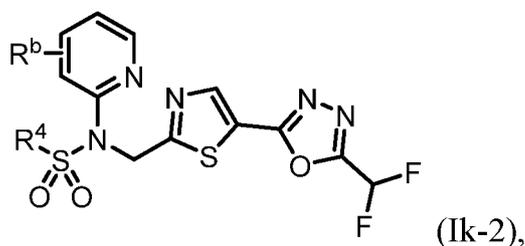
R^4 представляет собой алкил, алкокси, галогеналкил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен.

[0017] В некоторых вариантах осуществления формулы (Iк-1) R^b представляет собой H, галоген, галогеналкил или галогеналкокси.

[0018] В некоторых вариантах осуществления формулы (Iк-1) R^4 представляет собой необязательно замещенный алкил или циклоалкил.

[0019] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1) R^4 представляет собой алкил.

[0020] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой соединение в соответствии с формулой (Ik-2):



или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

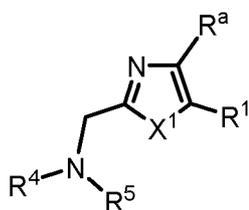
R^b представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, -CN, галогеналкил или галогеналкокси; и

R^4 представляет собой алкил, алкокси, галогеналкил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен.

[0021] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2) R^b представляет собой H, галоген, галогеналкил или галогеналкокси.

[0022] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2) R^4 представляет собой необязательно замещенный алкил.

[0023] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой соединение представляет собой соединение в соответствии с формулой I(y):

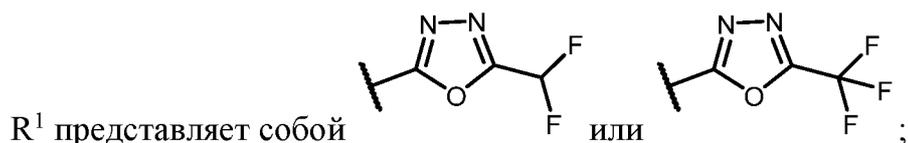


I(y), или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

X^1 представляет собой S;

R^a выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_{1-3} -алкила;



R^2 выбран из группы, состоящей из алкила, алкокси и циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен;

R^3 представляет собой H или алкил;

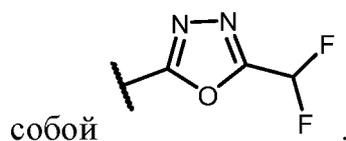
R^4 выбран из группы, состоящей из алкила, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$ и $-(CO)R^2$;

и

R^5 представляет собой арил или гетероарил; или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен.

[0024] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) R^a представляет собой H.

[0025] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) R^1 представляет



[0026] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) R^4 представляет собой $-(SO_2)R^2$.

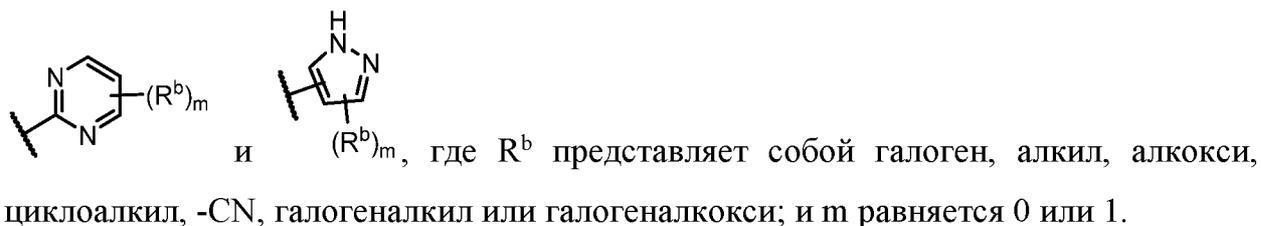
[0027] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) $-(SO_2)R^2$ представляет собой $-(SO_2)$ алкил, $-(SO_2)$ алкиленгетероцикл, $-(SO_2)$ галогеналкил, $-(SO_2)$ галогеналкокси или $-(SO_2)$ циклоалкил.

[0028] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) R^5 представляет собой гетероарил.

[0029] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) гетероарил представляет собой 5—6-членный гетероарил.

[0030] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) 5—6-членный





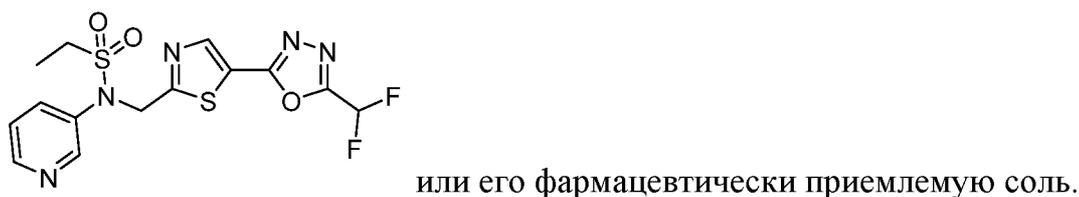
[0031] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) R^b представляет собой F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_2H$ и циклопропил.

[0032] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) арил выбран из группы, состоящей из фенила, 3-хлорфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-трифторметилфенила, 3,4-дифторфенила и 2,6-дифторфенила.

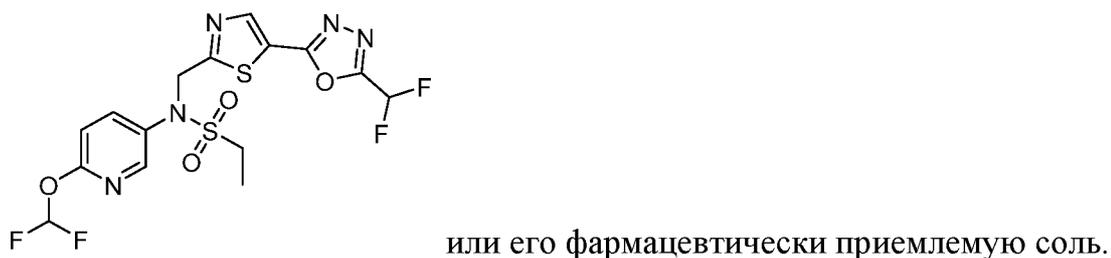
[0033] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) соединение представляет собой



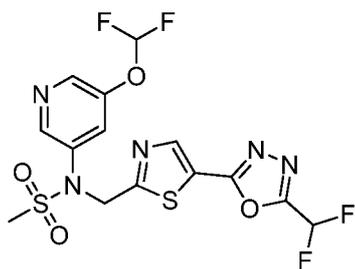
[0034] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) соединение представляет собой



[0035] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) соединение представляет собой

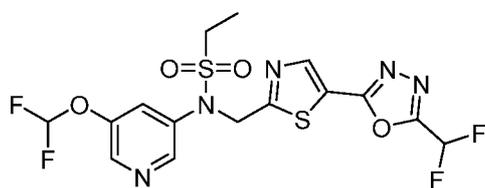


[0036] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) соединение представляет собой



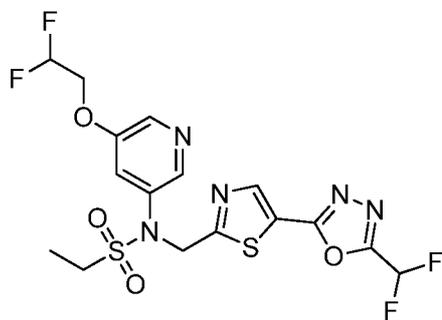
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0037] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) соединение представляет собой



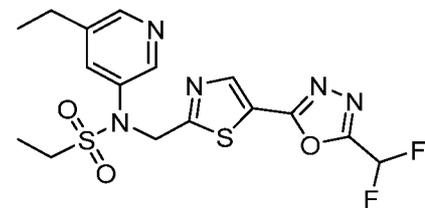
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0038] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) соединение представляет собой



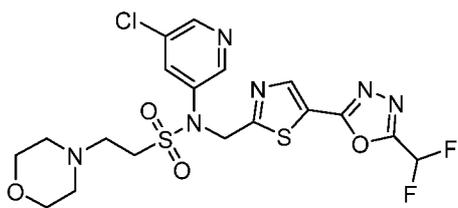
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0039] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) соединение представляет собой



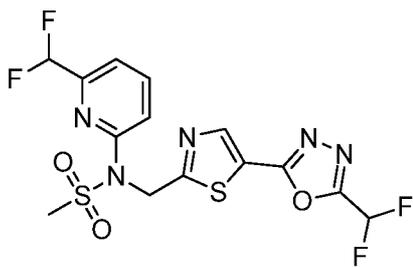
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0040] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) соединение представляет собой



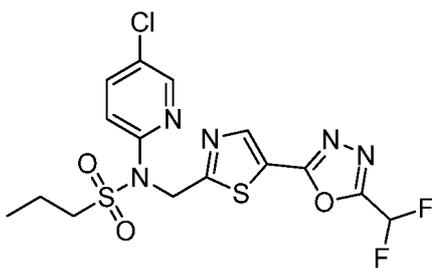
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0041] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) соединение представляет собой



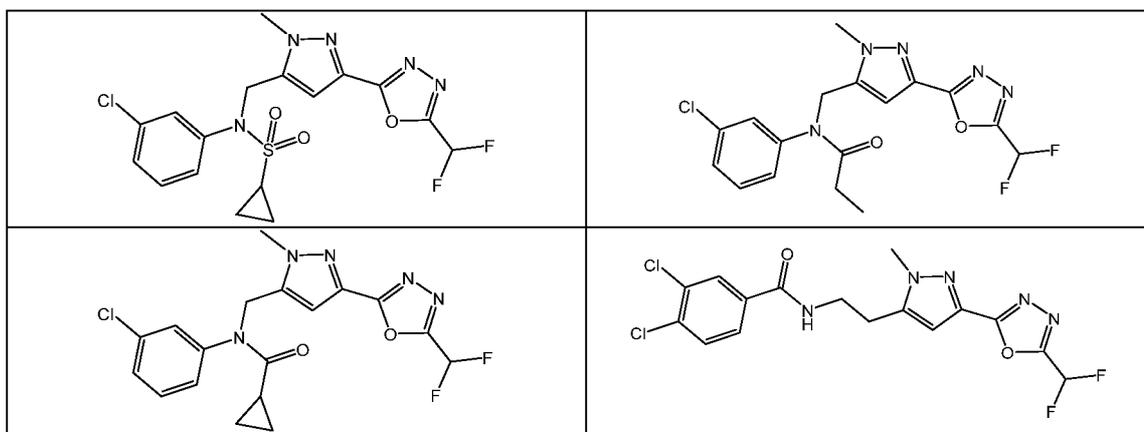
или его фармацевтически приемлемую соль.

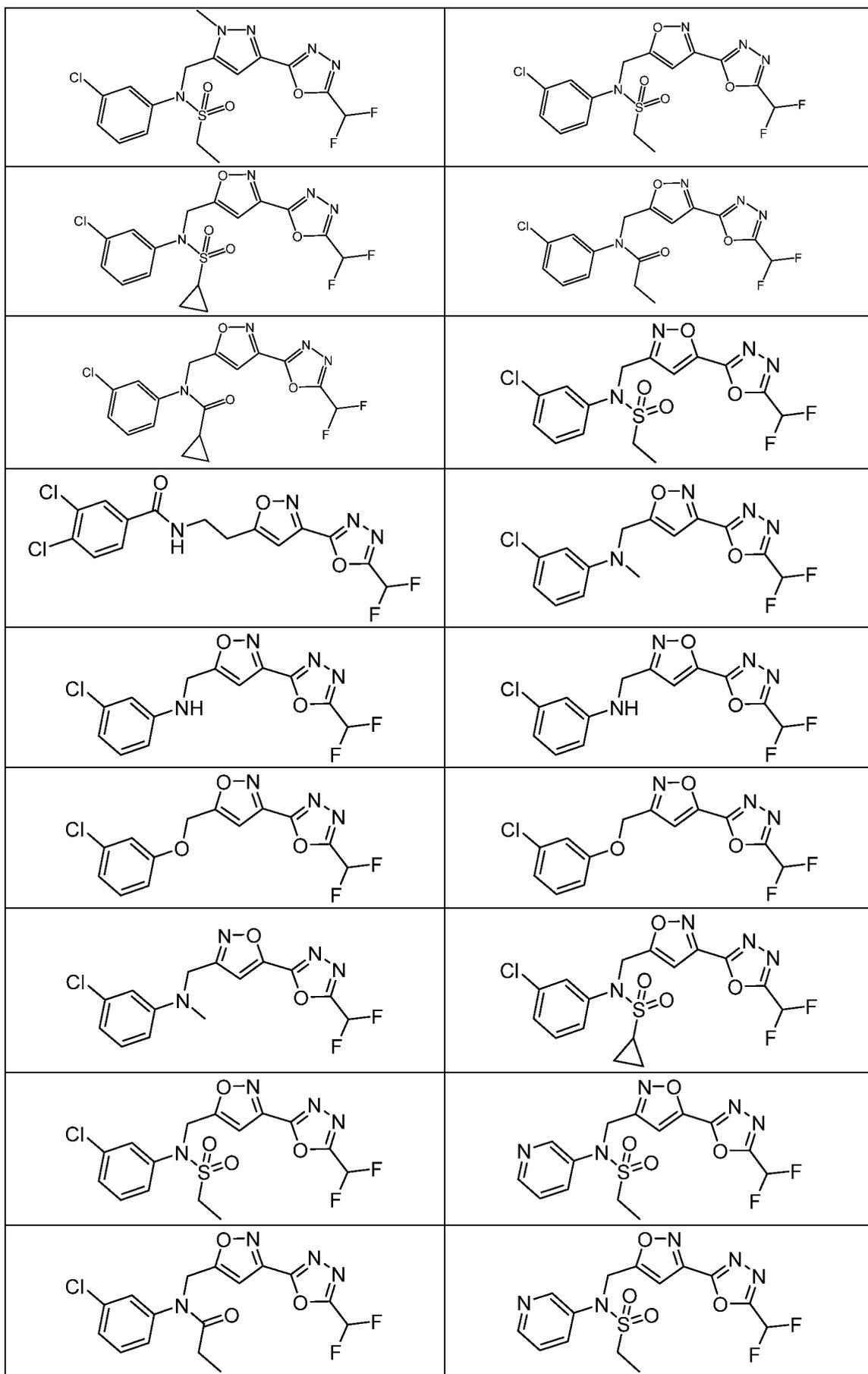
[0042] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) соединение представляет собой

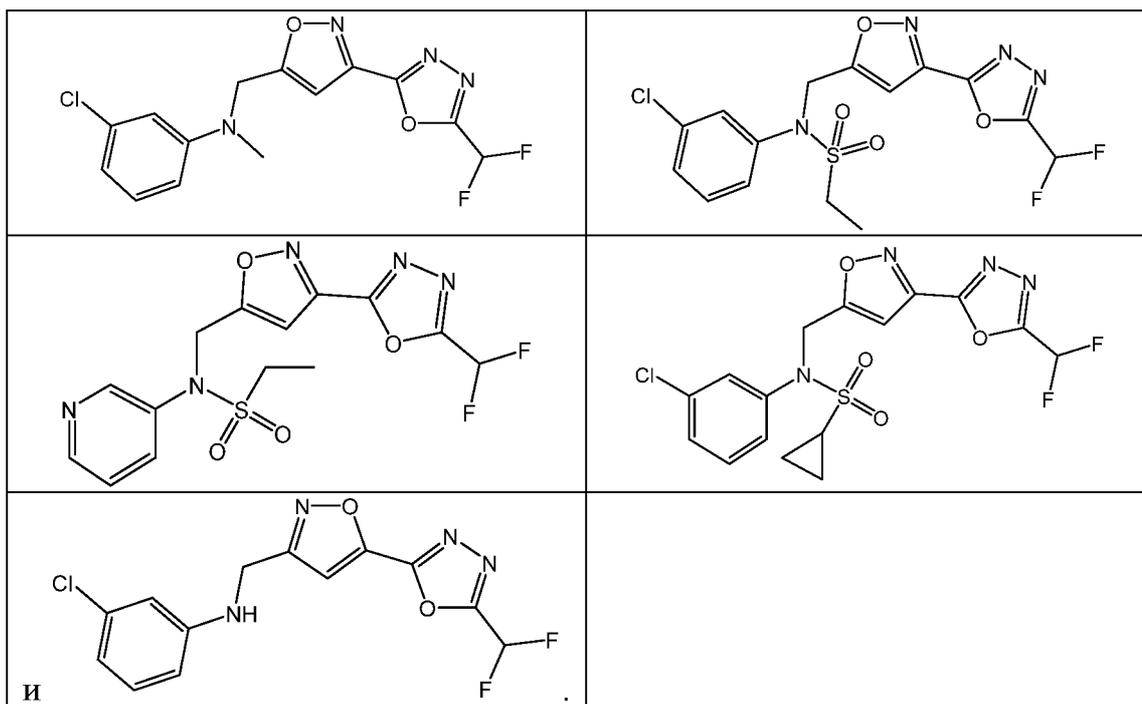


или его фармацевтически приемлемую соль.

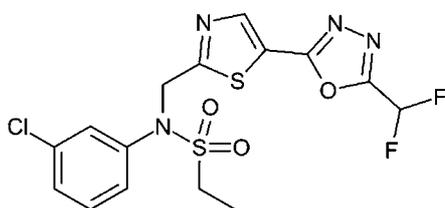
[0043] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 выбран из группы, состоящей из







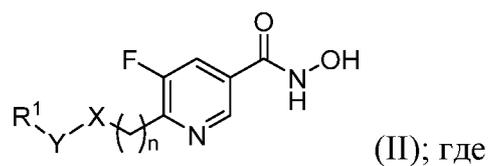
[0044] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой



(TYA-018) или его аналог.

[0045] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой TYA-018.

[0046] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы (II):



n равняется 0 или 1;

X представляет собой O, NR⁴ или CR⁴R^{4'};

Y представляет собой связь, CR²R³ или S(O)₂;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, амидо, карбоциклила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, алкила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, -(CH₂)-карбоциклила, -(CH₂)-гетероциклила, -(CH₂)-арила и -(CH₂)-гетероарила; или

R¹ и R², взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил; или

R² и R³, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил; и

каждый из R⁴ и R^{4'} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, -CO₂-алкила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, -(CH₂)-карбоциклила, -(CH₂)-гетероциклила, -(CH₂)-арила и -(CH₂)-гетероарила; или

R⁴ и R^{4'}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил;

где каждый из алкила, карбоциклила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, оксо, гидроксид, алкокси, -OCH₃, -CO₂CH₃, -C(O)NH(OH), -CH₃, морфолина и -C(O)N-циклопропила.

[0047] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой CAУ10603, тубацин, роцилинонат (ACY-1215), цитаринонат (ACY-241), ACY-738, QTX-125, СКD-506, некстурастат А, тубастатин А или НРОВ.

[0048] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой тубастатин А.

[0049] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой риколинонат.

[0050] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой CAУ10603.

[0051] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой некстурастат А.

[0052] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 обладает по меньшей мере 100-кратной селективностью в отношении HDAC6 по сравнению со всеми другими изозимами HDAC.

[0053] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 снижает активность HDAC6 на по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98%. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 по сути устраняет активность HDAC6.

[0054] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения или предупреждения дилатационной кардиомиопатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение средства для сайленсинга генов, такого как средство для сайленсинга РНК (например, siRNA).

[0055] В некоторых вариантах осуществления дилатационная кардиомиопатия представляет собой семейную дилатационную кардиомиопатию.

[0056] В некоторых вариантах осуществления дилатационная кардиомиопатия представляет собой дилатационную кардиомиопатию, обусловленную одной или более мутациями BLC2-ассоциированного атаногена 3 (BAG3).

[0057] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется вредная мутация в гене BAG3. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мутация BAG3^{E455K}.

[0058] В некоторых вариантах осуществления дилатационная кардиомиопатия представляет собой дилатационную кардиомиопатию, обусловленную одной или более мутациями мышечного белка LIM (MLP).

[0059] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется вредная мутация в гене CSPR3, кодирующем MLP.

[0060] В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком.

[0061] В некоторых вариантах осуществления введение субъекту является пероральным.

[0062] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает восстановление фракции выброса у субъекта до по меньшей мере приблизительно уровня фракции выброса у субъекта без дилатационной кардиомиопатии.

[0063] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает повышение фракции выброса у субъекта по сравнению с фракцией выброса у субъекта до лечения.

[0064] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает восстановление фракции выброса у субъекта до уровня по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40% или по меньшей мере приблизительно 50%.

[0065] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает повышение фракции выброса на по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30% или по меньшей мере приблизительно 40%.

[0066] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает снижение активности HDAC6 в сердце субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает по сути устранение активности HDAC6 в сердце субъекта.

[0067] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает предупреждение сердечной недостаточности у субъекта.

[0068] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает уменьшение внутреннего диаметра левого желудочка во время диастолы (LVIDd) у субъекта.

[0069] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает уменьшение внутреннего диаметра левого желудочка во время систолы (LVIDs) у субъекта.

[0070] В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает уменьшение массы левого желудочка у субъекта.

[0071] В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает осуществление выбора ингибитора HDAC6 путем проведения тестирования *in vitro* в отношении селективного ингибирования HDAC6 каждого члена из множества кандидатных соединений с идентификацией тем самым выбранного соединения для применения в качестве ингибитора HDAC6.

[0072] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен ингибитор HDAC6 для применения в способе лечения дилатационной кардиомиопатии.

[0073] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция для применения в способе лечения дилатационной кардиомиопатии, содержащая ингибитор HDAC6.

[0074] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен набор, содержащий ингибитор HDAC6 и инструкции для применения в способе лечения дилатационной кардиомиопатии.

[0075] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено применение ингибитора HDAC6 в лечении дилатационной кардиомиопатии.

[0076] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ идентификации соединения для лечения дилатационной кардиомиопатии, включающий приведение культуры клеток, содержащей клетки с инактивирующей мутацией в BAG3, в контакт с каждым членом из множества кандидатных соединений и осуществление выбора соединения, которое обеспечивает снижение повреждения саркомеров в клетках.

[0077] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения дилатационной кардиомиопатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий: (а) идентификацию соединения путем приведения культуры клеток, содержащей клетки с инактивирующей мутацией в BAG3, в контакт с каждым членом из множества кандидатных соединений и осуществление выбора соединения, которое обеспечивает снижение повреждения саркомеров; и (b)

введение терапевтически эффективного количества выбранного соединения субъекту.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0078] На **фиг. 1** показано графическое описание экспериментального способа, применяемого в данном документе.

[0079] На **фиг. 2А** показано количественное определение белка с применением иммуноокрашивания iPSC-СМ, обработанных с помощью siRNA для SCR и BAG3. Уровни белка BAG3 снижались на примерно 75%. Также снижались уровни белков MYBPC3 и p62, что дает основания предполагать о дефектах в саркомере и аутофагическом потоке. Планки погрешности = SD. ****P < 0,0001.

[0080] На **фиг. 2В** показано графическое описание экспериментального способа, применяемого в данном документе.

[0081] На **фиг. 2С** показано количественное определение повреждения саркомеров в iPSC-СМ, обработанных с помощью siRNA для SCR или BAG3. Количество поврежденных iPSC-СМ увеличивалось в зависимости от времени в клетках с нокаутом (KD) BAG3. Планки погрешности = SD. ****P < 0,0001.

[0082] На **фиг. 3А** показана схема подхода с многопараметрическим скринингом с использованием iPSC-СМ.

[0083] На **фиг. 3В** показан объективный скрининг, который проводили с применением библиотеки из 5500 биологически активных соединений. iPSC-СМ обрабатывали с помощью siRNA для BAG3 и соединений при концентрации 1 мкМ. Вначале результаты идентифицировали с применением глубокого обучения на контрольных iPSC-СМ, обработанных с помощью siRNA либо для SCR, либо для BAG3. Пороговое значение результата устанавливали при показателе кардиомиоцитов, составляющем 0,3.

[0084] На **фиг. 3С** показаны наилучшие 24 соединения, состоящие из ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC) и микротрубочек. Кроме того, идентифицировали три известных средства против сердечной недостаточности: соталол (бета-блокатор и блокатор К-каналов), омекамтив мекарбил (активатор сердечного миозина) и анагрелид (ингибитор PDE3).

[0085] На **фиг. 4A** показаны iPSC-СМ, которые обрабатывали с помощью панели пан- и изозим-специфических ингибиторов HDAC, и количественно определяли уровни белка через 4 дня после обработки с применением иммунохимического анализа при 5 дозах, находящихся в диапазоне от 10 нМ до 1000 нМ. Уровни белка BAG3 не повышались в клетках, обработанных с помощью ингибиторов HDAC. Бортезомиб (как известно, повышает экспрессию BAG3) использовали в качестве положительного контроля.

[0086] На **фиг. 4B** показана та же панель ингибиторов HDAC, которую применяли при концентрации 100 нМ, и количественно определяли экспрессию РНК с применением qPCR через 2 дня после обработки лекарственным средством. Ингибиторы HDAC не активировали экспрессию BAG3 на уровне транскрипции. Бортезомиб (как известно, повышает экспрессию BAG3) использовали в качестве положительного контроля. Планки погрешности = SD.

[0087] На **фиг. 5A — 5C** показаны исследования по целевой валидации, которые демонстрируют, что ингибирование HDAC6 является достаточным для защиты от повреждения саркомеров в BAG3-дефицитных iPSC-СМ.

[0088] (**Фиг. 5A**) Наилучшие классы соединений (ингибиторы HDAC, ингибиторы микротрубочек) из скрининга библиотеки и два сердечно-сосудистых средства стандартной терапии [омекамтив мекарбил (омекамтив) и соталол], идентифицированные в результате скрининга, валидировали при дозе 1 мкМ с применением показателя кардиомиоцитов. Данные из 1—2 независимых биологических повторностей. $n = 4—16$ технических повторностей на условие. Планки погрешности = SD.

[0089] (**Фиг. 5B**) Дополнительная валидация с применением siRNA продемонстрировала, что нокдаун HDAC6 обеспечивал защиту против повреждения саркомеров в iPSC-СМ BAG3KD с применением показателя кардиомиоцитов с помощью алгоритма глубокого обучения. Данные из 2—7 независимых биологических повторностей. $n = 4—16$ технических повторностей на условие. Планки погрешности = SD. **** $P < 0,0001$.

[0090] (Фиг. 5С) Иллюстративные иммуноокрашивания антител к MYBPC3 в iPSC-СМ, обработанных с помощью siRNA для скремблирования (SCR), BAG3 или BAG3+HDAC6. Стрелки указывают на повреждение саркомеров. Масштабный отрезок = 50 мкм.

[0091] На фиг. 6А—6С показано, что нокдаун HDAC6 посредством siRNA является важным и достаточным для защиты от повреждения кардиомиоцитов, индуцированного потерей функции BAG3.

[0092] (Фиг. 6А) Показатель кардиомиоцитов iPSC-CMS, обработанных с помощью четырех siRNA, нацеливающих на HDAC1 посредством HDAC11, по отдельности и объединенных (p), вместе с siRNA для BAG3. Две независимые siRNA, нацеливающиеся на HDAC6 и в виде пула, демонстрировали улучшенный показатель кардиомиоцитов. $n = 4-16$ технических повторностей на условие. Планки погрешности = SD. $***P < 0,001$.

[0093] (Фиг. 6В) Иммуноцитохимический анализ, демонстрирующий, что уровни белка BAG3 составляли ~60% после нокдауна. Совместный нокдаун HDAC1 посредством HDAC11 с помощью BAG3 не обеспечивал повышение уровней BAG3. $n = 5-16$ технических повторностей. Планки погрешности = SD. $***P < 0,001$.

[0094] (Фиг. 6С) Иммуноцитохимический анализ, демонстрирующий, что нокдаун HDAC3 и HDAC6 повышал ацетилирование тубулина (Ac-тубулин) в iPSC-СМ. $n = 5-16$ технических повторностей. Планки погрешности = SD.

[0095] На фиг. 7А—7D показано, что TYA-018 является высокоселективным ингибитором HDAC6.

[0096] (Фиг. 7А) Биохимические анализы с применением деацетилазной активности рекомбинантного человеческого HDAC6 и HDAC1 демонстрируют кривые ингибирования HDAC6 (целевое) и HDAC1 (нецелевое) после обработки с помощью гивиностата (ингибитора пан-HDAC), тубастатина А (селективного ингибитора HDAC6) и TYA-018 (селективного ингибитора HDAC6). Планки погрешности = SD.

[0097] (Фиг. 7В) Клеточный анализ в отношении iPSC-СМ демонстрирует кривую доза-ответ ацетилирования тубулина (Ac-тубулин) в зависимости от

концентрации лекарственного средства. На основании рассчитанной EC_{50} гивиностат, тубастатин А и ТУА-018 характеризуются сходными диапазонами значений клеточной эффективности в отношении HDAC6 (в диапазоне от 0,1 мкМ до 0,3 мкМ), при этом ТУА-018 является наиболее эффективным. Планки погрешности = SD. EC_{50} , полумаксимальная эффективная концентрация.

[0098] (Фиг. 7С) Иммуноокрашивания iPSC-СМ, обработанных с помощью 5,5 мкМ каждого лекарственного средства, окрашенного с применением антитела к Ас-тубулину. Масштабный отрезок = 200 мкм.

[0099] (Фиг. 7D) Вестернблоттинг iPSC-СМ, обработанных с помощью ТУА-018 (HDAC6-специфический ингибитор), окрашенного с применением моноклонального антитела к Ас-лизину. Гивиностат (Giv; контрольный ингибитор пан-HDAC) демонстрировал как целевую (окрашивание Ас-тубулина), так и нецелевую (окрашивание Ас-гистона H3 и H4) активность. ТУА-018 демонстрировал только специфическую целевую активность без выявляемой нецелевой активности, даже при 33 мкМ.

[0100] На **фиг. 8А—8С** показано, что ТУА-018 представляет собой исключительно селективный ингибитор HDAC6, как измерено в биохимическом и клеточном анализах.

[0101] (Фиг. 8А) Измерение в биохимическом анализе деацетилазной активности HDAC1 посредством HDAC11 в присутствии гивиностата (ингибитора пан-HDAC), тубастатина А (селективного ингибитора HDAC6) и ТУА-018 (селективного ингибитора HDAC6).

[0102] (Фиг. 8В) Селективность в отношении активности HDAC6 продемонстрировала, что ТУА-018 обладает более чем 2500-кратной селективностью в отношении HDAC6 относительно других HDAC.

[0103] (Фиг. 8С) Про-BNP в iPSC-СМ через 4 дня инкубации с лекарственными средствами демонстрирует, что ТУА-018 не индуцирует клеточный стресс. Планки погрешности = SD.

[0104] На **фиг. 9А—9М** показано, что гивиностат и тубастатин А обеспечивают защиту функции сердца у мыши с BAG3^{CKO}.

[0105] (Фиг. 9А) Схематическое изображение лекарственных средств в мышинной модели BAG3^{сKO}. Ежедневное введение дозы начинали в возрасте 1 месяца. Гивиностат (ингибитор пан-HDAC) вводили ежедневно с помощью желудочного зонда (PO) при 30 мг/кг. Тубастатин А (селективный ингибитор HDAC6) вводили ежедневно с помощью внутривентрикулярной инъекции (IP) при 50 мг/кг.

[0106] (Фиг. 9В) Фракция выброса указывала на то, что ежедневное введение дозы гивиностата (Giv) обеспечивало защиту функции сердца во время 10-недельного периода введения дозы. Планки погрешности = SEM. ***P < 0,001, ****P < 0,0001.

[0107] (Фиг. 9С) Фракцию выброса отслеживали с первого дня введения дозы и измеряли дельту фракции выброса. Во время 10-недельного периода функция сердца снижалась на 0,6% в группе, подвергнутой обработке с помощью гивиностата (не значимо), при этом она падала в среднем на 23,9% в группе, подвергнутой обработке с помощью среды-носителя (****P < 0,0001). Планки погрешности = SEM.

[0108] Фракция выброса (фиг. 9D) и дельта фракции выброса (фиг. 9E) (по сравнению с исходным уровнем до введения дозы) в возрасте 3,5 месяца и через 10 недель введения дозы показали, что гивиностат обеспечивает защиту от снижения функции сердца у мышей BAG3^{сKO}. Планки погрешности = SEM. ****P < 0,0001.

[0109] Внутренний диаметр левого желудочка во время диастолы (LVIDd) (фиг. 9F) и систолы (LVIDs) (фиг. 9G) в значительной степени уменьшался у мышей BAG3^{сKO}, подвергнутых обработке гивиностатом, что приводит их близко к уровням, наблюдаемым у их однопометников WT. Планки погрешности = SEM. *P < 0,05, ***P < 0,001.

[0110] (Фиг. 9H) Фракция выброса указывала на то, что ежедневное введение дозы тубастатина А (TubA) обеспечивало защиту функции сердца во время 10-недельного периода введения дозы. Планки погрешности = SEM. *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001.

[0111] (Фиг. 9I) Фракцию выброса отслеживали с первого дня введения дозы и измеряли дельту фракции выброса. Во время 10-недельного периода функция сердца снижалась на 1,7% у мышей BAG3^{CKO}, подвергнутых обработке с помощью тубастатина А (не значимо), при этом она падала на 21,5% у мышей, подвергнутых обработке с помощью среды-носителя (**P < 0,01). Планки погрешности = SEM.

[0112] Фракция выброса (фиг. 9J) и дельта фракции выброса (фиг. 9K) (по сравнению с исходным уровнем до введения дозы) в возрасте 3,5 месяца и через 10 недель введения дозы показали, что тубастатин А обеспечивал защиту от снижения функции сердца у мышей BAG3^{CKO}. **P < 0,01, ***P < 0,001.

[0113] Тубастатин А обеспечивал значительное уменьшение LVIDd (фиг. 9L) и LVIDs (фиг. 9M) у мышей BAG3^{CKO} до уровней, наблюдаемых у их однопометников WT. Планки погрешности = SEM. **P < 0,01.

[0114] На фиг. 10A—10I показано, что у мышей BAG3^{E455K} развивается сердечная недостаточность, и защита у них обеспечивается с помощью введения тубастатина А.

[0115] (Фиг. 10A) Схематическое изображение мышинной модели BAG3^{E455K}, в которой аллель BAG3 WT фланкирован сайтами LoxP и удален после вырезания, управляемого αMHC-cre, что приводит к экспрессированию оставшейся мутированной по E455K формы BAG3 (BAG3μ) в сердце. BAG3 (WT и E445K) экспрессируется в других тканях.

[0116] (Фиг. 10B) Обработку с помощью тубастатина А (TubA; селективный ингибитор HDAC6) начинали в возрасте 3 месяцев. Ежедневное введение дозы при 50 мг/кг в значительной степени обеспечивало защиту мышей в отношении показателей снижения функции сердца по сравнению с группой, подвергнутой обработке с помощью среды-носителя. Планки погрешности = SEM. *P < 0,05.

[0117] (Фиг. 10C) Фракцию выброса отслеживали с первого дня введения дозы и измеряли дельту фракции выброса. Данные демонстрируют снижение, составляющее 10,1%, у мышей, подвергнутых обработке с помощью тубастатина А, во время 6-недельного периода, при этом группа, подвергнутая обработке с

помощью среды-носителя, характеризовалась падением на 29,0%. Планки погрешности = SEM. *P < 0,05, **P < 0,01.

[0118] (Фиг. 10D и фиг. 10E) Фракция выброса и дельта фракции выброса (по сравнению с исходным уровнем до введения дозы) в возрасте 4,5 месяца и через 6 недель введения дозы продемонстрировали, что тубастатин А (TubA) обеспечивает защиту от снижения функции сердца у мышей BAG3^{сKO}. Планки погрешности = SEM. *P < 0,05.

[0119] Тубастатин А обеспечивал уменьшение внутреннего диаметра левого желудочка во время диастолы (LVIDd) (фиг. 10F) и систолы (LVIDs) (фиг. 10G) у мышей BAG3^{E455K}.

[0120] Графики, построенные согласно Каплану-Мейеру, продемонстрировали, что тубастатин А обеспечивал снижение смертности у мышей BAG3^{E445K} во время 6-недельной обработки (фиг. 10H). Данный эффект был более выраженным у самцов мышей (фиг. 10I).

[0121] На фиг. 11A — 11K показано, что ингибирование HDAC6 с помощью TУА-018 обеспечивает защиту функции сердца у мышей BAG3^{сKO}.

[0122] (Фиг. 11A) Схематическое изображение обработки с помощью лекарственного средства в мышинной модели BAG3^{сKO}. TУА-018 (высокоселективный ингибитор HDAC6) вводили ежедневно с помощью желудочного зонда, начиная с 15 мг/кг, когда возраст мышей составлял 2 месяца.

[0123] (Фиг. 11B) Ежедневное введение дозы TУА-018 обеспечивало защиту функции сердца во время 8-недельного периода введения дозы, как измерено по фракции выброса. Планки погрешности = SEM. *P < 0,05, **P < 0,01.

[0124] (Фиг. 11C) Фракцию выброса отслеживали с первого дня введения дозы и измеряли дельту фракции выброса. Во время 8-недельного периода функция сердца не снижалась в группе, подвергнутой обработке с помощью TУА-018, при этом она характеризовалась падением на 19,1% в группе, подвергнутой обработке с помощью среды-носителя. Планки погрешности = SEM. *P < 0,05, **P < 0,01.

[0125] Фракция выброса (фиг. 11D) и дельта фракции выброса (фиг. 11E) (по сравнению с исходным уровнем до введения дозы) в возрасте 4 месяца и через 8

недель введения дозы показали, что TYA-018 обеспечивает защиту против снижения функции сердца у мышей BAG3^{CKO}. Планки погрешности = SEM. **P < 0,01.

[0126] Внутренний диаметр левого желудочка во время диастолы (LVIDd) (фиг. 11F) и систолы (LVIDs) (фиг. 11G) уменьшался у мышей BAG3^{CKO}, подвергнутых воздействию TYA-018, что приводит уровни близко к таковым их однопометников WT. Планки погрешности = SEM. *P < 0,05.

[0127] (Фиг. 11H) Органы сердца из всех трех групп исследования анализировали с применением RNA-Seq. Анализ основных компонентов всех кодирующих генов показал глобальную коррекцию кодирующих генов BAG3^{CKO}+TYA-018 по отношению к мышам WT. Veh, среда-носитель.

[0128] (Фиг. 11I) Анализ RNA-Seq демонстрирует, что экспрессия *NPPB* повышена примерно четырехкратно у мышей BAG3^{CKO} по сравнению с мышами WT в возрасте 4 месяца. Обработка с помощью TYA-018 обеспечивала снижение уровней *NPPB* двухкратно у мышей BAG3^{CKO}. Уровень *NPPB* у мышей BAG3^{CKO}+TYA-018 обратно коррелировал с функцией сердца.

[0129] (Фиг. 11J) Тепловая карта анализа RNA-Seq для выбранного числа генов. Данные демонстрируют коррекцию ключевых генов саркомеров (*MYH7*, *TNNI3* и *MYL3*) и генов, регулирующих митохондриальную функцию и метаболизм (*CYC1*, *NDUFS8*, *NDUFB8*, *PPKARG2*), у мышей BAG3^{CKO}+TYA-018. Воспалительные (*IL-1 β* , *NLRP3*) и апоптотические (*CASP1*, *CAPS8*) маркеры также были снижены.

[0130] (Фиг. 11K) Анализ qPCR демонстрирует ~3-кратное повышение уровней экспрессии *NPPB* у мышей BAG3^{CKO}. У мышей BAG3^{CKO}, подвергнутых обработке с помощью TYA-018, уровни экспрессии *NPPB* были в значительной степени уменьшены до уровней, близких к WT. Планки погрешности = SEM. ***P < 0,001.

[0131] На фиг. 12A — 12B показаны сердечно-сосудистые стандартные лекарственные средства, которые не влияют на Ac-тубулин и экспрессию HDAC6.

[0132] (Фиг. 12A) Уровни Ac-тубулина измеряли в iPSC-CM, обработанных с помощью пяти классов сердечно-сосудистых лекарственных средств, используемых

в качестве стандартных средств лечения (SOC) в клинической практике. ARNi, рецептор ангиотензина-неприлизин; ARB, блокатор рецептора ангиотензина ii; ACEi, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; SGLT2, натрий-глюкозный котранспортер 2. Данные продемонстрировали отсутствие влияния средств SOC на уровни Ас-тубулина.

[0133] (Фиг. 12В) Средства SOC не влияют в значительной степени на экспрессию HDAC6 в iPSC-CM, как измерено с применением qPCR. N = 2 биологические повторности с 4 техническими повторностями в каждом эксперименте на условие. Планки погрешности = SD.

[0134] На фиг. 13А показано, что уровни HDAC6 были выше в органах сердца с ишемией по сравнению с органами сердца здорового человека. Планки погрешности = SEM. *P < 0,05, **P < 0,01, ****P < 0,0001.

[0135] На фиг. 13В показаны повышенные уровни HDAC6 у мышей BAG3^{CKO} и в мышечных моделях сердечной недостаточности.

[0136] На фиг. 14А — 14J показано, что ингибирование HDAC6 с помощью TYA-631 обеспечивает защиту функции сердца у мышей MLP^{CKO}.

[0137] (Фиг. 14А) Схематическое изображение обработки с помощью лекарственного средства в мышечной модели MLP^{CKO}. TYA-631 (селективный ингибитор HDAC6) вводили ежедневно с помощью желудочного зонда, начиная с 30 мг/кг, когда возраст мышей составлял 1,5 месяца.

[0138] (Фиг. 14В) Иммуноокрашивание iPSC-CM, обработанных с помощью TYA-631 (5,5 мкМ), приводит к гиперуровню Ас-тубулина. Масштабный отрезок = 200 мкм.

[0139] (Фиг. 14С) Биохимическая селективность TYA-631 демонстрирует 3500-кратную селективность в отношении HDAC6 относительно других HDAC.

[0140] (Фиг. 14D) Вестернблоттинг iPSC-CM, обработанных с помощью TYA-631, окрашенного с применением моноклонального антитела к Ас-лизину. Гивиностат (Giv; контрольный ингибитор пан-HDAC) демонстрировал как целевую (окрашивание Ас-тубулина), так и нецелевую (окрашивание Ас-гистона H3 и H4)

активность. ТУА-631 демонстрировал только специфическую целевую активность без выявляемой нецелевой активности.

[0141] (Фиг. 14Е) Ежедневное введение дозы ТУА-631 обеспечивало защиту функции сердца во время 9-недельного периода введения дозы, как измерено по фракции выброса. Планки погрешности = SEM. *P < 0,05, **P < 0,01.

[0142] (Фиг. 14F) Фракцию выброса отслеживали с первого дня введения дозы и измеряли дельту фракции выброса. Мыши, подвергнутые обработке с помощью ТУА-631 во время 9-недельного периода, демонстрировали снижение, составляющее 4,0%, при этом наблюдалось падение на 14,8% в группе, подвергнутой обработке с помощью среды-носителя. Планки погрешности = SEM. *P < 0,05, **P < 0,01.

[0143] Фракция выброса (фиг. 14G) и дельта фракции выброса (фиг. 14H) (по сравнению с исходным уровнем до введения дозы) в возрасте 15 недель и через 9 недель введения дозы показали, что ТУА-631 обеспечивает защиту против снижения функции сердца у мышей MLP^{KO}. Планки погрешности = SEM. **P < 0,01.

[0144] Внутренний диаметр левого желудочка во время диастолы (LVIDd) (фиг. 14I) и систолы (LVIDs) (фиг. 14J) уменьшался у мышей MLP^{KO}, подвергнутых воздействию ТУА-631. Планки погрешности = SEM.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Обзор

[0145] Настоящее изобретение в целом относится к демонстрации как *in vitro*, так и *in vivo* эффективности различных ингибиторов HDAC6 при дилатационной кардиомиопатии (DCM). Например, как раскрыто в данном документе, оба из тубастатина А (>100-кратная селективность относительно других HDAC) и ТУА-018 (>2500-кратная селективность относительно других HDAC) являются эффективными в мышинных моделях BAG3^{cKO} и BAG3^{E455K} DCM. Кроме того, как раскрыто в данном документе, ТУА-631 является эффективным в мышинной модели DCM с MLP^{KO}. Кроме того, в данном документе раскрыта эффективность большого числа различных ингибиторов HDAC6 против HDAC6.

[0146] Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрены доказательства для применения ингибиторов HDAC6 для лечения DCM.

[0147] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения или предупреждения дилатационной кардиомиопатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение (например, перорально) субъекту (например, человеку) ингибитора HDAC6. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения или предупреждения дилатационной кардиомиопатии, ассоциированной со сниженной фракцией выброса, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение (например, перорально) субъекту (например, человеку) ингибитора HDAC6.

[0148] Преимущественно введение селективного ингибитора HDAC6 может быть менее токсичным, чем пан-HDAC ингибитора. Ограничиваясь теорией, ингибитор HDAC6 может 1) действовать непосредственно на уровне саркомера путем защиты микротрубочек против механического повреждения, 2) улучшать растяжимость миоцитов и/или 3) облегчать аутофагический поток и клиренс неправильно свернутых и поврежденных белков. Ингибирование HDAC6 может обеспечивать непосредственную стабилизацию и защиту микротрубочек против повреждения и защиту Z-диска. Поскольку повреждение саркомеров и разупорядоченность миофибрилл представляют собой признак DCM (Domínguez et al., 2018), ингибирование HDAC6 может обеспечивать защиту на уровне саркомеров при DCM.

Определения

[0149] Если в контексте не указано иное, конкретно рассматривается, что признаки настоящего изобретения, описанные в данном документе, могут применяться в любой комбинации. Более того, в настоящем изобретении также охватывается, что в некоторых вариантах осуществления любой признак или комбинация признаков, изложенные в данном документе, могут быть исключены или пропущены. В целях иллюстрации, если в описании указано, что комплекс содержит компоненты А, В и С, конкретно рассматривается, что любой из А, В или

С или их комбинация могут быть пропущены и опровергнуты по отдельности или в любой комбинации.

[0150] Все числовые обозначения, *например*, рН, температура, время, концентрация и молекулярная масса, включая диапазоны, представляют собой приблизительные значения, которые варьируют (+) или (-) с шагом 1,0 или 0,1 при необходимости, или альтернативно на разницу +/- 15%, или альтернативно 10%, или альтернативно 5%, или альтернативно 2%. Следует понимать, хотя это не всегда конкретно указано, что всем числовым обозначениям предшествует термин «приблизительно». Следует понимать, что такой формат диапазонов применяют для удобства и краткости, и следует гибко понимать, что он включает числовые значения, конкретно указанные как пределы диапазона, но также включают все отдельные числовые значения или поддиапазоны, охваченные в пределах данного диапазон, как если бы каждое числовое значение и поддиапазон были конкретно указаны. Например, соотношение в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 200 следует понимать, как включающее конкретно указанные пределы от приблизительно 1 до приблизительно 200, но также включает отдельные соотношения, такие как приблизительно 2, приблизительно 3 и приблизительно 4, и поддиапазоны, такие как от приблизительно 10 до приблизительно 50, от приблизительно 20 до приблизительно 100 и т. д. Следует понимать, хотя это не всегда конкретно указано, что реагенты, описанные в данном документе, лишь иллюстративные и являются эквивалентами таковых, известных в уровне техники.

[0151] Также при использовании в данном документе «и/или» относится к любой и всем возможным комбинациям одного или более связанных перечисленных объектов и охватывает их, а также отсутствию комбинаций при альтернативной интерпретации («или»).

[0152] Формы единственного числа относятся к одному или более указанным объектам, т. е. может относиться ко множественным объектам. Таким образом, формы единственного числа и фразы «один или более» и «по меньшей мере один» применяют взаимозаменяемо в данном документе. Кроме того, ссылка на «элемент», обозначаемая формой единственного числа, не исключает возможности присутствия

более одного элемента, если только контекст явно не требует наличия одного и только одного из элементов.

[0153] В данной заявке термин «приблизительно» применяют для указания того, что значение включает свойственную вариацию ошибки для устройства или способа, применяемых для определения значения, или вариацию, которая существует среди образцов, подлежащих измерению. Если не указано иное или иным образом является явным из контекста, термин «приблизительно» означает в пределах 10% выше или ниже заявленного числового значения (за исключением случая, где такое число превышало бы 100% от возможного значения или опускалось ниже 0%). При использовании в сочетании с диапазоном или серией значений термин «приблизительно» применяется к конечным значениям диапазона или каждому из значений, перечисленных в серии, если не указано иное. Используемые в настоящей заявке термины «приблизительно» и «примерно» используются как эквиваленты.

[0154] При использовании в данном документе термин «HDAC6» относится к ферменту, который у людей кодируется геном *HDAC6*.

[0155] При использовании в данном документе термин «ингибитор HDAC6» относится к соединению, которое ингибирует по меньшей мере одну ферментативную активность HDAC6.

[0156] Ингибитор HDAC6 может представлять собой «селективный» ингибитор HDAC6. Термин «селективный», применяемый в данном документе, относится к селективности относительно других HDAC, известных в уровне техники как «изозимы». В некоторых вариантах осуществления соотношение селективности HDAC6 относительно HDAC1 составляет от приблизительно 5 до приблизительно 300000, например, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 20, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 50, приблизительно 60, приблизительно 70, приблизительно 80, приблизительно 90, приблизительно 100, приблизительно 1000, приблизительно 2000, приблизительно 3000, приблизительно 4000, приблизительно 5000, приблизительно 6000, приблизительно 7000, приблизительно 8000, приблизительно 9000, приблизительно 10000,

приблизительно 15000, приблизительно 20000, приблизительно 25000 или приблизительно 30000, включая все значения и диапазоны между ними.

[0157] Например, ингибитор HDAC6 может обладать меньшей мере 100-кратной селективностью в отношении HDAC6 по сравнению со всеми другими изозимами HDAC. В некоторых случаях селективность можно определить с помощью ссылки на другой ингибитор HDAC, такой как ингибитор пан-HDAC, другими словами, ингибитор, который ингибирует HDAC, отличные от HDAC6, в дополнение к HDAC6. Гивиностат представляет собой пример ингибитора пан-HDAC6. В некоторых вариантах осуществления селективный ингибитор HDAC6 ингибирует HDAC, отличные от HDAC6, по меньшей мере 100-кратно менее эффективно, чем гивиностат.

[0158] При использовании в данном документе термин «осуществление лечения» определяется как осуществление действия в отношении заболевания, нарушения или состояния с помощью средства, чтобы привести к снижению или облегчению вредных или любых других нежелательных эффектов заболевания, нарушения или состояния и/или их симптомов.

[0159] При использовании в данном документе термин «предупреждение» относится к снижению частоты возникновения или риска развития или задержке развития вредных или любых других нежелательных эффектов заболевания, нарушения или состояния и/или их симптомов.

[0160] «Введение», «осуществление введения» и т. п. относятся к введению субъекту с помощью медицинского специалиста или путем самостоятельного введения субъекту, а также к опосредованному введению, что может представлять собой действие назначения композиции по настоящему изобретению. Как правило, вводится эффективное количество, при этом количество может быть определено специалистом в данной области. Может применяться любой способ введения. Введение субъекту можно достигать, например, путем перорального введения, в жидкой или твердой форме, например в форме капсулы или таблетки; внутрисосудистой инъекции; интрамиокардиальной доставки или других подходящих форм введения.

[0161] При использовании в данном документе термин «эффективное количество» и т. п. относится к количеству, которое является достаточным, чтобы вызвать требуемый физиологический результат (например, повышение функции сердца, снижение смертности или снижение риска/частоты возникновения госпитализаций, повышение переносимости физической нагрузки или снижение экспрессии одного или более биомаркеров, ассоциированных с сердечной недостаточностью, таких как BNP). Эффективное количество можно вводить в виде одного или более введений, применений или доз. Такая доставка зависит от ряда переменных, включая промежуток времени, в течение которого отдельная единица дозирования будет применяться, биологическую доступность композиции, путь введения и т. д. Понятно, однако, что конкретные количества композиций для любого конкретного субъекта зависят от различных факторов, включая активность конкретного используемого средства, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и рацион питания субъекта, время введения, скорость выведения, комбинацию композиции, степень тяжести конкретного заболевания, подлежащего лечению, и форму введения.

[0162] При использовании в данном документе термины «субъект» или «пациент» относятся к любому животному, такому как домашнее животное, животное из зоопарка или человек. «Субъектом» или «пациентом» может быть млекопитающее, такое как собака, кошка, лошадь, домашний скот, животное из зоопарка или человек. Субъектом или пациентом также может быть любое домашнее животное, такое как птица, питомец или сельскохозяйственное животное. Конкретные примеры «субъектов» и «пациентов» включают без ограничения индивидуумов с сердечным заболеванием или нарушением и индивидуумов со связанными с сердечным нарушением характеристиками или симптомами.

[0163] Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках обоснованного медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

[0164] Термин «фармацевтически приемлемые соли» включает соли, полученные путем введения в реакцию активного соединения, выступающего в качестве основания, с неорганической или органической кислотой с образованием соли, например солей хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, камфорасульфоновой кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, бромистоводородной кислоты, бензойной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты, салициловой кислоты, миндальной кислоты, угольной кислоты и т. д. Специалистам в данной области техники будет дополнительно очевидно, что кислотнo-аддитивные соли могут быть получены путем введения в реакцию соединений с подходящей неорганической или органической кислотой посредством любого из ряда известных способов.

[0165] Термин «алкил» или «алкильная группа» относится к полностью насыщенной, прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от одного до двенадцати атомов углерода и присоединенной к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Включены алкилы, содержащие любое количество атомов углерода от 1 до 12. Алкил, содержащий не более 12 атомов углерода, представляет собой C₁-C₁₂алкил, алкил, содержащий не более 10 атомов углерода, представляет собой C₁-C₁₀алкил, алкил, содержащий не более 6 атомов углерода, представляет собой C₁-C₆алкил, и алкил, содержащий не более 5 атомов углерода, представляет собой C₁-C₅алкил. C₁-C₅алкил включает C₅алкилы, C₄алкилы, C₃алкилы, C₂алкилы и C₁алкил (*например*, метил). C₁-C₆алкил включает все фрагменты, описанные выше для C₁-C₅алкилов, а также включает C₆алкилы. C₁-C₁₀алкил включает все фрагменты, описанные выше для C₁-C₅алкилов и C₁-C₆алкилов, а также включает C₇-, C₈-, C₉- и C₁₀алкилы. Подобным образом C₁-C₁₂алкил включает все вышеуказанные фрагменты, а также включает C₁₁- и C₁₂алкилы. Неограничивающие примеры C₁-C₁₂алкила включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *втор*-пропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *трет*-амил, *n*-гексил, *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил, *n*-децил, *n*-ундецил и *n*-додэцил. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа может быть необязательно замещенной.

[0166] Термин «алкилен» или «алкиленовая цепь» относится к радикалу с полностью насыщенной, прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепью, содержащей от одного до двенадцати атомов углерода. Неограничивающие примеры C_1 - C_{12} алкилена включают метилен, этилен, пропилен, *n*-бутилен и т. п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи и к радикальной группе (например, описанной в данном документе) посредством одинарной связи. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и радикальной группе могут проходить через один атом углерода или любые два атома углерода в цепи. Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая цепь может быть необязательно замещенной.

[0167] Термин «алкенил» или «алкенильная группа» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от двух до двенадцати атомов углерода и содержащей одну или более углерод-углеродных двойных связей. Каждая алкенильная группа присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Включена алкенильная группа, содержащая любое количество атомов углерода от 2 до 12. Алкенильная группа, содержащая не более 12 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_{12} алкенил, алкенил, содержащий не более 10 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_{10} алкенил, алкенильная группа, содержащая не более 6 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_6 алкенил, и алкенил, содержащий не более 5 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_5 алкенил. C_2 - C_5 алкенил включает C_5 алкенилы, C_4 алкенилы, C_3 алкенилы и C_2 алкенилы. C_2 - C_6 алкенил включает все фрагменты, описанные выше для C_2 - C_5 алкенилов, а также включает C_6 алкенилы. C_2 - C_{10} алкенил включает все фрагменты, описанные выше для C_2 - C_5 алкенилов и C_2 - C_6 алкенилов, а также включает C_7 -, C_8 -, C_9 - и C_{10} алкенилы. Подобным образом C_2 - C_{12} алкенил включает все вышеуказанные фрагменты, а также включает C_{11} - и C_{12} алкенилы. Неограничивающие примеры C_2 - C_{12} алкенила включают этенил (винил), 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 5-гептенил, 6-гептенил, 1-октенил, 2-октенил, 3-октенил, 4-октенил, 5-октенил, 6-октенил, 7-октенил, 1-ноненил, 2-ноненил, 3-

ноненил, 4-ноненил, 5-ноненил, 6-ноненил, 7-ноненил, 8-ноненил, 1-деценил, 2-деценил, 3-деценил, 4-деценил, 5-деценил, 6-деценил, 7-деценил, 8-деценил, 9-деценил, 1-ундеценил, 2-ундеценил, 3-ундеценил, 4-ундеценил, 5-ундеценил, 6-ундеценил, 7-ундеценил, 8-ундеценил, 9-ундеценил, 10-ундеценил, 1-додэценил, 2-додэценил, 3-додэценил, 4-додэценил, 5-додэценил, 6-додэценил, 7-додэценил, 8-додэценил, 9-додэценил, 10-додэценил и 11-додэценил. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа может быть необязательно замещенной.

[0168] Термин «алкенилен» или «алкениленовая цепь» относится к радикалу с полностью насыщенной, прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепью, содержащей один или более олефинов и от двух до двенадцати атомов углерода. Неограничивающие примеры C_2 - C_{12} алкенилена включают этенилен, пропенилен, *n*-бутенилен и т. п. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи и к радикальной группе (например, описанной в данном документе) посредством одинарной связи. Точки присоединения алкениленовой цепи к остальной части молекулы и радикальной группе могут проходить через один атом углерода или любые два атома углерода в цепи. Если в описании конкретно не указано иное, алкениленовая цепь может быть необязательно замещенной.

[0169] Термин «алкинил» или «алкинильная группа» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от двух до двенадцати атомов углерода и содержащей одну или более углерод-углеродных тройных связей. Каждая алкинильная группа присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Включена алкинильная группа, содержащая любое количество атомов углерода от 2 до 12. Алкинильная группа, содержащая не более 12 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_{12} алкинил, алкинил содержащий не более 10 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_{10} алкинил, алкинильная группа, содержащая не более 6 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_6 алкинил, и алкинил, содержащий не более 5 атомов углерода, представляет собой C_2 - C_5 алкинил. C_2 - C_5 алкинил включает C_5 алкинилы, C_4 алкинилы, C_3 алкинилы и C_2 алкинилы. C_2 - C_6 алкинил включает все фрагменты, описанные выше для C_2 - C_5 алкинилов, а также включает C_6 алкинилы. C_2 - C_{10} алкинил включает все фрагменты, описанные выше

для C₂-C₅алкинилов и C₂-C₆алкинилов, а также включает C₇-, C₈-, C₉- и C₁₀алкинилы. Подобным образом C₂-C₁₂алкинил включает все вышеуказанные фрагменты, а также включает C₁₁- и C₁₂алкинилы. Неограничивающие примеры C₂-C₁₂алкинила включают этинил, пропирил, бутинил, пентинил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа может быть необязательно замещенной.

[0170] Термин «алкинилен» или «алкиниленовая цепь» относится к радикалу с полностью насыщенной, прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепью, содержащему один или более алкинов и от двух до двенадцати атомов углерода. Неограничивающие примеры C₂-C₁₂алкинилена включают этинилен, пропилилен, *n*-бутилилен и т. п. Алкиниленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи и к радикальной группе (например, описанной в данном документе) посредством одинарной связи. Точки присоединения алкиниленовой цепи к остальной части молекулы и радикальной группе могут проходить через любые два атома углерода в цепи с подходящей валентностью. Если в описании конкретно не указано иное, алкиниленовая цепь может быть необязательно замещенной.

[0171] Термин «алкокси» относится к группе формулы -OR_a, где R_a представляет собой алкил, алкенил или алкинил, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, алкоксильная группа может быть необязательно замещенной.

[0172] Термин «арил» относится к системе углеводородных колец, содержащей водород, от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо, и которая присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Для целей данного изобретения арил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Арилы включают без ограничения арилы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, *as*-индацена, *s*-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плеядена, пирена и трифенилена. Если в

описании конкретно не указано иное, «арил» может быть необязательно замещенным.

[0173] Термины «карбоцикл», «карбоциклическое кольцо» или «карбоцикл» относятся к кольцевым структурам, в которых каждый из атомов, образующих кольцо, является углеродом, и которые присоединены к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Карбоциклические кольца могут содержать от 3 до 20 атомов углерода в кольце. Карбоциклические кольца включают арилы и циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил, как определено в данном документе. Если в описании конкретно не указано иное, карбоциклическая группа может быть необязательно замещенной.

[0174] Термин «карбоциклилалкил» относится к радикалу формулы $-R_b-R_d$, где R_b представляет собой алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую группу, как определено выше, а R_d представляет собой карбоциклический радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, карбоциклилалкильная группа может быть необязательно замещенной.

[0175] Термин «циклоалкил» относится к устойчивому неароматическому моноциклическому или полициклическому полностью насыщенному углеводороду, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, содержащие от трех до двадцати атомов углерода (например, содержащие от трех до десяти атомов углерода), и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептанил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкильная группа может быть необязательно замещенной.

[0176] Термин «циклоалкенил» относится к устойчивому неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводороду, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, содержащему одну или более углерод-углеродных двойных связей, который может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, содержащие от трех до двадцати атомов углерода,

предпочтительно содержащие от трех до десяти атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Моноциклические циклоалкенилы включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклоктенил, и т. п. Полициклические циклоалкенилы включают, например, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкенильная группа может быть необязательно замещенной.

[0177] Термин «циклоалкинил» относится к устойчивому неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводороду, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, содержащему одну или более углерод-углеродных тройных связей, который может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, содержащие от трех до двадцати атомов углерода, предпочтительно содержащие от трех до десяти атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Моноциклические циклоалкинилы включают, например, циклогептини́л, циклооктини́л и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкинильная группа может быть необязательно замещенной.

[0178] Термин «галогеналкил» относится к алкилу, как определено выше, который замещен одним или более радикалами, которые представляют собой атом галогена, *например* трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, галогеналкильная группа может быть необязательно замещенной.

[0179] Термины «гетероциклил», «гетероциклическое кольцо» или «гетероцикл» относятся к устойчивому насыщенному, ненасыщенному или ароматическому 3—20-членному кольцу, которое состоит из двух—девятнадцати атомов углерода и из одного—шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и которое присоединено к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Гетероциклил или гетероциклические кольца включают гетероарилы, гетероциклилалкилы, гетероциклилалкенилы и гетероциклилалкинилы. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или

тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклиле могут быть необязательно окисленными; атом азота может быть необязательно кватернизированным; и гетероциклил может быть частично или полностью насыщенным. Примеры такого гетероциклила включают без ограничения диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил и 1,1-диоксотiomорфолинил. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклильная группа может быть необязательно замещена.

[0180] Термин «гетероарил» относится к 5—20-членной кольцевой системе, которая содержит атомы водорода, один—девятнадцать атомов углерода, один—шесть гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, по меньшей мере одно ароматическое кольцо, и которая присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Для целей данного изобретения гетероарил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероариле могут быть необязательно окисленными; атом азота может быть необязательно кватернизированным. Примеры включают без ограничения азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[*b*][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-*a*]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил,

индолизинил, изоксазоллил, нафтиридинил, оксадиазоллил, 2-оксоазепинил, оксазоллил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1*H*-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразоллил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазоллил, тиadiaзоллил, триазоллил, тетразоллил, триазинил и тиофенил (т. е. тиенил). Если в описании конкретно не указано иное, гетероарильная группа может быть необязательно замещенной.

[0181] Термин «гетероциклилалкил» относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую группу, как определено выше, а R_c представляет собой гетероциклильный радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкилалкильная группа может быть необязательно замещенной.

[0182] Термин «замещенный», применяемый в данном документе, означает любую из групп, описанных в данном документе (например, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, арил, аралкил, карбоциклил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, галогеналкил, гетероциклил и/или гетероарил), где по меньшей мере один атом водорода заменен связью с атомами, отличными от водорода, такими как, без ограничения: атом галогена, такой как F, Cl, Br и I; атом кислорода в группах, таких как гидроксильные группы, алкоксильные группы и сложноэфирные группы; атом серы в группах, таких как тиоловые группы, тиоалкильные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфоксидные группы; атом азота в группах, таких как амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, N-оксиды, имиды и енамины; атом кремния в группах, таких как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарилсилильные группы и триарилсилильные группы; и гетероатомы в различных других группах. Термин «замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которых один или более атомов водорода заменены связью более высокого порядка (например, двойной или тройной связью) с гетероатомом, таким как кислород в оксо-, карбонильной, карбоксильной и сложноэфирной

группах; и азот в группах, таких как имины, оксимы, гидразоны и нитрилы. Например, «замещенный» включает любую из вышеуказанных групп, в которых один или более атомов водорода заменены на $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ и $-SO_2NR_gR_h$. Термин «замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которых один или более атомов водорода заменены на $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. В настоящем документе R_g и R_h являются одинаковыми или разными и независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиламино, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, циклоалкилалкил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гетероциклил, *N*-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, *N*-гетероарил и/или гетероарилалкил. Термин «замещенный» дополнительно означает любую из вышеуказанных групп, в которых один или более атомов водорода заменены связью с группой, представляющей собой амино-, циано-, гидроксильную, имино-, нитро-, оксо-, тиоксо-, галогенную, алкильную, алкенильную, алкинильную, алкоксильную, алкиламино-, тиоалкильную, арильную, аралкильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, циклоалкинильную, циклоалкилалкильную, галогеналкильную, галогеналкенильную, галогеналкинильную, гетероциклильную, *N*-гетероциклильную, гетероциклилалкильную, гетероарильную, *N*-гетероарильную и/или гетероарилалкильную группу. Кроме того, каждый из вышеуказанных заместителей также может быть необязательно замещен одним или более из вышеуказанных заместителей.

[0183] Применяемый в данном документе символ «  » (далее может называться в данном документе как «точка присоединения связи») обозначает связь, представляющую собой точку присоединения между двумя химическими единицами, одна из которых изображена присоединенной к точке присоединения связи, а другая из которых не изображена присоединенной к точке присоединения связи. Например, « XY  » указывает на то, что химическая единица «XY» связана

с другой химической единицей посредством точки присоединения связи. Кроме того, конкретная точка присоединения к неизображенной химической единице может быть указана косвенно. Например, соединение $\text{CH}_3\text{-R}^3$, где R^3 представляет собой Н или « XY », подразумевает, что если R^3 представляет собой « XY », точка присоединения связи представляет собой ту же связь, что и связь, в которой R^3 изображен как связанный с CH_3 .

[0184] При использовании в данном документе термин «восстанавливает» относится к повышению уровня биохимического или физиологического параметра до уровня, наблюдаемого у субъекта до развития заболевания или состояния, или до уровня, наблюдаемого у субъекта, не имеющего заболевание или состояние.

[0185] При использовании в данном документе термин «снижает» относится к уменьшению уровня биохимического или физиологического параметра.

[0186] При использовании в данном документе термин «кардиомиопатия» относится к любому заболеванию или дисфункции миокарда (сердечной мышцы), при которых сердце является аномально увеличенным, утолщенным и/или уплотненным. В результате способность сердечной мышцы перекачивать кровь обычно ослабевает. Этиология заболевания или нарушения может быть, например, воспалительной, метаболической, токсической, инфильтративной, фибропластической, гематологической, генетической или неизвестного происхождения. Существует два основных типа кардиомиопатий: ишемическая (возникающая в результате недостатка кислорода) и неишемическая.

[0187] При использовании в данном документе термин «дилатационная кардиомиопатия» или «DCM» относится к состоянию, при котором сердечная мышца становится ослабленной и увеличенной. В результате сердце не может перекачивать достаточное количество крови к остальной части организма. Наиболее распространенные причины дилатационной кардиомиопатии представляют собой сердечное заболевание, обусловленное сужением или блокадой коронарных артерий; плохим контролем высокого кровяного давления; алкогольной или наркотической зависимостью; диабетом, заболеванием щитовидной железы или гепатитом; побочными эффектами лекарственных средств; аномальным сердечным

ритмом; аутоиммунными заболеваниями; генетическими причинами; инфекцией; клапанами сердца, которые либо слишком узкие, либо слишком неплотные; беременностью; воздействием тяжелых металлов, таких как свинец, мышьяк, кобальт или ртуть. DCM может поражать любого в любом возрасте. Однако она наиболее распространена у взрослых мужчин. DCM включает идиопатическую DCM. В некоторых вариантах осуществления DCM является семейной DCM.

[0188] При использовании в данном документе термин «сердечная недостаточность» относится к состоянию, при котором сердце не может перекачивать достаточное количество крови, чтобы удовлетворять потребности организма.

[0189] Сердечная недостаточность представляет собой комплексный клинический синдром, который может возникать в результате любого структурного или функционального сердечно-сосудистого нарушения, приводящего к недостаточности системной перфузии для удовлетворения метаболических потребностей организма без чрезмерного повышения значений давления наполнения левого желудочка. Она характеризуется специфическими симптомами, такими как одышка и слабость, и признаками, такими как задержка жидкости.

[0190] При использовании в данном документе «хроническая сердечная недостаточность», или «застойная сердечная недостаточность», или «CHF» относятся взаимозаменяемо к непрерывным или персистирующим формам сердечной недостаточности. Обычные факторы риска CHF включают пожилой возраст, диабет, высокое кровяное давление и наличие избыточного веса. CHF в общих чертах классифицируется в соответствии с систолической функцией левого желудочка в виде HF со сниженной или сохраненной фракцией выброса (HFrEF и HFpEF). Термин «сердечная недостаточность» не означает, что сердце остановилось или полностью не действует, а то, что оно слабее, чем в норме у здорового человека. В некоторых случаях состояние может быть легким, вызывая симптомы, которые могут быть заметны лишь при выполнении физической нагрузки, в других случаях состояние может быть более тяжелым, вызывая симптомы, которые могут представлять собой угрозу для жизни даже в состоянии покоя. Наиболее обычные симптомы хронической сердечной недостаточности включают затруднение

дыхания, утомляемость, отеки ног и лодыжек, боль в грудной клетке и кашель. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают снижение, предупреждение или облегчение одного или более симптомов сердечной недостаточности у субъекта, страдающего от сердечной недостаточности, ассоциированной с DCM, или имеющего риск ее развития.

[0191] При использовании в данном документе термин «вредная мутация» относится к мутации, которая снижает функцию гена. Вредные мутации могут включать миссенс-мутации, делеции или вставки в кодирующих областях, некодирующие мутации, которые влияют на экспрессию генов или сплайсинг генов, или другие. Вредные мутации включают частичную или полную делецию гена. При использовании в данном документе термин может относиться к гомозиготным или гетерозиготным мутациям в гене при условии, что мутация проявляется в виде фенотипического эффекта у носителя.

[0192] При использовании в данном документе термин «внутренний диаметр левого желудочка во время диастолы» или «LVIDd» относится к размеру левого желудочка во время диастолы.

[0193] При использовании в данном документе термин «внутренний диаметр левого желудочка во время систолы» или «LVIDs» относится к размеру левого желудочка во время систолы.

[0194] При использовании в данном документе термин «масса левого желудочка» относится к весу левого желудочка.

[0195] При использовании в данном документе термин «фракция выброса» относится к количеству крови, вытесняемой из левого желудочка каждый раз, когда он сокращается, выраженному в виде процентной доли от общего количества крови в левом желудочке.

[0196] Подробное описание настоящего изобретения разделено на разные разделы лишь для удобства читателя, и раскрытие, находящееся в любом разделе, можно комбинировать с таковым из другого раздела. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, какое в общепринятом смысле является понятным специалисту

средней квалификации в области, к которой относится настоящее изобретение. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, также могут применяться при осуществлении на практике или тестировании настоящего изобретения, сейчас описываются предпочтительные способы и материалы.

Лечение или предупреждение дилатационной кардиомиопатии (DCM)

[0197] Предусмотрены способы лечения или предупреждения дилатационной кардиомиопатии с помощью ингибитора HDAC6.

Семейная DCM

[0198] В некоторых вариантах осуществления DCM является семейной DCM. Семейная DCM характеризуется различными известными случаями. Гены, вовлеченные в семейную DCM, могут включать TTN, DSP, MYBPC3, SCN5A, RBM20, LDB3, LMNA, ANKRD1, MYH7, TNNT2, BAG3, DMD, MYPN, CSRP3 (также известный как MLP), MYH6, TNNT3, ABCC9, TPM1, PSEN2, DES или MYOZ2.

BAG3

[0199] Один ген, который является важным для поддержания контроля качества белка, представляет собой BCL2-ассоциированный атаноген 3 (BAG3). BAG3 является геном ответа на стресс, и он выполняет функцию кошаперона HSP70 в комплексе с малыми белками теплового шока (HSP) для поддержания функции кардиомиоцитов (Franceschelli et al., 2008; Judge et al., 2017; Rauch et al., 2017). BAG3 на высоком уровне экспрессируется в сердечной и скелетной мышце, и он может локализоваться у Z-диска (Nomma et al., 2006). Также предложено, что BAG3 обеспечивает защиту миоцитов от механического стресса и протеотоксического стресса (Domínguez et al., 2018; Judge et al., 2017).

[0200] Мутации в BAG3 были связаны с DCM. У взрослых старше 40 лет мутации потери функции BAG3 демонстрируют 80% проявления DCM (Domínguez et al., 2018). Наследственные мутации BAG3 являются аутосомно-доминантными, что дает основание предполагать гетерозиготный механизм потери функции (Chami et al., 2014; Judge et al., 2017; Villard et al., 2011). Мутации BAG3, которые приводят

к потере функции, составляют 3% распределения вариантов в генах DCM (Haas et al., 2015). При том, что большинство мутаций в BAG3 являются вредными (например, E455K), также был описан кардиозащитный вариант (C151R) (Villard et al., 2011). Этот результат дает основание предполагать, что шаперонный комплекс BAG3 может придавать фенотип приобретения функции, который обеспечивает защиту против протеотоксического стресса и механического повреждения в сердце. Кроме того, мутации в BAG3 приводят к связанным с сердцем фенотипам как в *in vivo*, так и в *in vitro* моделях, включая данию (Norton et al., 2011; Ruparelia et al., 2014), мышей (Fang et al., 2017; Homma et al., 2006) и полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток кардиомиоциты человека (iPSC-CM) (Judge et al., 2017). Также подходящие уровни BAG3 требуются для поддержания функции шаперона для поддержания контроля качества белка, поскольку пониженный уровень BAG3 был обнаружен у пациентов с идиопатической DCM (Feldman et al., 2014). Следовательно, BAG3 представляет собой привлекательную мишень для разработки новых низкомолекулярных терапевтических средств для миопатий BAG3. Данные усилия также могут привести к мерам вмешательства в случае других генетических причин DCM и негенетических форм сердечной недостаточности (Stürner and Behl, 2017).

[0201] При том, что большинство мутаций в BAG3 являются вредными (например, E455K), также был описан кардиозащитный вариант (C151R).

Несемейная DCM

[0202] В некоторых вариантах осуществления DCM представляет собой несемейную DCM, включая без ограничения идиопатическую DCM. В некоторых вариантах осуществления DCM представляет собой индуцированную лекарственным средством кардиомиопатию (например, в результате противораковых или антиретровирусных средств терапии), вирусный миокардит или послеродовую кардиомиопатию.

Ингибиторы HDAC6

[0203] Гистондеацетилазы («HDAC») представляют собой класс ферментов с деацетилазной активностью, обладающих широким спектром геномных и

негеномных субстратов. Существуют одиннадцать цинк-зависимых ферментов HDAC, классифицированных на основе идентичности последовательностей и каталитической активности (Haberland et al., 2009).

[0204] Ингибиторы гистондеацетилазы были описаны в качестве терапевтических средств при онкологии (Yoon and Eom, 2016), нейродегенерации (Butler et al., 2010) аутоиммунном заболевании (Choi et al., 2018), периферической невропатии, индуцированной химиотерапией (Krukowski et al., 2017), и при кардиологических показаниях (Zhang et al., 2002). Учитывая роль ядерных HDAC в регуляции транскрипции генов, известно, что ингибирование этих классов мишеней оказывает плеiotропное действие на различные типы клеток; в первую очередь приводя к возникновению клеточной токсичности. Следовательно, ограничение токсичности ингибиторов пан-HDAC было основным препятствием для широкого использования данного класса соединений. Кроме того, в клинических условиях наблюдались значительные побочные эффекты ингибиторов пан-HDAC (например, SAHA и панабинонат), включающие усталость, тошноту, диарею и тромбоцитопению (Subramanian et al., 2010).

[0205] В области кардиологических показаний в большинстве исследований использовались ингибиторы пан-HDAC (например, SAHA, TSA и гивинонат) для лечения перегрузки давлением на моделях грызунов, включающей сужение поперечной аорты (ТАС) (Cao et al., 2011), гипертензию у крыс линии Dahl, чувствительных к соли (Jeong et al., 2018) и инфаркт миокарда (Nagata et al., 2019). Кроме того, селективные ингибиторы HDAC6 применялись для оптимизации эффектов перегрузки давлением на моделях грызунов (Demos-Davies et al., 2014) и для обеспечения защиты от протеотоксичности на модели трансгенных мышей с кардиомиопатией (McLendon et al., 2014). Однако, данные эксперименты на моделях грызунов перегрузки давлением не являются прогностическими в отношении лечения дилатационной кардиомиопатии. Перегрузка давлением у взрослых мышей индуцирует гипертрофию кардиомиоцитов посредством увеличения размера клеток кардиомиоцитов, усиленного синтеза белка и новой сборки саркомеров. Mohammadi et al. *Nature Protocols* 16:775-790 (2021). Перегрузка давлением представляет собой модель физиологического внешнего повреждения в отношении

в остальном нормальных кардиомиоцитов. При этом дилатационная кардиомиопатия происходит в результате врожденных дефектов в клетках сердечной мышцы (например, мутации в генах, ассоциированных с функцией сердца). Более того, перегрузка давлением позволяет моделировать гипертрофическое заболевание, а не слабость сердечной мышцы дилатационного кардиомиоцита.

[0206] HDAC6 принадлежит классу IIb фермента и содержит два каталитических домена: убиквитин-связывающий домен и домен, обеспечивающий удержание в цитоплазме (Haberland et al., 2009). HDAC6 представляет собой преимущественно цитоплазматический фермент, и его наиболее хорошо изученные субстраты включают тубулин, HSP90 и кортактин (Brindisi et al., 2019).

[0207] Фармакологическое ингибирование HDAC6 блокирует его деацетилазную активность, приводя таким образом к гиперацетилированию его субстратов, особенно тубулина (Hubbert et al., 2002).

[0208] Известно, что селективные ингибиторы HDAC6 обладают пониженной цитотоксичностью вследствие цитоплазматической природы субстратов HDAC6 и уменьшенного воздействия на ядерные мишени (включающие H3K9 и c-MYC) и на глобальную транскрипцию (Nebbioso et al., 2017).

[0209] Гидроксамовые кислоты представляют собой хелаты цинка и широко применяются в развитии пан- и селективных ингибиторов HDAC. Однако в большинстве ингибиторов HDAC на основании гидроксамовой кислоты либо отсутствует желаемая селективность, либо проявляется неудовлетворительная биодоступность с низким фармакокинетическим профилем (Butler et al., 2010; Santo et al., 2012).

[0210] Различные селективные HDAC6 известны в уровне техники. Кроме того, с применением известных способов скрининг соединений для идентификации дополнительных селективных ингибиторов HDAC6 является рутинным. В частности, при наличии известного ингибитора HDAC6 специалист в уровне техники сможет идентифицировать, какие аналоги соединения обладают селективной активностью в отношении HDAC6.

[0211] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой средство для сайленсинга генов, такое как средство для сайленсинга на основе РНК (например, siRNA).

Известные ингибиторы HDAC6

[0212] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой САУ10603, тубацин, роцилинонат (ACY-1215), цитаринонат (ACY-241), АСУ-738, QTX-125, СКД-506, некстурастат А, тубастатин А или НРОВ (перечисленные в таблице 1) или их аналог.

Таблица 1

Соединение	Описание	IC ₅₀
САУ10603	САУ10603 представляет собой эффективный и селективный ингибитор HDAC6 с IC ₅₀ , составляющей 2 пМ, >200-кратной селективностью относительно других HDAC.	2 пМ
Тубацин	Тубацин представляет собой высокоэффективный и селективный, обратимый, клеточнопроницаемый ингибитор HDAC6 с IC ₅₀ , составляющей 4 нМ, примерно 350-кратной селективностью относительно HDAC1.	4 нМ
Роцилинонат (ACY-1215)	Роцилинонат (ACY-1215) представляет собой селективный ингибитор HDAC6 с IC ₅₀ , составляющей 5 нМ. Он является >10-кратно более селективным в отношении HDAC6, чем HDAC1/2/3 (HDAC класса I) с небольшой активностью в отношении HDAC8, минимальной активностью в отношении HDAC4/5/7/9/11, сиртуина 1 и сиртуина 2. Фаза 2.	4,7 нМ
Цитаринонат (ACY-241)	Цитаринонат (ACY-241, HDAC-IN-2) представляет собой доступный для перорального применения селективный ингибитор HDAC6 с IC ₅₀ , составляющей 2,6 нМ и 46 нМ в отношении HDAC6 и HDAC3 соответственно. Он характеризуется 13—18-кратной селективностью в отношении HDAC6 при сравнении с HDAC1-3.	2,6 нМ
АСУ-738	АСУ-738 ингибирует HDAC6 с низкой наномолярной эффективностью (IC ₅₀ = 1,7 нМ) и селективностью, 60—1500-кратной относительно HDAC класса I.	1,7 нМ
QTX-125	Ингибитор HDAC6 с 11-кратной селективностью относительно HDAC1	0,6 нМ
СКД-506	Ингибитор HDAC6 с 80-кратной селективностью относительно HDAC1	2,9 нМ

Некстурастат А	Некстурастат А представляет собой эффективный и селективный ингибитор HDAC6 с IC50, составляющей 5 нМ, >190-кратной селективностью относительно других HDAC.	5 нМ
Тубастатин А	Тубастатин А представляет собой эффективный и селективный ингибитор HDAC6 с IC50, составляющей 15 нМ. Он является селективным в отношении всех других изозимов (1000-кратно), за исключением HDAC8 (57-кратно).	15 нМ
НРОВ	НРОВ представляет собой эффективный, селективный ингибитор HDAC6 с IC50, составляющей 56 нМ, >30-кратной селективностью относительно других HDAC.	56 нМ

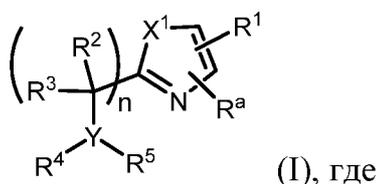
[0213] Дополнительные иллюстративные ингибитор HDAC6 представлены в публикациях патентов США №№ US8227516B2, US20100292169A1, US20070207950A1, US8222423B2, US20100093824A1, US20100216796A1, US8673911B2, US8217076B2, US8440716B2, US20110195432A1, US8624040B2, US9096518B2, US8431538B2, US20120258993A1, US8546588B2, US8513421B2, US20140031368A1, US20120015943A1, US20120015942A1, US20140243335A1, US20130225543A1, US8471026B2, US9238028B2, US8765773B2, USRE47009E1, US20140294856A1, US9512083B2, US9670193B2, US9345905B2, US9409858B2, US9663825B2, US20150119327A1, US20150250786A1, US10041046B2, US9586973B2, US20160069887A1, US20140357512A1, US9751832B2, US20160228434A1, US20150105358A1, US10660890B2, US20160271083A1, US20150176076A1, US20200405716A1, US9890136B2, US10287255B2, US20170173083A1, US10016421B2, US9987258B2, US10568854B2, US10106540B2, US10266489B2, US9993459B2, US10183934B2, US10494354B2, US10494353B2, US10112915B2, US10377726B2, US10829462B2, US10829461B2, US20210009539A1, US20210009538A1, US10239845B2, US10472337B2, US10479772B2, US10464911B2, US10584117B2, US10538498B2, US10011611B2, US10494355B2, US10040769B2, US10858323B2, US10654814B2, US20190209559A1, US20190185462A1, US20190192521A1, US20190321361A1, US20200046698A1, US20190262337A1, US20190282573A1, US20190282574A1, US20200071288A1, US10745389B2, US10357493B2, US20200171028A1, US20200054773A1, US20200308174A1, US20200155549A1, US10435399B2, US20200216563A1, US20190216751A1,

US20200339569A1, US20210078963A1, US20210077487A1, US20190270733A1, US20190270744A1, US20200022966A1 и US20210094944A1, которые включены в данный документ в целях идентификации ингибиторов HDAC6, которые можно применять в способах, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой TYA-631 или его аналог.

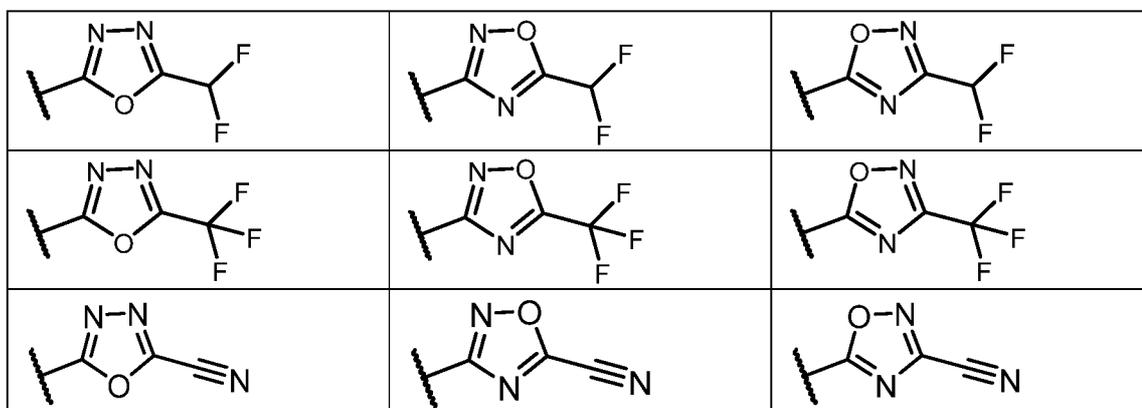
Производные фторалкилоксидазола

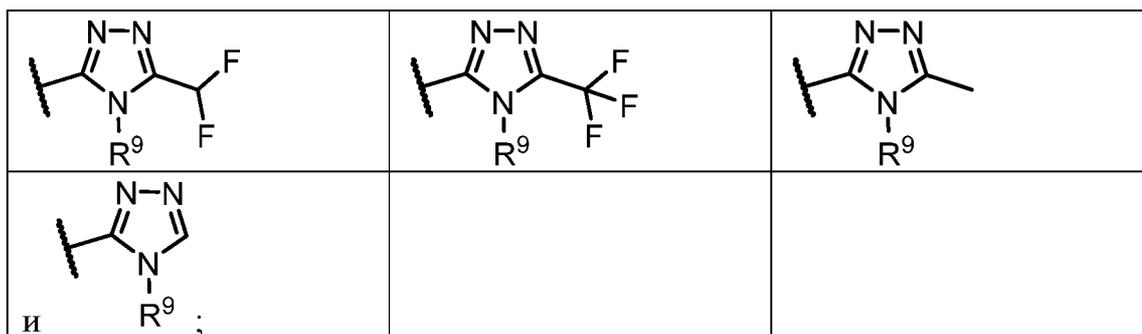
[0214] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой производное фторалкилоксидазола. Иллюстративные производные фторалкилоксидазола, которые могут применяться в качестве ингибиторов HDAC6, включают таковые, описанные в данном документе, и таковые, описанные в международной заявке на патент № PCT/US2020/066439, опубликованной как WO2021127643A1, содержание которой включено посредством ссылки в данный документ во всей своей полноте. В PCT/US2020/066439, опубликованной как WO2021127643A1, также описаны способы синтеза таких соединений, которые конкретно включены посредством ссылки в данный документ.

[0215] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы (I):



R¹ выбран из группы, состоящей из





R^a выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 -алкила, циклоалкила, галогеналкила и алкокси;

R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, алкокси, галогеналкила, арила, гетероарила, алкила и циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен, или R^2 и R^3 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл;

R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$, $-(CO)R^2$, $-(CONR^2R^3)$, арила, арилгетероарила, алкиленарила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклила, алкила, галогеналкила и алкокси, каждый из которых необязательно замещен, или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен;

R^9 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила;

X^1 выбран из группы, состоящей из S, O, NH и NR^6 , где R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, алкокси, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила;

Y выбран из группы, состоящей из CR^2 , O, N, S, SO и SO_2 , где если Y представляет собой O, S, SO или SO_2 , R^5 отсутствует, и если R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл, Y представляет собой CR^2 или N; и

n выбран из 0, 1 и 2.

[0216] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления n равняется 1. В некоторых вариантах

осуществления n равняется 2. В некоторых вариантах осуществления n равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления n равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равняется 0 или 2.

[0217] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) X^1 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой NR^6 . В некоторых вариантах осуществления X^1 выбран из группы, состоящей из S, O и NR^6 . В некоторых вариантах осуществления X^1 выбран из группы, состоящей из S, O и NCH_3 . В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой S или O. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой S или NR^6 . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[0218] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R^2 и R^3 представляют собой H.

[0219] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) Y представляет собой N, CR^2 или O. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N или O. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой CR^2 . В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой O.

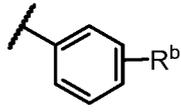
[0220] В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$, $-(CO)R^2$, $-(CONR^2R^3)$, арила, арилгетероарила, гетероарила, алкиленарила, циклоалкила, алкиленциклоалкила, гетероциклила, алкиленгетероциклила, алкила, галогеналкила и алкокси, каждый из которых необязательно замещен, или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен.

[0221] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R^4 выбран из группы, состоящей из $-C(O)$ -алкила, $-C(O)$ -циклоалкила, $-C(O)$ -арила, $-C(O)$ -гетероарила, $-(SO_2)NR^2R^3$, $-SO_2$ -алкила и $-SO_2$ -циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из

группы, состоящей из $-C(O)$ -алкила, $-C(O)$ -циклоалкила, $-SO_2$ -алкила, $-SO_2$ -галогеналкила, $-SO_2$ -циклоалкила и $-(SO_2)NR^2R^3$, каждый из которых необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен одним или более атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R^4 выбран из группы, состоящей из $-SO_2$ алкила, $-SO_2$ галогеналкила или $-SO_2$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R^4 выбран из группы, состоящей из $-SO_2Me$, $-SO_2Et$ и $-SO_2-cPr$. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой $-C_{1-5}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный гетероцикл представляет собой морфолин, тиоморфолин или тиоморфолин-1,1-диоксид.

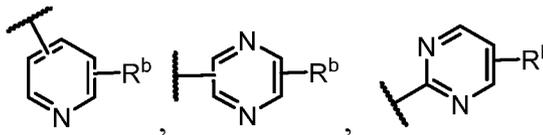
[0222] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R^5 представляет собой арил, гетероарил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен.

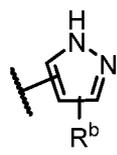
[0223] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой арил. В

некоторых вариантах осуществления арил представляет собой , где R^b представляет собой одно или более, выбранное из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, алкила, Оалкила, Огалогеналкила, алкилен-Огалогеналкила, циклоалкила, гетероциклиларила, гетероарила, алкилнитрила или CN. В некоторых вариантах осуществления галогеналкил выбран из CF_3 , CF_2CH_3 , CHF_2 или CH_2F . В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой $-C_{1-5}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $-C_{1-5}$ алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления метил, этил, пропил, изопропил, бутил или *трет*-бутил необязательно замещены ОН. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой 4—7-членный гетероцикл с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из N, O и S. В

некоторых вариантах осуществления Огалогеналкил выбран из OCF_3 , OCHF_2 или OCH_2F . В некоторых вариантах осуществления О-алкил представляет собой О-метил, О-этил, О-пропил, О-изопропил, О-бутил или О-*трет*-бутил.

[0224] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой необязательно замещенный 5—14-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой необязательно замещенный 5—14-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 5—14-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, циннолинила, индолизинила, азаиндолизинила, индолила, азаиндолила, бензоксазолила, бензтиазолила, бензфуранила, бензтиофенила, имидазопиридинила, имидазопиазинила и бензимидазолила. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 5—14-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиразолила, пиридинила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, бензоксазолила, имидазопиридинила и имидазопиазинила. В некоторых вариантах

осуществления R^5 представляет собой  или



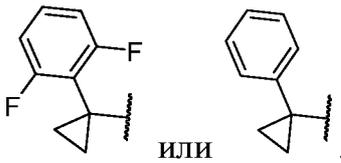
, где R^b представляет собой одно или более, выбранное из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, алкила, Оалкила, Огалогеналкила, алкилен-Огалогеналкила, циклоалкила, гетероциклиларила, гетероарила, алкилнитрила или CN. В некоторых вариантах осуществления галогеналкил выбран из CF_3 , CF_2CH_3 , CHF_2 или CH_2F . В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой – C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления – C_{1-5} алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления метил, этил, пропил, изопропил, бутил или *трет*-бутил необязательно замещены OH. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил

представляет собой C_{3-6} -циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил представляет собой 4—7-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления Огалогеналкил выбран из OCF_3 , $OCHF_2$ или OCH_2F . В некоторых вариантах осуществления Оалкил представляет собой О-метил, О-этил, О-пропил, О-изопропил, О-бутил или О-*трет*-бутил.

[0225] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления необязательно

замещенный циклоалкил представляет собой  или .

[0226] В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из фенила, 3-хлорфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-трифторметилфенила, 3,4-дифторфенила и 2,6-дифторфенила. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из пиридин-3-ила и 1-метилиндазол-6-ила. В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из H, фенила, 3-хлорфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-трифторметилфенила, 3,4-дифторфенила, циклопропила, пиридин-3-ила, 1-метилиндазол-6-ила, 3,3-дифторциклобутила и 4,4-дифторциклогексила. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой 3-хлорфенил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H. В

некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой  или .

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-CH_2CH_2Ph$. В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из группы, состоящей из H, арила, гетероарила, алкиленарила, циклоалкила, гетероциклила, алкила и галогеналкила,

каждый из которых необязательно замещен, или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл.

[0227] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R^5 необязательно замещен одним или более из атомов галогена, галогеналкила, алкила, Оалкила, Огалогеналкила, циклоалкила, гетероциклиларила или гетероарила. В некоторых вариантах осуществления галогеналкил выбран из CF_3 , CHF_2 или CH_2F . В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой $-C_{1-5}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $-C_{1-5}$ алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой 4—7-членный гетероцикл с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления Огалогеналкил выбран из OCF_3 , $OCHF_2$ или OCH_2F . В некоторых вариантах осуществления Оалкил представляет собой О-метил, О-этил, О-пропил, О-изопропил, О-бутил или О-*трет*-бутил.

[0228] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R^4 представляет собой H или $-C_{1-5}$ алкил, и R^5 представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H или $-C_{1-5}$ алкил, и R^5 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H или $-C_{1-5}$ алкил, и R^5 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления $-C_{1-5}$ алкил представляет собой метил, этил или пропил. В некоторых вариантах осуществления $-C_{1-5}$ алкил представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5—14-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 5—14-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пирозолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, пиридина, пиримидина,

пиразинила, пиридазинила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, циннолинила, индолизинила, азаиндолизинила, индолила, азаиндолила, бензоксазолила, бензтиазолила, бензфуранила, бензтиофенила, имидазопиридинила, имидазопиразинила и бензимидазолила. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления 5-членный гетероарил представляет собой необязательно замещенный пиразолил, имидазолил или оксазолил. В некоторых вариантах осуществления 6-членный гетероарил представляет собой необязательно замещенный пиридинил, пиримидинил, пиразинил или пиридазинил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой необязательно замещенный циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆галогеналкила или C₃₋₆циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆галогеналкила или C₃₋₆циклоалкила.

[0229] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) ⁴ представляет собой $-(CO)R^2$, и R⁵ представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой $-(CO)R^2$, и R⁵ представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой $-(CO)R^2$, и R⁵ представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5—14-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 5—14-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, циннолинила, индолизинила, азаиндолизинила, индолила, азаиндолила, бензоксазолила, бензтиазолила,

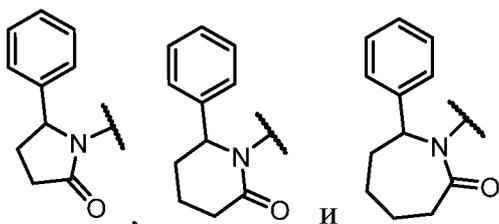
бензфуридила, бензтиофенила, имидазопиридинила, имидазопиразинила и бензимидазолила. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления 5-членный гетероарил представляет собой необязательно замещенный пиразолил, имидазолил, оксазолил. В некоторых вариантах осуществления 6-членный гетероарил представляет собой необязательно замещенный пиридинил, пиримидинил, пиразинил или пиридазинил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой необязательно замещенный циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆галогеналкила или C₃₋₆циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆галогеналкила или C₃₋₆циклоалкила.

[0230] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R⁴ представляет собой $-(SO_2)R^2$, и R⁵ представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой $-(SO_2)R^2$, и R⁵ представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой $-(SO_2)R^2$, и R⁵ представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5—14-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 5—14-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, циннолинила, индолизинила, азаиндолизинила, индолила, азаиндолила, бензоксазолила, бензтиазолила, бензфуридила, бензтиофенила, имидазопиридинила, имидазопиразинила и бензимидазолила. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления 5-членный

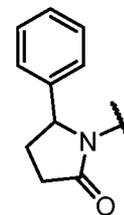
гетероарил представляет собой необязательно замещенный пиразолил, имидазолил или оксазолил. В некоторых вариантах осуществления 6-членный гетероарил представляет собой необязательно замещенный пиридинил, пиримидинил, пиразинил или пиридазинил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой необязательно замещенный циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆галогеналкила или C₃₋₆циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆галогеналкила или C₃₋₆циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления C₁₋₆галогеналкил представляет собой CF₃, CHF₂ или CH₂F. В некоторых вариантах осуществления O-C₁₋₆галогеналкил представляет собой OCF₃, OCHF₂ или OCH₂F. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен галогеном, C₁₋₆алкилом или O-C₁₋₆алкилом.

[0231] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R⁴ и R⁵ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен с помощью -NS(O₂)(алкил)(арил). В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁₋₅алкил и арил представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой 4—10-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой насыщенный 4—7-членный гетероцикл.

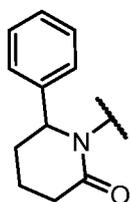
[0232] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) n равняется 0, и R⁴ и R⁵ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из



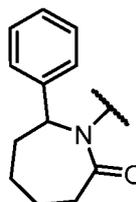
. В некоторых вариантах осуществления



необязательно замещенный гетероциклил представляет собой . В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный гетероциклил

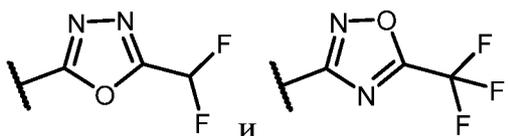


представляет собой . В некоторых вариантах осуществления необязательно



замещенный гетероциклил представляет собой .

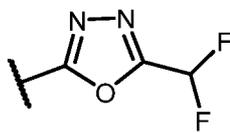
[0233] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R^1 выбран из



группы, состоящей из

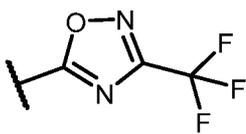
и

[0234] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R^1 представляет



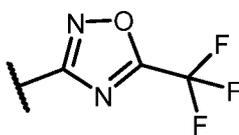
собой

. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет



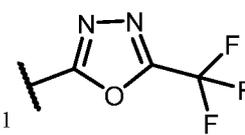
собой

. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет



собой

. В некоторых вариантах осуществления R^1

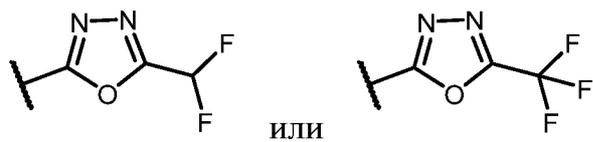


[0235] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) R^a представляет собой H, галоген, C_{1-3} -алкил или галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой C_{1-3} -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления C_{1-3} -алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления галогеналкил представляет собой CF_3 , CHF_2 или CH_2F .

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) Y представляет собой CH, и R^4 и R^5 представляют собой H.

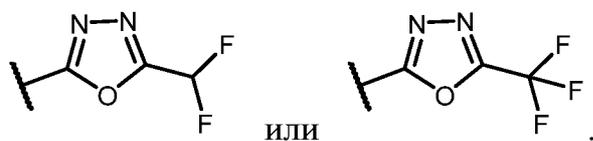
[0236] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) Y представляет собой N, R^4 представляет собой H, и R^5 представляет собой этил, необязательно замещенный с помощью $-N(S(O_2)\text{алкил})(\text{арил})$ или $-N(S(O_2)\text{циклоалкил})(\text{арил})$. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C_{1-5} -алкил, циклоалкил представляет собой C_{3-6} -циклоалкил, и арил представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена.

[0237] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) n равняется 1, X^1 представляет собой O или N, Y представляет собой N, R^1 представляет собой



, R^2 и R^3 представляют собой H, R^4 представляет собой H, $-C_{1-5}$ -алкил, $-C(O)$ -алкил, $-C(O)$ -циклоалкил, $-(SO_2)NR^2R^3$, $-SO_2$ -алкил, $-SO_2$ -галогеналкил и $-SO_2$ -циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен, и R^5 представляет собой арил, гетероарил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен.

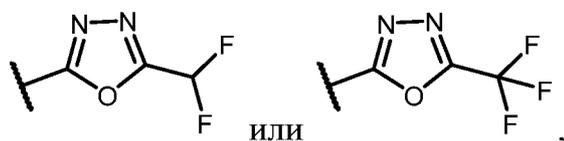
[0238] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) n равняется 1, X^1 представляет собой O или N, Y представляет собой O, R^1 представляет собой



, R^2 и R^3 представляют собой H, и R^5

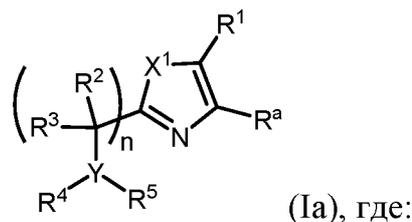
представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или алкиленциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен.

[0239] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) n равняется 0, X^1 представляет собой O или N, Y представляет собой N, R^1 представляет собой



и R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен.

[0240] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль,



[0241] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , X^1 , n и Y являются такими, как определено выше для формулы (I).

[0242] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) R^1 представляет

собой ; n равняется 1; Y представляет собой N; X^1 представляет собой S или O; и переменные R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^a являются такими, как определено выше для формулы (I).

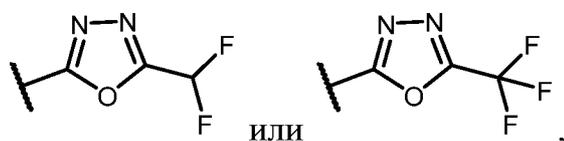
[0243] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) n равняется 1, X^1 представляет собой S, Y представляет собой N, R^1 представляет собой

, R^2 и R^3 представляют собой H, R^4

представляет собой $-SO_2$ алкил, $-SO_2$ галогеналкил или $-SO_2$ циклоалкил, каждый из

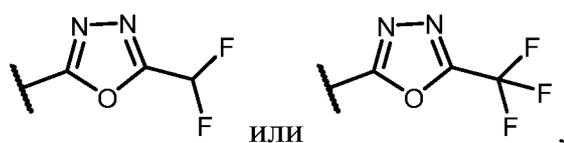
которых необязательно замещен, R^5 представляет собой гетероарил, каждый из которых необязательно замещен, и R^a представляет собой H или F. В некоторых дополнительных вариантах осуществления R^4 представляет собой $-SO_2C_{1-5}$ алкил, $-SO_2$ циклопропил, $-SO_2CF_3$ или $-SO_2CHF_2$, и гетероарил представляет собой необязательно замещенный пиридин или пиазин. В некоторых дополнительных вариантах осуществления гетероарил представляет собой необязательно замещенный пиридин.

[0244] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) n равняется 1, X^1 представляет собой S, Y представляет собой N, R^1 представляет собой

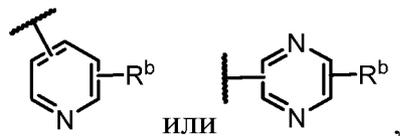


R^2 и R^3 представляют собой H, R^4 представляет собой $-SO_2Me$, $-SO_2Et$ или $-SO_2$ циклопропил, каждый из которых необязательно замещен, R^5 представляет собой пиридин или пиазин, каждый из которых необязательно замещен, и R^a представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой необязательно замещенный пиридин.

[0245] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) n равняется 1, X^1 представляет собой S, Y представляет собой N, R^1 представляет собой



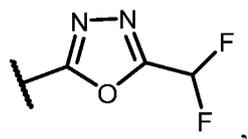
R^2 и R^3 представляют собой H, R^4 представляет собой $-SO_2$ алкил или $-SO_2$ циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен, R^5 представляет собой



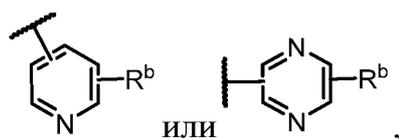
где R^b выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-5}$ алкила, галогеналкила, $-OC_{1-5}$ алкила, $-O$ галогеналкила, $-CH_2O$ галогеналкила, циклопропила и CN, и R^a представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления галогеналкил представляет

собой CF_3 , CHF_2 , CH_2CF_3 или CF_2CH_3 . В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} -алкил представляет собой метил.

[0246] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) n равняется 1, X^1 представляет собой S, Y представляет собой N, R^1 представляет собой

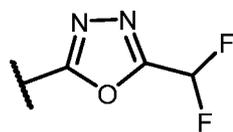


R^2 и R^3 представляют собой H, R^4 представляет собой $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{SO}_2\text{Et}$ или $-\text{SO}_2$ циклопропил, каждый из которых необязательно замещен, и R^5 представляет собой

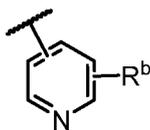


где R^b выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{C}_{1-5}$ -алкила, галогеналкила, $-\text{OC}_{1-5}$ -алкила, $-\text{O}$ галогеналкила, $-\text{CH}_2\text{O}$ галогеналкила, циклопропила или CN, и R^a представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления галогеналкил представляет собой CF_3 , CHF_2 , CH_2CF_3 или CF_2CH_3 . В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} -алкил представляет собой метил.

[0247] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) n равняется 1, X^1 представляет собой S, Y представляет собой N, R^1 представляет собой

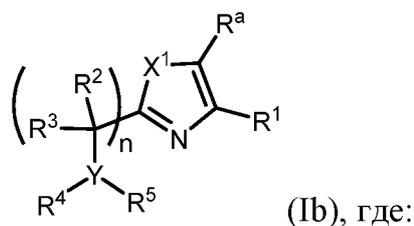


R^2 и R^3 представляют собой H, R^4 представляет собой $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{SO}_2\text{Et}$ или $-\text{SO}_2$ циклопропил, каждый из которых необязательно замещен, и R^5 представляет собой



где R^b выбран из группы, состоящей из Cl, F, Me, циклопропила, CF_3 , CHF_2 , CF_2CH_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2CF_2H и CN, и R^a представляет собой H.

[0248] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль,



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , X^1 , n и Y являются такими, как определено выше для формулы (I).

[0249] В некоторых вариантах осуществления формул (I)—(Ib) каждый необязательно замещенный алкил независимо представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-6} алкил представляет собой Me или Et.

[0250] В некоторых вариантах осуществления формул (I)—(Ib) каждый необязательно замещенный галогеналкил независимо представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-6} галогеналкил представляет собой CF_3 , CHF_2 или CH_2F . В некоторых вариантах осуществления C_{1-6} галогеналкил представляет собой CF_3 или CHF_2 .

[0251] В некоторых вариантах осуществления формул (I)—(Ib) каждый необязательно замещенный циклоалкил независимо представляет собой необязательно замещенный C_{3-12} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила.

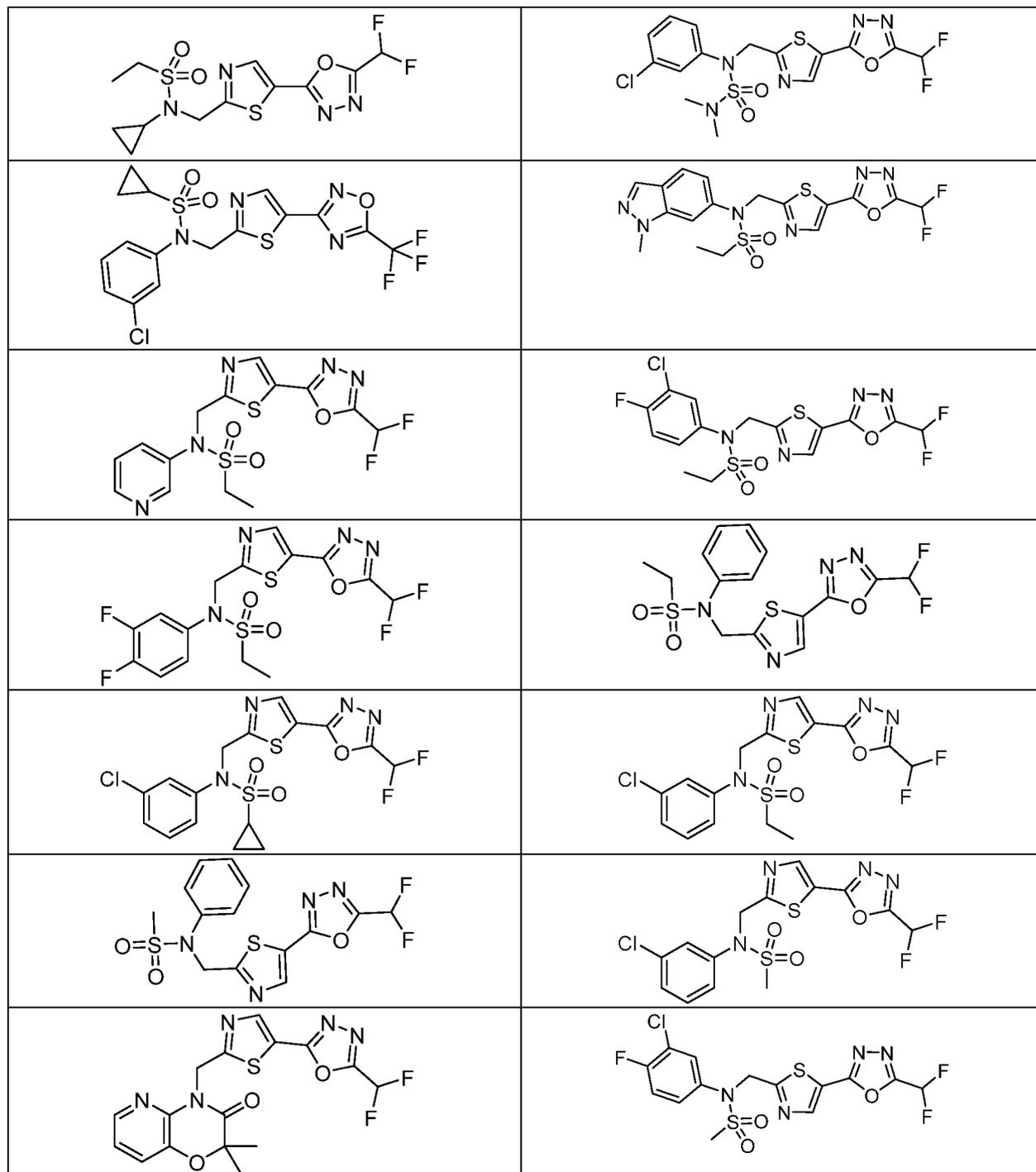
[0252] В некоторых вариантах осуществления формул (I)—(Ib) каждый необязательно замещенный гетероциклил независимо представляет собой необязательно замещенный 3—12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления каждый необязательно замещенный гетероциклил независимо представляет собой необязательно замещенный 3—6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В дополнительных вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой необязательно замещенный 5-членный или 6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил выбран из группы, состоящей из азиридила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила и морфолинила, и тиоморфолинила.

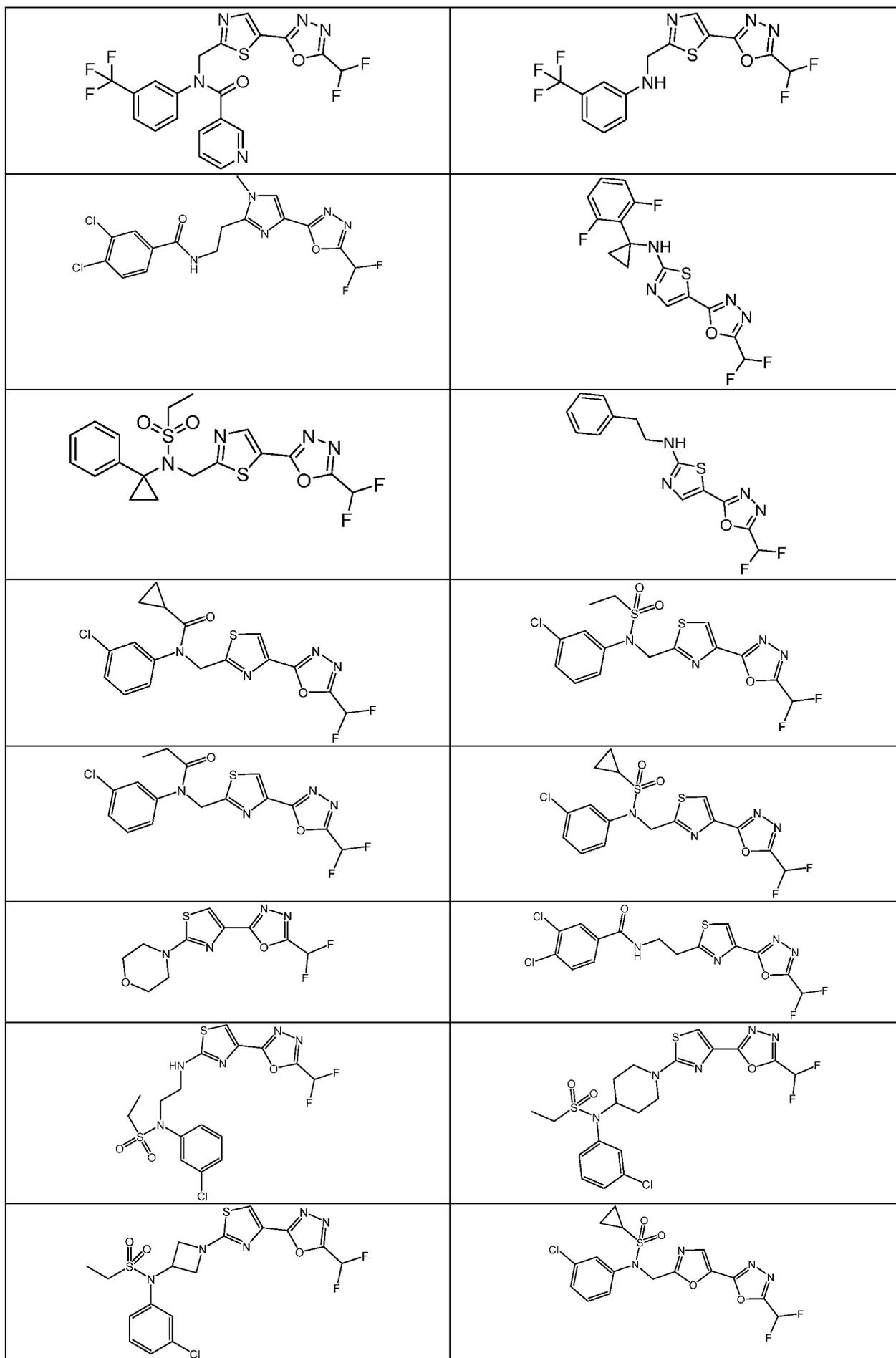
[0253] В некоторых вариантах осуществления формул (I) — (Ib) каждый необязательно замещенный арил независимо представляет собой C₆₋₁₂арил. В дополнительных вариантах осуществления C₆₋₁₂арил представляет собой необязательно замещенный фенил.

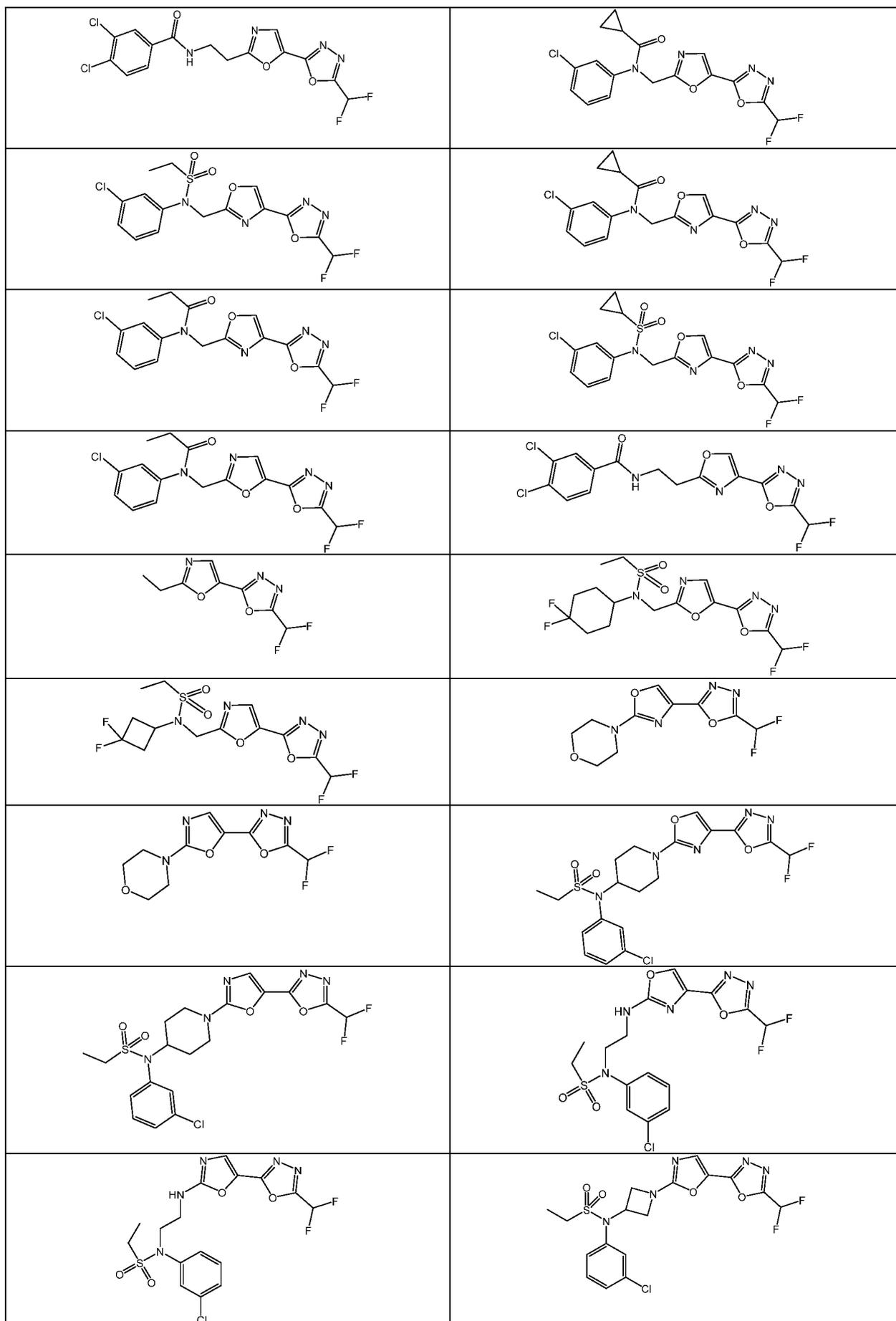
[0254] В некоторых вариантах осуществления формул (I) — (Ib) каждый необязательно замещенный гетероарил независимо представляет собой 5—12-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления каждый необязательно замещенный гетероарил независимо представляет собой 5—12-членный гетероарил, содержащий 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления каждый необязательно замещенный гетероарил независимо представляет собой 5—12-членный гетероарил, содержащий 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления каждый необязательно замещенный гетероарил независимо представляет собой 5—12-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, независимо выбранный из N, O и S. В дополнительных вариантах осуществления каждый необязательно замещенный гетероарил представляет собой необязательно замещенный 5-членный или 6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, независимо выбранный из N, O, и S. В некоторых вариантах осуществления каждый гетероарил независимо выбран из

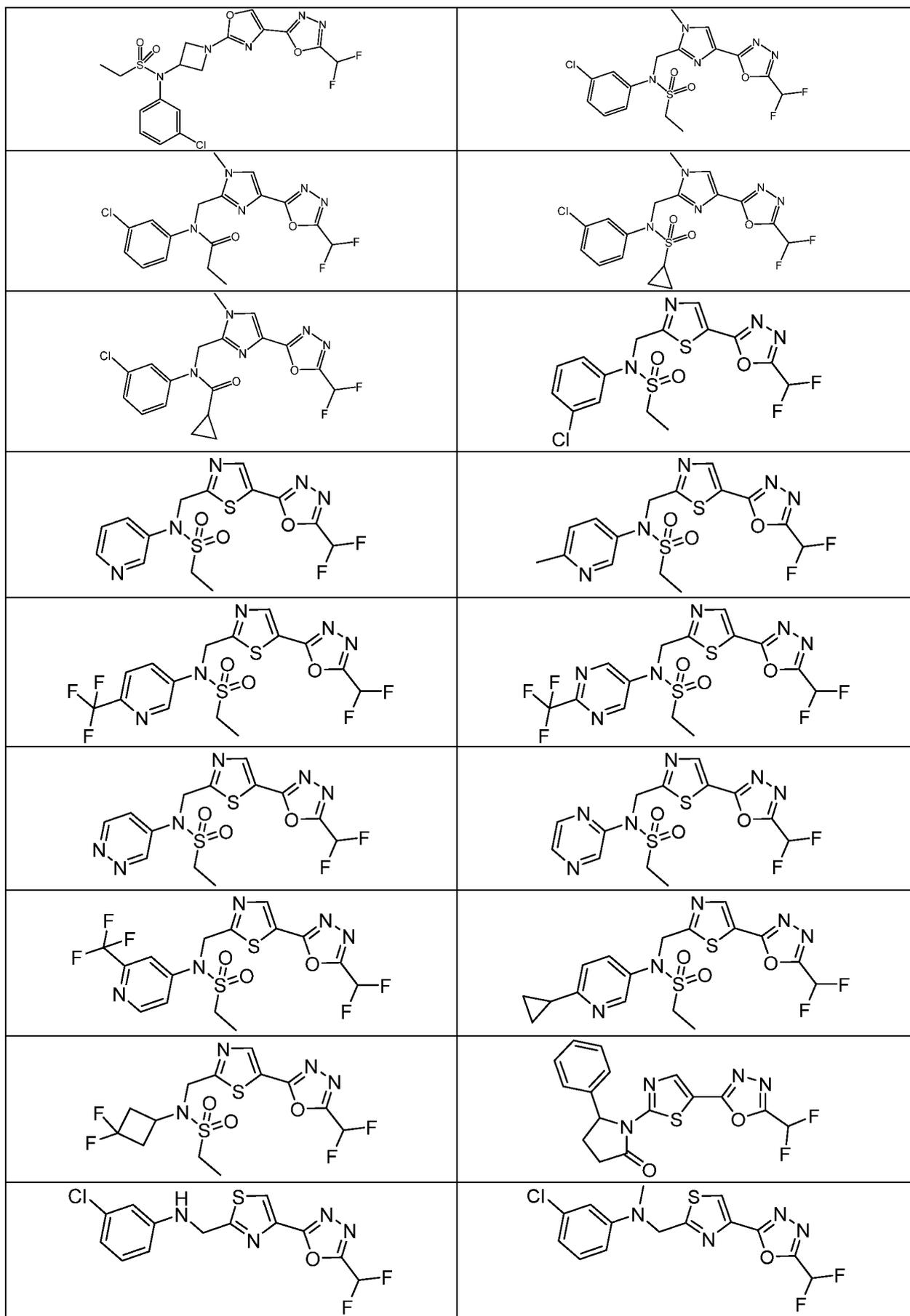
группы, состоящей из тетразола, оксадиазола, тиадиазола, имидазола, пиразола, тиазола или оксазола, каждый из которых необязательно замещен.

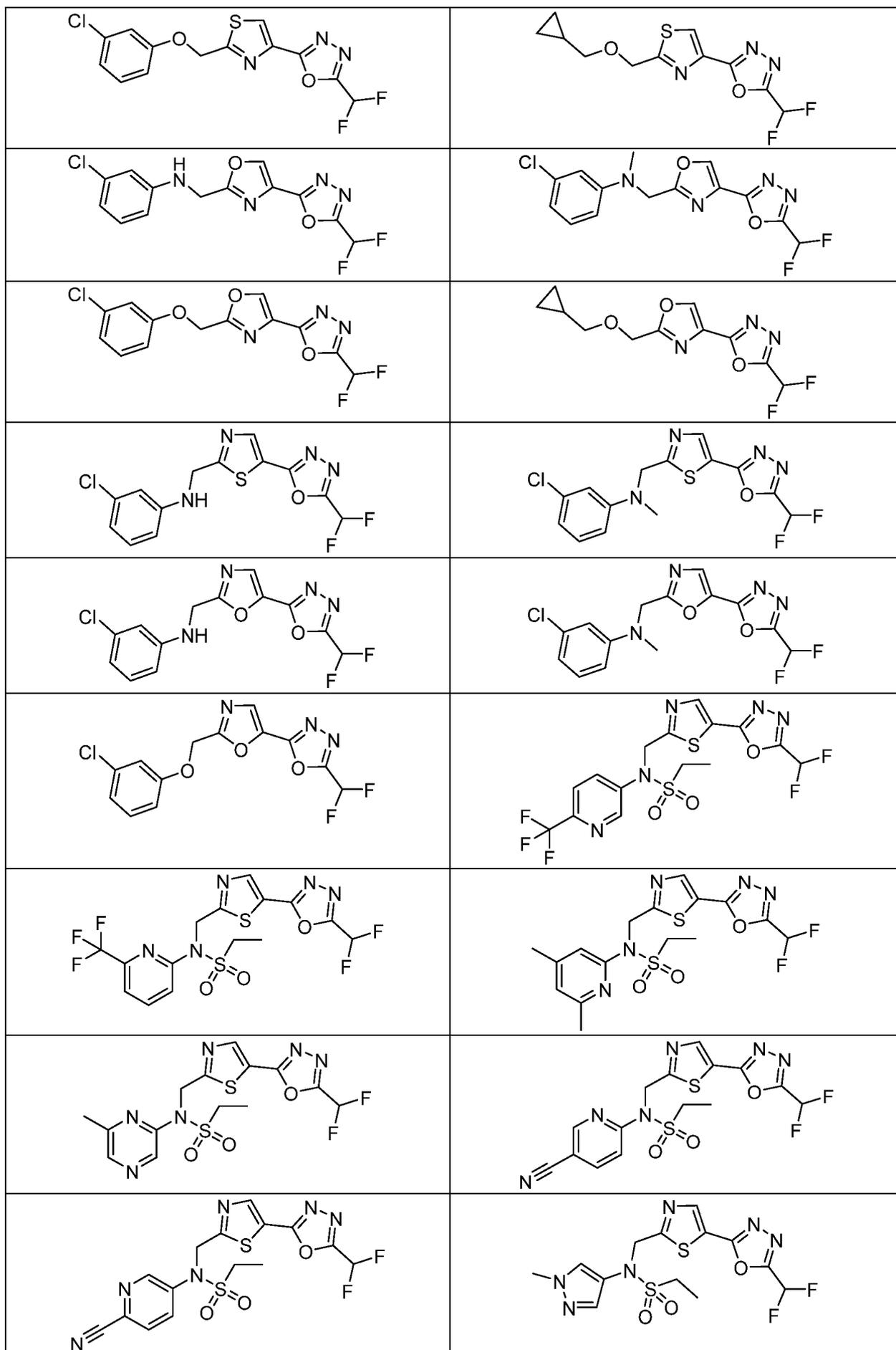
[0255] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из

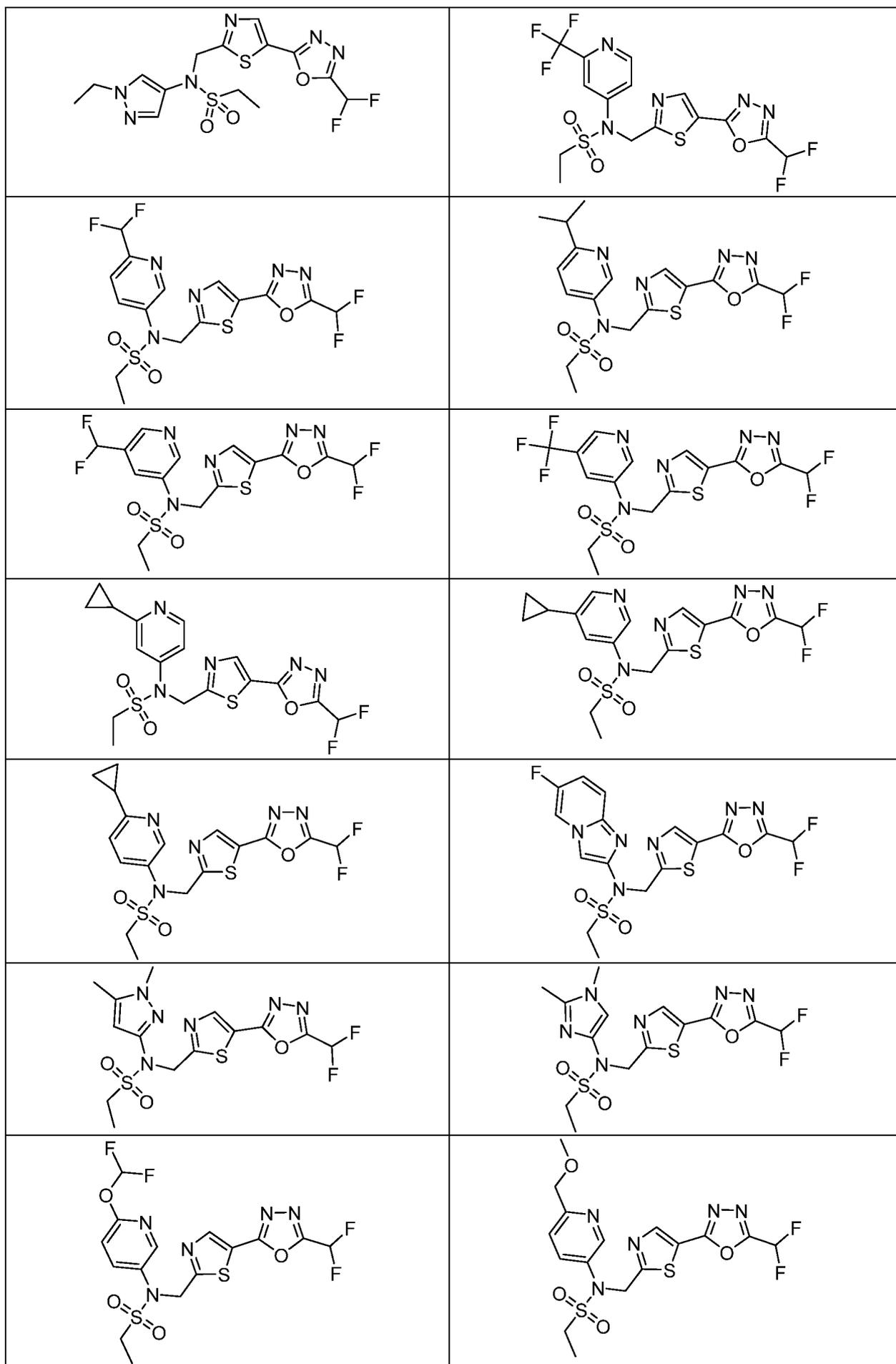


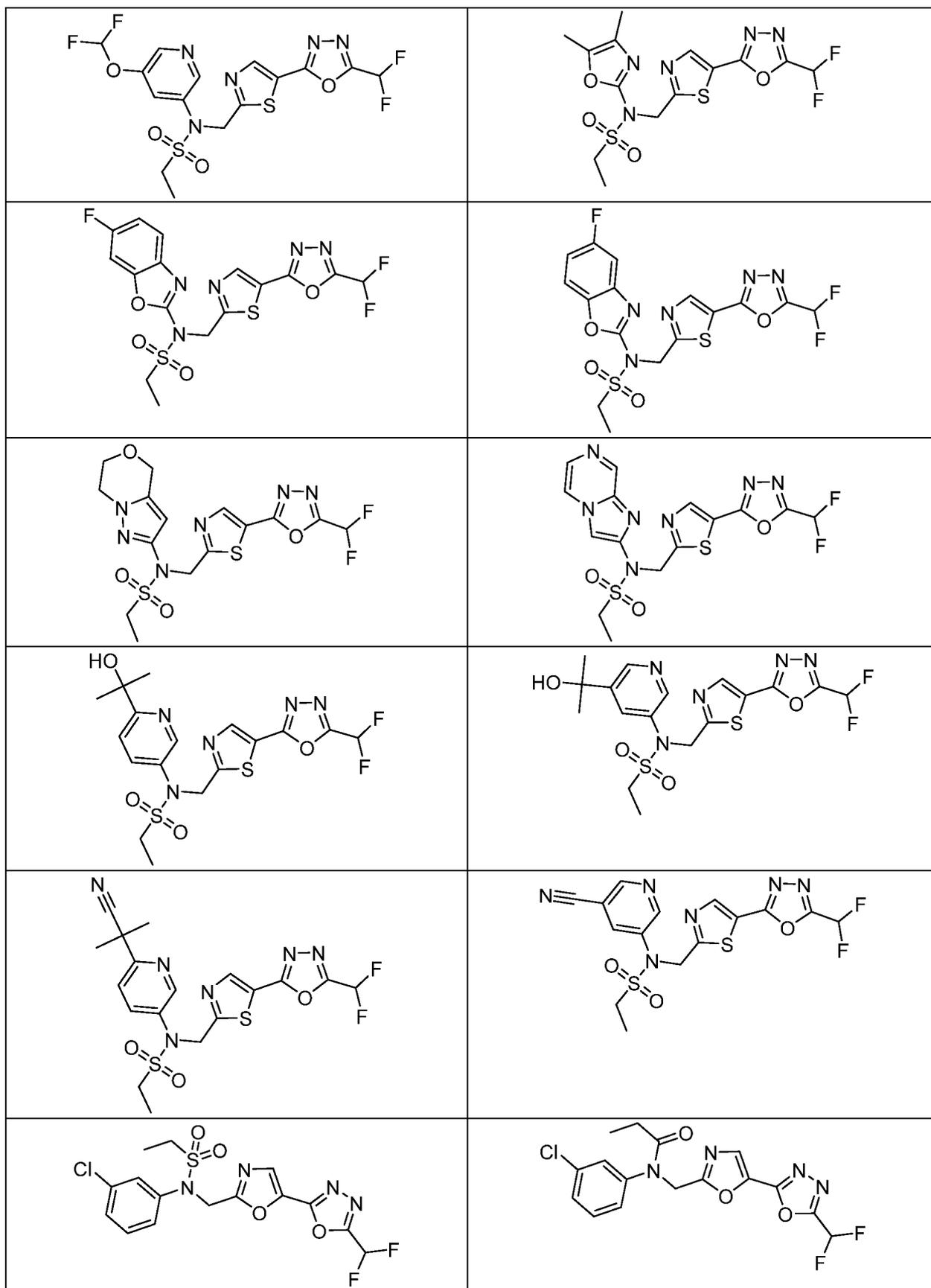


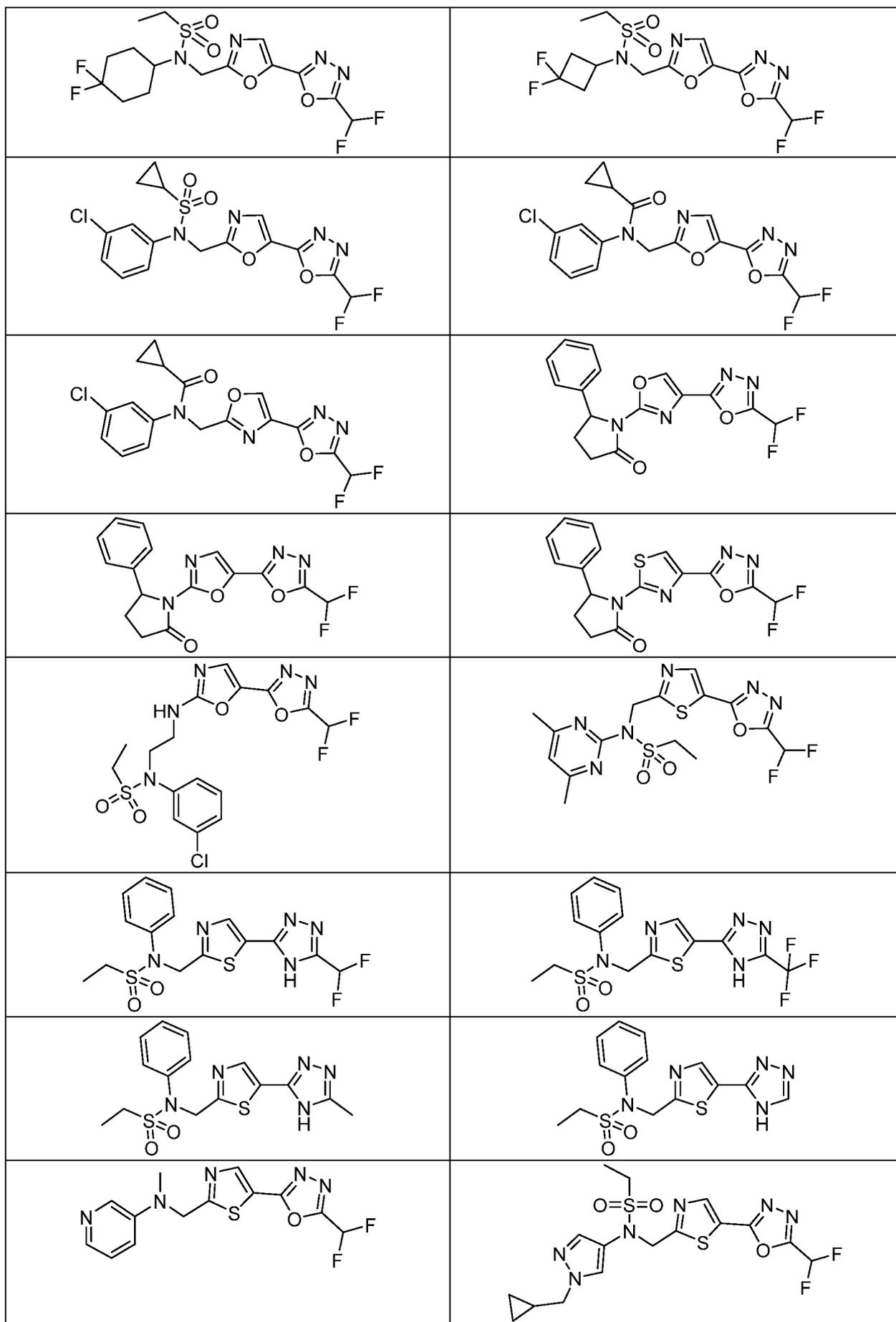


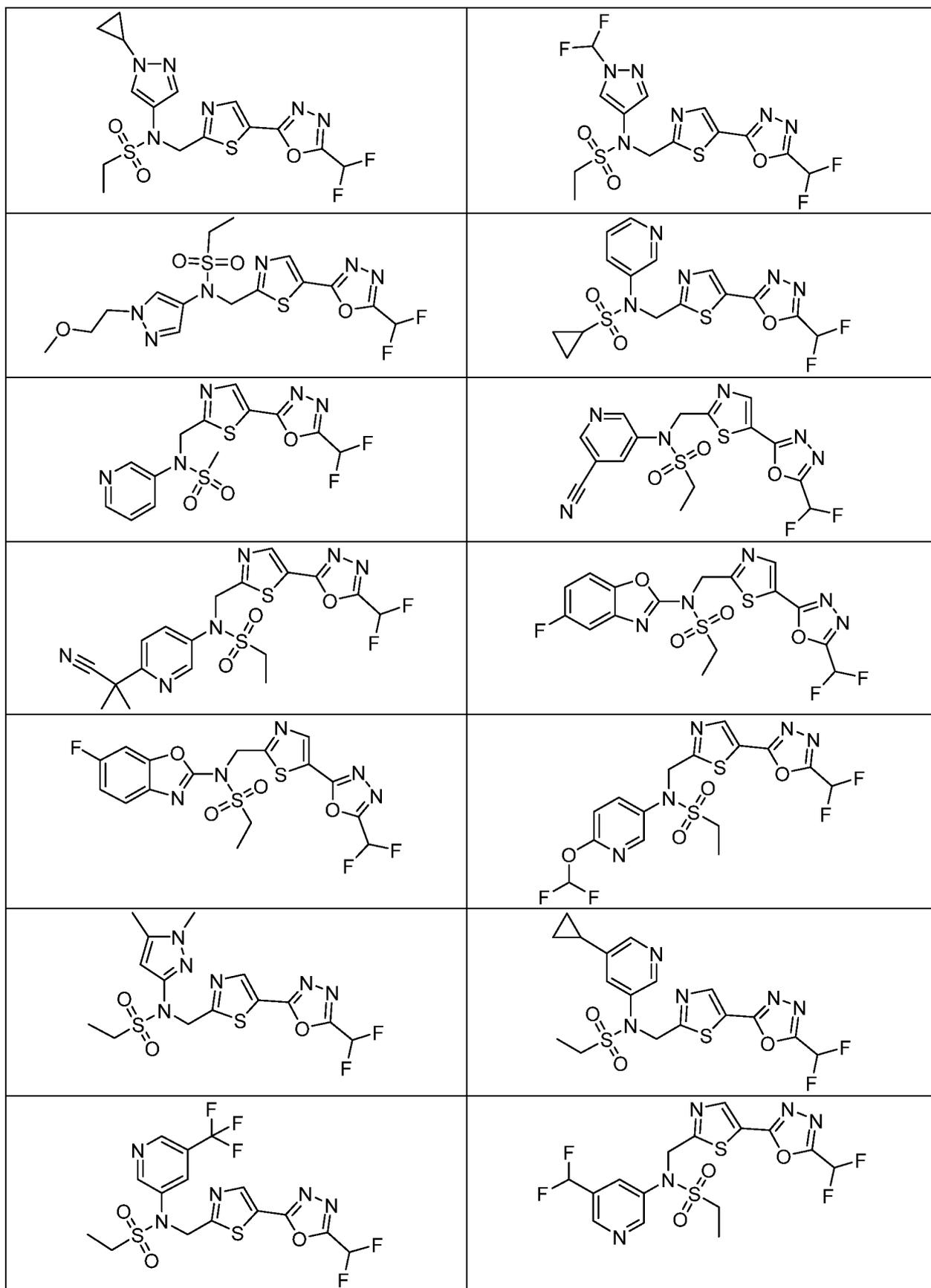


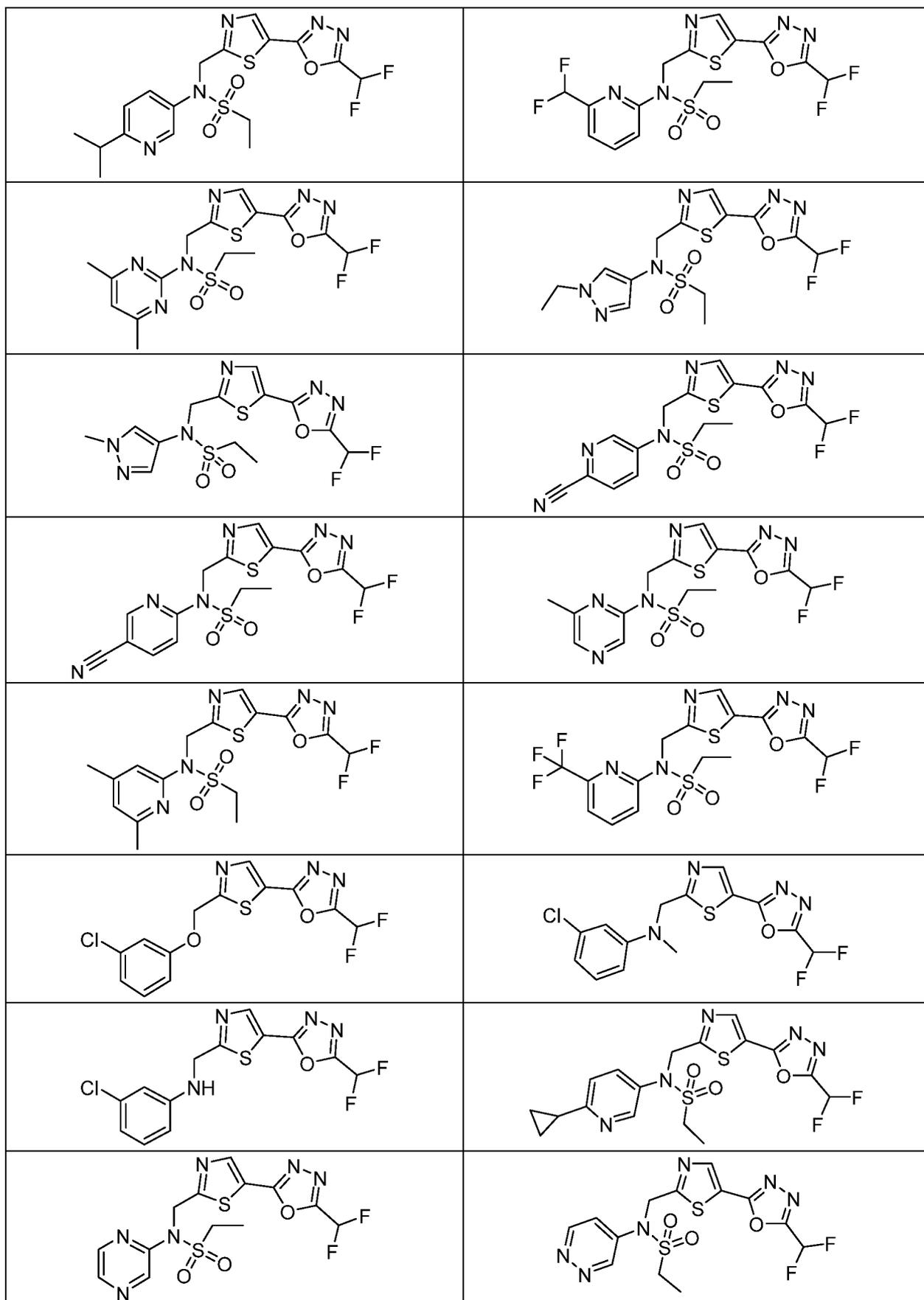


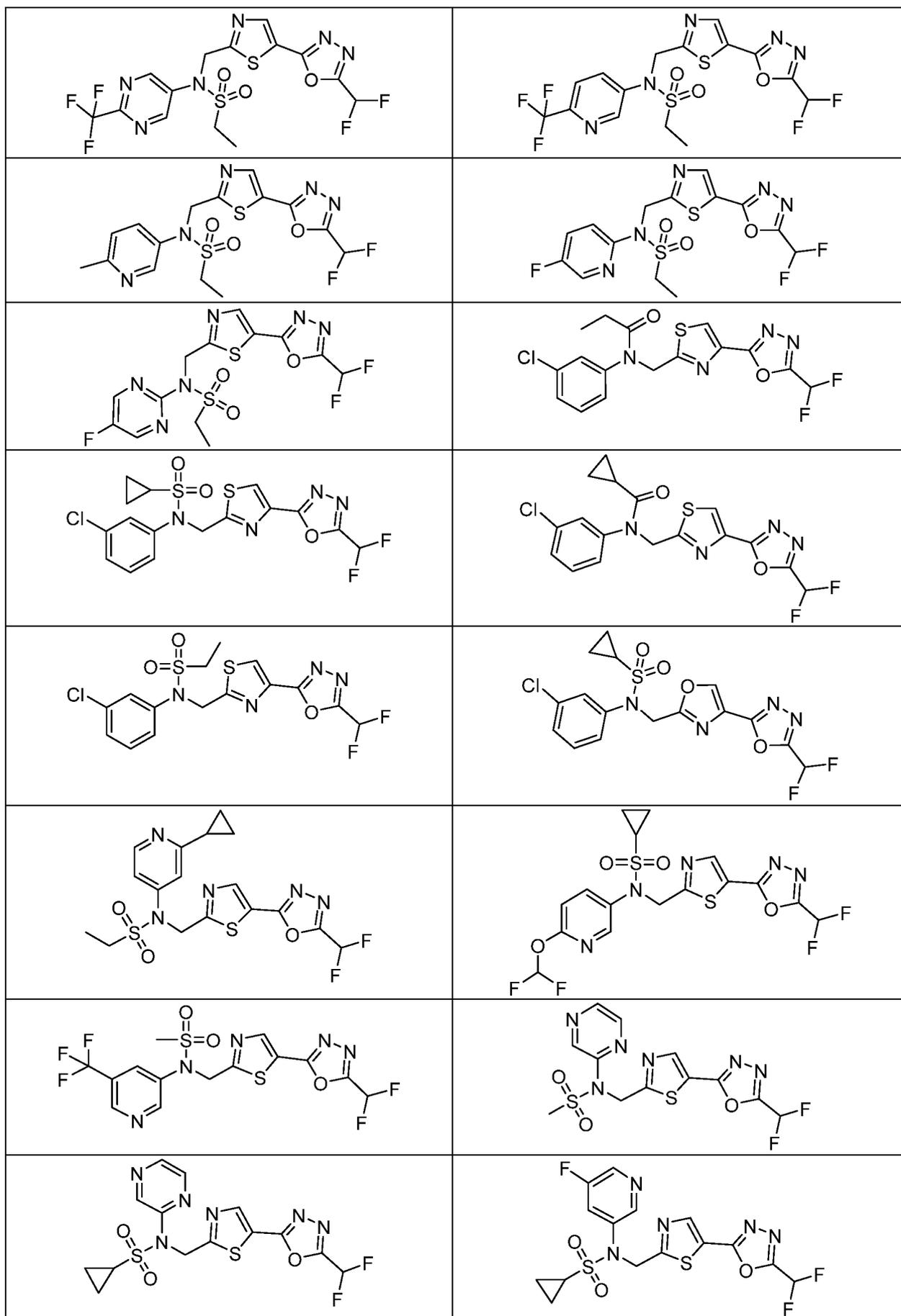


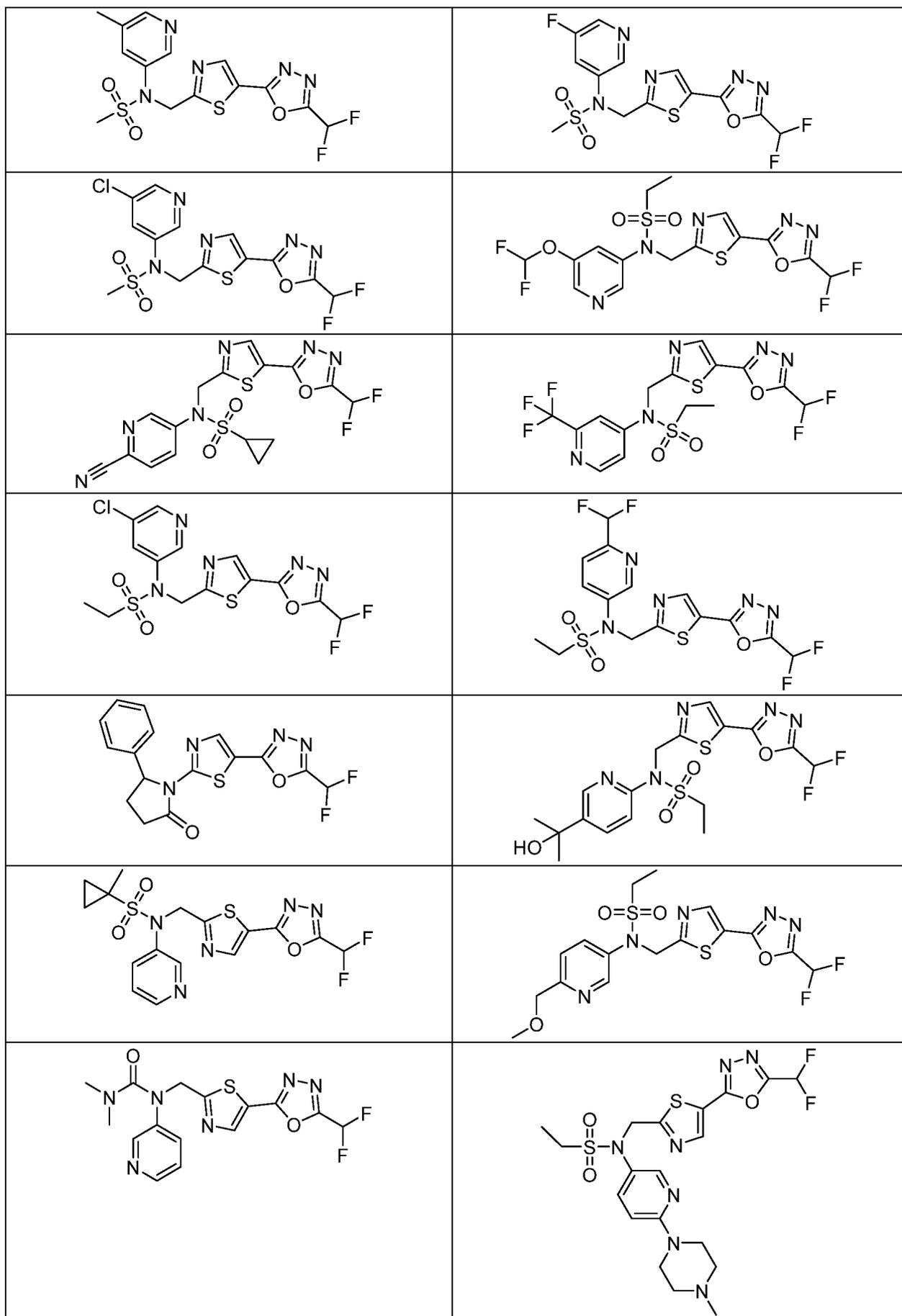


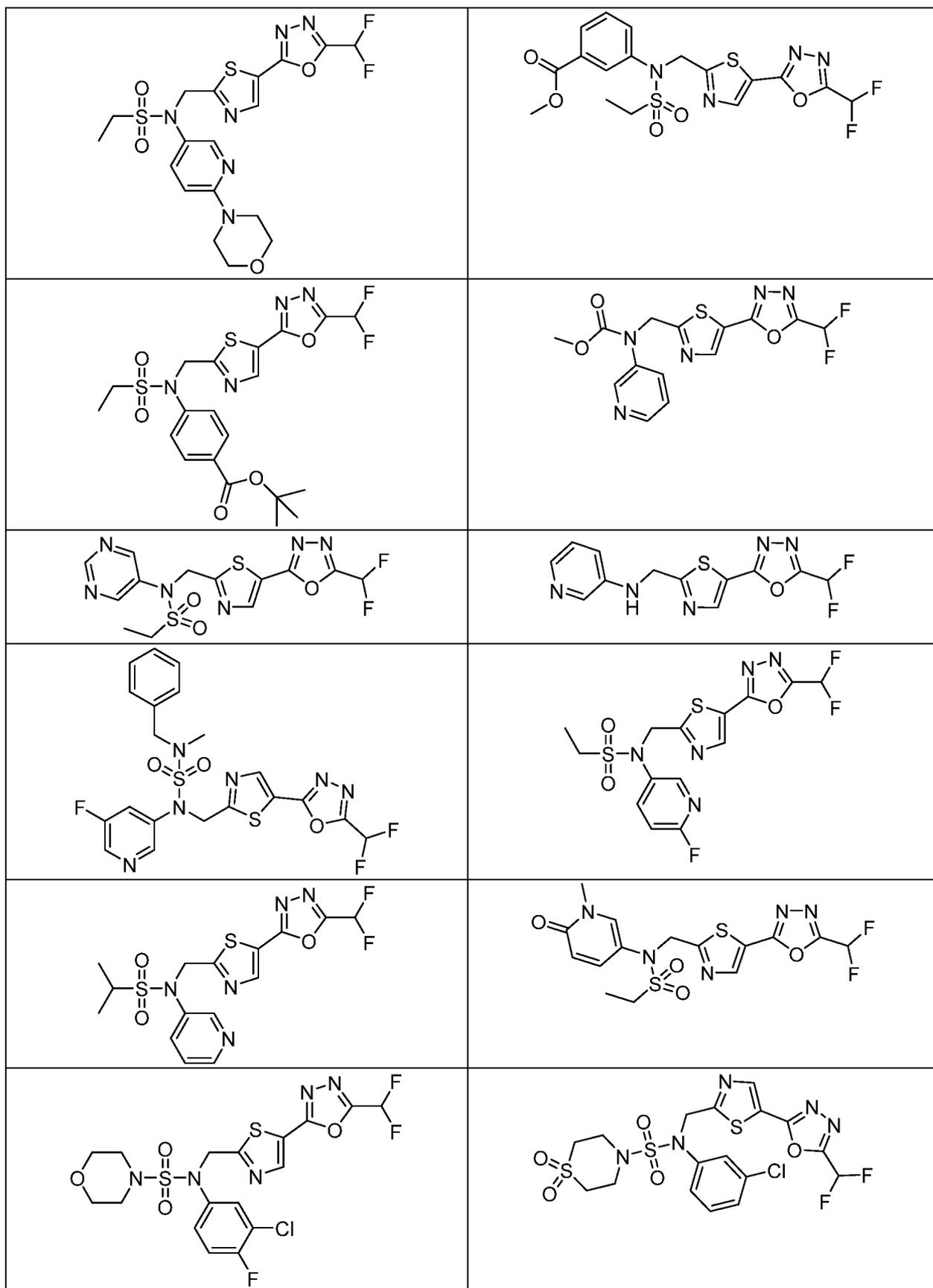


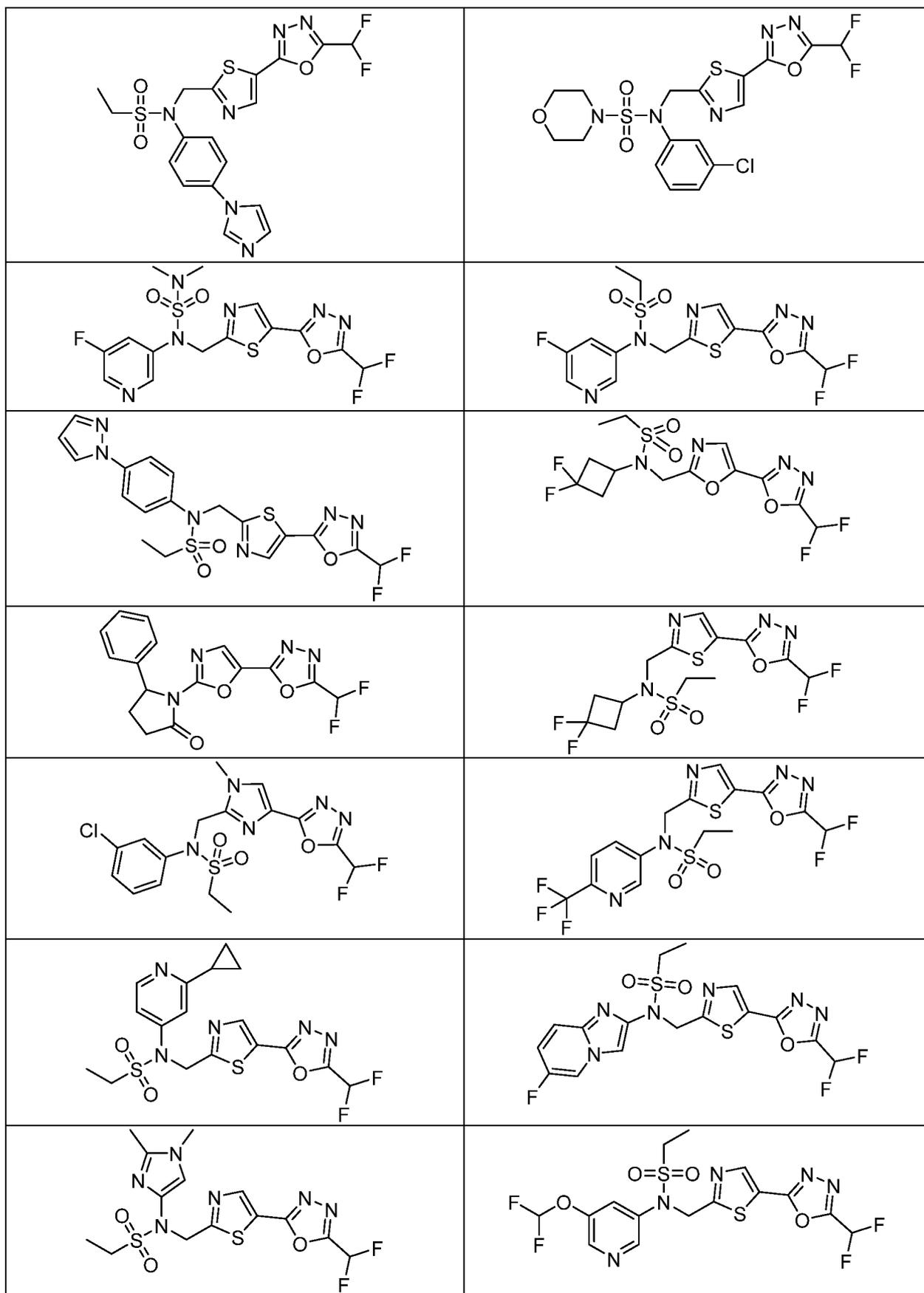


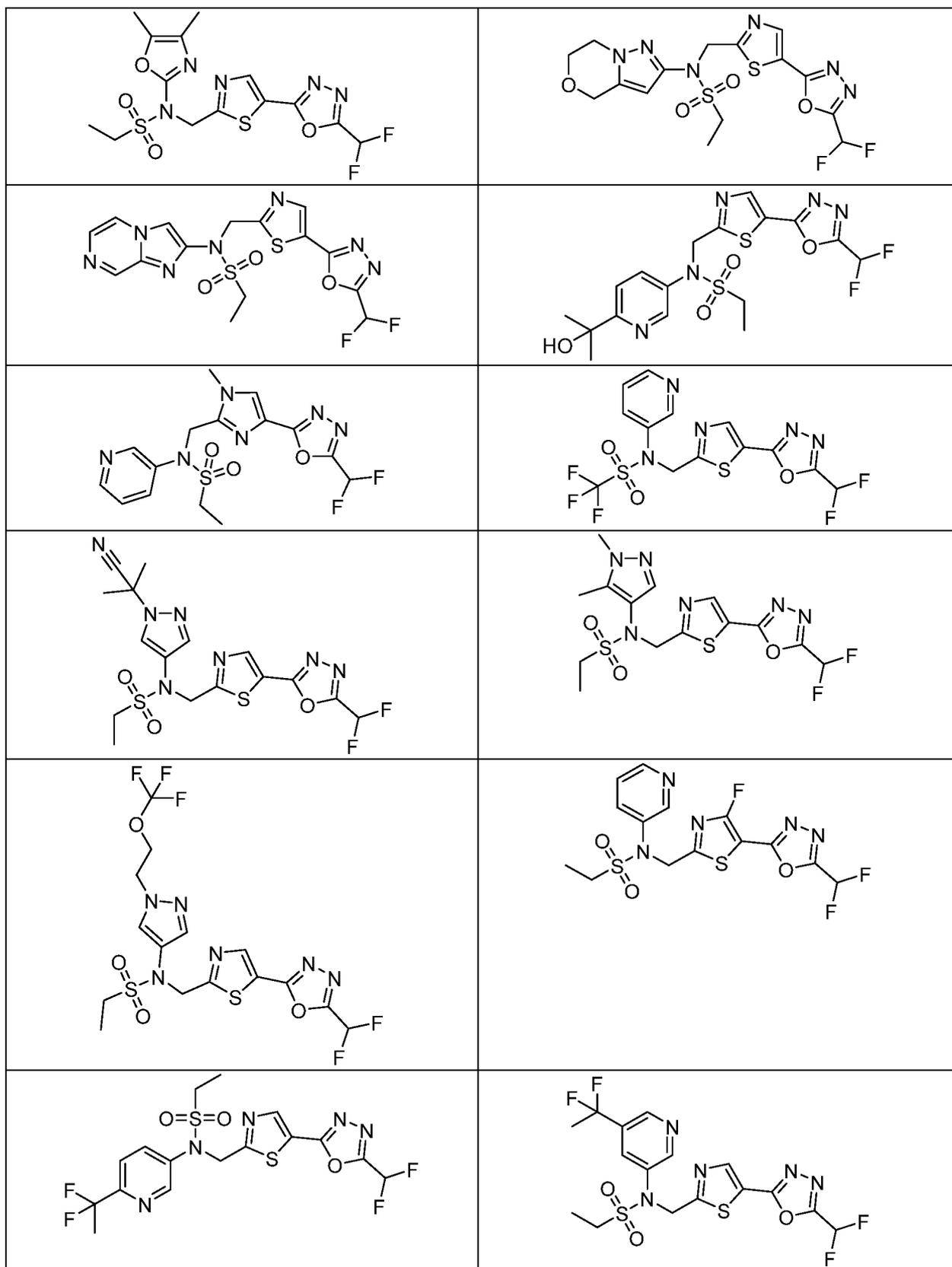


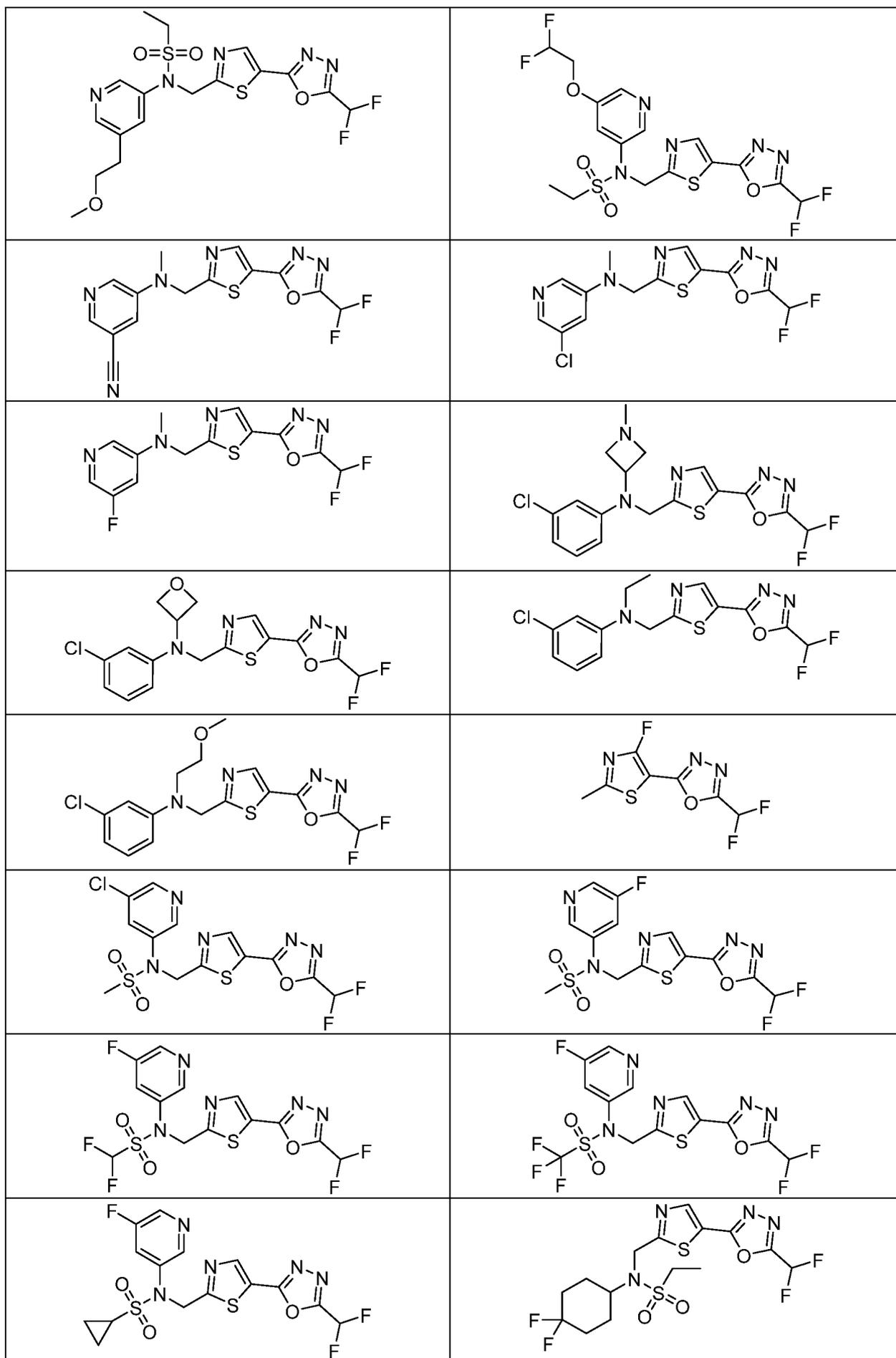


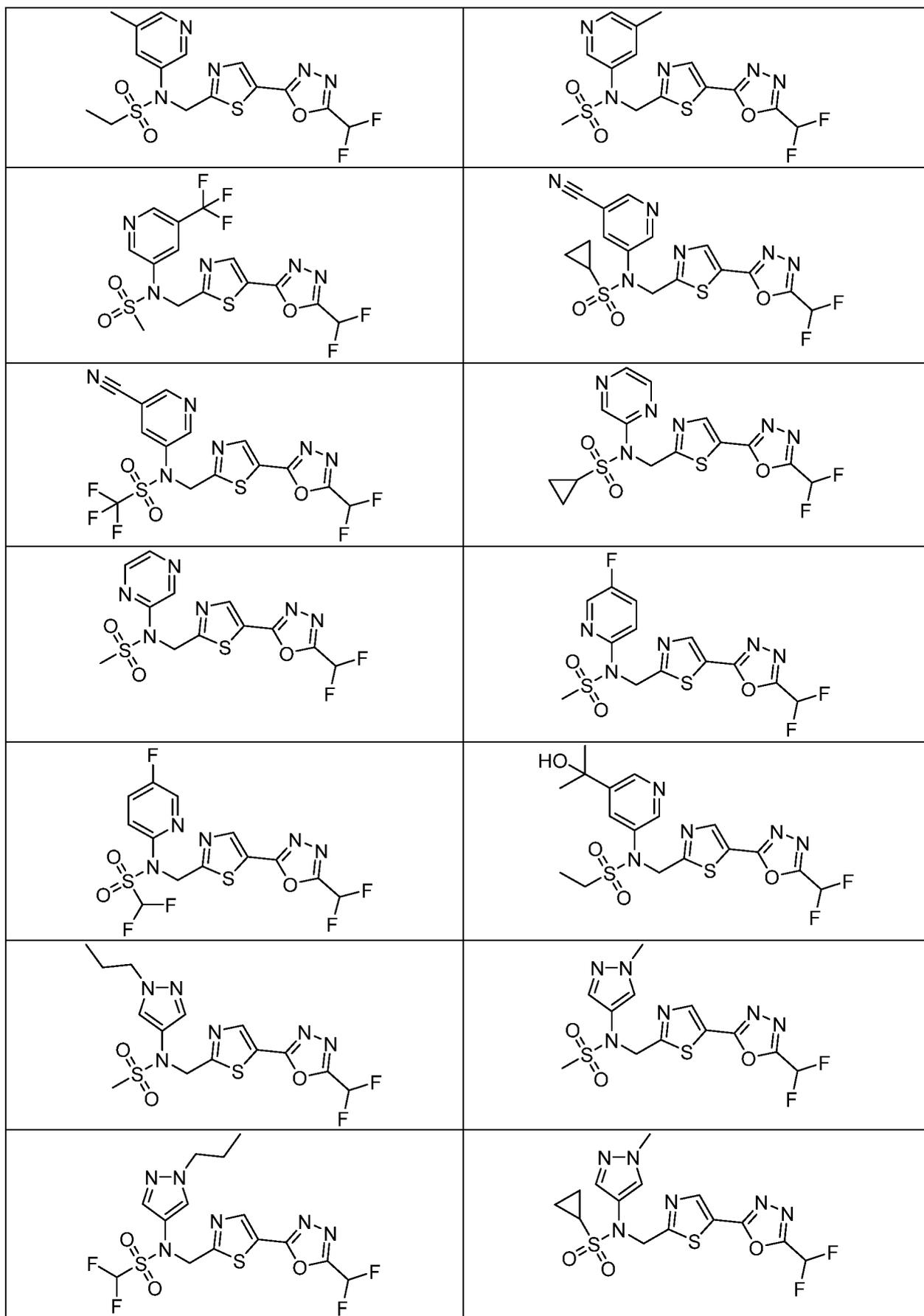


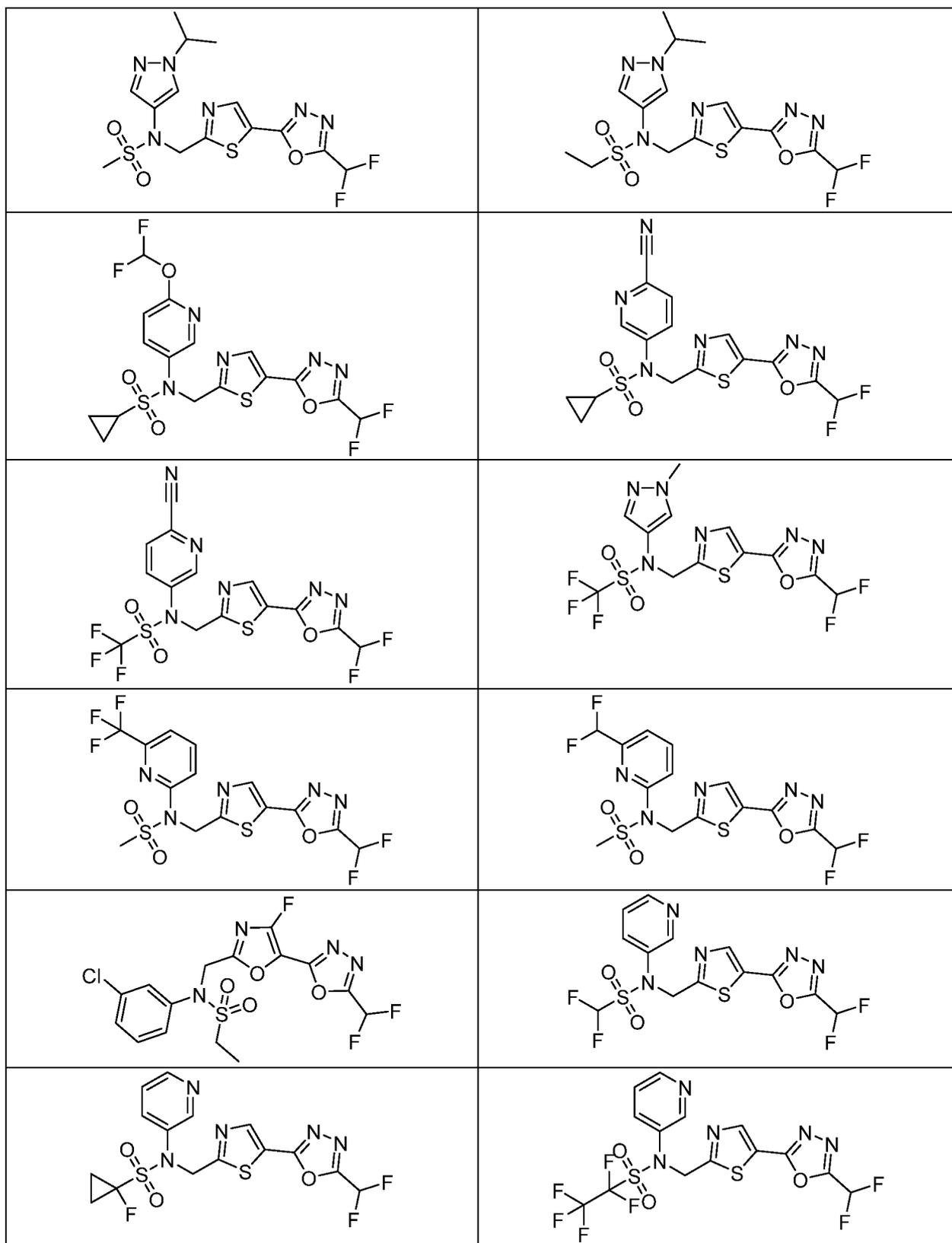


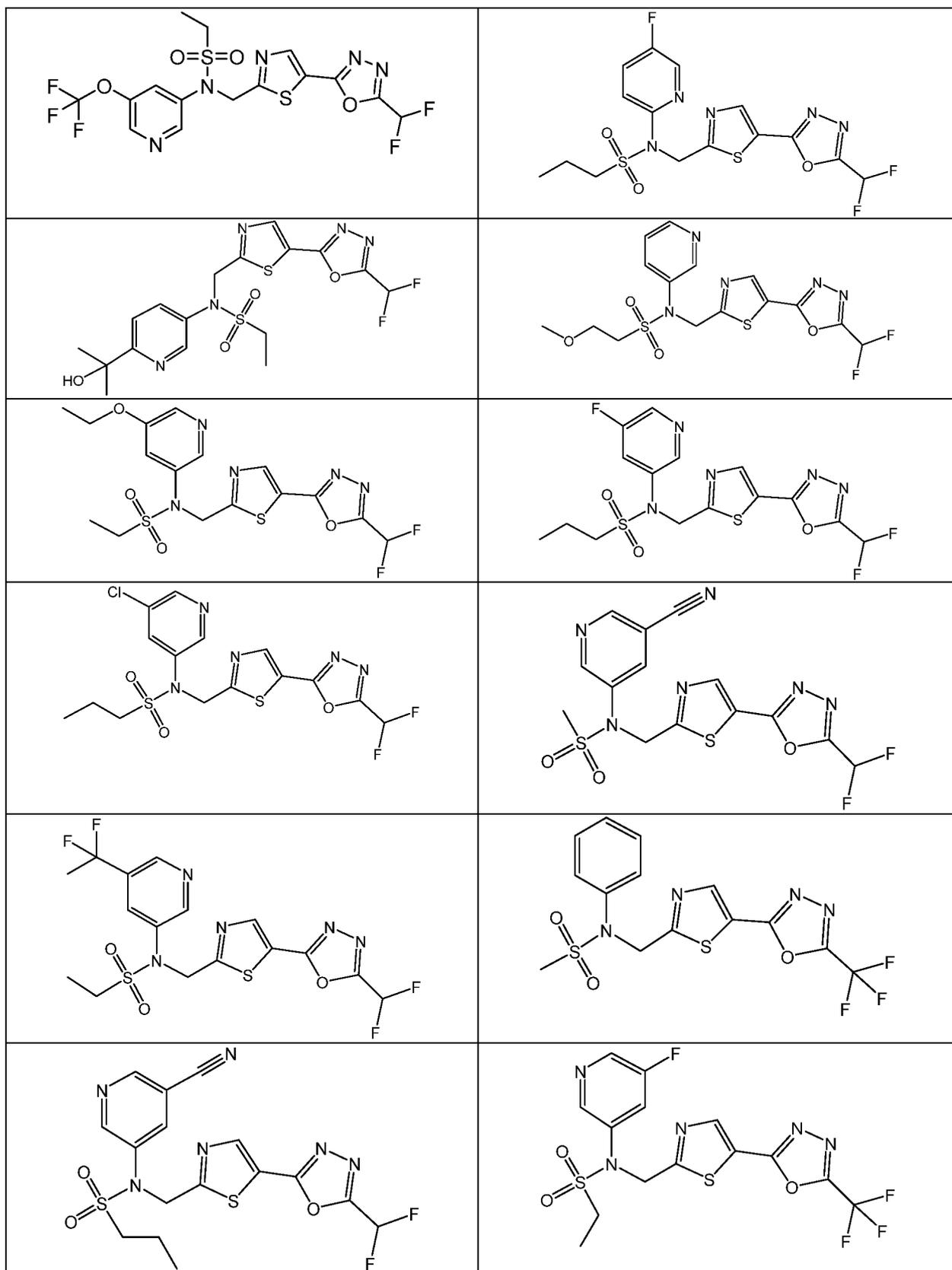


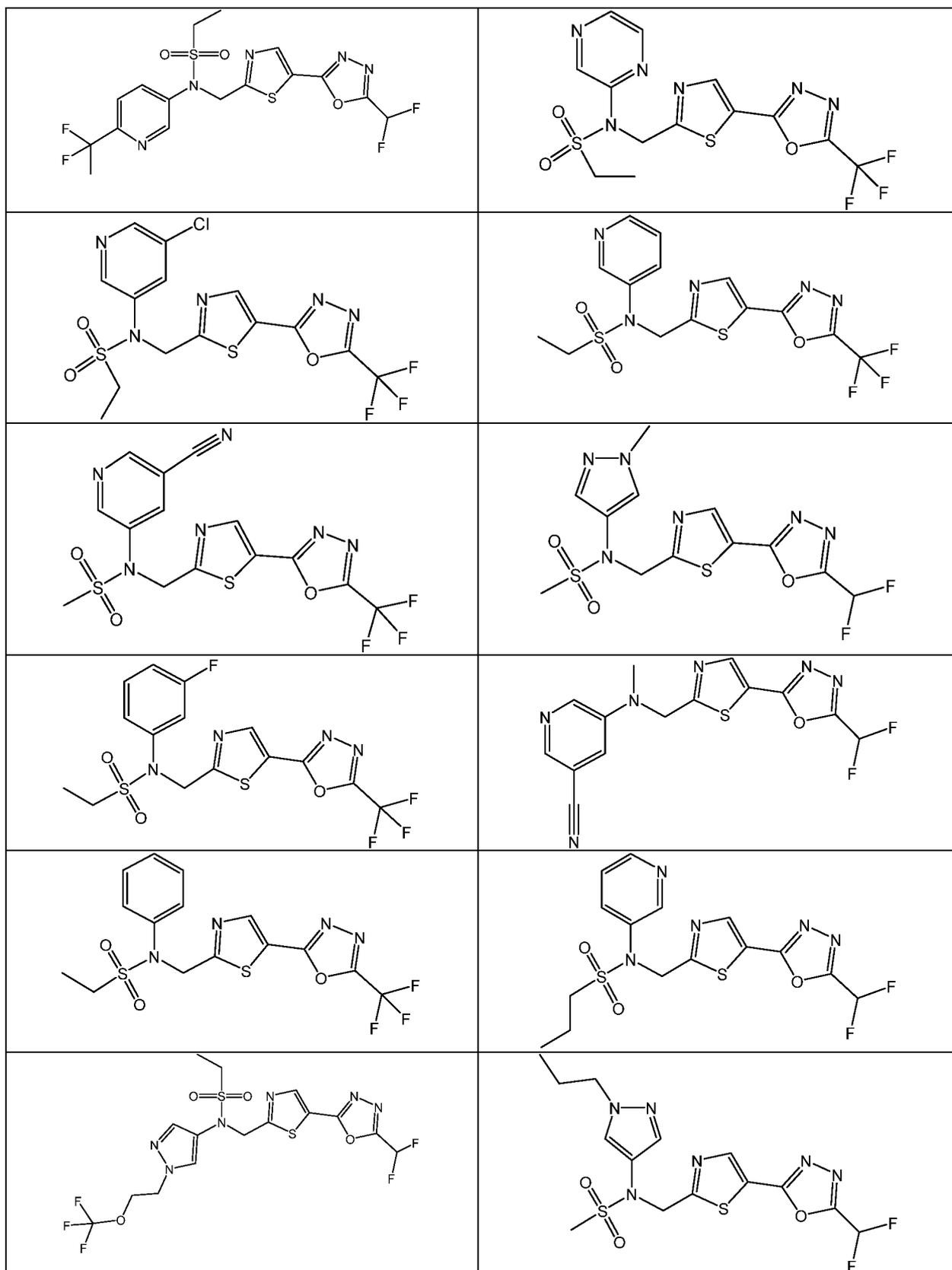


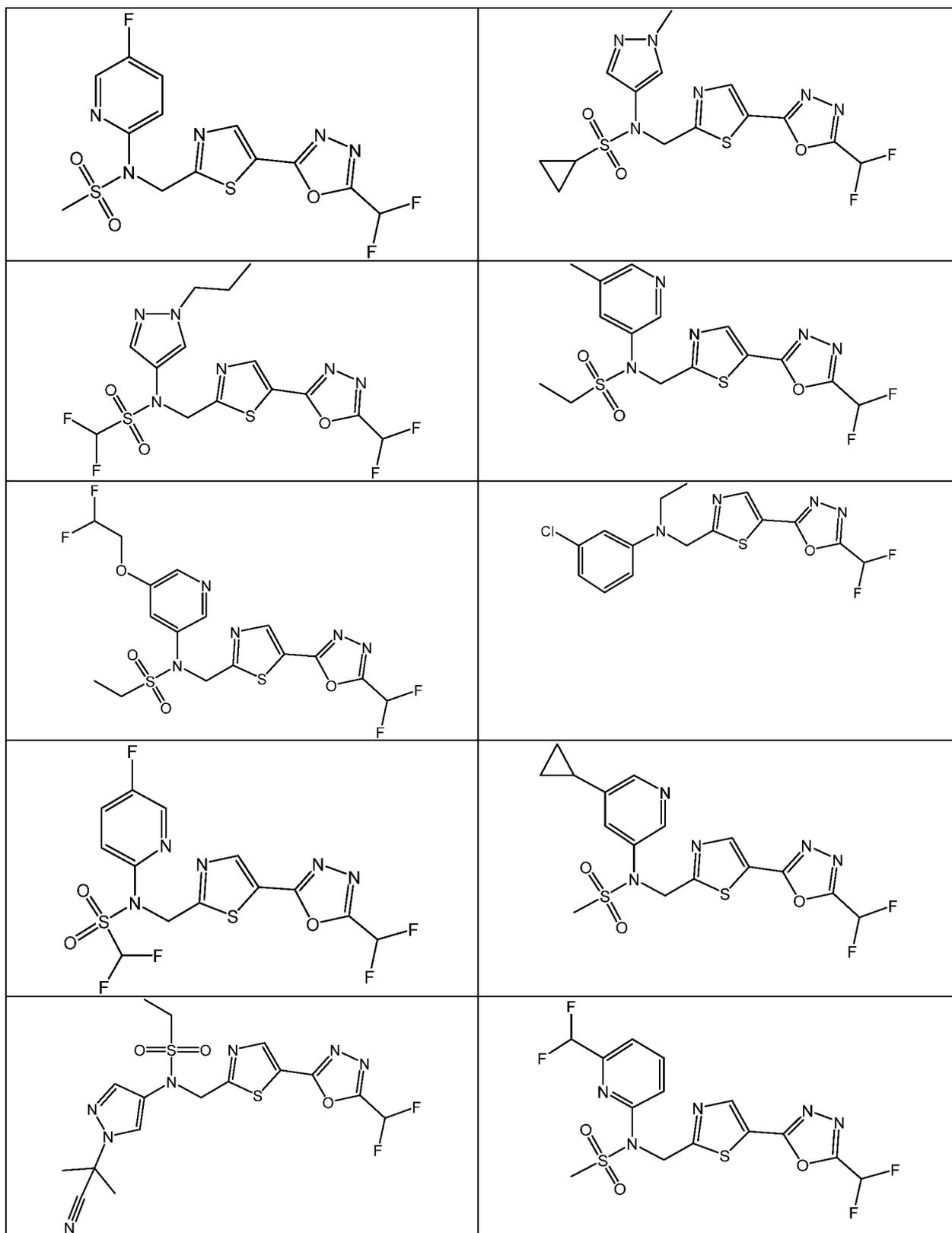


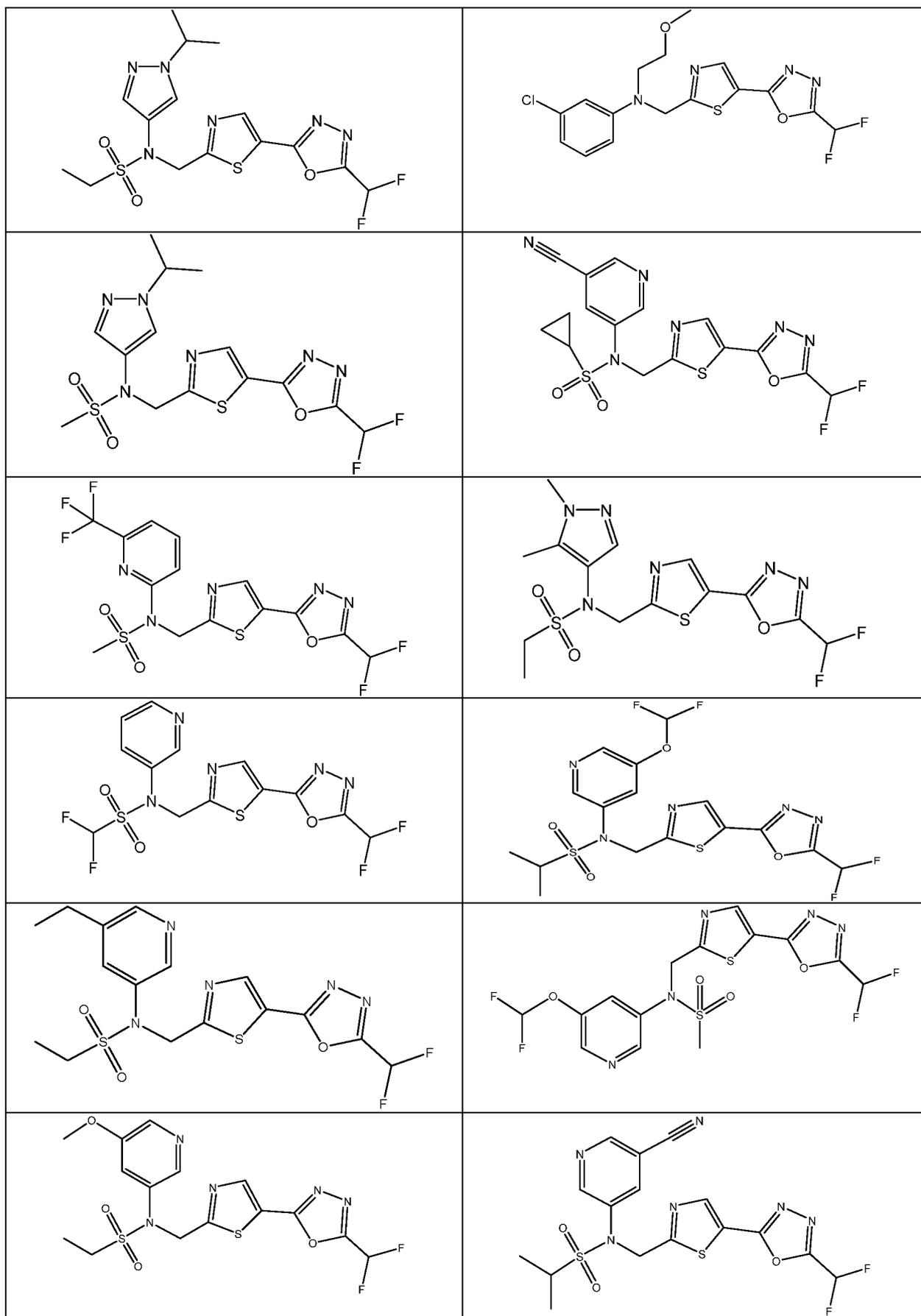


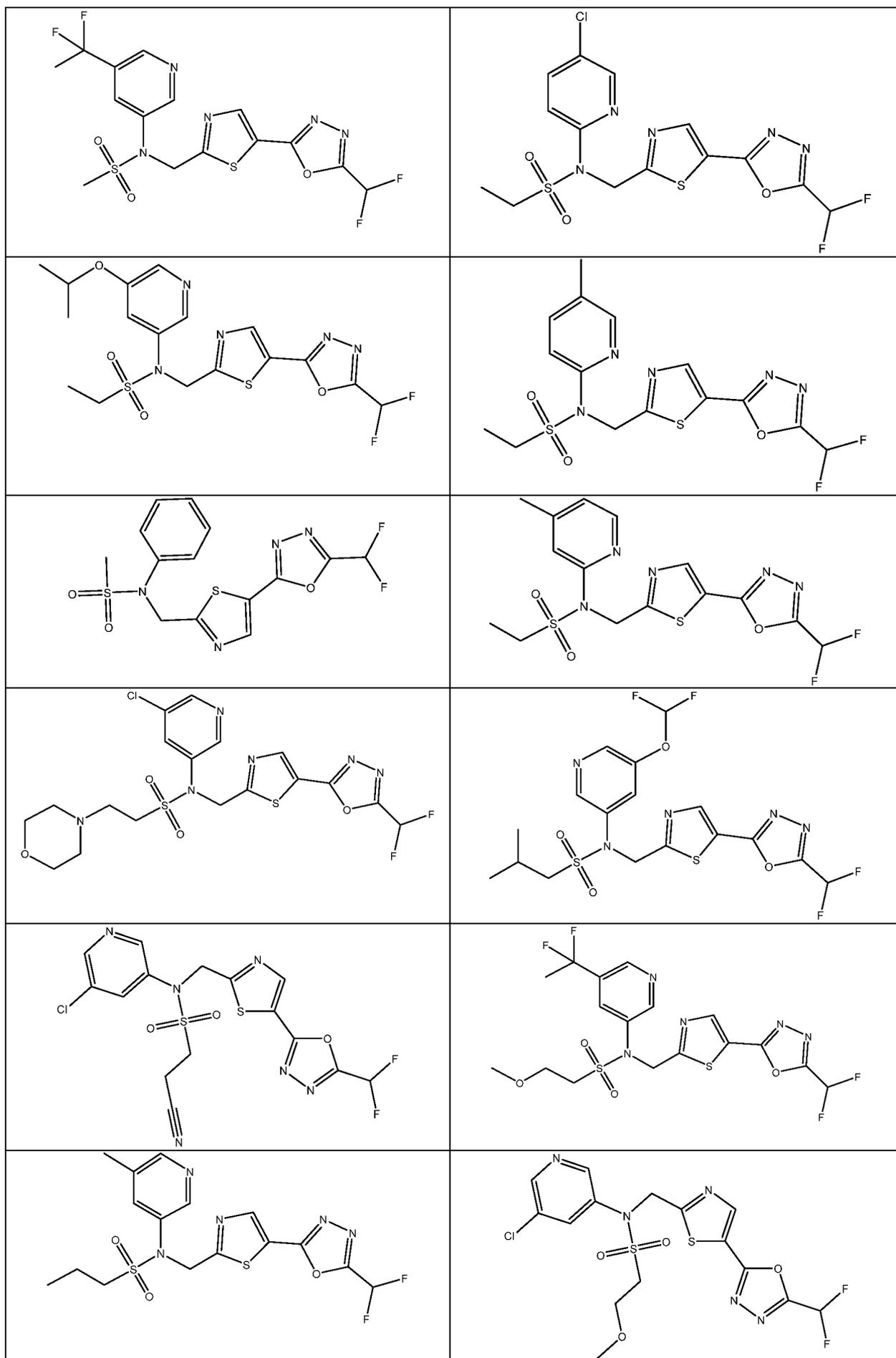


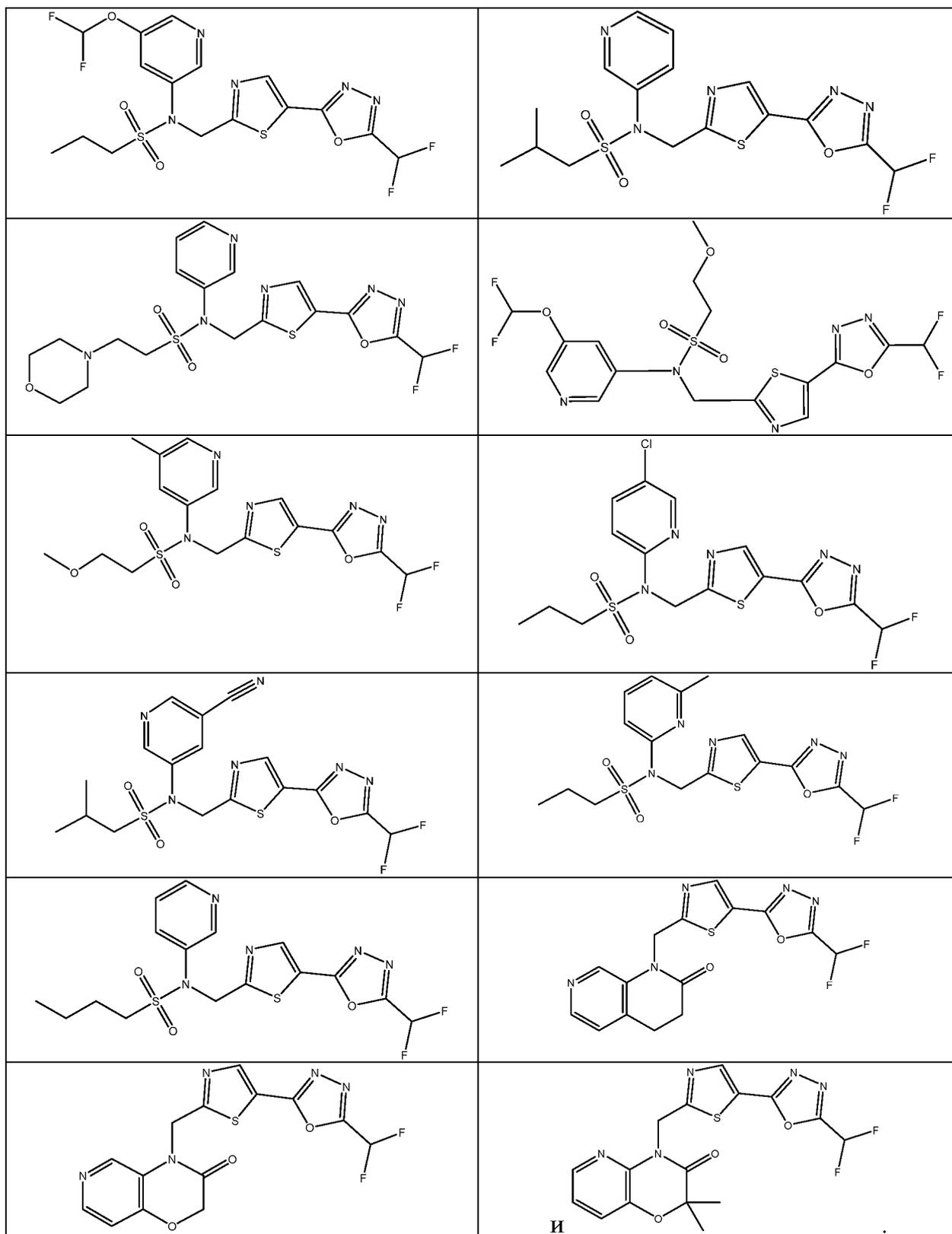




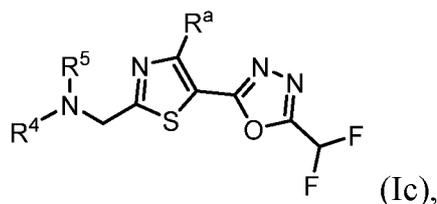








[0256] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль,



где:

R^a представляет собой H, Me или F; и

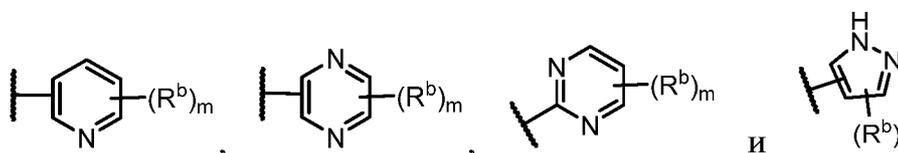
R^4 и R^5 являются такими, как определено выше в формуле (I).

[0257] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R^a представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой Me.

[0258] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R^4 выбран из группы, состоящей из алкиленалкокси, алкиленгетероциклила, $-S(O)_2$ алкила, $-S(O)_2$ циклоалкила, $-S(O)_2$ алкиленциклоалкила, $-S(O)_2$ алкиленгетероциклила, $-S(O)_2N(H)$ алкиленгетероциклила, $-C(O)$ алкила, $-C(O)$ циклоалкила, $-C(O)$ алкиленциклоалкила, $-C(O)$ алкиленгетероциклила и $-C(O)N(H)$ алкиленгетероциклила. В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из алкиленгетероциклила, $-S(O)_2$ алкила, $-S(O)_2$ циклоалкила, $-S(O)_2$ алкиленгетероциклила, $-C(O)$ алкиленгетероциклила и $-C(O)N(H)$ алкиленгетероциклила. В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из $-S(O)_2$ алкила, $-S(O)_2$ циклоалкила и $-S(O)_2$ алкиленгетероциклила. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-S(O)_2$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-S(O)_2$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-S(O)_2N(H)$ алкиленгетероциклил. В некоторых вариантах осуществления алкилен представляет собой C_{1-5} алкилен, и гетероциклил представляет собой необязательно замещенный 4—10-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления алкилен представляет собой C_{1-5} алкилен, и гетероциклил представляет собой необязательно замещенный 4—7-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления алкилен представляет собой C_2 .

алкилен, и гетероцикллил представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероцикллил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероцикллил выбран из группы, состоящей из пиперидина, морфолина, тиоморфолина, тиоморфолин-1-оксида, тиоморфолин-1,1-диоксида и пиперизина, каждый из которых необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель выбран из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, алкокси, ацила, сульфонилла, гетероарила и гетероцикллила.

[0259] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic) R^5 выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой

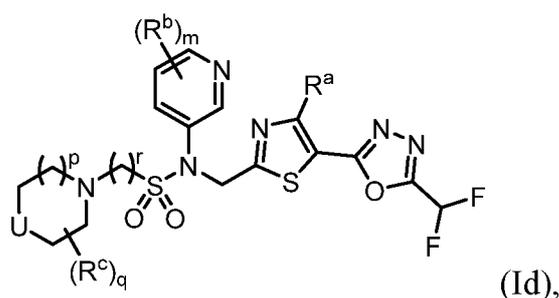
. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой

R^b выбран из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, алкила, Оалкила, Огалогеналкила, алкилен-Огалогеналкила, циклоалкила, гетероцикллиларила, гетероарила, алкилнитрила или CN. В некоторых вариантах осуществления R^b выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, ацила, сульфонилла, циклоалкила, гетероарила и гетероцикллила. В некоторых вариантах осуществления галогеналкил выбран из CF_3 , CF_2CH_3 , CHF_2 или CH_2F . В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой $-C_{1-5}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $-C_{1-5}$ алкил представляет

собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления метил, этил, пропил, изопропил, бутил или *трет*-бутил необязательно замещены ОН. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой С₃₋₆циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил представляет собой 4—7-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления Огалогеналкил выбран из OCF₃, OCHF₂ или OCH₂F. В некоторых вариантах осуществления Оалкил представляет собой О-метил, О-этил, О-пропил, О-изопропил, О-бутил или О-*трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^b выбран из группы, состоящей из F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CF₂CH₃, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCH₂CF₂H и циклопропила. В некоторых вариантах осуществления m равняется 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления p равняется 0. В некоторых вариантах осуществления r равняется 1. В некоторых вариантах осуществления t равняется 2.

[0260] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль,



где:

U представляет собой NR^d, O, S, S(O), S(O)₂, CH₂, CHF или CF₂;

R^a представляет собой H, Me или F;

каждый R^b независимо представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^{e'})$, $-S(O_2)R^e$, циклоалкил, гетероарил или гетероциклил;

каждый R^c независимо представляет собой F, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^{e'})$, $-S(O_2)R^e$, гетероарил или гетероциклил, и/или две группы R^c , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковый или конденсированный C_{3-7} циклоалкил, мостиковый или конденсированный 4—7-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен;

R^d представляет собой H, алкил, ацил, сульфонил, циклоалкил, арил или гетероарил;

каждый из R^e и $R^{e'}$ независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-CH_2$ циклоалкил, $-CH_2$ гетероциклил, $-CH_2$ арил или $-CH_2$ гетероарил;

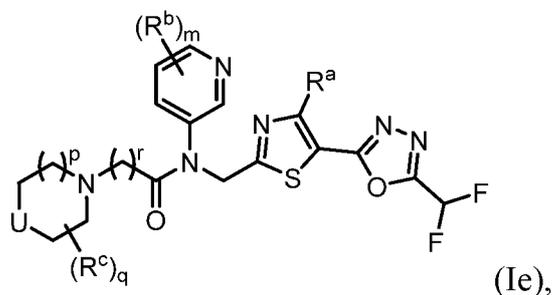
m равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1, 2 или 3;

q равняется 0, 1 или 2; и

r равняется 1, 2, 3 или 4.

[0261] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ie) или его фармацевтически приемлемая соль,



где:

U представляет собой NR^d , O, S, S(O), S(O)₂, CH₂, CHF или CF₂;

R^a представляет собой H, Me или F;

каждый R^b независимо представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^{e'})$, сульфонил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклил;

каждый R^c независимо представляет собой F, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^{e'})$, $-S(O_2)R^e$, гетероарил или гетероциклил, и/или две группы R^c , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковый или конденсированный C_{3-7} циклоалкил, мостиковый или конденсированный 4—6-членный гетероциклил; или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен;

R^d представляет собой H, алкил, ацил, сульфонил, циклоалкил, арил или гетероарил;

каждый из R^e и $R^{e'}$ независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-CH_2$ циклоалкил, $-CH_2$ гетероциклил, $-CH_2$ арил или $-CH_2$ гетероарил;

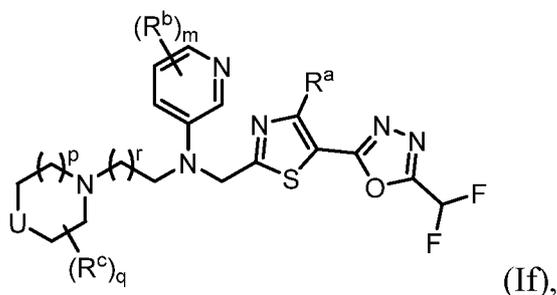
m равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1, 2 или 3;

q равняется 0, 1 или 2; и

r равняется 1, 2, 3 или 4.

[0262] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (If) или его фармацевтически приемлемая соль,



где:

U представляет собой NR^d , O, S, S(O), S(O)₂, CH₂, CHF или CF₂;

R^a представляет собой H, Me или F;

каждый R^b независимо представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^{e'})$, сульфонил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклил;

каждый R^c независимо представляет собой F, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^{e'})$, $-S(O_2)R^e$, гетероарил или гетероциклил, и/или две группы R^c , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковый или конденсированный C_{3-7} циклоалкил, мостиковый или конденсированный 4—7-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен;

R^d представляет собой H, алкил, ацил, сульфонил, циклоалкил, арил или гетероарил;

каждый из R^e и $R^{e'}$ независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-CH_2$ циклоалкил, $-CH_2$ гетероциклил, $-CH_2$ арил или $-CH_2$ гетероарил;

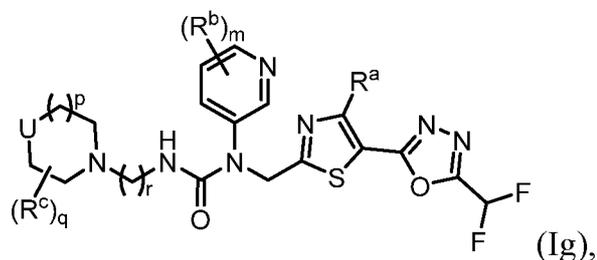
m равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1, 2 или 3;

q равняется 0, 1 или 2; и

r равняется 1, 2, 3 или 4.

[0263] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемая соль,



где:

U представляет собой NR^d , O, S, $S(O)$, $S(O)_2$, CH_2 , CHF или CF_2 ;

R^a представляет собой H, Me или F;

каждый R^b независимо представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^{e'})$, сульфонил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклил;

каждый R^c независимо представляет собой F, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^{e'})$, $-S(O_2)R^e$, гетероарил или гетероциклил, и/или две группы R^c , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковый или конденсированный C_{3-7} циклоалкил, мостиковый или конденсированный 4—7-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен;

R^d представляет собой H, алкил, ацил, сульфонил, циклоалкил, арил или гетероарил;

каждый из R^e и $R^{e'}$ независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-CH_2$ циклоалкил, $-CH_2$ гетероциклил, $-CH_2$ арил или $-CH_2$ гетероарил;

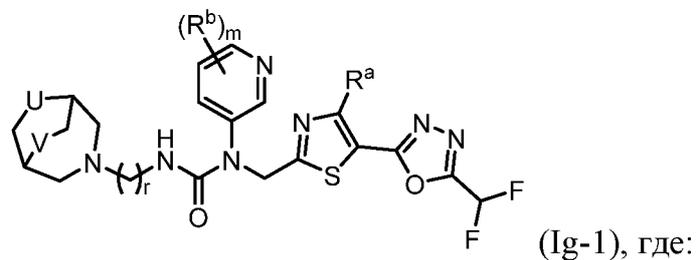
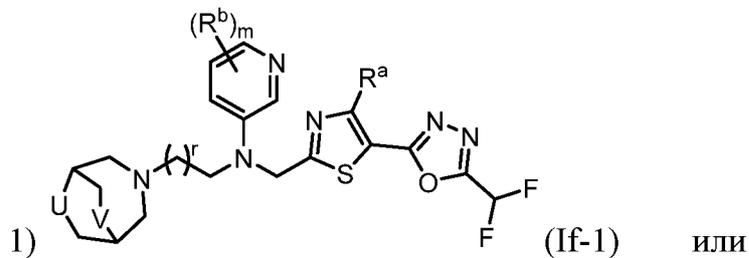
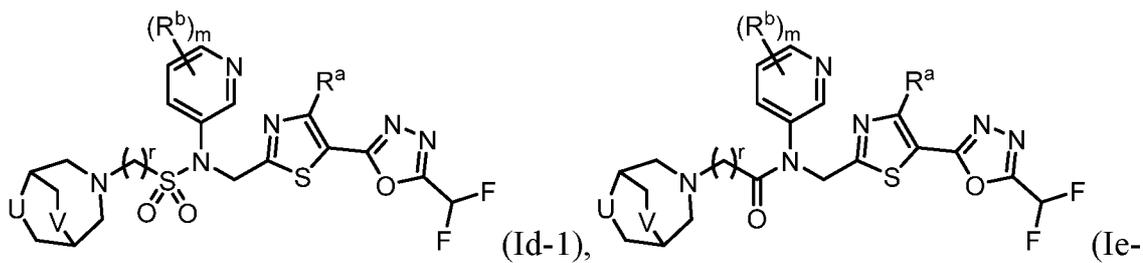
m равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1, 2 или 3;

q равняется 0, 1 или 2; и

r равняется 1, 2, 3 или 4.

[0264] В некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется формулой:



U, R^a, R^b, m и r являются такими, как определено выше в формулах (Id), (Ie), (If) и (Ig) и

V представляет собой O или NR^d.

[0265] В некоторых вариантах осуществления формул (Id)—(Ig) и (Id-1)—(Ig-1) U представляет собой NR^d, O или S, и V представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой N, O или S, и V представляет собой NR^d. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой NR^d, и V представляет собой NR^d. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой O, и V представляет собой NR^d. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой S, и V представляет собой NR^d. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой NR^d, и V представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой O, и V представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой S, и V представляет собой O.

[0266] В некоторых вариантах осуществления формул (Id)—(Ig) и (Id-1)—(Ig-1) U представляет собой O, S, S(O)₂, CH₂ или NR^d. В некоторых вариантах

осуществления U представляет собой O, S, CH₂ или NR^d. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой O, S или NR^d. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой O или CH₂. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой NR^d. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой S(O)₂.

[0267] В некоторых вариантах осуществления формул (Id)—(Ig) и (Id-1)-(Ig-1) R^a представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой Me.

[0268] В некоторых вариантах осуществления формул (Id)—(Ig) и (Id-1)—(Ig-1) R^b представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкил, галогеналкокси, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или нитрил. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкил, галогеналкокси, циклоалкил или нитрил. В некоторых вариантах осуществления галогеналкил выбран из CF₃, CF₂CH₃, CHF₂ или CH₂F. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой –C₁₋₅алкил. В некоторых вариантах осуществления –C₁₋₅алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C₃₋₆циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил представляет собой 4—7-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления галогеналкокси выбран из OCF₃, OCHF₂ или OCH₂F. В некоторых вариантах осуществления алкокси представляет собой O-метил, O-этил, O-пропил, O-изопропил, O-бутил или O-*трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)N(R^e)(R^e).

[0269] В некоторых вариантах осуществления формул (Id)—(Ig) R^c представляет собой F, C₁₋₅алкил, галогеналкил, C₁₋₅алкокси, галогеналкокси, ацил, сульфонил, 5- или 6-членный гетероарил или C₃₋₆гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)N(R^e)(R^e).

В некоторых вариантах осуществления две группы R^c , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковый или конденсированный C_{3-7} циклоалкил, мостиковый или конденсированный 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления две группы R^c , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный мостиковый или конденсированный C_{3-7} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления две группы R^c , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный мостиковый или конденсированный 5- или 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления две группы R^c , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют алкоксидный или аминоалкильный мостик. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель представляет собой один или более R^b , как определено выше. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель выбран из группы, состоящей из F, C_{1-5} алкила, C_{1-5} алкокси, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^e')$ и $-SO_2R^e$. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель выбран из группы, состоящей из F, C_{1-5} алкила, C_{1-5} алкокси, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , $-OCF_3$, $-OCF_2H$ и $-OCFH_2$. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель представляет собой F или C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель представляет собой C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой изопропил.

[0270] В некоторых вариантах осуществления формул (Id)—(Ig) и (Id-1)-(Ig-1) каждый из R^e и R^e' независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил или $-CH_2$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой $-C_{1-5}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $-C_{1-5}$ алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или *трет*-бутил. В некоторых вариантах

осуществления циклоалкил представляет собой C_{3-6} -циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^e и $R^{e'}$ представляют собой H.

[0271] В некоторых вариантах осуществления формул (Id)—(Ig) и (Id-1)—(Ig-1) m равняется 0, 1, или 2. В некоторых вариантах осуществления m равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления m равняется 0. В некоторых вариантах осуществления m равняется 1. В некоторых вариантах осуществления m равняется 2.

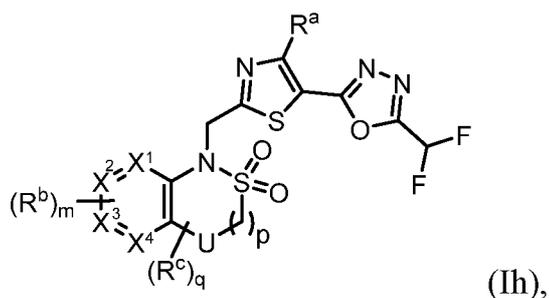
[0272] В некоторых вариантах осуществления формул (Id)—(Ig) p равняется 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления p равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равняется 0. В некоторых вариантах осуществления p равняется 1. В некоторых вариантах осуществления p равняется 2.

[0273] В некоторых вариантах осуществления формул (Id)—(Ig) и (Id-1)—(Ig-1) g равняется 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления g равняется 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g равняется 1. В некоторых вариантах осуществления g равняется 2. В некоторых вариантах осуществления g равняется 3. В некоторых вариантах осуществления g равняется 4.

[0274] В некоторых вариантах осуществления формул (Id)—(Ig) q равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления q равняется 0. В некоторых вариантах осуществления q равняется 1. В некоторых вариантах осуществления q равняется 2.

[0275] В некоторых вариантах осуществления формул (Id)—(Ig) g равняется 1, и p равняется 1. В некоторых вариантах осуществления g равняется 2, и p равняется 1. В некоторых вариантах осуществления g равняется 3, и p равняется 1.

[0276] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ih) или его фармацевтически приемлемая соль,



где:

U представляет собой NR^d , O, S, S(O), S(O)₂, CH₂, CHF или CF₂;

каждый из X¹, X², X³ и X⁴ независимо представляет собой CH или N;

R^a представляет собой H, Me или F;

каждый R^b независимо представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)N(R^e)(R^{e'}), -SO₂R^e, циклоалкил, гетероарил или гетероциклил;

каждый R^c независимо представляет собой F, алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси, и/или две группы R^c, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный C₃₋₇циклоалкил;

R^d представляет собой H, алкил, ацил, сульфонил, циклоалкил, арил или гетероарил;

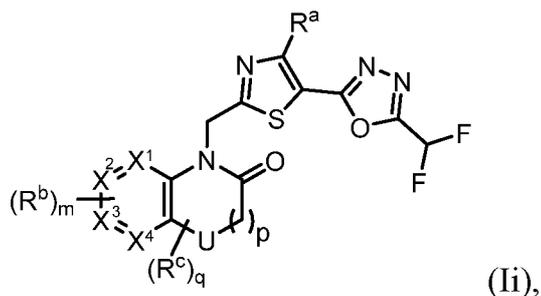
каждый из R^e и R^{e'} независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -CH₂циклоалкил, -CH₂гетероциклил, -CH₂арил или -CH₂гетероарил;

m равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1, 2 или 3; и

q равняется 0, 1 или 2.

[0277] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ii) или его фармацевтически приемлемая соль,



где:

U представляет собой NR^d , O, S, S(O), S(O)₂, CH₂, CHF или CF₂;

каждый из X¹, X², X³ и X⁴ независимо представляет собой CH или N;

R^a представляет собой H, Me или F;

каждый R^b независимо представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)N(R^e)(R^{e'}), -SO₂R^e, циклоалкил, гетероарил или гетероцикл;

каждый R^c независимо представляет собой F, алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси, и/или две группы R^c, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный C₃₋₇циклоалкил;

R^d представляет собой H, алкил, -C(O)R^e, сульфонил, циклоалкил, арил или гетероарил;

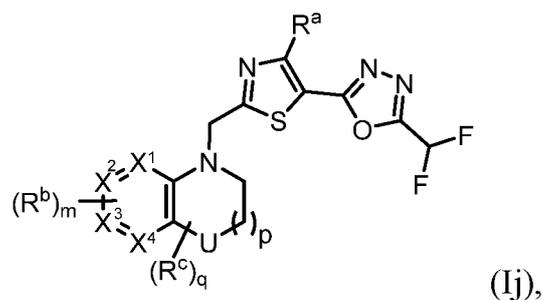
каждый из R^e и R^{e'} независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, -CH₂циклоалкил, -CH₂гетероцикл, -CH₂арил или -CH₂гетероарил;

m равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1, 2 или 3; и

q равняется 0, 1 или 2.

[0278] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ij) или его фармацевтически приемлемая соль,



где:

U представляет собой NR^d , O, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, CH_2 , CHF или CF_2 ;

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляет собой CH или N;

R^a представляет собой H, Me или F;

каждый R^b независимо представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^{e'})$, $-\text{SO}_2\text{R}^e$, циклоалкил, гетероарил или гетероцикл;

каждый R^c независимо представляет собой F, алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси, и/или две группы R^c , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный C_{3-7} циклоалкил;

R^d представляет собой H, алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, сульфонил, циклоалкил, арил или гетероарил;

каждый из R^e и $\text{R}^{e'}$ независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-\text{CH}_2$ циклоалкил, $-\text{CH}_2$ гетероцикл, $-\text{CH}_2$ арил или $-\text{CH}_2$ гетероарил;

m равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 0, 1, 2 или 3; и

q равняется 0, 1 или 2.

[0279] В некоторых вариантах осуществления формул (Ih)—(Ij) NR^d , O, S, $\text{S}(\text{O})_2$ или CH_2 . В некоторых вариантах осуществления U представляет собой NR^d , O, S или CH_2 . В некоторых вариантах осуществления U представляет собой O или CH_2 . В некоторых вариантах осуществления U представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой CH_2 . В некоторых вариантах

представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой O, X^4 представляет собой N, и каждый из X^1 , X^2 и X^3 представляет собой СН.

[0283] В некоторых вариантах осуществления формул (Ih)—(Ij) R^a представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой Me.

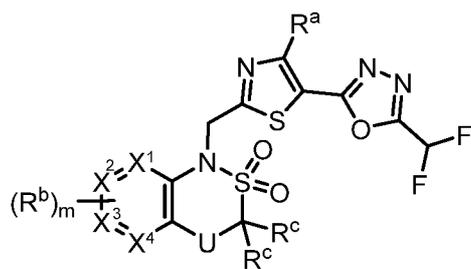
[0284] В некоторых вариантах осуществления формул (Ih)—(Ij) R^b представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкил, галогеналкокси, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или нитрил. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкил, галогеналкокси, циклоалкил или нитрил. В некоторых вариантах осуществления галогеналкил выбран из CF_3 , CF_2CH_3 , CHF_2 или CH_2F . В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой $-C_{1-5}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $-C_{1-5}$ алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил представляет собой 4—7-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления галогеналкокси выбран из OCF_3 , $OCHF_2$ или OCH_2F . В некоторых вариантах осуществления алкокси представляет собой O-метил, O-этил, O-пропил, O-изопропил, O-бутил или O-*трет*-бутил.

[0285] В некоторых вариантах осуществления формул (Ih)—(Ij) R^c представляет собой F, C_{1-5} алкил, галогеналкил, C_{1-5} алкокси, галогеналкокси, ацил, сульфонил, 5- или 6-членный гетероарил или C_{3-6} гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой F, C_{1-5} алкил, галогеналкил, C_{1-5} алкокси или галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой F или C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой F или метил. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления две группы R^c присоединены к

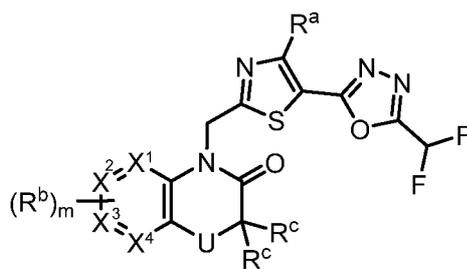
одному и тому же атому углерода, что также может называться геминальным замещением. В некоторых вариантах осуществления две группы R^c , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный C_{3-6} -циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления две группы R^c , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный циклопропил. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель представляет собой один или более R^b , как определено выше. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель выбран из группы, состоящей из F, C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкокси, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^{e'})$ и $-SO_2R^e$. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель выбран из группы, состоящей из F, C_{1-5} -алкила, C_{1-5} -алкокси, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , $-OCF_3$, $-OCF_2H$ и $-OCFH_2$. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель представляет собой F или C_{1-5} -алкил. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель представляет собой C_{1-5} -алкил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} -алкил представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} -алкил представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} -алкил представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} -алкил представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления два необязательных заместителя присоединены к одному и тому же атому углерода, что также может называться геминальным замещением.

[0286] В некоторых вариантах осуществления формул (Ih)—(Ij) если U представляет собой NR^d , R^d и R^c , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5—7-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^d и R^c , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

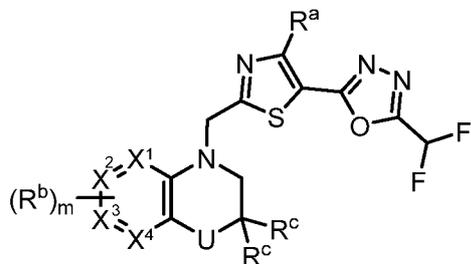
[0287] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (Ih-1), формулы (Ii-1) или формулы (Ij-1),



(Ih-1),



(Ii-1),



(Ij-1),

где R^a , R^b , R^c , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , U и m являются такими, как определено выше в формуле (Ih), формуле (Ii) и формуле (Ij).

[0288] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih-1), формулы (Ii-1) и формулы (Ij-1) каждый R^c представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления каждый R^c представляет собой Me. В некоторых вариантах осуществления две группы R^c , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления две группы R^c , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил или циклобутил, каждый из которых необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления две группы R^c , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный циклопропил. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель представляет собой F или C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель представляет собой C_{1-5} алкил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления C_{1-5} алкил представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления два необязательных заместителя

присоединены к одному и тому же атому углерода, что также может называться геминальным замещением.

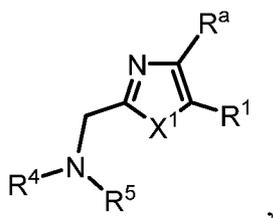
[0289] В некоторых вариантах осуществления R^d представляет собой H, алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^d представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^d представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления R^d представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил, циклопентил или циклогексил.

[0290] В некоторых вариантах осуществления m равняется 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления m равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления m равняется 0. В некоторых вариантах осуществления m равняется 1. В некоторых вариантах осуществления m равняется 2.

[0291] В некоторых вариантах осуществления p равняется 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления p равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равняется 0. В некоторых вариантах осуществления p равняется 1. В некоторых вариантах осуществления p равняется 2.

[0292] В некоторых вариантах осуществления q равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления q равняется 0. В некоторых вариантах осуществления q равняется 1. В некоторых вариантах осуществления q равняется 2.

[0293] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 характеризуется формулой:

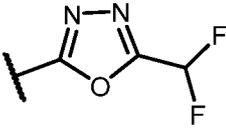
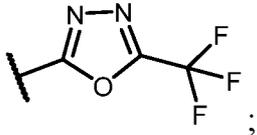


или ее фармацевтически приемлемой солью,

где:

X^1 представляет собой S;

R^a выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_{1-3} -алкила;

R^1 представляет собой  или  ;

R^2 выбран из группы, состоящей из алкила, алкокси и циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен;

R^3 представляет собой H или алкил;

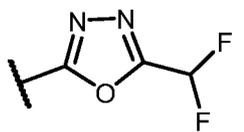
R^4 выбран из группы, состоящей из алкила, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$ и $-(CO)R^2$;

и

R^5 представляет собой арил или гетероарил; или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен;

[0294] В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой H.

[0295] В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой



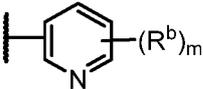
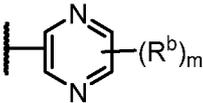
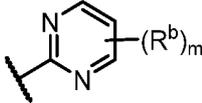
[0296] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-(SO_2)R^2$.

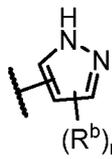
[0297] В некоторых вариантах осуществления $-(SO_2)R^2$ представляет собой $-(SO_2)$ алкил, $-(SO_2)$ алкиленгетероцикл, $-(SO_2)$ галогеналкил, $-(SO_2)$ галогеналкокси или $-(SO_2)$ циклоалкил.

[0298] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой гетероарил.

[0299] В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5—6-членный гетероарил

[0300] В некоторых вариантах осуществления 5—6-членный гетероарил

выбран из группы, состоящей из , ,  и

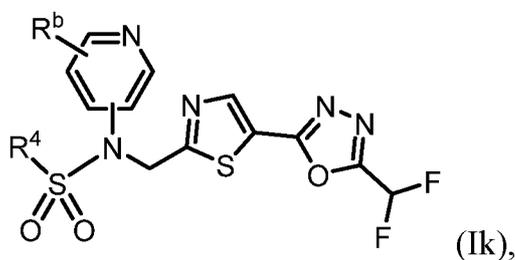


$(R^b)_m$, где R^b представляет собой галоген, алкил, алкокси, циклоалкил, $-CN$, галогеналкил или галогеналкокси; и m равняется 0 или 1.

[0301] В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_2H$ и циклопропил.

[0302] В некоторых вариантах осуществления арил выбран из группы, состоящей из фенила, 3-хлорфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-трифторметилфенила, 3,4-дифторфенила и 2,6-дифторфенила.

[0303] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 характеризуется формулой (Ik):



или ее фармацевтически приемлемой солью,

где:

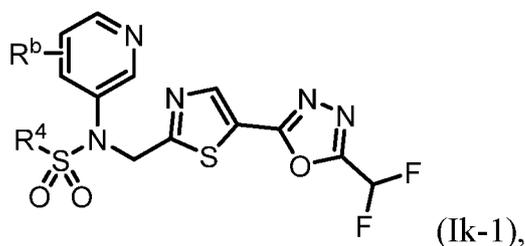
R^b представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, $-CN$, галогеналкил или галогеналкокси; и

R^4 представляет собой алкил, алкокси, галогеналкил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен.

[0304] В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой H, галоген, галогеналкил или галогеналкокси.

[0305] В некоторых вариантах осуществления R^4 необязательно представляет собой замещенный алкил или циклоалкил.

[0306] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 характеризуется структурой



или ее фармацевтически приемлемой солью,

где:

R^b представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, -CN, галогеналкил или галогеналкокси; и

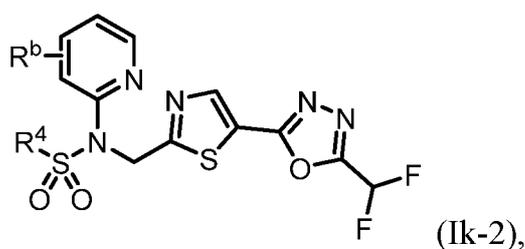
R^4 представляет собой алкил, алкокси, галогеналкил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен.

[0307] В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой H, галоген, галогеналкил или галогеналкокси.

[0308] В некоторых вариантах осуществления R^4 необязательно представляет собой замещенный алкил или циклоалкил.

[0309] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой алкил.

[0310] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 характеризуется структурой



или ее фармацевтически приемлемой солью,

где:

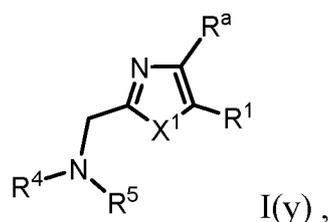
R^b представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, -CN, галогеналкил или галогеналкокси; и

R^4 представляет собой алкил, алкокси, галогеналкил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен.

[0311] В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой H, галоген, галогеналкил или галогеналкокси.

[0312] В некоторых вариантах осуществления R^4 необязательно представляет собой замещенный алкил.

[0313] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой соединение, характеризующееся формулой:

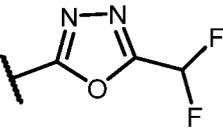
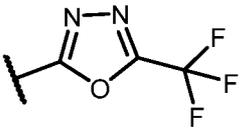


или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

X^1 представляет собой S;

R^a выбран из группы, состоящей из H, галогена и C_1 -алкила;

R^1 представляет собой  или  ;

R^2 выбран из группы, состоящей из алкила, алкокси и циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен;

R^3 представляет собой H или алкил;

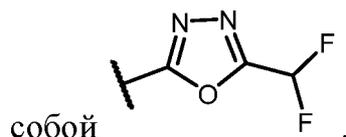
R^4 выбран из группы, состоящей из алкила, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$ и $-(CO)R^2$;

и

R^5 представляет собой арил или гетероарил; или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, каждый из которых обязательно замещен.

[0314] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) R^a представляет собой H.

[0315] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) R^1 представляет



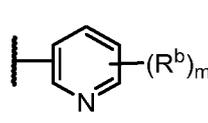
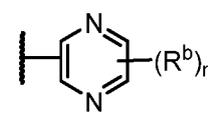
[0316] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) R^4 представляет собой $-(SO_2)R^2$.

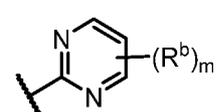
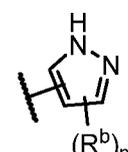
[0317] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) $-(SO_2)R^2$ представляет собой $-(SO_2)$ алкил, $-(SO_2)$ алкиленгетероцикл, $-(SO_2)$ галогеналкил, $-(SO_2)$ галогеналкокси или $-(SO_2)$ циклоалкил.

[0318] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) R^5 представляет собой гетероарил.

[0319] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) гетероарил представляет собой 5—6-членный гетероарил.

[0320] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) 5—6-членный

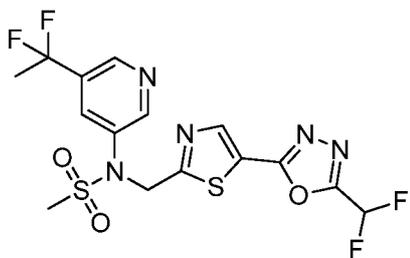
гетероарил выбран из группы, состоящей из  ,  ,

 и  , где R^b представляет собой галоген, алкил, алкокси, циклоалкил, $-CN$, галогеналкил или галогеналкокси; и m равняется 0 или 1.

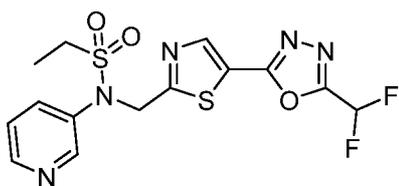
[0321] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) R^b представляет собой F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_2H$ и циклопропил.

[0322] В некоторых вариантах осуществления формулы I(y) арил выбран из группы, состоящей из фенила, 3-хлорфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-трифторметилфенила, 3,4-дифторфенила и 2,6-дифторфенила.

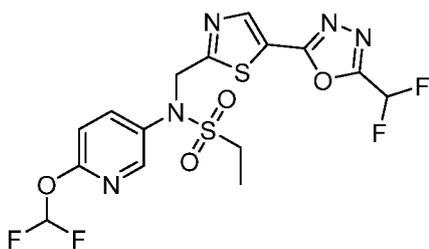
[0323] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 характеризуется структурой



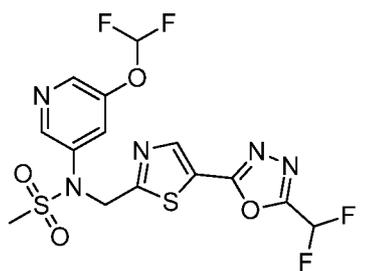
[0324] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 характеризуется структурой



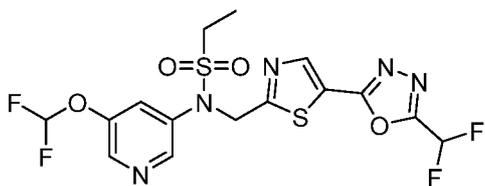
[0325] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 характеризуется структурой



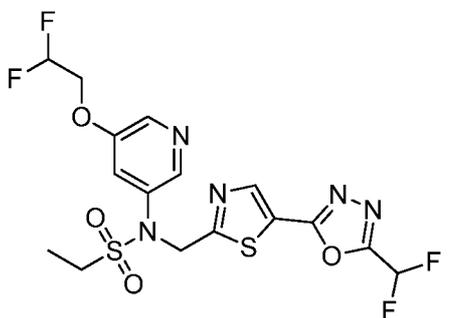
[0326] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 характеризуется структурой



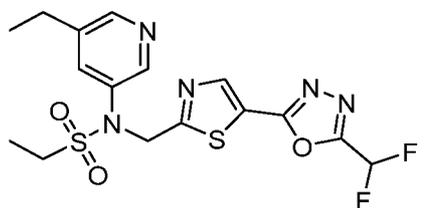
[0327] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 характеризуется структурой



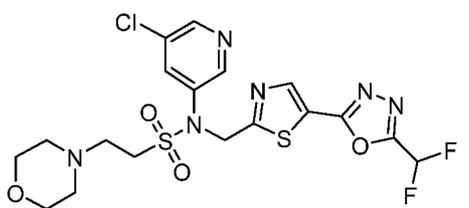
[0328] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 характеризуется структурой



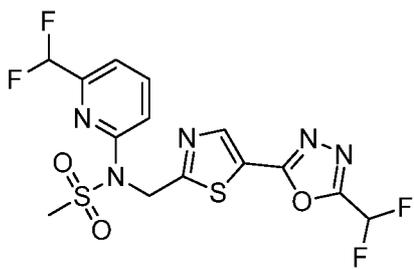
[0329] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 характеризуется структурой



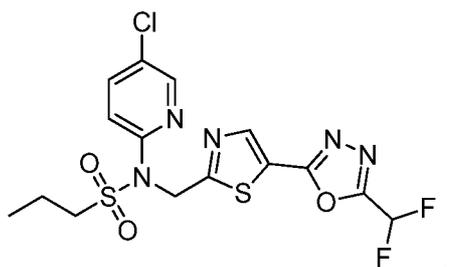
[0330] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 характеризуется структурой



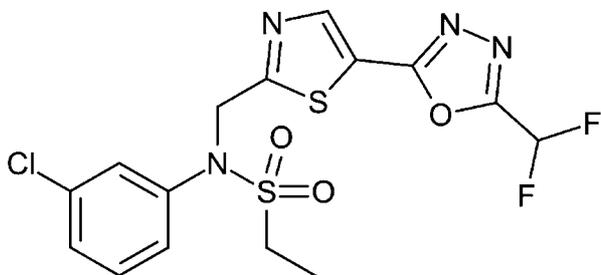
[0331] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 характеризуется структурой



[0332] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 характеризуется структурой

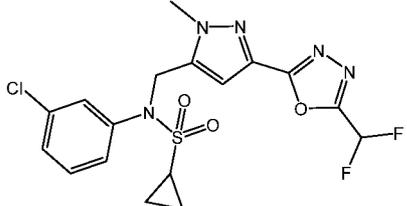
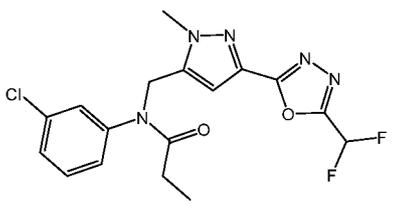
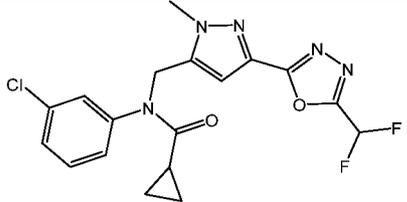
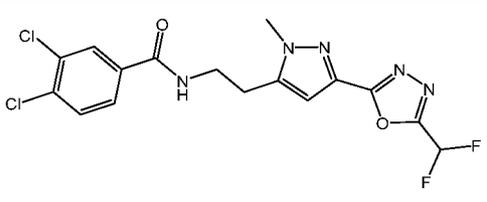
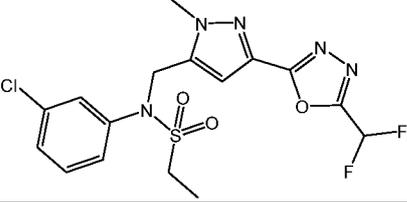
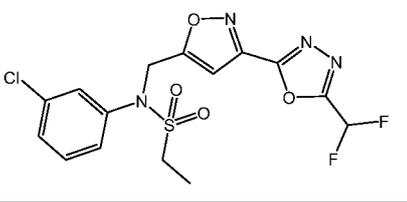
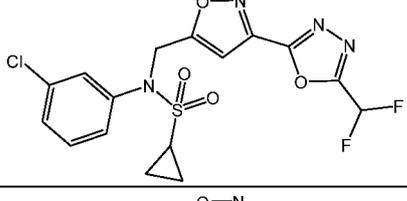
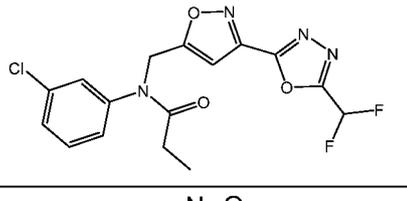
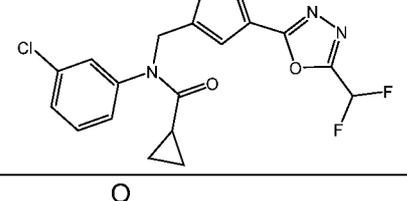
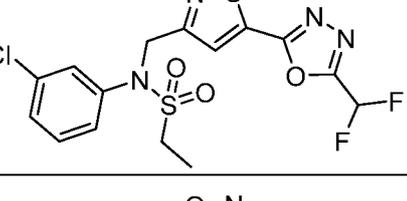
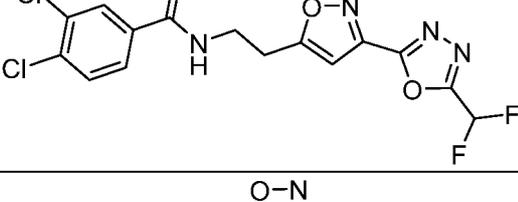
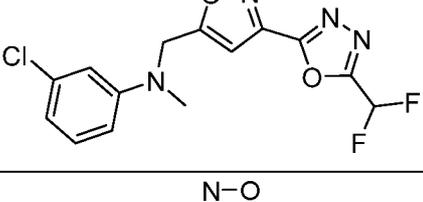
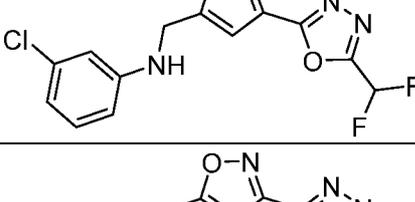
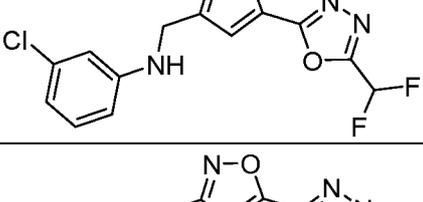
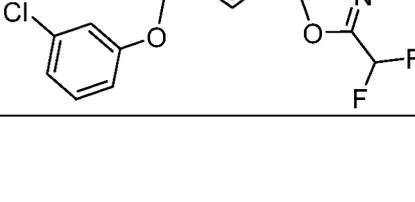
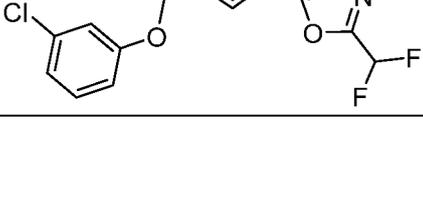


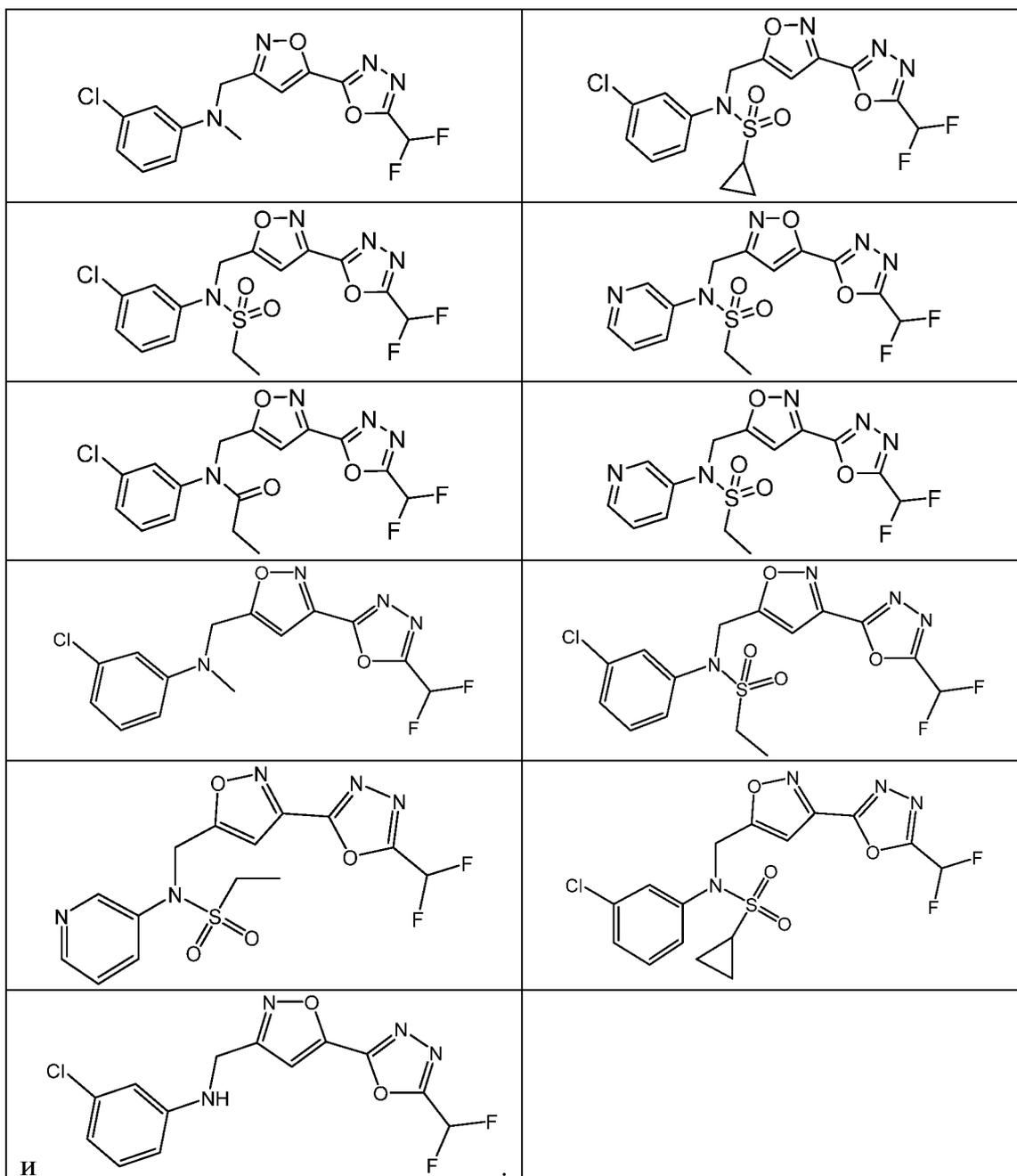
[0333] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой TYA-018 или его аналог. Структура TYA-018 представляет собой следующее:



[0334] Аналоги TYA-018 включают без ограничения соединения, перечисленные в таблице 2.

Таблица 2

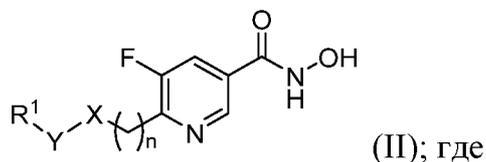


Производные 5-фторникотинамида

[0335] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой производное 5-фторникотинамида. Иллюстративные производные, которые могут применяться в качестве ингибиторов HDAC6, включают таковые, описанные в данном документе, и таковые, описанные в международной публикации заявки на патент № PCT/US2020/054134, опубликованной как WO2021067859A1, содержание которой включено посредством ссылки в данный документ во всей своей полноте. В PCT/US2020/054134,

опубликованной как WO2021067859A1, также описаны способы синтеза таких соединений, которые конкретно включены посредством ссылки в данный документ.

[0336] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы (II):



n равняется 0 или 1;

X представляет собой O , NR^4 или CR^4R^4 ;

Y представляет собой связь, CR^2R^3 или $S(O)_2$;

R^1 выбран из группы, состоящей из H , амидо, карбоциклила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из H , галогена, алкила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-(CH_2)$ -карбоциклила, $-(CH_2)$ -гетероциклила, $-(CH_2)$ -арила и $-(CH_2)$ -гетероарила; или

R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил; или

R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил; и

каждый из R^4 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из H , алкила, CO_2 -алкила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-(CH_2)$ -карбоциклила, $-(CH_2)$ -гетероциклила, $-(CH_2)$ -арила и $-(CH_2)$ -гетероарила; или

R^4 и R^4 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил;

где каждый из алкила, карбоциклила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, оксо, гидроксид, алкокси, $-OCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-C(O)NH(OH)$, $-CH_3$, морфолина и $-C(O)N$ -циклопропила.

Фармацевтические композиции и наборы

[0337] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие один или более ингибиторов HDAC6, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль, или их фармацевтически приемлемые сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или соль и фармацевтически приемлемые вспомогательное вещество или вспомогательное средство. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и вспомогательные средства добавляют в композицию или состав для различных целей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений, раскрытых в данном документе, или их фармацевтически приемлемые сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид или соль, дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель предусматривает фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, связующее и/или разбавитель. В некоторых вариантах осуществления подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают без ограничения воду, растворы солей, спирт, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилазу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, гидроксиметилцеллюлозу и поливинилпирролидон.

[0338] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 в фармацевтической композиции, описанной в данном документе, представляет собой одно или более соединений формулы (I), формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Id-1), формулы (Id-2), формулы (Id-3), формулы (Id-4), формулы (Ie), формулы (Ie-1), формулы (If), формулы (If-1), формулы (Ig), формулы (Ig-1), формулы (Ih), формулы (Ih-1), формулы (Ii), формулы (Ii-1), формулы (Ij), формулы (Ij-1), формулы (Ik), формулы (Ik-1), формулы (Ik-2), формулы (Ik-3), формулы I(y) или формулы (II). В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 в фармацевтической композиции, описанной в данном документе, представляет собой соединение формулы (I). В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 в фармацевтической композиции, описанной в данном документе, представляет собой соединение формулы (Ic). В некоторых вариантах

осуществления ингибитор HDAC6 в фармацевтической композиции, описанной в данном документе, представляет собой соединение формулы (Ik). В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6 в фармацевтической композиции, описанной в данном документе, представляет собой соединение формулы I(y) (которая также может называться в данном документе формулой (Iy)).

[0339] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен ингибитор HDAC6 для применения в способе лечения дилатационной кардиомиопатии.

[0340] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен набор, содержащий ингибитор HDAC6 или фармацевтическую композицию на его основе и инструкции для применения в способе лечения дилатационной кардиомиопатии.

[0341] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено применение ингибитора HDAC6 в лечении дилатационной кардиомиопатии.

Способы скрининга

[0342] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ идентификации соединения для лечения дилатационной кардиомиопатии, включающий приведение культуры клеток, содержащей клетки с инактивирующей мутацией в BAG3, в контакт с каждым членом из множества кандидатных соединений и осуществление выбора соединения, которое обеспечивает снижение повреждения саркомеров в клетках. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ идентификации соединения для лечения дилатационной кардиомиопатии, включающий приведение культуры клеток, содержащей клетки с инактивирующей мутацией в MLP (CSRP3), в контакт с каждым членом из множества кандидатных соединений и осуществление выбора соединения, которое обеспечивает снижение повреждения саркомеров в клетках.

[0343] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения дилатационной кардиомиопатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий идентификацию соединения путем приведения культуры клеток, содержащей клетки с инактивирующей мутацией в BAG3, в контакт с каждым членом из множества кандидатных соединений; и осуществление выбора выбранного соединения в качестве обеспечивающего уменьшение повреждения

саркомеров; и введение терапевтически эффективного количества выбранного соединения субъекту. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения дилатационной кардиомиопатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий идентификацию соединения путем приведения культуры клеток, содержащей клетки с инактивирующей мутацией в MLP (CSRР3), в контакт с каждым членом из множества кандидатных соединений; и осуществление выбора выбранного соединения в качестве обеспечивающего уменьшение повреждения саркомеров; и введение терапевтически эффективного количества выбранного соединения субъекту.

Способы введения и подлежащие лечению популяции пациентов

[0344] Ингибиторы HDAC6, описанные в данном документе (и фармацевтические композиции, содержащие такие ингибиторы HDAC6), можно вводить субъекту с помощью любых подходящих способов, раскрытых в данном документе или известных в уровне техники.

[0345] В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора HDAC6 представляет собой пероральное введение. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает пероральное введение субъекту ингибитора HDAC6 формулы (I), формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Id-1), формулы (Id-2), формулы (Id-3), формулы (Id-4), формулы (Ie), формулы (Ie-1), формулы (If), формулы (If-1), формулы (Ig), формулы (Ig-1), формулы (Ih), формулы (Ih-1), формулы (Ii), формулы (Ii-1), формулы (Ij), формулы (Ij-1), формулы (Ik), формулы (Ik-1), формулы (Ik-2), формулы (Ik-3), формулы I(y) или формулы (II). В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает пероральное введение субъекту ингибитора HDAC6 формулы (I). В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает пероральное введение субъекту ингибитора HDAC6 формулы (Ic). В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает пероральное введение субъекту ингибитора HDAC6 формулы (Ik). В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает пероральное введение субъекту ингибитора HDAC6 формулы I(y). В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает пероральное введение субъекту ингибитора HDAC6 формулы (II). В некоторых вариантах осуществления пероральное введение осуществляют

посредством таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления человеку перорально вводят ингибитор HDAC6, описанный в данном документе (или фармацевтическую композицию на его основе).

[0346] Рассматриваются различные схемы введения доз ингибиторов HDAC6, описанных в данном документе (и фармацевтических композиций, содержащих такие ингибиторы HDAC6), в том числе однократное введение или многократные введения в течение периода времени.

[0347] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6, описанный в данном документе (или фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор), вводят дважды в день, один раз в день, один раз в два дня, один раз в три дня, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6, описанный в данном документе (или фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор), вводят один раз в день.

[0348] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6, описанный в данном документе (или фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор), вводят один раз. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6, описанный в данном документе (или фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор), вводят в течение периода времени, например, в течение (или более чем) 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года. В некоторых вариантах осуществления субъекту, подлежащему лечению, вводят ингибитор HDAC6, описанный в данном документе (или фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор), в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев или по меньшей мере 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления субъекту, подлежащему лечению, вводят ингибитор HDAC6, описанный в данном документе (или фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор), в течение менее чем 1 месяца, 6 недель, 2 месяцев, 3 месяцев или 6 месяцев.

[0349] Подходящая доза ингибитора HDAC6, описанного в данном документе, для применения в способах, описанных в данном документе, будет зависеть от типа используемого ингибитора, состояния субъекта (например, возраста, веса тела, состояния здоровья), способности к ответу субъекта, других лекарственных препаратов, применяемых субъектом, и других факторов, подлежащих рассмотрению на усмотрение медицинского специалиста, осуществляющего лечение.

[0350] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6, описанный в данном документе, вводят субъекту в количестве в диапазоне от 1 мг до 500 мг в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6, описанный в данном документе, вводят человеку перорально в количестве в диапазоне от 1 мг до 500 мг в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6, описанный в данном документе, вводят человеку перорально в однократной дозе в количестве в диапазоне от 1 мг до 500 мг в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6, описанный в данном документе, вводят человеку перорально в количестве в диапазоне от 1 мг до 500 мг один раз в день, например, на протяжении курса лечения (например, в течение 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года или дольше).

[0351] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы HDAC6, описанные в данном документе (и фармацевтические композиции, содержащие такие ингибиторы HDAC6), можно вводить субъекту в комбинации с другим лекарственным препаратом или средством терапии. В некоторых вариантах осуществления два или три разных ингибитора HDAC6 (например, из тех, что описаны в данном документе) можно вводить субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов HDAC6, описанных в данном документе (и фармацевтических композиций, содержащих такие ингибиторы HDAC6), можно вводить субъекту в комбинации с одним или более средств терапии, отличных от указанных одного или более ингибиторов HDAC6, где средство терапии представляет собой средство кардиозащитной терапии, средство терапии

для сердечного состояния (например, сердечной недостаточности) и/или средства терапии для DCM. Дополнительным средством терапии может быть любое средство кардиозащитной терапии, средство терапии для сердечного состояния (например, средство терапии для сердечной недостаточности) или средство терапии против DCM, известные в уровне техники. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6, описанный в данном документе (или фармацевтическую композицию, содержащую такой ингибитор HDAC6), вводят субъекту в комбинации с другим средством терапии против DCM. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6, описанный в данном документе (или фармацевтическую композицию, содержащую такой ингибитор HDAC6), вводят субъекту в комбинации со средством кардиозащитной терапии. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6, описанный в данном документе (или фармацевтическую композицию, содержащую такой ингибитор HDAC6), вводят субъекту в комбинации с ингибитором ACE. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6, описанный в данном документе (или фармацевтическую композицию, содержащую такой ингибитор HDAC6), вводят субъекту в комбинации с бета-блокатором. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC6, описанный в данном документе (или фармацевтическую композицию, содержащую такой ингибитор HDAC6), вводят субъекту до, в то же время или после дополнительного средства терапии (такого как средство кардиозащитной терапии или средство терапии против DCM, например, ингибитор ACE или бета-блокатор). В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению в соответствии со способами, описанными в данном документе, не получал средство терапии против DCM, средство кардиозащитной терапии и/или средство терапии сердечного состояния (например, сердечной недостаточности).

[0352] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрены наборы, содержащие ингибитор HDAC6, описанный в данном документе (или фармацевтическую композицию, содержащую его), и одно или более дополнительных средств (например, дополнительное средство для лечения DCM или кардиозащитное средство). В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрены наборы, содержащие (i) ингибитор HDAC6 (например, в

терапевтически эффективном количестве) и (ii) одно или более дополнительных средств, таких как ингибитор АСЕ, бета-блокатор или другое средство для лечения DCM или кардиозащиты (например, в терапевтически эффективном количестве).

[0353] В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком. В некоторых вариантах осуществления человек является взрослым человеком. В некоторых вариантах осуществления субъект является мужчиной. В некоторых вариантах осуществления субъект является женщиной.

[0354] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется (например, имеются симптомы или ему поставлен диагноз) кардиомиопатия. В некоторых вариантах осуществления кардиомиопатия представляет собой генетическую кардиомиопатию. В некоторых вариантах осуществления кардиомиопатия представляет собой негенетическую кардиомиопатию. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется (например, имеются симптомы или ему поставлен диагноз) DCM. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется (например, имеются симптомы или ему поставлен диагноз) семейная DCM. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется (например, имеются симптомы или поставлен диагноз) несемейная DCM. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется (например, имеются симптомы или ему поставлен диагноз) идиопатическая DCM. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется (например, имеются симптомы или ему поставлен диагноз) DCM с пониженной фракцией выброса.

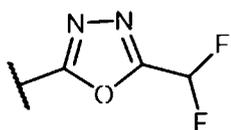
[0355] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется вредная мутация в BAG3 (например, делеция BAG3 или мутация, приводящая к инактивации BAG3). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется вредная мутация в MLP, также известном как CSRP3 (например, делеция MLP или мутация, приводящая к инактивации MLP).

Пронумерованные варианты осуществления настоящего изобретения

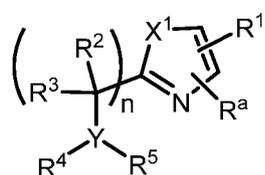
1. Способ лечения или предупреждения дилатационной кардиомиопатии у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту ингибитора HDAC6.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, где ингибитор HDAC6 представляет собой производное фторалкилоксидазола.

3. Способ согласно варианту осуществления 2, где ингибитор HDAC6 представляет собой производное фторалкилоксидазола в соответствии со следующей формулой:



4. Способ согласно варианту осуществления 1, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение в соответствии с формулой (I):



(I), или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 выбран из группы, состоящей из

R^a выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 -алкила, циклоалкила, галогеналкила и алкокси;

R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, алкокси, галогеналкила, арила, гетероарила, алкила и циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен, или R^2 и R^3 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл;

R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$, $-(CO)R^2$, $-(CONR^2R^3)$, арила, арилгетероарила, алкиленарила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклила, алкила, галогеналкила и алкокси, каждый из которых необязательно замещен, или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен;

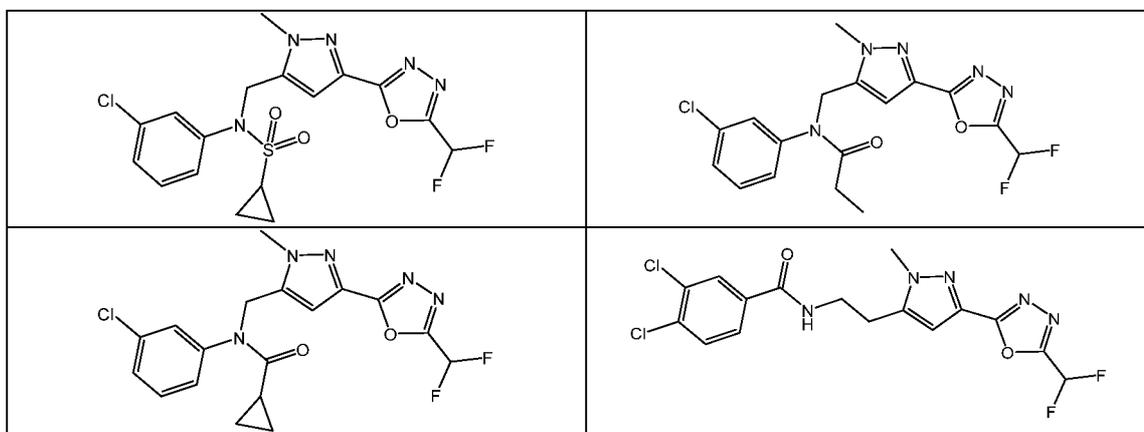
R^9 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила;

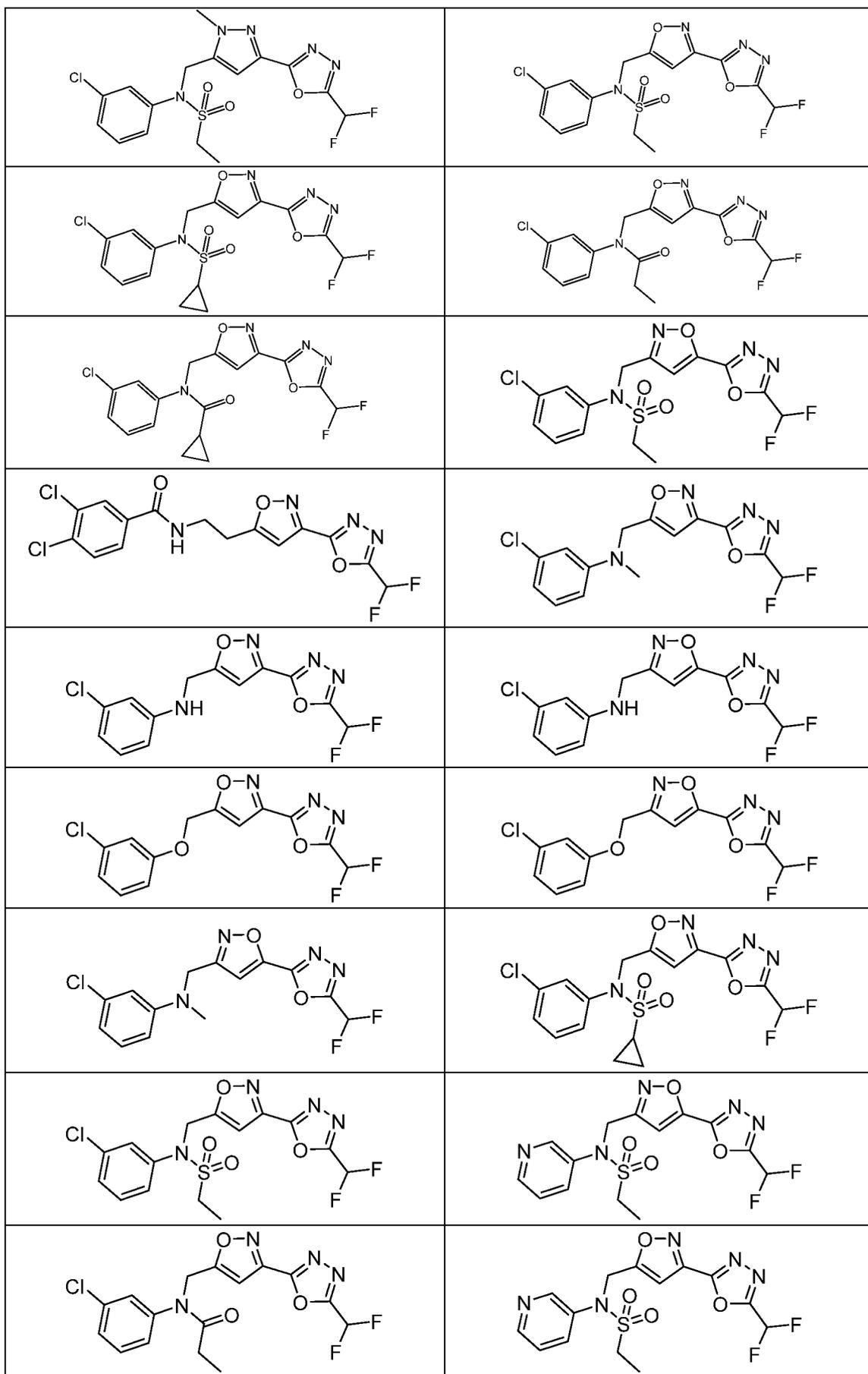
X^1 выбран из группы, состоящей из S, O, NH и NR^6 , где R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, алкокси, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила;

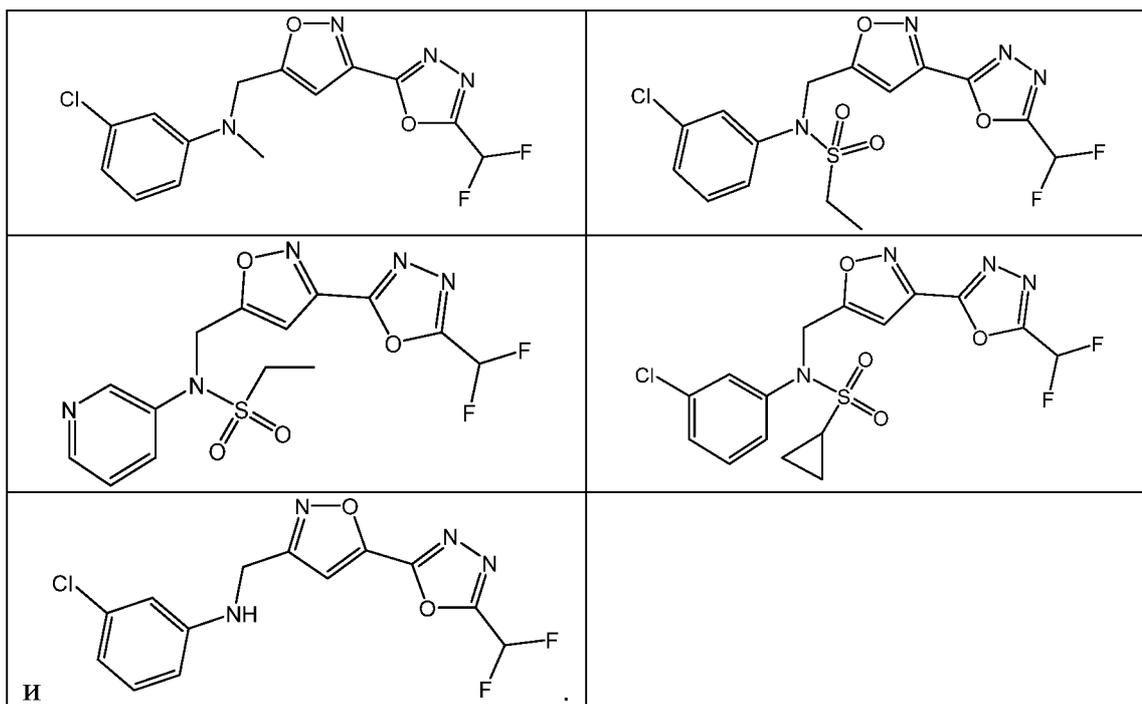
Y выбран из группы, состоящей из CR^2 , O, N, S, SO и SO_2 , где если Y представляет собой O, S, SO или SO_2 , R^5 отсутствует, и если R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл, Y представляет собой CR^2 или N; и

n выбран из 0, 1 и 2.

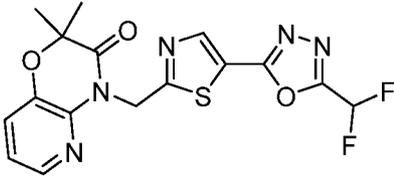
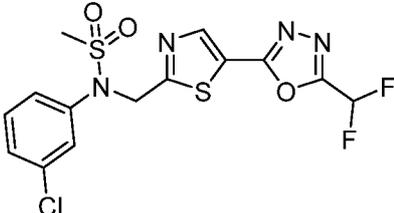
5. Способ согласно варианту осуществления 4, где ингибитор HDAC6 выбран из группы, состоящей из:

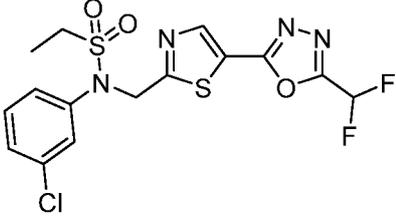
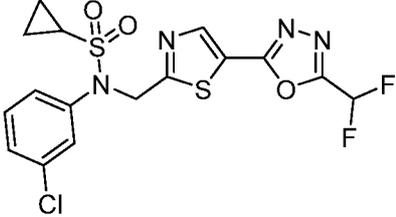
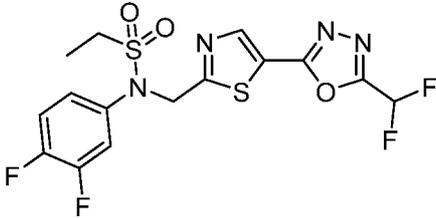
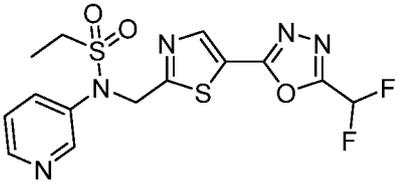
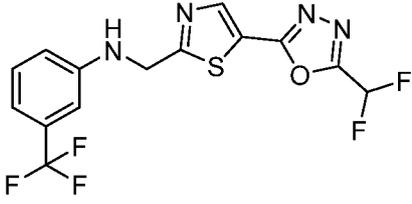
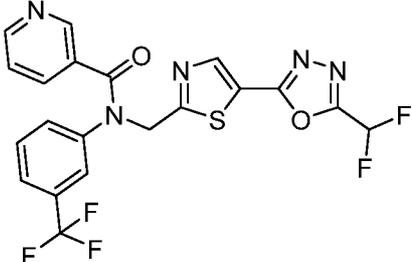


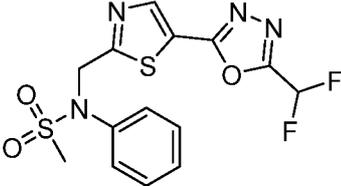
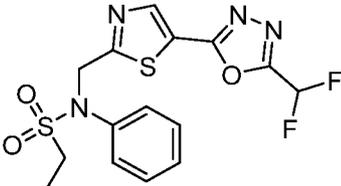
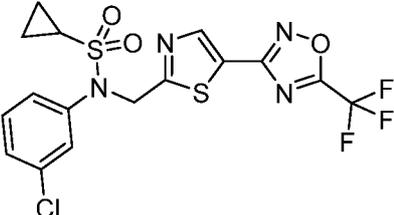
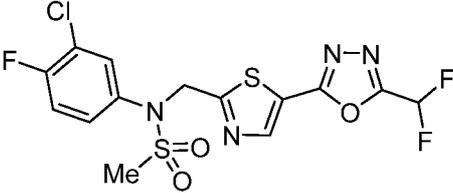
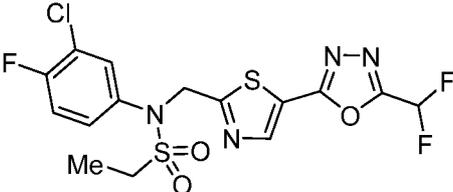
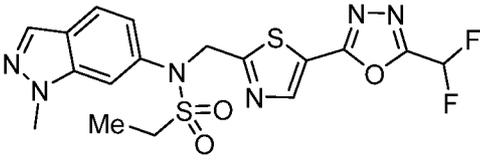


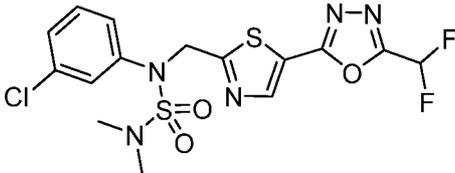
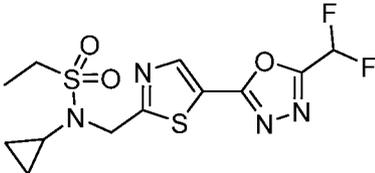
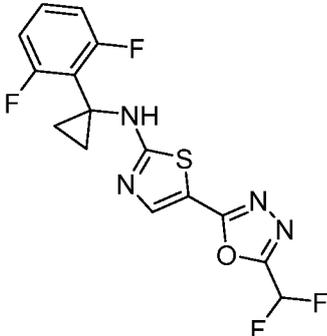
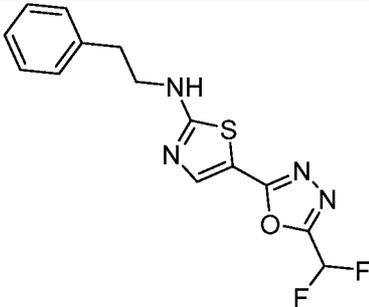
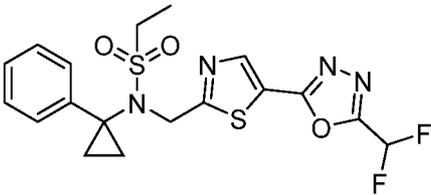


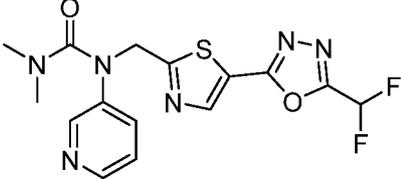
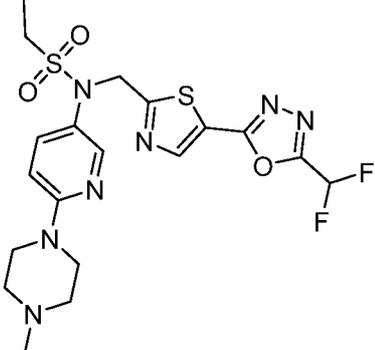
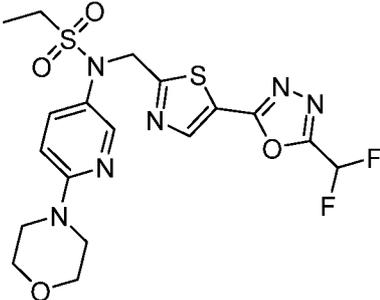
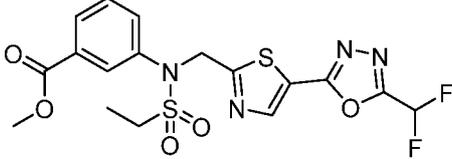
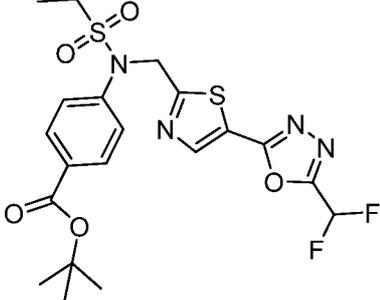
6. Способ согласно варианту осуществления 4, где ингибитор HDAC6 выбран из группы, состоящей из нижеприведенного.

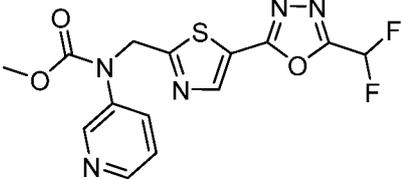
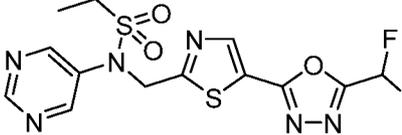
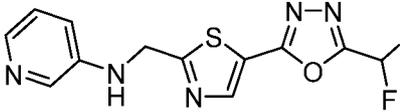
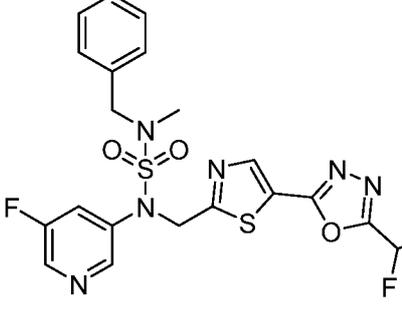
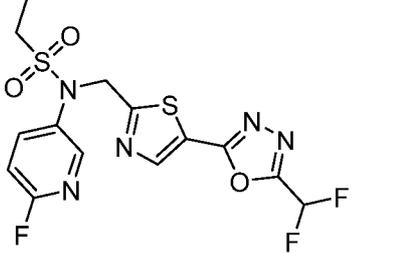
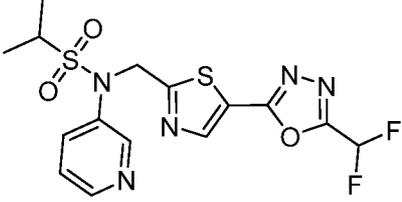
Соед.	Структура/Название
I-1	 4-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-2,2-диметил-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3(4Н)-он
I-2	 N-(3-Хлорфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)метансульфонамид

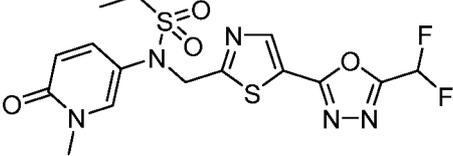
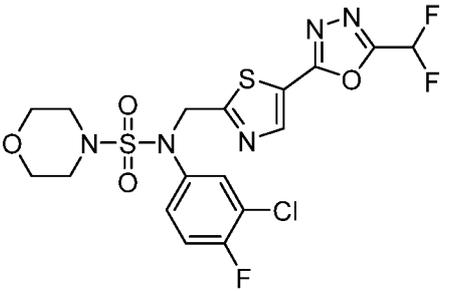
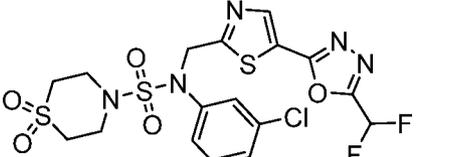
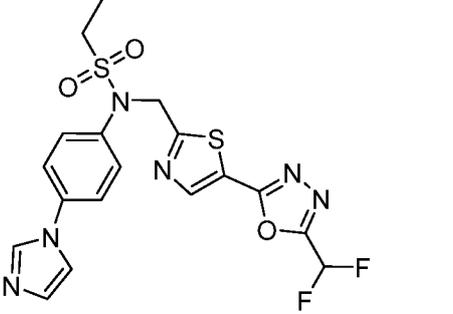
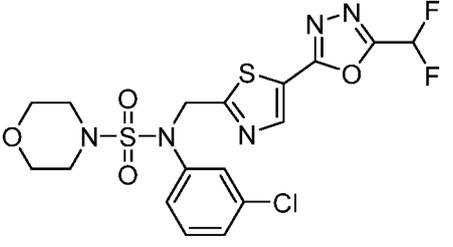
I-3	 <p><i>N</i>-(3-Хлорфенил)-<i>N</i>-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-4	 <p><i>N</i>-(3-Хлорфенил)-<i>N</i>-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфонамид</p>
I-5	 <p><i>N</i>-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-<i>N</i>-(3,4-дифторфенил)этансульфонамид</p>
I-6	 <p><i>N</i>-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-7	 <p><i>N</i>-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-3-(трифторметил)анилин</p>
I-8	 <p><i>N</i>-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-<i>N</i>-(3-(трифторметил)фенил)никотинамид</p>

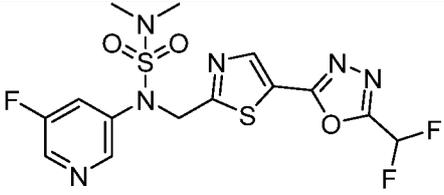
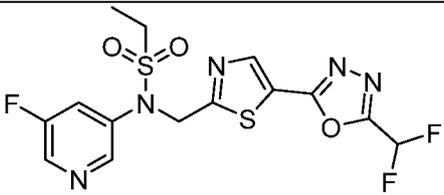
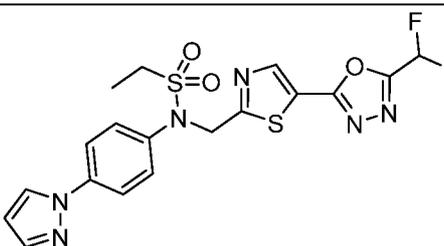
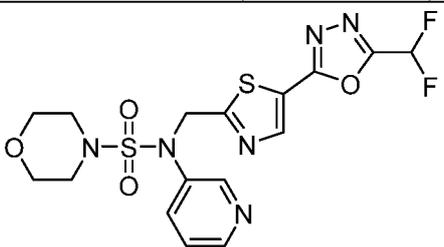
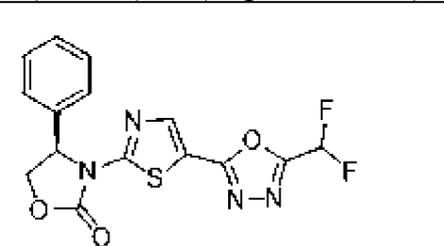
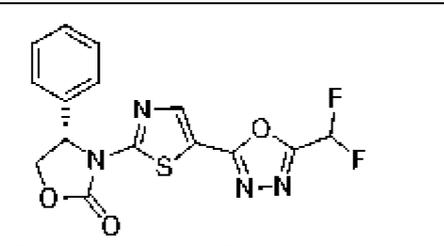
I-9	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-фенилметансульфонамид</p>
I-10	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-фенилэтансульфонамид</p>
I-12	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфонамид</p>
I-13	 <p>N-(3-Хлор-4-фторфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)метансульфонамид</p>
I-14	 <p>N-(3-Хлор-4-фторфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-15	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)этансульфонамид</p>

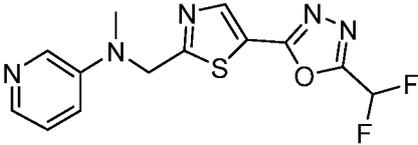
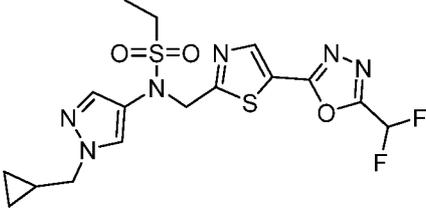
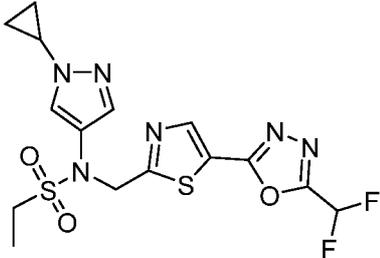
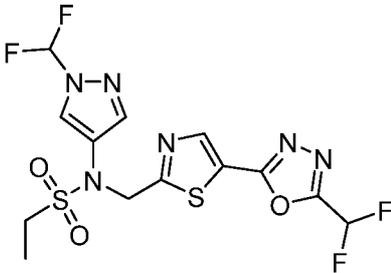
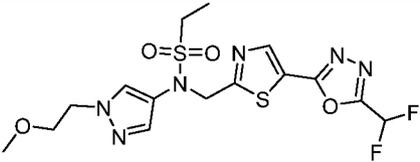
I-16	 <p>[(3-Хлорфенил)(5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)сульфамоил]диметиламин</p>
I-17	 <p>N-Циклопропил-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-18	 <p>5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-(1-(2,6-дифторфенил)циклопропил)тиазол-2-амин</p>
I-19	 <p>5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-бензилтиазол-2-амин</p>
I-20	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-фенилциклопропил)этансульфонамид</p>

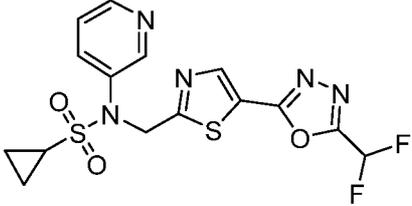
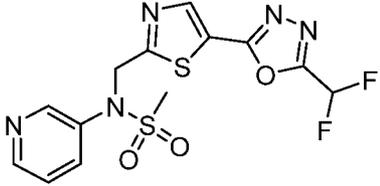
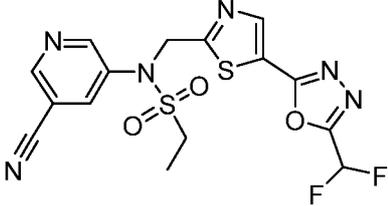
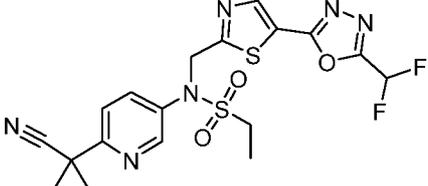
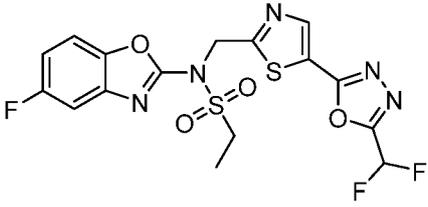
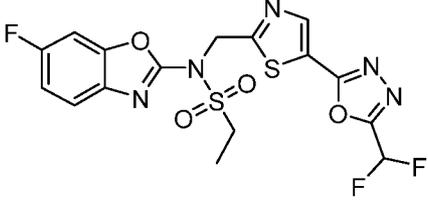
I-21	 <p>1-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-3,3-диметил-1-(пиридин-3-ил)мочевина</p>
I-22	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-23	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-24	 <p>Метил-3-(N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этилсульфонамидо)бензоат</p>
I-25	 <p>трет-Бутил-4-(N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этилсульфонамидо)бензоат</p>

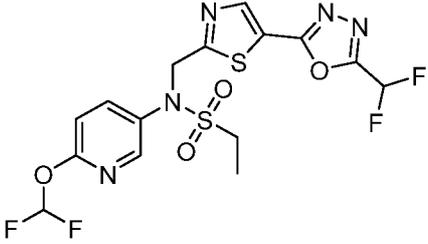
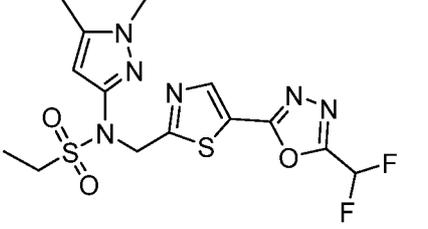
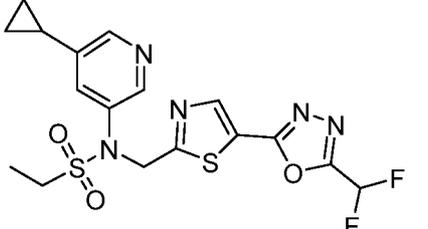
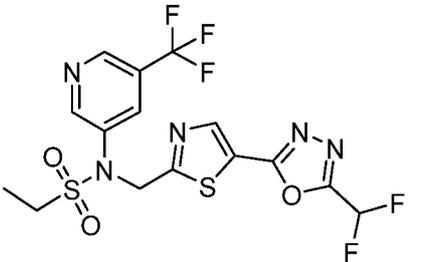
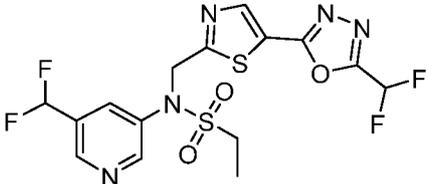
I-26	 <p>Метил-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)(пиридин-3-ил)карбамат</p>
I-27	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиримидин-5-ил)этансульфонамид</p>
I-28	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)пиридин-3-амин</p>
I-29	 <p>N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(бензил(метил)амино)пиридин-3-амин</p>
I-30	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-фторпиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-31	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридин-3-ил)пропан-2-сульфонамид</p>

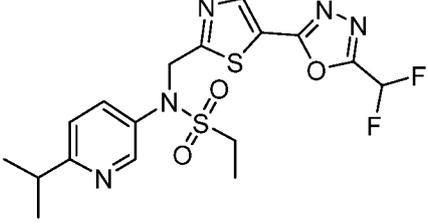
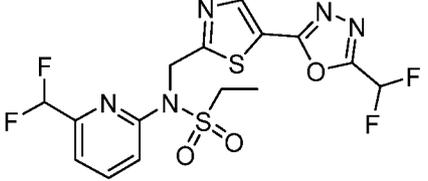
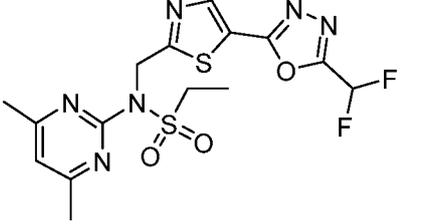
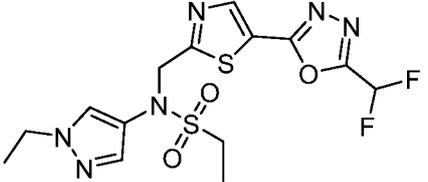
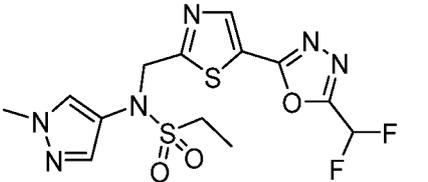
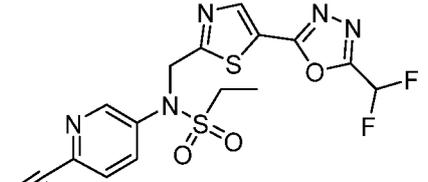
I-32	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-33	 <p>N-(3-Хлор-4-фторфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)морфолин-4-сульфонамид</p>
I-34	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)тиоморфолин-4-сульфонамид-1,1-диоксид</p>
I-35	 <p>N-(4-(1H-Имидазол-1-ил)фенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-36	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)морфолин-4-сульфонамид</p>

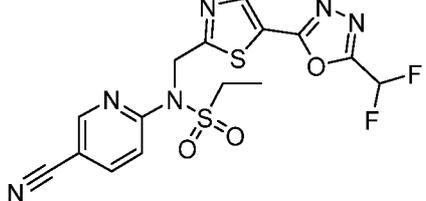
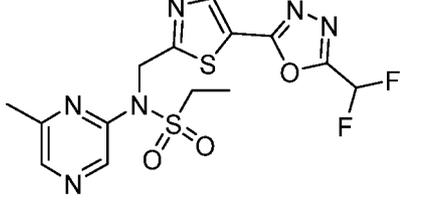
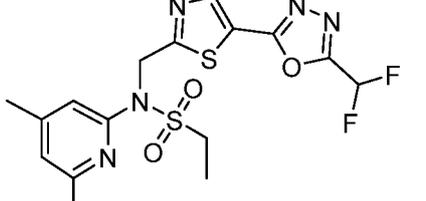
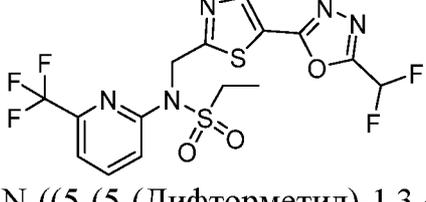
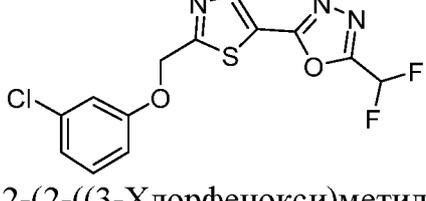
I-37	
I-38	 <p data-bbox="483 674 1326 757">N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-39	 <p data-bbox="483 1010 1401 1088">N-(4-(1H-Пиразол-1-ил)фенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-40	 <p data-bbox="483 1346 1326 1420">N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридин-3-ил)морфолин-4-сульфонамид</p>
I-43	 <p data-bbox="483 1675 1422 1765">(R)-3-(5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он</p>
I-44	 <p data-bbox="483 2018 1422 2078">(S)-3-(5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он</p>

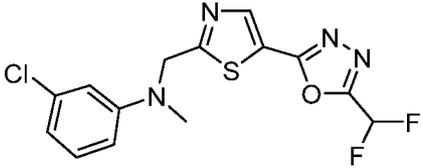
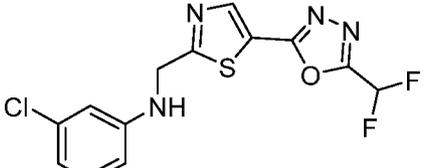
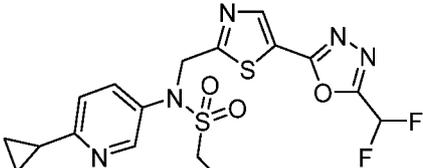
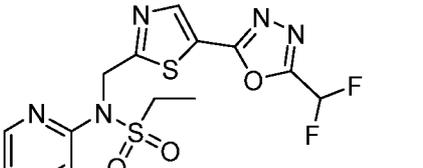
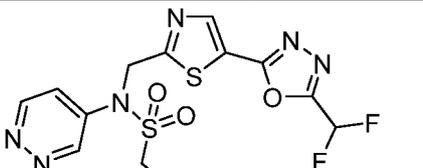
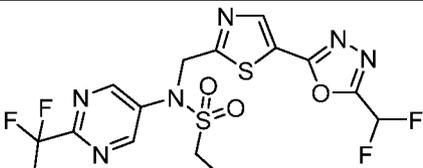
I-45	 <p>N-(1-(Циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-46	 <p>N-(1-(Циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-47	 <p>N-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-48	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)этансульфонамид</p>
I-49	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)этансульфонамид</p>

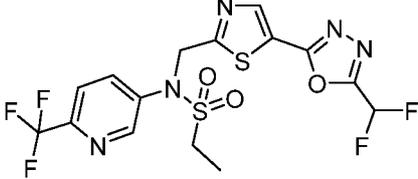
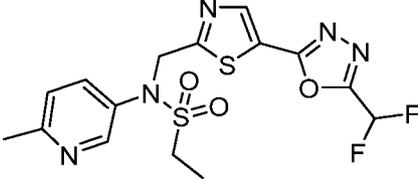
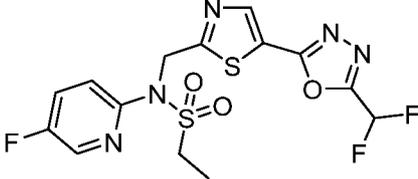
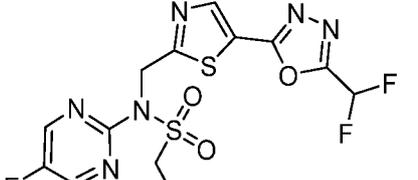
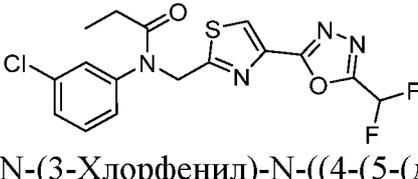
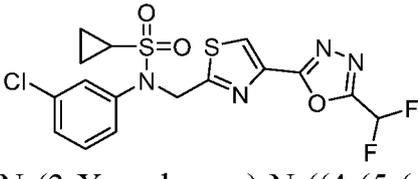
I-50	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридин-3-ил)циклопропансульфонамид</p>
I-51	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридин-3-ил)метансульфонамид</p>
I-52	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-53	 <p>N-(6-(2-Цианопропан-2-ил)пиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-54	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)этансульфонамид</p>
I-55	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)этансульфонамид</p>

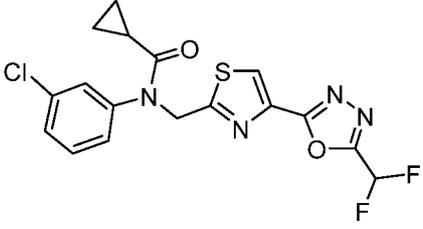
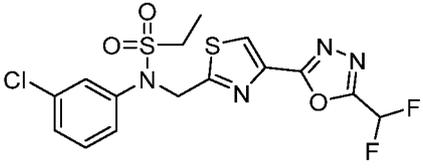
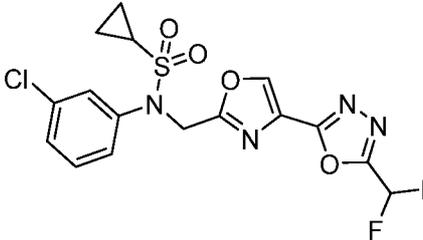
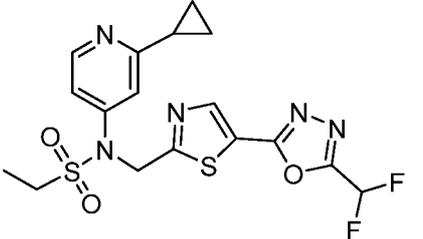
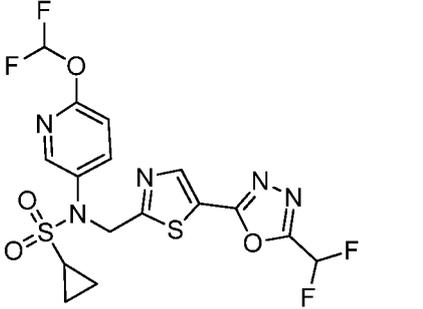
I-56	 <p>N-(6-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-57	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)этансульфонамид</p>
I-58	 <p>N-(5-Циклопропилпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-59	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-60	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-(дифторметил)пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>

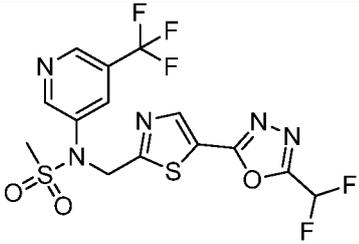
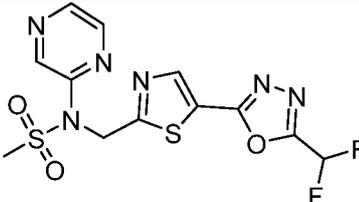
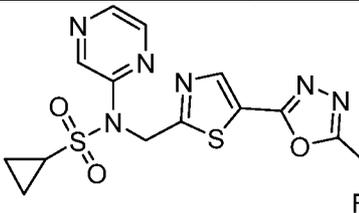
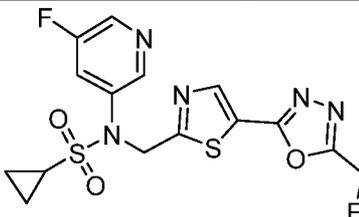
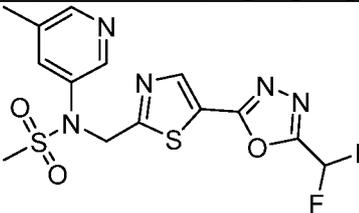
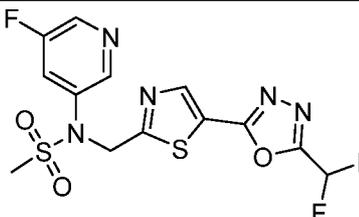
I-61	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-изопропилпиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-62	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)этансульфонамид</p>
I-63	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)этансульфонамид</p>
I-64	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)этансульфонамид</p>
I-65	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этансульфонамид</p>
I-66	 <p>N-(6-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>

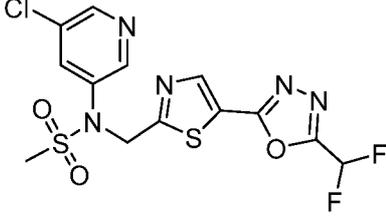
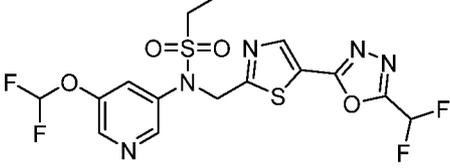
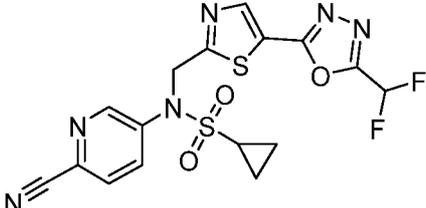
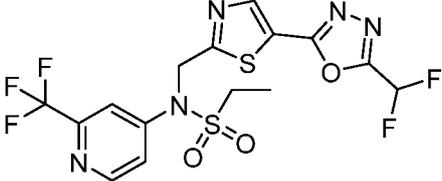
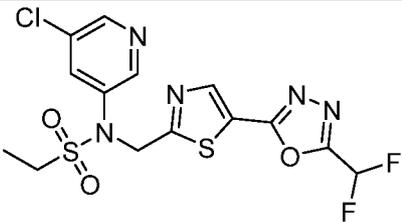
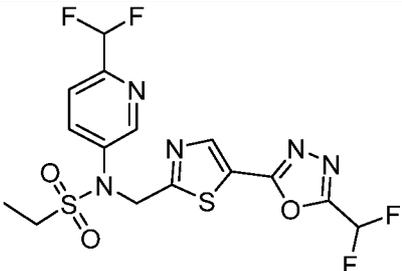
I-67	 <p>N-(5-Цианопиридин-2-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-68	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-метилпиразин-2-ил)этансульфонамид</p>
I-69	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(4,6-диметилпиридин-2-ил)этансульфонамид</p>
I-70	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этансульфонамид</p>
I-71	 <p>2-(2-((3-Хлорфенокси)метил)тиазол-5-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол</p>

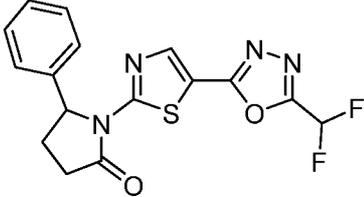
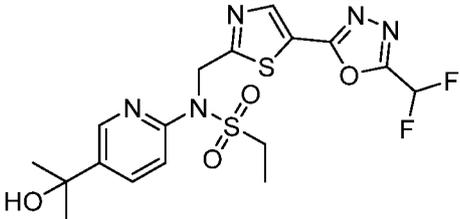
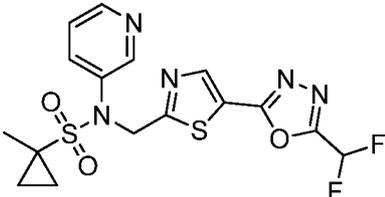
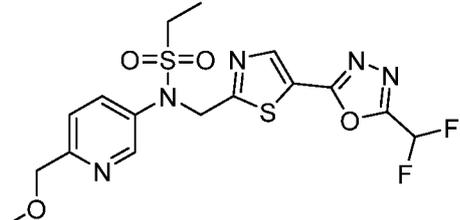
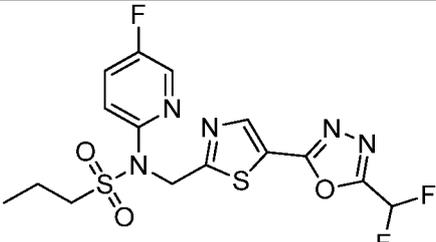
I-72	 <p>3-Хлор-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-метиланилин</p>
I-73	 <p>3-Хлор-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)анилин</p>
I-74	 <p>N-(6-Циклопропилпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-75	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиримидин-2-ил)этансульфонамид</p>
I-76	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)этансульфонамид</p>
I-77	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этансульфонамид</p>

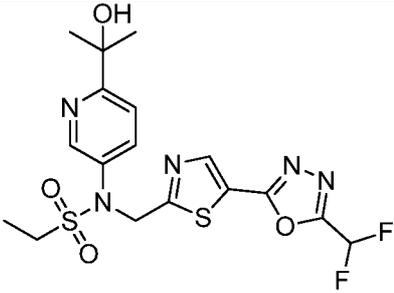
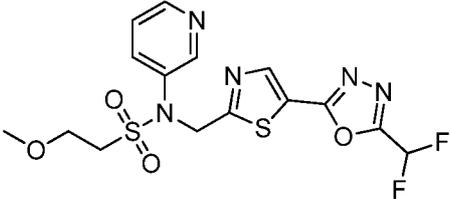
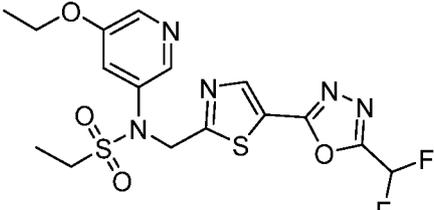
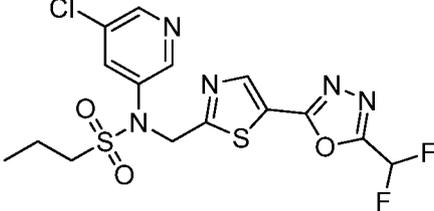
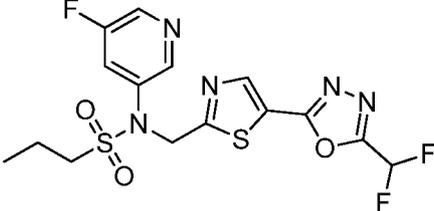
I-78	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-79	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-80	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)этансульфонамид</p>
I-81	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)этансульфонамид</p>
I-82	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)пропионамид</p>
I-83	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфонамид</p>

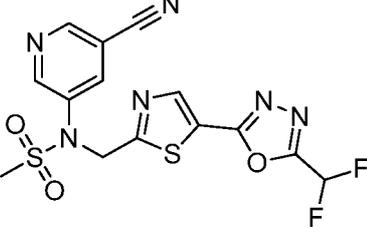
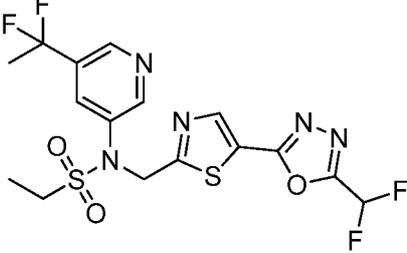
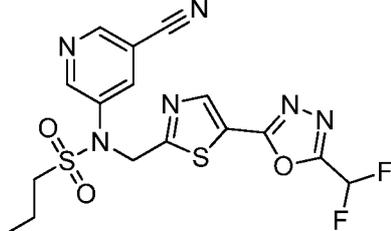
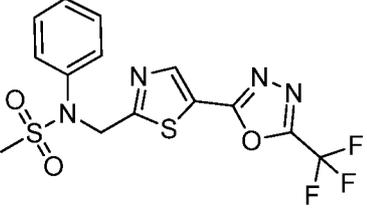
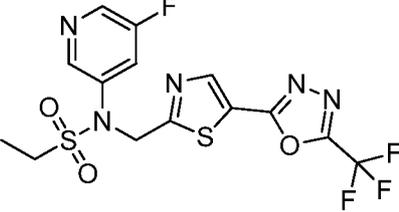
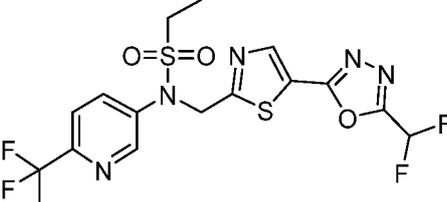
<p>I-84</p>	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид</p>
<p>I-85</p>	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
<p>I-86</p>	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)оксазол-2-ил)метил)циклопропансульфонамид</p>
<p>I-87</p>	 <p>N-(2-Циклопропилпиридин-4-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
<p>I-88</p>	 <p>N-(6-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфонамид</p>

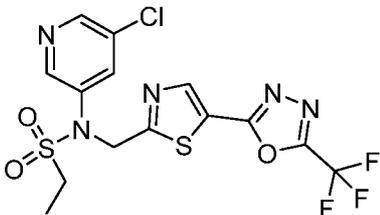
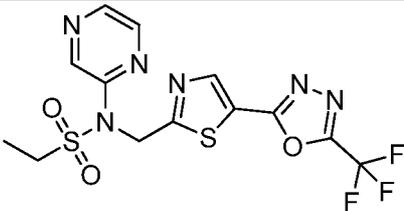
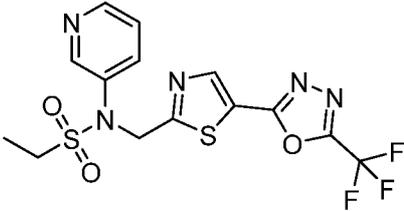
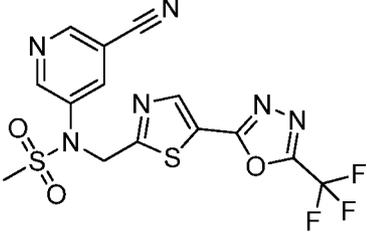
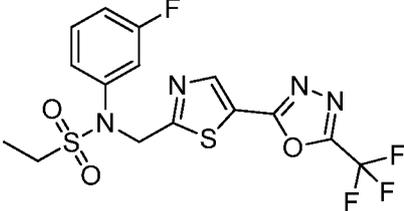
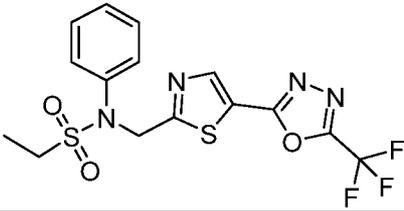
I-89	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метансульфонамид</p>
I-90	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиразин-2-ил)метансульфонамид</p>
I-91	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиразин-2-ил)циклопропансульфонамид</p>
I-92	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)циклопропансульфонамид</p>
I-93	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)метансульфонамид</p>
I-94	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)метансульфонамид</p>

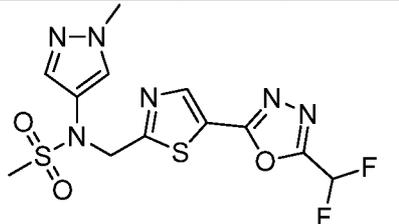
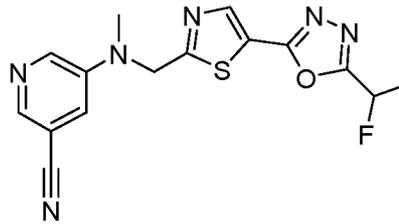
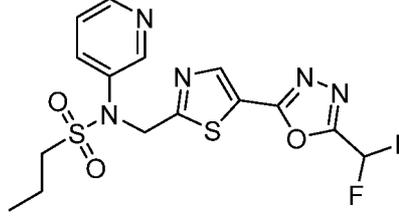
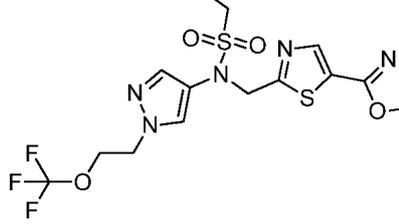
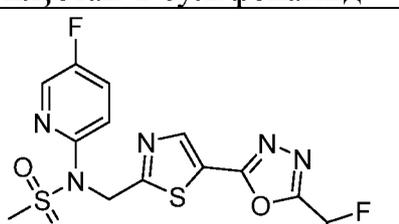
I-95	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)метансульфонамид</p>
I-96	 <p>N-(5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-97	 <p>N-(6-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфонамид</p>
I-98	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)этансульфонамид</p>
I-99	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-100	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>

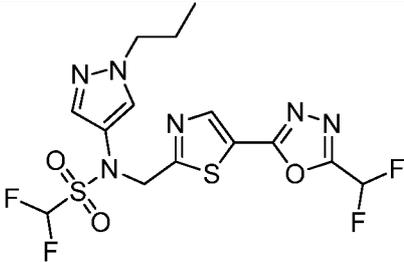
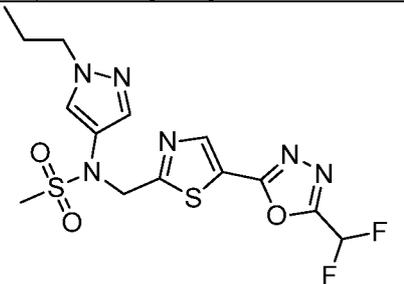
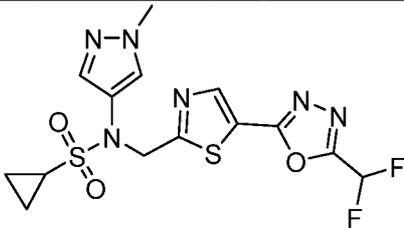
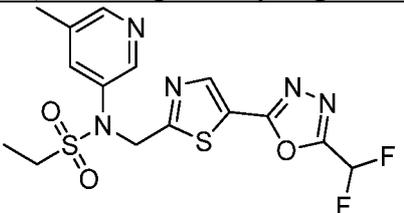
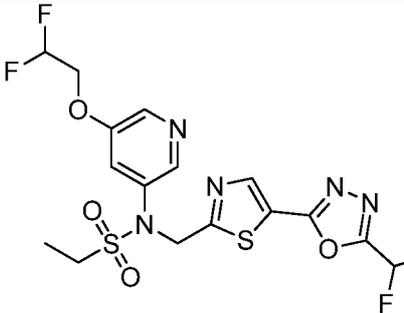
<p>I-101</p>	 <p>1-(5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)-5-фенилпирролидин-2-он</p>
<p>I-102</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)этансульфонамид</p>
<p>I-103</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-1-метил-N-(пиридин-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид</p>
<p>I-104</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(метоксиметил)пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
<p>I-105</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамид</p>

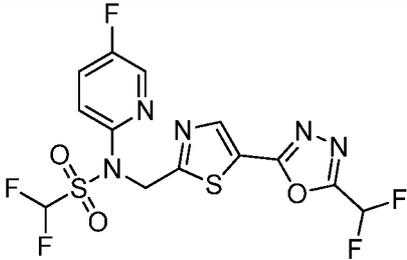
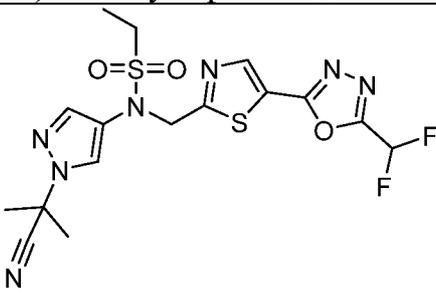
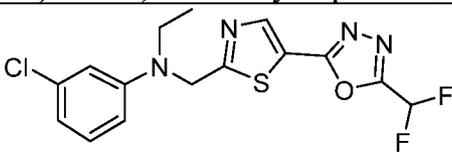
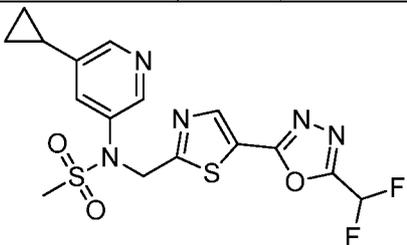
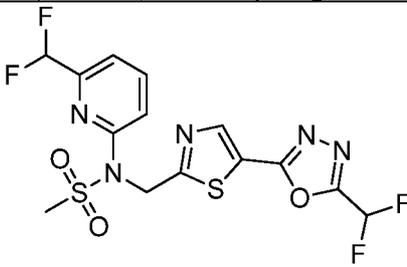
I-106	 <p data-bbox="483 488 1420 600">N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>
I-107	 <p data-bbox="483 813 1396 891">N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метокси-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-108	 <p data-bbox="483 1122 1396 1205">N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-этоксипиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-109	 <p data-bbox="483 1435 1316 1547">N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>
I-110	 <p data-bbox="483 1778 1396 1848">N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)пропан-1-сульфонамид</p>

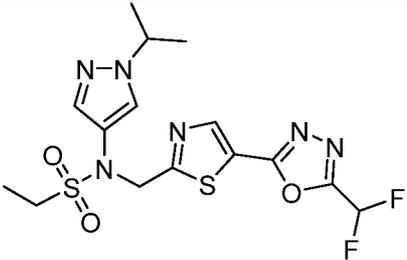
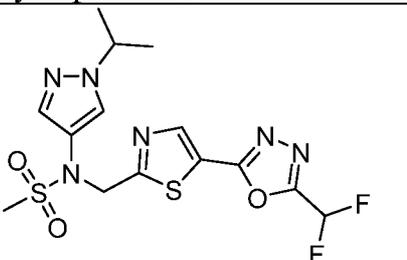
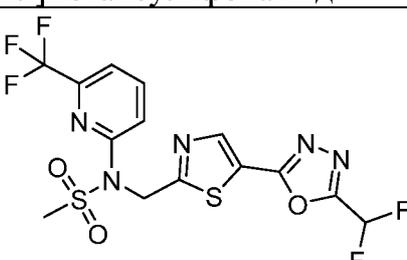
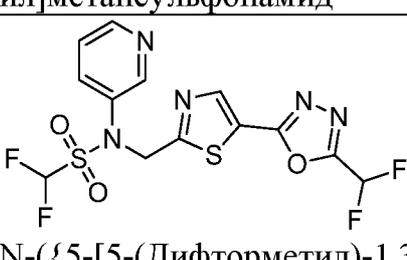
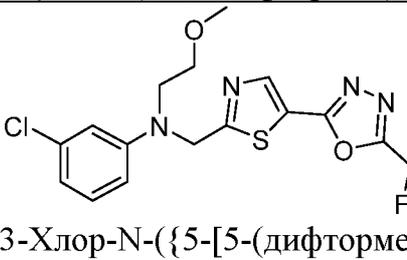
I-111	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>
I-112	 <p>N-[5-(1,1-Дифторэтил)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
I-113	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>
I-114	 <p>N-Фенил-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>
I-115	 <p>N-(5-Фторпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
I-116	 <p>N-[5-(1,1-Дифторэтил)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>

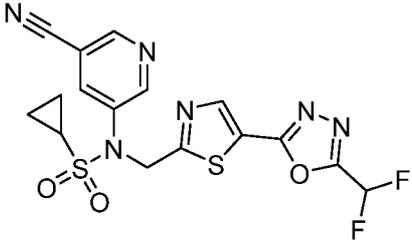
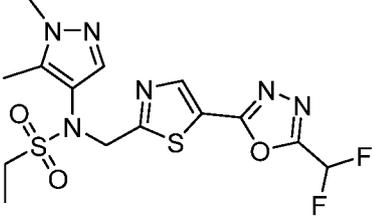
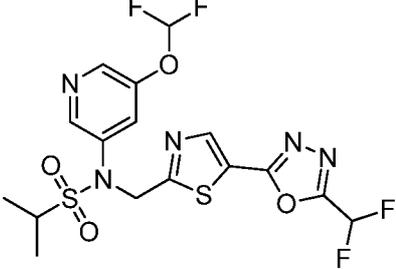
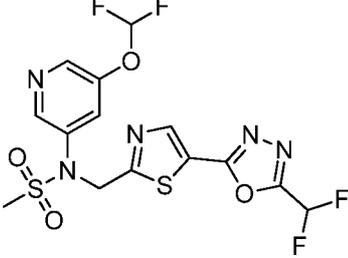
	N-[6-(1,1-Дифторэтил)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид
I-117	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
I-118	 <p>N-(Пиразин-2-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
I-119	 <p>N-(Пиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
I-120	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
I-121	 <p>N-(3-Фторфенил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
I-122	 <p>N-Фенил-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>

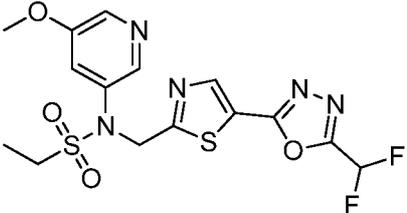
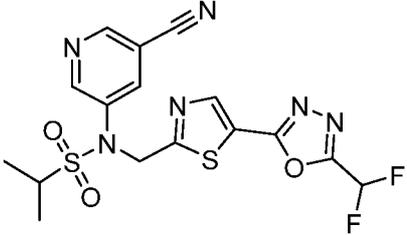
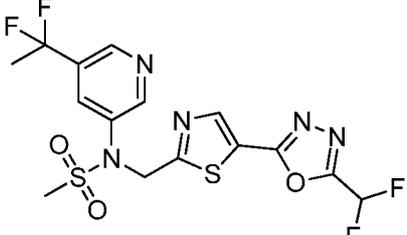
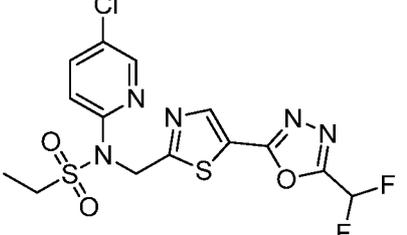
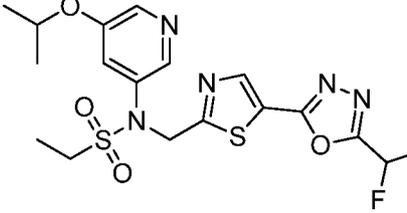
	N-Фенил-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид
I-123	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метансульфонамид</p>
I-124	 <p>5-[(5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)(метил)амино]пиридин-3-карбонитрил</p>
I-125	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)пропан-1-сульфонамид</p>
I-126	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{1-[2-(трифторметокси)этил]-1H-пиразол-4-ил}этан-1-сульфонамид</p>
I-127	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид</p>

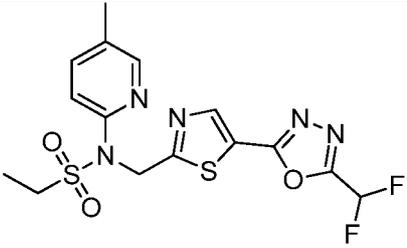
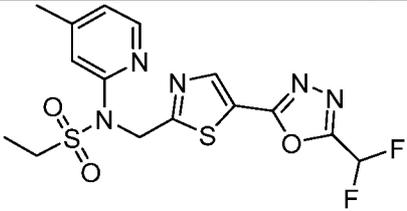
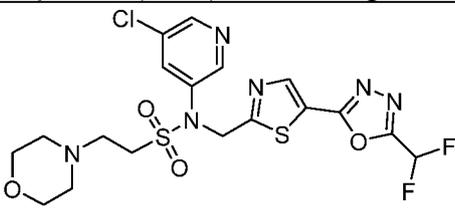
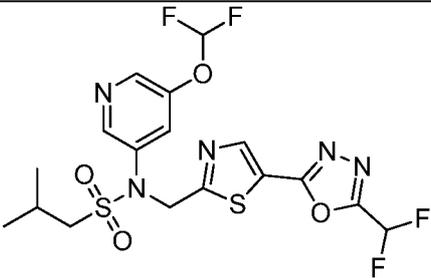
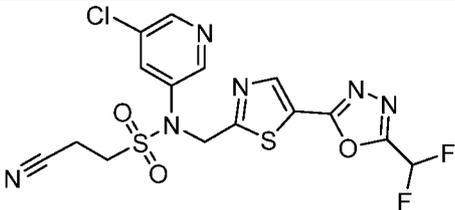
I-128	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1,1-дифтор-N-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)метансульфонамид</p>
I-129	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)метансульфонамид</p>
I-130	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)циклопропансульфонамид</p>
I-131	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(1,1-дифтор-N-(5-метилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-132	 <p>N-[5-(2,2-Дифторэтоксипиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>

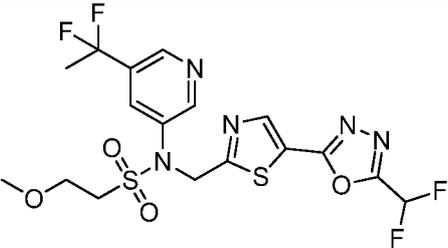
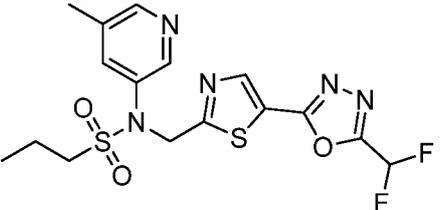
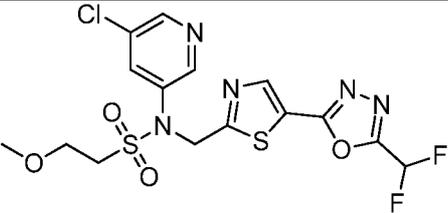
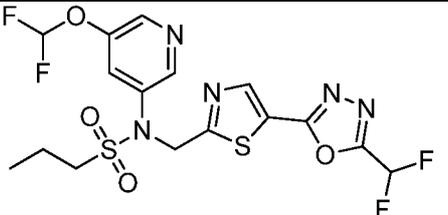
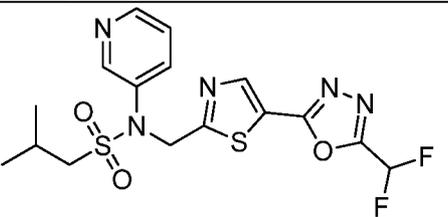
I-133	 <p data-bbox="483 454 1398 568">N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид</p>
I-134	 <p data-bbox="483 869 1323 976">N-[1-(1-Циано-1-метилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
I-135	 <p data-bbox="483 1137 1370 1211">3-Хлор-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-этиланилин</p>
I-136	 <p data-bbox="483 1462 1358 1581">N-(5-Циклопропилпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>
I-137	 <p data-bbox="483 1854 1398 1966">N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[6-(дифторметил)пиридин-2-ил]метансульфонамид</p>

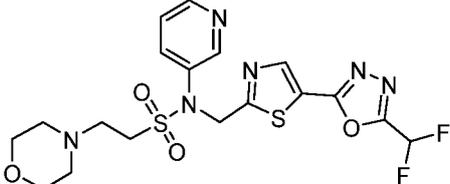
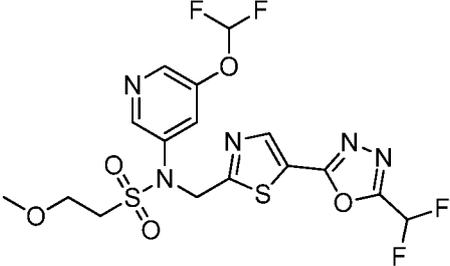
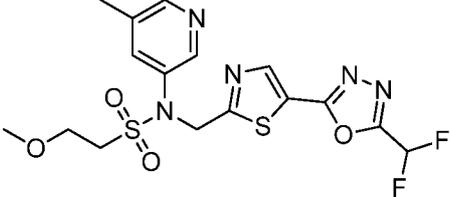
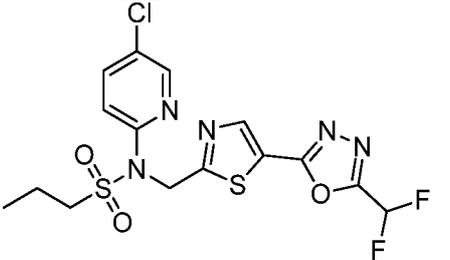
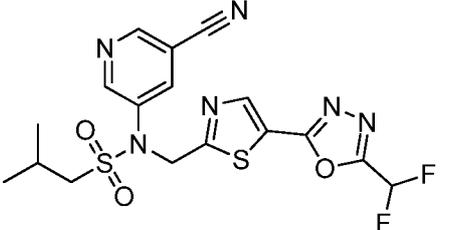
I-138	 <p data-bbox="483 454 1396 568">N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]этан-1-сульфонамид</p>
I-139	 <p data-bbox="483 835 1396 949">N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]метансульфонамид</p>
I-140	 <p data-bbox="483 1216 1396 1330">N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метансульфонамид</p>
I-141	 <p data-bbox="483 1597 1396 1644">N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1,1-дифтор-N-(пиридин-3-ил)метансульфонамид</p>
I-142	 <p data-bbox="483 1910 1396 1937">3-Хлор-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(2-метоксиэтил)анилин</p>

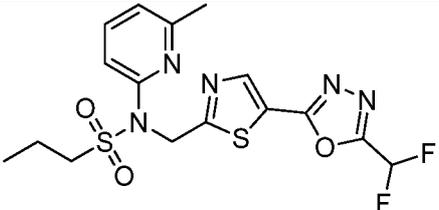
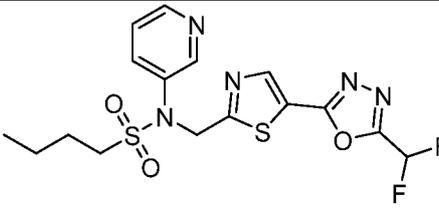
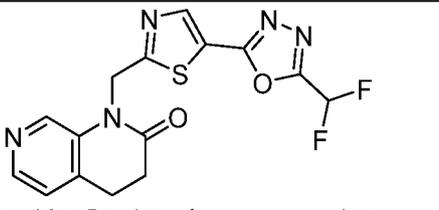
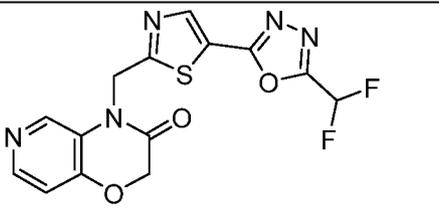
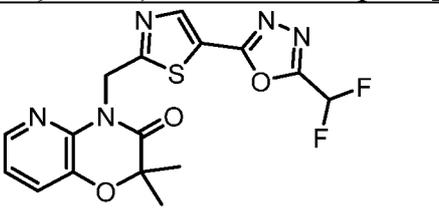
I-143	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)циклопропансульфонамид</p>
I-144	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-145	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-2-сульфонамид</p>
I-146	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-этилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-147	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>

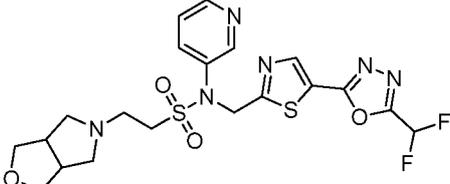
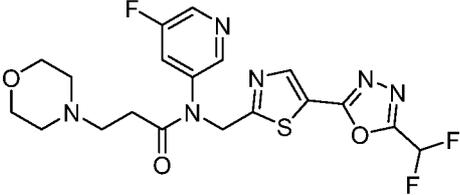
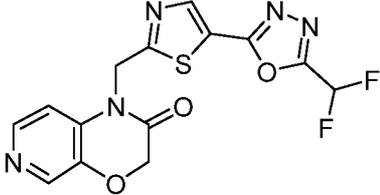
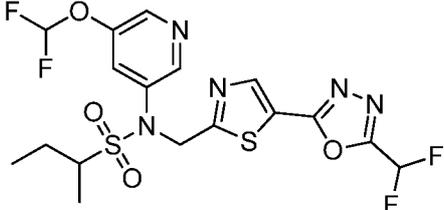
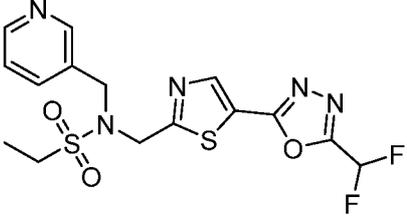
<p>I-148</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метоксипиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-149</p>	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-2-сульфонамид</p>
<p>I-150</p>	 <p>N-[5-(1,1-Дифторэтил)пиридин-3-ил]-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>
<p>I-151</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-2-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-152</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>

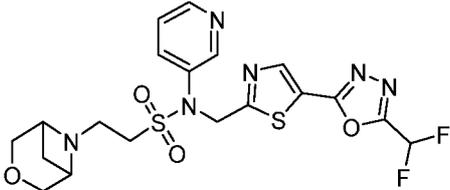
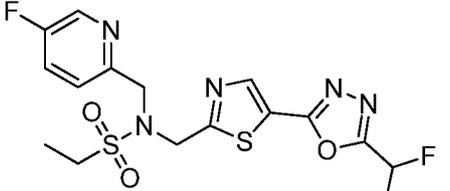
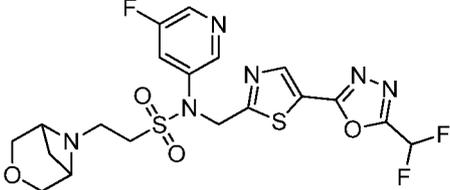
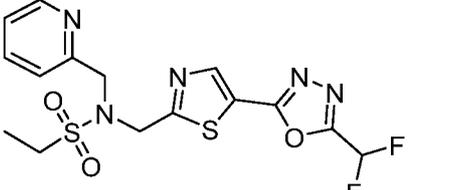
I-153	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метилпиридин-2-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-155	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-156	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-157	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метилпропан-1-сульфонамид</p>
I-158	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-2-циано-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>

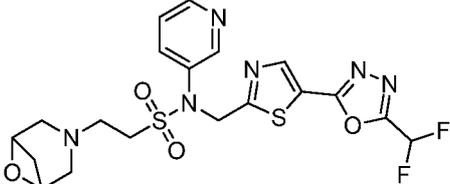
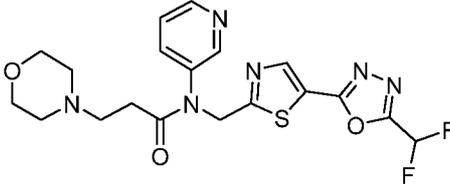
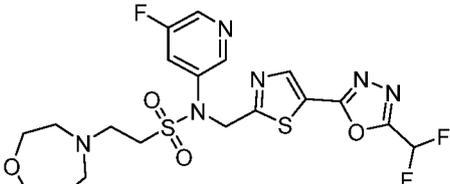
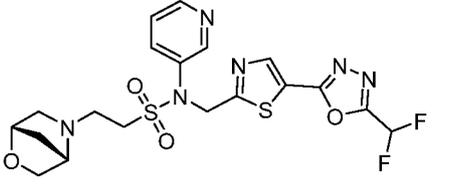
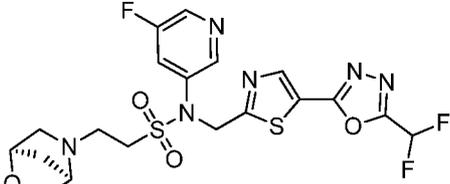
I-159	 <p>N-[5-(1,1-Дифторэтил)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамид</p>
I-160	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)пропан-1-сульфонамид</p>
I-161	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамид</p>
I-162	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>
I-163	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метил-N-(пиридин-3-ил)пропан-1-сульфонамид</p>

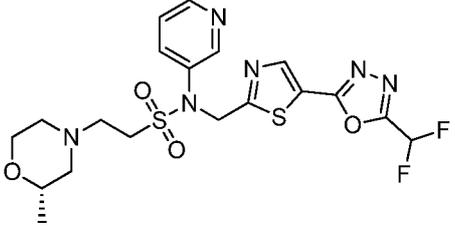
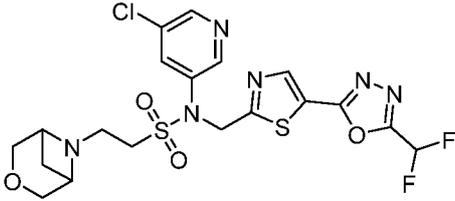
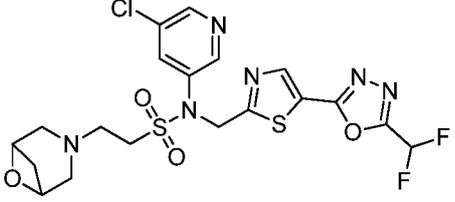
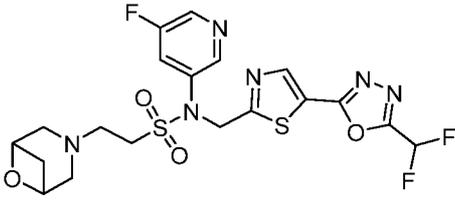
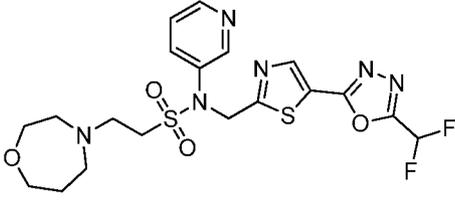
I-164	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(морфолин-4-ил)-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-165	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамид</p>
I-166	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метокси-N-(5-метилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-167	 <p>N-(5-Хлорпиридин-2-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>
I-168	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метилпропан-1-сульфонамид</p>

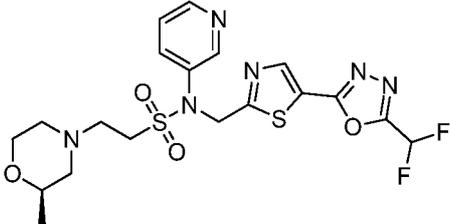
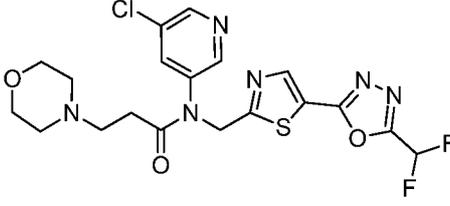
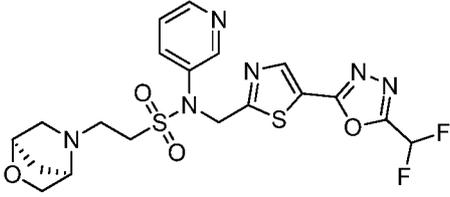
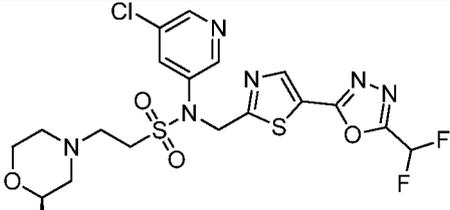
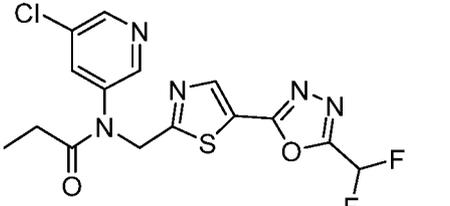
I-169	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамид</p>
I-170	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-1-сульфонамид</p>
I-171	 <p>1-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>
I-172	 <p>4-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2H,3H,4H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-3-он</p>
I-173	 <p>4-(((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-2,2-диметил-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3(4H)-он</p>

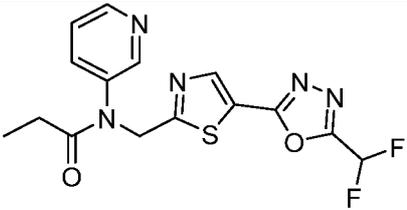
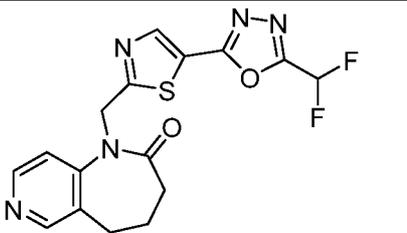
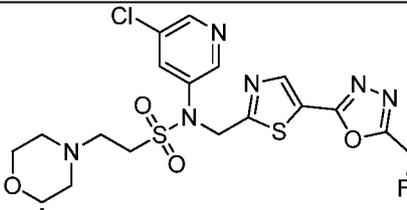
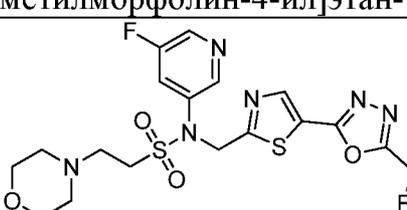
<p>I-174</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-175</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-3-(морфолин-4-ил)пропанамид</p>
<p>I-176</p>	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1H,2H,3H-пиридо[3,4-б][1,4]оксазин-2-он</p>
<p>I-177</p>	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)бутан-2-сульфонамид</p>
<p>I-178</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[(пиридин-3-ил)метил]этан-1-сульфонамид</p>

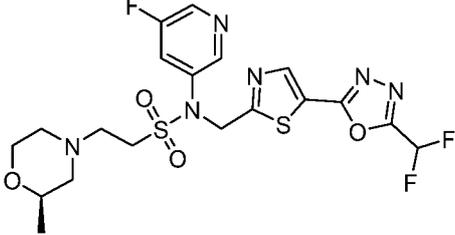
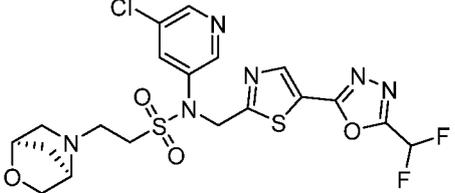
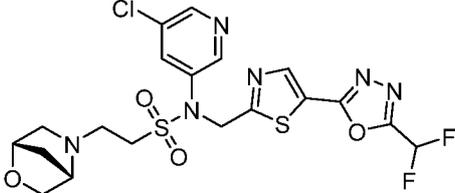
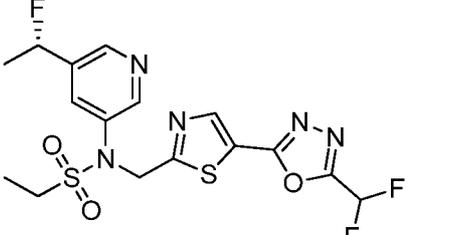
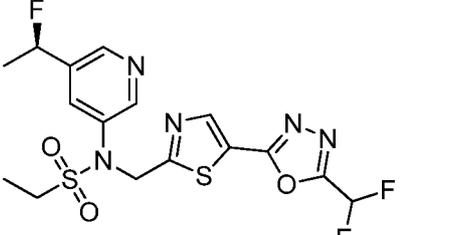
<p>I-179</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-180</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-{гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5-ил}этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-181</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[(5-фторпиридин-2-ил)метил]этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-182</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-{3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-183</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[(пиридин-2-ил)метил]этан-1-сульфонамид</p>

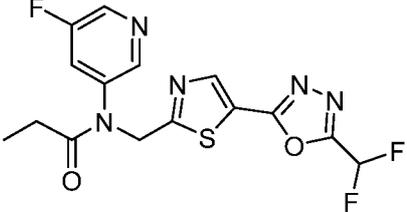
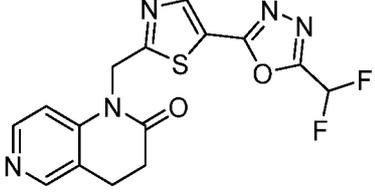
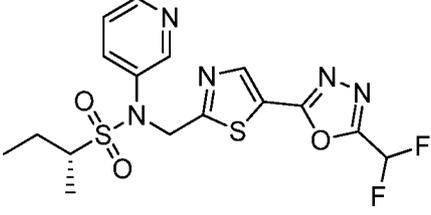
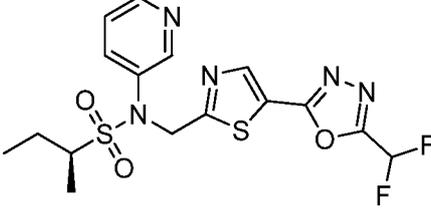
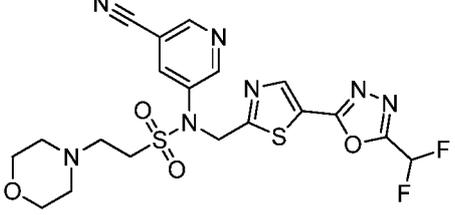
<p>I-184</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-185</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-(морфолин-4-ил)-N-(пиридин-3-ил)пропанамид</p>
<p>I-186</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-187</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-188</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид</p>

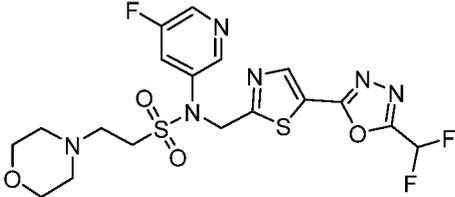
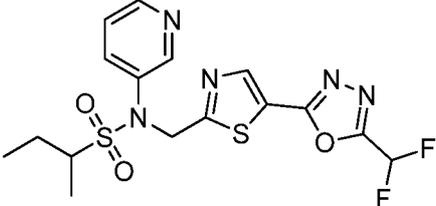
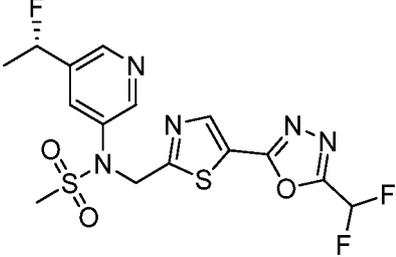
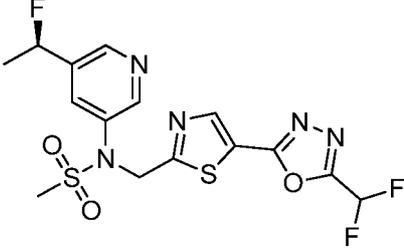
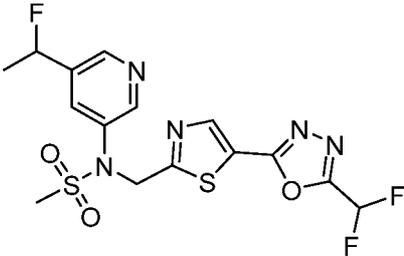
I-189	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-190	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}этан-1-сульфонамид</p>
I-191	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}этан-1-сульфонамид</p>
I-192	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}этан-1-сульфонамид</p>
I-193	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>

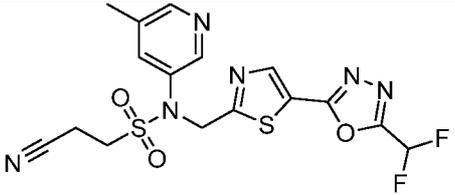
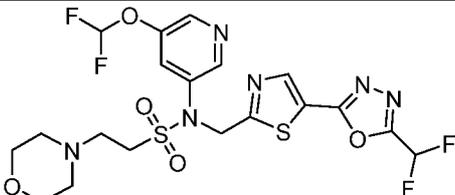
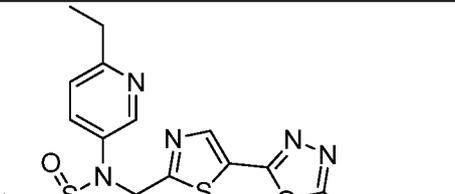
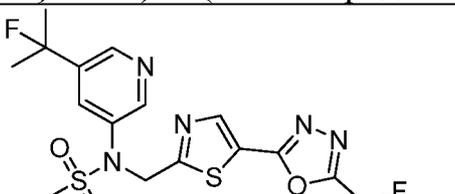
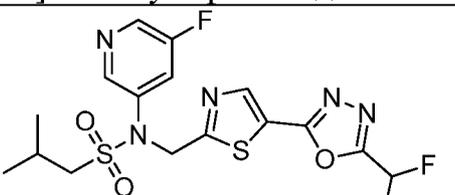
I-194	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-195	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-(морфолин-4-ил)пропанамид</p>
I-196	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-197	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]этан-1-сульфонамид</p>
I-198	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропанамид</p>

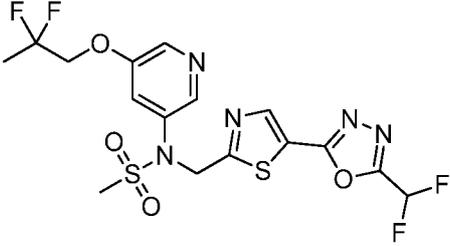
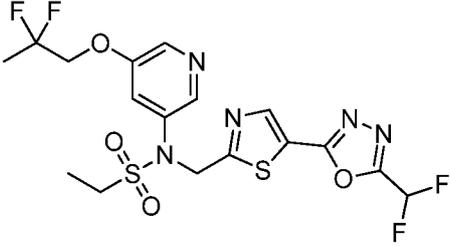
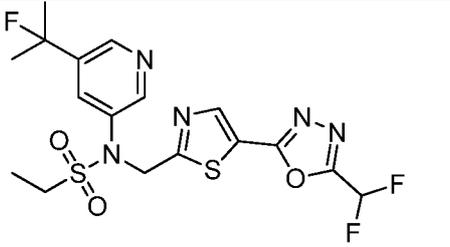
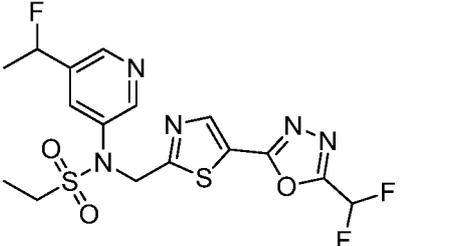
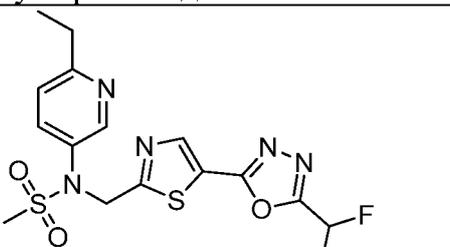
I-199	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)пропанамид</p>
I-200	 <p>1-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-пиридо[4,3-<i>b</i>]азепин-2-он</p>
I-201	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-[(1<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид</p>
I-202	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(2<i>S</i>)-2-метилморфолин-4-ил]этан-1-сульфонамид</p>
I-203	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-[(2<i>S</i>)-2-метилморфолин-4-ил]этан-1-сульфонамид</p>

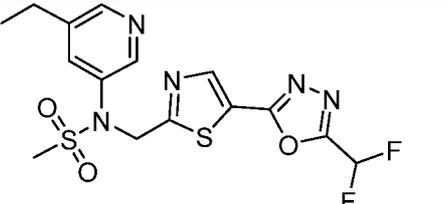
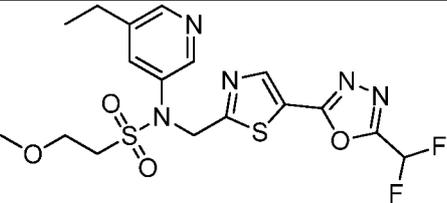
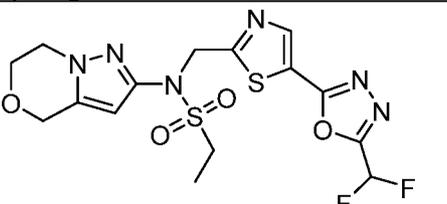
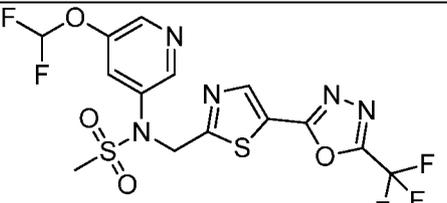
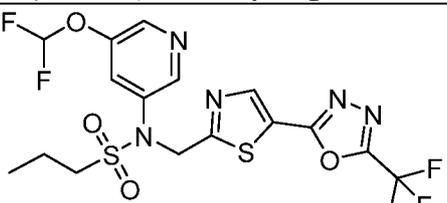
I-204	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]этан-1-сульфонамид</p>
I-205	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид</p>
I-206	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид</p>
I-207	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1S)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}этан-1-сульфонамид</p>
I-208	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1R)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}этан-1-сульфонамид</p>

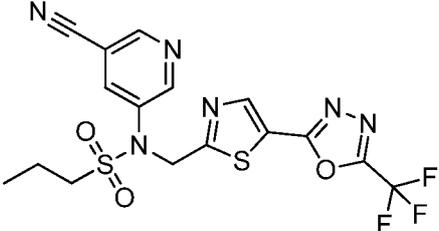
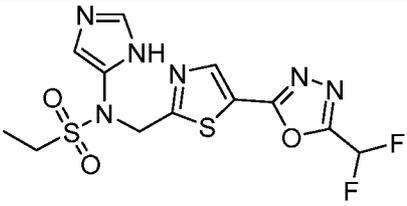
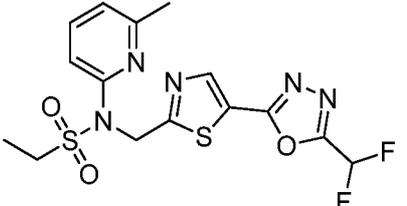
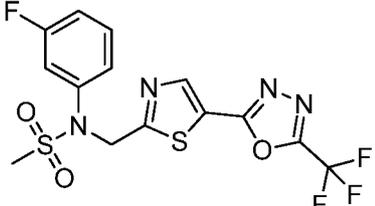
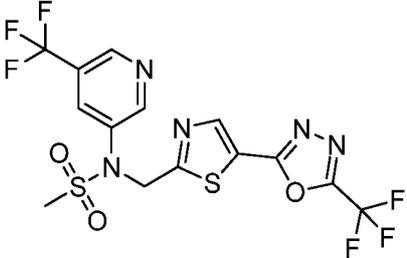
<p>I-209</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)пропанамид</p>
<p>I-210</p>	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-он</p>
<p>I-211</p>	 <p>(2R)-N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-2-сульфонамид</p>
<p>I-212</p>	 <p>(2S)-N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-2-сульфонамид</p>
<p>I-213</p>	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>

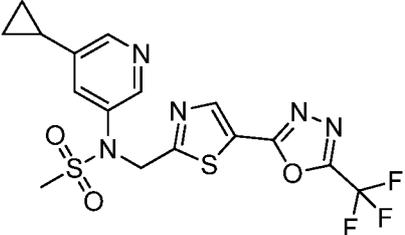
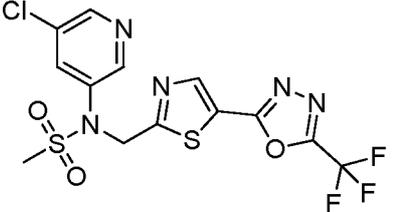
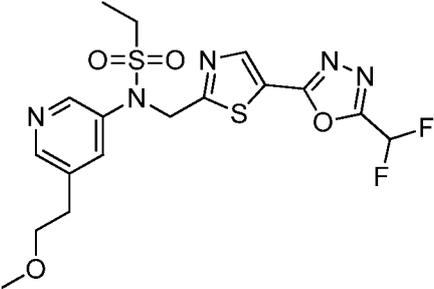
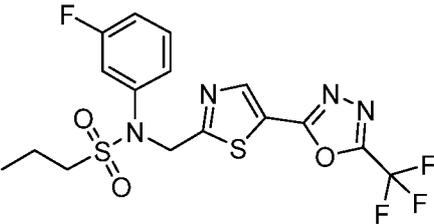
<p>I-214</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-215</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-2-сульфонамид</p>
<p>I-216</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1S)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}метансульфонамид</p>
<p>I-217</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1R)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}метансульфонамид</p>
<p>I-218</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(1-фторэтил)пиридин-3-ил]метансульфонамид</p>

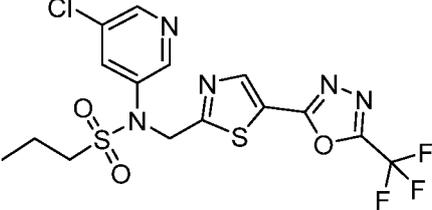
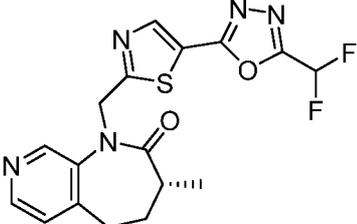
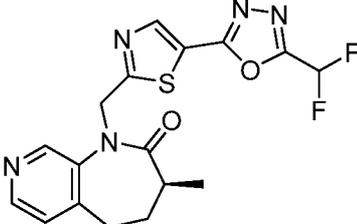
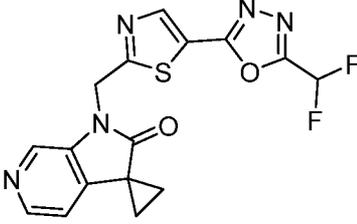
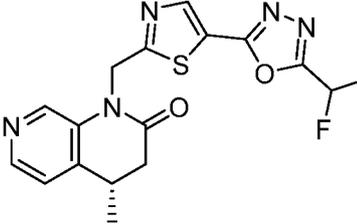
<p>I-219</p>	 <p>2-Циано-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-220</p>	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-221</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(6-этилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-222</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-3-ил]метансульфонамид</p>
<p>I-223</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилпропан-1-сульфонамид</p>

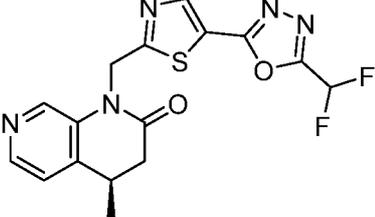
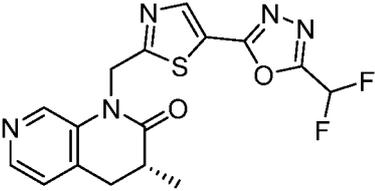
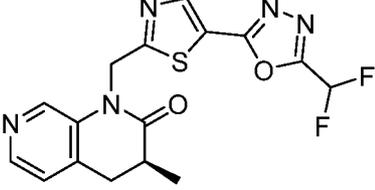
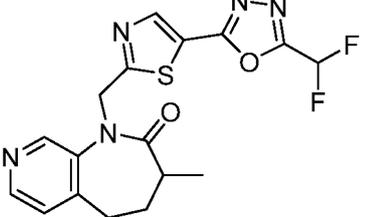
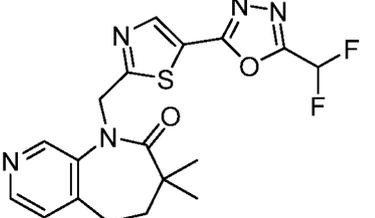
I-224	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(2,2-дифторпропокси)пиридин-3-ил]метансульфонамид</p>
I-225	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(2,2-дифторпропокси)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>
I-226	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>
I-227	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(1-фторэтил)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>
I-228	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(6-этилпиридин-3-ил)метансульфонамид</p>

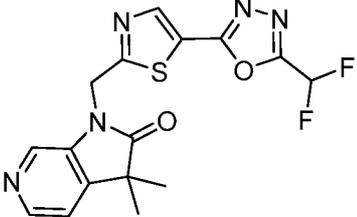
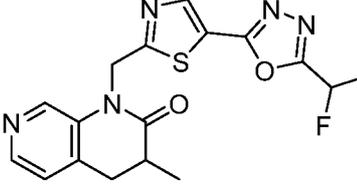
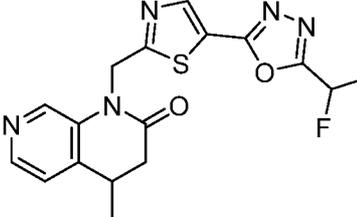
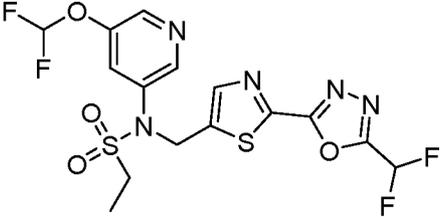
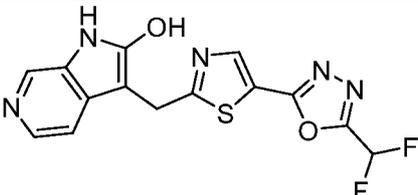
<p>I-229</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-этилпиридин-3-ил)метансульфонамид</p>
<p>I-230</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-этилпиридин-3-ил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамид</p>
<p>I-231</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{4Н,6Н,7Н-пиразоло[3,2-с][1,4]оксазин-2-ил}этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-232</p>	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-((5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>
<p>I-233</p>	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-((5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>

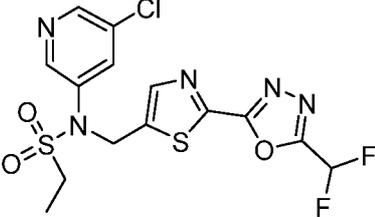
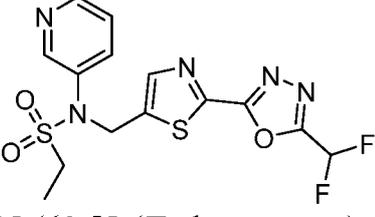
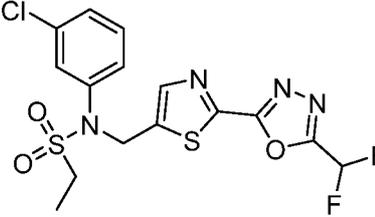
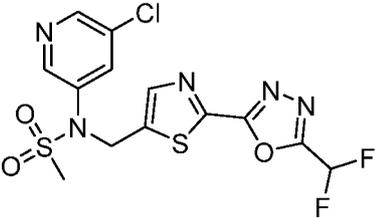
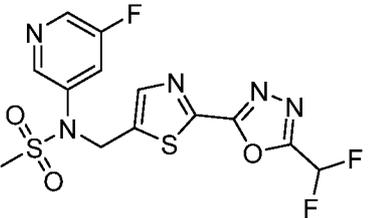
I-234	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>
I-235	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(1H-имидазол-5-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-236	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-237	 <p>N-(3-Фторфенил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>
I-238	 <p>N-({5-[5-(Трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метансульфонамид</p>

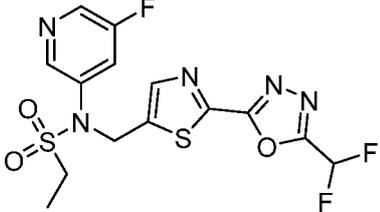
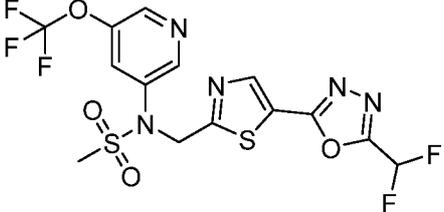
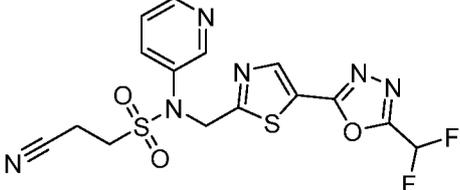
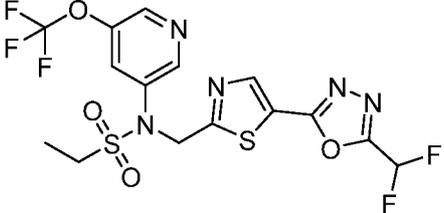
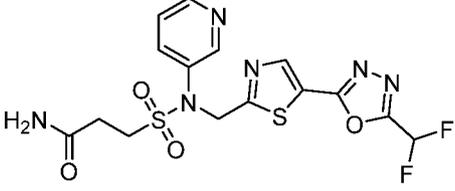
<p>I-239</p>	 <p>N-(5-Циклопропилпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>
<p>I-240</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>
<p>I-241</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-242</p>	 <p>N-(3-Фторфенил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>
<p>I-243</p>	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>

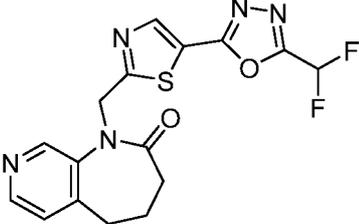
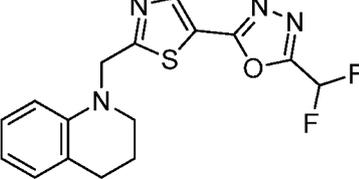
I-244	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>
I-245	 <p>(3R)-1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-метил-1H,2H,3H,4H,5H-пиридо[3,4-b]азепин-2-он</p>
I-246	 <p>(3S)-1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-метил-1H,2H,3H,4H,5H-пиридо[3,4-b]азепин-2-он</p>
I-247	 <p>1'-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-пирроло[2,3-с]пиридин]-2'-он</p>
I-248	 <p>(4S)-1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>

<p>I-249</p>	 <p>(4R)-1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>
<p>I-250</p>	 <p>(3R)-1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>
<p>I-251</p>	 <p>(3S)-1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>
<p>I-252</p>	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-метил-1H,2H,3H,4H,5H-пиридо[3,4-b]азепин-2-он</p>
<p>I-253</p>	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3,3-диметил-1H,2H,3H,4H,5H-пиридо[3,4-b]азепин-2-он</p>

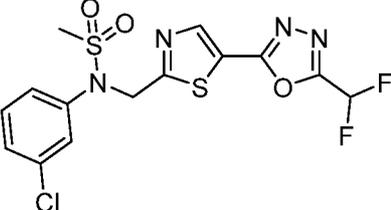
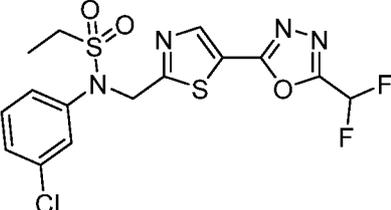
I-254	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3,3-диметил-1Н,2Н,3Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-он</p>
1-255	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>
I-256	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>
I-257	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
I-258	 <p>3-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ол</p>

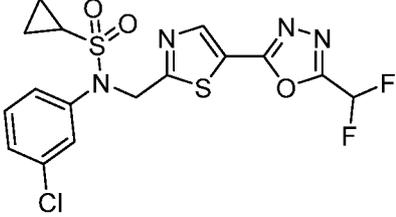
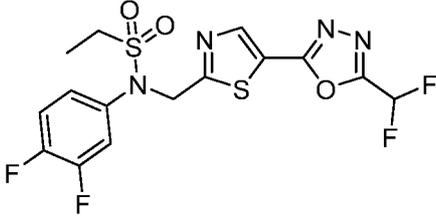
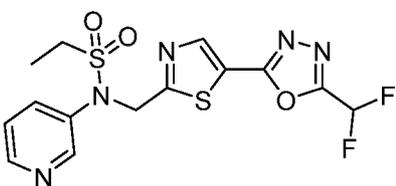
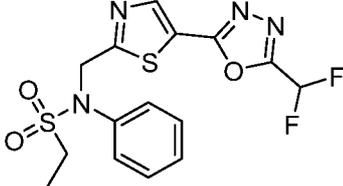
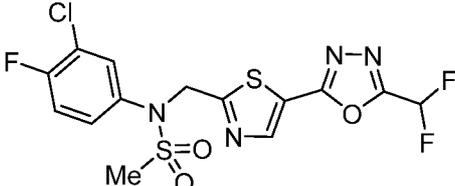
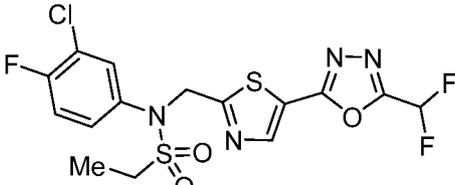
<p>I-259</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-260</p>	 <p>N-({2-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-261</p>	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-({2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-262</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)метансульфонамид</p>
<p>I-263</p>	 <p>N-({2-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)метансульфонамид</p>

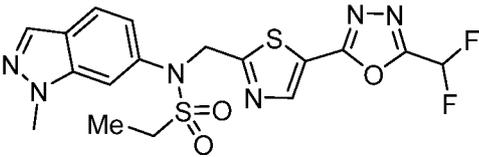
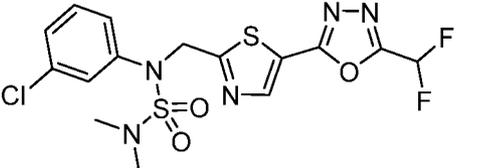
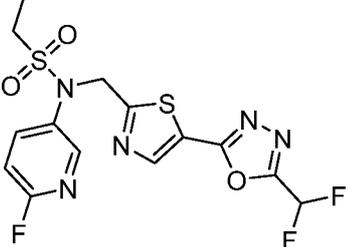
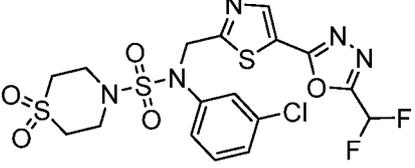
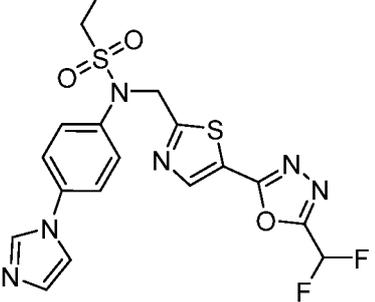
I-264	 <p>N-((2-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-265	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(трифторметокси)пиридин-3-ил]метансульфонамид</p>
I-266	 <p>2-Циано-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-267	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(трифторметокси)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>
I-268	 <p>3-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)(пиридин-3-ил)сульфамоил]пропанамид</p>

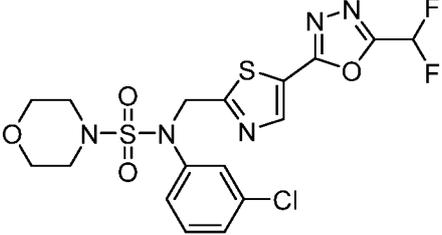
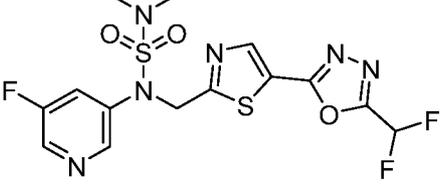
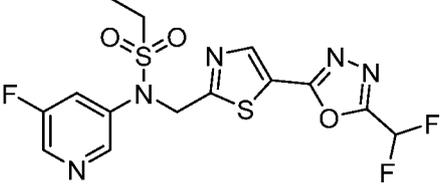
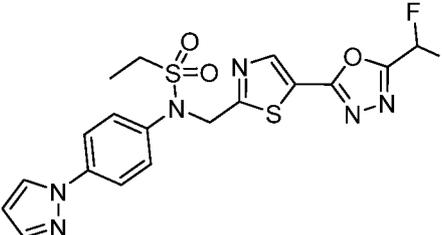
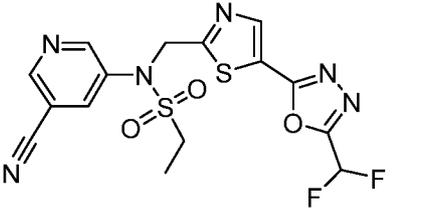
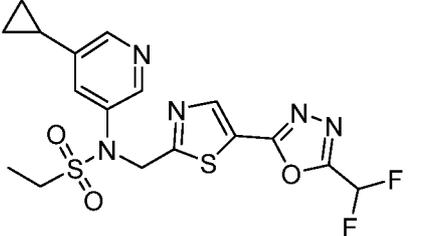
I-269	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1H,2H,3H,4H,5H-пиридо[3,4-b]азепин-2-он</p>
I-270	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин</p>

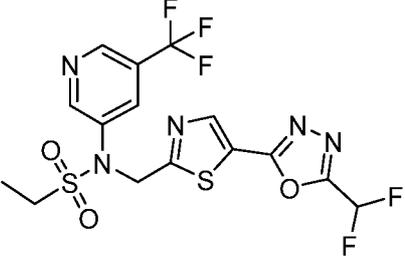
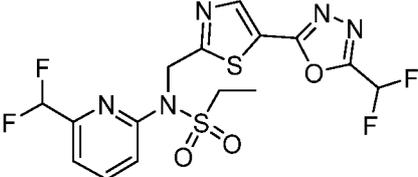
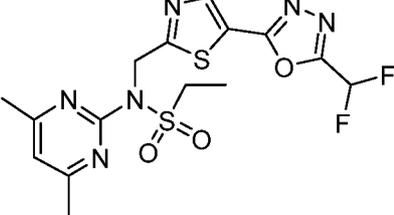
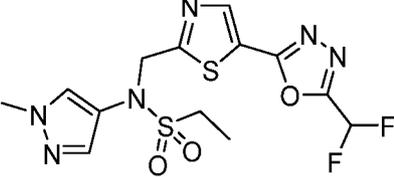
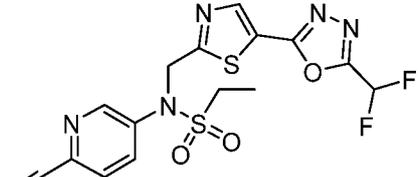
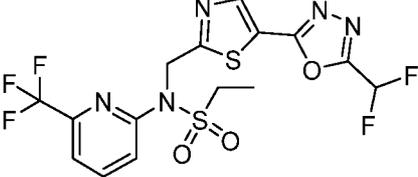
7. Способ согласно варианту осуществления 6, где ингибитор HDAC6 выбран из группы, состоящей из нижеприведенного.

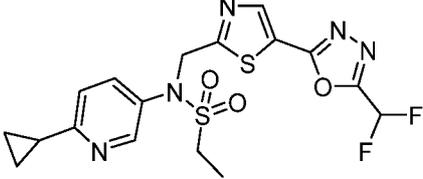
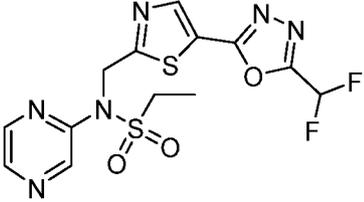
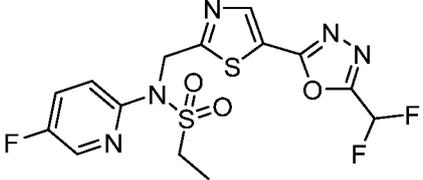
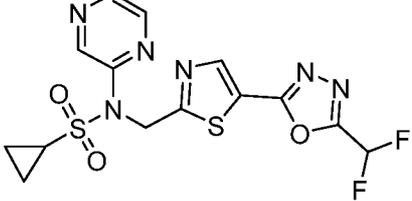
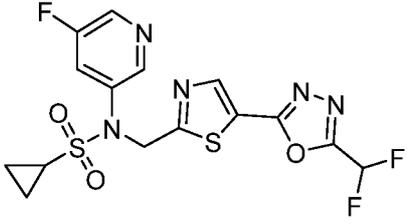
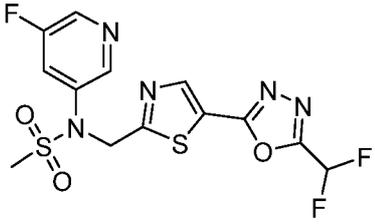
Соед.	Структура/Название
I-2	 <p><i>N</i>-(3-Хлорфенил)-<i>N</i>-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)метансульфонамид</p>
I-3	 <p><i>N</i>-(3-Хлорфенил)-<i>N</i>-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>

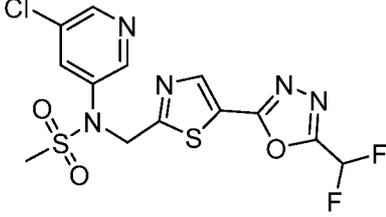
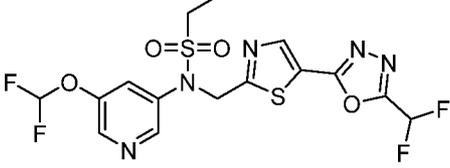
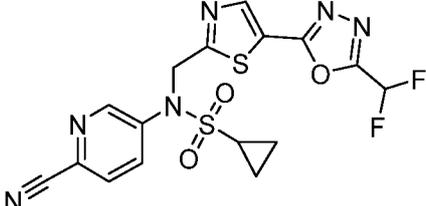
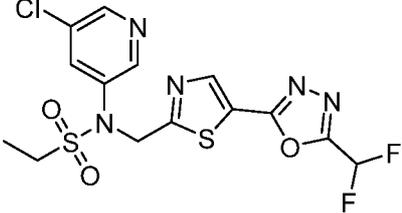
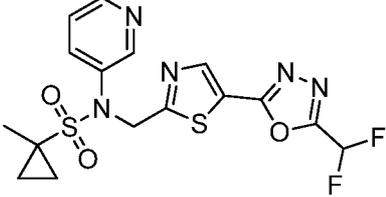
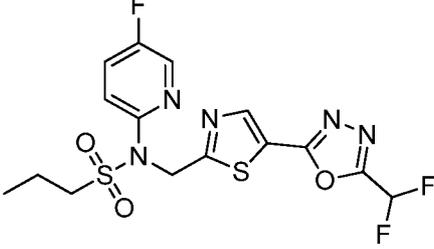
I-4	 <p><i>N</i>-(3-Хлорфенил)-<i>N</i>-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфонамид</p>
I-5	 <p><i>N</i>-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-<i>N</i>-(3,4-дифторфенил)этансульфонамид</p>
I-6	 <p><i>N</i>-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-10	 <p><i>N</i>-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-<i>N</i>-фенилэтансульфонамид</p>
I-13	 <p><i>N</i>-(3-Хлор-4-фторфенил)-<i>N</i>-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)метансульфонамид</p>
I-14	 <p><i>N</i>-(3-Хлор-4-фторфенил)-<i>N</i>-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>

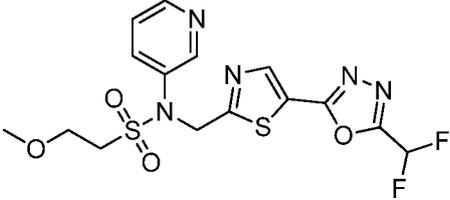
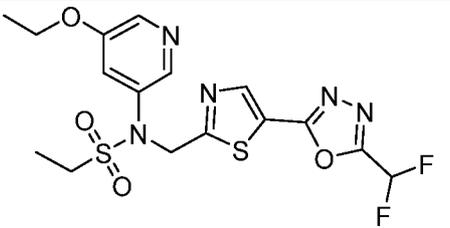
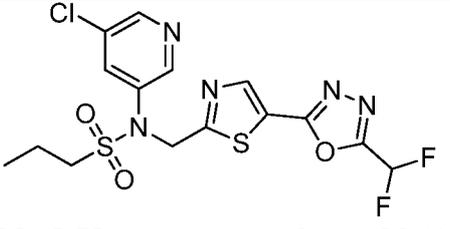
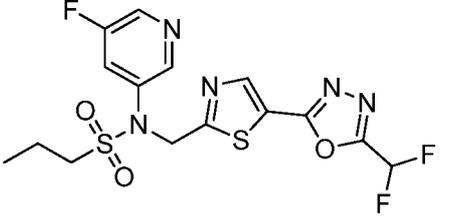
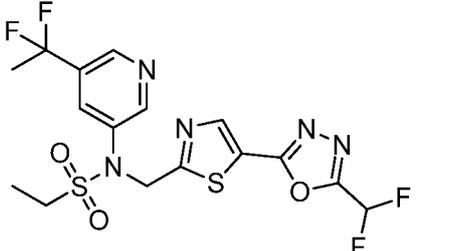
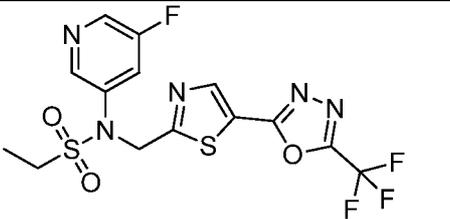
I-15	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)этансульфонамид</p>
I-16	 <p>[(3-Хлорфенил)(5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)сульфамоил]диметиламин</p>
I-30	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-фторпиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-34	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)тиоморфолин-4-сульфонамид-1,1-диоксид</p>
I-35	 <p>N-(4-(1H-Имидазол-1-ил)фенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>

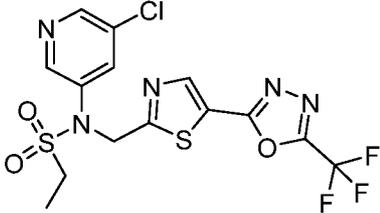
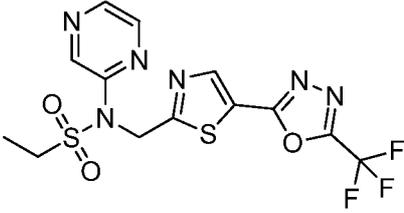
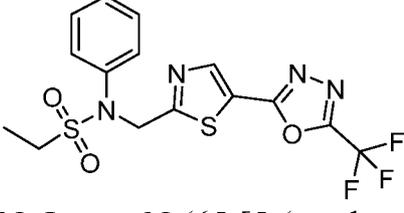
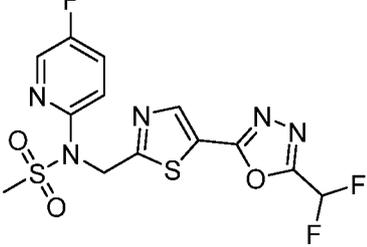
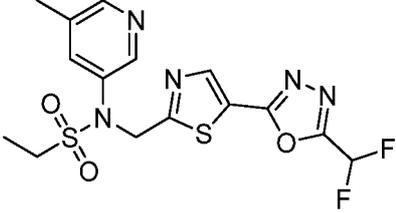
I-36	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)морфолин-4-сульфонамид</p>
I-37	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-38	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-39	 <p>N-(4-(1H-Пиразол-1-ил)фенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-52	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-58	 <p>N-(5-Циклопропилпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>

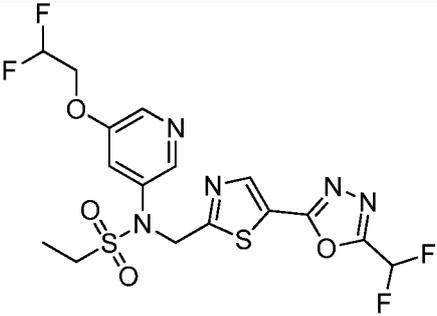
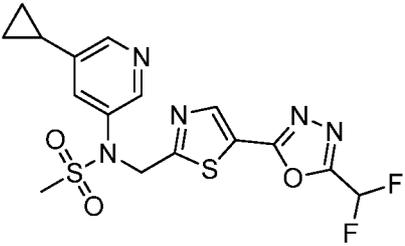
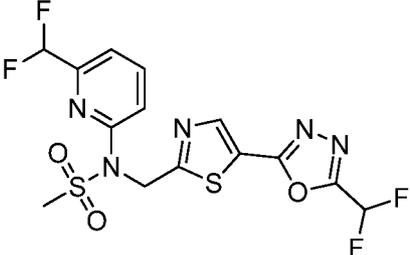
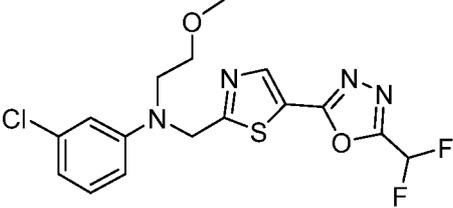
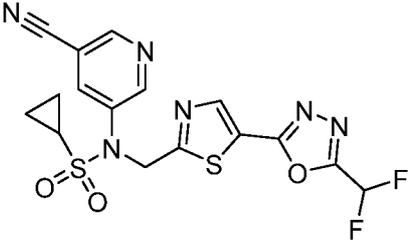
I-59	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>
I-62	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)этансульфонамид</p>
I-63	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)этансульфонамид</p>
I-65	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этансульфонамид</p>
I-66	 <p>N-(6-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-70	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этансульфонамид</p>

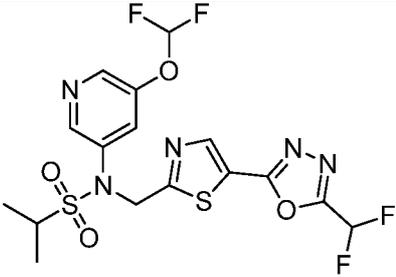
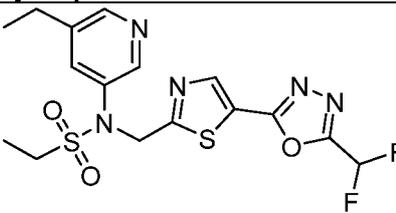
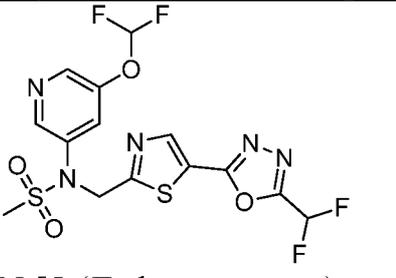
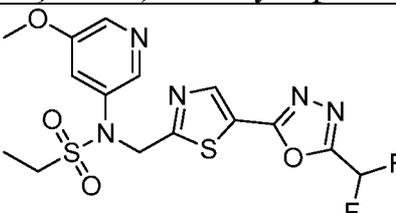
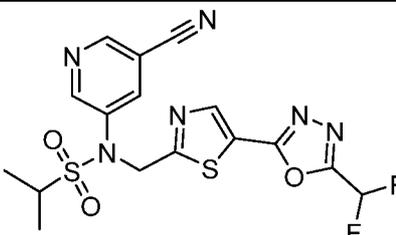
I-74	 <p>N-(6-Циклопропилпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-75	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пирозин-2-ил)этансульфонамид</p>
I-80	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)этансульфонамид</p>
I-91	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пирозин-2-ил)циклопропансульфонамид</p>
I-92	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)циклопропансульфонамид</p>
I-94	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)метансульфонамид</p>

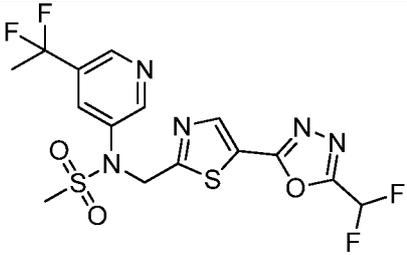
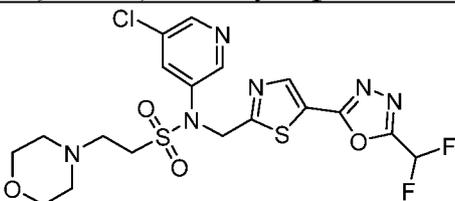
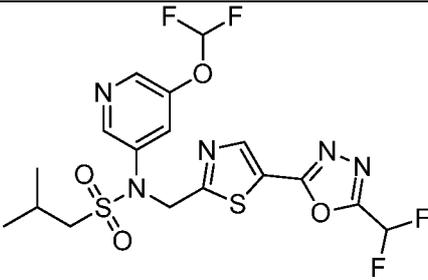
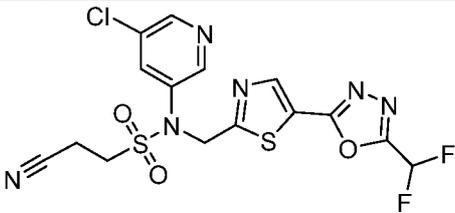
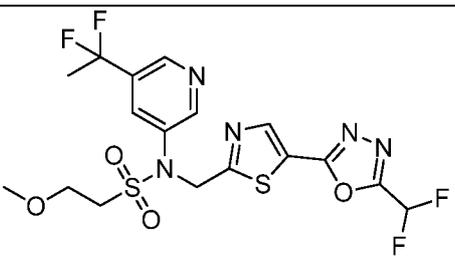
I-95	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)метансульфонамид</p>
I-96	 <p>N-(5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-97	 <p>N-(6-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфонамид</p>
I-99	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>
I-103	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-1-метил-N-(пиридин-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид</p>
I-105	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамид</p>

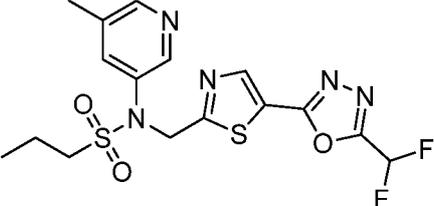
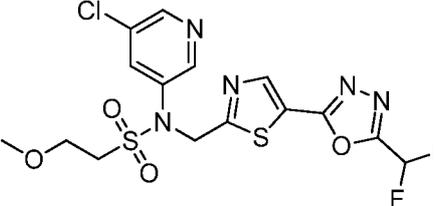
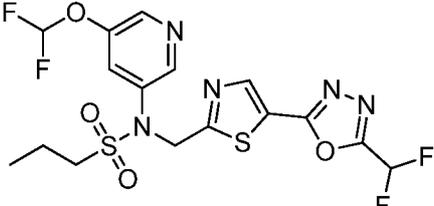
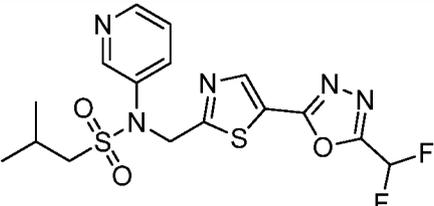
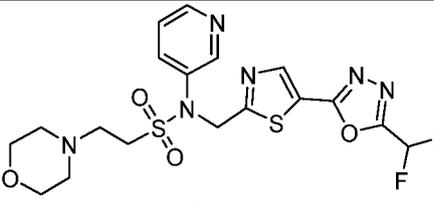
I-107	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(3-пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-108	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-этоксипиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-109	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>
I-110	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)пропан-1-сульфонамид</p>
I-112	 <p>N-[5-(1,1-Дифторэтил)пиридин-3-ил]-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
I-115	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(3-фторпиридин-5-ил)этан-1-сульфонамид</p>

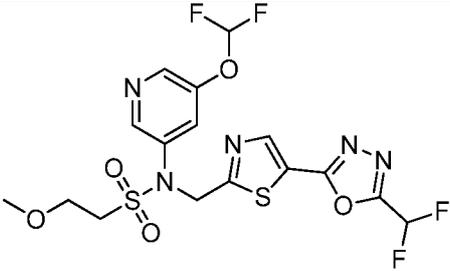
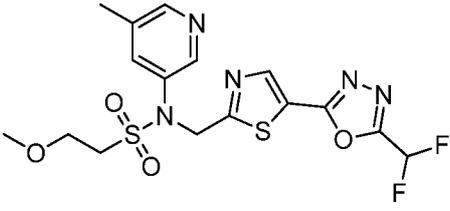
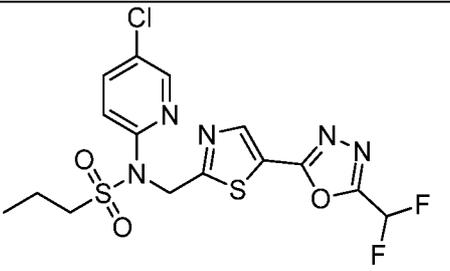
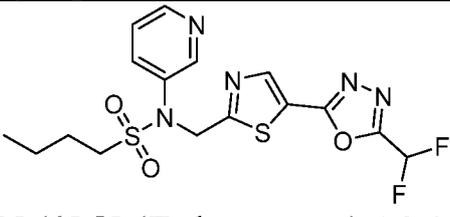
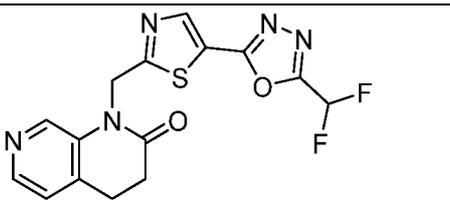
	N-(5-Фторпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид
I-117	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
I-118	 <p>N-(Пиразин-2-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
I-122	 <p>N-Фенил-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
I-127	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид</p>
I-131	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>

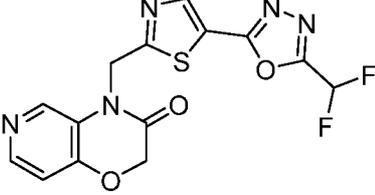
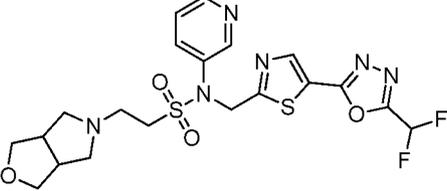
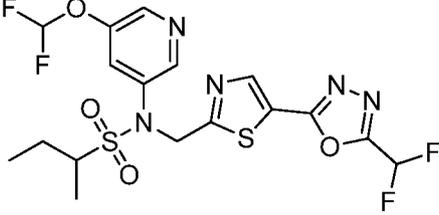
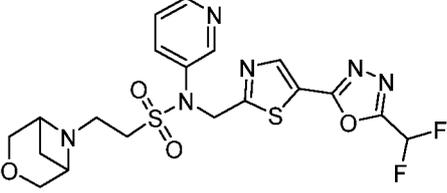
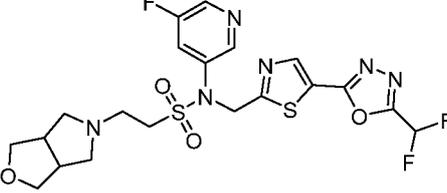
<p>I-132</p>	 <p>N-[5-(2,2-Дифторэтокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-136</p>	 <p>N-(5-Циклопропилпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>
<p>I-137</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[6-(дифторметил)пиридин-2-ил]метансульфонамид</p>
<p>I-142</p>	 <p>3-Хлор-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(2-метоксиэтил)анилин</p>
<p>I-143</p>	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)циклопропансульфонамид</p>

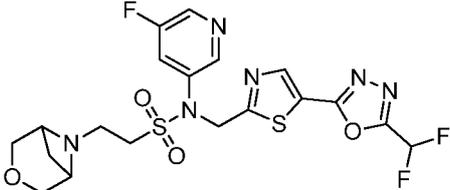
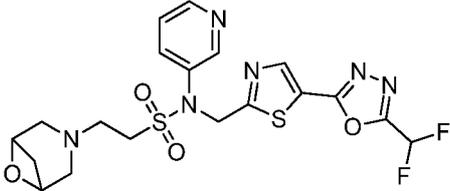
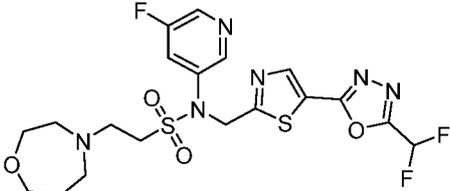
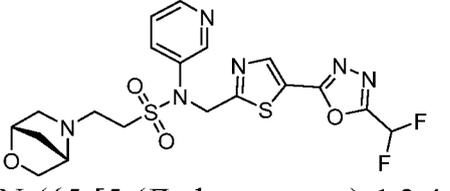
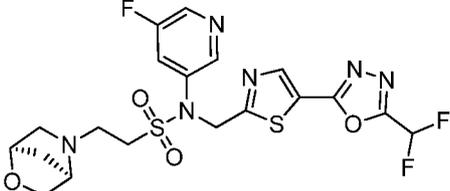
I-145	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-2-сульфонамид</p>
I-146	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-этилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-147	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>
I-148	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метоксипиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-149	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-2-сульфонамид</p>

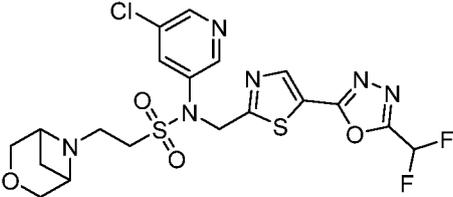
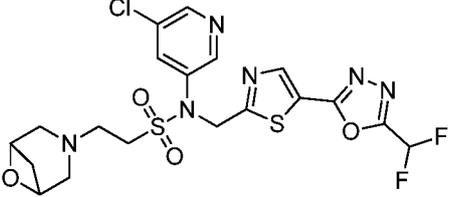
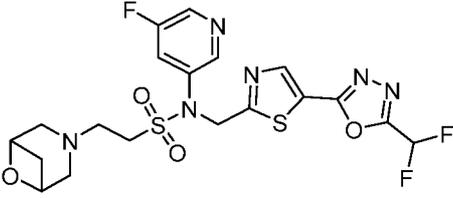
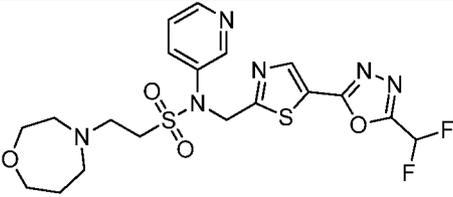
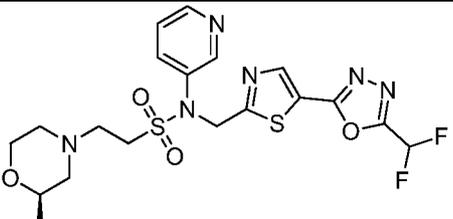
I-150	 <p>N-[5-(1,1-Дифторэтил)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>
I-156	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-157	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метилпропан-1-сульфонамид</p>
I-158	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-2-циано-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>
I-159	 <p>N-[5-(1,1-Дифторэтил)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамид</p>

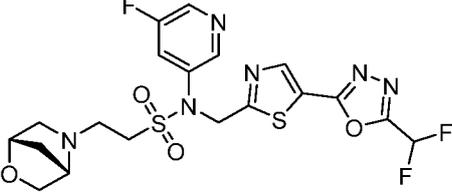
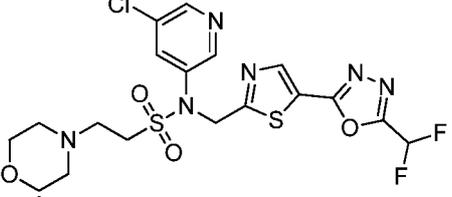
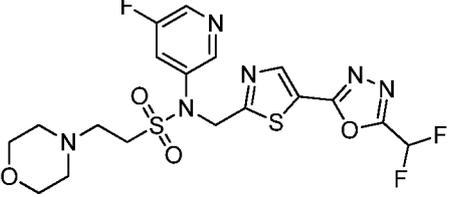
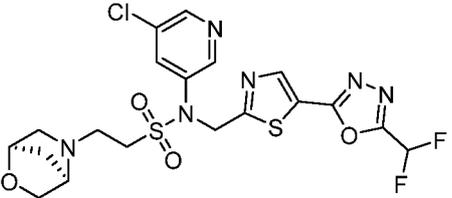
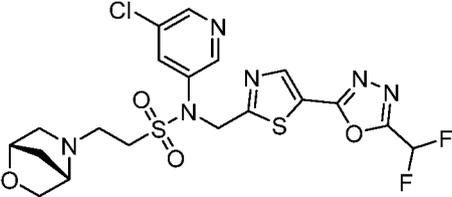
<p>I-160</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)пропан-1-сульфонамид</p>
<p>I-161</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамид</p>
<p>I-162</p>	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>
<p>I-163</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метил-N-(пиридин-3-ил)пропан-1-сульфонамид</p>
<p>I-164</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(морфолин-4-ил)-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>

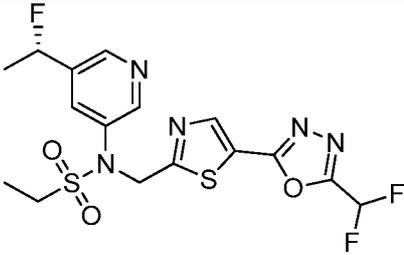
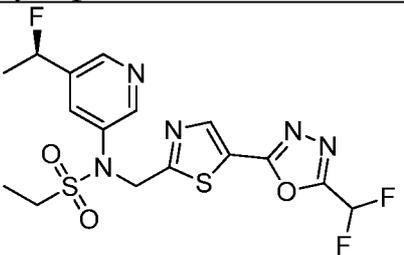
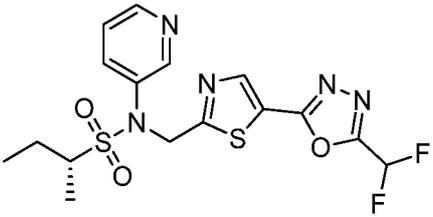
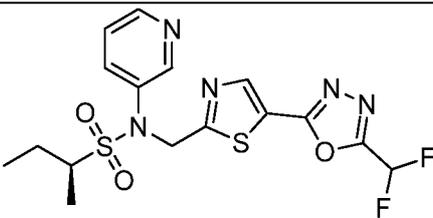
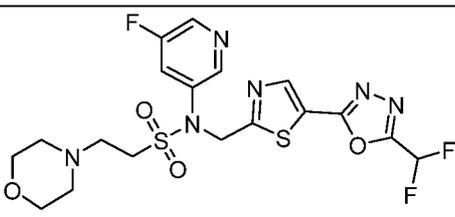
I-165	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамид</p>
I-166	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метокси-N-(5-метилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-167	 <p>N-(5-Хлорпиридин-2-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>
I-170	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-1-сульфонамид</p>
I-171	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>

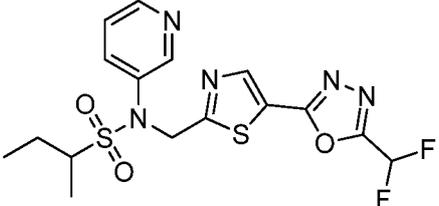
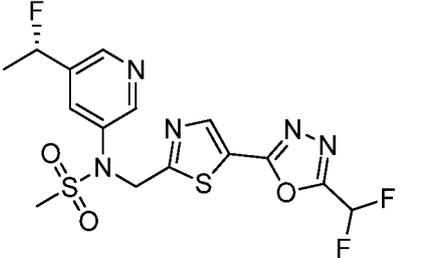
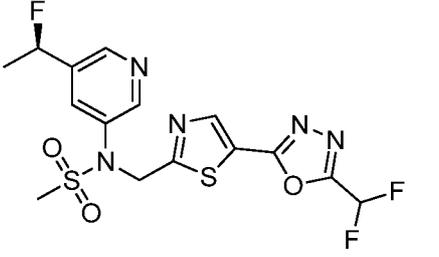
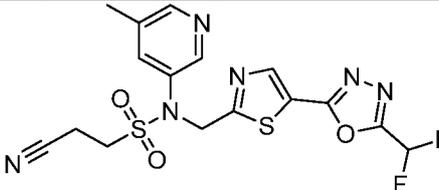
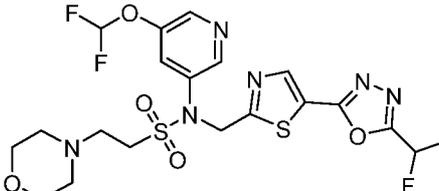
I-172	 <p>4-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2Н,3Н,4Н-пиридо[4,3-<i>b</i>][1,4]оксазин-3-он</p>
I-174	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-1Н-фуоро[3,4-<i>c</i>]пиррол-5(3Н)-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-177	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)бутан-2-сульфонамид</p>
I-179	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
I-180	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-{гексагидро-1Н-фуоро[3,4-<i>c</i>]пиррол-5-ил}этан-1-сульфонамид</p>

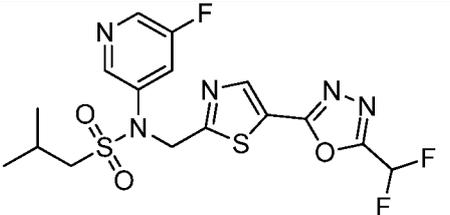
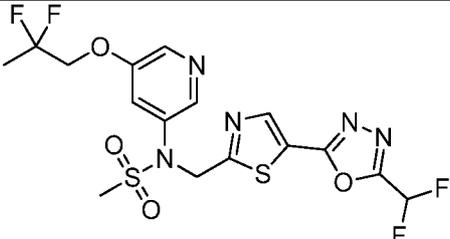
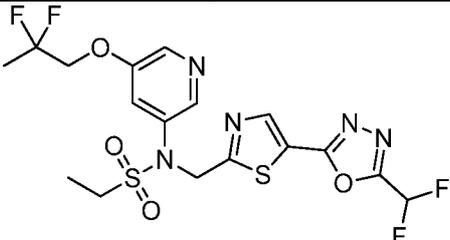
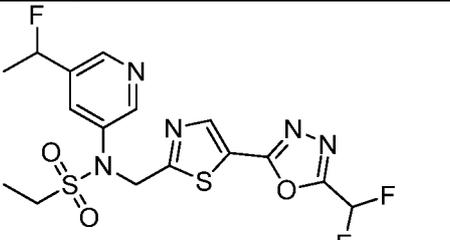
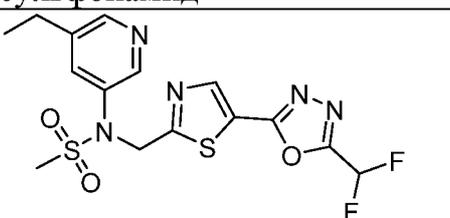
<p>I-182</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил} метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-{3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-184</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил} метил)-2-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-186</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил} метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-187</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил} метил)-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-188</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил} метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид</p>

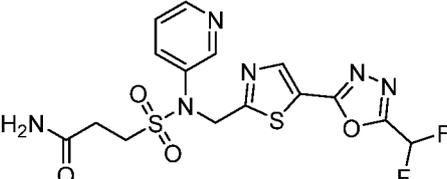
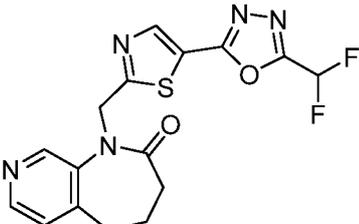
<p>I-190</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-191</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-192</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-193</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-194</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>

<p>I-201</p>	 <p>N-((5-[[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-202</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-203</p>	 <p>N-((5-[[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-205</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-206</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид</p>

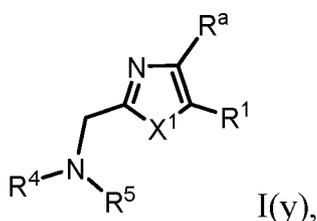
I-207	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1S)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}этан-1-сульфонамид</p>
I-208	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1R)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}этан-1-сульфонамид</p>
I-211	 <p>(2R)-N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-2-сульфонамид</p>
I-212	 <p>(2S)-N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-2-сульфонамид</p>
I-214	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>

<p>I-215</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-2-сульфонамид</p>
<p>I-216</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1S)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}метансульфонамид</p>
<p>I-217</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1R)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}метансульфонамид</p>
<p>I-219</p>	 <p>2-Циано-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>
<p>I-220</p>	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>

I-223	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилпропан-1-сульфонамид</p>
I-224	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(2,2-дифторпропокси)пиридин-3-ил]метансульфонамид</p>
I-225	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(2,2-дифторпропокси)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>
I-227	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(1-фторэтил)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>
I-229	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-этилпиридин-3-ил)метансульфонамид</p>

I-268	 <p>3-[(5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)(пиридин-3-ил)сульфамоил]пропанами́д</p>
I-269	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-пиридо[3,4-<i>b</i>]азепин-2-он</p>

8. Способ согласно варианту осуществления 4, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение, характеризующееся формулой:

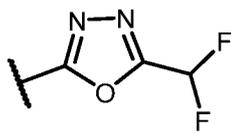
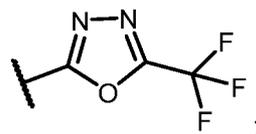


или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

X¹ представляет собой S;

R^a выбран из группы, состоящей из H, галогена и C₁-алкила;

R¹ представляет собой  или  ;

R² выбран из группы, состоящей из алкила, алкокси и циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен;

R³ представляет собой H или алкил;

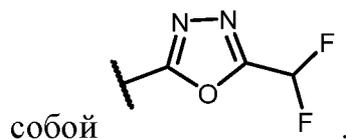
R^4 выбран из группы, состоящей из алкила, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$ и $-(CO)R^2$;

и

R^5 представляет собой арил или гетероарил; или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен.

9. Способ согласно варианту осуществления 8, где R^a представляет собой H.

10. Способ согласно варианту осуществления 8 или 9, где R^1 представляет



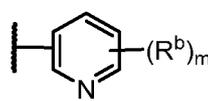
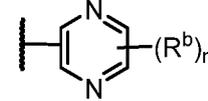
11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 8—10, где R^4 представляет собой $-(SO_2)R^2$.

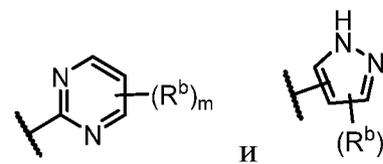
12. Способ согласно варианту осуществления 11, где $-(SO_2)R^2$ представляет собой $-(SO_2)$ алкил, $-(SO_2)$ алкиленгетероцикл, $-(SO_2)$ галогеналкил, $-(SO_2)$ галогеналкокси или $-(SO_2)$ циклоалкил.

13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 8—12, где R^5 представляет собой гетероарил.

14. Способ согласно варианту осуществления 13, где гетероарил представляет собой 5—6-членный гетероарил.

15. Способ согласно варианту осуществления 14, где 5—6-членный

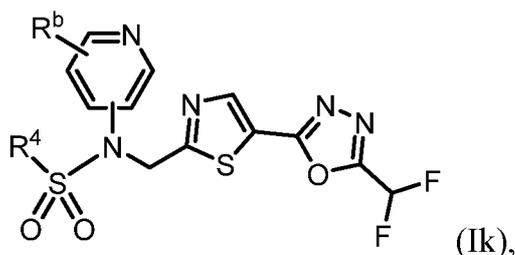
гетероарил выбран из группы, состоящей из , ,



16. Способ согласно варианту осуществления 15, где R^b представляет собой F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_2H$ и циклопропил.

17. Способ согласно любому из вариантов осуществления 8—16, где арил выбран из группы, состоящей из фенила, 3-хлорфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-трифторметилфенила, 3,4-дифторфенила и 2,6-дифторфенила.

18. Способ согласно варианту осуществления 4, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение, характеризующееся формулой (Ik):



или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

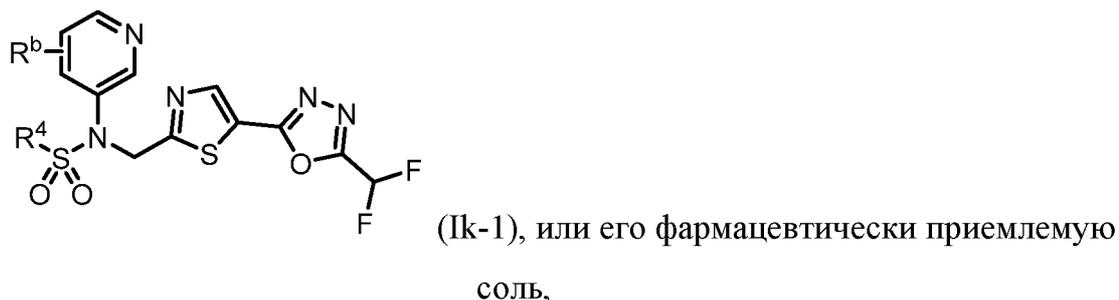
R^b представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, -CN, галогеналкил или галогеналкокси; и

R^4 представляет собой алкил, алкокси, галогеналкил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен.

19. Способ согласно варианту осуществления 18, где R^b представляет собой H, галоген, галогеналкил или галогеналкокси.

20. Способ согласно варианту осуществления 18 или 19, где R^4 представляет собой необязательно замещенный алкил или циклоалкил.

21. Способ согласно варианту осуществления 18, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение, характеризующееся структурой



где:

R^b представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, -CN, галогеналкил или галогеналкокси; и

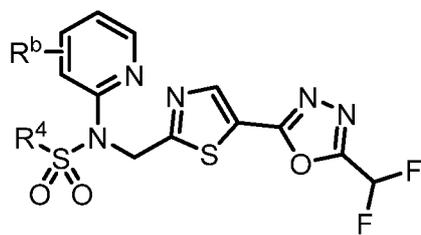
R^4 представляет собой алкил, алкокси, галогеналкил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен.

22. Способ согласно варианту осуществления 21, где R^b представляет собой H, галоген, галогеналкил или галогеналкокси.

23. Способ согласно варианту осуществления 21 или 22, где R^4 представляет собой необязательно замещенный алкил или циклоалкил.

24. Способ согласно варианту осуществления 23, где R^4 представляет собой алкил.

25. Способ согласно варианту осуществления 18, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение, характеризующееся структурой



(Ik-2), или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

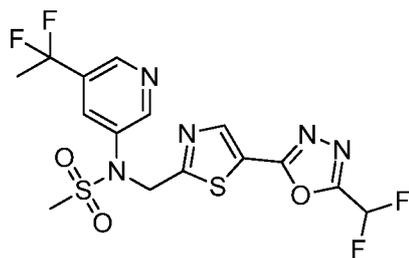
R^b представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, -CN, галогеналкил или галогеналкокси; и

R^4 представляет собой алкил, алкокси, галогеналкил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен.

26. Способ согласно варианту осуществления 25, где R^b представляет собой H, галоген, галогеналкил или галогеналкокси.

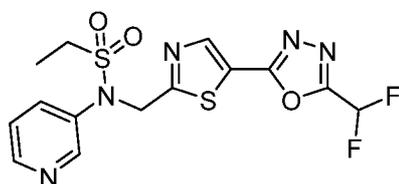
27. Способ согласно варианту осуществления 25 или 26, где R^4 представляет собой необязательно замещенный алкил.

28. Способ согласно варианту осуществления 8, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы



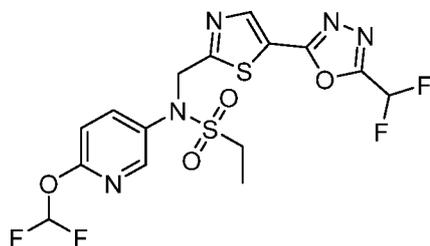
или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Способ согласно варианту осуществления 8, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы



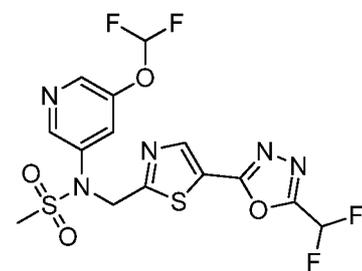
или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Способ согласно варианту осуществления 8, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы



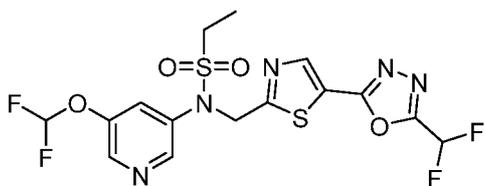
или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Способ согласно варианту осуществления 8, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы



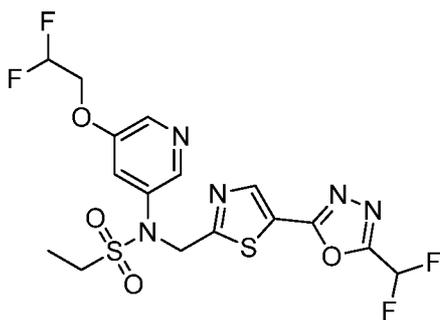
или его фармацевтически приемлемую соль.

32. Способ согласно варианту осуществления 8, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы



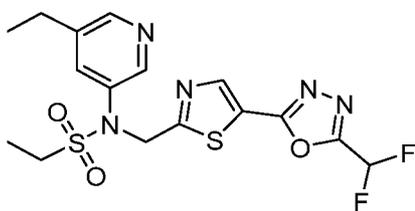
или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Способ согласно варианту осуществления 8, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы



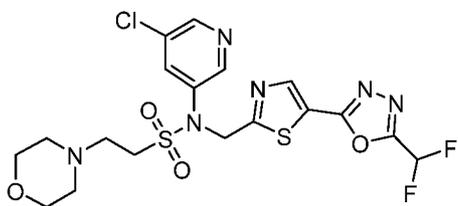
или его фармацевтически приемлемую соль.

34. Способ согласно варианту осуществления 8, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы



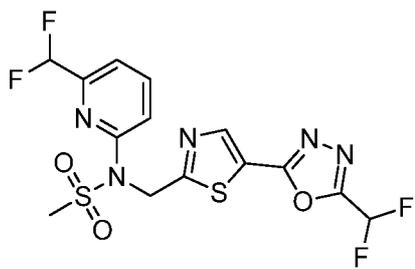
или его фармацевтически приемлемую соль.

35. Способ согласно варианту осуществления 8, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы



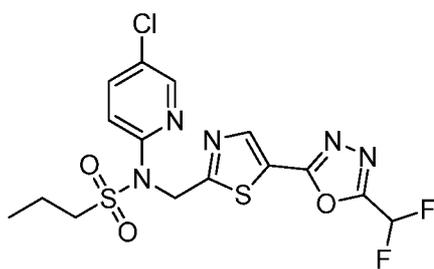
или его фармацевтически приемлемую соль.

36. Способ согласно варианту осуществления 8, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы



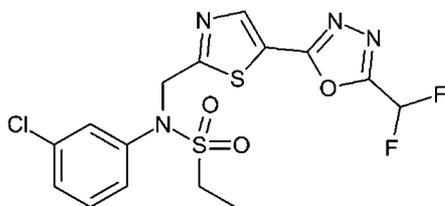
или его фармацевтически приемлемую соль.

37. Способ согласно варианту осуществления 8, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль.

38. Способ согласно варианту осуществления 8, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль.

39. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(3-хлорфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)метансульфонамид.

40. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(3-хлорфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид.

41. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(3-хлорфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфонамид.

42. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(3,4-дифторфенил)этансульфонамид.

43. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридин-3-ил)этансульфонамид.

44. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-фенилэтансульфонамид.

45. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(3-хлор-4-фторфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)метансульфонамид.

46. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(3-хлор-4-фторфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид.

47. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)этансульфонамид.

48. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой [(3-хлорфенил)(5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил)метил)сульфамоил]диметиламин.

49. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-фторпиридин-3-ил)этансульфонамид.

50. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(3-хлорфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)тиоморфолин-4-сульфонамид-1,1-диоксид.

51. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид.

52. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(3-хлорфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)морфолин-4-сульфонамид.

53. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)этансульфонамид.

54. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид.

55. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-цианопиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид.

56. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-циклопропилпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид.

57. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)этансульфонамид.

58. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)этансульфонамид.

59. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)этансульфонамид.

60. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этансульфонамид.

61. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(6-цианопиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид.

62. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этансульфонамид.

63. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид.

64. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиразин-2-ил)этансульфонамид.

65. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)этансульфонамид.

66. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиразин-2-ил)циклопропансульфонамид.

67. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)циклопропансульфонамид.

68. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)метансульфонамид.

69. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)метансульфонамид.

70. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид.

71. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(6-цианопиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфонамид.

72. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид.

73. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-1-метил-N-(пиридин-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид.

74. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамид.

75. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метокси-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид.

76. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-этоксипиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид.

77. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид.

78. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)пропан-1-сульфонамид.

79. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-[5-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид.

80. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-фторпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид.

81. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид.

82. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(пиразин-2-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид.

83. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-фенил-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид.

84. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид.

85. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид.

86. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-[5-(2,2-дифторэтокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид.

87. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-циклопропилпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид.

88. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[6-(дифформетил)пиридин-2-ил]метансульфонамид.

89. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой 3-хлор-N-({5-[5-(дифформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(2-метоксиэтил)анилин.

90. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)циклопропансульфонамид.

91. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-[5-(дифформетокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-2-сульфонамид.

92. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-этилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид.

93. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-[5-(дифформетокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид.

94. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метоксипиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид.

95. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-2-сульфонамид.

96. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-[5-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид.

97. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонамид.

98. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метилпропан-1-сульфонамид.

99. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-циано-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид.

100. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-[5-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамид.

101. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)пропан-1-сульфонамид.

102. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамид.

103. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид.

104. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метил-N-(пиридин-3-ил)пропан-1-сульфонамид.

105. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(морфолин-4-ил)-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид.

106. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамид.

107. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метокси-N-(5-метилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид.

108. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид.

109. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-1-сульфонамид.

110. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой 1-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он.

111. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой 4-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2H,3H,4H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-3-он.

112. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)этан-1-сульфонамид.

113. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)бутан-2-сульфонамид.

114. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид.

115. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-{гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5-ил}этан-1-сульфонамид.

116. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-{3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}этан-1-сульфонамид.

117. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид.

118. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)этан-1-сульфонамид.

119. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид.

120. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-

ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид.

121. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}этан-1-сульфонамид.

122. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}этан-1-сульфонамид.

123. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}этан-1-сульфонамид.

124. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид.

125. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид.

126. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид.

127. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]этан-1-сульфонамид.

128. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]этан-1-сульфонамид.

129. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид.

130. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид.

131. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1S)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}этан-1-сульфонамид.

132. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1R)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}этан-1-сульфонамид.

133. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой (2R)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-2-сульфонамид.

134. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой (2S)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-2-сульфонамид.

135. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонамид.

136. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-2-сульфонамид.

137. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1S)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}метансульфонамид.

138. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1R)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}метансульфонамид.

139. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой 2-циано-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид.

140. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-[5-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонамид.

141. Способ по пункту 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилпропан-1-сульфонамид.

142. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(2,2-дифторпропокси)пиридин-3-ил]метансульфонамид.

143. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(2,2-дифторпропокси)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид.

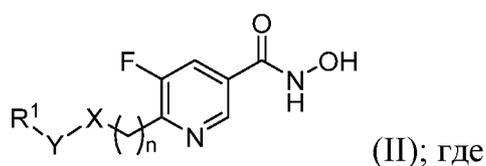
144. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(1-фторэтил)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид.

145. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-этилпиридин-3-ил)метансульфонамид.

146. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой 3-[(5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)(пиридин-3-ил)сульфамоил]пропанамид.

147. Способ согласно варианту осуществления 7, где ингибитор HDAC6 представляет собой 1-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1H,2H,3H,4H,5H-пиридо[3,4-b]азепин-2-он.

148. Способ согласно варианту осуществления 1, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы (II):



n равняется 0 или 1;

X представляет собой O , NR^4 или CR^4R^4 ;

Y представляет собой связь, CR^2R^3 или $S(O)_2$;

R^1 выбран из группы, состоящей из H , амидо, карбоциклила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из H , галогена, алкила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-(CH_2)$ -карбоциклила, $-(CH_2)$ -гетероциклила, $-(CH_2)$ -арила и $-(CH_2)$ -гетероарила; или

R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил; или

R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил; и

каждый из R^4 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из H , алкила, $-CO_2$ -алкила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-(CH_2)$ -карбоциклила, $-(CH_2)$ -гетероциклила, $-(CH_2)$ -арила и $-(CH_2)$ -гетероарила; или

R^4 и R^4 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил;

где каждый из алкила, карбоциклила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными

из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, оксо, гидрокси, алкокси, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{CH}_3$, морфолина и $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ -циклопропила.

149. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где соединение представляет собой соединение, а не его фармацевтически приемлемую соль.

150. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—149, где ингибитор HDAC6 обладает по меньшей мере 100-кратной селективностью в отношении HDAC6 по сравнению со всеми другими изозимами HDAC.

151. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—150, где дилатационная кардиомиопатия представляет собой семейную дилатационную кардиомиопатию.

152. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—151, где дилатационная кардиомиопатия представляет собой дилатационную кардиомиопатию, обусловленную одной или более мутациями BLC2-ассоциированного атаногена 3 (BAG3).

153. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—152, где у субъекта имеется вредная или инактивирующая мутация в гене BAG3.

154. Способ согласно варианту осуществления 153, где мутация в гене BAG3 представляет собой BAG3^{E455K}.

155. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—151, где дилатационная кардиомиопатия представляет собой дилатационную кардиомиопатию, обусловленную одной или более мутациями мышечного белка LIM (MLP).

156. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—151, где у субъекта имеется вредная или инактивирующая мутация в гене CSPR3, кодирующем MLP.

157. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—156, где субъект является человеком.

158. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—157, где способ обеспечивает восстановление фракции выброса у субъекта до по меньшей мере приблизительно уровня фракции выброса у субъекта без дилатационной кардиомиопатии.

159. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—158, где способ обеспечивает повышение фракции выброса у субъекта по сравнению с фракцией выброса у субъекта до лечения.

160. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—159, где способ обеспечивает восстановление фракции выброса у субъекта до уровня по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40% или по меньшей мере приблизительно 50%.

161. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—160, где способ обеспечивает повышение фракции выброса на по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30% или по меньшей мере приблизительно 40%.

162. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—161, где способ обеспечивает снижение активности HDAC6 в сердце субъекта.

163. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—162, где способ обеспечивает предупреждение сердечной недостаточности у субъекта.

164. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—163, где способ обеспечивает уменьшение внутреннего диаметра левого желудочка во время диастолы (LVIDd) у субъекта.

165. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—164, где способ обеспечивает уменьшение внутреннего диаметра левого желудочка во время систолы (LVIDs) у субъекта.

166. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—165, где способ обеспечивает уменьшение массы левого желудочка у субъекта.

167. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1—166, где введение является пероральным.

168. Ингибитор HDAC6 для применения в способе лечения дилатационной кардиомиопатии.

169. Ингибитор HDAC6 согласно варианту осуществления 168, где ингибитор HDAC6 представляет собой любой из описанных в вариантах осуществления 1—150.

170. Фармацевтическая композиция для применения в способе лечения дилатационной кардиомиопатии, содержащая ингибитор HDAC6.

171. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 170, где ингибитор HDAC6 представляет собой любой из описанных в вариантах осуществления 1—150.

172. Набор, содержащий ингибитор HDAC6 и инструкции для применения в способе лечения дилатационной кардиомиопатии.

173. Набор согласно варианту осуществления 172, где ингибитор HDAC6 представляет собой любой из описанных в вариантах осуществления 1—150.

174. Применение ингибитора HDAC6 в лечении дилатационной кардиомиопатии.

175. Применение согласно варианту осуществления 174, где ингибитор HDAC6 представляет собой любой из описанных в вариантах осуществления 1—150.

ПРИМЕРЫ

[0356] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами. Приведенные ниже примеры не являются ограничивающими, а лишь иллюстрируют различные аспекты настоящего изобретения. Сплошные и пунктирные клиновидные связи в раскрытых в данном документе структурах иллюстрируют относительную стереохимию, при этом абсолютная стереохимия изображена только в том случае, если она конкретно указана или очерчена.

Пример 1

Сущность изобретения

[0357] Для идентификации кандидатных терапевтических средств авторы настоящего изобретения разработали *in vitro* модель DCM с использованием полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток кардиомиоцитов (iPSC-CM), дефицитных по BAG3. С помощью таких BAG3-дефицитных iPSC-CM авторы настоящего изобретения идентифицировали кардиозащитные лекарственные средства с применением фенотипического скрининга и глубокого обучения (фиг. 1). С применением библиотеки из 5500 биологически активных соединений и валидации с помощью siRNA определили, что ингибирование HDAC6 являлось кардиозащитным на уровне саркомеров. Авторы настоящего изобретения перенесли данное открытие в мышиную модель DCM с нокаутом BAG3 в сердце (BAG3^{CKO}), демонстрируя, что ингибирование HDAC6 с применением двух селективных ингибиторов изозима (тубастатина А и TYA-018) обеспечивало защиту функции сердца. TYA-018 представляет собой соединение с формулой (I), а также, например, с формулой I(y) и формулой (Ic).

[0358] Ингибиторы HDAC6 обеспечивали улучшение фракции выброса левого желудочка и увеличение продолжительности жизни в мышинной модели DCM с BAG3^{CKO}. Ингибиторы HDAC6 также обеспечивали защиту сети микротрубочек от механического повреждения, повышение аутофагического потока, уменьшение апоптоза и снижение воспаления в сердце.

[0359] В данном примере продемонстрировано, что ингибиторы HDAC6 обеспечивают успешное лечение субъектов, у которых имеется дилатационная кардиомиопатия. В значительной степени показано, что ингибиторы HDAC6 обеспечивают лечение дилатационной кардиомиопатии, как измерено с помощью EF (фиг. 11B — 11C), и в значительной степени обеспечивают снижение LVIDd и LVIDs (фиг. 11D — 6E).

Результаты

[0360] *In vitro* модель для DCM представляла собой проведение трансфекции кардиомиоцитов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых

клеток (iPSC-CM) с помощью siRNA для BAG3. Снижение экспрессии MYBPC3 и p62 (фиг. 2А) и визуальная оценка повреждения саркомеров (фиг. 2В) подтверждают, что iPSC-CM BAG3^{KD} воспроизводят фенотип кардиомиоцитов у субъектов, страдающих от или находящихся в риске возникновения DCM.

[0361] Чтобы эффективно и воспроизводимо количественно определить повреждение саркомеров в iPSC-CM BAG3^{KD}, авторы настоящего изобретения адаптировали способ анализа визуализации, в котором применяют глубокое обучение (LeCun et al., 2015). Авторы настоящего изобретения разработали 2-классовую модель глубокого обучения на основе здоровых (подвергнутых воздействию siRNA для SCR) и пораженных заболеванием (подвергнутых воздействию siRNA для BAG3) iPSC-CM.

[0362] Авторы настоящего изобретения провели скрининг 5500 биологически активных соединений. iPSC-CM высевали, обеспечивали возобновление, подвергали обработке siRNA либо для SCR, либо для BAG3 и затем подвергали обработке с помощью биологически активных соединений с концентрацией 1 мМ (фиг. 3А). С применением глубокого обучения авторы настоящего изобретения определяли саркомерный показатель для каждого соединения. Высокий саркомерный показатель указывал на низкие уровни повреждения саркомеров, высокий саркомерный показатель указывал на высокое повреждение саркомеров, и отрицательный саркомерный показатель указывал на то, что соединение было токсичным (фиг. 3В).

[0363] Авторы настоящего изобретения ранжировали результаты скрининга на основе саркомерного показателя и обозначали пороговое значение результат как 0,3 (уровень ложноположительных результатов 1%). Результаты для лунок, обработанных с помощью siRNA либо для SCR, либо для BAG3, наносили на график в качестве контролей. Эти данные демонстрировали, что клетки, обработанные с помощью siRNA для SCR, имели саркомерный показатель, находящийся в диапазоне от 0,3 до 1, при этом клетки, подвергнутые воздействию siRNA для BAG3, характеризовались саркомерным показателем ниже 0,3. После ручного исключения ложноположительных результатов (вследствие плохого окрашивания и артефактов

при визуализации), авторы настоящего изобретения группировали 24 лучших результата из скрининга в различные целевые классы (фиг. 3С).

[0364] Лучшие прогнозируемые кардиозащитные соединения попадают в два основных класса: ингибиторы HDAC и ингибиторы микротрубочек. Среди них посредством скрининга идентифицировали три основных соединения, которые в широком смысле можно классифицировать «стандартные средства терапии» для сердечно-сосудистых показаний: омекамтив мекарбил (активатор сердечного миозина), соталол (бета-блокатор и блокатор К-каналов) и анагрелид (ингибитор PDE3). Данные результаты обеспечивают дополнительную валидацию трансляционного соответствия с применением iPSC-СМ и глубокого обучения для идентификации кардиозащитных соединений объективным и высокопроизводительным образом.

[0365] Лучшие соединения, идентифицированные при первичном скрининге, включали САУ10603, эффективный и селективный ингибитор HDAC6 с IC₅₀, составляющей 2 Пм, и >200-кратной селективностью относительно других HDAC.

[0366] Принимая во внимание распространенность преобладания ингибиторов HDAC в результатах, авторы настоящего изобретения хотели удостовериться, что ингибиторы HDAC не обеспечивали предупреждение повреждения саркомеров путем повышения экспрессии BAG3 в iPSC-СМ дикого типа (WT). Чтобы удостовериться в этом, авторы настоящего изобретения обеспечивали захват широкого спектра ингибиторов, авторы настоящего изобретения применяли все ингибиторы HDAC, идентифицированные в результате скрининга, а также дополнительные ингибиторы HDAC. С применением иммуноокрашивания и Qpcr, авторы настоящего изобретения обнаружили, что ни один из ингибиторов HDAC не повышал экспрессию BAG3 в iPSC-СМ WT (фиг. 4А — 4В). Такие данные дают основание предполагать, что ингибиторы HDAC не обеспечивали защиту против повреждения саркомеров путем предупреждения нокдауна BAG3 или повышающей регуляции BAG3. Вместо этого, они передают кардиозащиту посредством отличающегося механизма.

Ингибирование HDAC6 обеспечивает защиту против потери функции BAG3 в iPSC-СМ

[0367] Авторы осуществления проводили вторичную валидацию наилучших результатов из первичного скрининга, результаты которой подытожены на **фиг. 5А**. Данные результаты подчеркнули, что ингибиторы HDAC и микротрубочек представляют собой предполагаемые кардиозащитные соединения. Ингибиторы HDAC демонстрируют варьирующие уровни полифармакологических данных для разных изоформ HDAC. Например, HDAC класса I (HDAC1, 2, 3 и 8) преимущественно расположены в ядре и нацеливаются на гистоновые субстраты. Ингибирование данных изоформ активируют глобальные или специфические программы экспрессии генов (Haberland et al., 2009). Авторы исследования дополнительно исследовали все HDAC по отдельности с применением siRNA для совместного нокдауна BAG3 и отдельных изоформ HDAC (HDAC1 посредством HDAC11). В независимых исследованиях (2—7 биологических повторностей) совместный нокдаун HDAC6 с помощью BAG3 обеспечивал предупреждение повреждения саркомеров, индуцированного нокдауном BAG3, как измерено с помощью показателя кардиомиоцитов (**фиг. 5В**). Иллюстративные иммуноокрашивания клеток, обработанных с помощью siRNA для BAG3, демонстрировали повреждение саркомеров, которое, по-видимому, в значительной степени снижалось посредством нокдауна HDAC6 (**фиг. 5С**).

[0368] Авторы настоящего изобретения дополнительно валидировали такие данные с применением siRNA, которые независимо нацеливаются на HDAC1 посредством HDAC11. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что две siRNA (1 и 3) по отдельности и объединенные, нацеливающиеся на HDAC6, обеспечивали защиту против повреждения саркомеров в модели BAG3^{KD} и не оказывали влияния на экспрессию BAG3. Для дополнительного подтверждения того, какая HDAC является мишенью для тубулина, авторы настоящего изобретения также измеряли уровни ацетилированного тубулина (Ac-тубулина) в таких исследованиях по нокдауну. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что уровни Ac-тубулин были в значительной степени выше при нокдауне HDAC3 и HDAC6 по сравнению с контролем с SCR.

Ингибирование или нокаут HDAC6 приводит к гиперацетилированию тубулина

[0369] HDAC6 локализуется в цитоплазме (Hubbert et al., 2002; Joshi et al., 2013). В данном исследовании авторы настоящего изобретения проверяли, что HDAC6 является преимущественно цитоплазматической (~90%) в iPSC-СМ. С применением кластеризованных регулярных промежуточных коротких палиндромных повторов (CRISPR)/Cas9 авторы настоящего изобретения получали линию iPSC с нокаутом HDAC6 (HDAC6^{KO}), которая демонстрировала плюрипотентную морфологию клеток. Авторы настоящего изобретения достигли успешной дифференцировки таких клеток в кардиомиоциты, которые демонстрировали экспрессию саркомерных маркеров (TNNT2, MYBPC3) и гиперацетилирование тубулина.

TYA-018 представляет собой высокоселективный ингибитор HDAC6

[0370] Авторы настоящего изобретения разработали селективный ингибитор HDAC6 (TYA-018) и тестировали его эффективность в мышечной модели BAG3^{cKO}. В начале авторы настоящего изобретения удостоверились в высокой селективности TYA-018 с применением биохимического анализа и измеряли эффективность против HDAC6 и селективность в отношении HDAC1 (фиг. 7A). В качестве контролей авторы настоящего изобретения применяли пан-HDAC ингибитор (гивиностат) и широко известный HDAC6-специфический ингибитор (тубастатин А). Кроме того, авторы настоящего изобретения измеряли целевую активность TYA-018 с помощью измерения Ac-тубулина в iPSC-СМ (фиг. 7B — 7C). Данные дают основание предполагать, что TYA-018 является более эффективным и селективным, чем тубастатин А. Авторы настоящего изобретения дополнительно исследовали TYA-018 в клеточном анализе путем измерения ацетилированного лизина на гистоне H3 и H4. Авторы настоящего изобретения не выявили какую-либо нецелевую активность TYA-018 в отношении ядерных HDAC, что указывает на высокую селективность (фиг. 7D).

[0371] Авторы настоящего изобретения дополнительно подтверждали селективность TYA-018 в полном наборе биохимических анализов с применением HDAC1 посредством HDAC11 (фиг. 8A). Авторы настоящего изобретения

продемонстрировали, что ТУА-018 характеризовался более чем 2500-кратной селективностью по сравнению с другими цинкзависимыми HDAC (фиг. 8В). Кроме того, авторы настоящего изобретения получали профили NAD-зависимых HDAC (SIRT1 посредством SIRT6) и не обзвевали активность в биохимическом анализе SIRT (данные не показаны). С применением иммуноокрашивания авторы настоящего изобретения подтвердили, что ТУА-018 не демонстрирует признаков нецелевой активности HDAC6, как измерено с применением ацетилированного лизина. С помощью анализа ProBNP авторы настоящего изобретения обнаружили, что ТУА-018 не повышает дозозависимым образом уровни ProBNP, как наблюдается с применением гвиностата и тубастатина А, что демонстрирует, что ТУА-018 является более селективным в отношении HDAC6, чем гвиностат или тубастатин А (фиг. 8С). Наконец, авторы настоящего изобретения исследовали клеточную токсичность ТУА-018 в эмбриональных клетках почки человека и показали летальную дозу (LD50) 50 мМ.

[0372] В качестве конечного подтверждения, авторы настоящего изобретения проводили RNA-Seq на WT, обработанных с помощью ТУА-018, гвиностата и двух селективных ингибиторов HDAC6 (тубастатина А и риколиностата). Авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что при повышении селективности авторы настоящего изобретения получали снижение числа транскриптов с повышенной регуляцией и пониженной регуляцией в iPSC-CM. Такие данные дополнительно подтверждают высокую селективность ТУА-018 в отношении HDAC6, доказывая, что активность соединения не ассоциирована с активацией транскрипции в iPSC-CM. Кроме того, обработка клеток HDAC6 KO с помощью ТУА-018 не обеспечивает повышение уровня Ac-тубулина.

Специфический в отношении ткани сердца нокаут BAG3 у мышей приводит к сердечной недостаточности

[0373] Авторы настоящего изобретения применяли специфический в отношении ткани сердца нокаут BAG3 мыши (BAG3^{CKO}) в качестве модели DCM. Как ранее описано Fang и коллегами (2017), данная мышинная модель демонстрирует быстрое ухудшение функции сердца и смерть вследствие сердечной недостаточности. К возрасту 5 месяцев мыши характеризуются средним значением

фракции выброса (EF), составляющим примерно 30%, и уровнем выживаемости, составляющим примерно 50%. Кроме того, внутренний диаметр левого желудочка во время диастолы (LVIDd), внутренний диаметр левого желудочка во время систолы (LVIDs) и масса левого желудочка были в значительной степени выше у мышей BAG3^{кО} по сравнению с их однопометниками WT. Регистрация электрокардиографии в М-режиме у мышей BAG3^{кО} показала быстрое ухудшение функции сердца в возрасте от 1 до 5 месяцев.

Ингибирование HDAC6 обеспечивает предупреждение прогрессирования сердечной недостаточности у мышей BAG3^{кО}

[0374] Для оценки возможности транслировать данные авторов из скрининга *in vitro* в *in vivo* модель, авторы настоящего изобретения проводили исследование эффективности у мышей BAG3^{кО} с применением пан-HDAC ингибитора (гивиностата) и HDAC6-селективного ингибитора (тубастатина А). Авторы настоящего изобретения применяли оба ингибитора для оценки того, какая процентная доля эффективности является результатом только ингибирования HDAC6 и существуют ли дополнительные преимущества в ингибировании других HDAC. Кроме того, оба из гивиностата и тубастатина А характеризуются сходными показателями биохимической и клеточной эффективности в отношении ингибирования HDAC6 (фиг. 7А — 7В).

[0375] Авторы настоящего изобретения начинали введение суточных доз гивиностата (30 мг/кг с помощью желудочного зонда) и тубастатина А (50 мг/кг с помощью внутривенной инъекции), когда возраст мышей составлял 1 месяц (фиг. 9А). В возрасте 1 месяца мыши BAG3^{кО} демонстрировали значительное снижение (~13%, $p < 0,0001$) функции сердца, измеренное с помощью EF, по сравнению с контрольными однопометниками WT. Ежедневное введение как гивиностата, так и тубастатина А предупреждало прогрессирование сердечной недостаточности (фиг. 9В — 9Е) во время 10-недельного периода введения дозы. Кроме того, LVIDd и LVIDs были в значительной степени снижены у мышей BAG3^{кО}, подвергнутых обработке с помощью гивиностата (фиг. 9F-9G) и тубастатина А (фиг. 9H — 9I).

[0376] На основании этих исследований эффективности авторы настоящего изобретения пришли к выводу, что ингибирование HDAC6 отдельно было достаточным для обеспечения кардиозащиты против сердечной недостаточности в мышинной модели BAG3^{CKO}. Также полифармакология, ассоциированная с пан-HDAC ингибитором, не обеспечивала дополнительную кардиозащиту у таких мышей.

Ингибирование HDAC6 обеспечивает защиту против сердечной недостаточности у мышей с BAG3^{E455K}.

[0377] Для имитации специфических для пациента мутаций авторы настоящего изобретения применяли вторую мышиную модель, содержащую человеческую мутацию BAG3 (BAG3^{E455K}) (фиг. 10А). Мутации в данном домене обеспечивают прекращение взаимодействия с HSP70, дестабилизируя шаперонный комплекс, который является важным для поддержания контроля качества белков и гомеостаза в клетке (Fang et al., 2017). Зная, что ингибирование лишь HDAC6 обеспечивает достаточную кардиозащиту, авторы настоящего изобретения начали второе мышинное исследование эффективности у мышей BAG3^{E455K} (Fang et al., 2017). Для тестирования того, могут ли более поздние вмешательства обеспечивать защиту против сердечной недостаточности, авторы настоящего изобретения подвергали таких мышей обработке с помощью тубастатина А (50 мг/кг посредством IP) в возрасте 3 месяцев. Через 6 недель обработки тубастатин А обеспечивал кардиозащиту у мышей BAG3^{E455K}, как измерено с помощью EF (фиг. 10В — 10Е), и снижение LVIDd и LVIDs (фиг. 10F — 10G). Более удивительно, авторы настоящего изобретения заметили, что мыши BAG3^{E455K}, подвергнутые обработке с помощью тубастатина А, имели большую продолжительность жизни (фиг. 10H — 10I). Защита против преждевременной смерти вследствие сердечной недостаточности была более выраженной у самцов мышей.

Ингибирование HDAC6 обеспечивает предупреждение сердечной недостаточности у мышей с BAG3^{CKO}

[0378] Авторы настоящего изобретения тестировали эффективность высокоселективного ингибитора HDAC6 TYA-018 у мышей с BAG3^{CKO}. В этом третьем исследовании эффективности авторы настоящего изобретения ежедневно

подвергали мышей обработке с помощью TYA-018 (15 мг/кг с помощью желудочного зонда), начиная с возраста 2 месяцев (фиг. 11А).

[0379] TYA-018 придавал кардиозащиту у таких мышей во время 8-недельного периода введения дозы, как измерено с помощью EF (фиг. 11В — 11С), и обеспечивал значительное снижение LVIDd и LVIDs (фиг. 11D — 6E).

[0380] Поскольку TYA-018 является ультраселективным в отношении изоформы HDAC6 (фиг. 8А — 8С), данное исследование эффективности дает основание предполагать, что исключительно ингибирование HDAC6 управляет эффективностью.

Обработка хорошо переносится у мышей с BAG3^{CKO}.

[0381] Значительный эффект в отношении веса мышей, подвергнутых обработке с помощью TYA-018, во время 8-недельного периода отсутствовал. Кроме того, не было значительного отличия ни в количестве тромбоцитов, ни в соотношении нейтрофилов и лимфоцитов у мышей с BAG3^{CKO}, подвергнутых обработке с помощью TYA, по сравнению с контролем среды-носителя. Эти данные дают основание предполагать, что ежедневное введение дозы TYA-018 хорошо переносится мышами.

Обработка обеспечивает коррекцию профиля транскрипции у мышей с BAG3^{CKO}.

[0382] Авторы настоящего изобретения проводили анализ основных компонентов кодирующих генов в органах сердца, собранных из трех групп третьего исследования эффективности с помощью TYA-018. Данный анализ продемонстрировал глобальную коррекцию кодирующих генов BAG3^{CKO}+TYA-018 в направлении уровня их однопометников WT (фиг. 11H)). Данные RNA-Seq для выбранного числа генов представлены в виде Z-показателя на фиг. 11I. Данные демонстрировали имеющую тенденцию коррекцию ключевых генов саркомеров (MYH7, TNNT3 и MYL3) и генов, которые контролируют митохондриальную функцию и метаболизм (CYC1, NDUFS8, NDUFB8, PPKARG2). Они также показали снижение воспалительных (IL1b, NLRP3) и апоптотических (CASP1, CAPS8) маркеров (фиг. 11I). RNA-Seq демонстрирует примерно четырехкратное повышение

уровней экспрессии NPPB у мышей BAG3^{CKO} в возрасте 4 месяцев по сравнению с мышами WT. Обработка с помощью TYA-018 обеспечивала снижение уровней NPPB двухкратно у мышей BAG3^{CKO}. Экспрессия NPPB обратно коррелировала с EF (фиг. 11J). Анализ Qpcr дополнительно подтверждал значительное снижение уровней NPPB у подвергнутых обработке с помощью TYA-018 BAG3^{CKO} близко к уровням мышей WT (фиг. 11K).

Обработка снижает уровень фрагментированных ядер и повышает количество точек LC3 у мышей BAG3^{CKO}.

[0383] В возрасте 4 месяцев, через 8 недель введения дозы TYA-018 авторы настоящего изобретения выделяли и иссекали органы сердца мышей из трех групп третьего исследования эффективности. С применением иммуногистохимического исследования авторы настоящего изобретения наблюдали значительное повышение уровня фрагментированных ядер у мышей BAG3^{CKO} по сравнению с их однопометниками WT. Авторы настоящего изобретения с применением окрашивания TUNEL подтвердили, что эти фрагментированные ядра являются апоптотическими. Обработка с помощью TYA-018 снижала количество фрагментированных ядер ($p = 0,073$), которое обратно коррелировало с EF у мышей BAG3^{CKO}.

[0384] Дополнительно, с помощью окрашивания белка легкой цепи 3, ассоциированного с микротрубочками (LC3), авторы настоящего изобретения наблюдали большую точку LC3 и большую процентную долю LC3-положительных областей в органах сердца от мышей BAG3^{CKO}, подвергнутых обработке с помощью TYA-018. Процентная доля LC3-положительных областей коррелировала с EF в органах сердца мышей BAG3^{CKO}, подвергнутых обработке с помощью TYA-018. Анализы вестернблоттинга на мышечных органах сердца демонстрируют повышенные уровни FLNC, PINK1 и VDAC2 и пониженные уровни p62 у мышей BAG3^{CKO} по сравнению с мышами WT. Данный результат дает основание предполагать о повреждении саркомеров и митохондрий и нарушенном аутофагическом потоке у мышей BAG3^{CKO}. Обработка с помощью TYA-018 обеспечивает частичное восстановление данных маркеров у BAG3^{CKO} обратно к уровням WT. Как ожидалось, обработка с помощью TYA-018 обеспечивала

значительное повышение уровней Ас-тубулина в мышечных органах сердца. Уровни тубулина значительно повышались у мышей BAG3^{CKO}, и на уровни не влияла обработка с помощью TYA-018. Такие данные указывают на то, что ингибирование HDAC6 с помощью TYA-018 обеспечивает защиту функции сердца посредством способствования аутофагии и клиренсу поврежденных и неправильно свернутых белков и с помощью блокирования апоптоза в сердце.

[0385] Затем авторы настоящего изобретения обратили внимание на пять классов лекарственных средств (15 лекарственных средств в общем), которые представляют собой либо стандартные средства терапии (SOC), либо находящиеся на поздних стадиях клинических испытаний для сердечно-сосудистого заболевания, чтобы увидеть, оказывают ли они влияние на уровни Ас-тубулина. Данные авторов не показывают влияния средств SOC ни на уровни Ас-тубулина в iPSC-CM, ни на экспрессию HDAC6, что дает основание предполагать, что кардиопротекция в результате ингибирования HDAC6 действует посредством независимого механизма, не охваченного существующими средствами SOC (фиг. 12А — 12В).

HDAC6 повышена в органах сердца человека, пораженных ишемией, и разных животных моделях DCM

[0386] Авторы настоящего изобретения анализировали биомаркеры в органах сердца мыши и обнаружили, что уровни белка HDAC6 повышены в органах сердца мыши BAG3^{CKO} по сравнению с их однопометниками WT. Авторы настоящего изобретения затем анализировали образцы ткани сердца из образцов сердца человека, пораженного ишемией (фиг. 13А), и в других мышечных моделях сердечной недостаточности (фиг. 13В), включая таковые перегрузки давлением с применением сужения поперечной аорты (ТАС), гипертензии, индуцированной ангиотензином II (Ang II), и инфаркта миокарда (MI). Уровни HDAC6 были в значительной степени повышенными по сравнению с их соответствующими контролями. Такие результаты дают основание предполагать, что повышенный уровень HDAC6 может представлять собой патогенный компенсаторный механизм при сердечной недостаточности и что ингибирование HDAC6 может быть защитным при семейной DCM, ассоциированной с генами, отличными от BAG3, и сердечной недостаточности, вызванной причинами, отличными от DCM.

Ингибирование HDAC6 обеспечивает предупреждение сердечной недостаточности во второй мышинной модели DCM (MLP^{KO}).

[0387] Чтобы показать, что ингибирование HDAC6 обеспечивает защиту против сердечной недостаточности вне модели BAG3^{KO} DCM, авторы настоящего изобретения тестировали эффект ингибитора HDAC6 авторов во второй генетической модели (мышь MLP^{KO}). MLP (или CSRP3) экспрессируется в сердечной и скелетной мышце и локализуется около Z-диска (Arber et al., 1997; Knöll et al., 2010). MLP-дефицитные мыши демонстрируют повреждение саркомеров и разупорядоченность миофибрилл и развитие дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности (Arber et al., 1997). В этом четвертом исследовании эффективности авторы настоящего изобретения ежедневно подвергали мышей обработке с помощью TYA-631 (30 мг/кг с помощью желудочного зонда), начиная с возраста 1,5 месяца (фигура 13SA). TYA-631 представляет собой высокоселективный ингибитор HDAC6, как измерено в клеточном и биохимическом анализах (фигура S13B — S13D). TYA-631 придавал кардиозащиту у таких мышей во время 9-недельного периода введения дозы, как отмечено с помощью EF (фигуры S13E — S13H), и обеспечивал снижение LVIDd и LVIDs (фигуры 6F, 6G). TYA-631 представляет собой соединение с формулой (I), а также, например, с формулой I(y), формулой (Ik) и формулой (Ic).

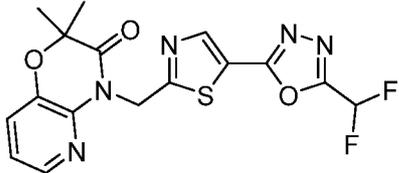
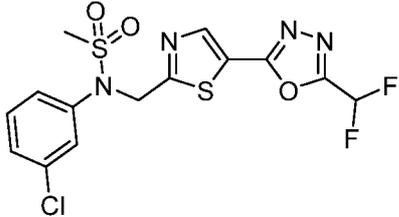
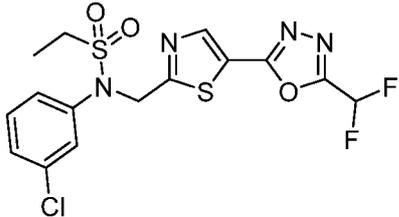
Пример 2

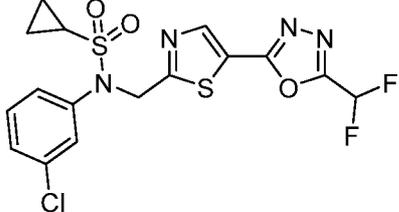
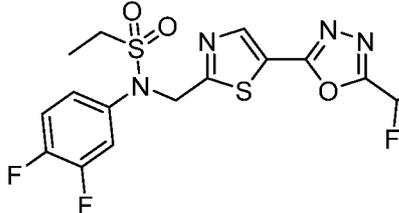
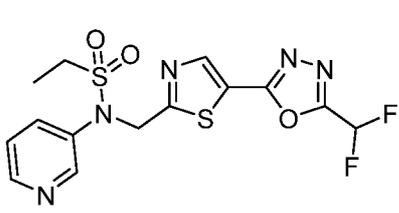
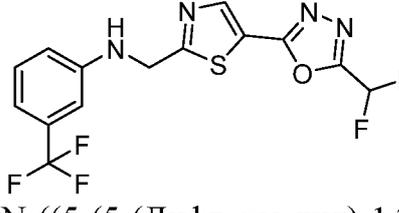
Биохимическая активность и эффективность различных ингибиторов HDAC6 формулы (I)

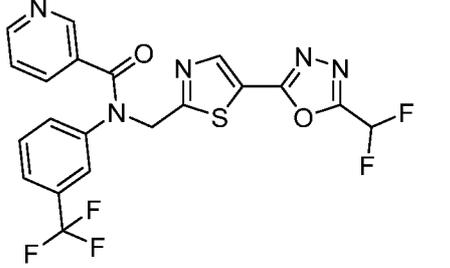
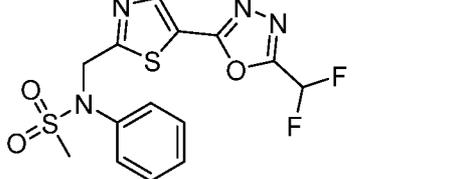
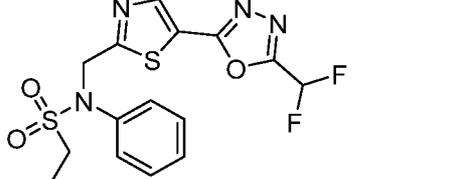
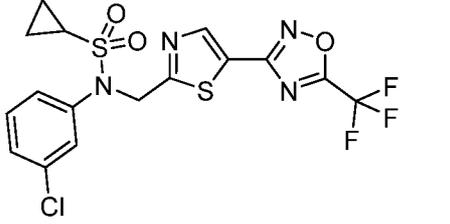
[0388] Соединения, раскрытые в данном документе, в частности, таковые формулы (I), синтезировали в соответствии со способами, раскрытыми в PCT/US2020/066439, опубликованной как WO2021127643A1, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Данные соединения тестировали в отношении эффективности против HDAC6 и селективности в отношении HDAC1 в биохимическом анализе. Был принят биохимический анализ с применением люминесцентного анализа HDAC-Glo I/II (Promega), и измерена относительная активность рекомбинантных белков HDAC6 и HDAC1. Соединения сначала инкубировали по отдельности в присутствии HDAC6 или HDAC1 с

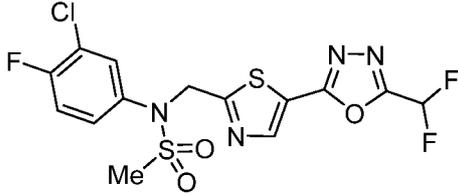
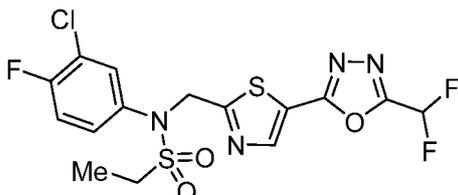
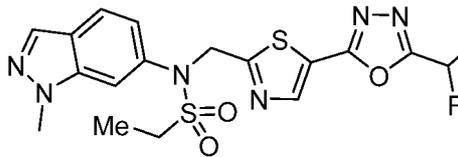
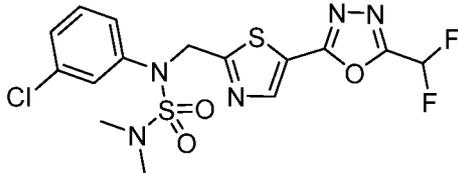
последующим добавлением люминесцентного субстрата. Данные были получены с применением планшет-ридера и биохимические значения IC_{50} рассчитывали на основе данных соответственно. Данные представлены в таблице 3. Из этих исследований было определено, что соединения по настоящему изобретению представляют собой селективные ингибиторы HDAC6 относительно HDAC1, обеспечивая соотношения селективности от приблизительно 5 до приблизительно 300000.

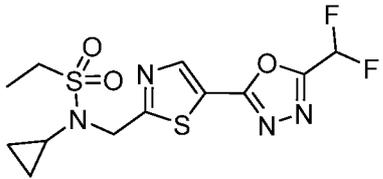
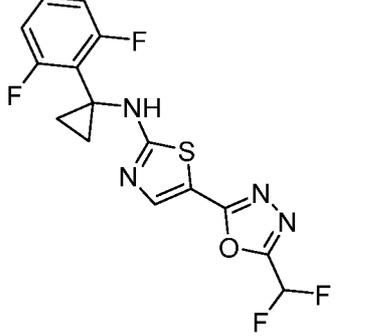
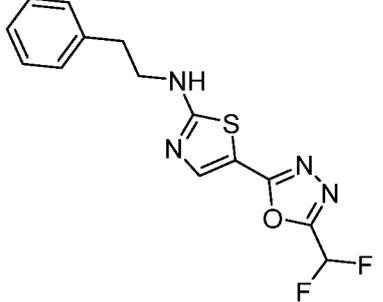
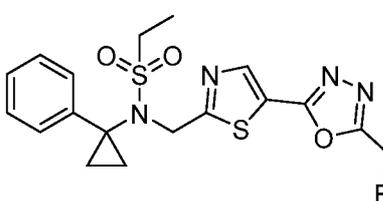
Таблица 3. Параметрические данные и активность HDAC6 для соединений формулы (I).

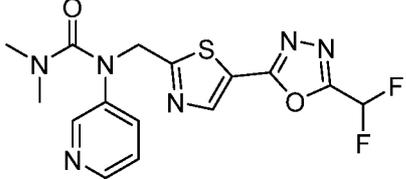
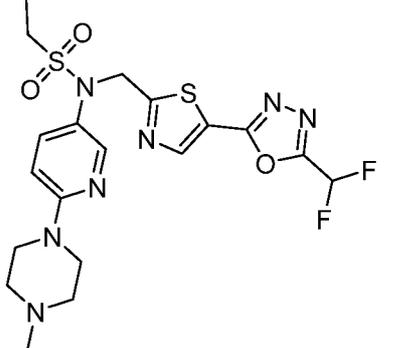
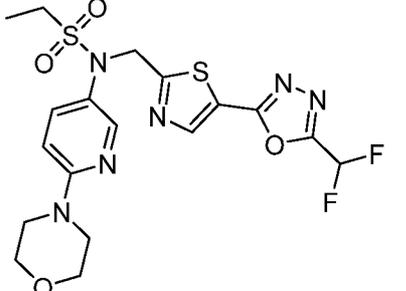
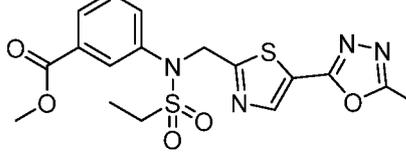
Соед.	Структура/Название	1H ЯМР MS (масса/заряд) (RT)	HDAC6 IC_{50} (мкМ)
I-1	 <p>4-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-2,2-диметил-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3(4H)-он</p>	1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (s, 1 H), 8,01 – 8,05 (m, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 1 H), 7,01 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,89 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,70 (s, 2 H) LCMS: RT = 5,00 мин., масса/заряд = 394,0	0,107
I-2	 <p><i>N</i>-(3-Хлорфенил)-<i>N</i>-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)метансульфонамид</p>	1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 3 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H) LCMS: RT = 4,83 мин., масса/заряд = 421,0	0,021
I-3	 <p><i>N</i>-(3-Хлорфенил)-<i>N</i>-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,25 - 7,40 (m, 3 H), 6,19 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,18 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,44 (t, J = 7,2 Гц, 3 H) LCMS: RT = 4,90 мин., масса/заряд = 435,0	0,0044

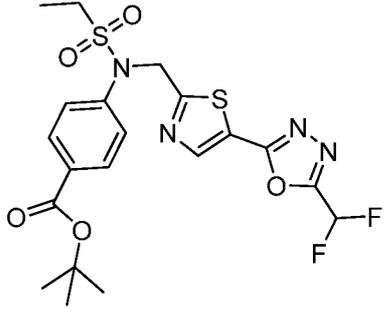
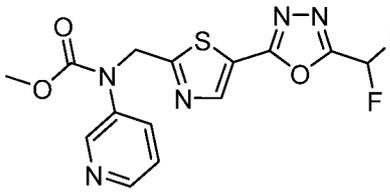
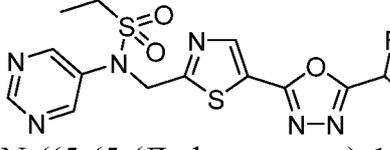
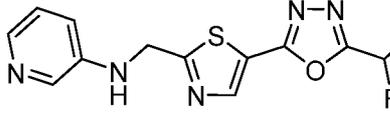
I-4	 <p><i>N</i>-(3-Хлорфенил)-<i>N</i>-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфо- намид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1 H), 7,40 – 7,70 (m, 5 H), 5,43 (s, 2 H), 2,95 – 3,00 (m, 1 H), 1,00 – 1,05 (m, 2 H), 0,90 – 0,95 (m, 2 H) LCMS: RT = 5,10 мин., масса/заряд = 447,0	0,0042
I-5	 <p><i>N</i>-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-<i>N</i>-(3,4-дифторфенил)этансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,38 (s, 1 H), 7,30 – 7,40 (m, 1 H), 7,15 – 7,25 (m, 2 H), 6,91 (t, J = 51,2 Гц, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 3,17 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,44 (t, J = 5,7 Гц, 3 H) LCMS: RT= 4,92 мин., масса/заряд = 437,0	0,016
I-6	 <p><i>N</i>-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-<i>N</i>-(пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,71 (br s, 1 H), 8,58 (br s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,80 – 7,85 (m, 1 H), 7,31 – 7,35 (m 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,21 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,46 (t, J = 7,6 Гц, 1 H) LCMS: RT = 3,39 мин., масса/заряд = 402,0	0,029
I-7	 <p><i>N</i>-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-3-(трифторметил)анилин</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1 H) 7,52 (t, J = 51,2 Гц, 1 H) 7,22 – 7,35 (m, 2 H) 6,89 – 6,87 (m, 3 H) 4,80 (d, J = 6,1 Гц, 2 H) LCMS: RT 5,20 мин., масса/заряд = 377,0	0,222

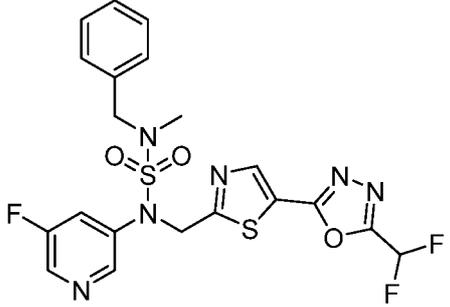
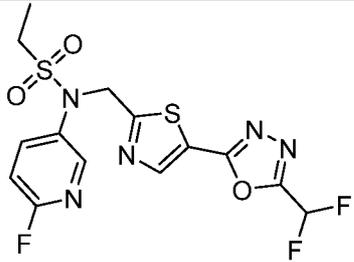
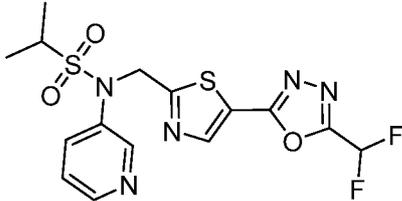
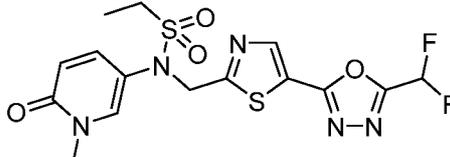
I-8	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(3-(трифторметил)фенил)никотинамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,50 – 8,60 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 7,71 (d, $J = 7,8$ Гц, 1 H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Гц, 1 H), 7,35 – 7,45 (m, 2 H), 7,25 – 7,30 (m, 1 H) 7,20 – 7,25 (m, 1 H) 6,91 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H) 5,46 (s, 2 H)	0,088
I-9	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-фенилметансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta =$ 8,37 (s, 1 H), 7,33 - 7,49 (m, 5 H), 6,90 (t, 1 H, $J = 51,6$ Гц) 5,27 (s, 2 H), 3,05 (s, 3 H) ppm	0,051
I-10	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-фенилэтансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1 H), 7,29 - 7,53 (m, 5 H), 6,90 (t, 1 H, $J = 51,5$ Гц), 5,30 (s, 2 H), 3,17 (q, $J = 7,34$ Гц, 2 H), 1,45 (t, $J = 7,46$ Гц, 4 H) ppm	0,026
I-12	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((5-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ ppm 8,39 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,41 (br s, 1 H) 7,32 (br d, $J = 3,91$ Гц, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 2,48 - 2,59 (m, 1H) 1,10 - 1,17 (m, 2 H) 0,99 - 1,09 (m, 2 H)	0,869

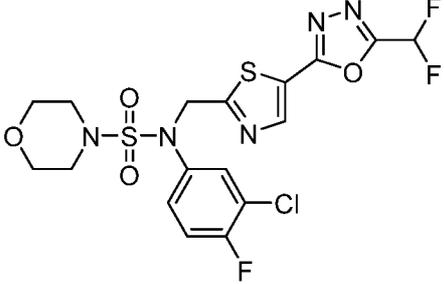
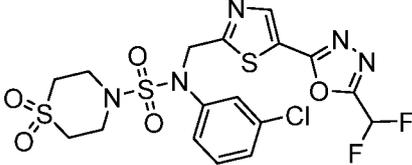
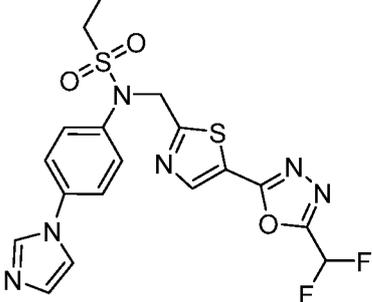
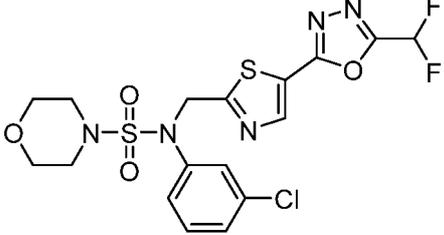
I-13	 <p>N-(3-Хлор-4-фторфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)метансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1 H) 7,56 (dd, $J=6,36$, 2,69 Гц, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,18 (t, $J=8,56$ Гц, 1 H) 6,76 - 7,08 (m, 1 H) 5,22 (s, 2 H) 3,07 (s, 3 H)	0,021
I-14	 <p>N-(3-Хлор-4-фторфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,38 (s, 1 H) 7,54 (dd, $J=6,24$, 2,32 Гц, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 1 H) 7,16 (t, $J=8,68$ Гц, 1 H) 6,76 - 7,06 (m, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 3,18 (q, $J=7,34$ Гц, 2 H) 1,45 (t, $J=7,34$ Гц, 3 H)	0,014
I-15	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)этансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1 H) 7,98 (d, $J=0,98$ Гц, 1 H) 7,75 (d, $J=8,56$ Гц, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,18 (d, $J=8,31$ Гц, 1H) 6,75 - 7,05 (m, 1 H) 5,39 (s, 2 H) 4,09 (s, 3 H) 3,19 (q, $J=7,17$ Гц, 2 H) 1,46 (t, $J=7,46$ Гц, 3 H)	0,014
I-16	 <p>[(3-Хлорфенил)({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)сульфамоил]диметиламин</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,28-7,42 (m, 3 H) 6,76-6,06 (m, 1 H) 5,17 (s, 2 H) 2,82 (s, 6 H)	0,012

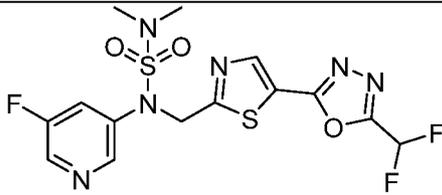
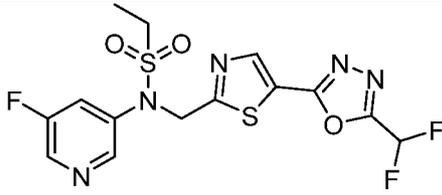
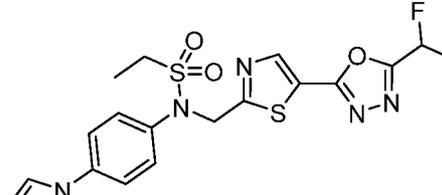
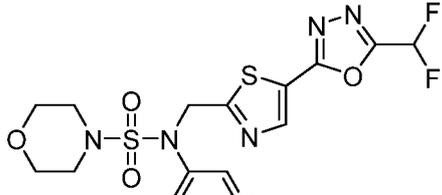
I-17	 <p>N-Циклопропил-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ ppm 8,42 (s, 1 H) 6,74 - 7,07 (m, 1 H) 4,83 (s, 2 H) 3,21 (q, $J=7,50$ Гц, 2 H) 2,70 (br s, 1 H) 1,41 (t, $J=7,46$ Гц, 3 H) 0,83 - 0,95 (m, 4 H)	1,23
I-18	 <p>5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-(1-(2,6-дифторфенил)циклопропил)тиазол-2-амин</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,62 (br s, 1 H), 7,95 (br s, 1 H), 7,29—7,67 (перекрывание m, 2 H), 7,02—7,18 (m, 2 H), 1,35 (d, $J = 26,80$ Гц, 4 H)	1,95
I-19	 <p>5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-фенэтилтиазол-2-амин</p>	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ ppm 7,86 (s, 1 H) 7,16 - 7,46 (m, 5 H) 6,68 - 7,03 (m, 1 H) 5,75 (br s, 1 H) 3,64 (br d, $J=6,11$ Гц, 2 H) 3,02 (br t, $J=6,85$ Гц, 2 H)	13,6
I-20	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-фенилциклопропил)этансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ - <i>d</i> ₃) δ 8,78 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,50 (d, $J=7,34$ Гц, 2 H), 7,26-7,38 (m, 4 H), 7,04 (s, 0,25 H), 6,91 (s, 0,5 H), 6,78 (s, 0,25 H), 4,94 (s, 2 H), 2,81 (q, $J=7,58$ Гц, 2 H), 1,47 (m, 2 H), 1,31-1,22 (m, 5 H).	4,14

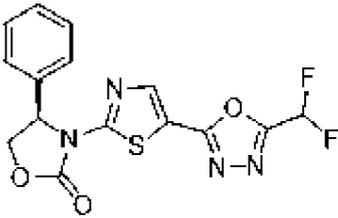
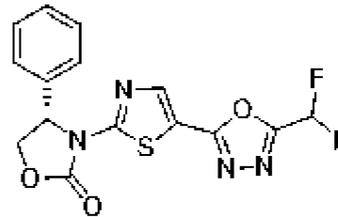
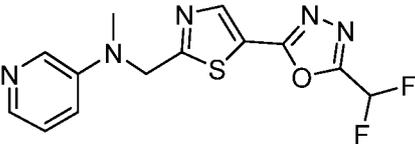
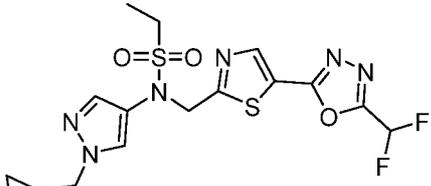
I-21	 <p>1-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-3,3-диметил-1-(пиридин-3-ил)мочевина</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> 4) δ ppm 9,55 (s, 1 H) 8,78 (br d, <i>J</i> =5,62 Гц, 1 H) 8,52 - 8,59 (m, 2 H) 8,06 (br d, <i>J</i> =7,83 Гц, 1 H) 7,26 (t, <i>J</i> =51,2 Гц, 1 H) 6,33 (s, 2 H) 3,09 (s, 6 H). LCMS: RT = 2,85 мин., масса/заряд = 381,1	1,2
I-22	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 8,40 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,21 (t, <i>J</i> = 51,2 Гц, 1H), 6,79 (m, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 3,56 (m, 4 H), 3,25 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 H), 2,51 (m, 4 H), 2,32 (s, 3 H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3 H). масса/заряд = 500,1	0,143
I-23	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-морфолинопиридин-3-ил)этансульфонамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,51 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,69 (m, 1 H), 7,54 (t, <i>J</i> = 51,2 Гц, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 3,66 (m, 4 H), 3,44 (m, 4 H), 3,30 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2 H), 1,29 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3 H). масса/заряд = 487,1	0,417
I-24	 <p>Метил-3-(N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этилсульфонамидо)бензоат</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,50 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,95-7,83 (m, 2 H), 7,67-7,39 (m, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,45-3,33 (m, 2), 1,28 (t, <i>J</i> =7,21 Гц, 3 H). LCMS: RT = 4,73 мин., масса/заряд = 459,1	0,031

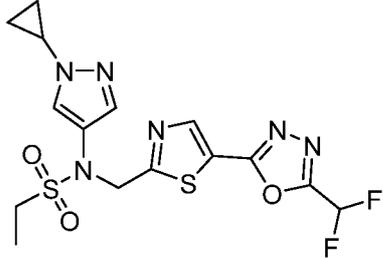
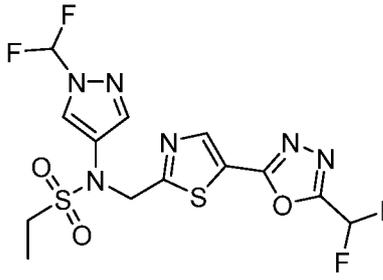
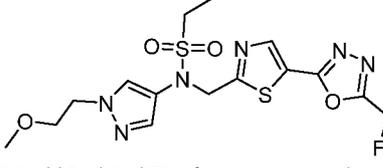
I-25	 <p>трет-Бутил-4-(N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этилсульфонамидо)бензоат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1 H), 8,01 (m, 2 H), 7,53 (m, 2 H), 6,91 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 3,21 (q, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 1,57 (s, 9 H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Гц, 3 H). масса/заряд = 501,1	0,101
I-26	 <p>Метил-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)(пиридин-3-ил)карбамат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ ppm 9,55 (s, 1 H) 8,85 (br d, $J=5,87$ Гц, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,45 (br d, $J=8,80$ Гц, 1 H) 8,06 – 8,13 (m, 1 H) 7,26 (t, $J=51,2$ Гц, 1 H) 3,86 (s, 3 H). LCMS: RT = 2,97 мин., масса/заряд = 368,0	2,5
I-27	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиримидин-5-ил)этансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,12 (s, 1 H), 9,00 (s, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 7,70-7,30 (m, 1 H), 5,50 (s, 2 H), 3,55-3,40 (m, 2 H), 1,31 (t, -7,34 Гц, 3 H). LCMS: RT = 3,84 мин., масса/заряд = 403,0	0,050
I-28	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)пиридин-3-амин</p>	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ ppm 8,58 (s, 1 H) 8,22 - 8,32 (m, 2 H) 7,69 - 7,78 (m, 2 H) 7,26 (t, $J=51,2$ Гц, 1 H) 6,17 (s, 2 H). LCMS: RT = 1,24 мин., масса/заряд = 310,1	1,5

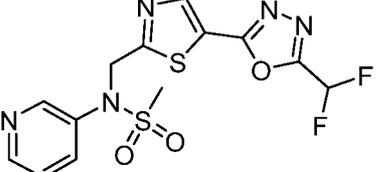
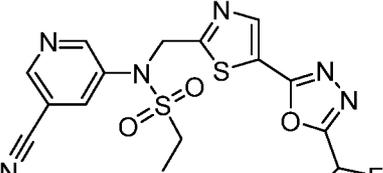
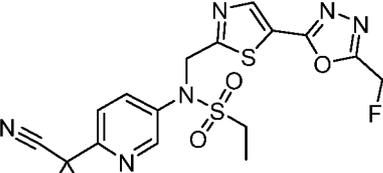
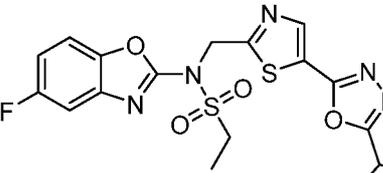
<p>I-29</p>		<p>^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$) δ 8,55 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,67 (d, $J=9,05$ Гц, 1 H), 7,36-7,28 (m, 2 H), 7,19 (d, $J=6,60$ Гц, 2 H), 7,04-6,77 (m, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 2,74 (s, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 5,23 мин., масса/заряд = 511,1</p>	<p>0,041</p>
<p>I-30</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-фторпиридин-3-ил)этансульфонамид</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 6,91 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,21 (q, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Гц, 3 H).</p> <p>масса/заряд = 420,0</p>	<p>0,011</p>
<p>I-31</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридин-3-ил)пропан-2-сульфонамид</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,72 (s, 1 H), 8,50 (m, 2 H), 8,02 (m, 1 H), 7,40-7,66 (m, 2 H), 5,46 (s, 2 H), 3,60 (m, 1 H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Гц, 6 H).</p> <p>масса/заряд = 416,1</p>	<p>0,042</p>
<p>I-32</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)этансульфонамид</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,47 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,66 (d, $J=9,54$, 1 H), 7,35 (s, 0,25 H), 7,22 (s, 0,5 H), 7,09 (s, 0,25 H), 6,53 (d, $J=9,54$ Гц, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,35-3,30 (m, 2 H), 1,43 (t, $J=7,34$ Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 3,53 мин., масса/заряд = 432,1</p>	<p>0,411</p>

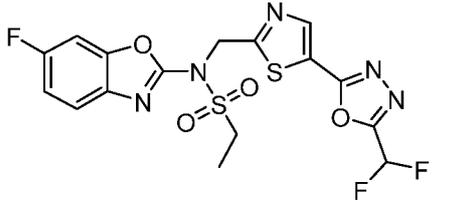
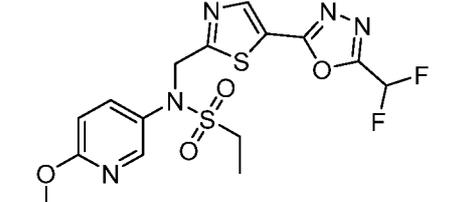
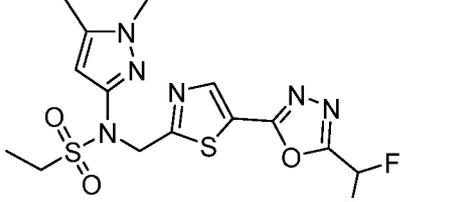
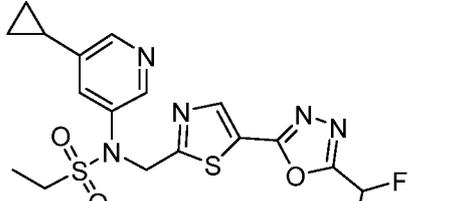
I-33	 <p>N-(3-Хлор-4-фторфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)морфолин-4-сульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,52 (s, 1 H), 7,86-7,95 (m, 1 H), 7,35-7,69 (m, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 3,58 (m, 4 H), 3,20 (m, 4 H). масса/заряд = 510,0	0,047
I-34	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)тиоморфолин-4-сульфонамид-1,1-диоксид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 8,41 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 3 H) 6,91 (t, <i>J</i> =52,4 Гц, 1 H) 5,15 (s, 2 H) 3,73 - 3,82 (m, 4H) 3,05 - 3,13 (m, 4 H). LCMS: RT = 4,83 мин., масса/заряд = 540,0	0,022
I-35	 <p>N-(4-(1H-Имидазол-1-ил)фенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,51 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,69-7,76 (m, 5 H), 7,3 (t, <i>J</i> = 51,2 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 3,37 (q, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2 H), 1,30 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3 H). масса/заряд = 467,0	0,008
I-36	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,52 (s, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 7,54-7,58 (m, 2 H), 7,36-7,44 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 3,59 (m, 4 H), 3,18 (m, 4 H). масса/заряд = 492,1	0,005

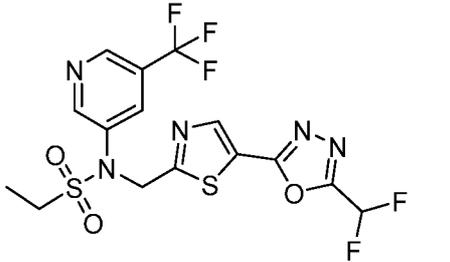
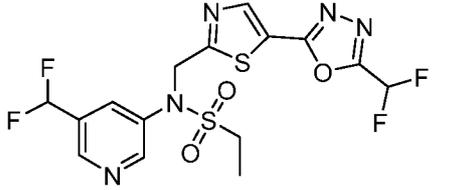
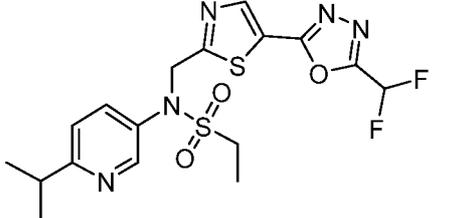
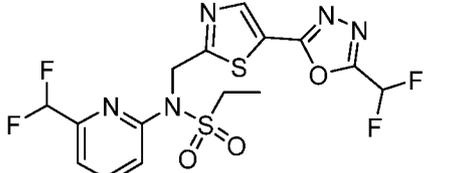
	ил)метил)морфолин-4-сульфонамид		
I-37		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,63 (s, 1 H), 8,54 (d, J=9, Гц, 2 H), 8,10 (d, J=10,0 Гц, 1 H), 7,65-7,39 (m, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 2,83 (s, 6 H). LCMS: RT = 4,39 мин., масса/заряд = 435,1	0,013
I-38	 N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)этансульфонамид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,62-8,52 (m, H), 8,13-8,09 (m, 1 H), 7,65-7,39 (m, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 3,55 -3,45 (m, 2 H), 1,30 (t, J=7,34 Гц, 3 H). LCMS: RT = 4,32 мин., масса/заряд = 420,0	0,019
I-39	 N-(4-(1H-Пиразол-1-ил)фенил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,36 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 3 H) 7,55 (d, J=8,31 Гц, 2 H) 6,90 (t, J=52,0 Гц, 1 H) 6,48 (s, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 3,19 (d, J=7,34 Гц, 2 H) 1,46 (t, J=7,46 Гц, 3 H). LCMS: RT = 4,67 мин., масса/заряд = 467,0	0,010
I-40	 N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридин-3-ил)морфолин-4-сульфонамид	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,57 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,27 (m, 1 H), 7,97 (m, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 7,22 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 3,36 (m, 4 H), 3,10 (m, 4 H). масса/заряд = 459,1	4,22

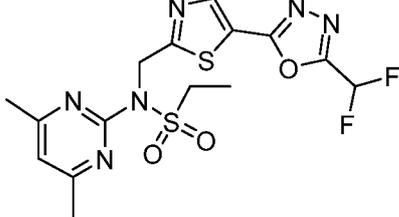
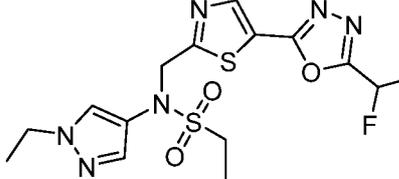
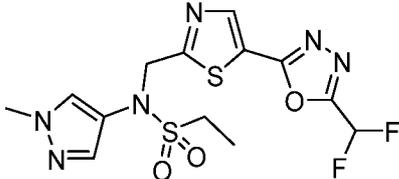
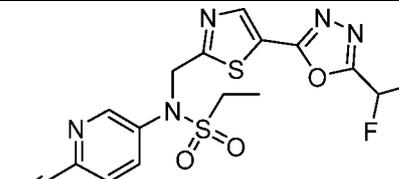
I-43	 <p>(R)-3-(5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он</p>	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 8,07 (s, 1 H) 7,40 (s, 5 H) 7,19 (t, 1 H, J = 51,6 Гц) 5,84 (dd, J = 8,80, 3,67 Гц, 1 H) 5,03 (t, J = 8,80 Гц, 1 H) 4,48 (dd, J = 8,93, 4,03 Гц, 1 H) ppm LCMS: RT = 4,67 мин., масса/заряд = 365,1	0,085
I-44	 <p>(S)-3-(5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он</p>	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 8,07 (s, 1 H), 7,40 (s, 4 H), 7,33 - 7,38 (m, 1 H), 7,19 (t, 1 H, J = 5,6 Гц), 5,84 (dd, J = 8,56, 3,91 Гц, 1 H), 5,03 (t, J = 8,93 Гц, 1 H), 4,43 - 4,51 (m, 1 H) ppm LCMS: RT = 4,95 мин., масса/заряд = 365,1	8,97
I-45	 <p>N-(1-(Циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ ppm 8,55 (s, 1 H), 8,27 – 8,24 (m, 2 H), 7,78 – 7,67 (m, 2 H), 7,23 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,15 (s, 2 H), 2,90 (s, 3 H). LCMS: RT = 2,431 мин., масса/заряд = 324,0	1,3
I-46	 <p>N-(1-(Циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ ppm 8,40 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,93 (d, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,18 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,42 (t, J = 7,6 Гц, 3 H), 1,31 – 1,22 (m, 1 H), 0,70 – 0,62 (m, 2 H), 0,38 – 0,32 (m, 2 H). LCMS: RT = 2,417 мин., масса/заряд = 444,9	0,077

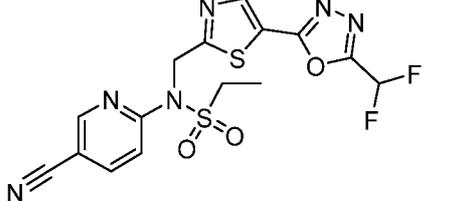
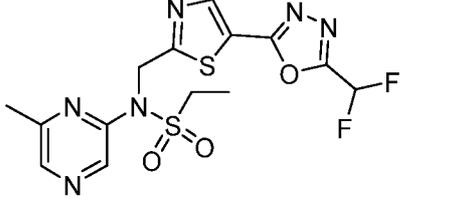
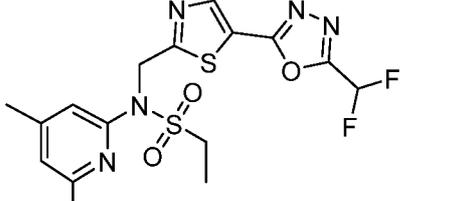
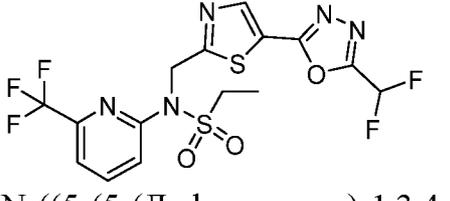
I-47	 <p>N-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,40 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,58 – 3,52 (m, 1 H), 3,16 (q, J = 8,0 Гц, 2 H), 1,42 (t, J = 8,0 Гц, 3 H), 1,13 – 1,00 (m, 4 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,223 мин., масса/заряд = 430,9</p>	0,070
I-48	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)этансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,35 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 6,96 (t, J = 60,4 Гц, 1 H), 6,84 (t, J = 45,2 Гц, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,10 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,33 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 3,543 мин., масса/заряд = 441,1</p>	0,262
I-49	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)этансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,40 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,22 (t, J = 4,8 Гц, 2 H), 3,70 (t, J = 5,2 Гц, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,17 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,41 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 3,093 мин., масса/заряд = 448,9</p>	0,134
I-50	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридин-3-ил)циклопропансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,69 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,53 – 8,50 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,79 – 7,76 (m, 1 H), 7,30 – 7,26 (m, 1 H), 6,83 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 2,53 – 2,46 (m, 1 H), 1,06 – 0,95 (m, 4 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,897 мин., масса/заряд = 414,1</p>	0,036

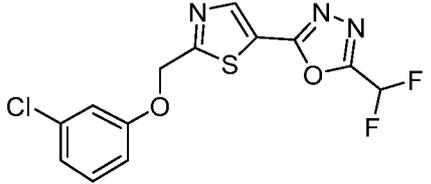
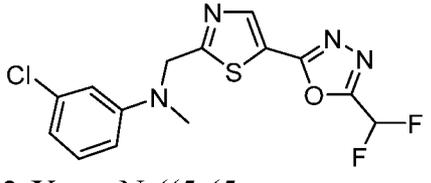
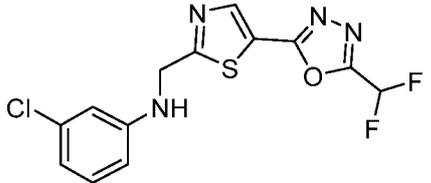
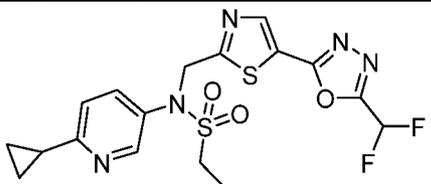
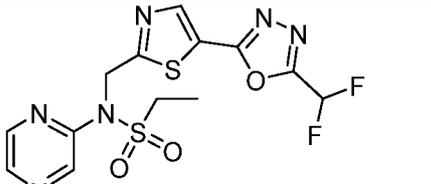
<p>I-51</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридин-3-ил)метансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,54 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,93 – 7,90 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,49 – 7,44 (m, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,84 (s, 2 H), 3,00 (s, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,096 мин., масса/заряд = 387,9</p>	<p>0,676</p>
<p>I-52</p>	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,96 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,18 – 8,17 (m, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,21 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,44 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,752 мин., масса/заряд = 427,1</p>	<p>0,022</p>
<p>I-53</p>	 <p>N-(6-(2-Цианопропан-2-ил)пиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,70 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,22 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,75 (s, 6 H), 1,47 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,828 мин., масса/заряд = 469,2</p>	<p>0,317</p>
<p>I-54</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)этансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,45 (s, 1 H), 7,40 – 7,38 (m, 1 H), 7,10 – 6,91 (m, 3 H), 5,40 (s, 2 H), 3,29 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,52 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 3,800 мин., масса/заряд = 460,0</p>	<p>0,104</p>

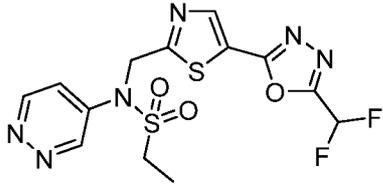
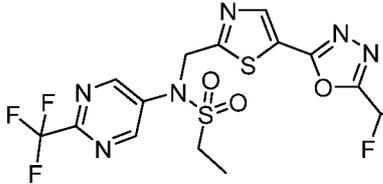
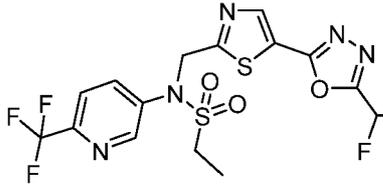
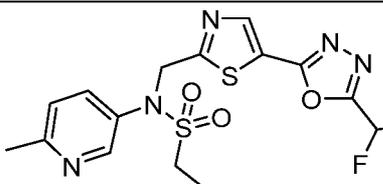
I-55	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,44 (s, 1 H), 7,29 – 7,21 (m, 2 H), 7,10 – 7,04 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 3,29 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,52 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,863 мин., масса/заряд = 459,7</p>	0,124
I-56	 <p>N-(6-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,39 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,85 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,41 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 7,06 – 6,76 (m, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 3,20 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,47 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,886 мин., масса/заряд = 468,1</p>	0,050
I-57	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1,5-диметил-1H-пирозол-3-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,40 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,27 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,42 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 3,486 мин., масса/заряд = 418,9</p>	0,117
I-58	 <p>N-(5-Циклопропилпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,45 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 3,19 (q, J = 8,0 Гц, 2 H), 1,92 – 1,89 (m, 1 H), 1,45 (t, J = 7,2 Гц, 3 H), 1,11 – 1,05 (m, 2 H), 0,76 – 0,74 (m, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,992 мин., масса/заряд = 442,3</p>	0,025

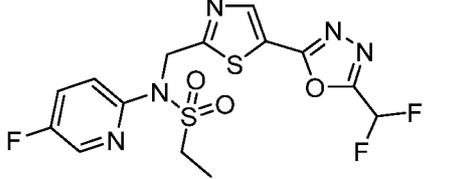
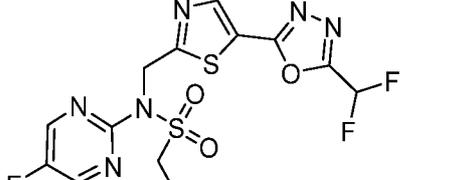
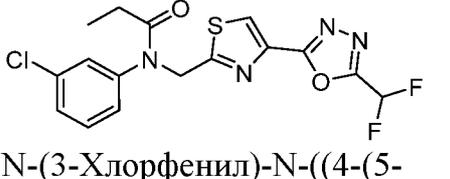
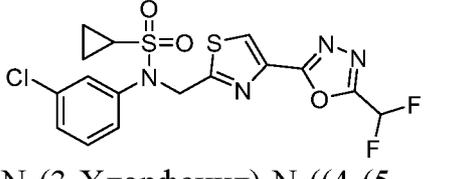
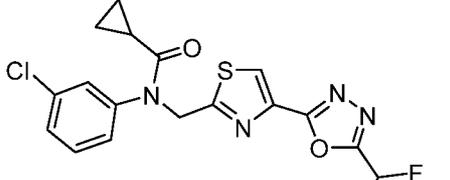
<p>I-59</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,93 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,22 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,45 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,190 мин., масса/заряд = 469,8</p>	<p>0,030</p>
<p>I-60</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-(дифторметил)пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,85 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 52,0 Гц, 1 H), 6,74 (t, J = 56,0 Гц, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,22 (q, J = 4,0 Гц, 2 H), 1,46 (t, J = 8,0 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,508 мин., масса/заряд = 452,1</p>	<p>0,070</p>
<p>I-61</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-изопропилпиридин-3-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,59 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,75 – 7,71 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 3,20 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,11 – 3,03 (m, 1 H), 1,47 (t, J = 7,2 Гц, 3 H), 1,29 (d, J = 7,2 Гц, 6 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,757 мин., масса/заряд = 444,2</p>	<p>0,073</p>
<p>I-62</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,30 (s, 1 H), 7,85 – 7,69 (m, 2 H), 7,39 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 6,81 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,47 (t, J = 79,2 Гц, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 3,29 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,33 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,238 мин., масса/заряд = 452,1</p>	<p>0,0206</p>

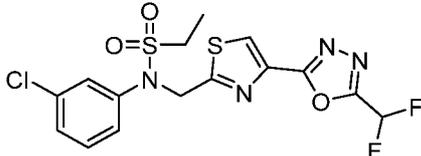
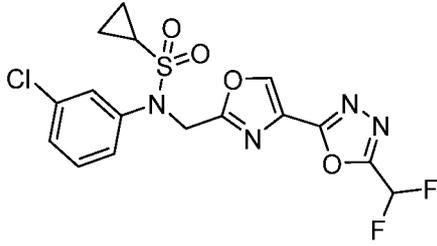
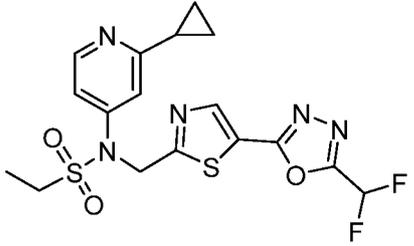
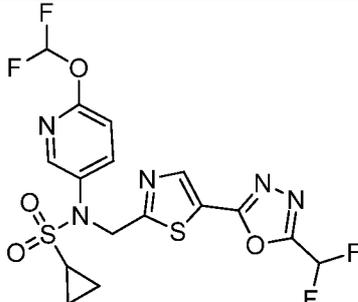
<p>I-63</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)этансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,40 (s, 1 H), 6,89 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,95 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 2,44 (s, 6 H), 1,39 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 3,758 мин., масса/заряд = 431,2</p>	<p>0,018</p>
<p>I-64</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)этансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,40 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,12 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,17 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,50 – 1,40 (m, 6 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,418 мин., масса/заряд = 418,9</p>	<p>0,065</p>
<p>I-65</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,33 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,11 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,14 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,28 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,950 мин., масса/заряд = 404,9</p>	<p>0,022</p>
<p>I-66</p>	 <p>N-(6-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,87 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 3,23 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,43 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,030 мин., масса/заряд = 426,8</p>	<p>0,029</p>

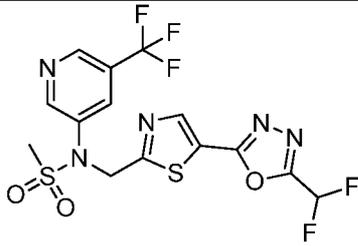
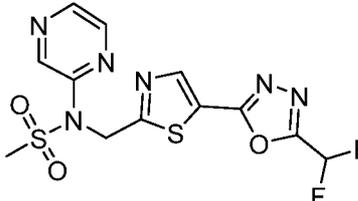
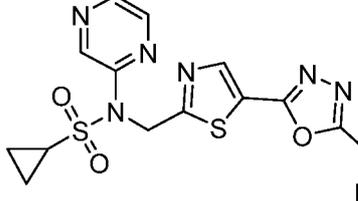
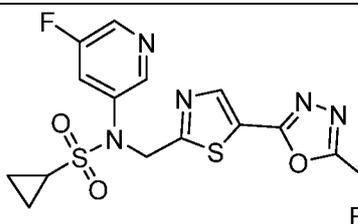
I-67	 <p>N-(5-Цианопиридин-2-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,66 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,96 – 7,78 (m, 2 H), 6,90 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 3,48 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,43 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,180 мин., масса/заряд = 427,1</p>	0,037
I-68	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-метилпиразин-2-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,80 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 6,90 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 3,38 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,42 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,657 мин., масса/заряд = 417,1</p>	0,100
I-69	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(4,6-диметилпиридин-2-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,38 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,02 – 6,72 (m, 2 H), 5,58 (s, 2 H), 3,24 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 1,36 (t, J = 7,4 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 3,082 мин., масса/заряд = 429,9</p>	0,071
I-70	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,42 (s, 1 H), 8,07 – 8,02 (m, 1 H), 7,92 – 7,89 (m, 1 H), 7,61 – 7,58 (m, 1 H), 7,19 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 3,57 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,38 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,965 мин., масса/заряд = 470,1</p>	0,0281

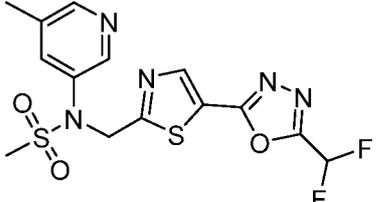
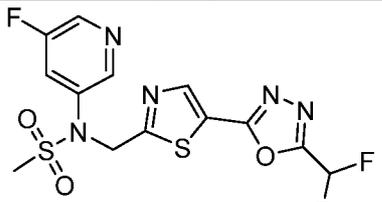
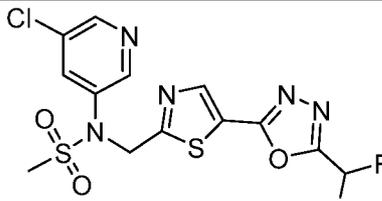
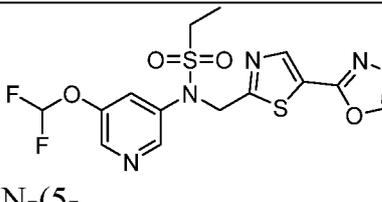
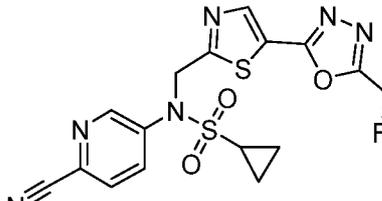
I-71	 <p>2-(2-((3-Хлорфенокси)метил)тиазол-5-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,49 (s, 1 H), 7,29 – 7,24 (m, 1 H), 7,06 – 7,04 (m, 2 H), 6,94 – 6,78 (m, 2 H), 5,43 (s, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,840 мин., масса/заряд = 344,1</p>	0,251
I-72	 <p>3-Хлор-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-метиланилин</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,55 (s, 1 H), 7,43 – 6,70 (m, 5 H), 4,93 (s, 2 H), 3,26 (s, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 3,547 мин., масса/заряд = 356,8</p>	0,034
I-73	 <p>3-Хлор-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)анилин</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,37 (s, 1 H), 7,06 – 6,44 (m, 5 H), 4,66 (s, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,368 мин., масса/заряд = 343,1</p>	0,046
I-74	 <p>N-(6-Циклопропилпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,46 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,4, 2,8 Гц, 1 H), 7,33 – 7,07 (m, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 3,31 – 3,27 (m, 2 H), 2,11 – 2,08 (m, 1 H), 1,40 (t, J = 7,2 Гц, 3 H), 1,04 – 0,94 (m, 4 H).</p> <p>LCMS: RT = 5,273 мин., масса/заряд = 441,9</p>	0,016
I-75	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиразин-2-ил)этансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,00 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 8,39 – 8,35 (m, 2 H), 6,89 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 3,41 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,43 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,823 мин., масса/заряд = 403,1</p>	0,023

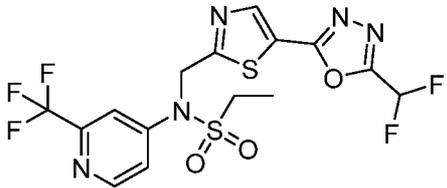
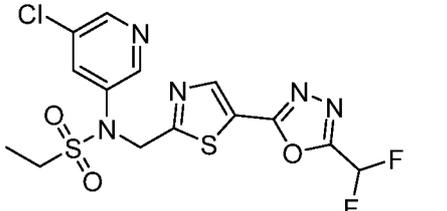
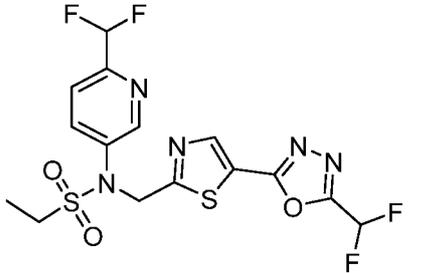
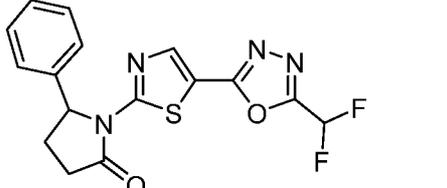
I-76	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,57 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,42 – 7,40 (m, 1 H), 7,22 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,85 (s, 2 H), 3,10 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,36 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 3,671 мин., масса/заряд = 402,9</p>	0,097
I-77	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,10 (s, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,32 (d, J = 12 Гц, 2 H), 3,25 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,44 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,594 мин., масса/заряд = 471,1</p>	0,155
I-78	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,86 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 3,23 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,45 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,882 мин., масса/заряд = 470,1</p>	0,059
I-79	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,55 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,73 – 7,68 (m, 1 H), 7,20 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 3,20 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 1,46 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,616 мин., масса/заряд = 416,2</p>	0,073

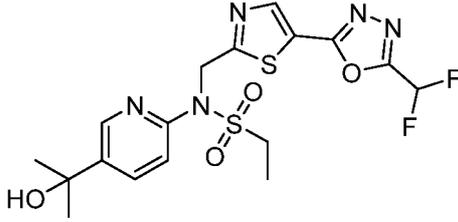
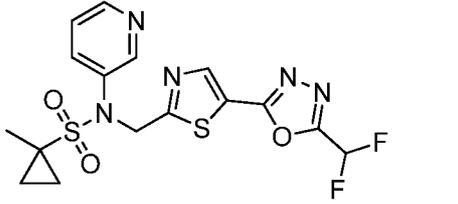
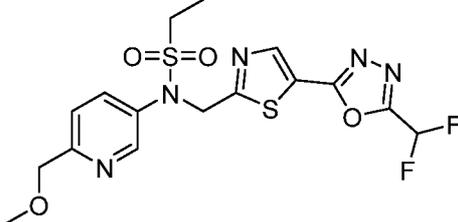
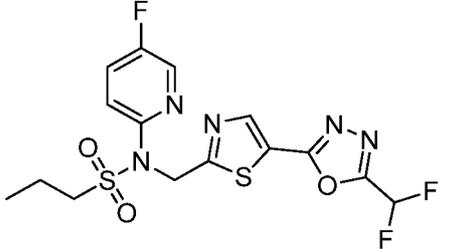
I-80	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,37 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,70 – 7,60 (m, 1 H), 7,50 – 7,40 (m, 1 H), 6,89 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 3,25 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,40 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,661 мин., масса/заряд = 419,9</p>	0,0265
I-81	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,49 (s, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 6,90 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,91 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,45 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,977 мин., масса/заряд = 421,1</p>	0,116
I-82	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)пропионамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,28 (s, 1 H), 7,37 – 7,32 (m, 2 H), 7,25 – 7,23 (m, 1 H), 7,10 – 7,07 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 2,19 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,21 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,931 мин., масса/заряд = 399,1</p>	4,1
I-83	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,26 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,41 – 7,30 (m, 3 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 2,59 – 2,52 (m, 1 H), 1,18 – 1,13 (m, 2 H), 1,08 – 1,04 (m, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,944 мин., масса/заряд = 447,1</p>	0,759
I-84	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,27 (s, 1 H), 7,40 – 7,20 (m, 4 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 1,50 – 1,40 (m, 1 H), 1,18 – 1,09 (m, 2 H), 0,83 – 0,74 (m, 2 H).</p>	7,5

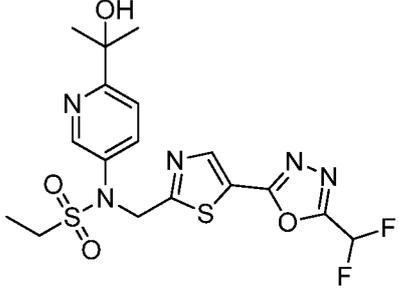
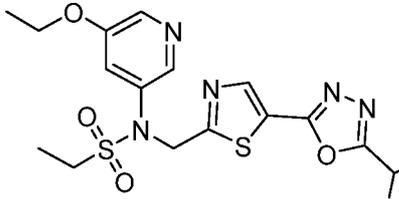
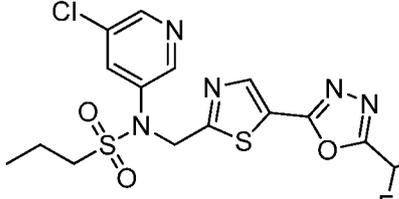
	N-(3-Хлорфенил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропанкарбоксамид	LCMS: RT = 1,163 мин., масса/заряд = 410,8	
I-85	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,26 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,37 – 7,31 (m, 3 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,19 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,46 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,922 мин., масса/заряд = 435,0</p>	0,584
I-86	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)оксазол-2-ил)метил)циклопропансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,36 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,39 – 7,37 (m, 1 H), 7,33 – 7,30 (m, 2 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 2,69 – 2,65 (m, 1 H), 1,09 – 0,90 (m, 4 H).</p> <p>LCMS: RT = 3,210 мин., масса/заряд = 431,1</p>	8,0
I-87	 <p>N-(2-Циклопропилпиридин-4-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,42 – 8,36 (m, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,18 – 7,14 (m, 1 H), 6,90 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 3,26 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 2,04 – 1,95 (m, 1 H), 1,42 (t, J = 7,2 Гц, 3 H), 1,05 – 1,00 (m, 4 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,094 мин., масса/заряд = 441,9</p>	0,039
I-88	 <p>N-(6-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,39 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,87 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1 H), 7,42 (t, J = 72,0 Гц, 1 H), 7,06 – 6,77 (m, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 2,64 – 2,48 (m, 1 H), 1,21 – 0,98 (m, 4 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,957 мин., масса/заряд = 479,9</p>	0,048

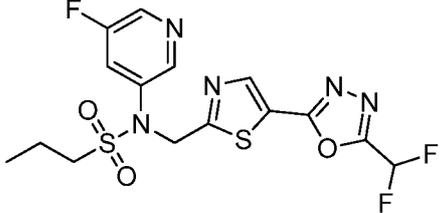
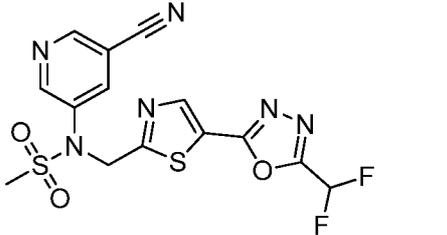
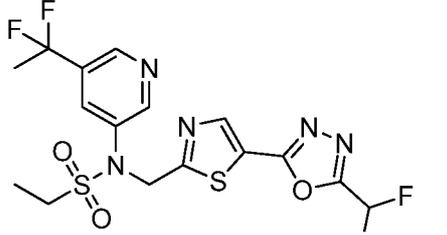
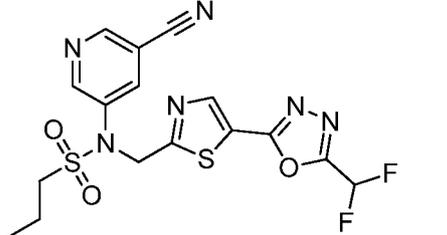
	1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфо- намид		
I-89	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,95 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,87 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,12 (s, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,878 мин., масса/заряд = 455,9</p>	0,049
I-90	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пирозин-2-ил)метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,00 (s, 1 H), 8,47 – 8,36 (m, 3 H), 6,91 (t, J = 51,2 Гц, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 3,27 (s, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,943 мин., масса/заряд = 389,1</p>	0,041
I-91	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пирозин-2-ил)циклопропансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,02 (d, J = 1,2 Гц, 1 H), 8,46 – 8,35 (m, 3 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 2,72 – 2,61 (m, 1 H), 1,27 – 1,21 (m, 2 H), 1,11 – 1,01 (m, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,031 мин., масса/заряд = 415,1</p>	0,018
I-92	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпирозин-3-ил)циклопропансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 4,0 Гц, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,68 – 7,62 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 2,63 – 2,52 (m, 1 H), 1,17 – 1,02 (m, 4 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,295 мин., масса/заряд = 431,9</p>	0,014

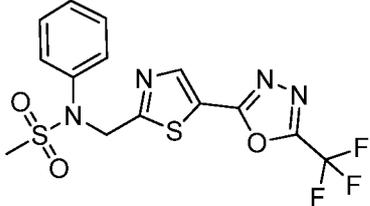
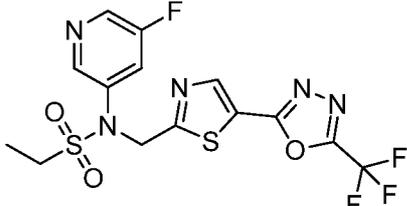
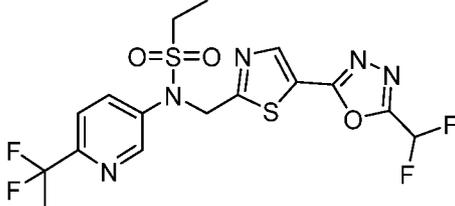
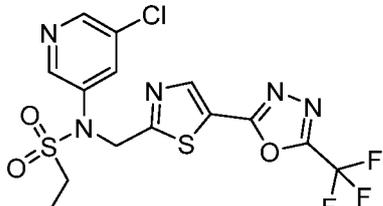
<p>I-93</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)метансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 – 8,43 (m, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,828 мин., масса/заряд = 401,9</p>	<p>0,055</p>
<p>I-94</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)метансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,68 – 7,65 (m, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,12 (s, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,877 мин., масса/заряд = 406,1</p>	<p>0,025</p>
<p>I-95</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)метансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,57 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,188 мин., масса/заряд = 421,8</p>	<p>0,0235</p>
<p>I-96</p>	 <p>N-(5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,63 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,58 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,22 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,44 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,907 мин., масса/заряд = 467,8</p>	<p>0,010</p>
<p>I-97</p>	 <p>N-(4-цианопиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)метансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,89 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 2,59 – 2,53 (m, 1 H), 1,16 – 1,07 (m, 4 H).</p>	<p>0,010</p>

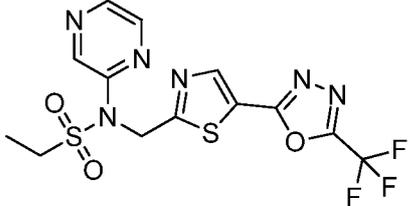
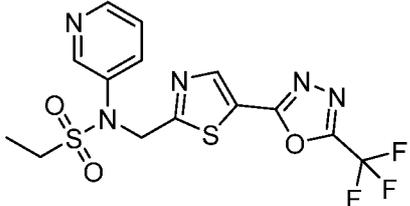
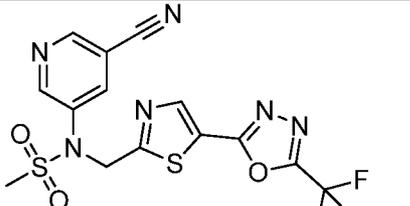
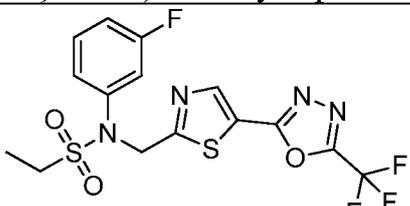
	N-(6-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)циклопропансульфо- намид	LCMS: RT = 0,859 мин., масса/заряд = 439,0	
I-98	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 5,6 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,61 – 7,53 (m, 1 H), 6,83 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 3,24 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,35 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,956 мин., масса/заряд = 469,9</p>	0,069
I-99	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,55 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,89 (t, J = 2,2 Гц, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,22 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,46 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,461 мин., масса/заряд = 435,9</p>	0,0189
I-100	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,77 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,01 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,63 (t, J = 55,2 Гц, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,21 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,45 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,547 мин., масса/заряд = 452,1</p>	0,065
I-101	 <p>1-(5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)-5-фенилпирролидин-2-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1 H), 7,38 – 7,30 (m, 3 H), 7,18 (d, J = 7,2 Гц, 2 H), 6,88 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,80 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 2,93 – 2,74 (m, 3 H), 2,25 – 2,20 (m, 1 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,937 мин., масса/заряд = 362,9</p>	0,171

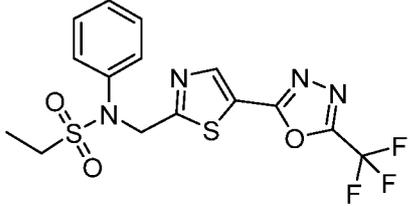
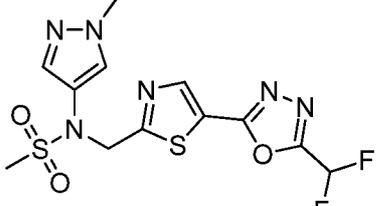
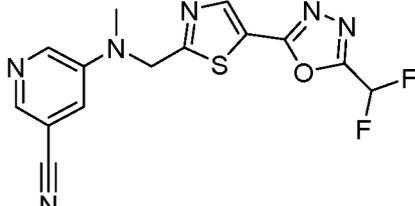
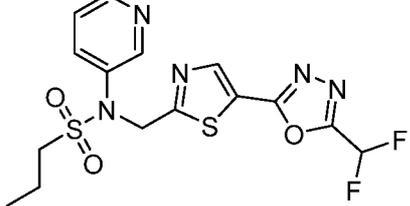
<p>I-102</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)этансульфонамид</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,55 (d, $J = 2,0$ Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,86 (d, $J = 6,8$ Гц, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,8$ Гц, 1 H), 6,89 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 3,29 (q, $J = 7,6$ Гц, 2 H), 1,61 (s, 6 H), 1,39 (t, $J = 7,6$ Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,017 мин., масса/заряд = 459,9</p>	<p>0,137</p>
<p>I-103</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-1-метил-N-(пиридин-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,74 (d, $J = 2,4$ Гц, 1 H), 8,58 (d, $J = 3,6$ Гц, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,87 – 7,81 (m, 1 H), 7,38 – 7,31 (m, 1 H), 6,90 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 1,59 (s, 3 H), 1,22 – 1,15 (m, 2 H), 0,79 – 0,72 (m, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,956 мин., масса/заряд = 427,9</p>	<p>0,013</p>
<p>I-104</p>	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(6-(метоксиметил)пиридин-3-ил)этансульфонамид</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,63 (d, $J = 2,4$ Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,83 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Гц, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 6,91 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 3,20 (q, $J = 7,6$ Гц, 2 H), 1,46 (t, $J = 7,6$ Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,789 мин., масса/заряд = 446,2</p>	<p>0,051</p>
<p>I-105</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамид</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (s, 1 H), 8,28 (d, $J = 3,2$ Гц, 1 H), 7,69 – 7,63 (m, 1 H), 7,51 – 7,43 (m, 1 H), 6,89 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,52 (s, 2 H), 3,20 – 3,14 (m, 2 H), 1,91 – 1,83 (m, 2 H), 1,05 (t, $J = 7,6$ Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,684 мин., масса/заряд = 433,9</p>	<p>0,0268</p>

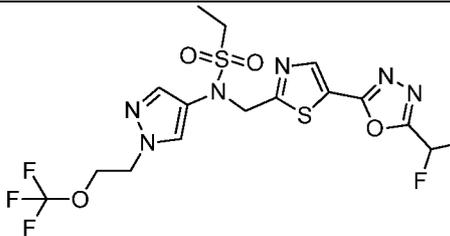
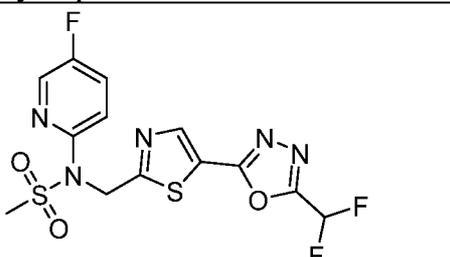
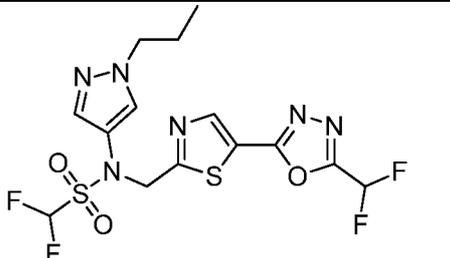
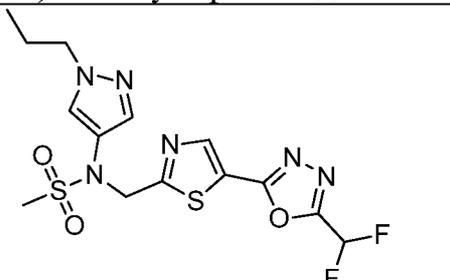
I-106	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,55 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Гц, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 6,89 (t, $J =$ 52,0 Гц, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 3,30 (q, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 2,63 (s, 1 H), 1,39 (t, $J = 7,6$ Гц, 3 H), 1,30 – 1,23 (m, 6 H). LCMS: $R_T = 1,467$ мин., <i>масса/заряд</i> = 460,2	0,480
I-107	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метокси-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,80 (s, 1 H), 8,57 (d, $J = 3,6$ Гц, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,91 – 7,88 (m, 1 H), 7,36 – 7,33 (m, 1 H), 6,90 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 3,87 (t, $J = 5,2$ Гц, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,35 (t, $J = 5,2$ Гц, 2 H). LCMS: $R_T = 1,284$ мин., <i>масса/заряд</i> = 431,9	0,0212
I-108	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-этоксипиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,40 (s, 1 H), 8,32 – 8,27 (m, 2 H), 7,42 – 7,38 (m, 1 H), 6,92 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,10 (q, $J = 6,8$ Гц, 2 H), 3,22 (q, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 1,49 – 1,43 (m, 6 H). LCMS: $R_T = 0,604$ мин., <i>масса/заряд</i> = 446,0	0,0138
I-109	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,60 (d, $J = 2,0$ Гц, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,88 (t, J = 2,4 Гц, 1 H), 6,91 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 3,22 – 3,00 (m, 2 H), 1,99 – 1,70 (m, 2 H), 1,09 (t, $J = 7,6$ Гц, 3 H). LCMS: $R_T = 0,668$ мин., <i>масса/заряд</i> = 449,9	0,00392

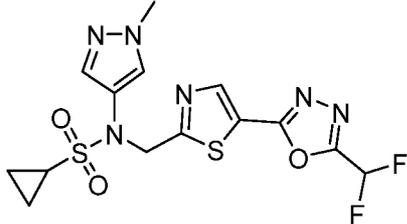
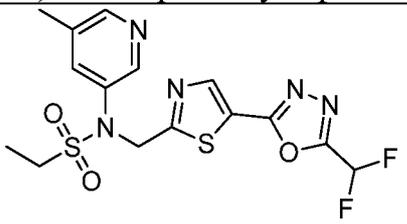
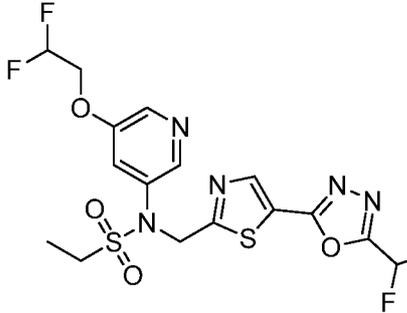
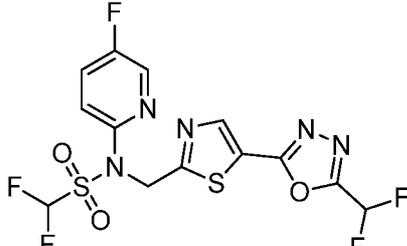
I-110	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)пропан-1-сульфонамид</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,56 (s, 1 H), 8,46 (d, $J = 2,4$ Гц, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,67 – 7,61 (m, 1 H), 6,91 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,19 – 3,09 (m, 2 H), 1,97 – 1,85 (m, 2 H), 1,08 (t, $J = 7,2$ Гц, 3 H). LCMS: $R_T = 2,144$ мин., <i>масса/заряд</i> = 434,2	0,0104
I-111	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,98 (d, $J = 2,4$ Гц, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 6,93 (t, $J = 51,2$ Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H). LCMS: $R_T = 1,456$ мин., <i>масса/заряд</i> = 412,8	0,0374
I-112	 <p>N-[5-(1,1-Дифторэтил)пиридин-3-ил]-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,79 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 6,91 (t, $J = 52,0$ Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,21 (q, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 1,97 (t, $J = 18,4$ Гц, 3 H), 1,46 (t, $J = 7,6$ Гц, 3 H). LCMS: $R_T = 1,138$ мин., <i>масса/заряд</i> = 466,2	0,0101
I-113	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,95 (d, $J = 2,4$ Гц, 1 H), 8,82 (d, $J = 2,0$ Гц, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,20 – 8,12 (m, 1 H), 6,92 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,19 – 3,08 (m, 2 H), 1,98 – 1,85 (m, 2 H), 1,09 (t, $J = 7,6$ Гц, 3 H). LCMS: $R_T = 1,560$ мин., <i>масса/заряд</i> = 441,2	0,0429

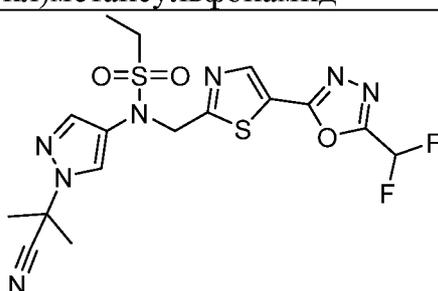
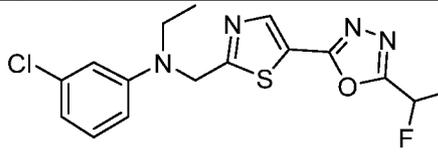
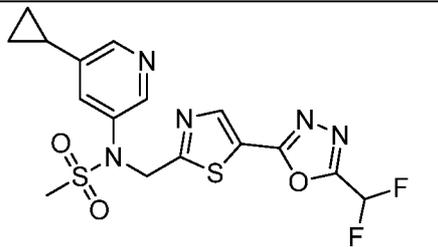
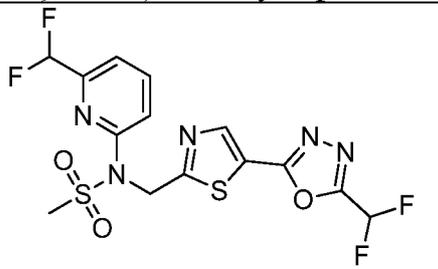
<p>I-114</p>	 <p>N-Фенил-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1 H), 7,48 – 7,38 (m, 5 H), 5,28 (s, 2 H), 3,06 (s, 3 H). LCMS: R_T = 2,568 мин., масса/заряд = 404,8</p>	<p>0,354</p>
<p>I-115</p>	 <p>N-(5-Фторпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,68 – 7,63 (m, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,22 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,46 (t, J = 7,2 Гц, 3 H). LCMS: R_T = 0,904 мин., масса/заряд = 437,9</p>	<p>0,022</p>
<p>I-116</p>	 <p>N-[6-(1,1-Дифторэтил)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,98 – 7,92 (m, 1 H), 7,70 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,22 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 2,01 (t, J = 18,8 Гц, 3 H), 1,46 (t, J = 7,6 Гц, 3 H). LCMS: R_T = 0,908 мин., масса/заряд = 465,9</p>	<p>0,0514</p>
<p>I-117</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,55 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,88 (t, J = 2,0 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,21 (q, J = 4,0 Гц, 2 H), 1,46 (t, J = 8,0 Гц, 3 H). LCMS: R_T = 2,591 мин., масса/заряд = 453,8</p>	<p>0,0245</p>

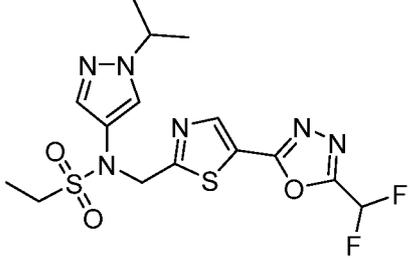
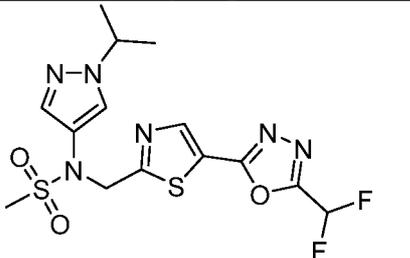
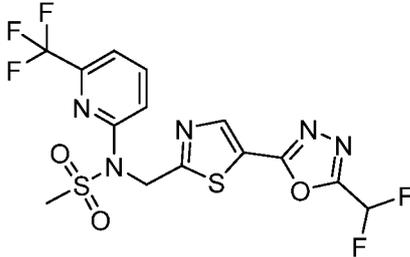
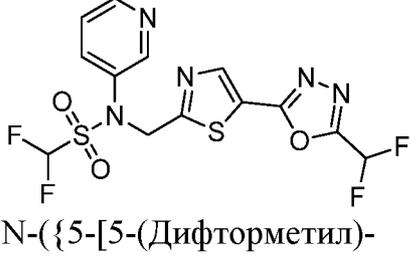
I-118	 <p>N-(Пиразин-2-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,00 (s, 1 H), 8,44 – 8,37 (m, 3 H), 5,58 (s, 2 H), 3,41 (d, $J = 6,8$ Гц, 2 H), 1,43 (t, $J = 6,8$ Гц, 3 H). LCMS: $R_T = 0,895$ мин., <i>масса/заряд</i> = 420,9	0,0278
I-119	 <p>N-(Пиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,73 (s, 1 H), 8,62 – 8,60 (m, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,40 – 7,35 (m, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,22 (q, $J = 6,8$ Гц, 2 H), 1,48 (t, $J = 7,2$ Гц, 3 H). LCMS: $R_T = 1,897$ мин., <i>масса/заряд</i> = 420,1	0,042
I-120	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,98 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,20 (t, $J = 2,0$ Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H). LCMS: $R_T = 2,105$ мин., <i>масса/заряд</i> = 431,1	0,111
I-121	 <p>N-(3-Фторфенил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1 H), 7,41 – 7,36 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,25 – 7,22 (m, 1 H), 7,09 – 7,04 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,19 (q, $J = 7,6$ Гц, 2 H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Гц, 3 H). LCMS: $R_T = 1,978$ мин., <i>масса/заряд</i> = 437,1	0,0839

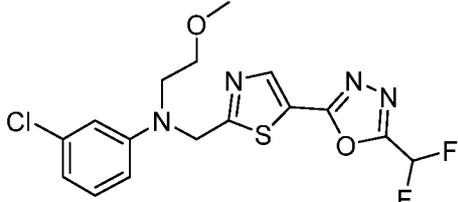
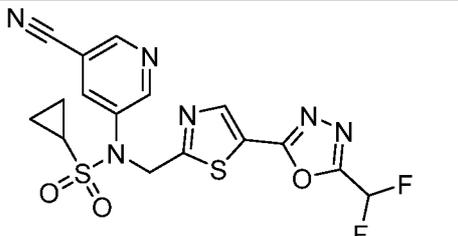
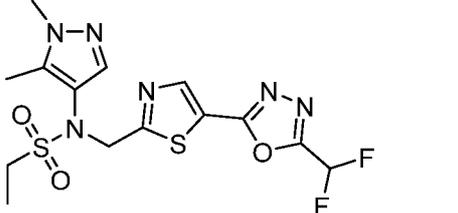
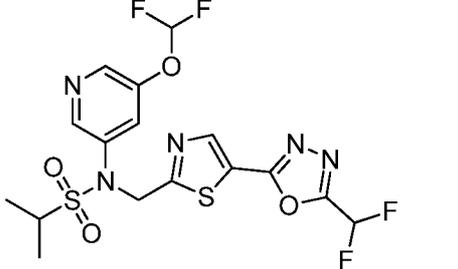
I-122	 <p>N-Фенил-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,38 (s, 1 H), 7,50 – 7,30 (m, 5 H), 5,31 (s, 2 H), 3,17 (q, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Гц, 3 H). LCMS: $R_T = 0,973$ мин., <i>масса/заряд</i> = 419,0	0,0249
I-123	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метансульфонамид</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,42 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 6,91 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H). LCMS: $R_T = 1,057$ мин., <i>масса/заряд</i> = 390,9	0,0388
I-124	 <p>5-[(5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)(метил)амино]пиридин-3-карбонитрил</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,46 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,90 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 3,27 (s, 3 H). LCMS: $R_T = 0,971$ мин., <i>масса/заряд</i> = 349,0	0,0636
I-125	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)пропан-1-сульфонамид</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,71 (d, $J = 2,4$ Гц, 1 H), 8,60 – 8,56 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,85 – 7,82 (m, 1 H), 7,39 – 7,32 (m, 1 H), 6,91 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,18 – 3,11 (m, 2 H), 1,98 – 1,89 (m, 2 H), 1,09 (t, $J = 7,2$ Гц, 3 H). LCMS: $R_T = 0,776$ мин., <i>масса/заряд</i> = 416,1	0,0599

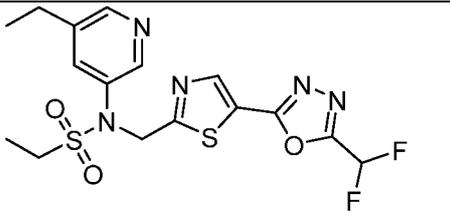
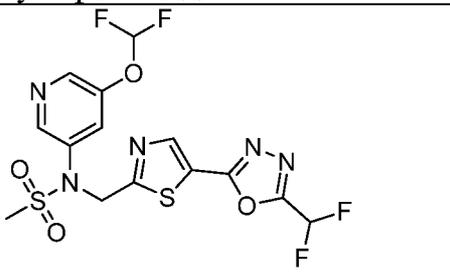
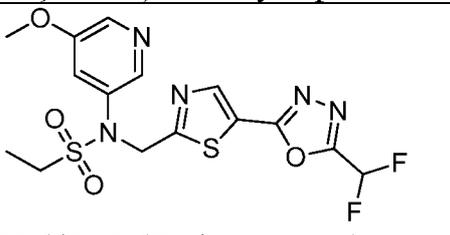
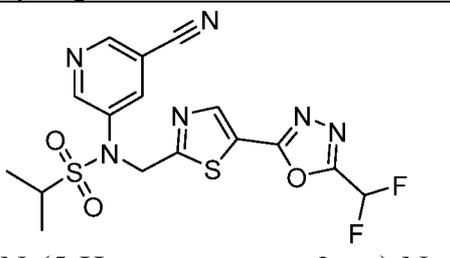
<p>I-126</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{1-[2-(трифторметокси)этил]-1H-пиразол-4-ил}этан-1-сульфонамид</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 6,91 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,36 – 4,33 (m, 2 H), 4,30 – 4,23 (m, 2 H), 3,15 (q, $J = 7,6$ Гц, 2 H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Гц, 3 H). LCMS: $R_T = 1,043$ мин., <i>масса/заряд</i> = 502,9</p>	<p>0,134</p>
<p>I-127</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (s, 1 H), 8,29 (d, $J = 3,2$ Гц, 1 H), 7,67 – 7,61 (m, 1 H), 7,53 – 7,46 (m, 1 H), 6,90 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,50 (s, 2 H), 3,10 (s, 3 H). LCMS: $R_T = 0,854$ мин., <i>масса/заряд</i> = 406,1</p>	<p>0,0215</p>
<p>I-128</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1,1-дифтор-N-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)метансульфонамид</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,42 (s, 1 H), 7,49 (d, $J = 4,4$ Гц, 2 H), 6,92 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 6,44 (t, $J = 53,2$ Гц, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,02 (t, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 1,94 – 1,78 (m, 2 H), 0,88 (t, $J = 7,6$ Гц, 3 H). LCMS: $R_T = 0,901$ мин., <i>масса/заряд</i> = 455,1</p>	<p>0,251</p>
<p>I-129</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(1-</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 6,91 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,03 (t, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 1,92 – 1,81 (m, 2 H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 3 H). LCMS: $R_T = 0,795$ мин., <i>масса/заряд</i> = 418,9</p>	<p>0,118</p>

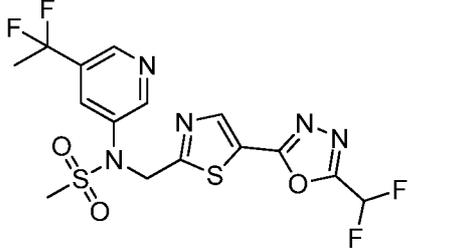
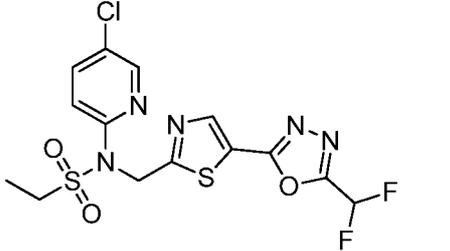
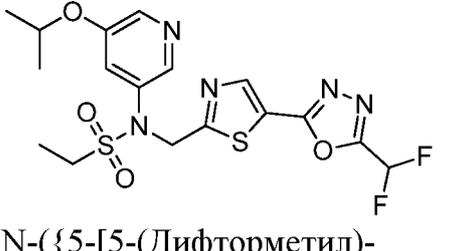
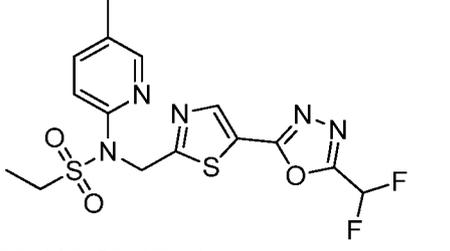
	пропил-1Н-пиразол-4-ил)метансульфонамид		
I-130	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)циклопропансульфонамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,39 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 6,91 (t, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 2,58 – 2,50 (m, 1 H), 1,20 – 1,15 (m, 2 H), 1,07 – 1,01 (m, 2 H). LCMS: R _T = 1,320 мин., масса/заряд = 416,8	0,0348
I-131	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,50 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 6,91 (t, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,20 (q, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,47 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3 H). LCMS: R _T = 0,714 мин., масса/заряд = 416,2	0,013
I-132	 <p>N-[5-(2,2-Дифторэтоксипиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,40 (s, 2 H), 8,32 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1 H), 7,45 (t, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1 H), 6,91 (t, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1 H), 6,25 – 5,96 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,30 – 4,20 (m, 2 H), 3,21 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 H), 1,46 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3 H). LCMS: R _T = 0,857 мин., масса/заряд = 482,2	0,00964
I-133	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1,1-</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,39 (s, 1 H), 8,30 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1 H), 7,58 – 7,55 (m, 1 H), 7,54 – 7,48 (m, 1 H), 7,03 (t, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1 H), 6,33 (t, <i>J</i> = 53,6 Гц, 1 H), 5,55 (s, 2 H). LCMS: R _T = 0,954 мин., масса/заряд = 441,9	0,0857

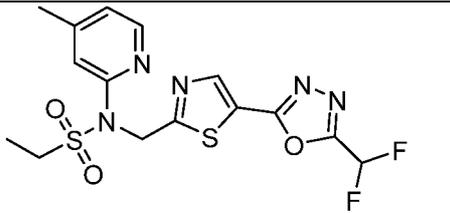
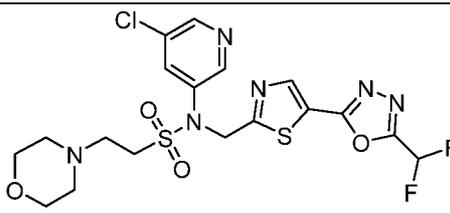
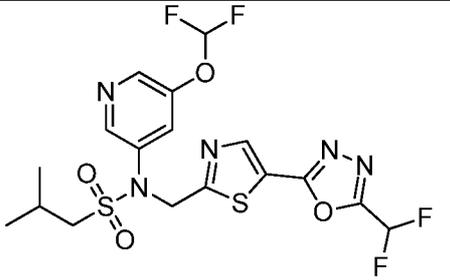
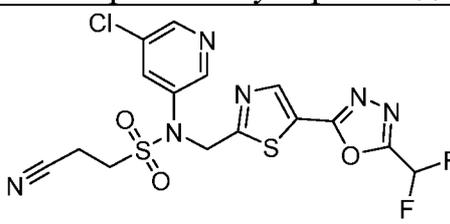
	дифтор-N-(5-фторпиридин-2-ил)метансульфонамид		
I-134	 <p>N-[1-(1-Циано-1-метилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,42 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 6,91 (t, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,17 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 H), 1,99 (s, 6 H), 1,42 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3 H). LCMS: R _T = 1,012 мин., масса/заряд = 458,1	0,121
I-135	 <p>3-Хлор-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-этиланилин</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,45 (s, 1 H), 7,14 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 6,88 (t, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1 H), 6,76 – 6,74 (m, 2 H), 6,64 – 6,60 (m, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 3,58 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 H), 1,30 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3 H). LCMS: R _T = 1,098 мин., масса/заряд = 370,9	0,0531
I-136	 <p>N-(5-Циклопропилпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,46 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 6,91 (t, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 1,96 – 1,89 (m, 1 H), 1,14 – 1,06 (m, 2 H), 0,79 – 0,71 (m, 2 H). LCMS: R _T = 0,743 мин., масса/заряд = 427,9	0,013
I-137	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[6-(дифторметил)пиридин-2-ил]метансульфонамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 1 H), 7,90 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1 H), 6,89 (t, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1 H), 6,54 (t, <i>J</i> = 55,2 Гц, 1 H), 5,59 (s, 2 H), 3,23 (s, 3 H). LCMS: R _T = 0,899 мин., масса/заряд = 437,9	0,0107

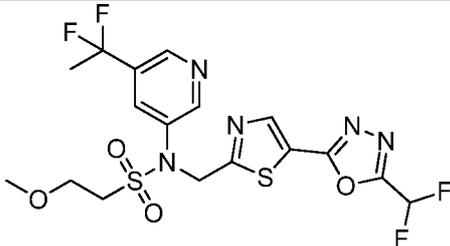
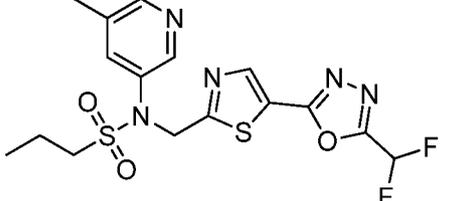
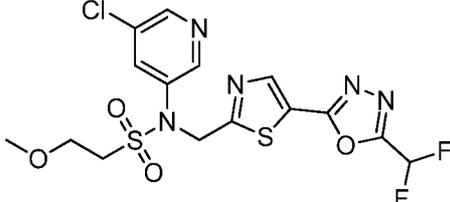
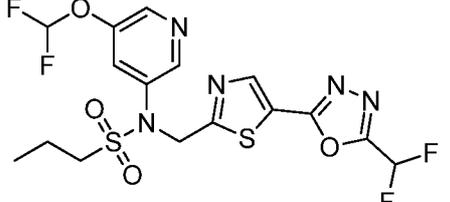
<p>I-138</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 6,87 (t, <i>J</i> = 51,2 Гц, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,44 – 4,34 (m, 1 H), 3,13 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 H), 1,45 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 6 H), 1,39 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3 H). LCMS: R_T = 1,141 мин., <i>масса/заряд</i> = 433,2</p>	<p>0,043</p>
<p>I-139</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 6,88 (t, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,45 – 4,35 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 1,46 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 6 H). LCMS: R_T = 0,997 мин., <i>масса/заряд</i> = 419,2</p>	<p>0,118</p>
<p>I-140</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1 H), 7,95 – 7,85 (m, 2 H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1 H), 6,90 (t, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1 H), 5,61 (s, 2 H), 3,29 (s, 3 H). LCMS: R_T = 1,112 мин., <i>масса/заряд</i> = 455,8</p>	<p>0,0576</p>
<p>I-141</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1,1-дифтор-N-(пиридин-3-ил)метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 – 8,60 (m, 2 H), 8,39 (s, 1 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1 H), 7,39 – 7,36 (m, 1 H), 6,92 (t, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1 H), 6,49 (t, <i>J</i> = 53,2 Гц, 1 H), 5,35 (s, 2 H). LCMS: R_T = 0,965 мин., <i>масса/заряд</i> = 423,8</p>	<p>0,0655</p>

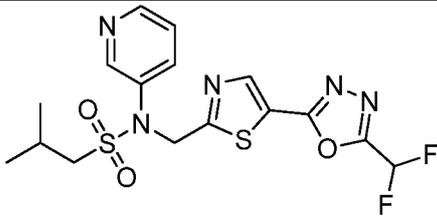
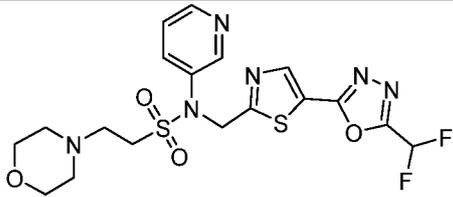
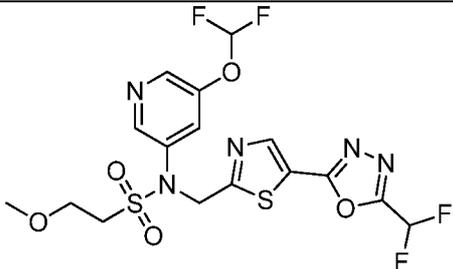
I-142	 <p>3-Хлор-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(2-метоксиэтил)анилин</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,44 (s, 1 H), 7,13 (t, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 6,88 (t, $J = 89,2$ Гц, 1 H), 6,80 – 6,70 (m, 2 H), 6,68 – 6,55 (m, 1H), 4,94 (s, 2 H), 3,74 – 3,71 (m, 2 H), 3,70 – 3,65 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H). LCMS: $R_T = 1,055$ мин., <i>масса/заряд</i> = 400,9	0,0245
I-143	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)циклопропансульфонамид</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,99 (d, $J = 2,0$ Гц, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,18 (t, $J = 2,0$ Гц, 1 H), 6,92 (t, $J = 51,6$ Гц, 1H), 5,31 (s, 2 H), 2,59 – 2,50 (m, 1 H), 1,13 – 1,08 (m, 4 H). LCMS: $R_T = 0,834$ мин., <i>масса/заряд</i> = 439,1	0,0153
I-144	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,39 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 6,91 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,20 (q, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,47 (t, $J = 7,4$ Гц, 3 H). LCMS: $R_T = 0,751$ мин., <i>масса/заряд</i> = 419,0	0,102
I-145	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-2-сульфонамид</p>	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3) \delta$ 8,61 (d, $J = 2,0$ Гц, 1 H), 8,45 (d, $J = 2,4$ Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,68 (t, $J = 2,0$ Гц, 1 H), 6,91 (t, $J = 51,6$ Гц, 1 H), 6,58 (t, $J = 72,0$ Гц, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,40 – 3,29 (m, 1 H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Гц, 6 H). LCMS: $R_T = 1,625$ мин., <i>масса/заряд</i> = 482,2	0,0102

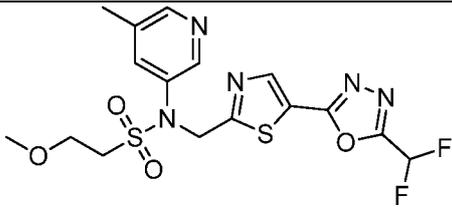
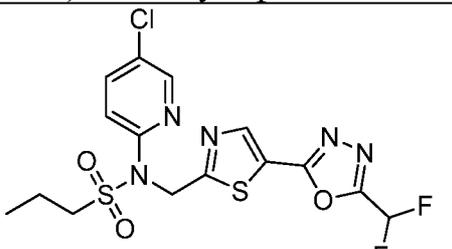
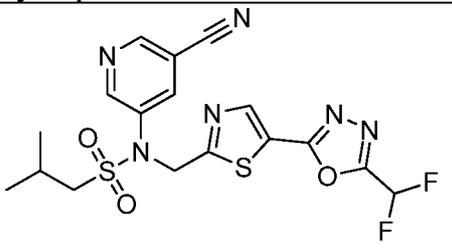
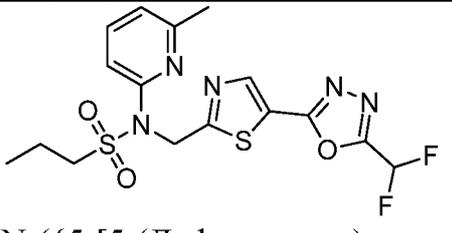
<p>I-146</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-этилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,59 (s, 1 H), 8,40 (s, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 7,19 (t, J = 51,2 Гц, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,40 – 3,30 (m, 2 H), 2,73 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,39 (t, J = 7,6 Гц, 3 H), 1,25 (t, J = 7,6 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,215 мин., масса/заряд = 430,2</p>	<p>0,0162</p>
<p>I-147</p>	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,59 (t, J = 72,0 Гц, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,12 (s, 3 H). LCMS: RT = 1,512 мин., масса/заряд = 453,8</p>	<p>0,019</p>
<p>I-148</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метоксипиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,39 (s, 1 H), 8,30 – 8,28 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,21 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,46 (t, J = 7,6 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,360 мин., масса/заряд = 431,9 [M + H]⁺</p>	<p>0,0192</p>
<p>I-149</p>	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-2-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,95 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,39 – 3,25 (m, 1 H), 1,45 (d, J = 6,8 Гц, 6 H). LCMS: RT = 1,584 мин., масса/заряд = 440,9</p>	<p>0,0231</p>

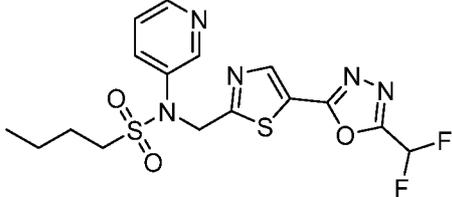
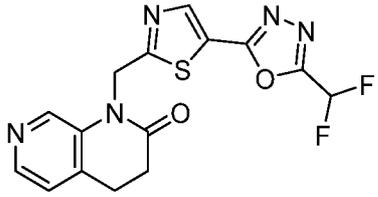
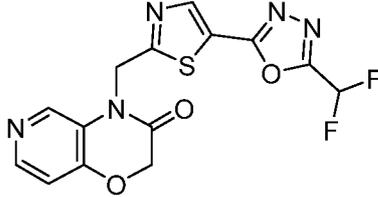
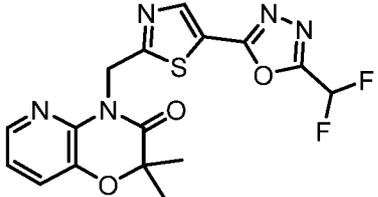
<p>I-150</p>	 <p>N-[5-(1,1- Дифторэтил)пиридин-3-ил]- N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4- оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол- 2- ил}метил)метансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 1,98 (t, J = 18,0 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,554 мин., масса/заряд = 451,8</p>	<p>0,0255</p>
<p>I-151</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-2-ил)-N- ({5-[5-(дифторметил)-1,3,4- оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол- 2-ил}метил)этан-1- сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (d, J = 4,0 Гц, 2 H), 7,74 – 7,67 (m, 2 H), 6,90 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,56 (s, 2 H), 3,29 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,39 (t, J = 7,2 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,826 мин., масса/заряд = 436,1</p>	<p>0,0315</p>
<p>I-152</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)- 1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3- тиазол-2-ил}метил)-N-[5- (пропан-2-илокси)пиридин-3- ил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1 H), 8,25 (s, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,61 – 4,55 (m, 1 H), 3,25 – 3,18 (m, 2 H), 1,61 (s, 3 H), 1,36 (d, J = 4,4 Гц, 6 H). LCMS: RT = 1,666 мин., масса/заряд = 459,9</p>	<p>0,0429</p>
<p>I-153</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)- 1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3- тиазол-2-ил}метил)-N-(5- метилпиридин-2-ил)этан-1- сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,40 (s, 2 H), 6,75 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 3,09 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,23 (t, J = 7,2 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,666 мин., масса/заряд = 416,2</p>	<p>0,043</p>

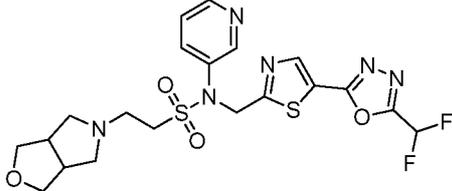
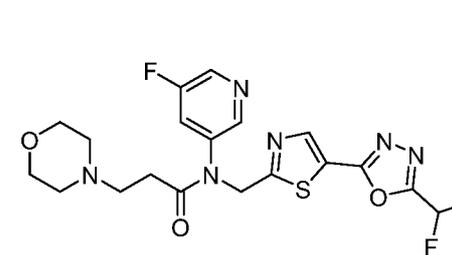
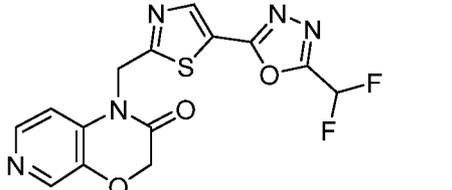
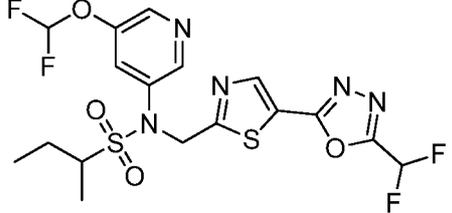
<p>I-155</p>	 <p>N-((5-[[5-(4-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1 H), 8,29 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,01 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1 H), 6,90 (t, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1 H), 5,60 (s, 2 H), 3,28 (q, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 1,39 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,635 мин., масса/заряд = 416,2</p>	<p>0,0528</p>
<p>I-156</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,68 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,17 (t, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1 H), 7,22 (t, <i>J</i> = 52,0 Гц, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 3,73 – 3,70 (m, 4 H), 3,58 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2 H), 2,89 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2 H), 2,58 – 2,51 (m, 4 H). LCMS: RT = 0,992 мин., масса/заряд = 521,2</p>	<p>0,00253</p>
<p>I-157</p>	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-((5-[[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метилпропан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1 H), 8,47 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,67 (t, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1 H), 6,91 (t, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1 H), 6,59 (t, <i>J</i> = 72,0 Гц, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,05 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2 H), 2,40 – 2,30 (m, 1 H), 1,12 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 6 H). LCMS: RT = 0,644 мин., масса/заряд = 496,1</p>	<p>0,00693</p>
<p>I-158</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-2-циано-N-((5-[[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,63 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1 H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,91 (t, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1 H), 6,93 (t, <i>J</i> = 51,6 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,54 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 H), 2,98 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2 H). LCMS: RT = 0,576 мин., масса/заряд = 461,1</p>	<p>0,00722</p>

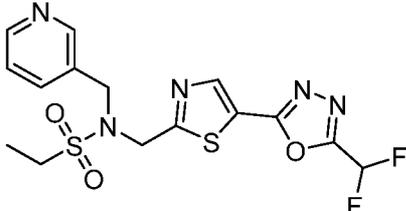
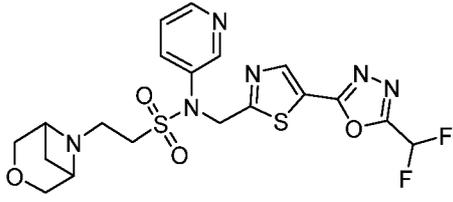
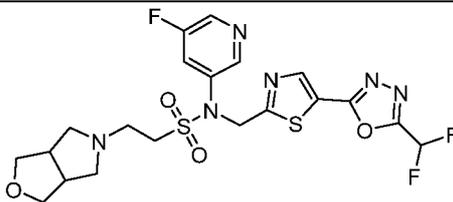
<p>I-159</p>	 <p>N-[5-(1,1- Дифторэтил)пиридин-3-ил]- N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4- оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол- 2-ил}метил)-2-метоксиэтан-1- сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 3,87 (t, J = 5,2 Гц, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,36 (t, J = 5,2 Гц, 2 H), 1,97 (t, J = 18,4 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,701 мин., масса/заряд = 495,9</p>	<p>0,00994</p>
<p>I-160</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)- 1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3- тиазол-2-ил}метил)-N-(5- метилпиридин-3-ил)пропан-1- сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 3,16 – 3,08 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,99 – 1,85 (m, 2 H), 1,09 (t, J = 7,2 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,815 мин., масса/заряд = 430,2</p>	<p>0,0109</p>
<p>I-161</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N- ({5-[5-(дифторметил)-1,3,4- оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол- 2-ил}метил)-2-метоксиэтан-1- сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,90 (t, J = 2,0 Гц, 1 H), 6,90 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,86 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 3,36 (t, J = 5,6 Гц, 2 H). LCMS: RT = 1,529 мин., масса/заряд = 466,1</p>	<p>0,012</p>
<p>I-162</p>	 <p>N-[5- (Дифторметокси)пиридин-3- ил]-N-({5-[5-(дифторметил)- 1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3- тиазол-2-ил}метил)-2-метоксиэтан-1- сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,59 (t, J = 72,0 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,19 – 3,11 (m, 2 H), 1,99 – 1,86 (m, 2 H), 1,09 (t, J = 7,2 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,794 мин., масса/заряд = 481,9</p>	<p>0,0144</p>

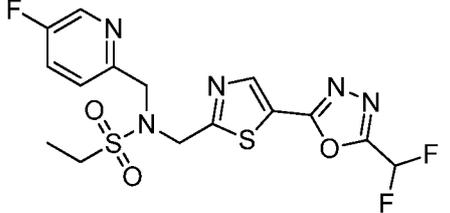
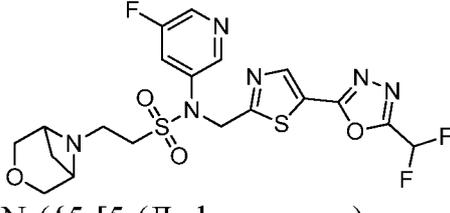
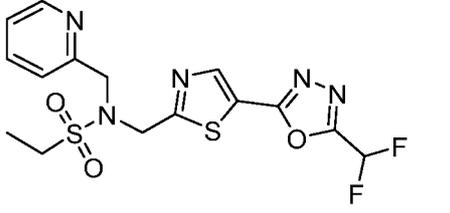
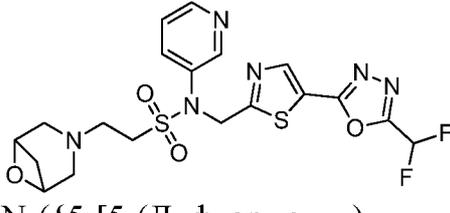
	<p>тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>		
I-163	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метил-N-(пиридин-3-ил)пропан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,60 – 8,55 (m, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,07 – 8,01 (m, 1 H), 7,53 – 7,47 (m, 1 H), 7,20 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 3,20 (d, J = 6,4 Гц, 2 H), 2,34 – 2,22 (m, 1 H), 1,10 (d, J = 6,4 Гц, 6 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,423 мин., масса/заряд = 430,2</p>	0,0161
I-164	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(морфолин-4-ил)-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,73 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,60 – 8,55 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,87 – 7,81 (m, 1 H), 7,38 – 7,33 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,76 – 3,72 (m, 4 H), 3,37 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,90 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,52 – 2,50 (m, 4 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,430 мин., масса/заряд = 487,2</p>	0,0173
I-165	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,59 (s, 1 H), 8,40 (s, 2 H), 7,87 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,19 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,97 (t, J = 72,8 Гц, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 3,83 (t, J = 5,2 Гц, 2 H), 3,52 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 3,30 (t, J = 1,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,533 мин., масса/заряд = 498,2</p>	0,0196

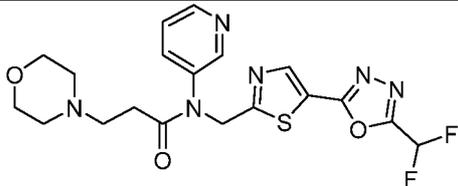
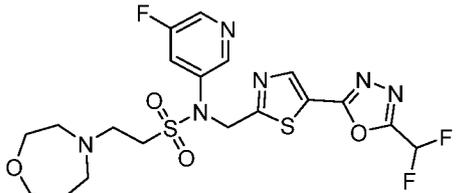
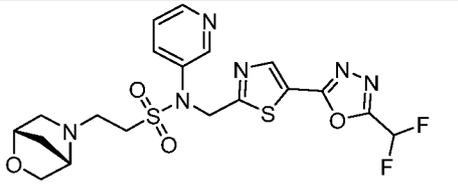
I-166	 <p>N-(2-метоксиэтил)-N-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метокси-N-(5-метилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,20 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,83 (t, J = 5,2 Гц, 2 H), 3,49 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H). LCMS: RT = 2,329 мин., масса/заряд = 446,5</p>	0,0266
I-167	 <p>N-(5-Хлорпиридин-2-ил)-N-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 – 8,35 (m, 2 H), 7,73 – 7,68 (m, 1 H), 7,66 – 7,60 (m, 1 H), 6,89 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 3,26 – 3,17 (m, 2 H), 1,93 – 1,81 (m, 2 H), 1,05 (t, J = 7,4 Гц, 3 H). LCMS: RT = 2,072 мин., масса/заряд = 449,8</p>	0,0266
I-168	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-метилпропан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,95 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 52,0 Гц, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,03 (d, J = 6,4 Гц, 2 H), 2,42 – 2,28 (m, 1 H), 1,12 (d, J = 6,8 Гц, 6 H). LCMS: RT = 1,690 мин., масса/заряд = 455,2</p>	0,0305
I-169	 <p>N-(6-метилпиридин-2-ил)-N-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пропан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1 H), 7,61 (t, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,45 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,02 – 6,75 (m, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 3,22 – 3,15 (m, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 1,93 – 1,80 (m, 2 H), 1,03 (t, J = 7,6 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,942 мин., масса/заряд = 429,9</p>	0,0309

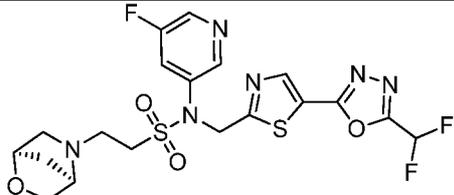
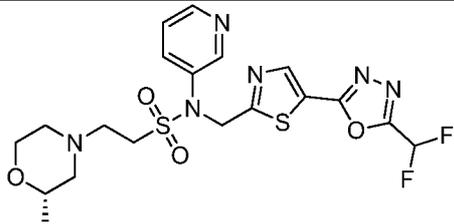
I-170	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,90 – 7,80 (m, 1 H), 7,45 – 7,31 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,2 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,21 – 3,06 (m, 2 H), 1,92 – 1,83 (m, 2 H), 1,52 – 1,43 (m, 2 H), 0,96 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,623 мин., масса/заряд = 429,9</p>	0,0264
I-171	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 7,16 (d, J = 4,4 Гц, 1 H), 6,89 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,52 (s, 2 H), 3,04 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,81 (t, J = 8,0 Гц, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,398 мин., масса/заряд = 363,9</p>	0,0215
I-172	 <p>4-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2H,3H,4H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-3-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 5,6 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 6,90 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,52 (s, 2 H), 4,85 (s, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,418 мин., масса/заряд = 366,0</p>	0,025
I-173	 <p>4-((5-((5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-2,2-диметил-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3(4H)-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1 H), 8,01 – 8,05 (m, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 1 H), 7,01 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 1 H), 6,89 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,70 (s, 2 H)</p> <p>LCMS: RT = 5,00 мин., масса/заряд = 394,0</p>	0,108

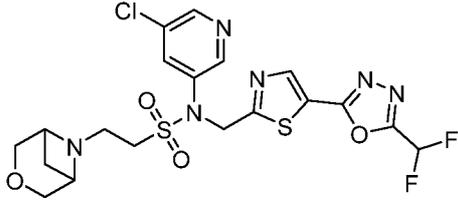
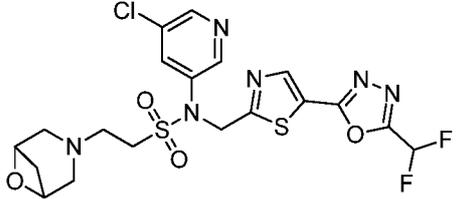
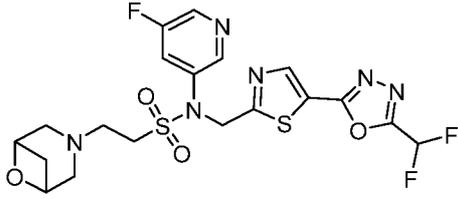
I-174	 <p>N-((5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиазол-2-ил)метил)-N-(пиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 4,4 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,40 – 7,35 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 3,75 – 3,70 (m, 4 H), 3,49 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,07 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,99 – 2,96 (m, 4 H), 2,49 (d, J = 6,0 Гц, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,435 мин., масса/заряд = 513,0</p>	0,022
I-175	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-3-(морфолин-4-ил)пропанамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,43 – 8,36 (m, 2 H), 7,50 – 7,44 (m, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 3,71 – 3,66 (m, 4 H), 2,81 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,50 – 2,22 (m, 6 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,400 мин., масса/заряд = 469,2</p>	0,496
I-176	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1H,2H,3H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-2-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,54 – 8,53 (m, 1 H), 8,13 – 8,10 (m, 1 H), 7,22 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,97 – 6,89 (m, 1 H), 5,84 – 5,78 (m, 1 H), 4,72 – 4,45 (m, 4 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,091 мин., масса/заряд = 365,8</p>	2,52
I-177	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)бутан-2-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,45 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,67 (t, J = 2,4 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,58 (t, J = 72,0 Гц, 1 H), 5,38 – 5,20 (m, 2 H), 3,15 – 3,07 (m, 1 H), 2,13 – 2,02 (m, 1 H), 1,73 – 1,60 (m, 1 H), 1,43 (d, J = 6,8 Гц, 3 H), 1,05 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p>	0,006

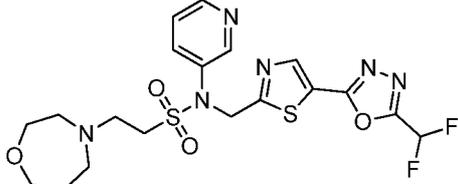
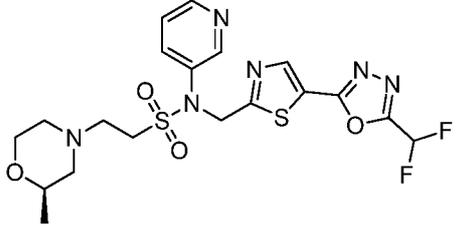
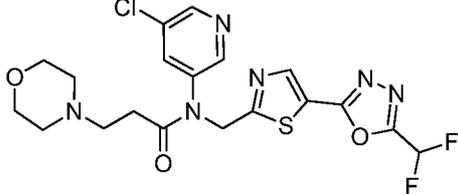
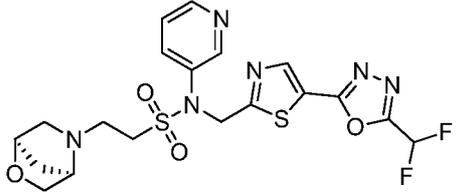
		LCMS: RT = 1,580 мин., масса/заряд = 496,2	
I-178	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[(пиридин-3-ил)метил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 – 8,55 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 7,88 – 7,82 (m, 1 H), 7,38 – 7,34 (m, 1 H), 6,88 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 3,19 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,44 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,031 мин., масса/заряд = 416,2</p>	4,35
I-179	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,76 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,58 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,89 – 7,86 (m, 1 H), 7,39 – 7,35 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,22 (d, J = 11,2 Гц, 2 H), 3,81 (d, J = 11,6 Гц, 2 H), 3,64 (d, J = 6,4 Гц, 2 H), 3,36 – 3,20 (m, 4 H), 2,74 – 2,69 (m, 1 H), 1,91 (d, J = 8,8 Гц, 1 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,438 мин., масса/заряд = 499,0</p>	0,013
I-180	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-{гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5-ил}этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,75 – 7,70 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 3,78 – 3,69 (m, 4 H), 3,34 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,94 (t, J = 6,4 Гц, 2 H), 2,87 – 2,86 (m, 2 H), 2,72 – 2,68 (m, 2 H), 2,49 – 2,46 (m, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,417 мин., масса/заряд = 531,2</p>	0,010

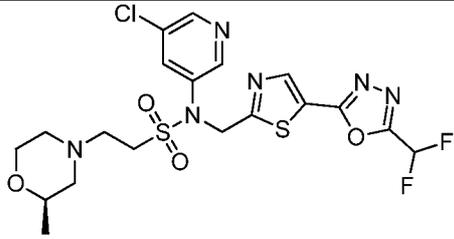
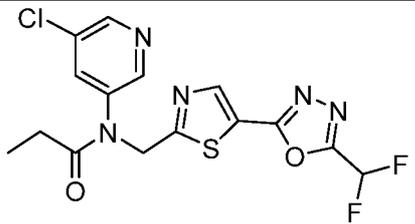
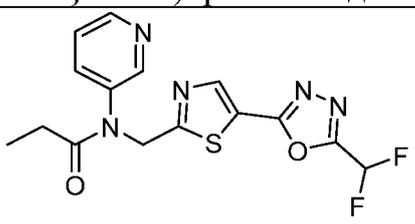
<p>I-181</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[(5-фторпиридин-2-ил)метил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (t, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 3,23 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,42 (t, J = 7,2 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,338 мин., масса/заряд = 434,2</p>	<p>3,46</p>
<p>I-182</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-{3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}этан-1-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,72 – 7,65 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,19 (d, J = 11,2 Гц, 2 H), 3,78 (d, J = 11,2 Гц, 2 H), 3,56 (d, J = 6,4 Гц, 2 H), 3,29 – 3,25 (m, 2 H), 3,21 – 3,18 (m, 2 H), 2,70 – 2,65 (m, 1 H), 1,89 (d, J = 8,4 Гц, 1 H). LCMS: RT = 0,844 мин., масса/заряд = 517,3</p>	<p>0,018</p>
<p>I-183</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[(пиридин-2-ил)метил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 4,4 Гц, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,76 – 7,69 (m, 1 H), 7,39 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 3,25 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,42 (t, J = 7,2 Гц, 3 H). LCMS: RT = 0,932 мин., масса/заряд = 416,2</p>	<p>2,54</p>
<p>I-184</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}этан-1-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,73 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,60 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,89 – 7,82 (m, 1 H), 7,40 – 7,33 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,53 (d, J = 6,4 Гц, 2 H), 3,46 – 3,42 (m, 2 H), 3,21 – 3,02 (m, 5 H), 2,86 (d, J = 11,2 Гц, 2 H), 2,29 (d, J = 8,4 Гц, 1 H).</p>	<p>0,014</p>

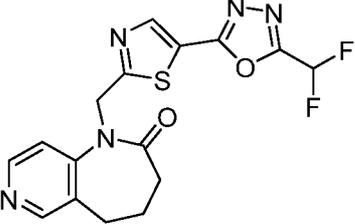
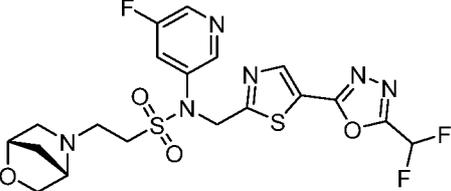
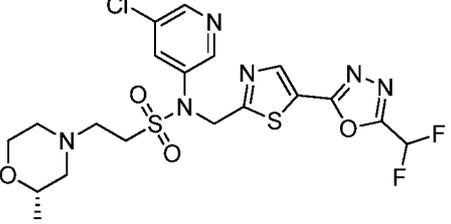
	ил}-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид	LCMS: RT = 1,352 мин., масса/заряд = 498,9	
I-185	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-(морфолин-4-ил)-N-(пиридин-3-ил)пропанамида</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (d, J = 4,4 Гц, 1 H), 8,55 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,43 – 7,39 (m, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 3,65 (t, J = 4,4 Гц, 4 H), 2,73 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,38 – 2,33 (m, 6 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,411 мин., масса/заряд = 451,2</p>	0,516
I-186	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,70 – 7,67 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,81 (t, J = 6,4 Гц, 2 H), 3,75 (t, J = 4,8 Гц, 2 H), 3,41 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,12 (t, J = 7,6 Гц, 2 H), 2,84 – 2,76 (m, 4 H), 1,97 – 1,92 (m, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,414 мин., масса/заряд = 519,2</p>	0,0276
I-187	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,60 – 8,57 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,88 – 7,85 (m, 1 H), 7,40 – 7,26 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,37 – 5,25 (m, 2 H), 4,47 (s, 1 H), 4,02 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 3,70 – 3,55 (m, 1 H), 3,58 (s, 1 H), 3,36 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,22 – 3,09 (m, 2 H), 3,00 – 2,92 (m, 1 H), 2,60 (d, J = 9,6 Гц, 1 H), 1,86 – 1,80 (m, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,429 мин., масса/заряд = 499,2</p>	0,0247

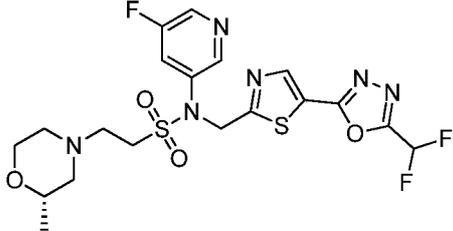
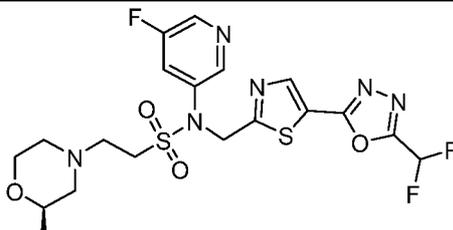
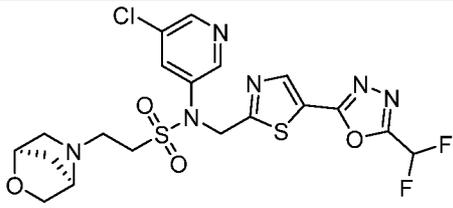
I-188	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,69 – 7,66 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,37 – 5,27 (m, 2 H), 4,47 (s, 1 H), 4,02 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 3,68 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1 H), 3,58 (s, 1 H), 3,38 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,22 – 3,09 (m, 2 H), 2,98 – 2,96 (m, 1 H), 2,60 (d, J = 10,0 Гц, 1 H), 1,85 – 1,83 (m, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,457 мин., масса/заряд = 517,2</p>	0,0151
I-189	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,73 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,59 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,88 – 7,85 (m, 1 H), 7,39 – 7,35 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,91 – 3,88 (m, 1 H), 3,71 – 3,62 (m, 2 H), 3,38 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,90 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,76 – 2,69 (m, 2 H), 2,28 – 2,21 (m, 1 H), 1,93 (t, J = 10,8 Гц, 1 H), 1,17 (d, J = 6,0 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,427 мин., масса/заряд = 500,9</p>	0,0363

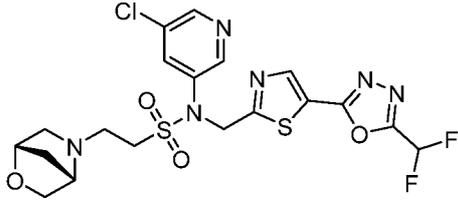
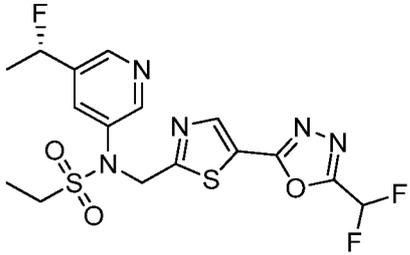
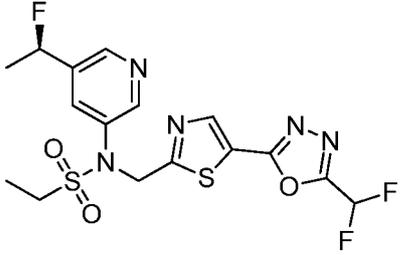
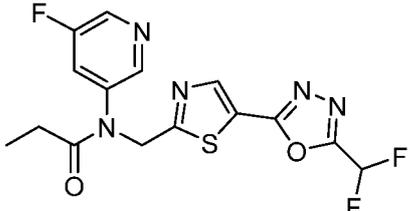
<p>I-190</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}этан-1-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,54 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,95 (t, J = 2,4 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,21 (d, J = 11,6 Гц, 2 H), 3,80 (d, J = 11,2 Гц, 2 H), 3,60 (d, J = 6,0 Гц, 2 H), 3,32 – 3,25 (m, 2 H), 3,24 – 3,17 (m, 2 H), 2,77 – 2,63 (m, 1 H), 1,91 (d, J = 8,4 Гц, 1 H). LCMS: RT = 0,968 мин., масса/заряд = 533,2</p>	<p>0,016</p>
<p>I-191</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}этан-1-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,55 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,90 (t, J = 2,4 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,2 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,52 (d, J = 6,4 Гц, 2 H), 3,43 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,18 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,10 (d, J = 10,8 Гц, 2 H), 3,06 – 2,80 (m, 3 H), 2,28 (d, J = 8,0 Гц, 1 H). LCMS: RT = 0,482 мин., масса/заряд = 533,2</p>	<p>0,0124</p>
<p>I-192</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-{6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}этан-1-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,73 – 7,61 (m, 1 H), 6,92 (t, J = 51,2 Гц, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,52 (d, J = 6,0 Гц, 2 H), 3,46 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,18 (t, J = 7,6 Гц, 2 H), 3,12 (d, J = 11,0 Гц, 2 H), 3,08 – 3,01 (m, 1 H), 2,86 (d, J = 11,2 Гц, 2 H), 2,27 (d, J = 8,0 Гц, 1 H). LCMS: RT = 1,368 мин., масса/заряд = 517,2</p>	<p>0,0168</p>

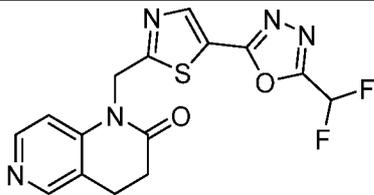
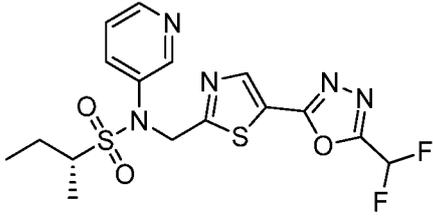
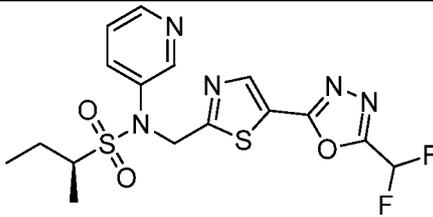
<p>I-193</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(1,4-оксазепан-4-ил)-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,73 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,58 (d, J = 4,0 Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,39 – 7,35 (m, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,80 (t, J = 6,0 Гц, 2 H), 3,75 – 3,73 (m, 2 H), 3,37 (t, J = 7,6 Гц, 2 H), 3,10 (t, J = 6,4 Гц, 2 H), 2,79 – 2,75 (m, 4 H), 1,95 – 1,91 (m, 2 H). LCMS: RT = 0,429 мин., масса/заряд = 501,2</p>	<p>0,0203</p>
<p>I-194</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,73 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 4,4 Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,86 – 7,83 (m, 1 H), 7,38 – 7,35 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,2 Гц, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,87 – 3,67 (m, 1 H), 3,66 – 3,64 (m, 2 H), 3,64 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,89 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,74 – 2,67 (m, 2 H), 2,24 – 2,23 (m, 1 H), 1,92 (t, J = 6,8 Гц, 1 H), 1,17 (d, J = 6,8 Гц, 3 H). LCMS: RT = 0,748 мин., масса/заряд = 501,2</p>	<p>0,0267</p>
<p>I-195</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-(морфолин-4-ил)пропанамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,62 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 3,17 – 3,69 (m, 8 H), 2,86 – 2,83 (m, 2 H), 2,44 – 2,41 (m, 2 H). LCMS: RT = 1,381 мин., масса/заряд = 485,3</p>	<p>0,312</p>
<p>I-196</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,74 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 4,0 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,39 – 7,35 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,36 – 5,27 (m, 2 H), 4,48 (s, 1 H), 4,05 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 3,70 – 3,66 (m, 2 H), 3,43 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,26 – 3,13 (m, 2 H), 3,03 (d, J = 10,0 Гц, 2 H).</p>	<p>0,0497</p>

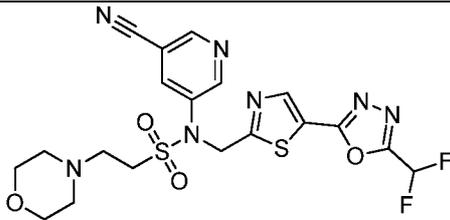
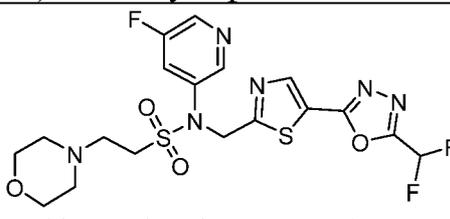
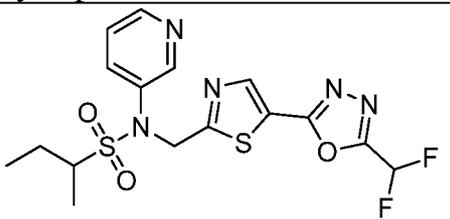
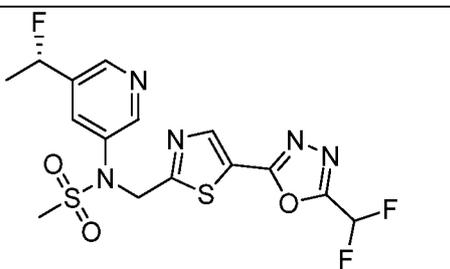
	ил]-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид	1 H), 2,66 (d, J = 10,4 Гц, 1 H), 1,95 – 1,85 (m, 2 H). LCMS: RT = 1,117 мин., масса/заряд = 499,2	
I-197	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]этан-1-сульфонамид</p>	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,63 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,54 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,91 (t, J = 2,0 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,93 – 3,85 (m, 1 H), 3,72 – 3,60 (m, 2 H), 3,36 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,88 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,75 – 2,65 (m, 2 H), 2,28 – 2,17 (m, 1 H), 1,91 (t, J = 10,8 Гц, 1 H), 1,17 (d, J = 6,4 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,558 мин., масса/заряд = 535,2	0,0472
I-198	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропанамид</p>	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,62 (s, 1 H), 8,44 – 8,35 (m, 2 H), 7,67 (t, J = 2,0 Гц, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 2,18 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,13 (t, J = 7,6 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,929 мин., масса/заряд = 400,2	0,299
I-199	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)пропанамид</p>	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,64 (d, J = 4,0 Гц, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,42 – 7,36 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 2,15 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,12 (t, J = 7,2 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,372 мин., масса/заряд = 366,2	0,355

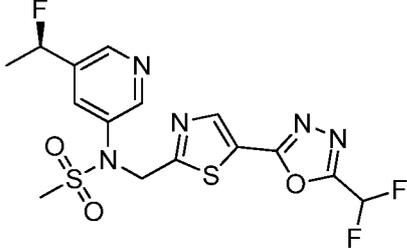
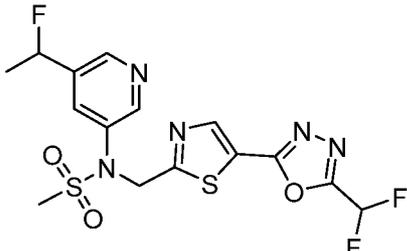
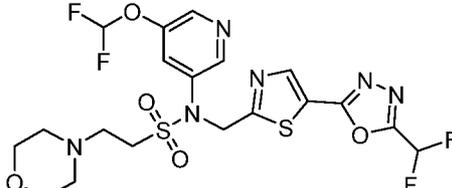
<p>I-200</p>	 <p>1-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1H,2H,3H,4H,5H-пиридо[4,3-b]азепин-2-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 5,6 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 2,80 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,44 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,36 – 2,24 (m, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,993 мин., масса/заряд = 378,2</p>	<p>0,125</p>
<p>I-201</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,70 – 7,62 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,39 – 5,25 (m, 2 H), 4,46 (s, 1 H), 4,00 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 3,69 – 3,64 (m, 1 H), 3,52 (s, 1 H), 3,34 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,19 – 3,07 (m, 2 H), 2,94 (d, J = 10,0 Гц, 1 H), 2,56 (d, J = 10,0 Гц, 1 H), 1,89 – 1,79 (m, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,459 мин., масса/заряд = 517,2</p>	<p>0,0207</p>
<p>I-202</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,63 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,2 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,94 – 3,85 (m, 1 H), 3,74 – 3,62 (m, 2 H), 3,43 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,88 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,72 (t, J = 12,8 Гц, 2 H), 2,28 – 2,17 (m, 1 H), 1,92 (t, J = 9,6 Гц, 1 H), 1,17 (d, J = 6,0 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,561 мин., масса/заряд = 535,2</p>	<p>0,0127</p>

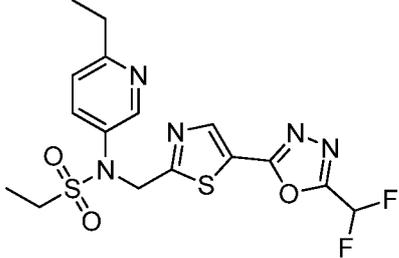
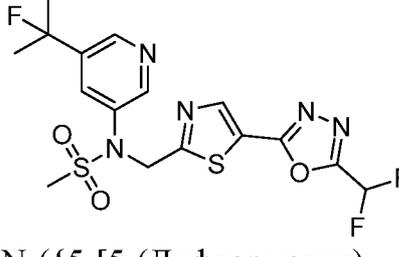
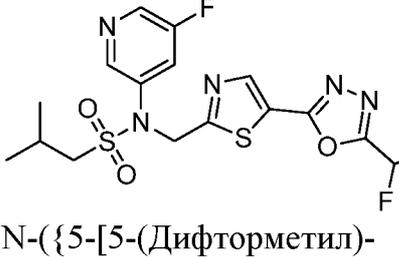
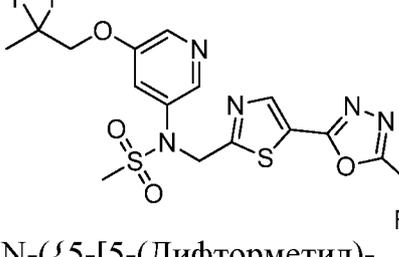
<p>I-203</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 6,92 (t, J = 51,2 Гц, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,91 – 3,71 (m, 1 H), 3,72 – 3,64 (m, 2 H), 3,41 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,91 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,73 (t, J = 12,8 Гц, 2 H), 2,29 – 2,22 (m, 1 H), 1,96 – 1,94 (m, 1 H), 1,17 (d, J = 6,4 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,660 мин., масса/заряд = 519,0</p>	<p>0,0254</p>
<p>I-204</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,70 – 7,66 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,89 (d, J = 9,6 Гц, 1 H), 3,70 – 3,60 (m, 2 H), 3,37 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,88 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,72 – 2,65 (m, 2 H), 2,26 – 2,20 (m, 1 H), 1,91 (t, J = 10,4 Гц, 1 H), 1,17 (d, J = 6,0 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,664 мин., масса/заряд = 518,9</p>	<p>0,0336</p>
<p>I-205</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,54 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,91 (t, J = 2,0 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,40 – 5,21 (m, 2 H), 4,47 (s, 1 H), 4,02 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 3,68 – 3,63 (m, 1 H), 3,56 (s, 1 H), 3,35 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,25 – 3,05 (m, 2 H), 3,01 – 2,90 (m, 1 H), 2,59 (d, J = 10,0 Гц, 1 H), 1,93 – 1,80 (m, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,919 мин., масса/заряд = 533,2</p>	<p>0,0159</p>

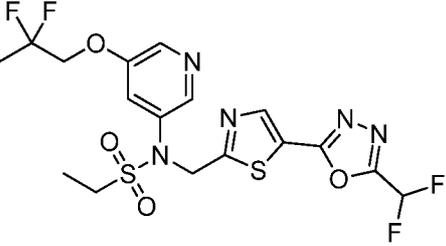
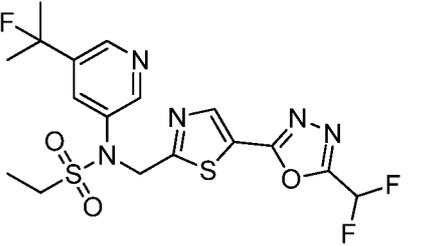
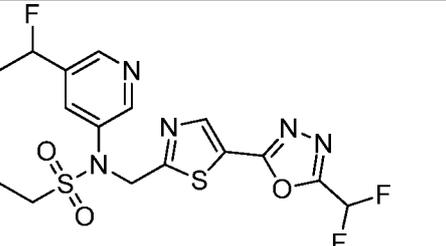
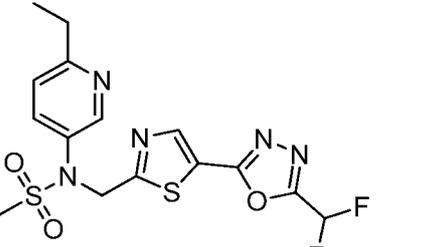
<p>I-206</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,54 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,91 (t, J = 2,0 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,37 – 5,25 (m, 2 H), 4,46 (s, 1 H), 4,01 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 3,69 – 3,62 (m, 1 H), 3,51 (s, 1 H), 3,31 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,18 – 3,07 (m, 2 H), 2,93 (d, J = 10,0 Гц, 1 H), 2,56 (d, J = 9,6 Гц, 1 H), 1,89 – 1,84 (q, J = 7,2 Гц, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,472 мин., масса/заряд = 533,2</p>	<p>0,0162</p>
<p>I-207</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1S)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,79 – 5,60 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,21 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,69 – 1,55 (m, 3 H), 1,46 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,500 мин., масса/заряд = 447,8</p>	<p>0,0137</p>
<p>I-208</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1R)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 52,0 Гц, 1 H), 5,78 – 5,62 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,21 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,74 – 1,62 (m, 3 H), 1,46 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,503 мин., масса/заряд = 447,8</p>	<p>0,027</p>
<p>I-209</p>	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)пропанамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,39 – 8,35 (m, 2 H), 7,44 – 7,40 (m, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 2,19 (q, J = 6,8 Гц, 2 H), 1,13 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,755 мин., масса/заряд = 384,2</p>	<p>0,284</p>

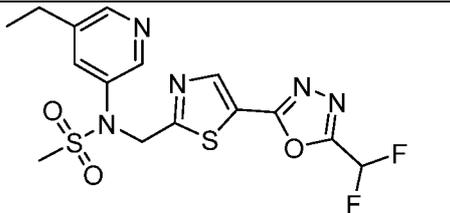
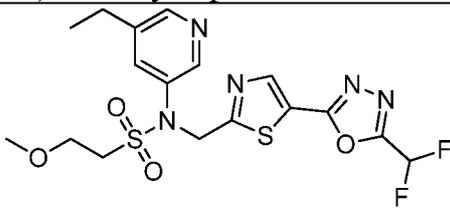
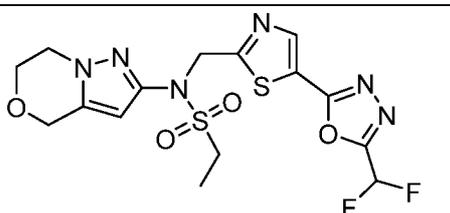
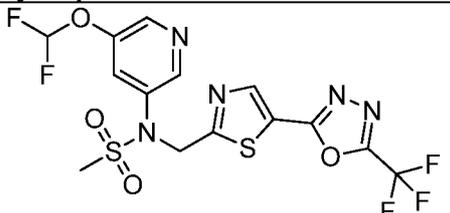
	фторпиридин-3-ил)пропанамид		
I-210	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,49 – 8,37 (m, 3 H), 7,19 (d, J = 5,6 Гц, 1 H), 6,89 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 3,10 – 3,01 (m, 2 H), 2,91 – 2,80 (m, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,971 мин., масса/заряд = 364,2</p>	0,0487
I-211	 <p>(2R)-N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-2-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1 H), 8,57 – 8,55 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,87 – 7,82 (m, 1 H), 7,38 – 7,32 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,38 – 5,20 (m, 2 H), 3,14 – 3,06 (m, 1 H), 2,13 – 2,05 (m, 1 H), 1,72 – 1,65 (m, 1 H), 1,45 (d, J = 6,8 Гц, 3 H), 1,04 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,563 мин., масса/заряд = 430,1</p>	0,0137
I-212	 <p>(2S)-N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-2-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1 H), 8,58 – 8,55 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,89 – 7,86 (m, 1 H), 7,34 (q, J = 4,8 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,39 – 5,23 (m, 2 H), 3,14 – 3,06 (m, 1 H), 2,14 – 2,04 (m, 1 H), 1,74 – 1,65 (m, 1 H), 1,45 (d, J = 6,8 Гц, 3 H), 1,04 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,563 мин., масса/заряд = 430,1</p>	0,0105

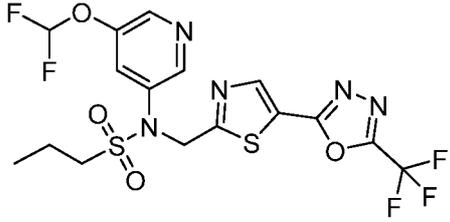
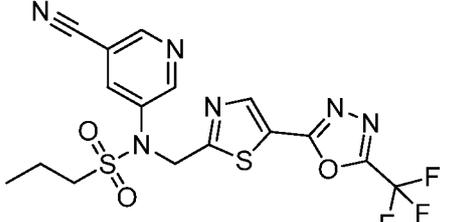
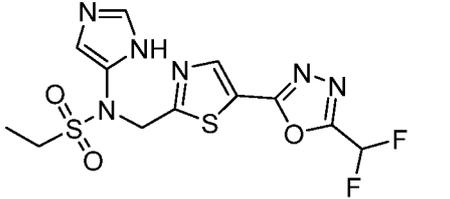
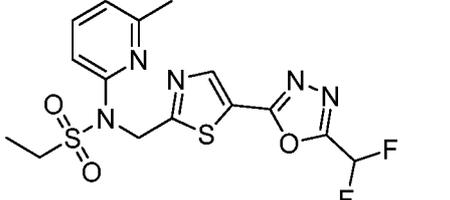
I-213	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,96 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 3,74 (t, J = 4,8 Гц, 4 H), 3,38 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,89 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,50 (t, J = 4,8 Гц, 4 H). LCMS: RT = 1,295 мин., масса/заряд = 512,2</p>	0,0902
I-214	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,59 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,71 – 7,67 (m, 1 H), 6,93 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 3,78 – 3,72 (m, 4 H), 3,40 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,91 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,53 – 2,51 (m, 4 H). LCMS: RT = 0,908 мин., масса/заряд = 505,2</p>	0,0154
I-215	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)бутан-2-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 8,58 – 8,56 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,89 – 7,86 (m, 1 H), 7,36 (q, J = 4,8 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,37 – 5,26 (m, 2 H), 3,14 – 3,05 (m, 1 H), 2,12 – 2,06 (m, 1 H), 1,75 – 1,69 (m, 1 H), 1,45 (d, J = 6,8 Гц, 3 H), 1,04 (t, J = 7,6 Гц, 3 H). LCMS: RT = 0,560 мин., масса/заряд = 430,1</p>	0,00675
I-216	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1S)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,80 – 5,61 (m, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 1,75 – 1,55 (m, 3 H). LCMS: RT = 0,550 мин., масса/заряд = 434,1</p>	0,0119

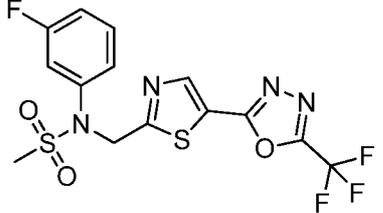
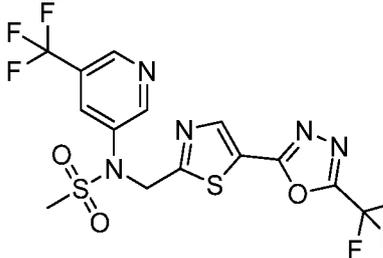
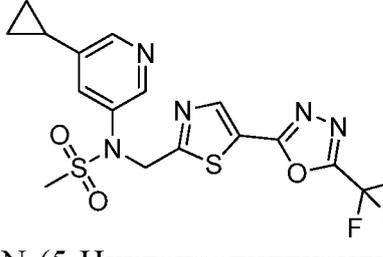
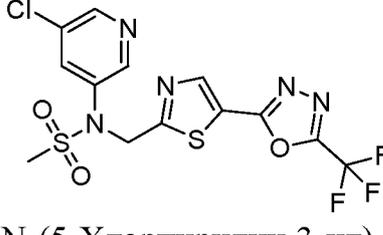
<p>I-217</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-{5-[(1R)-1-фторэтил]пиридин-3-ил}метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,81 – 5,60 (m, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 1,75 – 1,55 (m, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,551 мин., масса/заряд = 434,1</p>	<p>0,0236</p>
<p>I-218</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(1-фторэтил)пиридин-3-ил]метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,2 Гц, 1 H), 5,79 – 5,62 (m, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 1,75 – 1,55 (m, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,545 мин., масса/заряд = 434,1</p>	<p>0,0369</p>
<p>I-219</p>	 <p>2-Циано-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,53 (t, J = 7,6 Гц, 2 H), 2,98 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,39 (s, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,507 мин., масса/заряд = 441,1</p>	<p>0,0202</p>
<p>I-220</p>	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-((5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-2-(морфолин-4-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,59 (t, J = 72,0 Гц, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,77 – 3,69 (m, 4 H), 3,38 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,89 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,54 – 2,46 (m, 4 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,504 мин., масса/заряд = 553,2</p>	<p>0,0184</p>

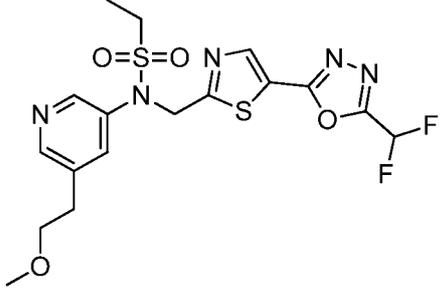
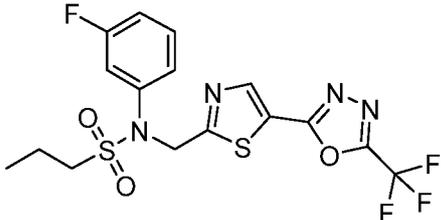
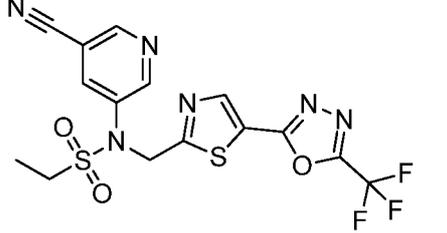
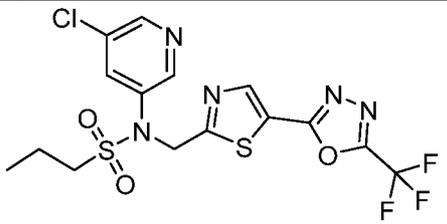
I-221	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(6-этилпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,75 – 7,70 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,7 (s, 2 H), 3,20 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 2,83 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,46 (t, J = 7,2 Гц, 3 H), 1,30 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,134 мин., масса/заряд = 430,2</p>	0,033
I-222	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-3-ил]метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,64 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,86 (t, J = 2,0 Гц, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H), 1,69 (s, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,499 мин., масса/заряд = 447,9</p>	0,0376
I-223	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилпропан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,68 – 7,62 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,05 (d, J = 2,0 Гц, 2 H), 2,40 – 2,30 (m, 1 H), 1,12 (d, J = 6,8 Гц, 6 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,790 мин., масса/заряд = 447,9</p>	0,00563
I-224	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(2,2-дифторпропокси)пиридин-3-ил]метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1 H), 8,39 – 8,33 (m, 2 H), 7,48 – 7,41 (m, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,18 (t, J = 11,2 Гц, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 1,79 (t, J = 18,8 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,492 мин., масса/заряд = 482,2</p>	0,0204

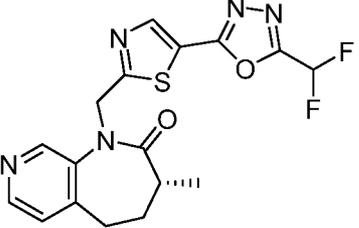
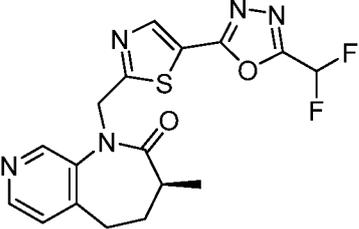
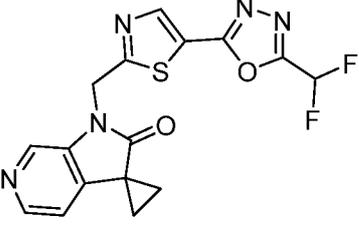
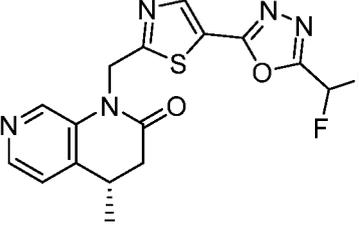
<p>I-225</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(2,2-дифторпропокси)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 – 8,36 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,17 (t, J = 11,2 Гц, 2 H), 3,21 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,79 (t, J = 18,8 Гц, 3 H), 1,46 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,559 мин., масса/заряд = 496,2</p>	<p>0,00601</p>
<p>I-226</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,66 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,59 (d, J = 1,2 Гц, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,91 – 7,86 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,21 (q, J = 6,8 Гц, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 1,47 (t, J = 6,4 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,510 мин., масса/заряд = 462,2</p>	<p>0,0319</p>
<p>I-227</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(1-фторэтил)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,79 – 5,62 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,21 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,74 – 1,56 (m, 3 H), 1,47 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,518 мин., масса/заряд = 447,9</p>	<p>0,0123</p>
<p>I-228</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(6-этилпиридин-3-ил)метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,93 – 7,88 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,17 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 2,78 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,24 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,981 мин., масса/заряд = 416,2</p>	<p>0,0435</p>

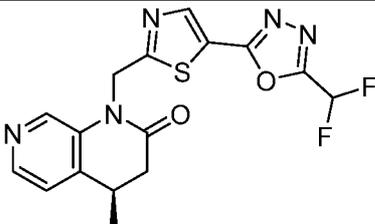
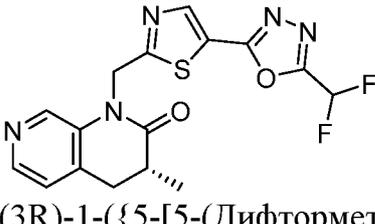
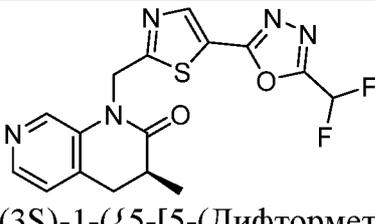
<p>I-229</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-этилпиридин-3-ил)метансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 8,51 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,18 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,69 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,25 (t, J = 7,6 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,099 мин., масса/заряд = 416,2</p>	<p>0,0248</p>
<p>I-230</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(5-этилпиридин-3-ил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 8,50 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,18 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,82 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 3,48 (t, J = 5,2 Гц, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 2,69 (q, J = 5,2 Гц, 2 H), 1,24 (t, J = 7,6 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,752 мин., масса/заряд = 460,2</p>	<p>0,033</p>
<p>I-231</p>	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-({4H,6H,7H-пиразоло[3,2-с][1,4]оксазин-2-ил}этан-1-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,39 (s, 1 H), 6,90 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 4,77 (s, 2 H), 4,12 – 4,06 (m, 4 H), 3,27 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,42 (t, J = 7,6 Гц, 3 H). LCMS: RT = 0,552 мин., масса/заряд = 447,1</p>	<p>0,0924</p>
<p>I-232</p>	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-((5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,63 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,51 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 6,61 (t, J = 71,6 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,13 (s, 3 H). LCMS: RT = 1,766 мин., масса/заряд = 471,8</p>	<p>0,0342</p>

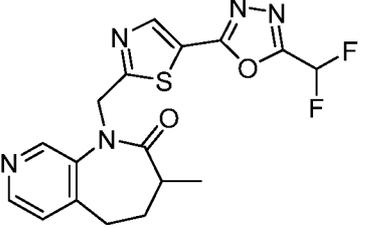
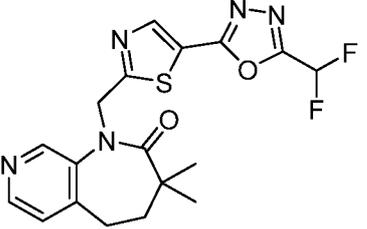
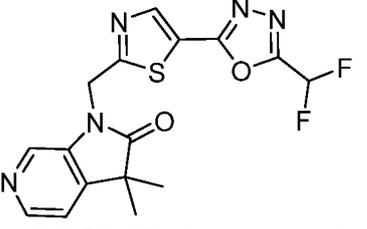
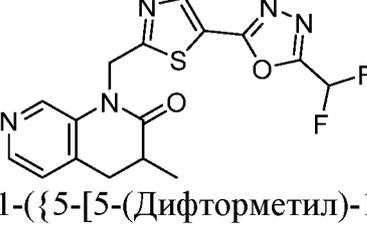
I-233	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,47 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,67 (t, J = 2,4 Гц, 1 H), 6,59 (t, J = 72,0 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,19 – 3,11 (m, 2 H), 1,97 – 1,88 (m, 2 H), 1,08 (t, J = 7,6 Гц, 3 H). LCMS: RT = 2,013 мин., масса/заряд = 499,9</p>	0,0606
I-234	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,95 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,18 – 3,11 (m, 2 H), 2,00 – 1,80 (m, 2 H), 1,09 (t, J = 7,2 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,811 мин., масса/заряд = 459,2</p>	0,184
I-235	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(1H-имидазол-5-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,39 – 7,03 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 3,39 – 3,28 (m, 2 H), 1,40 (t, J = 7,2 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,848 мин., масса/заряд = 390,8</p>	0,323
I-236	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1 H), 7,61 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,45 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,89 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,60 (s, 2 H), 3,27 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 1,37 (t, J = 7,4 Гц, 3 H). LCMS: RT = 1,704 мин., масса/заряд = 416,2</p>	0,0592

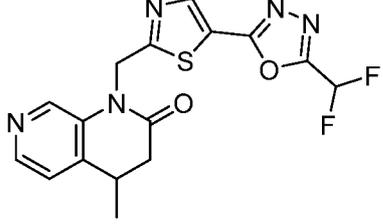
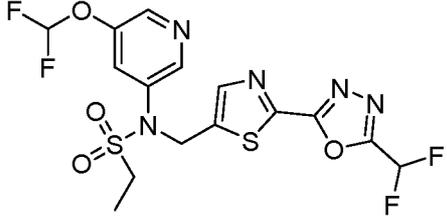
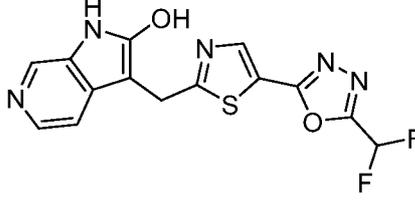
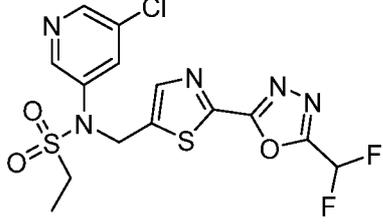
I-237	 <p>N-(3-Фторфенил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1 H), 7,44 – 7,36 (m, 1 H), 7,30 – 7,27 (m, 1 H), 7,24 – 7,20 (m, 1 H), 7,12 – 7,05 (m, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,912 мин., масса/заряд = 422,8</p>	0,0992
I-238	 <p>N-({5-[5-(Трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,95 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,12 (t, J = 2,0 Гц, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,12 (s, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,905 мин., масса/заряд = 473,8</p>	0,256
I-239	 <p>N-(5-Циклопропилпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,45 (t, J = 2,4 Гц, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 2,00 – 1,90 (m, 1 H), 1,11 – 1,08 (m, 2 H), 0,78 – 0,75 (m, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,621 мин., масса/заряд = 445,9</p>	0,085
I-240	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-({5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,259 мин., масса/заряд = 440,1</p>	0,062

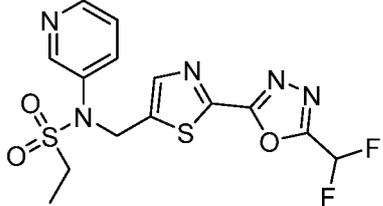
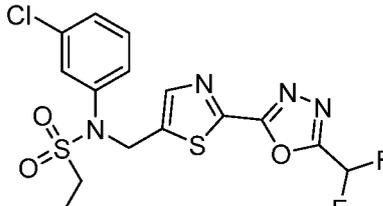
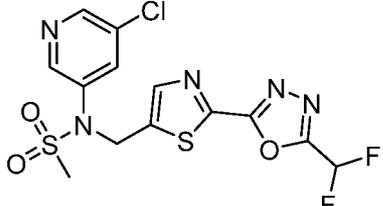
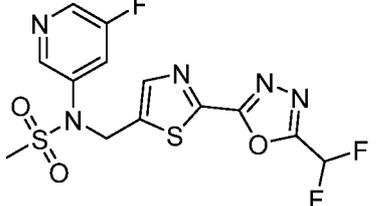
I-241	 <p>N-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,80 (s, 2 H), 3,60 (t, J = 6,0 Гц, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,08 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,85 (t, J = 6,0 Гц, 2 H), 1,40 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,718 мин., масса/заряд = 460,2</p>	0,994
I-242	 <p>N-(3-Фторфенил)-N-((5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1 H), 7,43 – 7,37 (m, 1 H), 7,27 – 7,26 (m, 1 H), 7,25 – 7,22 (m, 1 H), 7,10 – 7,05 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,15 – 3,10 (m, 2 H), 1,97 – 1,89 (m, 2 H), 1,09 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,207 мин., масса/заряд = 450,8</p>	0,053
I-243	 <p>N-(5-Цианопиридин-3-ил)-N-((5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,96 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,82 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,17 (t, J = 2,0 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,21 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,45 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,718 мин., масса/заряд = 444,8</p>	0,129
I-244	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((5-[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)пропан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,55 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,88 (t, J = 2,0 Гц, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,19 – 3,11 (m, 2 H), 1,97 – 1,82 (m, 2 H), 1,09 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 2,027 мин., масса/заряд = 467,8</p>	0,0872

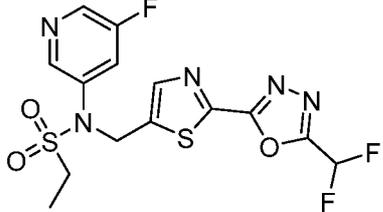
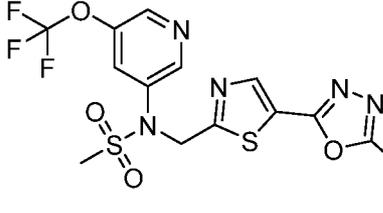
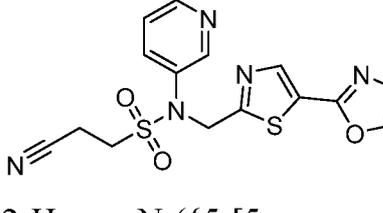
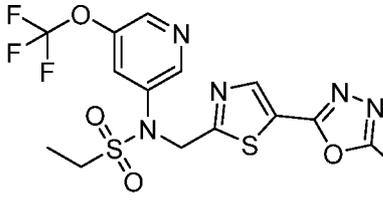
<p>I-245</p>	 <p>(3R)-1-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-метил-1H,2H,3H,4H,5H-пиридо[3,4-b]азепин-2-он</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,96 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,47 – 5,27 (m, 2 H), 3,09 – 3,04 (m, 1 H), 2,83 – 2,78 (m, 1 H), 2,51 – 2,47 (m, 1 H), 2,26 – 2,21 (m, 1 H), 2,18 – 2,11 (m, 1 H), 1,16 (d, J = 6,4 Гц, 3 H)</p> <p>LCMS: RT = 1,250 мин., масса/заряд = 392,3,</p>	<p>1,42</p>
<p>I-246</p>	 <p>(3S)-1-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-метил-1H,2H,3H,4H,5H-пиридо[3,4-b]азепин-2-он</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,91 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,46 – 5,28 (m, 2 H), 3,11 – 2,85 (m, 1 H), 2,84 – 2,71 (m, 1 H), 2,548 – 2,45 (m, 1 H), 2,29 – 2,14 (m, 1 H), 2,18 – 2,07 (m, 1 H), 1,16 (d, J = 6,4 Гц, 3 H)</p> <p>LCMS: RT = 1,251 мин., масса/заряд = 392,3,</p>	<p>0,039</p>
<p>I-247</p>	 <p>1'-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1',2'-дигидроспиро[циклопропан-1,3'-пирроло[2,3-с]пиридин]-2'-он</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1 H), 8,44 – 8,40 (m, 2 H), 7,07 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 6,90 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 2,17 – 2,10 (m, 2 H), 1,93 – 1,86 (m, 2 H)</p> <p>LCMS: RT = 0,970 мин., масса/заряд = 376,2,</p>	<p>0,158</p>
<p>I-248</p>	 <p>(4S)-1-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 7,19 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 6,89 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,62 – 5,46 (m, 2 H), 3,23 – 3,16 (m, 1 H), 2,92 – 2,84 (m, 1 H), 2,66 –</p>	<p>0,034</p>

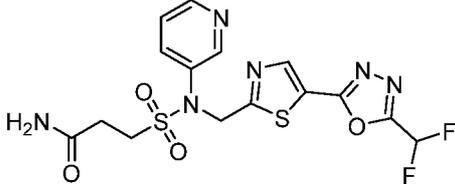
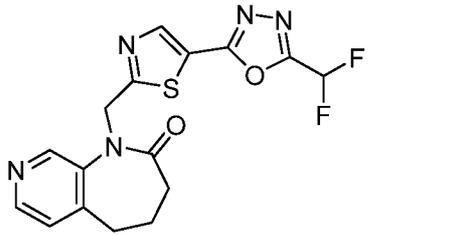
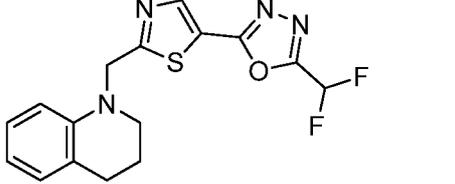
	<p>тиазол-2-ил}метил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>	<p>2,55 (m, 1 H), 1,38 (d, J = 6,8 Гц, 3 H)</p> <p>LCMS: RT = 1,098 мин., масса/заряд = 378,3,</p>	
I-249	 <p>(4R)-1-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 7,18 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 6,90 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,60 – 5,46 (m, 2 H), 3,23 – 3,15 (m, 1 H), 2,90 – 2,81 (m, 1 H), 2,64 – 2,55 (m, 1 H), 1,38 (d, J = 6,8 Гц, 3 H)</p> <p>LCMS: RT = 1,028 мин., масса/заряд = 378,2,</p>	0,089
I-250	 <p>(3R)-1-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 7,18 (d, J = 4,4 Гц, 1 H), 6,89 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,62 – 5,36 (m, 2 H), 3,09 – 3,02 (m, 1 H), 2,89 – 2,79 (m, 2 H), 1,35 (d, J = 6,8 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,684 мин., масса/заряд = 378,2,</p>	0,041
I-251	 <p>(3S)-1-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 4,4 Гц, 1 H), 7,17 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 6,89 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,62 – 5,36 (m, 2 H), 3,09 – 3,02 (m, 1 H), 2,89 – 2,79 (m, 2 H), 1,34 (d, J = 6,8 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,521 мин., масса/заряд = 378,2,</p>	0,034

<p>I-252</p>	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-пиридо[3,4-в]азепин-2-он</p>	<p>1Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1 Н), 8,46 (d, J = 4,8 Гц, 1 Н), 8,37 (s, 1 Н), 7,30 (d, J = 4,4 Гц, 1 Н), 6,90 (t, J = 51,6 Гц, 1 Н), 5,37 (s, 2 Н), 2,99 – 2,90 (m, 1 Н), 2,70 – 2,66 (m, 1 Н), 2,55 – 2,49 (m, 1 Н), 2,23 – 2,14 (m, 1 Н), 2,18 – 2,04 (m, 1 Н), 1,16 (d, J = 6,4 Гц, 3 Н).</p> <p>LCMS: RT = 1,229 мин., масса/заряд = 392,3,</p>	<p>0,073</p>
<p>I-253</p>	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3,3-диметил-1Н,2Н,3Н,4Н,5Н-пиридо[3,4-в]азепин-2-он</p>	<p>1Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (s, 1 Н), 8,47 (s, 1 Н), 8,40 (s, 1 Н), 7,42 (s, 1 Н), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 Н), 5,37 (s, 2 Н), 2,91 (t, J = 6,0 Гц, 2 Н), 2,18 (t, J = 6,4 Гц, 2 Н), 1,04 (s, 6 Н)</p> <p>LCMS: RT = 1,946 мин., масса/заряд = 405,9,</p>	<p>0,035</p>
<p>I-254</p>	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3,3-диметил-1Н,2Н,3Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-он</p>	<p>1Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,45 – 8,43 (m, 2 Н), 8,29 (s, 1 Н), 7,24 (d, J = 4,8 Гц, 1 Н), 6,89 (t, J = 51,6 Гц, 1 Н), 5,33 (s, 2 Н), 1,49 (s, 6 Н)</p> <p>LCMS: RT = 0,408 мин., масса/заряд = 378,1,</p>	<p>0,149</p>
<p>1-255</p>	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>	<p>1Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1 Н), 8,42 (s, 1 Н), 8,34 (d, J = 4,8 Гц, 1 Н), 7,26 (d, J = 4,8 Гц, 1 Н), 6,90 (t, J = 51,6 Гц, 1 Н), 5,63 – 5,37 (m, 2 Н), 3,13 – 3,06 (m, 1 Н), 2,92 – 2,80 (m, 2 Н), 1,36 (d, J = 6,4 Гц, 3 Н)</p> <p>LCMS: RT = 0,583 мин., масса/заряд = 378,2,</p>	<p>0,036</p>

<p>I-256</p>	 <p>1-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-он</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1 H), 8,45 – 8,34 (m, 2 H), 7,25 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 6,89 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,62 – 5,47 (m, 2 H), 3,27 – 3,20 (m, 1 H), 2,94 – 2,82 (m, 1 H), 2,67 – 2,56 (m, 1 H), 1,40 (d, J = 6,8 Гц, 3 H)</p> <p>LCMS: RT = 0,580 мин., масса/заряд = 378,2,</p>	<p>0,057</p>
<p>I-257</p>	 <p>N-[5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил]-N-((2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,40 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,77 (t, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,23 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,97 (t, J = 72,8 Гц, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 3,31 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,41 (t, J = 7,6 Гц, 3 H)</p> <p>LCMS: RT = 1,251 мин., масса/заряд = 468,2,</p>	<p>0,231</p>
<p>I-258</p>	 <p>3-((5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ол</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 7,17 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 6,94 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 4,27 (s, 2 H)</p> <p>LCMS: RT = 0,778 мин., масса/заряд = 350,2,</p>	<p>0,069</p>
<p>I-259</p>	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,55 – 8,51 (m, 2 H), 8,05 (t, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,25 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 3,34 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,42 (t, J = 7,6 Гц, 3 H)</p> <p>LCMS: RT = 1,273 мин., масса/заряд = 436,2,</p>	<p>0,121</p>

I-260	 <p>N-((2-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,52 – 8,48 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,87 – 7,66 (m, 1 H), 7,56 (t, J = 51,2 Гц, 1 H), 7,45 – 7,42 (m, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 3,37 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,30 (t, J = 7,2 Гц, 3 H)</p> <p>LCMS: RT = 0,821 мин., масса/заряд = 402,2,</p>	0,333
I-261	 <p>N-(3-Хлорфенил)-N-((2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1 H), 7,56 (t, J = 51,2 Гц, 1 H), 7,41 – 7,36 (m, 4 H), 5,32 (s, 2 H), 3,36 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,29 (t, J = 8,0 Гц, 3 H)</p> <p>LCMS: RT = 1,554 мин., масса/заряд = 435,1,</p>	0,089
I-262	 <p>N-(5-Хлорпиридин-3-ил)-N-((2-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,61 – 8,47 (m, 2 H), 8,05 (t, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,23 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 3,16 (s, 3 H)</p> <p>LCMS: RT = 1,643 мин., масса/заряд = 422,1,</p>	0,110
I-263	 <p>N-((2-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,88 – 7,82 (m, 1 H), 7,23 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 3,16 (s, 3 H)</p> <p>LCMS: RT = 1,478 мин., масса/заряд = 406,1,</p>	0,108

I-264	 <p>N-({2-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,86 – 7,80 (m, 1 H), 7,24 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 3,31 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,41 (t, J = 7,6 Гц, 3 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,618 мин., масса/заряд = 420,2,</p>	0,087
I-265	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(трифторметокси)пиридин-3-ил]метансульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H)</p> <p>LCMS: RT = 1,950 мин., масса/заряд = 472,1,</p>	0,048
I-266	 <p>2-Циано-N-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,70 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 8,52 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,07 – 8,01 (m, 1 H), 7,54 – 7,49 (m, 1 H), 7,21 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 3,72 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,05 (t, J = 7,2 Гц, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,287 мин., масса/заряд = 426,8,</p>	0,042
I-267	 <p>N-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-N-[5-(трифторметокси)пиридин-3-ил]этан-1-сульфонамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,71 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 6,92 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,22 (q, J = 7,6 Гц, 2 H), 1,45 (t, J = 7,6 Гц, 3 H)</p> <p>LCMS: RT = 0,328 мин., масса/заряд = 486,1</p>	0,044

I-268	 <p>3-[(5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)(пиридин-3-ил)сульфамоил]пропанамид</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,75 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,62 – 8,55 (m, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,90 – 7,84 (m, 1 H), 7,40 – 7,33 (m, 1 H), 6,91 (t, J = 52,0 Гц, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 3,58 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,81 (t, J = 7,2 Гц, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 0,783 мин., масса/заряд = 444,9,</p>	0,013
I-269	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1H,2H,3H,4H,5H-пиридо[3,4-b]азепин-2-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,91 (t, J = 51,6 Гц, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 2,84 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,49 – 2,37 (m, 2 H), 2,37 – 2,23 (m, 2 H).</p> <p>LCMS: RT = 1,043 мин., масса/заряд = 378,2</p>	0,018
I-270	 <p>1-({5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}метил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1 H), 7,51 (t, J = 51,2 Гц, 1 H), 7,00 – 6,90 (m, 2 H), 6,60 – 6,55 (m, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 3,47 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 2,75 (t, J = 6,0 Гц, 2 H), 2,02 – 1,92 (m, 2 H)</p> <p>LCMS: RT = 1,769 мин., масса/заряд = 349,2</p>	0,539

Пример 3

Биохимическая активность и эффективность различных ингибиторов HDAC6 формулы (II)

[0389] Соединения, раскрытые в данном документе, в частности, таковые формулы (II), синтезировали в соответствии со способами, раскрытыми в WO2021067859, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Данные соединения тестировали в отношении эффективности против HDAC6 и селективности в отношении HDAC1 в биохимическом анализе. Был принят биохимический анализ с применением люминесцентного анализа HDAC-Glo

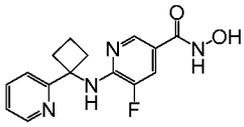
I/II (Promega), и измерена относительная активность рекомбинантных белков HDAC6 и HDAC1. Соединения сначала инкубировали по отдельности в присутствии HDAC6 или HDAC1 с последующим добавлением люминесцентного субстрата. Данные были получены с применением планшет-ридера и биохимические значения IC_{50} рассчитывали на основе данных соответственно. Данные представлены в таблице 4. Из этих исследований было определено, что соединения по настоящему изобретению представляют собой селективные ингибиторы HDAC6 относительно HDAC1, обеспечивая соотношения селективности от приблизительно 5 до приблизительно 300000.

Таблица 4. Оценка активности и селективности в отношении HDAC6 раскрытых соединений.

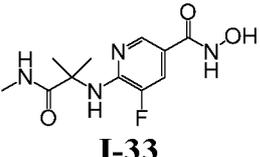
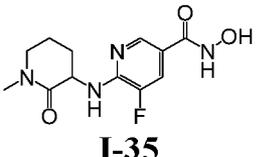
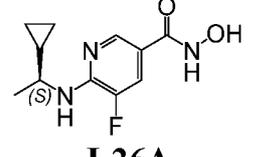
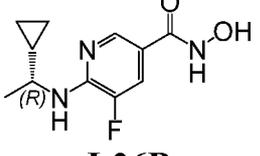
ID соединения	IC_{50} HDAC6 (нМ)
1	136
I-1	12,5
I-6	1,61
I-4	16,7
I-24	146
I-5	6,68
I-7A	1,5
I-7B	4,13
I-2	104
I-10	76,6
I-3	73
IV-1	8,26
IV-4	1,8
I-9A	0,351
IV-2	0,677
IV-3	3,35
I-9B	0,791
I-11	0,639
I-19	0,425
I-18	1,68
I-16	1,61
I-8B	0,275
I-13	73
I-14	28,3
I-17	1,12
4	1,2
I-25	0,669

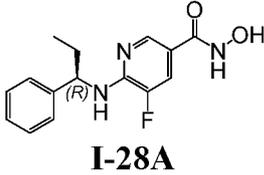
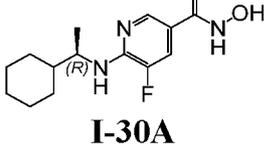
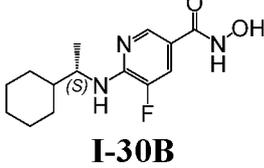
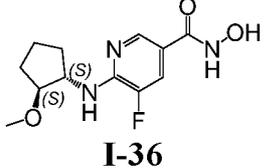
ID соединения	IC50 HDAC6 (нМ)
IV-9	0,595
I-21	0,601
I-22	3,36
I-23	1,59
III-1	1,79
IV-5	2,04
I-12B	0,809
IV-10	2,3
IV-7	1,1
IV-6	4,06
IV-8	10,3
I-15	2,64
I-20	3,78
I-8A	1,65
5	1,49
I-26A	4,57
I-26B	2,23
6	2,54
I-27	1,13
I-28A	1,81
I-29	13,2
I-30A	1,36
I-30B	7,91
I-31	13,8
I-32	13
I-33	27,9
I-34	2,32
I-35	21,7
I-36	5,22

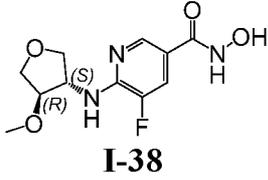
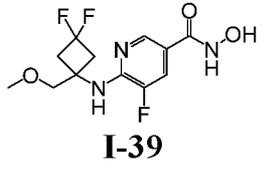
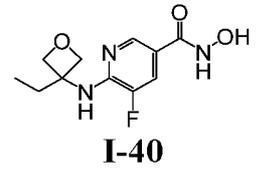
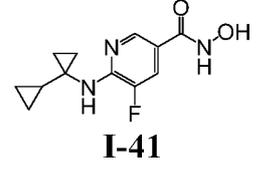
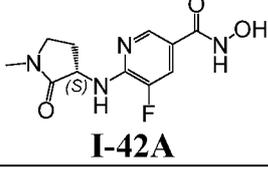
[0390] Структуры, химические названия и дополнительные биохимические свойства соединений, описанные в данном примере, представлены ниже.

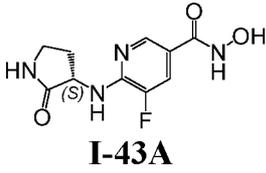
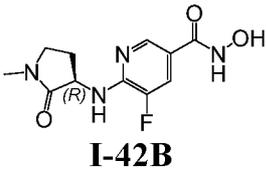
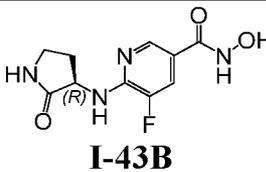
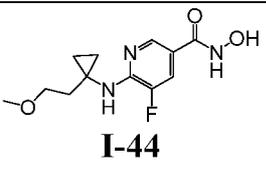
Альдегид/ металлоорганическое соединение	Соединение	Данные по характеристикам
Циклобутанон/ 2-бромпиридин и <i>n</i> - BuLi	 <p style="text-align: center;">I-37</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH- <i>d</i> 4) δ 8,52 (d, J=6,03 Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,70 (t, J=7,70 Гц, 1 H), 7,58 (d, J=12,2 Гц, 1 H), 7,51 (d, J=8,07 Гц, 1 H), 7,22 (t, J=6,03 Гц, 1 H), 2,89-2,80 (m, 2 H), 2,62-2,52 (m, 2

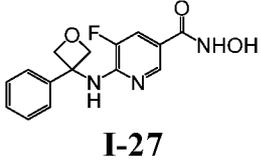
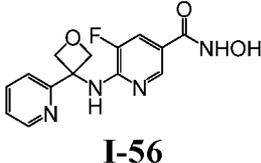
		<p>H), 2,20-2,15 (m, 1 H), 2,12-2,06 (m, 1H).</p> <p>LC-MS t_R (мин.) 1,24 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{15}H_{15}FN_4O_2$ необходимо значение: 302,3, установленное значение: 303,1</p> <p>HPLC t_R (мин.) 3,68, 95% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)</p>
--	--	---

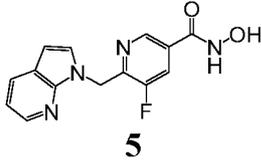
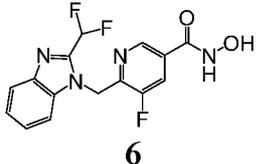
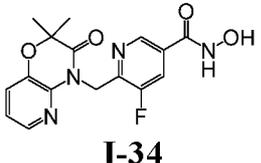
Амин	Соединение	Данные по характеристикам
2-Амино-N, 2-диметилпропанамид	 <p>I-33</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, MeOH-<i>d</i>4) δ 8,24 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 2,69-2,65 (m, 3 H), 1,59 (s, 6 H).</p> <p>LC-MS t_R (мин.) 1,32 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{11}H_{15}FN_4O_2$ необходимо значение: 270,3, установленное значение: 271,1</p> <p>HPLC t_R (мин.) 1,57, 95% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)</p>
3-Амино-1-метилпиперидин-2-он	 <p>I-35</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 11,1-10,9 (br, s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,73-7,53 (m, 1 H), 7,29-7,04 (m, 1 H), 4,80-4,50 (m, 1 H), 3,33-3,28 (m, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 2,16-2,00 (m, 1 H), 1,90 (br, s, 3 H).</p> <p>LC-MS: t_R (мин.) 1,28 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FN_4O_2$ необходимо значение: 282,3, установленное значение: 283,1</p> <p>HPLC t_R (мин.) 3,66, 95% (20—100%, ACN с 0,1%, TFA 10 мин.)</p>
(S)-1-Циклопропилэтан-1-амин	 <p>I-26A</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, MeOH-<i>d</i>4) δ 7,98 (s, 1 H), 7,32 (d, $J=1,71$ Гц, 1 H), 7,29 (d, $J=1,71$ Гц, 1 H), 3,45-3,35 (m, 1 H), 1,07 (d, $J=6,60$ Гц, 3 H), 0,86-0,74 (m, 1 H), 0,33-0,01 (m, 4 H).</p> <p>LC-MS t_R (мин.) 2,03 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{11}H_{12}FN_3O_2$ необходимо значение: 239,3, установленное значение: 240,1</p> <p>HPLC t_R (мин.) 4,37, 95% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)</p>
(R)-1-Циклопропилэтан-1-амин	 <p>I-26B</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, MeOH-<i>d</i>4) δ 7,98 (s, 1 H), 7,32 (d, $J=1,71$ Гц, 1 H), 7,29 (d, $J=1,47$ Гц, 1 H), 3,10-3,07 (m, 1 H), 1,07 (d, $J=6,60$ Гц, 3 H), 0,90-0,70 (m, 1 H), 0,33-0,00 (m, 4 H).</p>

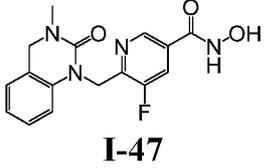
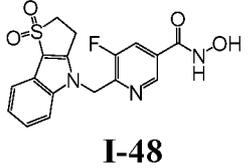
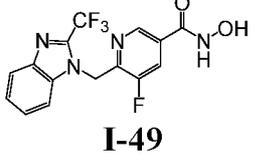
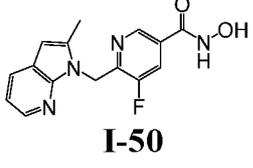
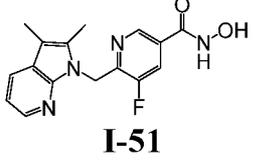
		<p>LC-MS t_R (мин.) 2,03 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{11}H_{12}FN_3O_2$ необходимое значение: 239,3, установленное значение: 240,1</p> <p>HPLC t_R (мин.) 3,74, 95% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)</p>
(R)-1-Фенилпропан-1-амин	 <p>I-28A</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, MeOH-<i>d</i>₄) δ 8,20 (s, 1 H), 7,56 (d, $J=11,7$ Гц, 1 H), 7,39 (d, $J=7,58$ Гц, 2 H), 7,29 (t, $J=7,46$ Гц, 2 H), 7,24-7,11 (m, 1 H), 5,15-5,02 (m, 1 H), 2,00-1,75 (m, 2 H), 1,02-0,90 (m, 3 H).</p> <p>LC-MS t_R (мин.) 3,70 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{13}H_{15}FN_3O_2$ необходимое значение: 289,3, установленное значение: 290,1</p> <p>HPLC t_R (мин.) 5,23, 98% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)</p>
(R)-1-Циклогексилэтиламин	 <p>I-30A</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, MeOH-<i>d</i>₄) δ 8,24 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,09 (t, $J=6,72$ Гц, 1 H), 1,88-1,65 (m, 5 H), 1,55-1,45 (m, 1 H), 1,31-1,22 (m, 3 H), 1,22-1,15 (m, 3 H), 1,10-0,90 (m, 2 H).</p> <p>LC-MS t_R (мин.) 3,37 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{14}H_{20}FN_3O_2$ необходимое значение: 281,3, установленное значение: 282,2</p> <p>HPLC t_R (мин.) 4,84, 97% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)</p>
(S)-1-Циклогексилэтиламин	 <p>I-30B</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, MeOH-<i>d</i>₄) δ 8,24 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,09 (t, $J=6,97$ Гц, 1 H), 1,88-1,65 (m, 5 H), 1,51 (s, 1 H), 1,31-1,20 (m, 3 H), 1,22-1,18 (m, 3 H), 1,10-0,90 (m, 2 H).</p> <p>LC-MS t_R (мин.) 3,50 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{14}H_{20}FN_3O_2$ необходимое значение: 281,3, установленное значение: 282,1</p> <p>HPLC t_R (мин.) 5,10, 98% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)</p>
(1S, 2S)-2-Метоксициклопентиламин	 <p>I-36</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-<i>d</i>) δ 8,27 (s, 1 H), 7,58-7,39 (m, 1 H), 5,06 (br, s, 1 H), 4,31 (br, s, 1 H), 3,68 (br, s, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 2,25-2,15 (m, 1 H), 1,93-1,88 (m, 1 H), 1,85-1,75 (m, 3 H), 1,50-1,40 (m, 1 H).</p> <p>LC-MS: t_R (мин.) 1,93 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}FN_3O_2$</p>

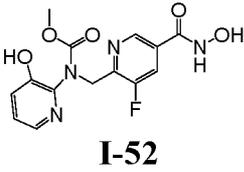
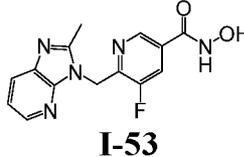
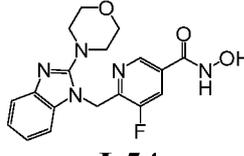
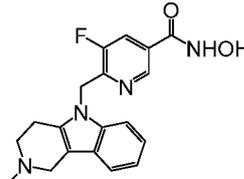
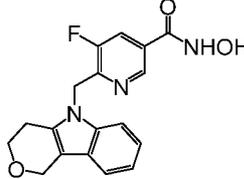
		необходимое значение: 269,3, установленное значение: 270,1 HPLC t_R (мин.) 3,71, 97% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
(3S, 4R)-4-Метокситетрагидрофуран-3-ил)амин	 I-38	1H ЯМР (400 МГц, MeOH- <i>d</i> 4) δ 8,33 (s, 1 H), 7,60 (d, $J=11,98$ Гц, 1 H), 4,60 (br, s, 1 H), 4,20-4,05 (m, 2 H), 4,00-3,90 (m, 1 H), 3,85-3,75 (m, 2 H), 3,48 (s, 3 H). LC-MS t_R (мин.) 1,39 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{11}H_{14}FN_3O_2$ необходимое значение: 271,3, установленное значение: 272,1 HPLC t_R (мин.) 2,97, 97% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
3,3-Дифтор-1-(метоксиметил)циклобутан-1-амин	 I-39	1H ЯМР (400 МГц, MeOH- <i>d</i> 4) δ 8,16 (s, 1 H), 7,48 (d, $J=12,2$ Гц, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 3,26-3,23 (m, 3 H), 2,82-2,72 (m, 4H). LC-MS : t_R (мин.) 3,00 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{12}H_{14}F_3N_3O_3$ необходимое значение: 305,3, установленное значение: 306,1, HPLC t_R (мин.) 5,02, 93% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
3-Этилоксетан-3-амин	 I-40	1H ЯМР (400 МГц, MeOH- <i>d</i> 4) δ 8,22 (s, 1 H), 7,59 (d, $J=11,98$ Гц, 1 H), 4,80 (br, s, 2 H), 4,60 (br, s, 2 H), 2,22 (q, $J=6,93$ Гц, 2 H), 0,92 (t, $J=6,95$ Гц, 3 H). LC-MS t_R (мин.) 1,10 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}FN_3O_3$ необходимое значение: 255,2, установленное значение: 256,1 HPLC t_R (мин.) 3,80, 99% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
1,1'-Би(циклопропан)-1-амин	 I-41	1H ЯМР (400 МГц, MeOH- <i>d</i> 4) δ 8,07 (s, 1 H), 7,32 (d, $J=11,98$ Гц, 1 H), 4,40 (br, s, 1 H), 3,08 (s, 1 H), 1,35-1,25 (m, 1 H), 0,48 (d, $J=5,38$ Гц, 4 H), 0,38-0,42 (m, 2 H), 0,01 (s, 2 H). LC-MS t_R (мин.) 1,20 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}FN_3O_3$ необходимое значение: 251,3, установленное значение: 252,1 HPLC t_R (мин.) 3,17, 96% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
(S)-1-Метил-2-оксопир	 I-42A	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 11,05 (br, s, 1 H), 9,00 (br, s, 1 H), 8,50 (br, s, 1 H), 7,65 (d, $J=12,0$ Гц, 1 H), 7,45 (d, $J=8,80$ Гц, 1 H), 4,90-

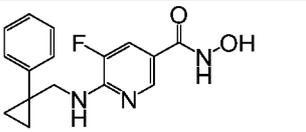
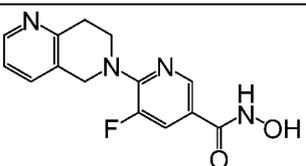
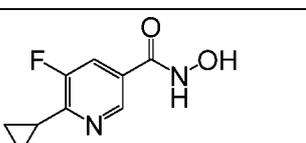
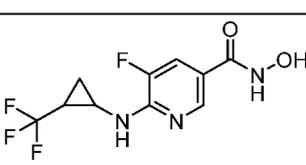
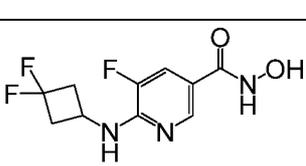
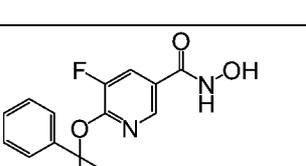
ролидин -3-амин		4,80 (m, 1 H), 3,45-3,40 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 2,30-2,20 (m, 1 H), 1,90-2,00 (m, 1 H). LC-MS: t_R (мин.) 1,10 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}FN_3O_3$ необходимое значение: 268,3, установленное значение: 269,1 HPLC t_R (мин.) 1,54, 96% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
(S)-2-Оксопирролидин-3-амин	 <p style="text-align: center;">I-43A</p>	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,05 (br, s, 1 H), 8,95 (br, s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,65 (d, $J=12,0$ Гц, 1 H), 7,45 (d, $J=8,80$ Гц, 1 H), 4,70-4,85 (m, 1 H), 3,23 (d, $J=6,34$ Гц, 2 H), 2,40-2,30 (m, 1 H), 2,15-2,05 (m, 1 H). LC-MS t_R (мин.) 1,10 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}FN_3O_3$ необходимое значение: 254,2, установленное значение: 255,1 HPLC t_R (мин.) 1,71, 96% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
(R)-1-Метил-2-оксопирролидин-3-амин	 <p style="text-align: center;">I-42B</p>	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,05 (br, s, 1 H), 8,99 (br, s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,65 (d, $J=12,2$ Гц, 1 H), 7,42 (d, $J=8,07$ Гц, 1 H), 4,82 (d, $J=9,05$ Гц, 1 H), 3,34-3,27 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 2,40-2,26 (m, 1 H), 2,03-1,92 (m, 1 H). LC-MS t_R (мин.) 1,20 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}FN_3O_3$ необходимое значение: 268,3, установленное значение: 269,1 HPLC t_R (мин.) 1,75, 99% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
(R)-2-Оксопирролидин-3-амин	 <p style="text-align: center;">I-43B</p>	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,0 (br, s, 1 H), 9,05 (br, s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,65 (d, $J=12,0$ Гц, 1 H), 7,34 (d, $J=8,80$ Гц, 1 H), 4,77 (d, $J=9,29$ Гц, 1 H), 3,18-3,28 (m, 2 H), 2,30-2,40 (m, 1 H), 2,15-2,05 (m, 1 H). LC-MS: t_R (мин.) 1,15 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}FN_3O_3$ необходимо значение: 254,2, установленное значение: 255,1 HPLC t_R (мин.) 1,55, 93% (20—100%, ACN с 0,1%, TFA 10 мин.)
1-(2-Метоксиэтил)циклопропил)амин	 <p style="text-align: center;">I-44</p>	¹H ЯМР (400 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,32 (s, 1 H), 7,57 (d, $J=11,98$ Гц, 1 H), 3,55 (t, $J=6,85$, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 1,96 (t, $J=6,85$ Гц, 2 H), 0,80 (s, 4 H). LC-MS: t_R (мин.) 1,20 (20—100% ACN с 0,1% TFA 6 мин.), масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}FN_3O_3$

		необходимое значение: 269,3, установленное значение: 270,1 HPLC t_R (мин.) 2,07, 99% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
3-Фенилоксетан-3-амин	 I-27	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,95 (br s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,38 (m, 1 H), 8,02 (m, 1 H), 7,69 (m, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,34 (m, 2 H), 7,24 (m, 1 H), 4,99 (m, 2 H), 4,78 (m, 2 H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ C ₁₅ H ₁₄ FN ₃ O ₃ необходимое значение: 303,2, установленное значение: 304,1 HPLC t_R (мин.) 4,81, 95% (10—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
3-(Пиридин-2-ил)оксетан-3-амин	 I-56	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,97 (br s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,63 (m, 1 H), 8,46 (m, 1 H), 7,99 (m, 1 H), 7,71-7,66 (m, 2 H), 7,31-7,15 (m, 2 H), 5,01 (m, 2 H), 4,87 (m, 2 H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ C ₁₄ H ₁₃ FN ₄ O ₃ необходимое значение: 304,2, установленное значение: 305,1 HPLC t_R (мин.) 1,27, 93% (10—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)

Амин	Соединение	Данные по характеристикам
1H-Пирроло[2,3-b]пиридин	 5	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,41 (br s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,57 (m, 1 H), 8,18 (m, 1 H), 7,98 (m, 2 H), 7,60 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 6,52 (m, 1 H), 5,71 (s, 2 H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ C ₁₄ H ₁₁ FN ₄ O ₂ необходимое значение: 286,2, установленное значение: 287,1 HPLC t_R (мин.) 3,21, 98% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
2-(Дифторметил)-1H-бензо[d]имидазол	 6	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,41 (br s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,53-7,27 (m, 3 H), 5,92 (s, 2 H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₂ необходимое значение: 336,2,1, установленное значение: 337,1 HPLC t_R (мин.) 4,87, 97% (10—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
2,2-Диметил-2H-пиридо[ I-34	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,37 (br s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,97 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 1,51 (s, 6 H).

3,2- b][1,4]о ксазин- 3(4Н)- он		<p>LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{16}H_{15}FN_4O_4$ необходимое значение: 346,3, установленное значение: 347,1</p> <p>HPLC t_R (мин.) 5,04, 100% (10—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)</p>
3- Метил- 3,4- дигидро хиназол ин- 2(1Н)- он	 <p style="text-align: center;">I-47</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,40 (br s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 7,15-7,11 (m, 2 H), 6,93 (m, 1 H), 6,74 (m, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 2,90 (s, 3 H).</p> <p>LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{16}H_{15}FN_4O_3$ необходимое значение: 330,3, установленное значение: 331,1</p> <p>HPLC t_R (мин.) 4,93, 100% (10—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)</p>
3,4- Дигидр о-2Н- тиено[3, 2- b]индол -1,1- диоксид	 <p style="text-align: center;">I-48</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,62 (s, 1 H), 8,02 (m, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,27 (m, 2 H), 5,68 (s, 2 H), 3,94 (m, 2 H), 3,46 (m, 2 H).</p> <p>LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{17}H_{14}FN_3O_4S$ необходимое значение: 375,3, установленное значение: 376,1</p> <p>HPLC t_R (мин.) 4,85, 96% (10—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)</p>
2- (Трифто рметил) -1Н- бензо[d] имидазо л	 <p style="text-align: center;">I-49</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,41 (br s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 5,95 (s, 2 H).</p> <p>LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{15}H_{10}F_4N_4O_2$ необходимое значение: 354,2, установленное значение: 355,1</p> <p>HPLC t_R (мин.) 4,94, 98% (10—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)</p>
2- Метил- 1Н- пирроло [2,3- b]пирид ин	 <p style="text-align: center;">I-50</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,39 (br s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,06 (m, 1 H), 7,97 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 5,69 (s, 2 H), 2,40 (s, 3 H).</p> <p>LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{15}H_{13}FN_4O_2$ необходимое значение: 300,2, установленное значение: 301,1</p> <p>HPLC t_R (мин.) 3,83, 100% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)</p>
2,3- Димети л-1Н- пирроло [2,3- b]пирид ин	 <p style="text-align: center;">I-51</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,39 (br s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,01 (m, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H).</p> <p>LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{16}H_{15}FN_4O_2$ необходимое значение: 314,3, установленное значение: 315,1</p>

		HPLC t_R (мин.) 4,17, 100% (20—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
Оксазол о[4,5- b]пирид ин- 2(3H)- он	 I-52	1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 8,70 (s, 1 H), 7,98 (m, 2 H), 7,47 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 3,64 (s, 3 H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{14}H_{13}FN_4O_5$ необходимое значение: 336,2, установленное значение: 337,1 HPLC t_R (мин.) 4,18, 96% (10—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
2- Метил- 3H- имидазо [4,5- b]пирид ин	 I-53	1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,30 (br s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,12 (m, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 2,44 (s, 3 H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{14}H_{12}FN_5O_2$ необходимое значение: 301,2, установленное значение: 302,1 HPLC t_R (мин.) 3,60, 98% (10—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
4-(1H- Бензо[d] имидазо л-2- ил)морф олин	 I-54	1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,45 (br s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,03 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,15-7,03 (m, 3 H), 5,55 (s, 2 H), 3,67 (m, 4 H), 3,14 (m, 4 H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{18}H_{18}FN_5O_3$ необходимое значение: 371,3, установленное значение: 372,1 HPLC t_R (мин.) 3,66, 95% (10—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
2- Метил- 2,3,4,5- тетраги дро-1H- пиридо[4,3- b]индол	 IV-10	1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,40 (br s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 7,03-6,94 (m, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 2,83 (m, 2 H), 2,72 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{19}H_{19}FN_4O_2$ необходимое значение: 354,3, установленное значение: 355,2 HPLC t_R (мин.) 4,58, 99% (10—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)
1,3,4,5- Тетраги дропира но[4,3- b]индол	 I-29	1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,41 (br s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 7,40-7,32 (m, 2 H), 7,06-6,95 (m, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 4,78 (s, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 2,84 (m, 2 H). LC-MS: масса/заряд $[M+H]^+$ $C_{18}H_{16}FN_3O_3$ необходимое значение: 341,3, установленное значение: 342,1 HPLC t_R (мин.) 4,99, 94% (10—100% ACN с 0,1% TFA 10 мин.)

Соединение	Данные по характеристикам
 <p style="text-align: center;">I-25</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, растворитель) δ ppm 8,18 (s, 1 H) 7,50 (br d, J=11,98 Гц, 1 H) 7,31 - 7,38 (m, 2 H) 7,23 (br t, J=7,46 Гц, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 3,74 (s, 2 H) 0,93 - 0,99 (m, 2 H) 0,80 - 0,86 (m, 2 H)
 <p style="text-align: center;">IV-9</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, растворитель) δ ppm 8,39 (s, 1 H) 8,35 (d, J=4,65 Гц, 1 H) 7,64 - 7,76 (m, 2 H) 7,27 (dd, J=7,58, 5,14 Гц, 1 H) 4,86 (s, 2 H) 4,03 (t, J=5,87 Гц, 2 H) 3,10 (t, J=5,87 Гц, 2 H)
 <p style="text-align: center;">I-23</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ppm 8,57 (s, 1 H) 7,77 (d, J=10,27 Гц, 1 H) 2,31 - 2,46 (m, 1 H) 1,08 - 1,16 (m, 4 H) LCMS R _T = 2,79 мин., масса/заряд = 197,1 [M + H] ⁺ .
 <p style="text-align: center;">I-31</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ppm 8,34 (s, 1 H) 7,60 (br d, J=11,49 Гц, 1 H) 3,22 - 3,28 (m, 1 H) 1,82 - 1,95 (m, 1 H) 1,21 - 1,31 (m, 1 H) 1,16 (br dd, J=10,03, 4,89 Гц, 1 H)
 <p style="text-align: center;">I-32</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ppm 8,30 (s, 1 H) 7,61 (br d, J=11,74 Гц, 1 H) 4,32 - 4,47 (m, 1 H) 2,94 - 3,12 (m, 2 H) 2,54 - 2,76 (m, 2 H)
 <p style="text-align: center;">III-1</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ppm 8,21 (s, 1 H) 7,82 (br d, J=10,27 Гц, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 4 H) 7,15 - 7,23 (m, 1 H) 1,44 - 1,50 (m, 2 H) 1,36 - 1,43 (m, 2 H)

Литературные источники

[0391] Arber, S., Hunter, J.J., Ross, J., Hongo, M., Sansig, G., Borg, J., Perriard, J.-C., Chien, K.R., Caroni, P., 1997. MLP-Deficient Mice Exhibit a Disruption of Cardiac Cytoarchitectural Organization, Dilated Cardiomyopathy, and Heart Failure. *Cell* 88, 393–403. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81878-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81878-4)

[0392] Bacon, T., Seiler, C., Wolny, M., Hughes, R., Watson, P., Schwabe, J., Grigg, R., Peckham, M., 2015. Histone deacetylase 3 indirectly modulates tubulin acetylation. *Biochem. J.* 472, 367–377. <https://doi.org/10.1042/BJ20150660>

[0393] Buikema, J.W., Lee, S., Goodyer, W.R., Maas, R.G., Chirikian, O., Li, G., Miao, Y., Paige, S.L., Lee, D., Wu, H., Paik, D.T., Rhee, S., Tian, L., Galdos, F.X., Puluca, N., Beyersdorf, B., Hu, J., Beck, A., Venkamatran, S., Swami, S., Wijnker, P., Schuldt, M., Dorsch, L.M., van Mil, A., Red-Horse, K., Wu, J.Y., Geisen, C., Hesse, M., Serpooshan, V., Jovinge, S., Fleischmann, B.K., Doevendans, P.A., van der Velden, J., Garcia, K.C., Wu, J.C., Sluijter, J.P.G., Wu, S.M., 2020. Wnt Activation and Reduced Cell-Cell Contact Synergistically Induce Massive Expansion of Functional Human iPSC-Derived Cardiomyocytes. *Cell Stem Cell* 27, 50-63.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.06.001>

[0394] Cao, D.J., Wang, Z.V., Battiprolu, P.K., Jiang, N., Morales, C.R., Kong, Y., Rothermel, B.A., Gillette, T.G., Hill, J.A., 2011. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors attenuate cardiac hypertrophy by suppressing autophagy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 4123–4128. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015081108>

[0395] Chami, N., Tadros, R., Lemarbre, F., Lo, K.S., Beaudoin, M., Robb, L., Labuda, D., Tardif, J.-C., Racine, N., Talajic, M., Lettre, G., 2014. Nonsense mutations in BAG3 are associated with early-onset dilated cardiomyopathy in French Canadians. *Can. J. Cardiol.* 30, 1655–1661. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.09.030>

[0396] Chen, C.Y., Caporizzo, M.A., Bedi, K., Vite, A., Bogush, A.I., Robison, P., Heffler, J.G., Salomon, A.K., Kelly, N.A., Babu, A., Morley, M.P., Margulies, K.B., Prosser, B.L., 2018. Suppression of detyrosinated microtubules improves cardiomyocyte function in human heart failure. *Nat. Med.* 1. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0046-2>

[0397] Cleland, J.G.F., Lyon, A.R., McDonagh, T., McMurray, J.J.V., 2020. The year in cardiology: heart failure. *Eur. Heart J.* 41, 1232–1248. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz949>

[0398] Demos-Davies, K.M., Ferguson, B.S., Cavaasin, M.A., Mahaffey, J.H., Williams, S.M., Spiltoir, J.I., Schuetze, K.B., Horn, T.R., Chen, B., Ferrara, C., Scellini, B., Piroddi, N., Tesi, C., Poggesi, C., Jeong, M.Y., McKinsey, T.A., 2014. HDAC6 contributes to pathological responses of heart and skeletal muscle to chronic angiotensin-

II signaling. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* 307, H252–H258.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00149.2014>

[0399] Domínguez, F., Cuenca, S., Bilińska, Z., Toro, Rocío, Villard, E., Barriales-Villa, R., Ochoa, J.P., Asselbergs, F., Sammani, A., Franaszczyk, M., Akhtar, M., Coronado-Albi, M.J., Rangel-Sousa, D., Rodriguez-Palomares, J.F., Jiménez-Jáimez, J., Garcia-Pinilla, José Manuel, Ripoll-Vera, T., Mogollón-Jiménez, M.V., Fontalba-Romero, A., Garcia-Medina, D., Palomino-Doza, J., de Gonzalo-Calvo, D., Cicerchia, M., Salazar-Mendiguchia, J., Salas, C., Pankuweit, S., Hey, T.M., Mogensen, J., Barton, P.J., Charron, P., Elliott, P., Garcia-Pavia, P., Eiskjær, H., Barriales, R., Fernández Fernández, X., Cicerchia, M., Monserrat, L., Ochoa, J.P., Salazar-Mendiguchia, J., Mogollón, M.V., Ripoll, T., Charron, P., Richard, P., Villard, E., Palomino Doza, J., Fontalba, A., Alonso-Pulpón, L., Cobo-Marcos, M., Domínguez, F., Garcia-Pavia, P., Gómez-Bueno, M., González-López, E., Hernández-Hernández, A., Hernández-Pérez, F.J., López-Sainz, Á., Restrepo-Córdoba, A., Segovia-Cubero, J., Toro, Rocio, de Gonzalo-Calvo, D., Rosa Longobardo, F., Limeres, J., Rodriguez-Palomares, J.F., Garcia-Pinilla, Jose Manuel, López-Garrido, M.A., Jiménez-Jaimez, J., Garcia-Medina, D., Rangel Sousa, D., Peña, M.L., Mogensen, J., Morris-Hey, T., Barton, P.J., Cook, S.A., Midwinter, W., Roberts, A.M., Ware, J.S., Walsh, R., Akhtar, M., Elliott, P.M., Rocha-Lopes, L., Savvatis, K., Syrris, P., Michalak, E., Ploski, R., Sobieszczanska-Malek, M., Bilińska, Z., Pankuweit, S., Asselbergs, F., Baas, A., Dooijes, D., Sammani, A., 2018. Dilated Cardiomyopathy Due to BLC2-Associated Athanogene 3 (BAG3) Mutations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 72, 2471–2481. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2181>

[0400] Everly, M.J., 2008. Cardiac transplantation in the United States: an analysis of the UNOS registry. *Clin. Transpl.* 35–43.

[0401] Fang, X., Bogomolovas, J., Wu, T., Zhang, W., Liu, C., Veevers, J., Stroud, M.J., Zhang, Z., Ma, X., Mu, Y., Lao, D.-H., Dalton, N.D., Gu, Y., Wang, C., Wang, M., Liang, Y., Lange, S., Ouyang, K., Peterson, K.L., Evans, S.M., Chen, J., 2017. Loss-of-function mutations in co-chaperone BAG3 destabilize small HSPs and cause cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.* 127. <https://doi.org/10.1172/JCI94310>

[0402] Feldman, A.M., Begay, R.L., Knezevic, T., Myers, V.D., Slavov, D.B., Zhu, W., Gowan, K., Graw, S.L., Jones, K.L., Tilley, D.G., Coleman, R.C., Walinsky, P.,

Cheung, J.Y., Mestroni, L., Khalili, K., Taylor, M.R.G., 2014. Decreased Levels of BAG3 in a Family With a Rare Variant and in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *J. Cell. Physiol.* 229, 1697–1702. <https://doi.org/10.1002/jcp.24615>

[0403] Franceschelli, S., Rosati, A., Lerose, R., De Nicola, S., Turco, M.C., Pascale, M., 2008. Bag3 gene expression is regulated by heat shock factor 1. *J. Cell. Physiol.* 215, 575–577. <https://doi.org/10.1002/jcp.21397>

[0404] Gallinari, P., Marco, S.D., Jones, P., Pallaoro, M., Steinkühler, C., 2007. HDACs, histone deacetylation and gene transcription: from molecular biology to cancer therapeutics. *Cell Res.* 17, 195–211. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310149>

[0405] Gamerdinger, M., Kaya, A.M., Wolfrum, U., Clement, A.M., Behl, C., 2011. BAG3 mediates chaperone-based aggresome-targeting and selective autophagy of misfolded proteins. *EMBO Rep.* 12, 149–156. <https://doi.org/10.1038/embor.2010.203>

[0406] Gao, X., Shen, L., Li, X., Liu, J., 2019. Efficacy and toxicity of histone deacetylase inhibitors in relapsed/refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Exp. Ther. Med.* 18, 1057–1068. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7704>

[0407] Gluzak, M.A., Seto, E., 2007. Histone deacetylases and cancer. *Oncogene* 26, 5420–5432. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210610>

[0408] Gräff, J., Tsai, L.-H., 2013. The potential of HDAC inhibitors as cognitive enhancers. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 53, 311–330. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011112-140216>

[0409] Haas, J., Frese, K.S., Peil, B., Kloos, W., Keller, A., Nietsch, R., Feng, Z., Müller, S., Kayvanpour, E., Vogel, B., Sedaghat-Hamedani, F., Lim, W.-K., Zhao, X., Fradkin, D., Köhler, D., Fischer, S., Franke, J., Marquart, S., Barb, I., Li, D.T., Amr, A., Ehlermann, P., Mereles, D., Weis, T., Hassel, S., Kremer, A., King, V., Wirsz, E., Isnard, R., Komajda, M., Serio, A., Grasso, M., Syrris, P., Wicks, E., Plagnol, V., Lopes, L., Gadgaard, T., Eiskjær, H., Jørgensen, M., Garcia-Giustiniani, D., Ortiz-Genga, M., Crespo-Leiro, M.G., Deprez, R.H.L.D., Christiaans, I., Rijsingen, I.A. van, Wilde, A.A., Waldenstrom, A., Bolognesi, M., Bellazzi, R., Mörner, S., Bermejo, J.L., Monserrat, L., Villard, E., Mogensen, J., Pinto, Y.M., Charron, P., Elliott, P., Arbustini, E., Katus, H.A.,

Meder, B., 2015. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 36, 1123–1135. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu301>

[0410] Haberland, M., Montgomery, R.L., Olson, E.N., 2009. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nat. Rev. Genet.* 10, 32–42. <https://doi.org/10.1038/nrg2485>

[0411] Heidersbach, A., Saxby, C., Carver-Moore, K., Huang, Y., Ang, Y.-S., de Jong, P.J., Ivey, K.N., Srivastava, D., 2013. MicroRNA-1 regulates sarcomere formation and suppresses smooth muscle gene expression in the mammalian heart. *ELife* 2. <https://doi.org/10.7554/eLife.01323>

[0412] Homma, S., Iwasaki, M., Shelton, G.D., Engvall, E., Reed, J.C., Takayama, S., 2006. BAG3 Deficiency Results in Fulminant Myopathy and Early Lethality. *Am. J. Pathol.* 169, 761–773. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.060250>

[0413] Hubbert, C., Guardiola, A., Shao, R., Kawaguchi, Y., Ito, A., Nixon, A., Yoshida, M., Wang, X.-F., Yao, T.-P., 2002. HDAC6 is a microtubule-associated deacetylase. *Nature* 417, 455–458. <https://doi.org/10.1038/417455a>

[0414] Jeong, M.Y., Lin, Y.H., Wennersten, S.A., Demos-Davies, K.M., Cavasin, M.A., Mahaffey, J.H., Monzani, V., Saripalli, C., Mascagni, P., Reece, T.B., Ambardekar, A.V., Granzier, H.L., Dinarello, C.A., McKinsey, T.A., 2018. Histone deacetylase activity governs diastolic dysfunction through a nongenomic mechanism. *Sci. Transl. Med.* 10, eaao0144. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao0144>

[0415] Joshi, P., Greco, T.M., Guise, A.J., Luo, Y., Yu, F., Nesvizhskii, A.I., Cristea, I.M., 2013. The functional interactome landscape of the human histone deacetylase family. *Mol. Syst. Biol.* 9, 672. <https://doi.org/10.1038/msb.2013.26>

[0416] Judge, L.M., Perez-Bermejo, J.A., Truong, A., Ribeiro, A.J.S., Yoo, J.C., Jensen, C.L., Mandegar, M.A., Huebsch, N., Kaake, R.M., So, P.-L., Srivastava, D., Pruitt, B.L., Krogan, N.J., Conklin, B.R., 2017. A BAG3 chaperone complex maintains cardiomyocyte function during proteotoxic stress. *JCI Insight* 2. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94623>

[0417] Knöll, R., Kostin, S., Klede, S., Savvatis, K., Klinge, L., Stehle, I., Gunkel, S., Kötter, S., Babicz, K., Sohns, M., Miocic, S., Didié, M., Knöll, G., Zimmermann, W.H.,

Thelen, P., Bickeböller, H., Maier, L.S., Schaper, W., Schaper, J., Kraft, T., Tschöpe, C., Linke, W.A., Chien, K.R., 2010. A Common MLP (Muscle LIM Protein) Variant Is Associated With Cardiomyopathy. *Circ. Res.* 106, 695–704. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.206243>

[0418] LeCun, Y., Bengio, Y., Hinton, G., 2015. Deep learning. *Nature* 521, 436–444. <https://doi.org/10.1038/nature14539>

[0419] Leoni, F., Fossati, G., Lewis, E.C., Lee, J.-K., Porro, G., Pagani, P., Modena, D., Moras, M.L., Pozzi, P., Reznikov, L.L., Siegmund, B., Fantuzzi, G., Dinarello, C.A., Mascagni, P., 2005. The histone deacetylase inhibitor ITF2357 reduces production of pro-inflammatory cytokines in vitro and systemic inflammation in vivo. *Mol. Med. Camb. Mass* 11, 1–15. <https://doi.org/10.2119/2006-00005.Dinarello>

[0420] Lian, X., Hsiao, C., Wilson, G., Zhu, K., Hazeltine, L.B., Azarin, S.M., Raval, K.K., Zhang, J., Kamp, T.J., Palecek, S.P., 2012. Robust cardiomyocyte differentiation from human pluripotent stem cells via temporal modulation of canonical Wnt signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 201200250. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200250109>

[0421] Ludwig, T.E., Bergendahl, V., Levenstein, M.E., Yu, J., Probasco, M.D., Thomson, J.A., 2006. Feeder-independent culture of human embryonic stem cells. *Nat. Methods* 3, 637–646. <https://doi.org/10.1038/nmeth902>

[0422] Ma, Z., Huebsch, N., Koo, S., Mandegar, M.A., Siemons, B., Boggess, S., Conklin, B.R., Grigoropoulos, C.P., Healy, K.E., 2018. Contractile deficits in engineered cardiac microtissues as a result of MYBPC3 deficiency and mechanical overload. *Nat. Biomed. Eng.* <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0280-4>

[0423] Maddah, M., Mandegar, M.A., Dame, K., Grafton, F., Loewke, K., Ribeiro, A.J.S., 2020. Quantifying drug-induced structural toxicity in hepatocytes and cardiomyocytes derived from hiPSCs using a deep learning method. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 106895. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106895>

[0424] Mariño, G., Niso-Santano, M., Baehrecke, E.H., Kroemer, G., 2014. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15, 81–94. <https://doi.org/10.1038/nrm3735>

[0425] McLendon, P.M., Ferguson, B.S., Osinska, H., Bhuiyan, M.S., James, J., McKinsey, T.A., Robbins, J., 2014. Tubulin hyperacetylation is adaptive in cardiac proteotoxicity by promoting autophagy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111, E5178–E5186. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415589111>

[0426] McNally, E.M., Golbus, J.R., Puckelwartz, M.J., 2013. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.* 123, 19–26. <https://doi.org/10.1172/JCI62862>

[0427] Milan, M., Pace, V., Maiullari, F., Chirivì, M., Baci, D., Maiullari, S., Madaro, L., Maccari, S., Stati, T., Marano, G., Frati, G., Puri, P.L., De Falco, E., Bearzi, C., Rizzi, R., 2018. Givinostat reduces adverse cardiac remodeling through regulating fibroblasts activation. *Cell Death Dis.* 9, 108. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0174-5>

[0428] Nagata, S., Marunouchi, T., Tanonaka, K., 2019. Histone Deacetylase Inhibitor SAHA Treatment Prevents the Development of Heart Failure after Myocardial Infarction via an Induction of Heat-Shock Proteins in Rats. *Biol. Pharm. Bull.* 42, 453–461. <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00785>

[0429] Norton, N., Li, D., Rieder, M.J., Siegfried, J.D., Rampersaud, E., Züchner, S., Mangos, S., Gonzalez-Quintana, J., Wang, L., McGee, S., Reiser, J., Martin, E., Nickerson, D.A., Hershberger, R.E., 2011. Genome-wide Studies of Copy Number Variation and Exome Sequencing Identify Rare Variants in BAG3 as a Cause of Dilated Cardiomyopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 88, 273–282. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.01.016>

[0430] Portran, D., Schaedel, L., Xu, Z., Théry, M., Nachury, M.V., 2017. Tubulin acetylation protects long-lived microtubules against mechanical ageing. *Nat. Cell Biol.* 19, 391–398. <https://doi.org/10.1038/ncb3481>

[0431] Rauch, J.N., Tse, E., Freilich, R., Mok, S.-A., Makley, L.N., Southworth, D.R., Gestwicki, J.E., 2017. BAG3 Is a Modular, Scaffolding Protein that physically Links Heat Shock Protein 70 (Hsp70) to the Small Heat Shock Proteins. *J. Mol. Biol.* 429, 128–141. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.11.013>

[0432] Robison, P., Caporizzo, M.A., Ahmadzadeh, H., Bogush, A.I., Chen, C.Y., Margulies, K.B., Shenoy, V.B., Prosser, B.L., 2016. Detyrosinated microtubules buckle

and bear load in contracting cardiomyocytes. *Science* 352, aaf0659. <https://doi.org/10.1126/science.aaf0659>

[0433] Ruparelia, A.A., Oorschot, V., Vaz, R., Ramm, G., Bryson-Richardson, R.J., 2014. Zebrafish models of BAG3 myofibrillar myopathy suggest a toxic gain of function leading to BAG3 insufficiency. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 128, 821–833. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1344-5>

[0434] Schmittgen, T.D., Livak, K.J., 2008. Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. *Nat. Protoc.* 3, 1101–1108. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.73>

[0435] Stürner, E., Behl, C., 2017. The Role of the Multifunctional BAG3 Protein in Cellular Protein Quality Control and in Disease. *Front. Mol. Neurosci.* 10, 177. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00177>

[0436] Subramanian, S., Bates, S.E., Wright, J.J., Espinoza-Delgado, I., Piekarz, R.L., 2010. Clinical Toxicities of Histone Deacetylase Inhibitors. *Pharmaceuticals* 3, 2751–2767. <https://doi.org/10.3390/ph3092751>

[0437] Tarone, G., Brancaccio, M., 2014. Keep your heart in shape: molecular chaperone networks for treating heart disease. *Cardiovasc. Res.* 102, 346–361. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu049>

[0438] Villard, E., Perret, C., Gary, F., Proust, C., Dilanian, G., Hengstenberg, C., Ruppert, V., Arbustini, E., Wichter, T., Germain, M., Dubourg, O., Tavazzi, L., Aumont, M.-C., DeGroot, P., Fauchier, L., Trochu, J.-N., Gibelin, P., Aupetit, J.-F., Stark, K., Erdmann, J., Hetzer, R., Roberts, A.M., Barton, P.J.R., Regitz-Zagrosek, V., Aslam, U., Duboscq-Bidot, L., Meyborg, M., Maisch, B., Madeira, H., Waldenström, A., Galve, E., Cleland, J.G., Dorent, R., Roizes, G., Zeller, T., Blankenberg, S., Goodall, A.H., Cook, S., Tregouet, D.A., Tiret, L., Isnard, R., Komajda, M., Charron, P., Cambien, F., 2011. A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 32, 1065–1076. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr105>

[0439] Vogl, D.T., Raje, N., Jagannath, S., Richardson, P., Hari, P., Orlowski, R., Supko, J.G., Tamang, D., Yang, M., Jones, S.S., Wheeler, C., Markelewicz, R.J., Lonial, S., 2017. Ricolinostat, the First Selective Histone Deacetylase 6 Inhibitor, in Combination

with Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clin. Cancer Res.* 23, 3307–3315. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2526>

[0440] Wallner et al., 2020. HDAC inhibition improves cardiopulmonary function in a feline model of diastolic dysfunction | *Science Translational Medicine* [WWW Document]. URL <https://stm.sciencemag.org/content/12/525/eaay7205.full> (accessed 1.17.20).

[0441] Watanabe, K., Ueno, M., Kamiya, D., Nishiyama, A., Matsumura, M., Wataya, T., Takahashi, J.B., Nishikawa, Satomi, Nishikawa, Shin-ichi, Muguruma, K., Sasai, Y., 2007. A ROCK inhibitor permits survival of dissociated human embryonic stem cells. *Nat. Biotechnol.* 25, 681–686. <https://doi.org/10.1038/nbt1310>

[0442] Xie Min, Kong Yongli, Tan Wei, May Herman, Battiprolu Pavan K., Pedrozo Zully, Wang Zhao V., Morales Cyndi, Luo Xiang, Cho Geoffrey, Jiang Nan, Jessen Michael E., Warner John J., Lavandero Sergio, Gillette Thomas G., Turer Aslan T., Hill Joseph A., 2014. Histone Deacetylase Inhibition Blunts Ischemia/Reperfusion Injury by Inducing Cardiomyocyte Autophagy. *Circulation* 129, 1139–1151. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002416>

[0443] Zhang, C.L., McKinsey, T.A., Chang, S., Antos, C.L., Hill, J.A., Olson, E.N., 2002. Class II Histone Deacetylases Act as Signal-Responsive Repressors of Cardiac Hypertrophy. *Cell* 110, 479–488. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00861-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00861-9)

[0444] Zhang, Y., Kwon, S., Yamaguchi, T., Cubizolles, F., Rousseaux, S., Kneissel, M., Cao, C., Li, N., Cheng, H.-L., Chua, K., Lombard, D., Mizeracki, A., Matthias, G., Alt, F.W., Khochbin, S., Matthias, P., 2008. Mice Lacking Histone Deacetylase 6 Have Hyperacetylated Tubulin but Are Viable and Develop Normally. *Mol. Cell. Biol.* 28, 1688–1701. <https://doi.org/10.1128/MCB.01154-06>

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

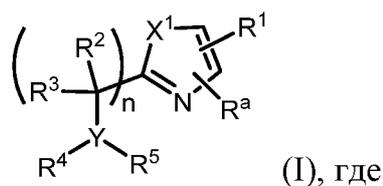
Все ссылки, статьи, публикации, патенты, публикации патентов и заявки на патент, процитированные в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Однако упоминание какой-либо ссылки, статьи, публикации, патента, публикации патента и заявки на патент,

процитированных в данном документе, не является и не следует рассматриваться в качестве признания или какой-либо формы предположения, что они составляют действительный уровень техники или составляют часть общего знания в любой стране мира.

Формула изобретения

1. Способ лечения или предупреждения дилатационной кардиомиопатии у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора HDAC6.

2. Способ по п. 1, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение в соответствии с формулой (I):



R¹ выбран из группы, состоящей из

и

R^a выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-алкила, циклоалкила, галогеналкила и алкокси;

R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, алкокси, галогеналкила, арила, гетероарила, алкила и циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен, или R² и R³ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл;

R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$, $-(CO)R^2$, $-(CONR^2R^3)$, арила, арилгетероарила, алкиленарила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклила, алкила, галогеналкила и алкокси, каждый из которых необязательно замещен, или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен;

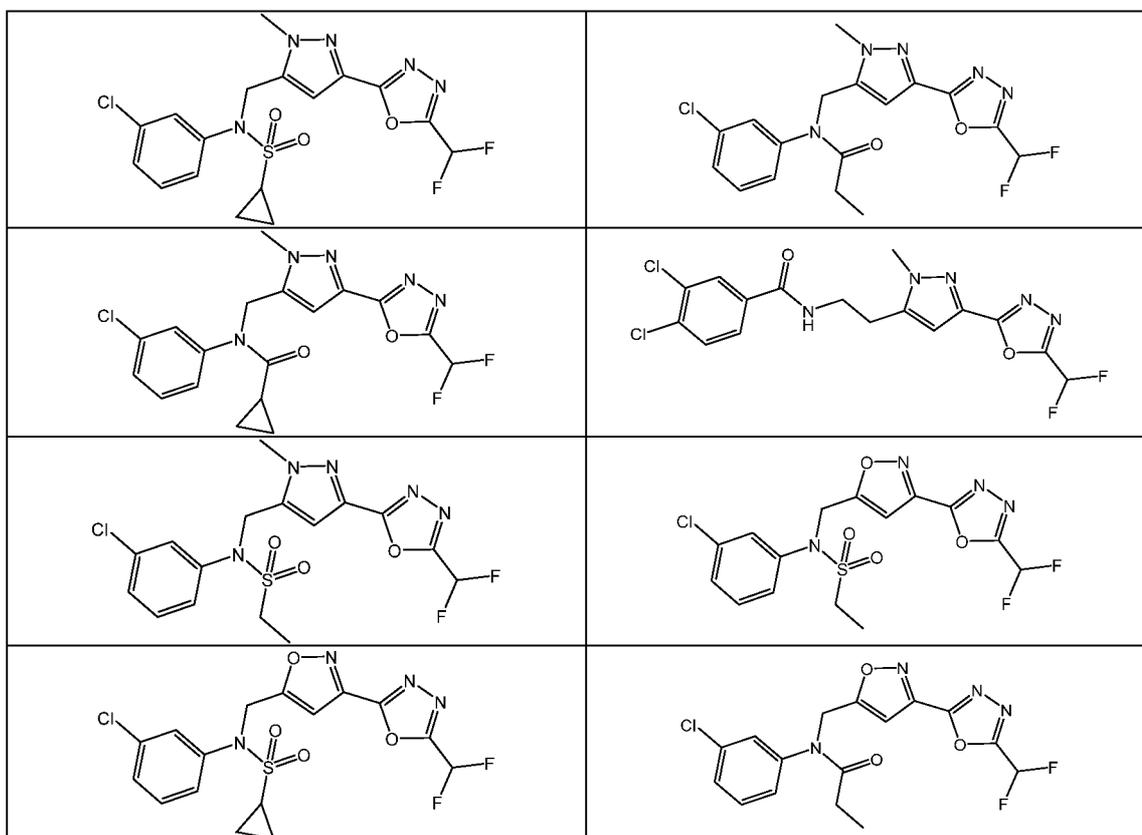
R^9 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила;

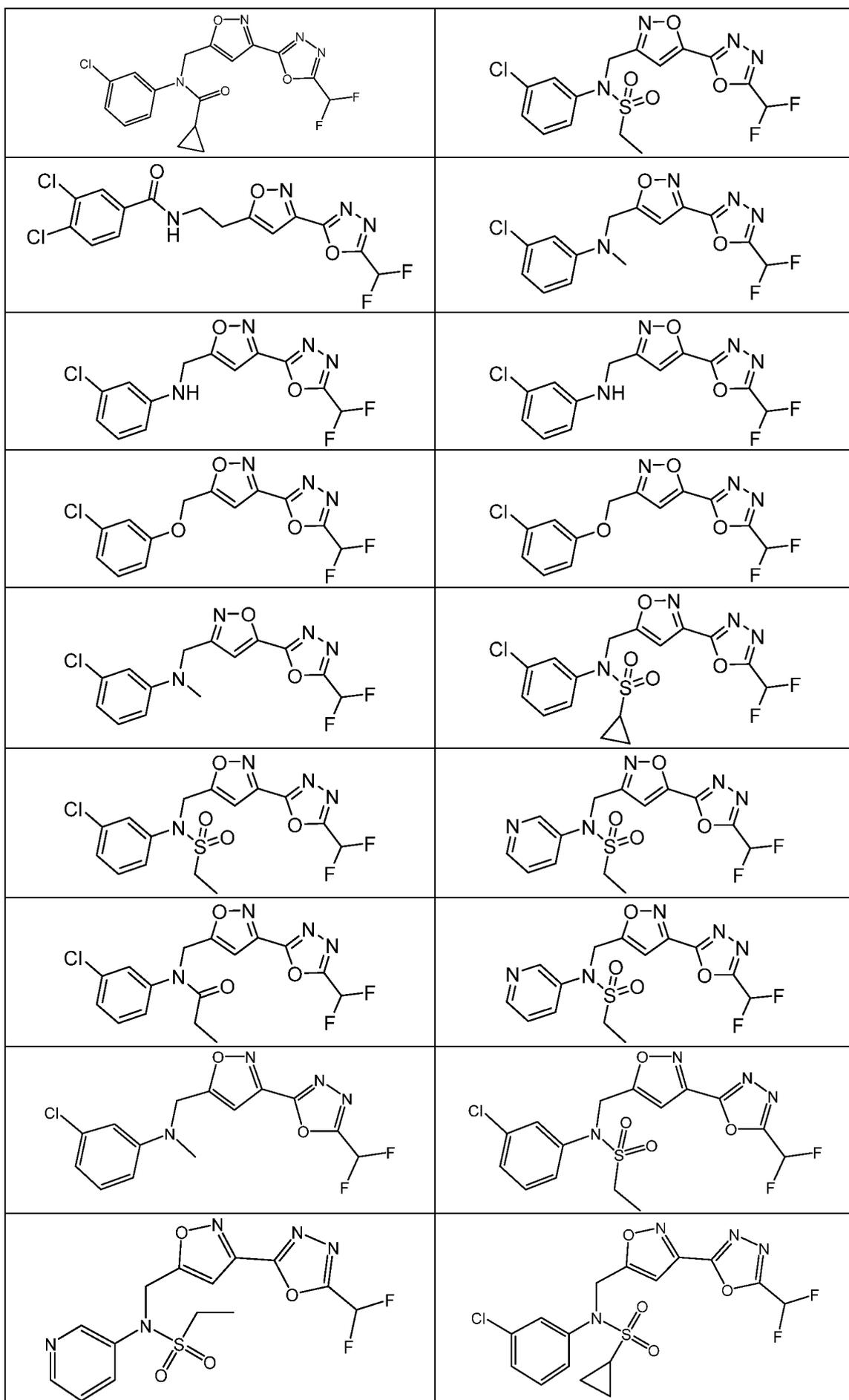
X^1 выбран из группы, состоящей из S, O, NH и NR^6 , где R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, алкокси, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила;

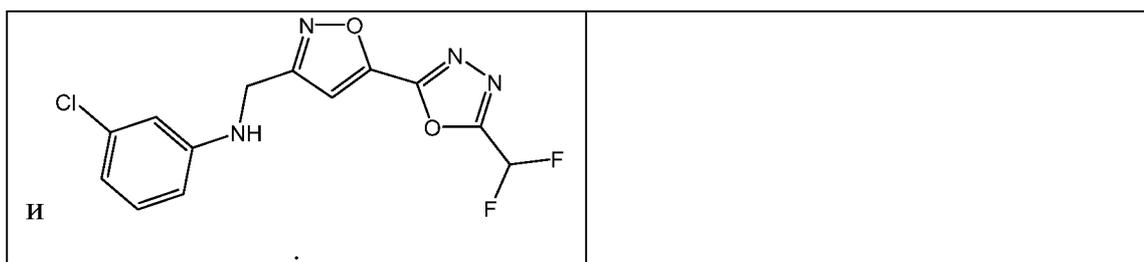
Y выбран из группы, состоящей из CR^2 , O, N, S, SO и SO_2 , где если Y представляет собой O, S, SO или SO_2 , R^5 отсутствует, и если R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, Y представляет собой CR^2 или N; и

n выбран из 0, 1 и 2.

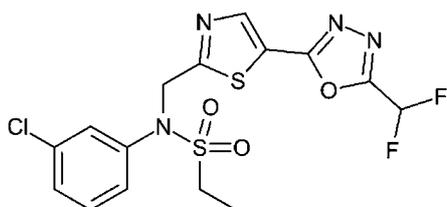
3. Способ по п. 2, где ингибитор HDAC6 выбран из группы, состоящей из







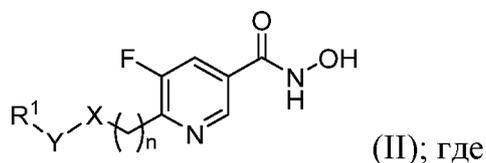
4. Способ по п. 3, где ингибитор HDAC6 представляет собой



(TYA-018) или его аналог.

5. Способ по п. 4, где ингибитор HDAC6 представляет собой TYA-018.

6. Способ по п. 1, где ингибитор HDAC6 представляет собой соединение формулы (II):



n равняется 0 или 1;

X представляет собой O , NR^4 или CR^4R^4 ;

Y представляет собой связь, CR^2R^3 или $S(O)_2$;

R^1 выбран из группы, состоящей из H , амидо, карбоциклила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из H , галогена, алкила, карбоциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-(CH_2)$ -карбоциклила, $-(CH_2)$ -гетероциклила, $-(CH_2)$ -арила и $-(CH_2)$ -гетероарила; или

R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил; или

R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл или гетероцикл; и

каждый из R^4 и R^4' независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, CO_2 -алкила, карбоцикла, гетероцикла, арила, гетероарила, $-(CH_2)-$ карбоцикла, $-(CH_2)-$ гетероцикла, $-(CH_2)-$ арила и $-(CH_2)-$ гетероарила; или

R^4 и R^4' , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбоцикл или гетероцикл;

где каждый из алкила, карбоцикла, гетероцикла, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, оксо, гидроксид, алкокси, $-OCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-C(O)NH(OH)$, $-CH_3$, морфолина и $-C(O)N$ -циклопропила.

7. Способ по п. 1, где ингибитор HDAC6 представляет собой CAУ10603, тубацин, роцилинонат (ACY-1215), цитаринонат (ACY-241), ACY-738, QTX-125, СКD-506, некстурастат А, тубастатин А или НРОВ.

8. Способ по п. 1, где ингибитор HDAC6 представляет собой тубастатин А.

9. Способ по п. 1, где ингибитор HDAC6 представляет собой риколинонат.

10. Способ по п. 1, где ингибитор HDAC6 представляет собой CAУ10603.

11. Способ по п. 1, где ингибитор HDAC6 представляет собой некстурастат А.

12. Способ по п. 1, где ингибитор HDAC6 обладает по меньшей мере 100-кратной селективностью в отношении HDAC6 по сравнению со всеми другими изозимами HDAC.

13. Способ по любому из пп. 1—12, где дилатационная кардиомиопатия представляет собой семейную дилатационную кардиомиопатию.

14. Способ по любому из пп. 1—12, где дилатационная кардиомиопатия представляет собой дилатационную кардиомиопатию, обусловленную одной или более мутациями VLC2-ассоциированного атаногена 3 (BAG3).

15. Способ по любому из пп. 1—12, где у субъекта имеется вредная мутация в гене BAG3.

16. Способ по любому из пп. 1—12, где дилатационная кардиомиопатия представляет собой дилатационную кардиомиопатию, обусловленную одной или более мутациями мышечного белка LIM (MLP).

17. Способ по любому из пп. 1—12, где у субъекта имеется вредная мутация в гене CSPR3, кодирующем MLP.

18. Способ по любому из пп. 1—12, где субъект является человеком.

19. Способ по любому из пп. 1—12, где способ обеспечивает восстановление фракции выброса у субъекта до по меньшей мере приблизительно уровня фракции выброса у субъекта без дилатационной кардиомиопатии.

20. Способ по любому из пп. 1—12, где способ обеспечивает повышение фракции выброса у субъекта по сравнению с фракцией выброса у субъекта до лечения.

21. Способ по любому из пп. 1—12, где способ обеспечивает восстановление фракции выброса у субъекта до уровня по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40% или по меньшей мере приблизительно 50%.

22. Способ по любому из пп. 1—12, где способ обеспечивает повышение фракции выброса на по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30% или по меньшей мере приблизительно 40%.

23. Способ по любому из пп. 1—12, где способ обеспечивает снижение активности HDAC6 в сердце субъекта.

24. Способ по любому из пп. 1—12, где способ обеспечивает предупреждение сердечной недостаточности у субъекта.

25. Способ по любому из пп. 1—12, где способ обеспечивает уменьшение внутреннего диаметра левого желудочка во время диастолы (LVIDd) у субъекта.

26. Способ по любому из пп. 1—12, где способ обеспечивает уменьшение внутреннего диаметра левого желудочка во время систолы (LVIDs) у субъекта.

27. Способ по любому из пп. 1—12, где способ обеспечивает уменьшение массы левого желудочка у субъекта.

28. Способ по любому из пп. 1—12, где способ предусматривает осуществление выбора ингибитора HDAC6 путем проведения тестирования *in vitro* в отношении селективного ингибирования HDAC6 каждого члена из множества кандидатных соединений с идентификацией тем самым выбранного соединения для применения в качестве ингибитора HDAC6.

29. Ингибитор HDAC6 для применения в способе лечения дилатационной кардиомиопатии.

30. Фармацевтическая композиция для применения в способе лечения дилатационной кардиомиопатии, содержащая ингибитор HDAC6.

31. Набор, содержащий ингибитор HDAC6 и инструкции для применения в способе лечения дилатационной кардиомиопатии.

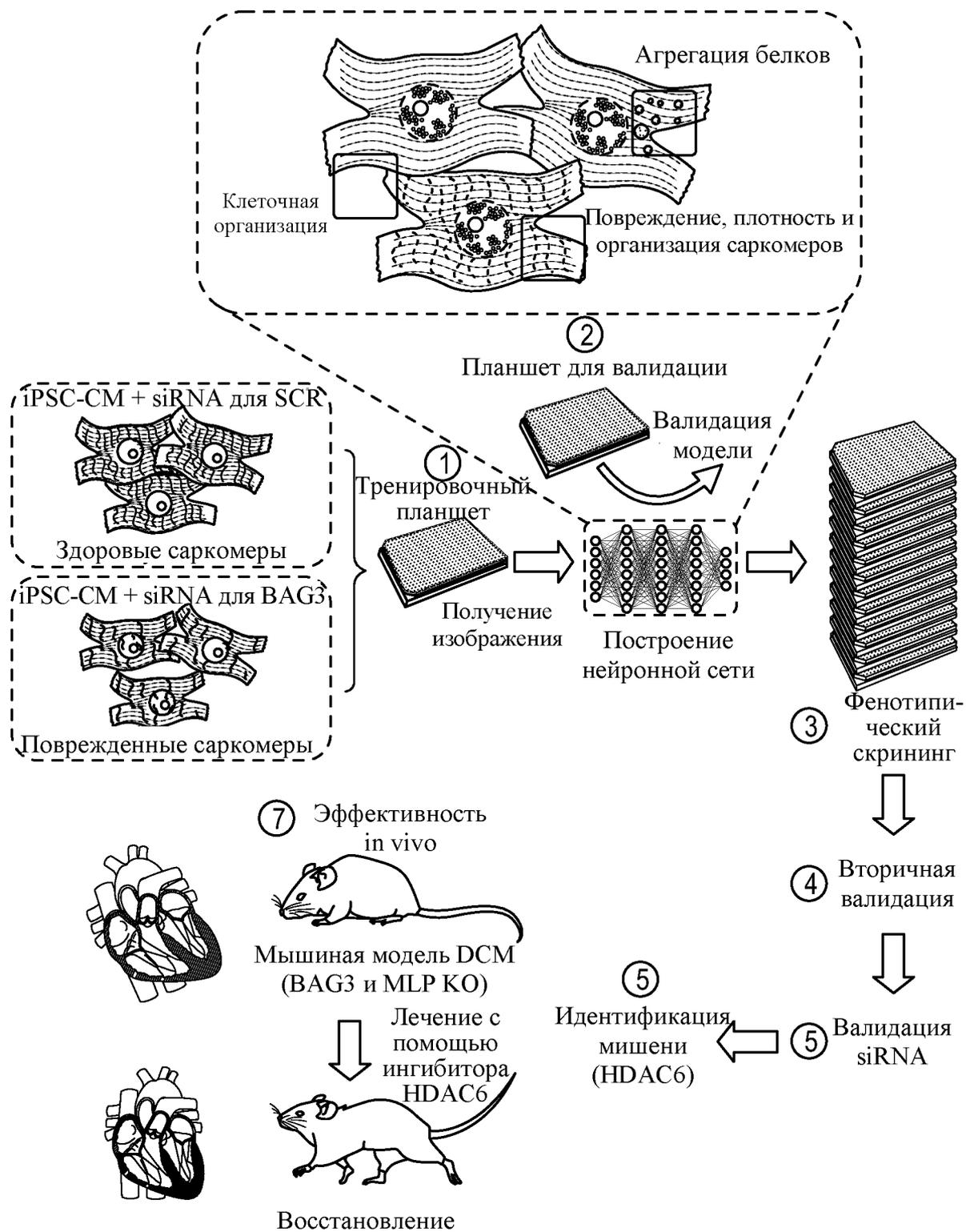
32. Применение ингибитора HDAC6 в лечении дилатационной кардиомиопатии.

33. Способ идентификации соединения для лечения дилатационной кардиомиопатии, включающий приведение культуры клеток, содержащей клетки с инактивирующей мутацией в BAG3, в контакт с каждым членом из множества кандидатных соединений и осуществление выбора соединения, которое обеспечивает снижение повреждения саркомеров в клетках.

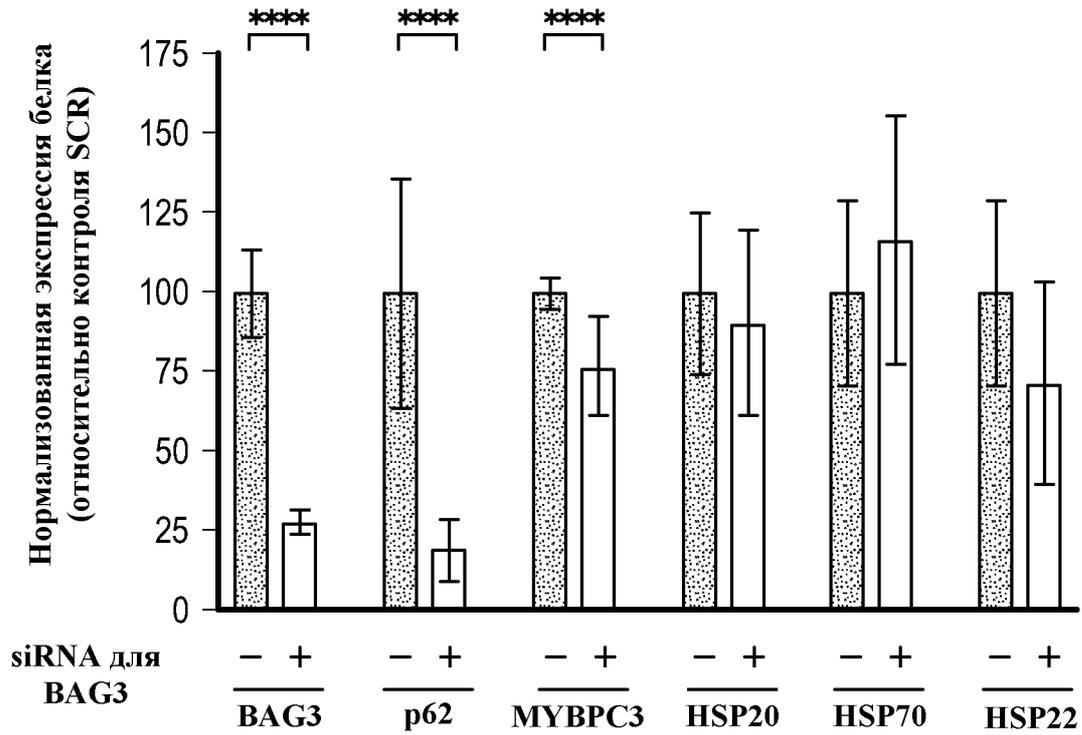
34. Способ лечения дилатационной кардиомиопатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

а) идентификацию соединения путем приведения культуры клеток, содержащей клетки с инактивирующей мутацией в BAG3, в контакт с каждым членом из множества кандидатных соединений; и осуществление выбора выбранного соединения в качестве обеспечивающего уменьшение повреждения саркомеров; и

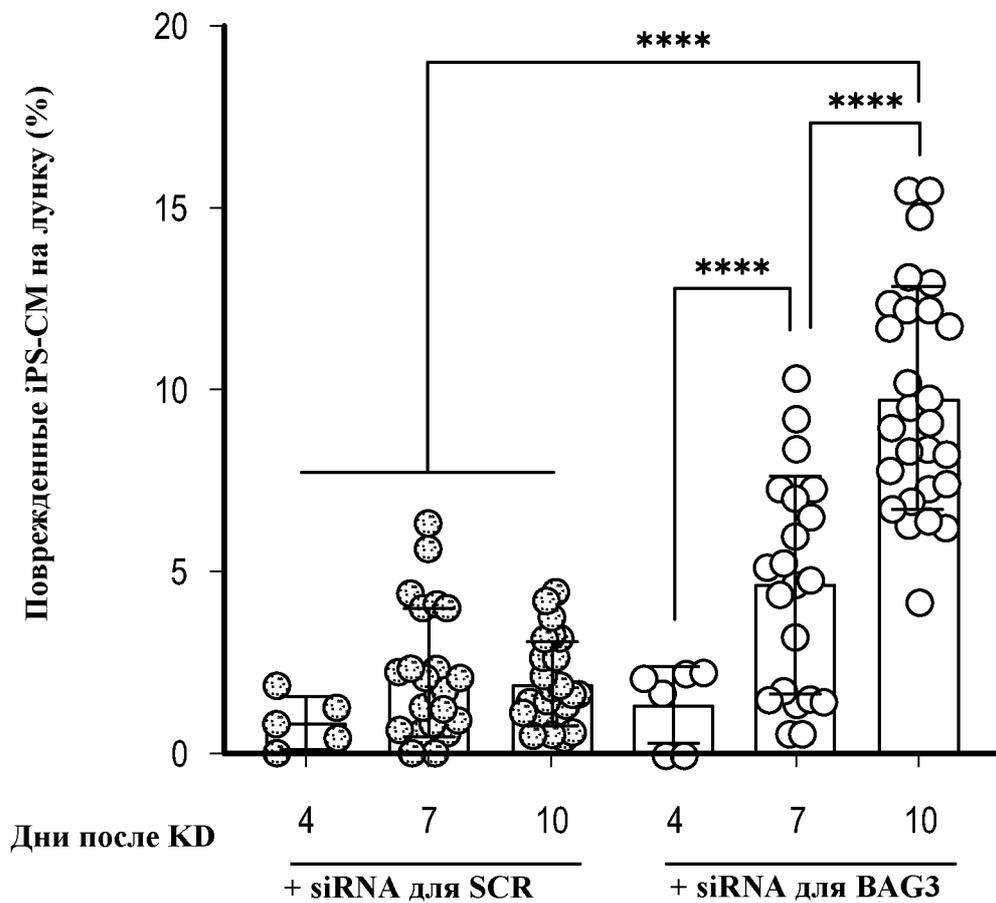
b) введение терапевтически эффективного количества выбранного соединения субъекту.



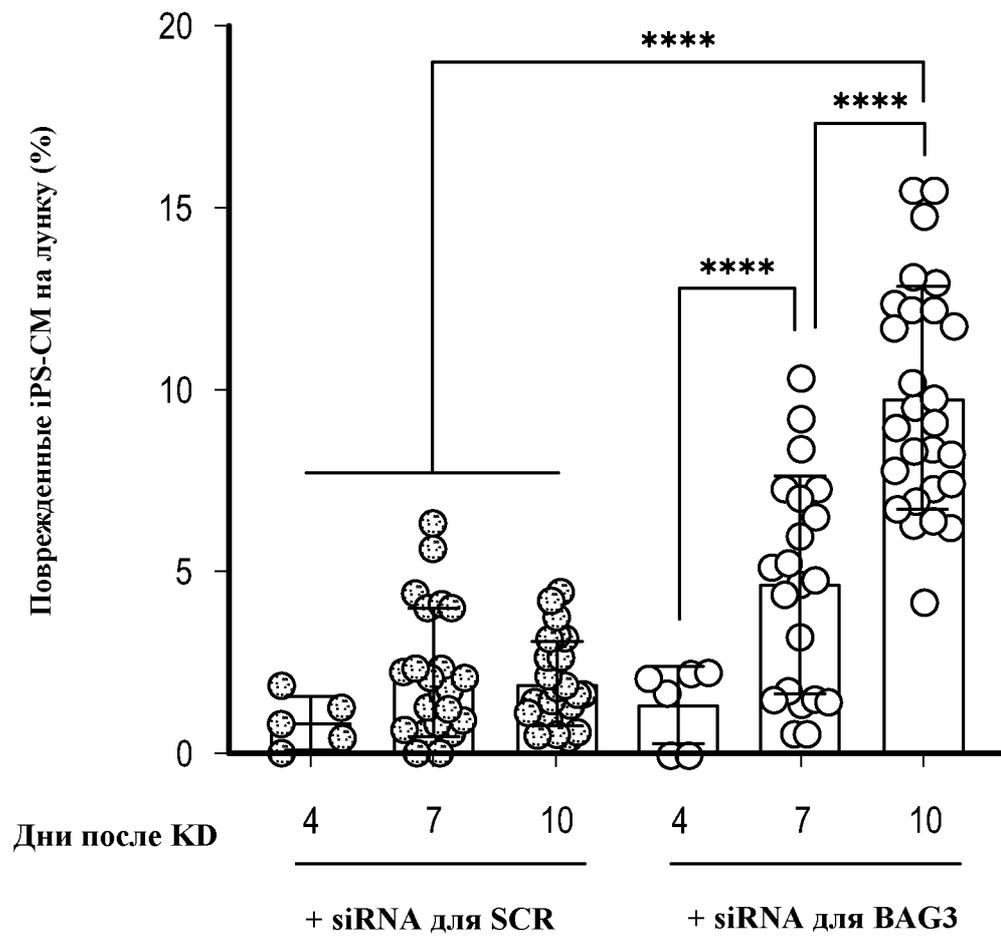
ФИГ. 1



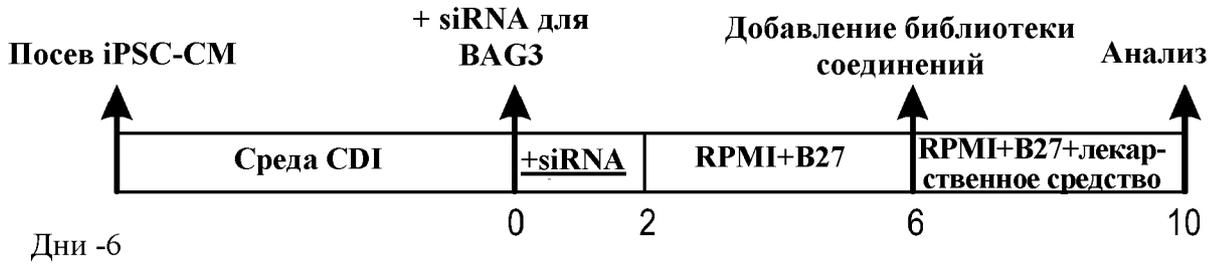
ФИГ. 2А



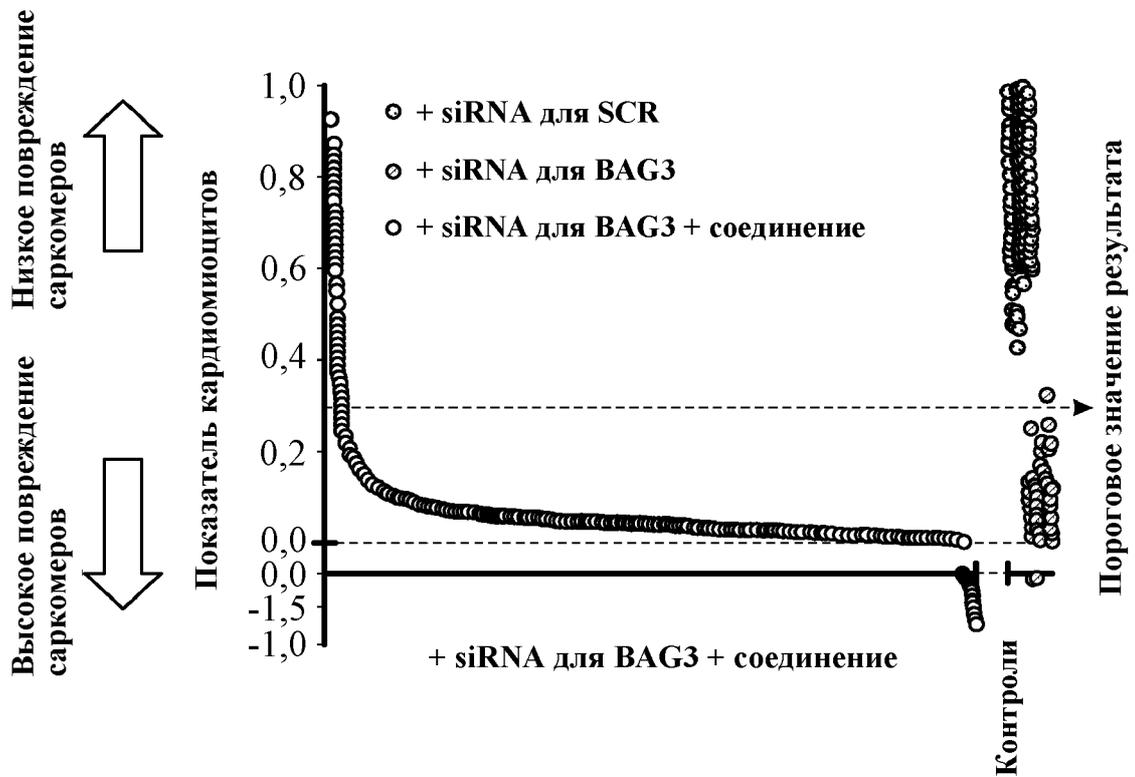
ФИГ. 2В



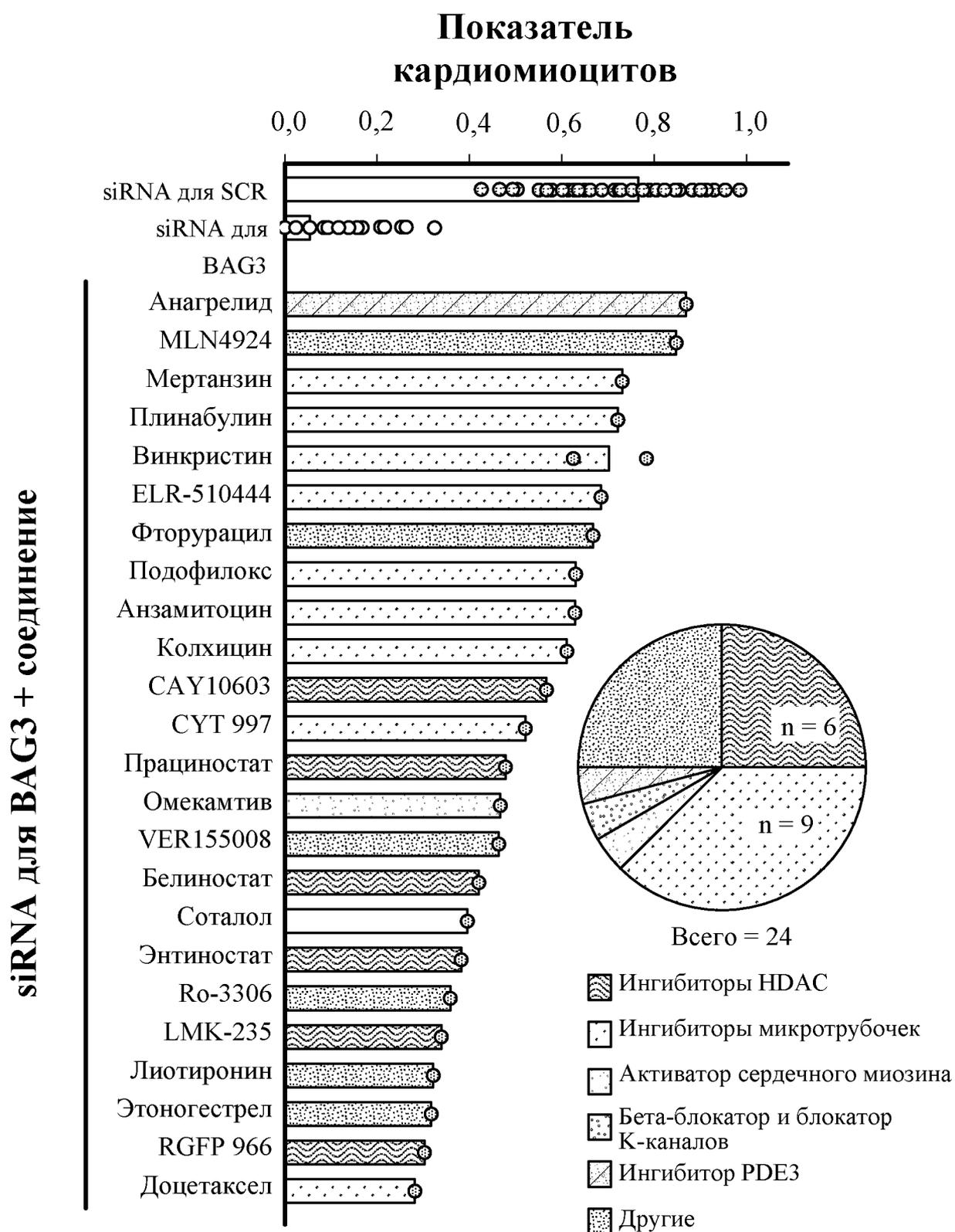
ФИГ. 2С



ФИГ. 3А

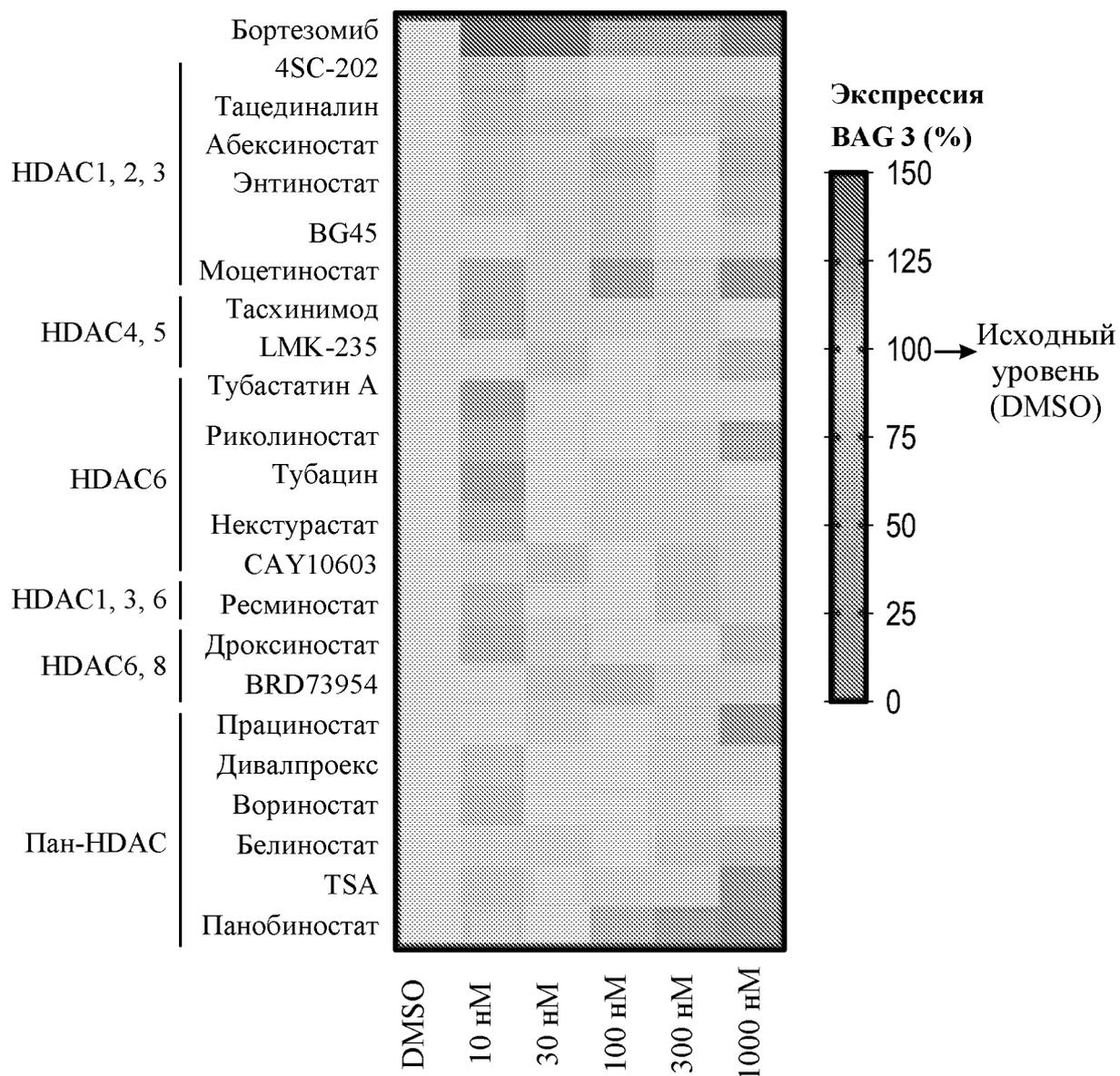


ФИГ. 3В



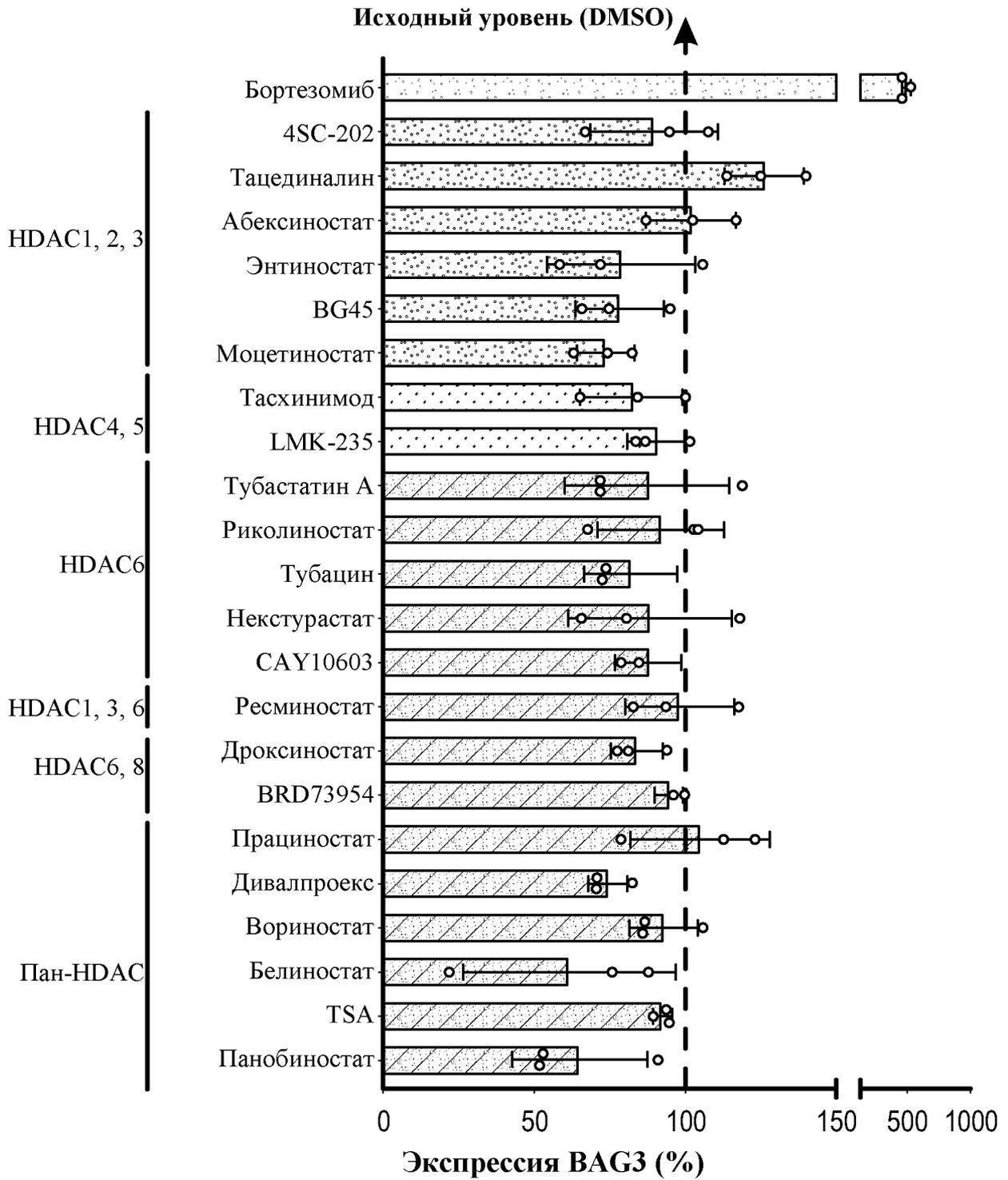
ФИГ. 3С

Уровень белка BAG3

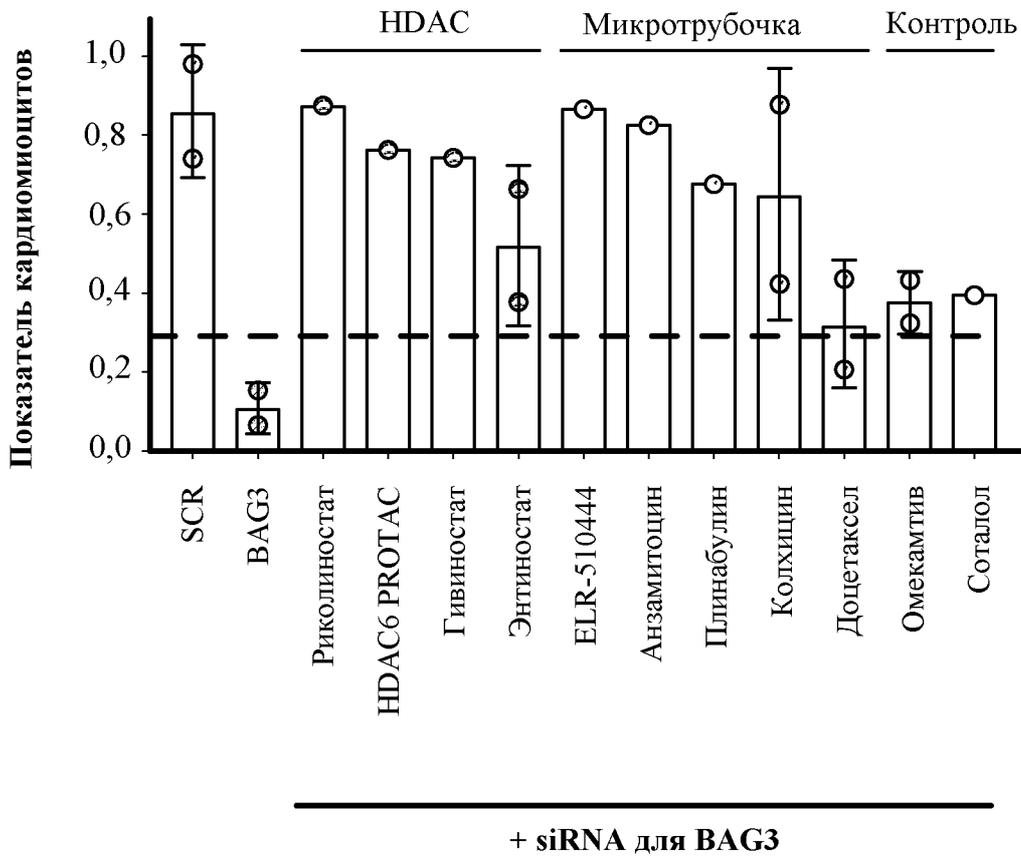


ФИГ. 4А

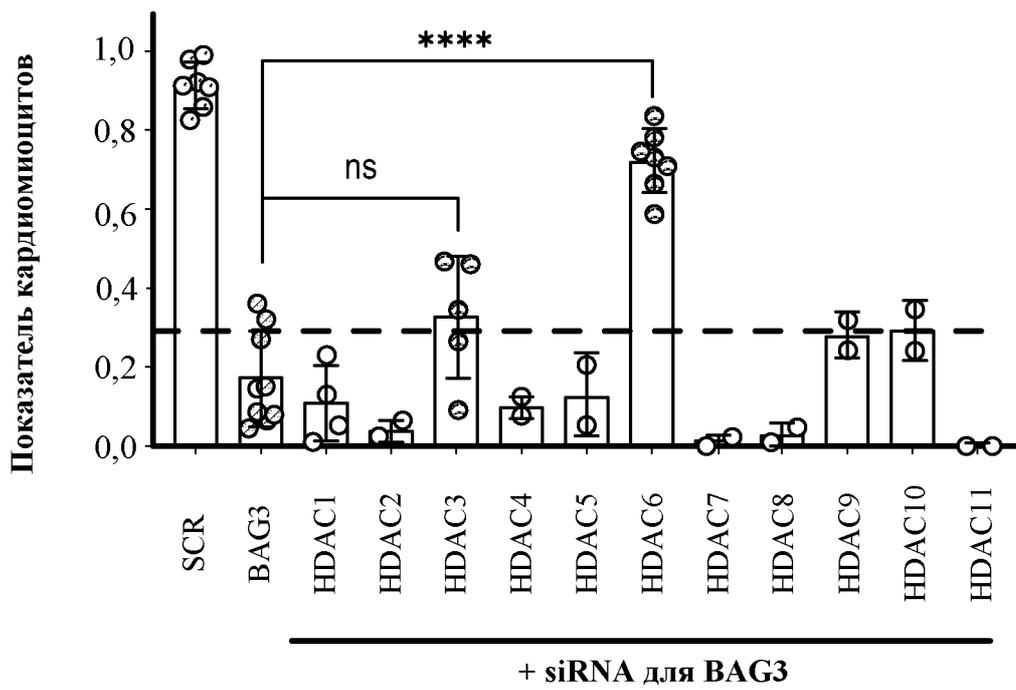
Экспрессия РНК BAG3



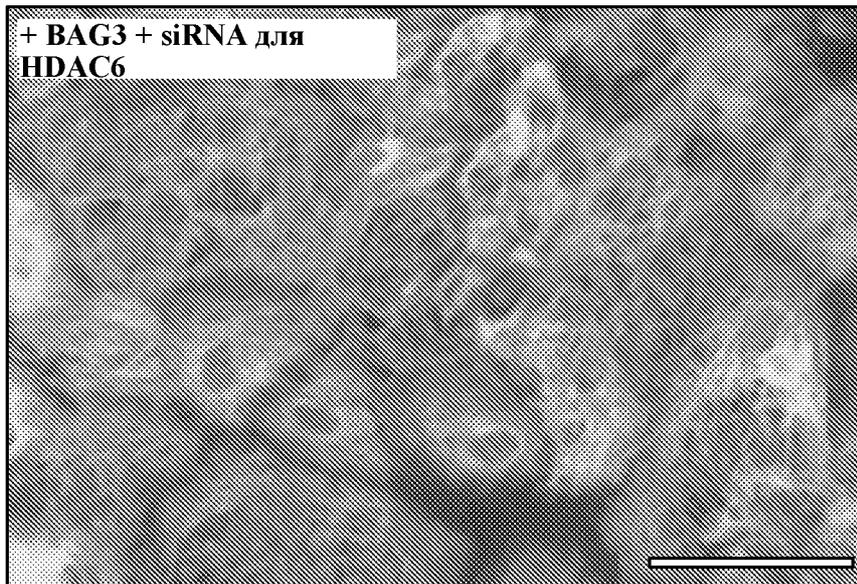
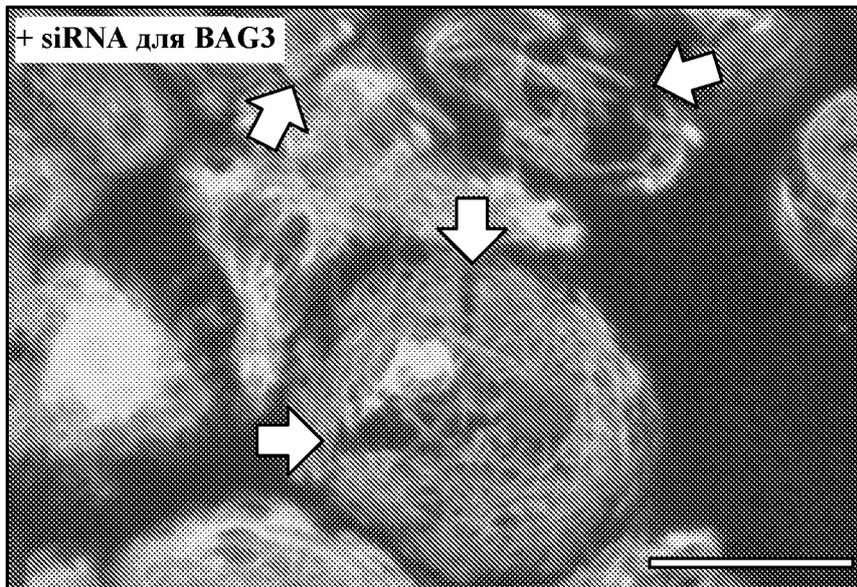
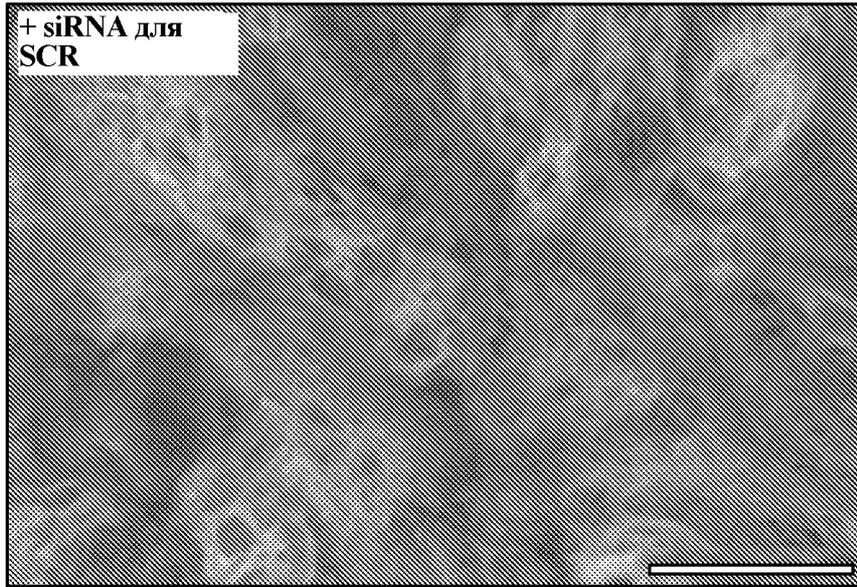
ФИГ. 4В



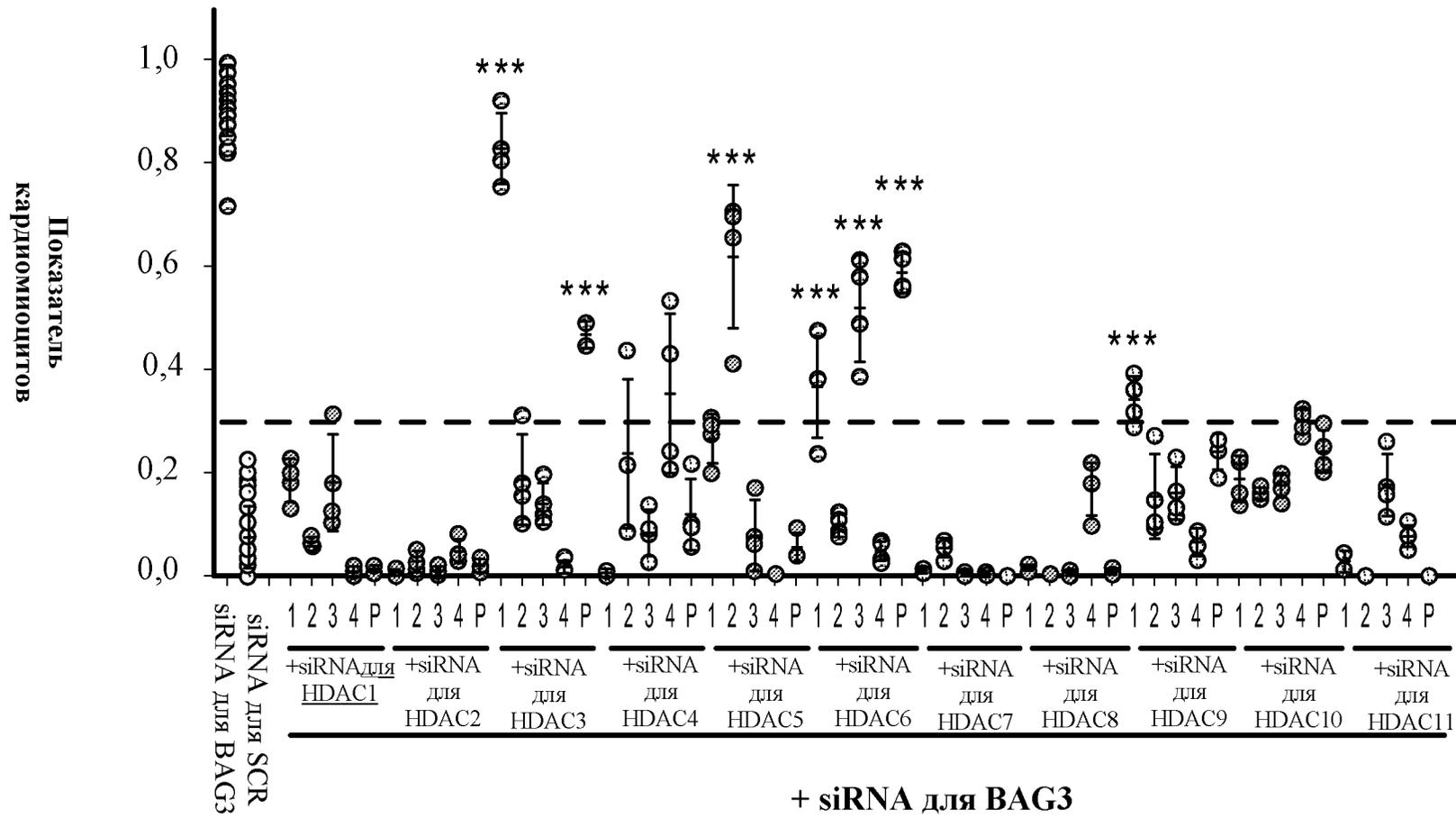
ФИГ. 5А



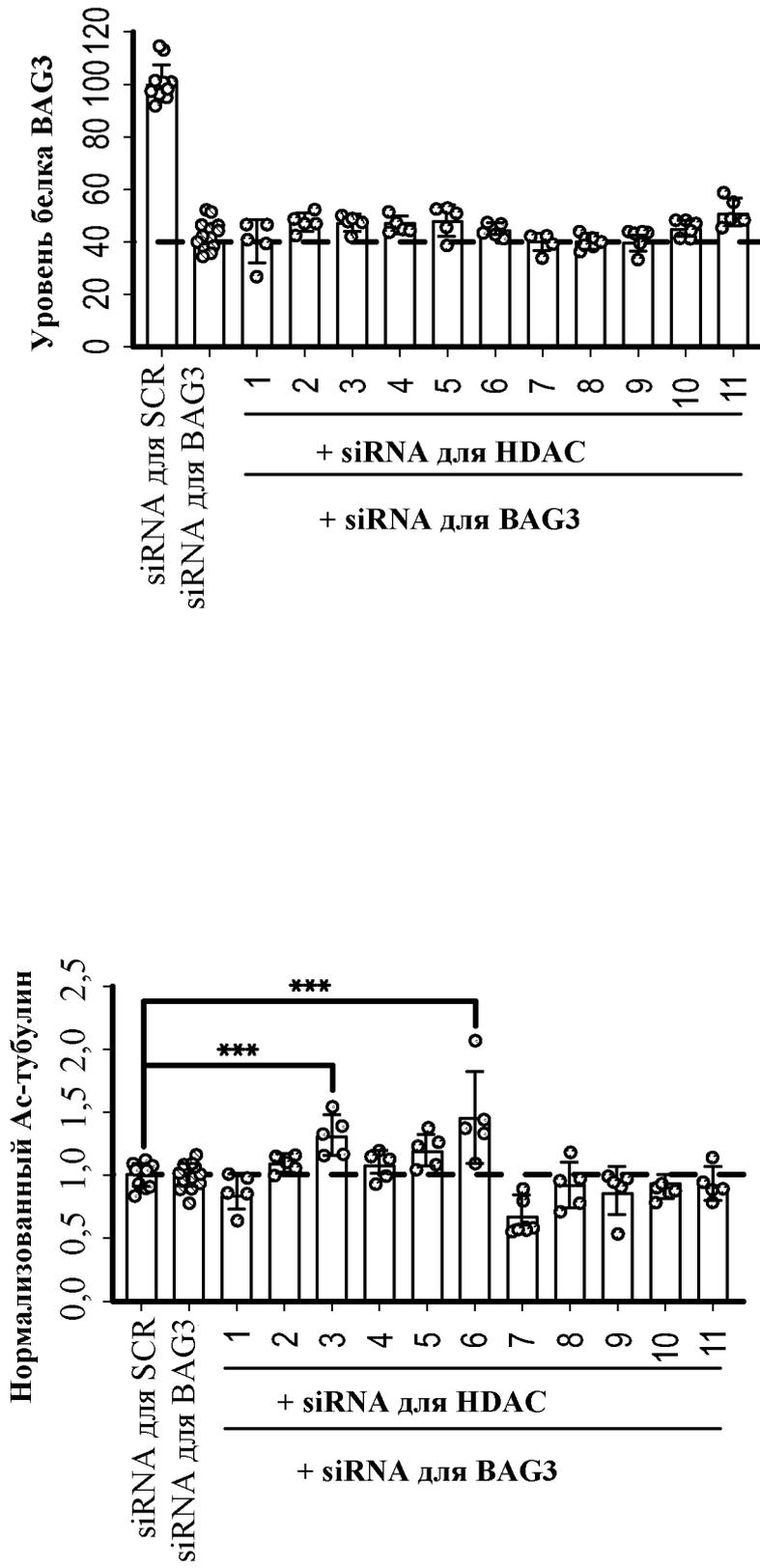
ФИГ. 5В



ФИГ. 5С

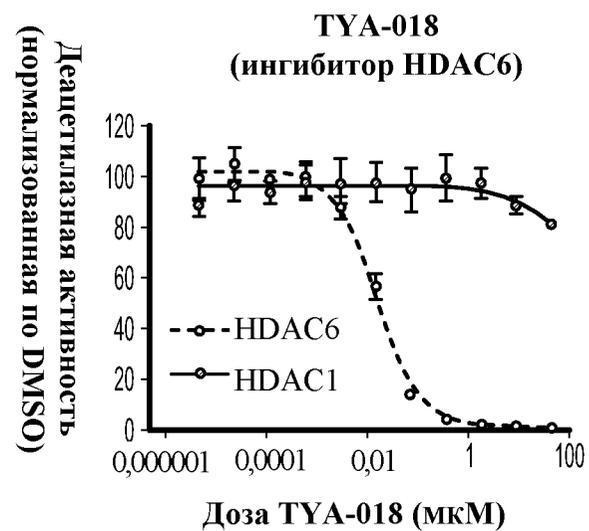
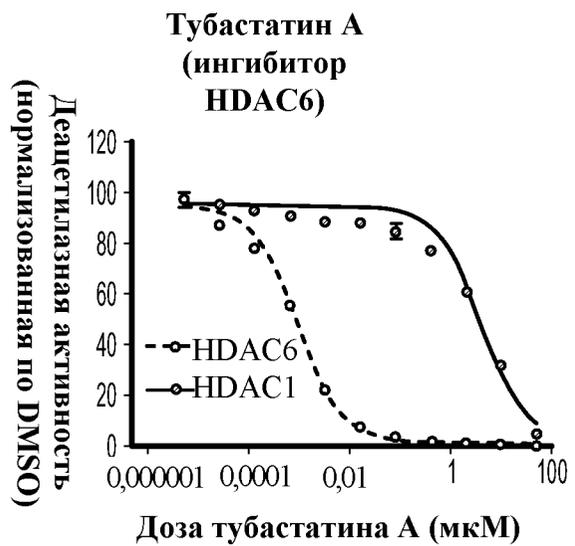
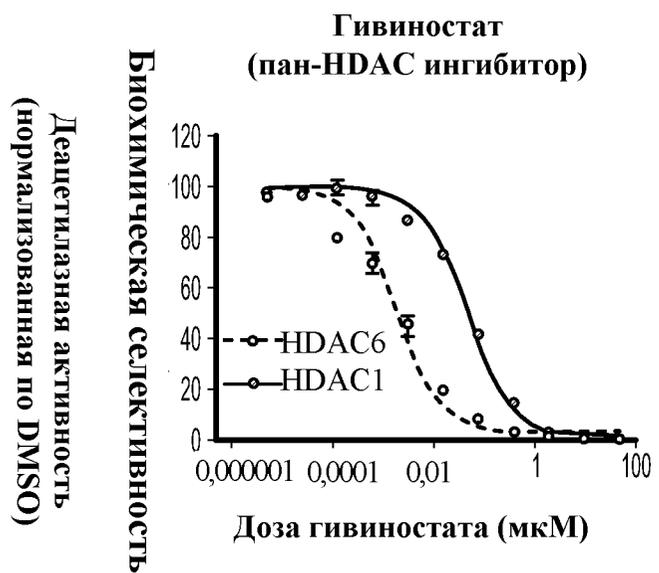


ФИГ. 6А



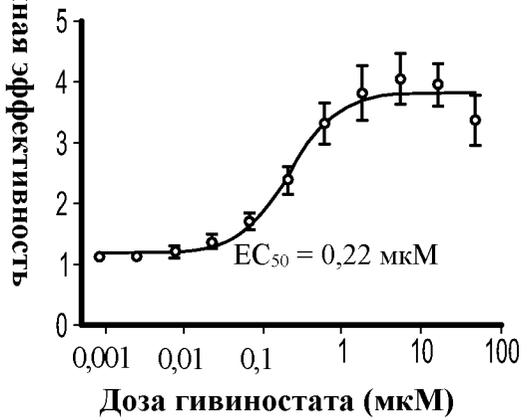
ФИГ. 6В

ФИГ. 6С

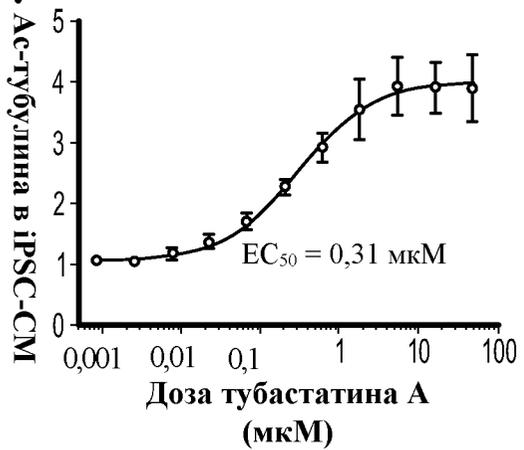


ФИГ. 7А

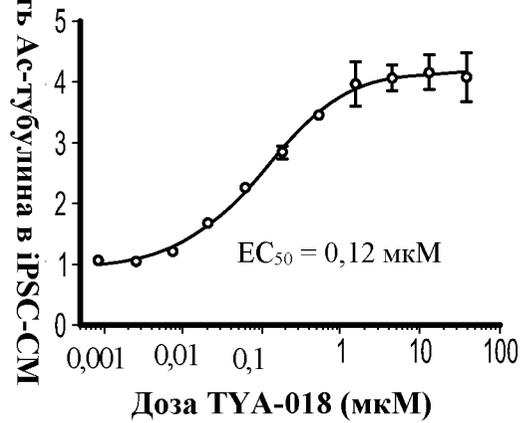
Клеточная эффективность
Интенсивность Ас-тубулина в iPSC-СМ
(нормализованная по DMSO)



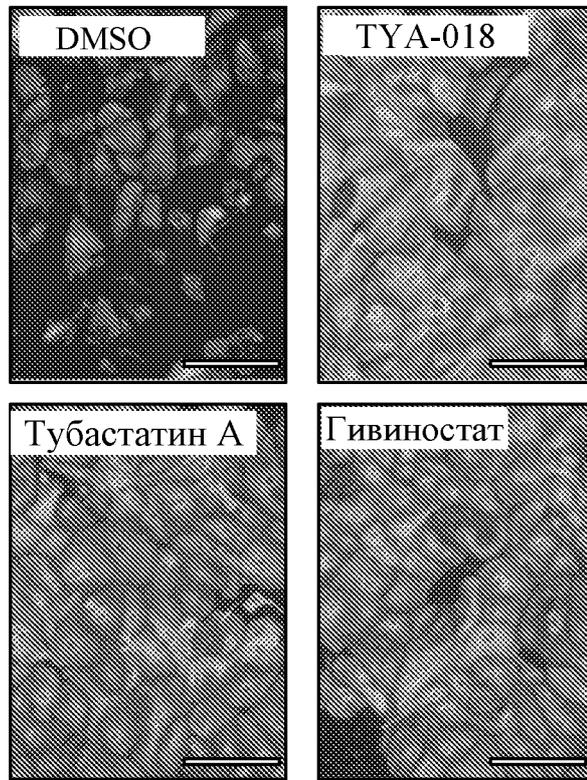
Интенсивность Ас-тубулина в iPSC-СМ
(нормализованная по DMSO)



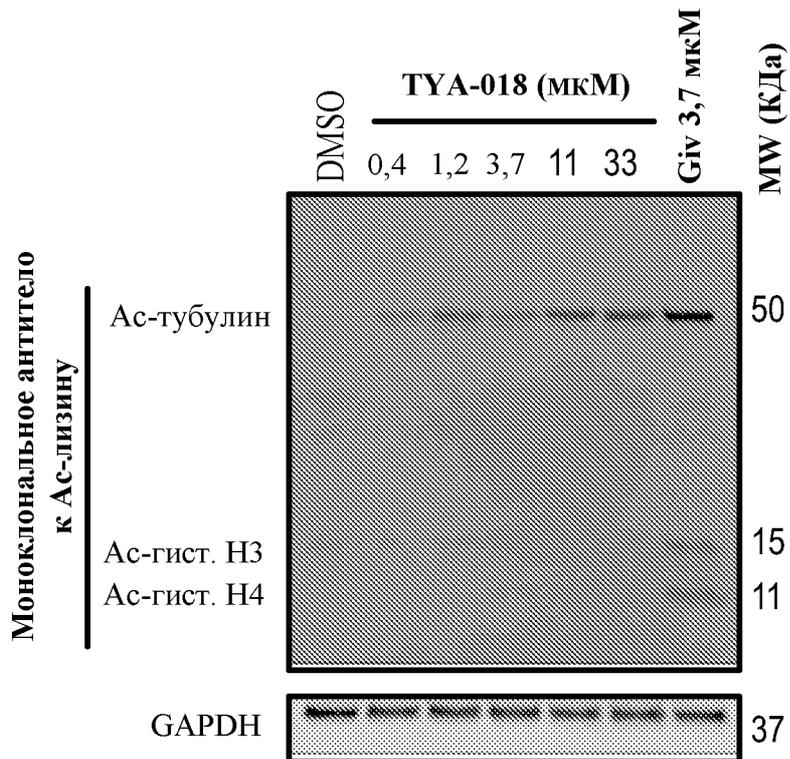
Интенсивность Ас-тубулина в iPSC-СМ
(нормализованная по DMSO)



ФИГ. 7В

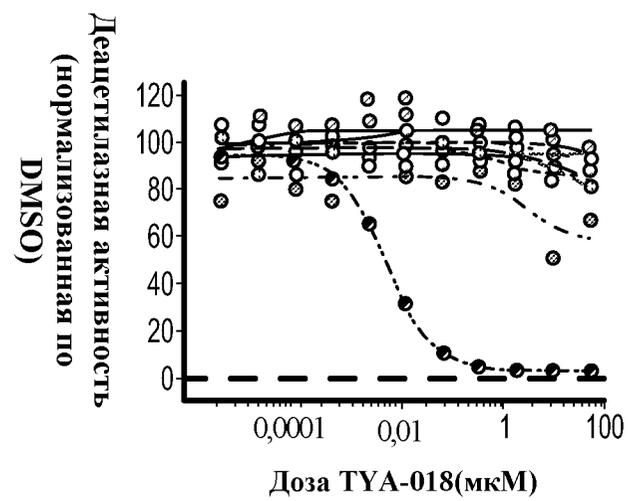
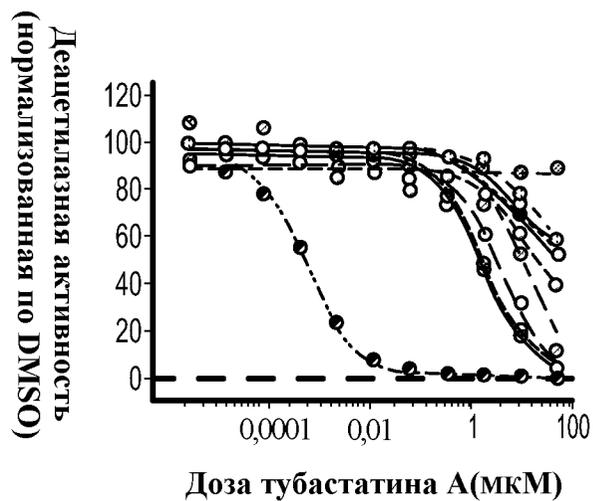
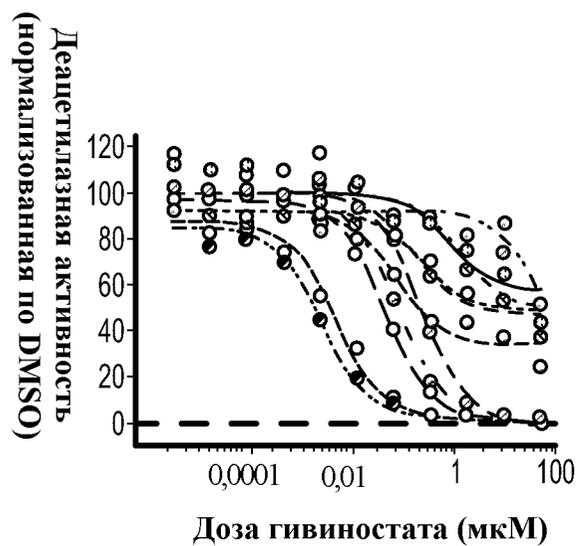


ФИГ. 7С



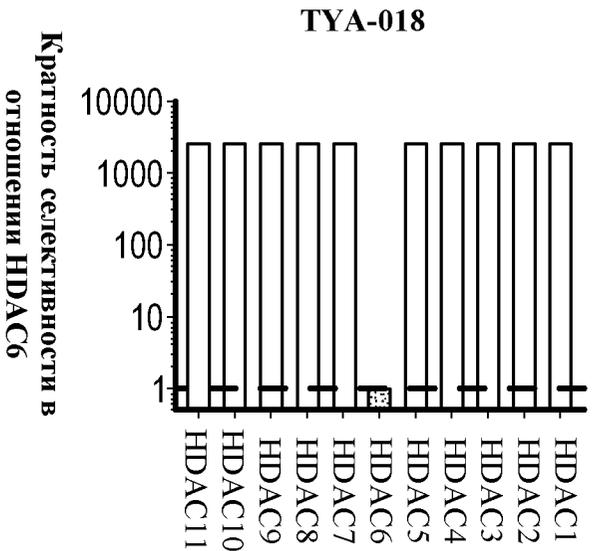
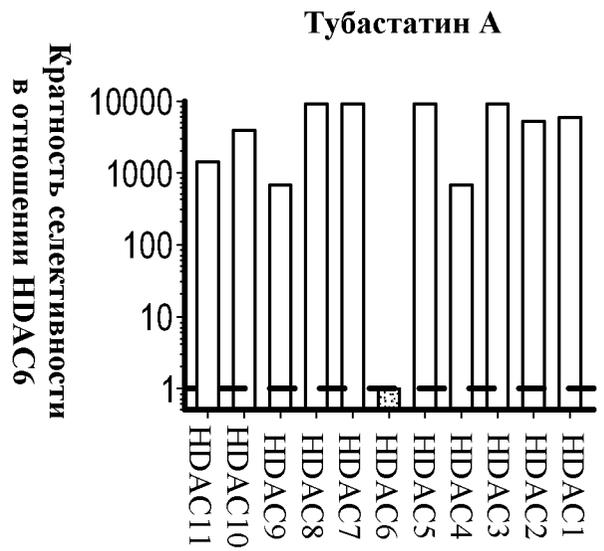
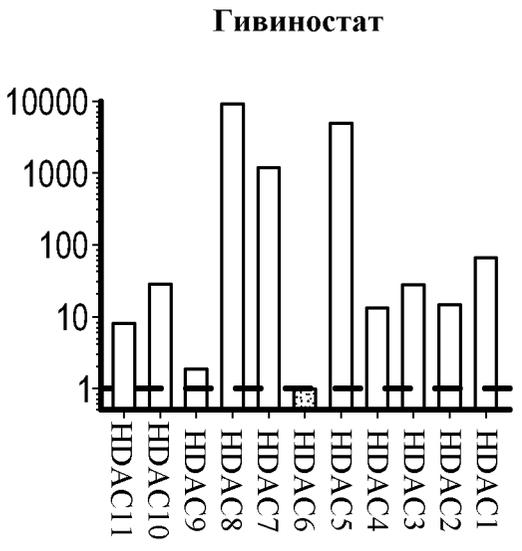
ФИГ. 7D

○ HDAC1 ○ HDAC2 ○ HDAC3 ○ HDAC4 ○ HDAC5 ● HDAC6
 ● HDAC7 ● HDAC8 ● HDAC9 ○ HDAC10 ○ HDAC11



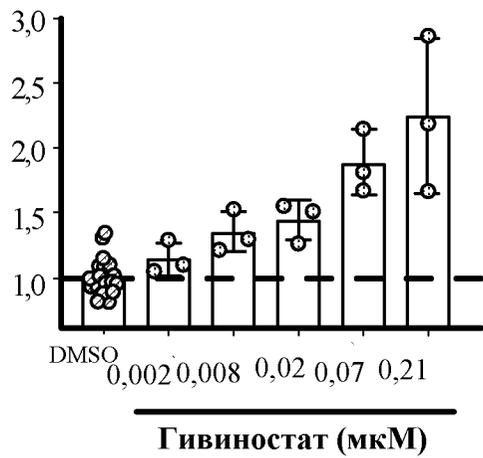
Фиг. 8А

Кратность селективности в отношении НДАС6

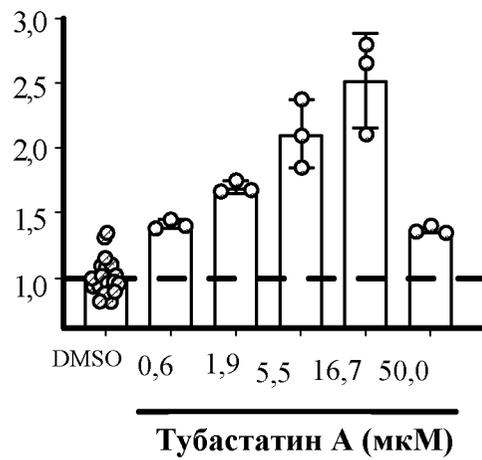


ФИГ. 8В

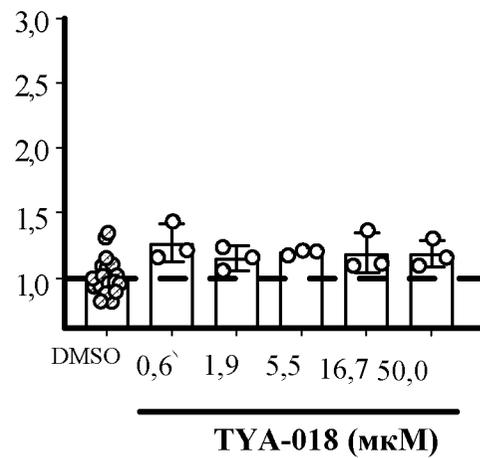
Уровень NT-ПроВНР
(нормализованный по DMSO)



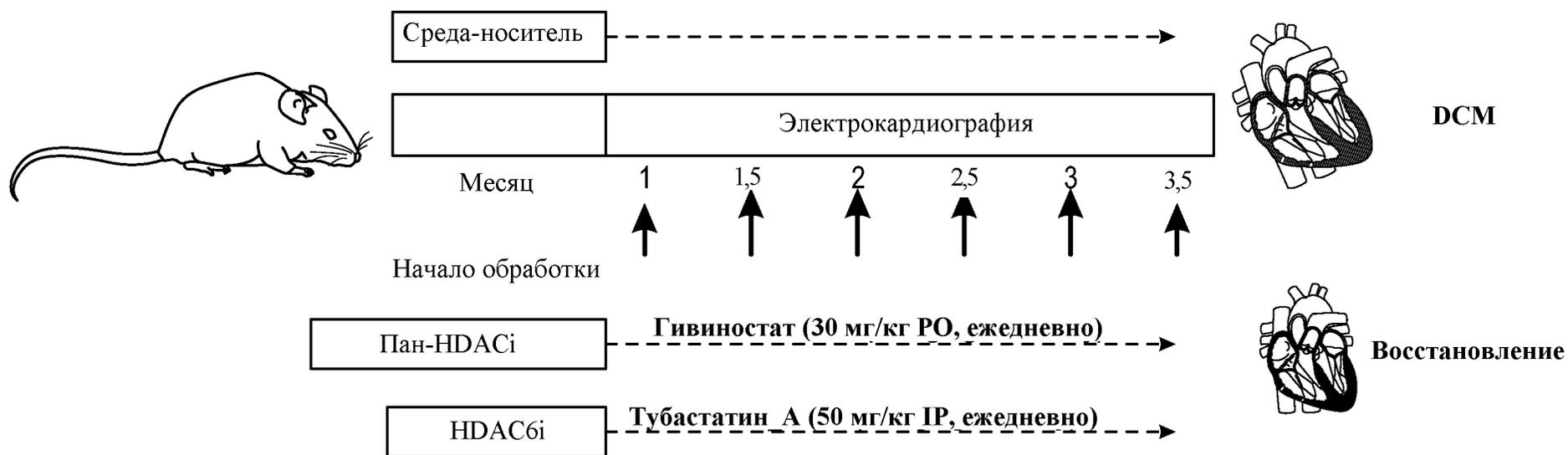
Уровень NT-ПроВНР
(нормализованный по DMSO)



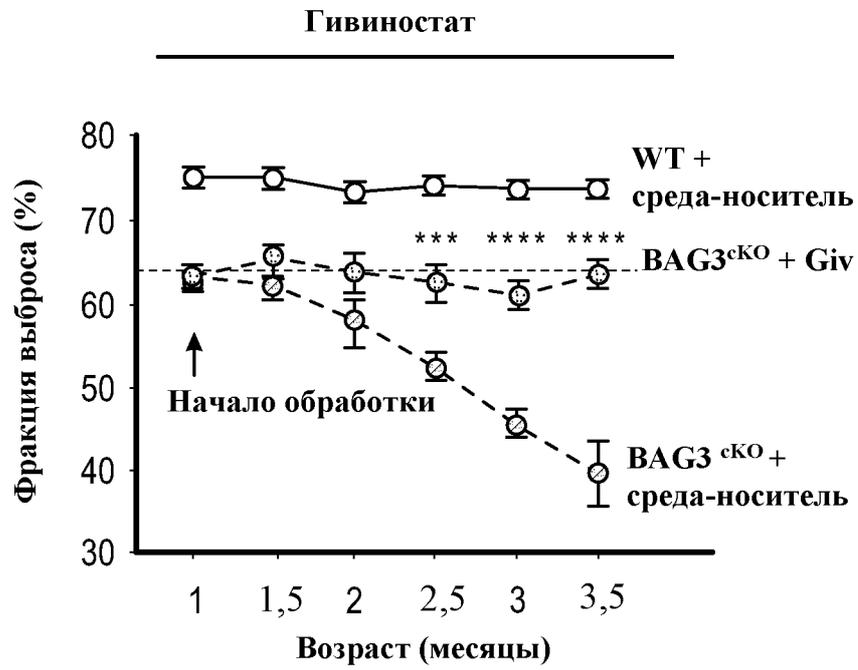
Уровень NT-ПроВНР
(нормализованный по DMSO)



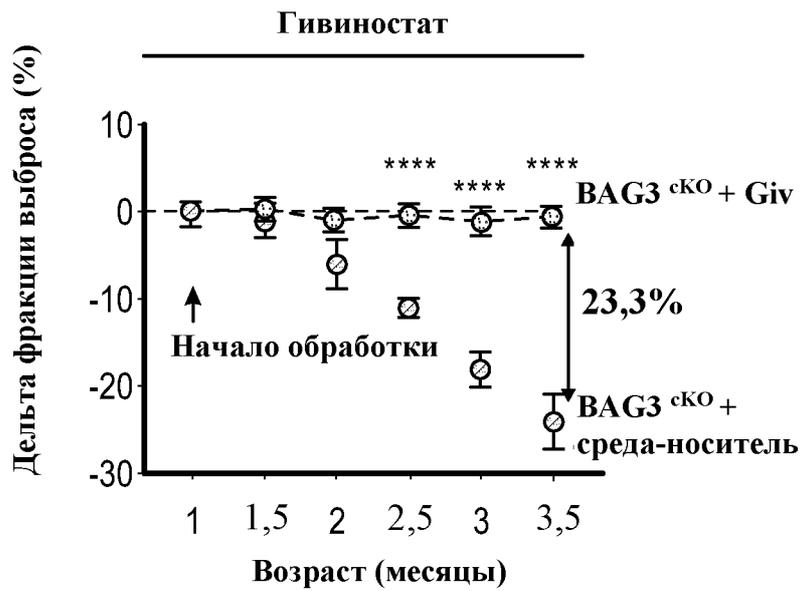
ФИГ. 8С



Фиг. 9А

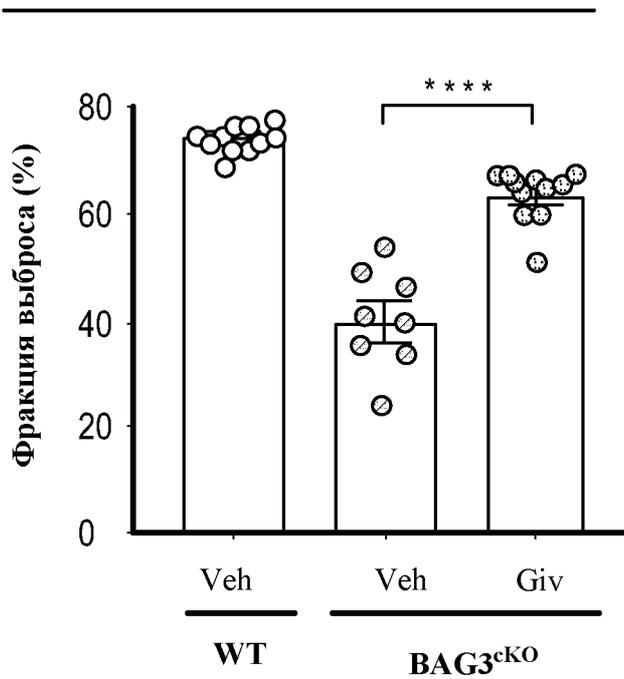


ФИГ. 9В



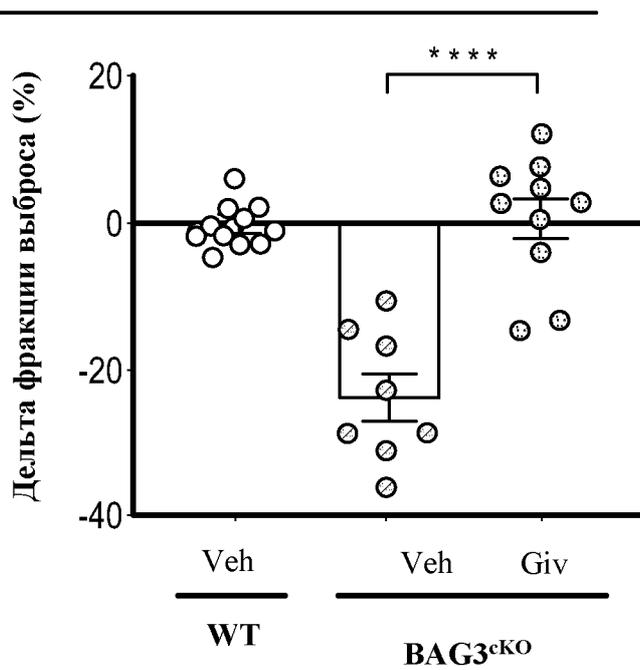
ФИГ. 9С

Гивиностат



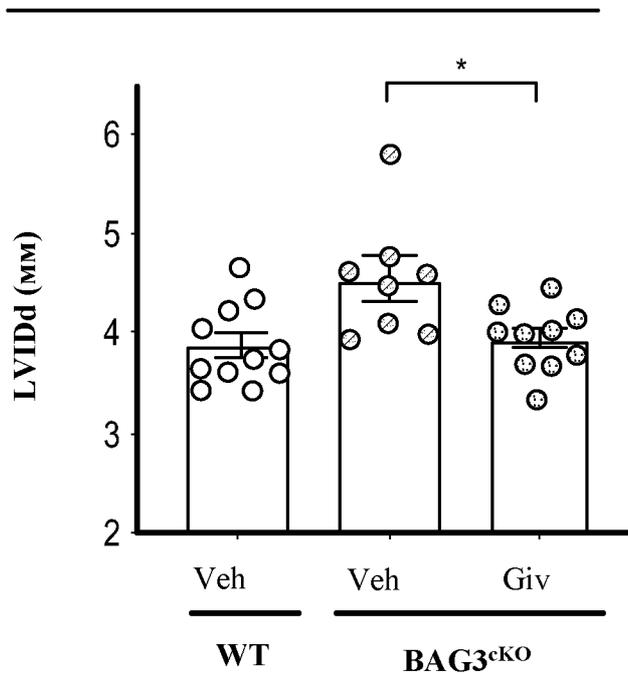
ФИГ. 9D

Гивиностат



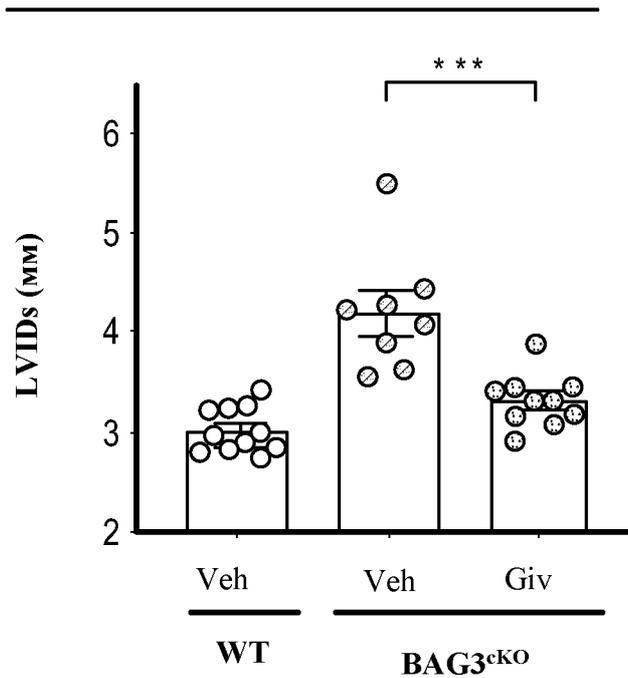
ФИГ. 9E

Гивиностат

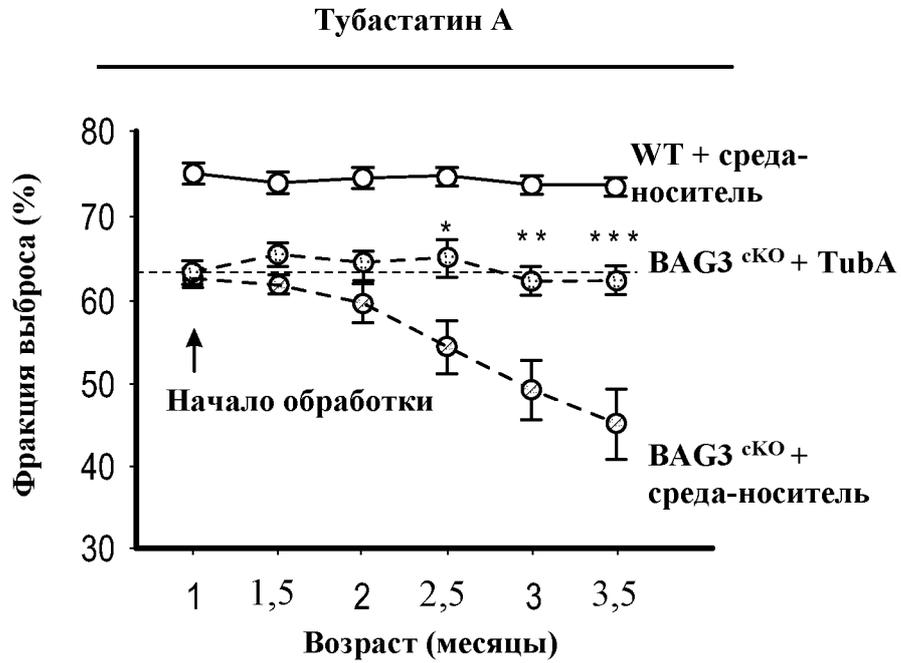


ФИГ. 9F

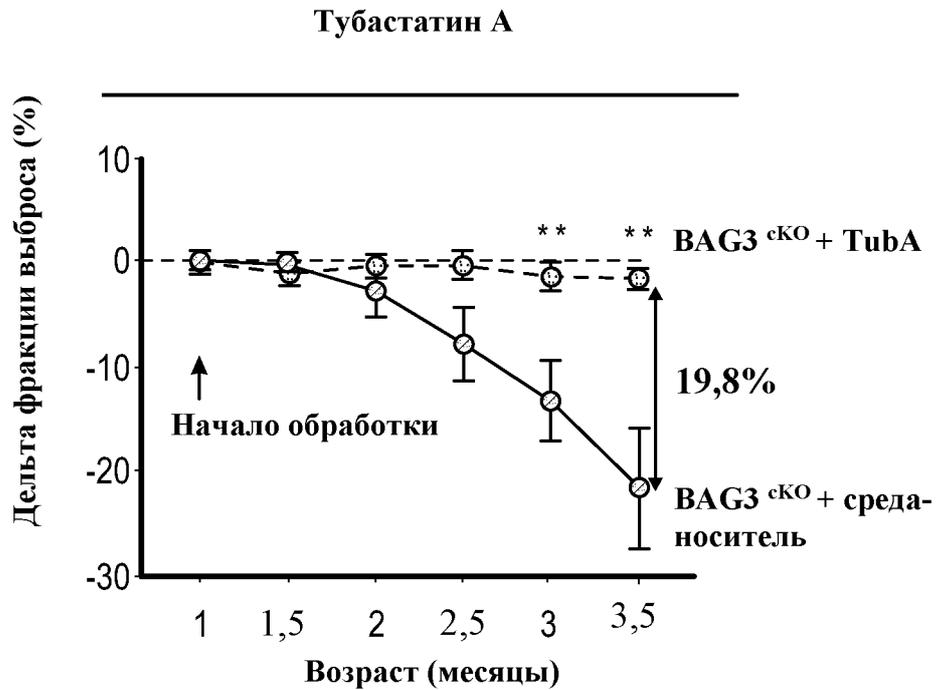
Гивиностат



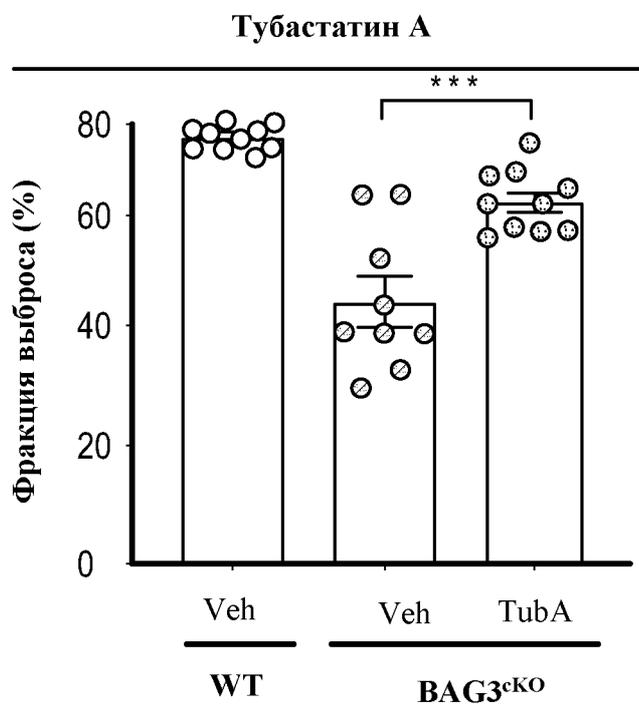
ФИГ. 9G



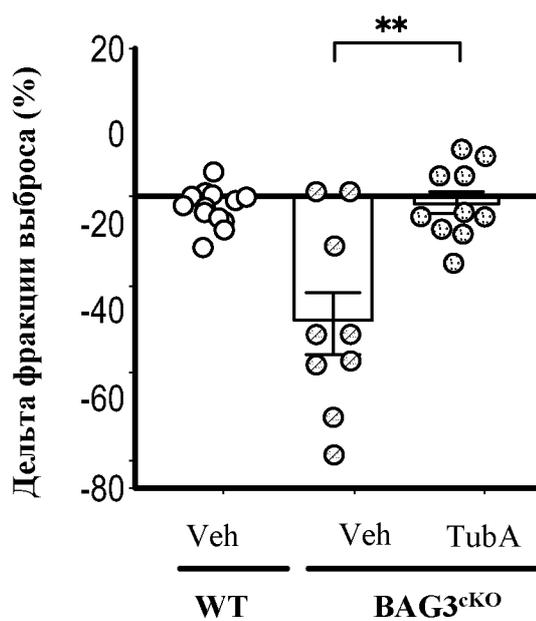
ФИГ. 9H



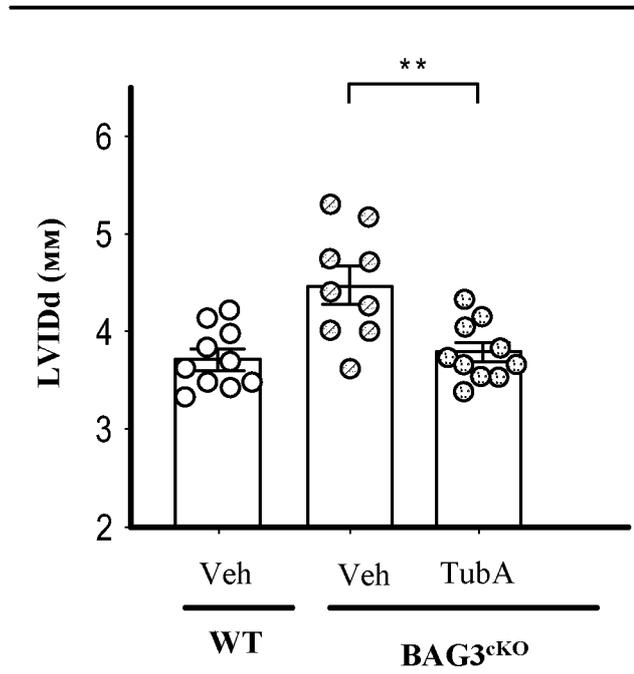
ФИГ. 9I

**ФИГ. 9J**

Тубастатин А

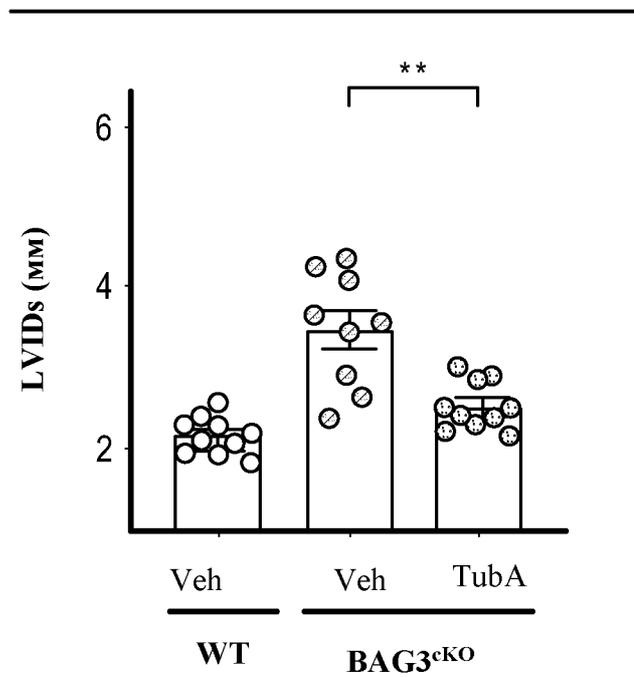
**ФИГ. 9K**

Тубастатин А

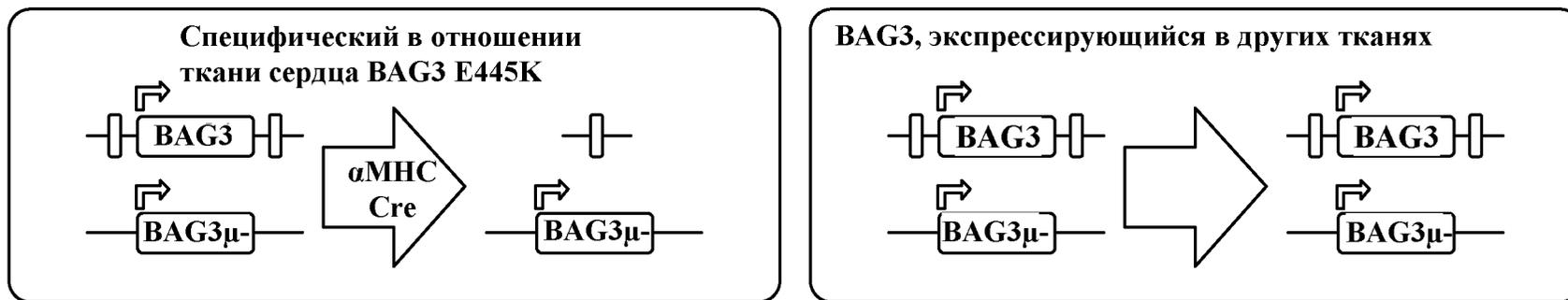


ФИГ. 9L

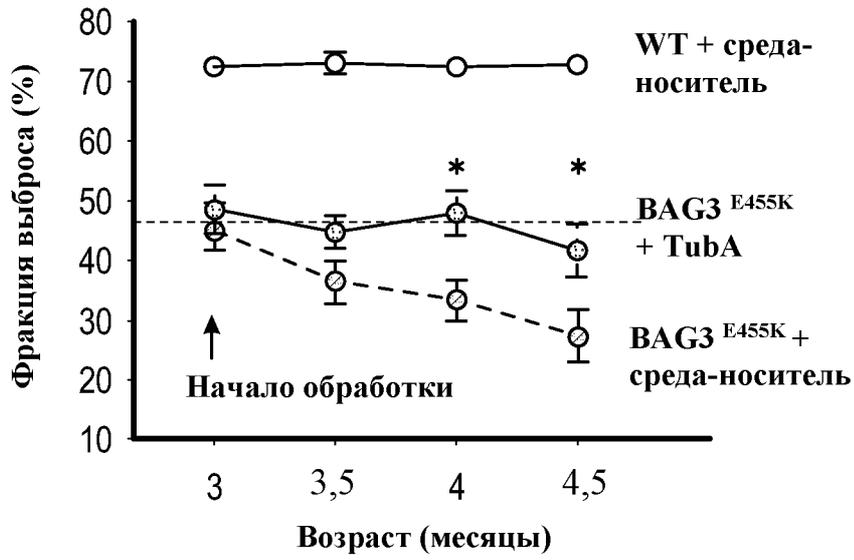
Тубастатин А



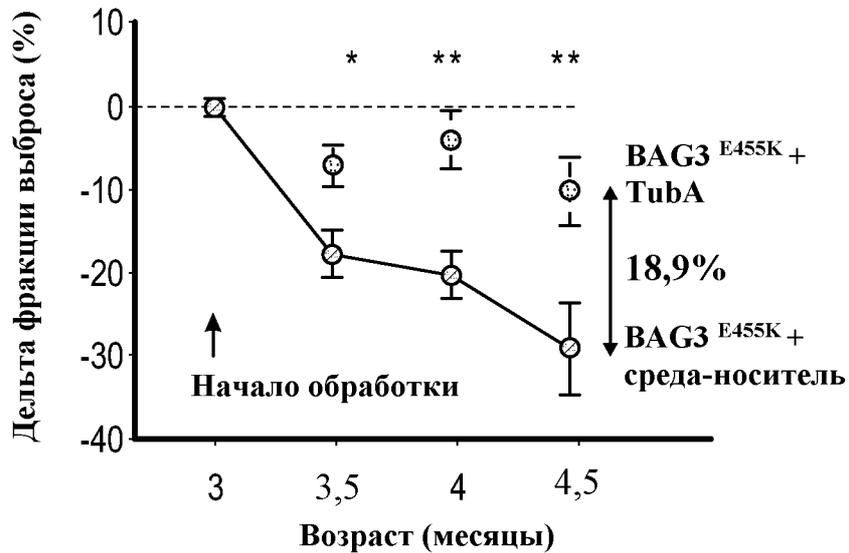
ФИГ. 9M



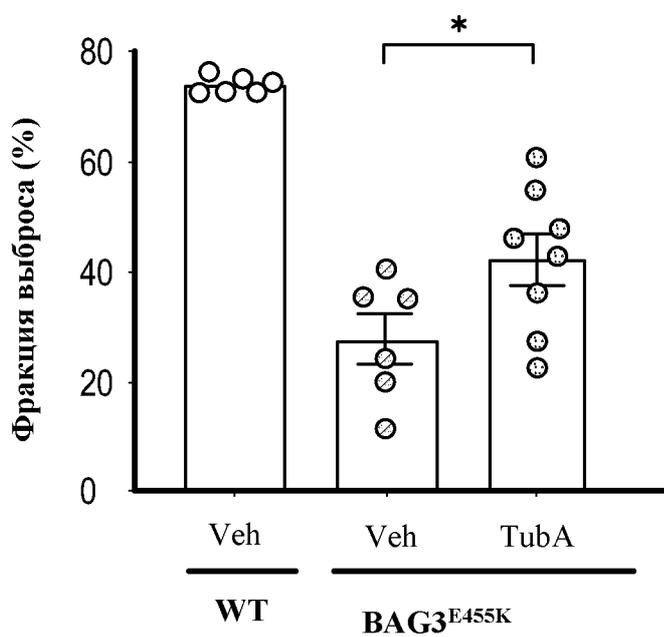
ФИГ. 10А



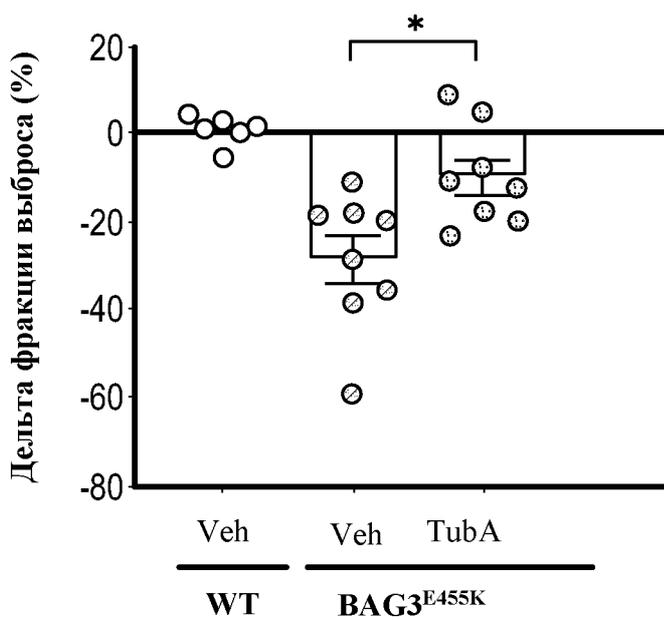
ФИГ. 10В



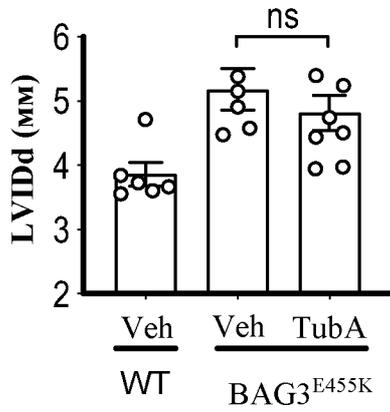
ФИГ. 10С



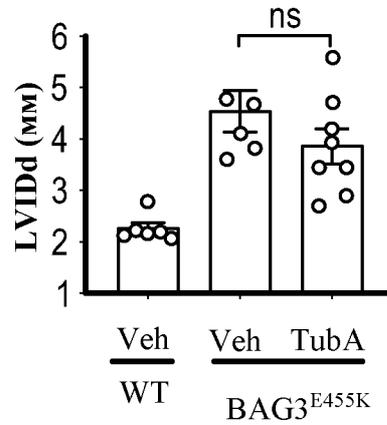
ФИГ. 10D



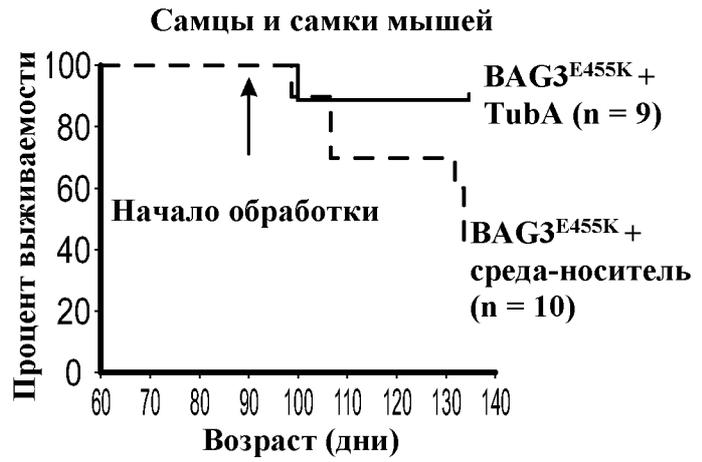
ФИГ. 10E



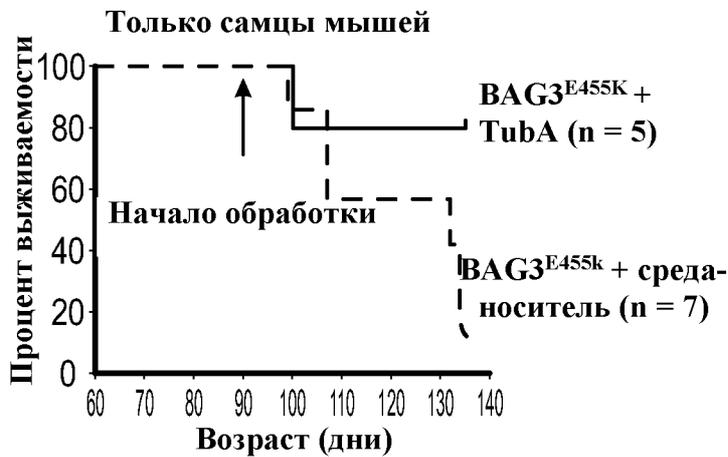
ФИГ. 10F



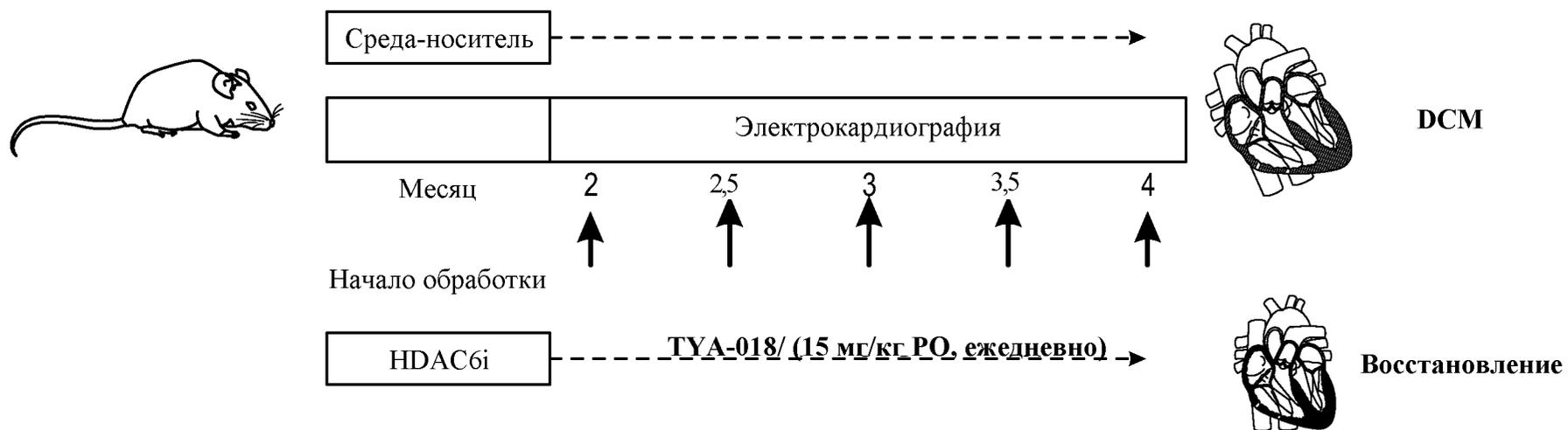
ФИГ. 10G



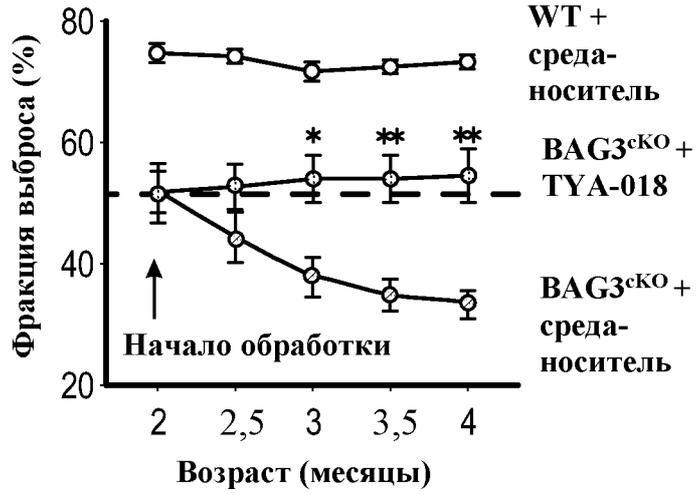
ФИГ. 10H



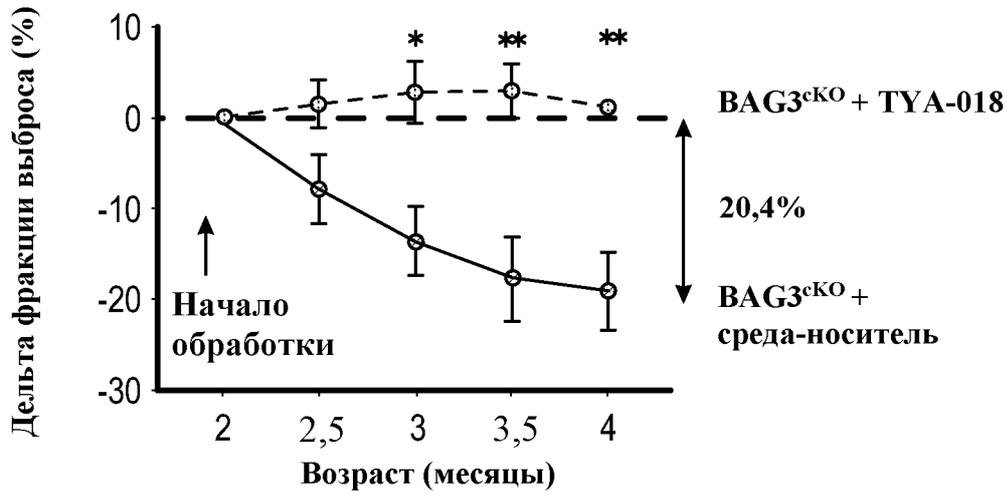
ФИГ. 10I



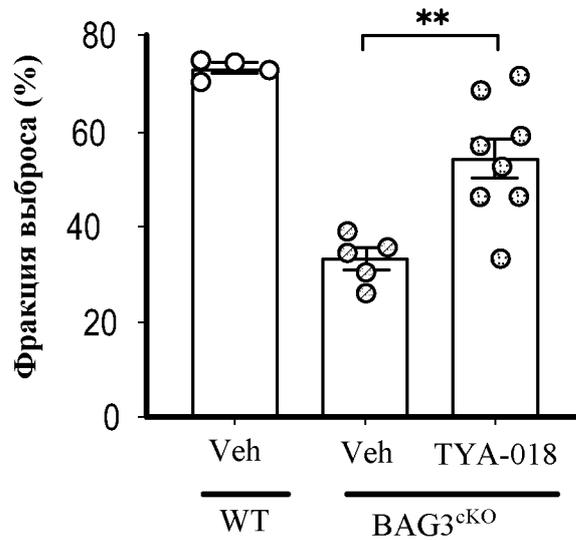
Фиг. 11А



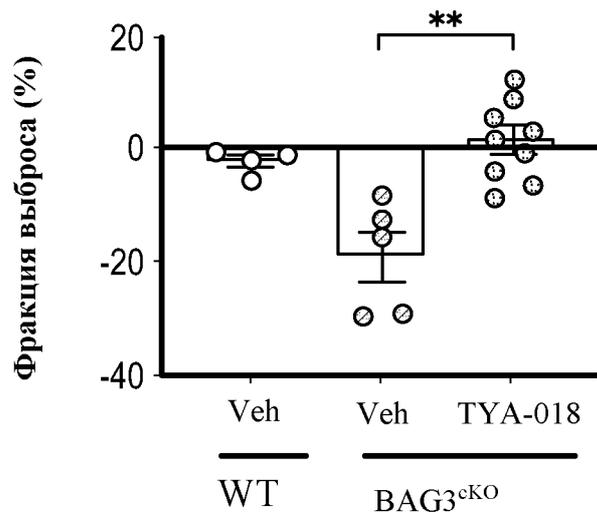
ФИГ. 11В



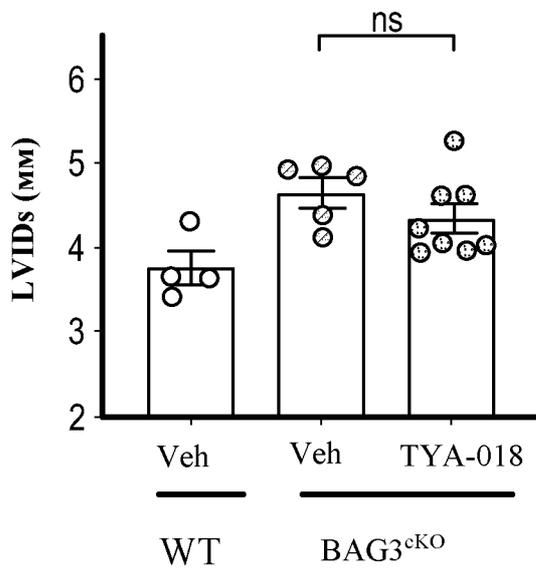
ФИГ. 11С



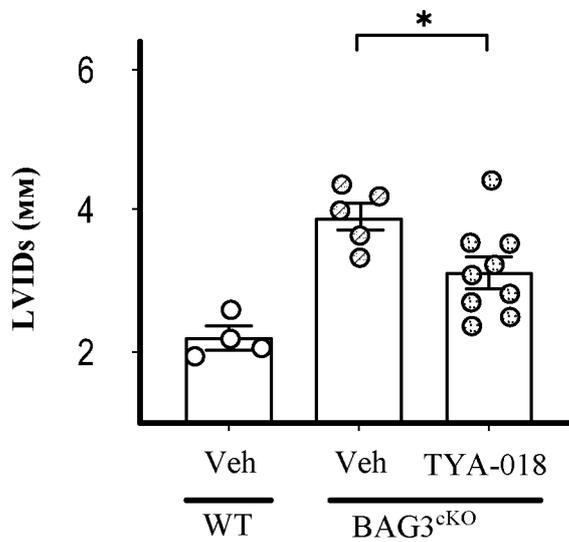
ФИГ. 11D



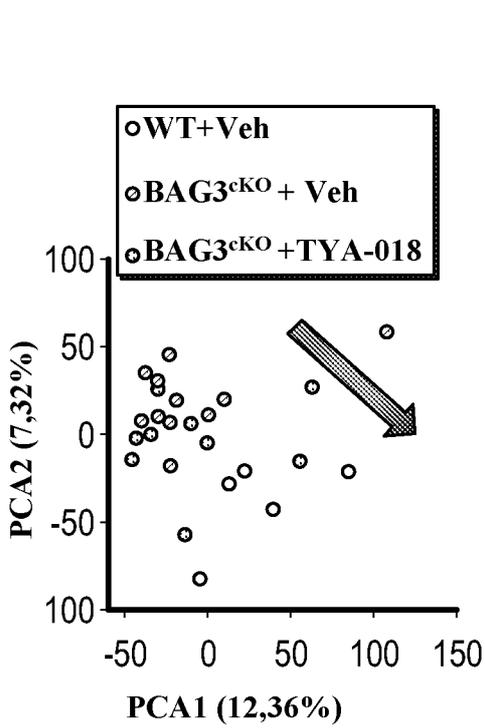
ФИГ. 11Е



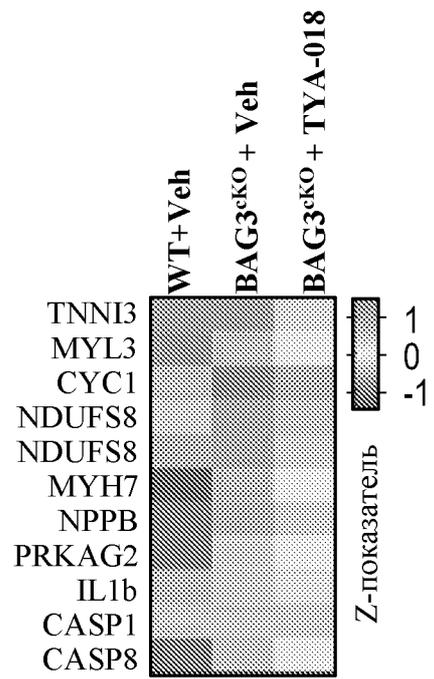
ФИГ. 11F



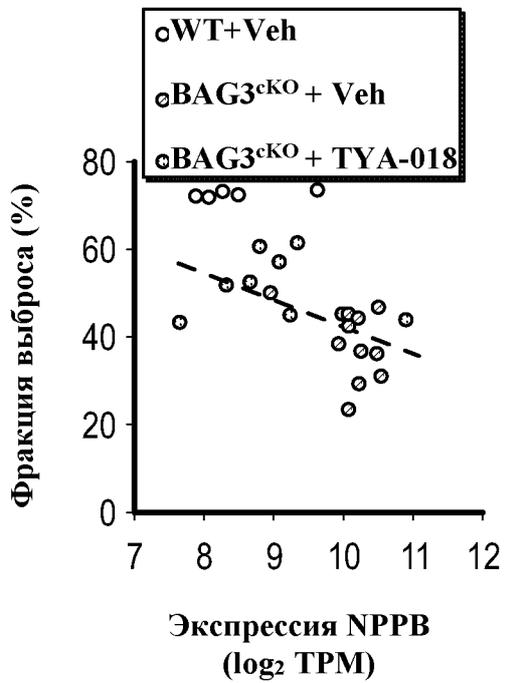
ФИГ. 11G



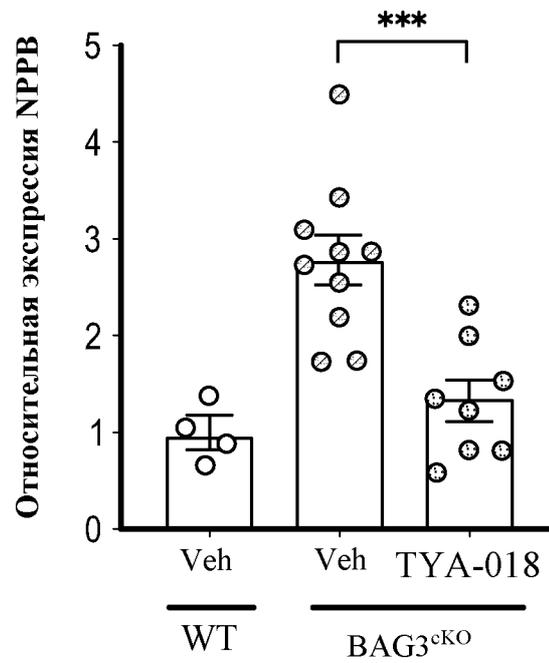
ФИГ. 11H



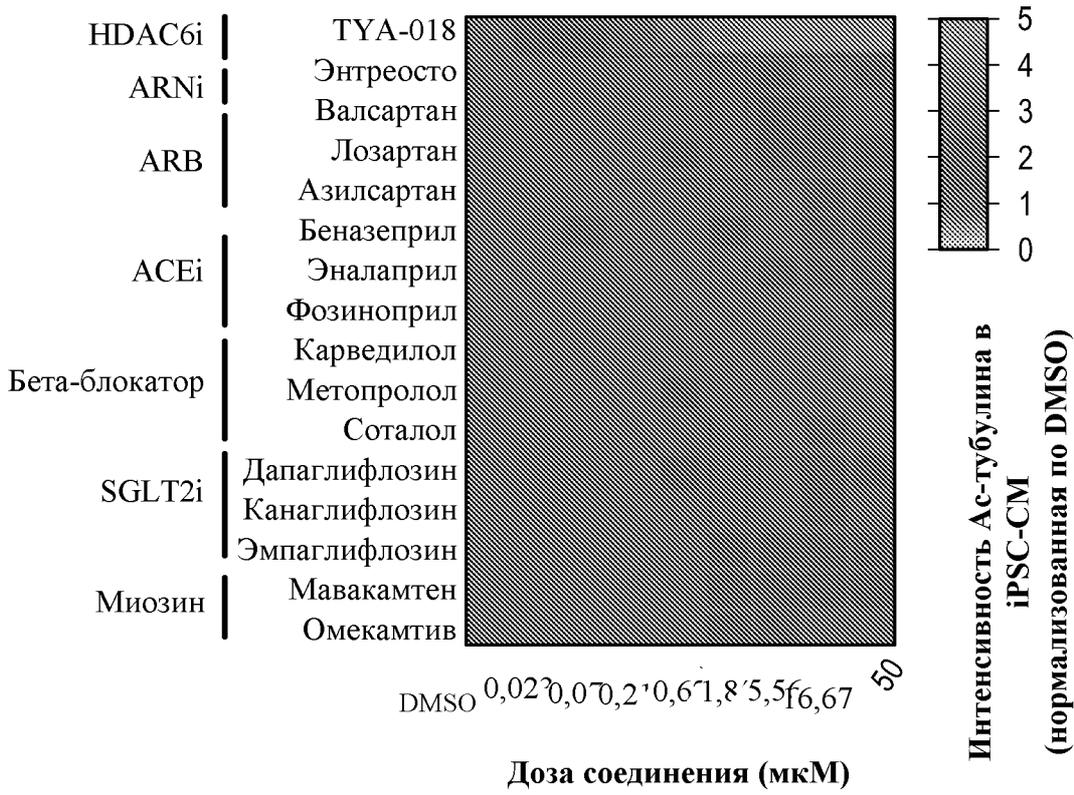
ФИГ. 11J



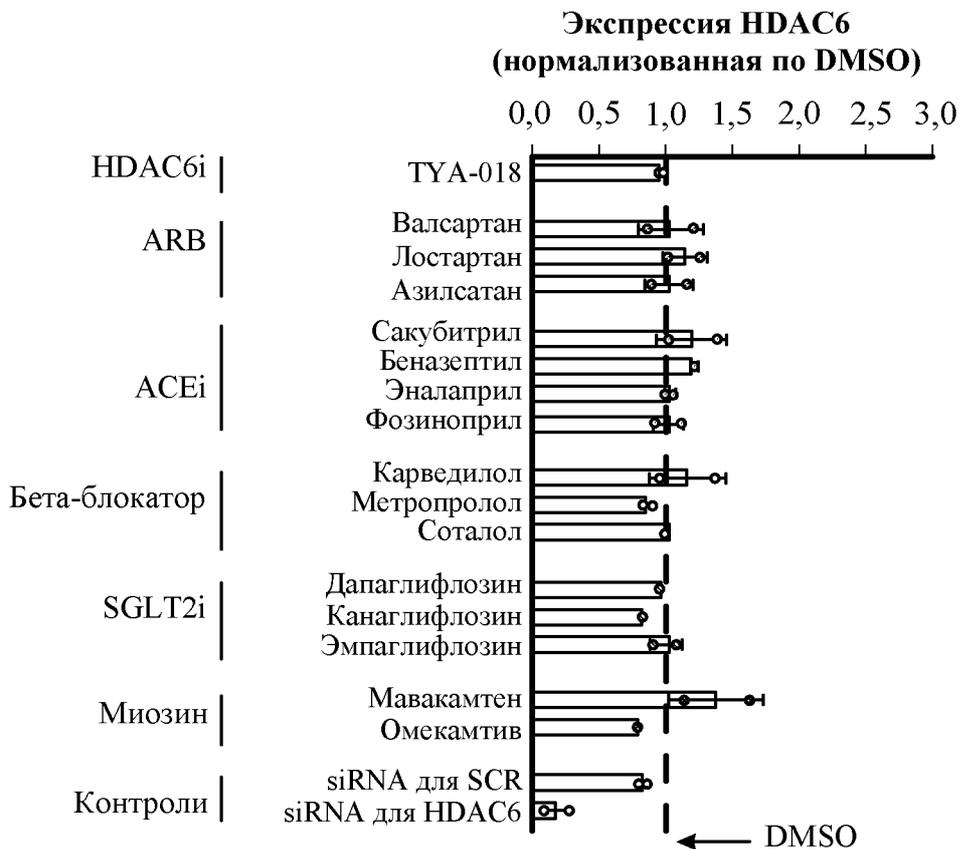
ФИГ. 11I



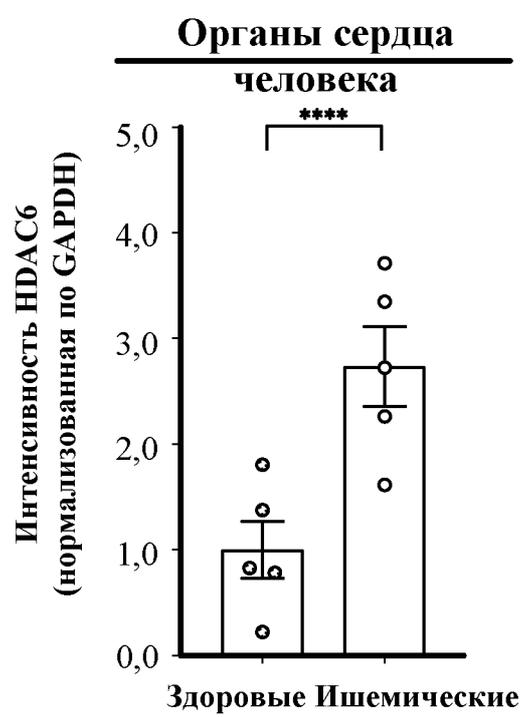
ФИГ. 11K



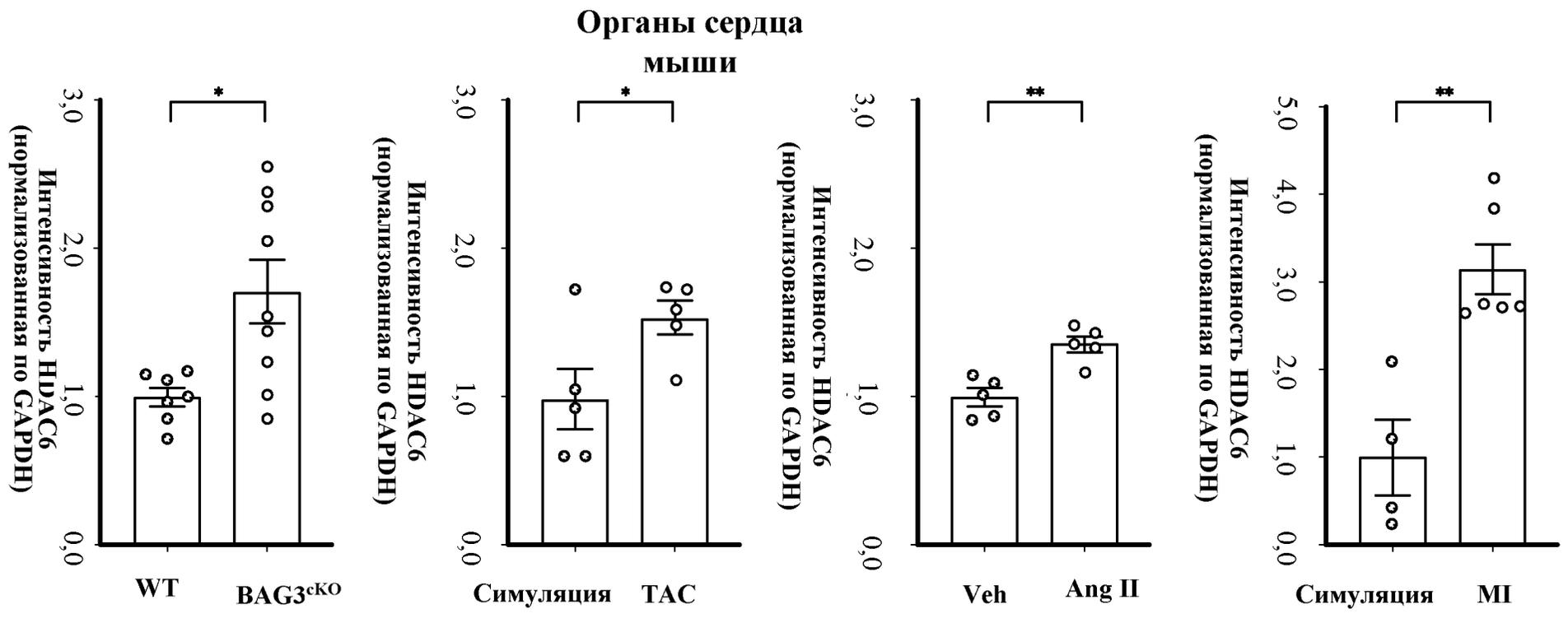
Фиг. 12А



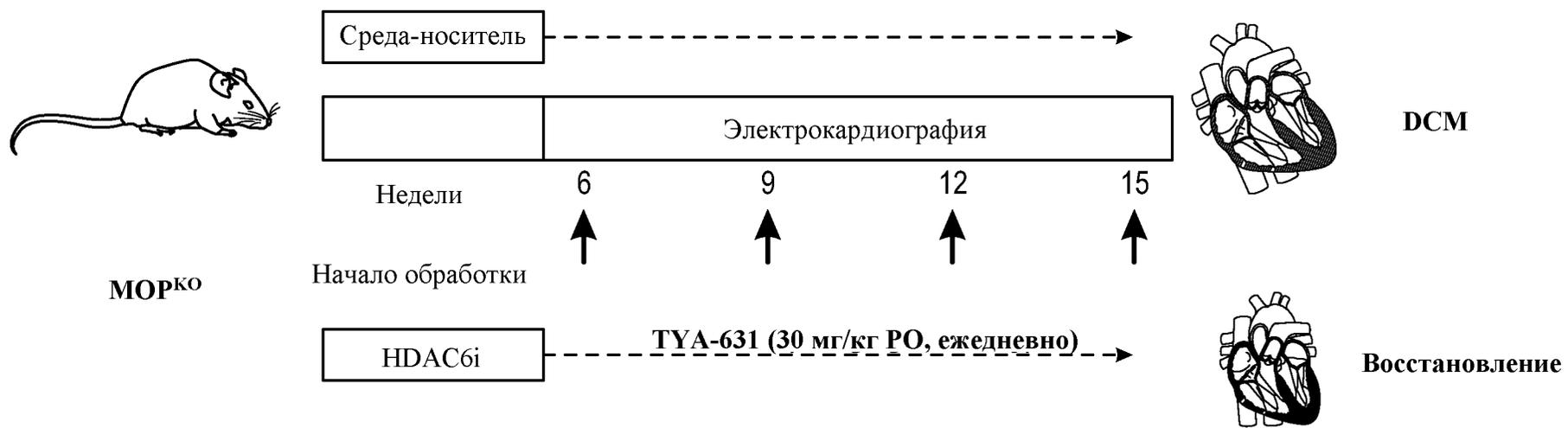
ФИГ. 12В



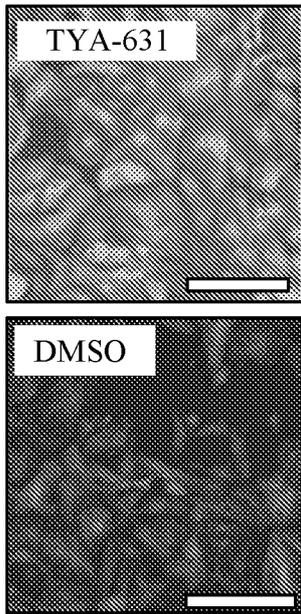
ФИГ. 13А



ФИГ. 13В

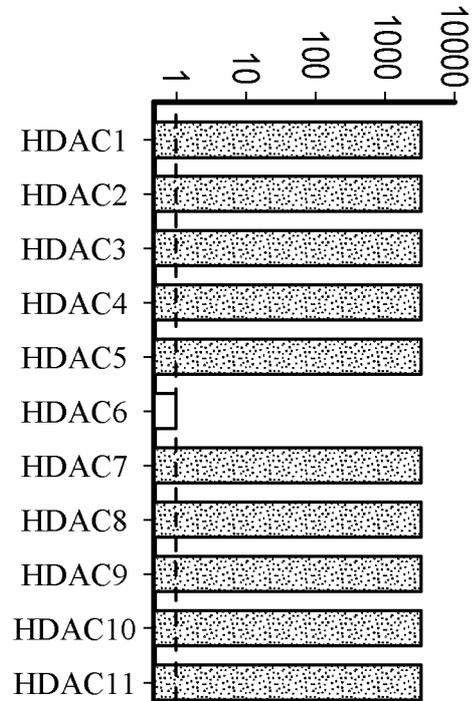


Фиг. 14А

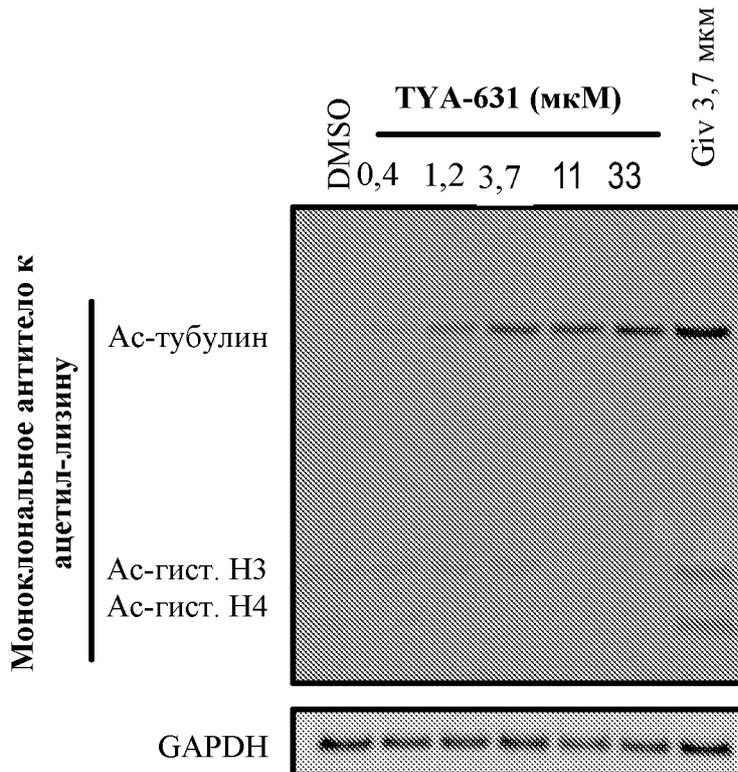


ФИГ. 14В

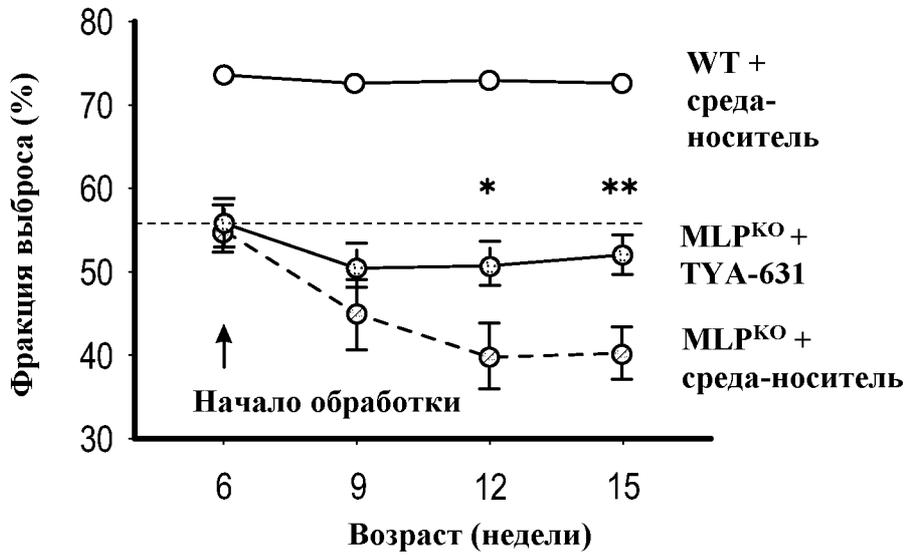
Кратность
селективности TYA-631 в
отношении HDAC6



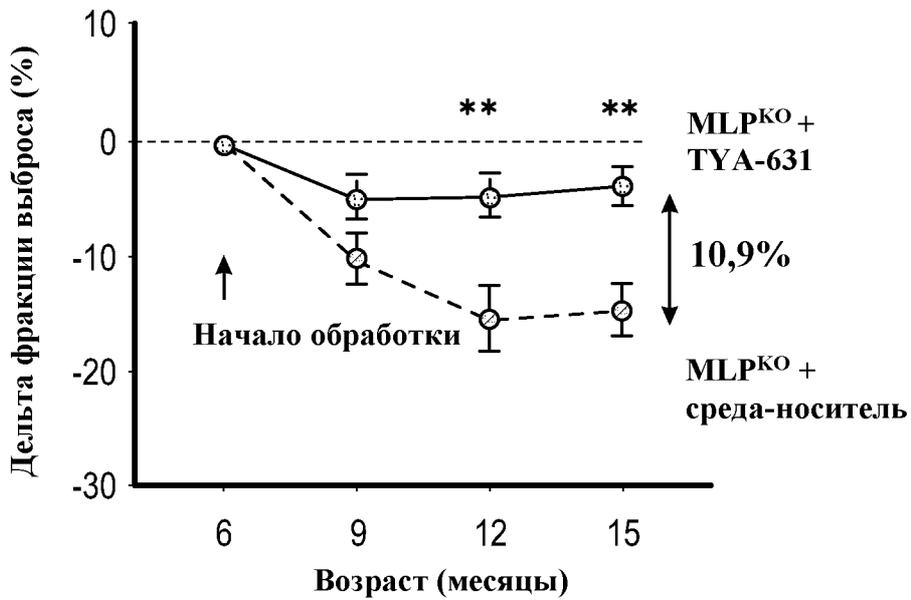
ФИГ. 14С



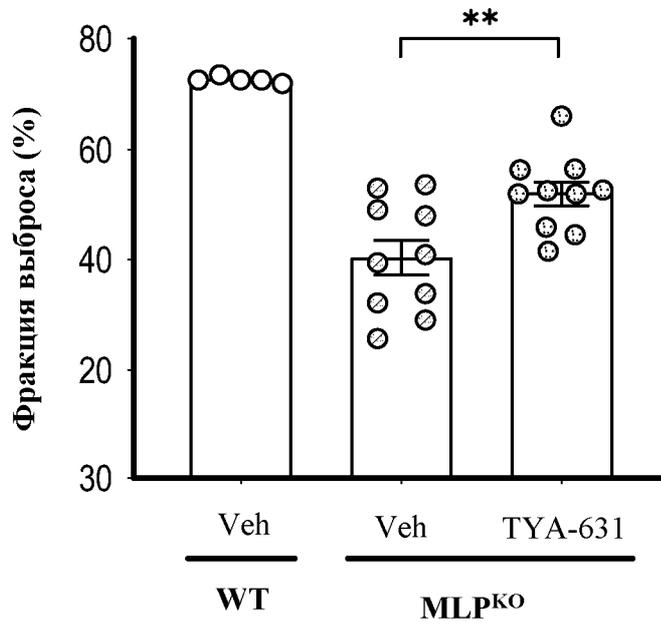
ФИГ. 14D



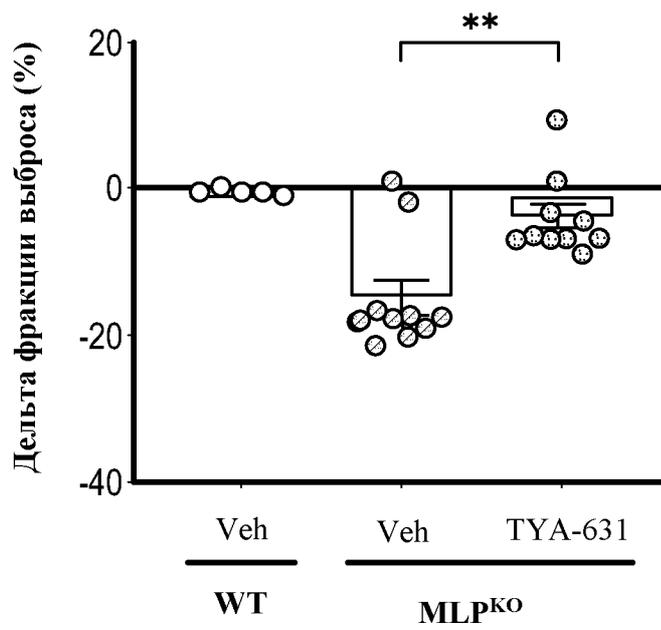
ФИГ. 14Е



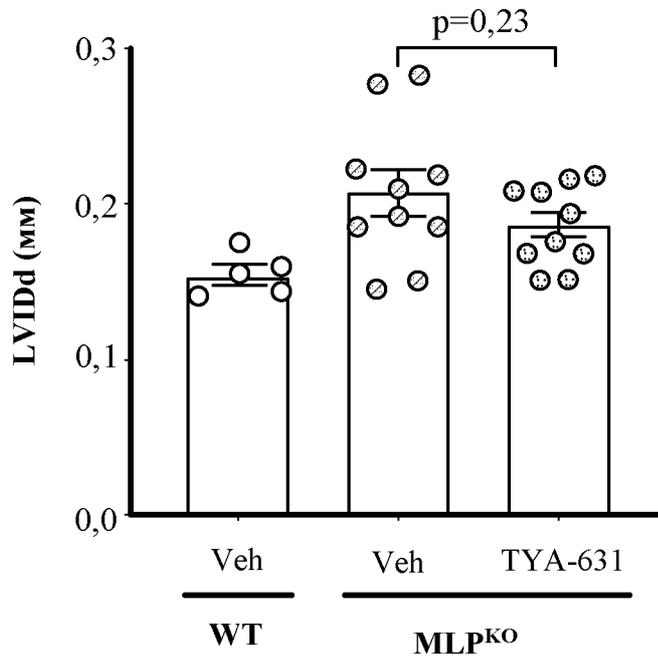
ФИГ. 14F



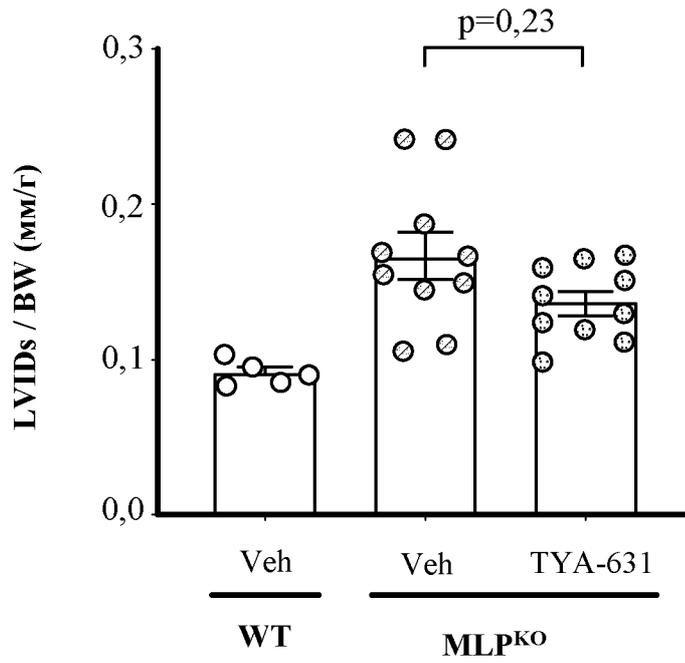
ФИГ. 14G



ФИГ. 14H



ФИГ. 14I



ФИГ. 14J