



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07D 249/12 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004119406/04, 27.11.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.11.2002

(30) Конвенционный приоритет:
28.11.2001 FR 01/15342
21.06.2002 FR 02/07697

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2005

(45) Опубликовано: 20.09.2009 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 1246807 A2, 09.10.2002. WO 0109090
A2, 08.02.2001. WO 0144191 A1, 21.06.2001. RU
2167869 C2, 27.05.2001. WO 9964401 A,
16.12.1999.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 28.06.2004

(86) Заявка РСТ:
FR 02/04055 (27.11.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/045926 (05.06.2003)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ГАЛЬСЕРА КОНТУР Мари-Одиль (FR),
СИДЮ Альбан (FR),
РУБЕР Пьер (FR),
ТЮРЬО Кристоф (FR)

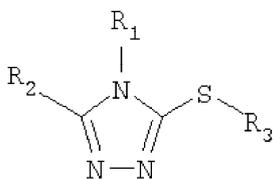
(73) Патентообладатель(и):

СОСЬЕТЕ ДЕ КОНСЕЙ ДЕ РЕШЕРШ Э
Д`АППЛИКАСЬОН СЪЕНТИФИК
(С.К.Р.А.С.) (FR)

(54) 5-СУЛЬФАНИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

(57) Реферат:

Описываются новые
5-сульфанил-4Н-1,2,4-триазольные
производные общей формулы I



I

(значения радикалов R₁-R₃ приведены в описании), способы их получения с помощью методов жидкофазного параллельного синтеза и фармацевтическая композиция. Новые соединения обладают высокой аффинностью к некоторым подтипам соматостатиновых рецепторов подтипа SST2 и/или SST5 и могут быть использованы для лечения патологических состояний или заболеваний, в которые вовлечены один или несколько

R U 2 3 6 7 6 5 5 C 2

R U 2 3 6 7 6 5 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07D 249/12 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2004119406/04, 27.11.2002**

(24) Effective date for property rights:
27.11.2002

(30) Priority:
28.11.2001 FR 01/15342
21.06.2002 FR 02/07697

(43) Application published: **10.05.2005**

(45) Date of publication: **20.09.2009 Bull. 26**

(85) Commencement of national phase: **28.06.2004**

(86) PCT application:
FR 02/04055 (27.11.2002)

(87) PCT publication:
WO 03/045926 (05.06.2003)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

GAL'SERA KONTUR Mari-Odil' (FR),
SIDJu Al'ban (FR),
RUBER P'er (FR),
TJuR'O Kristof (FR)

(73) Proprietor(s):

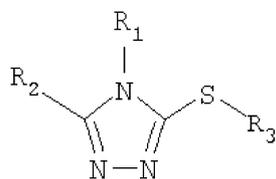
SOS'ETE DE KONSEJ DE REShERSh Eh
D`APPLIKAS'ON S'ENTIFIK (S.K.R.A.S.) (FR)

(54) 5-SULPHANYL-4H-1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVE AND THEIR USE AS MEDICINAL AGENTS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: new 5-sulphanyl-4H-1,2,4-triazole derivatives of general formula I (meaning of radicals R -R



I

are indicated in the description of the invention), methods of their preparation by liquid-phase parallel synthesis and pharmaceutical composition are claimed.

EFFECT: claimed compounds display high affinity to some subtypes of somostatin receptors of the SST2 and SST5 subtypes and possibility of their usage for treatment of pathological states or diseases involving one or more of the given somostatin receptors

9 cl, 708 ex

1

Объектом настоящего изобретения являются новые 5-сульфанил-4*H*-1,2,4-триазольные производные и способы их получения методами жидкофазного параллельного синтеза. Эти продукты обладают высокой аффинностью к некоторым подтипам соматостатиновых рецепторов определенного подтипа, в частности, они могут использоваться для лечения патологических состояний или заболеваний, в которые вовлечен(ы) один (или несколько) соматостатиновый(ых) рецептор(ов). Данное изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим указанные продукты и их применению при получении лекарственного препарата.

Соматостатин (SST) представляет собой циклический тетрадекапептид, который впервые был выделен из гипоталамуса в виде вещества, ингибирующего гормон роста (Brazeau P. et al., *Science* 1973, 179, 77-79). Он также действует как мозговой нейротрансмиттер (Reisine T. et al., *Neuroscience* 1995, 67, 777-790; Reisine T. et al., *Endocrinology* 1995, 16, 427-442). Гетерогенность биологических функций соматостатина и структурно-активное родство его пептидных аналогов послужили основанием для обнаружения 5 подтипов мембранных рецепторов (Yamada et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89, 251-255, 1992; Raynor, K. et al, *Mol. Pharmacol*, 44, 385-392, 1993). С помощью молекулярного клонирования было показано, что биологическая активность соматостатина напрямую зависит от этих пяти подтипов рецепторов.

В настоящее время активно изучают функциональную роль этих рецепторов. Преимущественная активация подтипов 2 и 5 связана с супрессией, в аденомах, секретирующих эти гормоны, гормон роста GH (акромегалия), TSH и пролактин; но точную роль каждого подтипа еще предстоит определить.

Среди патологических заболеваний, связанных с соматостатином (Moreau J.P. et al., *Life Sciences* 1987, 40, 419; Harris A.G. et al., *The European Journal of Medicine*, 1993, 2, 97-105), могут быть упомянуты эндокринные заболевания, связанные с избытком гормона, такого как гормон роста, инсулин или глюкагон. Соединения по настоящему изобретению таким образом применимы для лечения заболеваний, таких как акромегалия, аденома гипофиза, болезнь Кушинга, гонадотрофная опухоль и пролактинома, диабет и его осложнения, диабетическая ретинопатия, диабетическая нейропатия, гипертироидизм, гигантизм. Также рассматриваются желудочно-кишечные заболевания, связанные с внешнесекреторной или эндокринной, желудочной или панкреатической гиперсекрецией, или также с высвобождением различных пептидов желудочно-кишечного тракта. Соединения по настоящему изобретению также применимы для лечения заболеваний, таких как эндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, включая карциноидный синдром, ВИПому, инсулиному, незидиобластому, гиперинсулинемию, глюкагоному, гастриному и синдром Золлингера-Эллисона, соматолиберинома, а также острое кровотечение из расширенных вен пищевода, желудочно-пищеводный рефлюкс, гастродуоденальный рефлюкс, панкреатит, свищ желудка и поджелудочной железы, а также понос, заболевания, связанные с гастрин-высвобождающим пептидом, вторичные патологии интерстициальных трансплантантов, портальная гипертензия, а также кровотечение из расширенных вен у пациентов с циррозом, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение гастродуоденальной язвы, болезнь Крона, рассеянный склероз, демпинг-синдром, синдром тонкой кишки, гипертензия, склеродерма и медуллярная карцинома щитовидной железы. Соединения по настоящему изобретению подходят для лечения заболеваний, связанных с клеточной гиперпролиферацией, таких как различные виды

рака и, более конкретно, рака молочной железы, рака простаты, рака щитовидной железы, а также рака поджелудочной железы и рака прямой кишки, рака мозга, рака легких, фиброзов и, более конкретно, фиброза почек, фиброза печени, фиброза легких, фиброза кожи, а также фиброзов центральной нервной системы, таких как полипы
носа и фиброзы, вызванные химиотерапией. Другие области лечения, такие как
цефалии, включая цефалию, связанную с гипофизарными опухолями, болью,
физиологическими изменениями, такими как страх, депрессия и шизофрения,
химиотерапия, рубцевание ран, почечная недостаточность вследствие задержки
развития, ожирение и задержка развития, связанная с ожирением, задержка
внутриутробного развития, дисплазия скелета, синдром Нуна, апное во сне, болезнь
Грейвса, поликистозное заболевание яичников, псевдокисты поджелудочной железы и
асцит, лейкемия, менингиома, раковая кахексия, ингибирование фермента *H. pylori*,
псориаз, а также нейродегенеративные заболевания, такие как деменция, эпилепсия
или болезнь Альцгеймера. Также может быть упомянут остеопороз.

Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что соединения общей формулы, описанные здесь далее, обладают аффинностью и селективностью в отношении рецепторов соматостатина. Так как соматостатин и его пептидные аналоги часто имеют слабую биодоступность при пероральном пути введения и низкую селективность (Robinson, C., *Drugs of the Future*, 1994, 19, 992; Reubi, J.C. et al., *TIPS*, 1995, 16, 110), указанные соединения, непептидные агонисты или антагонисты соматостатина могут эффективно использоваться для лечения патологических состояний или заболеваний, представленных выше и в которые вовлечены один (или несколько) рецептор(ов) соматостатина. Предпочтительно указанные соединения могут использоваться для лечения акромегалии, аденомы гипофиза, гиперсекреции желудка или поджелудочной железы, опухолей желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака простаты, рака щитовидной железы, рака легких и фиброзов.

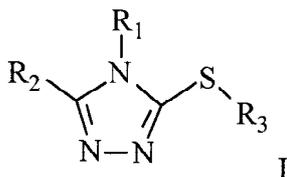
Соединения по данному изобретению также являются аналогами уротензина II и, таким образом, являются особенно эффективными для лечения патологических состояний или заболеваний, в которых вовлечен уротензин II.

Различные формы уротензина II (U-II), последовательность циклического пептида которых была определена более 20 лет назад, были выделены из различных видов рыб и амфибий. Эти пептиды демонстрируют способность сокращать гладкую мускулатуру, а также имеют значительное сосудосуживающее действие. Недавно уротензин II был клонирован у различных видов млекопитающих, включая человека. Уротензин человека (hU-II) представляет собой циклический ундекапептид, который содержит циклическую гексапептидную часть, также присутствующую в других типах белков животных (P. Grieco et al. *Bioorg. Med Chem.* 2002, 10, 3731-3739). Показано, что у людей U-II обладает значительным сосудосуживающим действием на вены и артерии *in vitro*. Более того, так как U-II и его рецептор присутствуют в мозге крыс, предполагают, что, возможно, он играет роль нейротрансмиттера или нейромодулятора в центральной нервной системе (J.J. Maguire, A.P. Davenport *Br J. Pharmacol* 2002, 579-588).

Соединения общей формулы, описанные ниже, в качестве аналогов уротензина II могут использоваться для лечения патологических состояний, связанных с гипертензией (портальной, легочной, почечной, мозговой), с сердечно-сосудистыми заболеваниями (сердечной гипертрофией, сердечной аритмией, стенокардией), с легочными заболеваниями (астма), а также с атеросклерозом и инсультом. Более того, так как U-II и его рецептор присутствуют в центральной нервной системе

млекопитающего, соединения по данному изобретению также могут использоваться для лечения чувства тревоги, стресса, шизофрении, депрессии и расстройств нейромышечных функций.

Таким образом, объектом настоящего изобретения являются соединения общей формулы



в рацемической, энантиомерной форме или все сочетания этих форм, где: один из радикалов R_1 , R_2 или R_3 представляет собой радикал формулы

$-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$ или $-(CH_2)_n-W$;

W представляет собой гетероциклоалкил, содержащий, по крайней мере, один атом азота;

Q представляет собой $-O-$, $-S-$, $-C(O)-NH-$, $-C(Z_q)(Z'_q)-$, арил или (C_3-C_7) циклоалкил;

Z_q и Z'_q , независимо, представляют собой атом водорода, арил, необязательно замещенный арилом, (C_3-C_7) циклоалкил-алкил, аралкил, $-C(O)O-R$ или $-C(O)-NH-R'$;

R представляет собой (C_1-C_6) алкильный, арильный или аралкильный радикал, где арил и аралкил необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: (C_1-C_6) алкокси, гидрокси, галогена, нитро, циано, amino, (C_1-C_6) алкиламино и ди $((C_1-C_6)$ алкил)амино;

R' представляет собой (C_1-C_6) алкильный, арильный, аралкильный, гетероарильный или гетероарил-алкильный радикал, где арильный, аралкильный, гетероарильный и гетероарил-алкильный радикалы необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: (C_1-C_6) алкокси, гидрокси, галогена, нитро, циано, amino, (C_1-C_6) алкиламино, ди $((C_1-C_6)$ алкил)амино;

X и Y представляют собой, независимо, атом водорода, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкоксикарбонил или гетероарил-алкил, или X и Y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкилом;

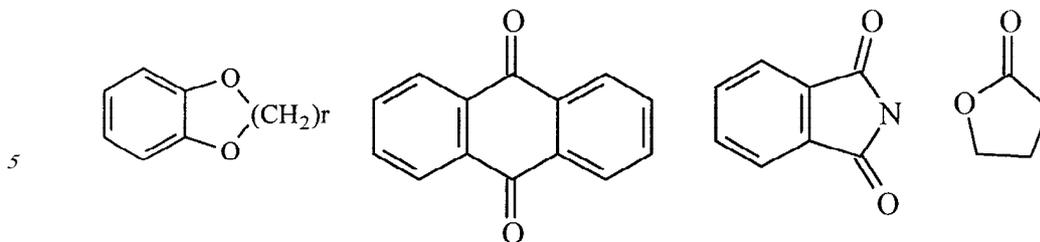
r равно 0 или 1; n и m , независимо, равны целому числу от 0 до 6;

и два других радикала представляют собой, независимо, радикал формулы $-(CH_2)_n-[Q]_p-[C(X')(Y')]_m-Z'$;

Q' представляет собой $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-CH=CH-$ или $-C\equiv C-$;

X' , Y' и Z' представляют собой, независимо, атом водорода, (C_1-C_6) алкил,

(C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси-карбонил, циано, amino, (C_1-C_6) алкиламино, ди $((C_1-C_6)$ алкил)амино, (C_3-C_7) циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, или радикал формулы



г = 1, 2 или 3,

10 где (C₃-C₇)циклоалкильный, гетероциклоалкильный, арильный и гетероарильный радикалы необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: -(CH₂)_q-X''-Y'', гидроксигруппы, галогена, нитро, циано, амина, (C₁-C₆)алкиламино и ди((C₁-C₆)алкил)амино;

15 X'' представляет собой -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO₂- или ковалентную связь;

Y'' представляет собой (C₁-C₆)алкильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами; или арильный или гетероарильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: (C₁-C₆)алкокси, гидроксигруппы, галогена, нитро, циано, амина, (C₁-C₆)алкиламино и ди((C₁-C₆)алкил)амино;

p' равно 0 или 1, и n', m' и q' равны, независимо, целому числу от 0 до 6; исключая соединения, в которых

25 i) R₁ представляет собой (CH₂)₂-W и W обозначает морфолино или пиперазинил, R₂-фенил, м-хлорфенил или 4-пиридил, и R₃-атом водорода;

ii) R₁ представляет собой (CH₂)₂-W, и W обозначает пирролидинил, R₂-п-хлорфенил и R₃-атом водорода;

30 или их соли присоединения фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот.

В указанных выше определениях выражение галоген означает фтор, хлор, бром или йод радикал, предпочтительно хлор, фтор или бром. Выражение алкил (если не 35 указано иного) предпочтительно означает линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, например радикал метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, пентил или амил, изопентил, неопентил, гексил или изогексил. Кроме того, в настоящей заявке радикал -(CH₂)_n- 40 представляет собой углеводород, содержащий цепь из n' атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной; таким образом, как указано выше, данный радикал -(CH₂)_n- может представлять собой алкильные радикалы.

45 Термин (C₃-C₇)циклоалкил означает моноциклическую углеродсодержащую систему, содержащую от 3 до 7 атомов углерода, и предпочтительно циклопропильное, циклобутильное, циклопентильное или циклогексильное кольца. Выражение гетероциклоалкил означает насыщенный циклоалкил, содержащий от 2 до 7 атомов углерода и, по крайней мере, один гетероатом. Этот радикал может 50 содержать несколько одинаковых или различных гетероатомов. Предпочтительно гетероатомы выбраны из кислорода, серы или азота. В качестве примеров гетероциклоалкила могут быть упомянуты кольца, содержащие, по крайней мере, один атом азота, такие как пирролидин, пирролидинон, имидазолидин, пирразолидин,

изотиазолидин, тиазолидин, изоксазолидин, пиперидин, пиперазин или морфолин или тетрагидрофуран или тетрагидротиофен.

Алкокси радикалы могут соответствовать вышеуказанным алкильным радикалам, таким как, например, метокси, этокси, пропилокси или изопропилокси радикалы, а также линейным, вторичным или третичным бутокси, пентилокси. Термин алкоксикарбонил предпочтительно обозначает радикалы, в которых алкокси радикал представляет собой указанный выше радикал, такой как, например, метоксикарбонил, этоксикарбонил.

Выражение арил означает ароматический радикал, состоящий из кольца или конденсированных колец, таких как, например, радикал фенил, нафтил или флуоренил. Выражение гетероарил обозначает ароматический радикал, состоящий из кольца или конденсированных колец, по крайней мере, с одним кольцом, содержащим один или несколько одинаковых или различных гетероатомов, выбранных из серы, азота или кислорода. В качестве примера гетероарильного радикала могут быть указаны радикалы тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, изотиазолил, тиазолил, изоксазолил, оксазолил, триазолил, тиадиазолил, пиридил, пиразил, пиримидил, хинолил, изохинолил, хиноксалил, нафтиридил, ксантенил, бензотиенил, бензофурил, индолил и бензоксадиазолил. Термины аралкил (арилалкил), циклоалкил-алкил и гетероарил-алкил предпочтительно обозначают радикалы, в которых присутствуют радикалы арил, циклоалкил и гетероарил соответственно и алкил является таким, как указано выше; в качестве примера могут быть указаны аралалкил, бензил и фенетил.

Термины алкиламино и диалкиламино предпочтительно обозначают радикалы, в которых присутствуют алкильные радикалы, указанные выше, такие как, например, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино или (метил)(этил)амино.

Предпочтительно изобретение относится к соединениям формулы I, как определено выше и в которых

R_1 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$;

Q представляет собой арил или (C_3-C_7) циклоалкил;

X и Y представляют собой, независимо, атом водорода, (C_1-C_6) алкил, или X и Y, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкилом;

r равно 0 или 1, и n и m равны, независимо, целому числу от 0 до 6;

R_2 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n-[Q']_p-[C(X)(Y)]_m-Z'$;

Q' представляет собой -O-;

X' представляет собой атом водорода;

Y' и Z' представляют собой, независимо, атом водорода, (C_1-C_6) алкил, циано, amino, (C_3-C_7) циклоалкил, арил или гетероарил;

где арильный и гетероарильный радикалы необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: $-(CH_2)_q-X''-Y''$, гидроксид, галогена, нитро, amino, (C_1-C_6) алкиламино, ди $((C_1-C_6)$ алкил)амино;

X'' представляет собой -O-, -S- или ковалентную связь;

Y'' представляет собой (C_1-C_6) алкильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами, или арильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми

или различными галоген радикалами;

r' равно 0 или 1; n' равно 0, 1 или 2; и m' и q' равны целому числу от 0 до 6;

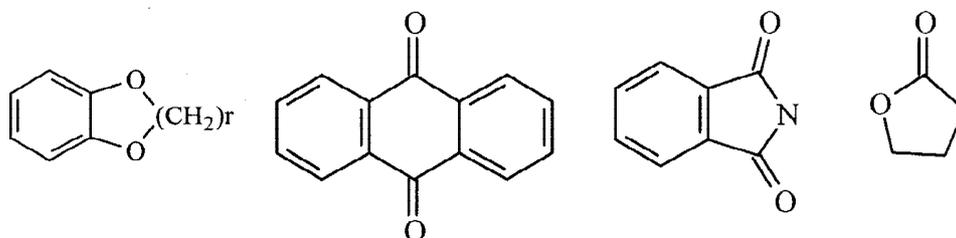
R_3 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n \cdot [Q']_p \cdot [C(X')(Y')]_m \cdot Z'$;

Q' представляет собой -O-, -C(O)-, -CH=CH- или -C≡C-;

X' представляет собой атом водорода;

Y' и Z' представляют собой, независимо, атом водорода, (C_1-C_6) алкил,

(C_1-C_6) алкокси-карбонил, (C_3-C_7) циклоалкил, арил или гетероарил, или радикал формулы



$r = 1, 2$ или 3 ,

где арильный и гетероарильный радикалы необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из:

$-(CH_2)_q \cdot X'' \cdot Y''$, галогена, нитро, циано, ди (C_1-C_6) алкиламино;

X'' представляет собой -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO₂- или ковалентную связь;

Y'' представляет собой (C_1-C_6) алкильный радикал, необязательно замещенный

одним или несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами, или арильный радикал;

r' равно 0 или 1; n' , m' и q' равны целому числу от 0 до 6, и, более конкретно,

арильный радикал, представленный Q, представляет собой фенильный радикал;

(C_3-C_7) циклоалкильный радикал, представленный Q, представляет собой циклогексильный радикал;

гетероциклоалкильный радикал, который образован X и Y, взятыми вместе с атомом азота, к которому они присоединены, выбран из: пирролидина, пиперидина, пиперазина и морфолина;

(C_3-C_7) циклоалкил, представленный, независимо, Y' и Z', представляет собой циклогексильный радикал;

арильный радикал, представленный, независимо, Y' и Z', выбран из: фенила, нафтила и флуоренила;

гетероарильный радикал, представленный, независимо, Y' и Z' в радикале R₂, выбран из: тиенила, фурила, бензотиенила, пиридила, индолила, тиадиазолила, хинолила, изохинолила, хиноксалила, ксантенила и нафтиридила;

гетероарильный радикал, представленный, независимо, Y' и Z' в радикале R₃, выбран из: бензотиенила, фурила, индолила и изоксазолила; и

арильный радикал, представленный Y'', представляет собой фенильный радикал.

Предпочтительно изобретение также относится к соединениям формулы I, как указано выше, и где

R_1 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n \cdot [Q']_p \cdot [C(X')(Y')]_m \cdot Z'$;

X' представляет собой атом водорода;

Y' и Z' представляют собой, независимо, атом водорода, (C_1-C_6) алкил или арил, где арильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми

или различными заместителями, выбранными из: $-(\text{CH}_2)_q\text{-X''-Y''}$, галогена, амина;

X'' представляет собой ковалентную связь;

Y'' представляет собой арильный радикал;

p' равно 0, n' равно 0 или 1, и m' равно целому числу от 0 до 6;

R₂ представляет собой радикал формулы $-(\text{CH}_2)_n\text{-[Q]}_p\text{-(CH}_2)_m\text{-NXY}$ или $-(\text{CH}_2)_n\text{-W}$;

W представляет собой гетероциклоалкил, содержащий, по крайней мере, один атом азота;

Q представляет собой $-\text{C}(\text{Z}_q)(\text{Z}'_q)\text{-}$;

Z_q представляет собой атом водорода;

Z'_q представляет собой атом водорода, арил, необязательно, замещенный арилом, (C₃-C₇)циклоалкил-алкил или аралкил;

X и Y представляют собой, независимо, атом водорода, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)алкокси-карбонил;

r равно 0 или 1, и n равно 0 или 1, и m равно целому числу от 0 до 6;

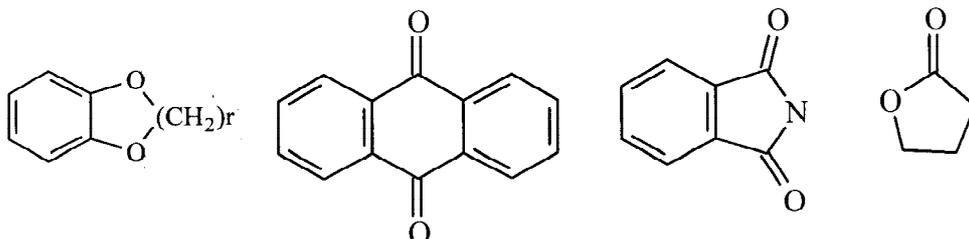
R₃ представляет собой радикал формулы

$-(\text{CH}_2)_n\text{.[Q]}'_p\text{.[C(X')(Y')]}'_m\text{.Z}'$,

где Q' представляет собой -O-, -C(O)-, -CH=CH- или -C≡C-;

X' представляет собой атом водорода;

Y' и Z' представляют собой, независимо, атом водорода, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₃-C₇)циклоалкил, арил или гетероарил, или радикал формулы



r = 1, 2, 3,

где арильный и гетероарильный радикалы необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: $-(\text{CH}_2)_q\text{-X''-Y''}$, галогена, нитро, циано, ди((C₁-C₆)алкил)амино;

X'' представляет собой -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO₂- или ковалентную связь;

Y'' представляет собой (C₁-C₆)алкильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами, или арильный радикал;

p' равно 0 или 1; n' и m' равны целому числу от 0 до 6;

и более предпочтительно

арильный радикал, представленный, независимо, Y' и Z' в радикале R₁, выбран из фенила и нафтила;

гетероциклоалкил, представленный W, представляет собой пиперидиновое или пирролидиновое кольцо;

арильный радикал, представленный Z'_q, представляет собой фенильный или нафтильный радикал;

арильный заместитель арильного радикала, представленного Z'_q , представляет собой фенильный радикал;

арилалкильный радикал, представленный Z'_q , представляет собой бензильный радикал;

(C_3 - C_7)циклоалкил -(C_3 - C_7)циклоалкил-алкильного радикала, представленный Z'_q , представляет собой циклогексил;

(C_3 - C_7)циклоалкил, представленный, независимо, Y' и Z' , представляет собой циклогексильный радикал;

арильный радикал, представленный, независимо, Y' и Z' радикала R_3 , выбран из: фенила, нафтила и флуоренила;

гетероарильный радикал, представленный, независимо, Y' и Z' радикала R_3 , выбран из: бензотиенила, фурила, индолила и изоксазолила; и

арильный радикал, представленный Y'' , представляет собой фенильный радикал.

Предпочтительно изобретение также относится к соединениям формулы I, как указано выше, и где

R_1 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n \cdot [Q]_p \cdot [C(X')(Y')]_m \cdot Z'$;

X' представляет собой атом водорода;

Y' и Z' представляют собой, независимо, атом водорода, (C_1 - C_6)алкил или арил, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: $-(CH_2)_q \cdot X''-Y''$, галогена, амина;

X'' представляет собой ковалентную связь;

Y'' представляет собой арильный радикал;

p' равно 0, n' равно 0 или 1, и m' равно целому числу от 0 до 6;

R_2 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n \cdot [Q]_p \cdot [C(X')(Y')]_m \cdot Z'$;

Q' представляет собой -O-;

X' представляет собой атом водорода;

Y' и Z' представляют собой, независимо, атом водорода, (C_1 - C_6)алкил, циано, амина, (C_3 - C_7)циклоалкил, арил или гетероарил;

где арильный и гетероарильный радикалы необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из:

$-(CH_2)_q \cdot X''-Y''$, гидроксид, галогена, нитро, амина, (C_1 - C_6)алкиламино,

ди((C_1 - C_6)алкил)амино;

X'' представляет собой -O-, -S- или ковалентную связь;

Y'' представляет собой (C_1 - C_6)алкильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами, или арильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами;

p' равно 0 или 1; n' равно 0, 1 или 2; и m' равно целому числу от 0 до 6;

R_3 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n \cdot [Q]_p \cdot (CH_2)_m \cdot NXY$ или $-(CH_2)_n \cdot W$;

W представляет собой гетероциклоалкил, содержащий, по крайней мере, один атом азота;

Q представляет собой -C(O)-NH-;

X и Y представляют собой, независимо, атом водорода, (C_1 - C_6)алкил или гетероарил-алкил, или X и Y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкилом;

р равно 0 или 1, и n равно 0 или 1, и m равно целому числу от 0 до 6;
и более предпочтительно

арильный радикал, представленный, независимо, Y' и Z' радикала R₁, выбран из
фенила и нафтила;

гетероциклоалкил, представленный W, представляет собой пиперидиновое кольцо;
(C₃-C₇)циклоалкил, представленный, независимо, Y' и Z', представляет собой
циклогексильный радикал;

арильный радикал, представленный, независимо, Y' и Z' радикала R₂, выбран из:
фенила, нафтила и флуоренила;

гетероарильный радикал гетероарил-алкильного радикала, представленный,
независимо, X и Y, представляет собой пиридиновое кольцо;

гетероциклоалкил, образованный X и Y, взятыми вместе с атомом азота, к
которому они присоединены, выбран из: пиперазина и пирролидина;

гетероарил, представленный, независимо, Y' и Z' радикала R₂, выбран из: тиенила,
фурила, бензотиенила, пиридинила, индолила и тиадиазолила; и

арильный радикал, представленный Y'', представляет собой фенильный радикал.

Более предпочтительно объектом настоящего изобретения предпочтительно
являются соединения общей формулы I, указанные выше, где

R₁ представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$, где

Q представляет собой циклогексильный радикал;

X и Y представляют собой, независимо, атом водорода, (C₁-C₆)алкил, или X и Y,
вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновое
кольцо;

n равно 0 или 1, p равно 0 или 1, и m равно целому числу от 1 до 6;

R₂ представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n.[Q']_p.[C(X')(Y')]_m.Z'$;

Q' представляет собой -O-;

X' представляет собой атом водорода;

Y' представляет собой атом водорода или фенил;

Z' представляет собой атом водорода, (C₁-C₆)алкил, amino, циклогексил, фенил,
нафтил, флуоренил, тиенил, фурил, бензотиенил, тиадиазолил, индолил, хинолил,
хиноксалил, изохинолил, пиразинил, ксантенил или нафтиридил;

где фенильный, нафтильный, хинолильный и тиадиазолильный радикалы
необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными
заместителями, выбранными из: $-(CH_2)_q.-X''-Y''$, гидрокси, галогена, нитро,

(C₁-C₆)алкиламино, ди((C₁-C₆)алкил)амино;

X'' представляет собой -O-, -S- или ковалентную связь;

Y'' представляет собой (C₁-C₆)алкильный радикал, необязательно замещенный
одним или несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами, или
фенильный радикал, необязательно замещенный галоген радикалом;

p' равно 0 или 1; n' равно целому числу от 0 до 4; и m' и q' равны целому числу от 0
до 4;

R₃ представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n.[Q']_p.[C(X')(Y')]_m.Z'$;

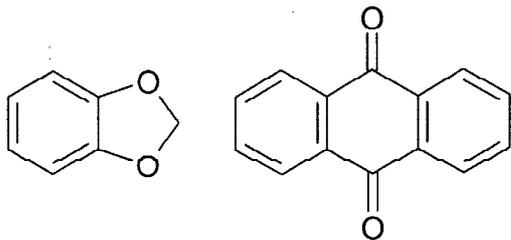
Q' представляет собой -C(O)-;

X' представляет собой атом водорода;

Y' представляет собой атом водорода, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси-карбонил или
фенил;

Z' представляет собой атом водорода, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси-карбонил, фенил, нафтил, флуоренил, индолил, бензотиенил или радикал формулы

5



10

где фенильный, бензотиенильный и индолильный радикалы необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: -(CH₂)_q-X''-Y'', (C₁-C₆)алкокси, галогена, нитро, циано,

15

ди((C₁-C₆)алкил)амино;

X'' представляет собой -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO₂- или ковалентную связь;

Y'' представляет собой (C₁-C₆)алкильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами, или фенильный радикал;

20

p' равно 0 или 1; n', m' и q' и m' равны целому числу от 0 до 6.

Более предпочтительно объектом настоящего изобретения являются соединения общей формулы I, указанные выше, где

25

R₁ представляет собой радикал формулы -(CH₂)_n[Q']_p[C(X')(Y')]_mZ';

X' представляет собой атом водорода;

Y' представляет собой атом водорода или фенил;

Z' представляет собой атом водорода, (C₁-C₆)алкил, фенил, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными галоген заместителями, или нафтил;

30

p' равно 0, n' равно 0 или 1, и m' равно целому числу от 0 до 6;

R₂ представляет собой пирролидинильный радикал или радикал формулы -(CH₂)_n[Q']_p-(CH₂)_m-NXY;

35

Q представляет собой -C(Z_q)(Z'_q)-;

Z_q представляет собой атом водорода, и Z'_q представляет собой атом водорода, фенил, необязательно замещенный фенилом, циклогексил-метил или бензил;

X и Y представляют собой атом водорода;

40

r равно 0 или 1, и n равно 0 или 1, и m равно целому числу от 0 до 6;

R₃ представляет собой радикал формулы -(CH₂)_n[Q']_p[C(X')(Y')]_mZ';

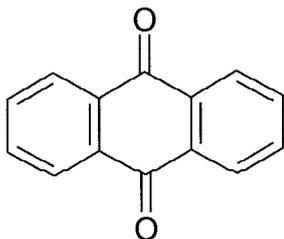
X' представляет собой атом водорода;

Y' представляет собой атом водорода, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси-карбонил;

45

Z' представляет собой атом водорода, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси-карбонил, фенил, нафтил или флуоренил, или радикал формулы

50



5

где фенильный радикал необязательно замещен одним или несколькими
 10 одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: $-(CH_2)_q \cdot X''Y''$, галогена, нитро, циано;

X'' представляет собой $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$ или ковалентную связь;

Y'' представляет собой алкильный радикал, необязательно замещенный одним или
 15 несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами, или фенильный радикал;

p' равно 0, n' и m' равно целому числу от 0 до 6.

Более предпочтительно объектом настоящего изобретения, как указано выше, являются соединения общей формулы I, где

20 R_1 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n \cdot [Q]_p \cdot [C(X')(Y')]_m \cdot Z'$;

X' представляет собой атом водорода;

Y' представляет собой атом водорода или фенил;

Z' представляет собой атом водорода, (C_1-C_6) алкил, нафтил, или фенил,

25 необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: галогена, амина или фенила;

p' равно 0, n' равно 0 или 1, и m' равно целому числу от 0 до 6;

R_2 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n \cdot [Q]_p \cdot [C(X')(Y')]_m \cdot Z'$;

X' и Y' представляют собой атом водорода;

30 Z' представляет собой атом водорода, (C_1-C_6) алкил, фенил, нафтил, пиридин или бензотиенил, где фенильный радикал необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: $-(CH_2)_q \cdot X'' \cdot Y''$;

X'' представляет собой $-O-$ или ковалентную связь;

35 Y'' представляет собой (C_1-C_6) алкильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами, или фенильный радикал;

p' равно 0, n' равно 0 или 1, и m' равно целому числу от 0 до 6;

40 R_3 представляет собой пиперидиновое кольцо или радикал формулы

$-(CH_2)_n \cdot [Q]_p \cdot (CH_2)_m \cdot NXY$;

Q представляет собой $-C(O)-NH-$;

X представляет собой атом водорода или (C_1-C_6) алкил;

45 Y представляет собой атом водорода, (C_1-C_6) алкил или (пиридин)-этил, или X и Y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное (C_1-C_6) алкилом;

r равно 0 или 1, и n равно 0 или 1, и m равно целому числу от 0 до 6.

50 Объектом настоящего изобретения также предпочтительно являются продукты общей формулы I, как указано выше, характеризующиеся тем, что один из радикалов

R_1 или R_3 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n \cdot [Q]_p \cdot (CH_2)_m \cdot NXY$ или

$-(CH_2)_n \cdot W$, где

W представляет собой гетероциклоалкил, содержащий, по крайней мере, один атом азота;

Q представляет собой -O-, -S-, -C(O)-NH-, -C(Z_q)(Z'_q)-, арил или (C₃-C₇)циклоалкил;

Z_q и Z'_q представляют собой, независимо, атом водорода, арил, необязательно замещенный арилом, (C₃-C₇)циклоалкил-алкилом, аралкилом, -C(O)O-R или -C(O)-NH-R';

R представляет собой (C₁-C₆)алкильный, арильный или аралкильный радикал, где арил и аралкил необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: (C₁-C₆)алкокси, гидрокси, галогена, нитро, циано, амино, (C₁-C₆)алкиламино и ди((C₁-C₆)алкил)амино;

R' представляет собой (C₁-C₆)алкильный, арильный, аралкильный, гетероарильный или гетероарил-алкильный радикал, где арильный, аралкильный, гетероарильный и гетероарил-алкильный радикалы необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: (C₁-C₆)алкокси, гидрокси, галогена, нитро, циано, амино, (C₁-C₆)алкиламино, ди((C₁-C₆)алкил)амино;

X и Y представляют собой, независимо, атом водорода, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси-карбонил или гетероарил-алкил, или X и Y, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкилом;

r равно 0 или 1; n и m равны, независимо, целому числу от 0 до 6; и более предпочтительно

R₁ представляет собой радикал формулы -(CH₂)_n-[Q]_p-(CH₂)_m-NXY, где

Q представляет собой арил или (C₃-C₇)циклоалкил;

X и Y представляют собой, независимо, атом водорода, (C₁-C₆)алкил, или X и Y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкилом;

r равно 0 или 1, и n и m равны, независимо, целому числу от 0 до 6; или

R₃ представляет собой радикал формулы -(CH₂)_n-[Q]_p-(CH₂)_m-NXY или -(CH₂)_n-W, где

W представляет собой гетероциклоалкил, содержащий, по крайней мере, один атом азота;

Q представляет собой -C(O)-NH-;

X и Y представляют собой, независимо, атом водорода, (C₁-C₆)алкил или гетероарил-алкил, или X и Y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкилом;

r равно 0 или 1, и n равно 0 или 1, и m равно целому числу от 0 до 6.

Объектом настоящего изобретения также предпочтительно являются продукты общей формулы I, как указано выше, характеризующиеся тем, что R₂ представляет собой радикал формулы -(CH₂)_n-[Q]_p-[C(X')(Y')]_m-Z', где

Q' представляет собой -O-;

X' представляет собой атом водорода,

Y' и Z' представляют собой, независимо, атом водорода, (C₁-C₆)алкил, циано, амино, (C₃-C₇)циклоалкил, арил или гетероарил;

где арильный и гетероарильный радикалы необязательно замещены одним или

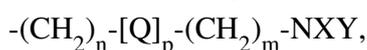
несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из:
 $-(\text{CH}_2)_q-\text{X}''-\text{Y}''$, гидрокси, галогена, нитро, amino, (C_1-C_6) алкиламино,
 ди (C_1-C_6) алкил)амино;

5 X'' представляет собой -O-, -S- или ковалентную связь;

Y'' представляет собой (C_1-C_6) алкильный радикал, необязательно замещенный
 одним или несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами, или
 арильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми
 или различными галоген радикалами;

10 p' равно 0 или 1; n' равно 0, 1 или 2; и m' равно целому числу от 0 до 6.

Также весьма предпочтительно R_1 представляет собой радикал формулы



15 где X и Y представляют собой, независимо, атом водорода или (C_1-C_6) алкил;
 p и n равны 0, и m равно целому числу от 2 до 6.

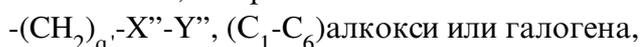
Весьма предпочтительно R_2 представляет собой необязательно замещенный
 арильный или гетероарильный радикал и более предпочтительно нафтил, фенил,
 бензотиенил, хиноксалил, хинолил, изохинолил или индолил; где фенильный и
 20 нафтильный и хинолильный радикалы необязательно замещены одним или
 несколькими одинаковыми или различными радикалами (C_1-C_6) алкокси, галогена,
 итро, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одним или
 несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами.

25 Весьма предпочтительно R_3 представляет собой радикал формулы



где X' и Y' представляют собой атом водорода;

30 Z' представляет собой индолил или бензотиенил, где индолильный радикал
 необязательно замещен одним или несколькими одинаковыми или различными
 заместителями, выбранными из:



X'' представляет собой -SO₂- или ковалентную связь;

35 Y'' представляет собой фенил или алкил, необязательно замещенный одним или
 несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами;

q' равно 0 или 1; p' представляет собой 0; n' равно 0 или 1; и m' равно 0 или 1.

Объектом настоящего изобретения также более предпочтительно являются
 соединения общей формулы I, как указано выше, где

40 R_1 представляет собой радикал формулы $-(\text{CH}_2)_n[\text{Q}]_p[(\text{CH}_2)_m-\text{NXY}]$;

Q представляет собой циклогексильный радикал;

X и Y представляют собой, независимо, атом водорода, (C_1-C_6) алкил, или X и Y
 вместе с атомом азота к которому они присоединены, образуют пиперидиновое
 45 кольцо;

n равно 0 или 1, p равно 0 или 1, и m равно целому числу от 1 до 6;

R_2 представляет собой радикал формулы $-(\text{CH}_2)_n.[\text{Q}']_p.[\text{C}(\text{X}')(\text{Y}')]_m.\text{Z}'$;

Q' представляет собой -O-;

50 X' представляет собой атом водорода;

Y' представляет собой атом водорода или фенила;

Z' представляет собой атом водорода, (C_1-C_6) алкил, amino, циклогексил, фенил,
 нафтил, флуоренил, тиенил, фурил, бензотиенил, тиадиазол, индолил, хинолил,

хиноксалил, изохинолил, пиазинил, ксантенил или нафтиридил; где фенильный, нафтильный, хинолильный и триадиазолильный радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: $-(\text{CH}_2)_q\text{-X''-Y''}$, гидроксигруппы, галогена, нитро, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкиламино, ди $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкиламино;

X'' представляет собой -O-, -S- или ковалентную связь;

Y'' представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами, или фенил, необязательно замещенный галоген радикалом;

r' равно 0 или 1; n' равно 0, 1 или 2; и m' равно целому числу от 0 до 4;

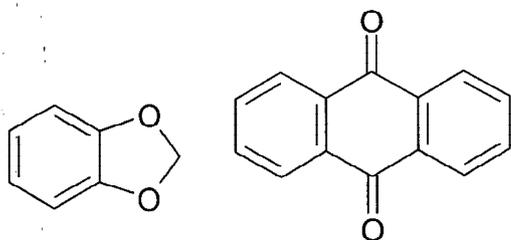
R₃ представляет собой радикал формулы $-(\text{CH}_2)_n\text{[Q]}_p\text{[C(X')(Y')]}_m\text{Z}'$;

Q' представляет собой -C(O)-;

X' представляет собой атом водорода;

Y' представляет собой атом водорода, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси-карбонил или фенил;

Z' представляет собой атом водорода, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси-карбонил, фенил, нафтил, флуоренил, индолил, бензотиенил, или радикал формулы



где фенильный, бензотиенильный и индолильный радикалы необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: $-(\text{CH}_2)_q\text{-X''-Y''}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, галогена, нитро, циано, ди $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкиламино;

X'' представляет собой -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO₂- или ковалентную связь;

Y'' представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами, или фенильный радикал;

r' равно 0 или 1; n' равно 0, 1 или 2; и m' равно целому числу от 0 до 6.

и весьма предпочтительно

R₁ представляет собой радикал формулы $-(\text{CH}_2)_n\text{[Q]}_p\text{-(CH}_2)_m\text{-NXY}$, где

X и Y представляют собой, независимо, атом водорода или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил;

r и n равно 0, и m равно целому числу от 2 до 6.

R₂ представляет собой хиноксалил, хинолил или нафтил, где хинолильный и нафтильный радикалы необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными радикалами $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, галогена;

R₃ представляет собой радикал формулы $-(\text{CH}_2)_n\text{[Q]}_p\text{[C(X')(Y')]}_m\text{Z}'$, где

X' и Y' представляют собой атом водорода;

Z' представляет собой индолил, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: $-(\text{CH}_2)_q\text{-X''-Y''}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси или галогена;

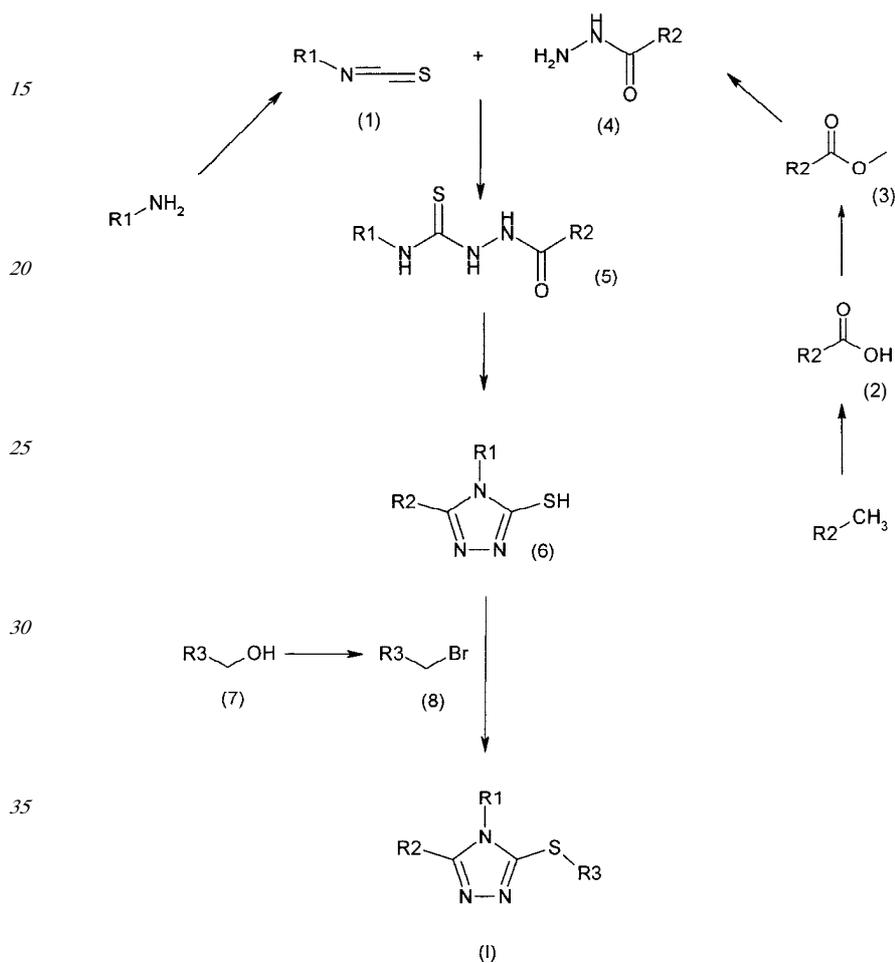
X'' представляет собой ковалентную связь;

Y'' представляет собой алкильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами;

q' равно 0 или 1; p' равно 0; n' равно 0 или 1; и m' равно 0 или 1.

В настоящей заявке символ ->* соответствует месту присоединения радикала. Когда место присоединения в радикале не определено, это значит, что присоединение осуществлено в одном из мест, свободных для такого присоединения данного радикала.

Соединения по изобретению могут быть получены в жидкой фазе в соответствии со следующей общей схемой:



1. Получение изотиоцианатов (1):



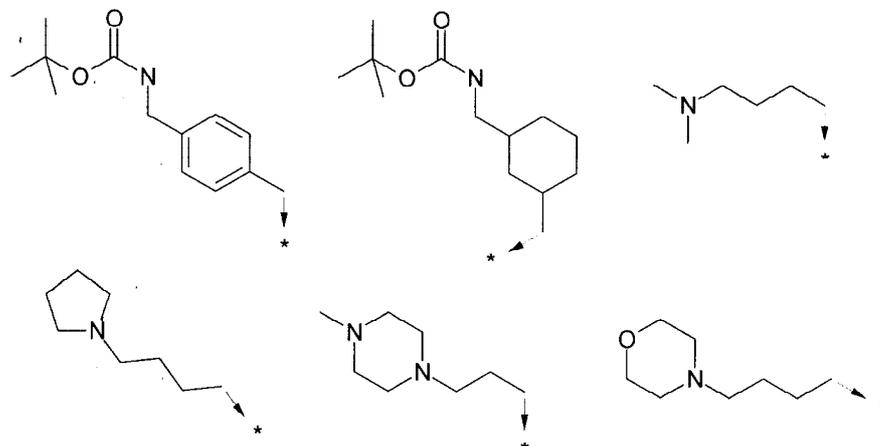
Изотиоцианаты общей формулы (1) могут быть получены из соответствующих первичных аминов двумя способами:

1.1 Способ А:

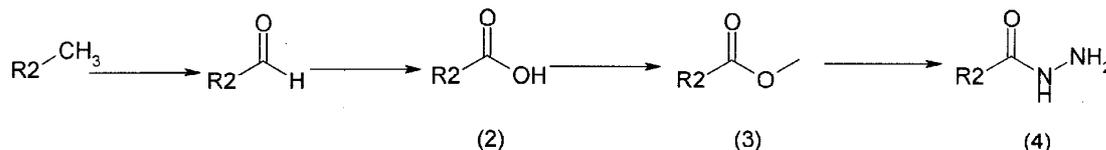
первичный амин преобразовывали в изотиоцианат путем воздействия О,О-ди(2-пиридинил)тиокарбоната (1 экв.) в безводных апротонных растворителях,

N-метилполистирольной смоле (1 г; 1,69 ммоль/г; Novabiochem) в дихлорметане (15 мл). Суспензию перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли N,N-диметил-1,4-бутандиамин (0,19 мл; 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, затем фильтровали. Фильтрат упаривали и сразу использовали на следующей стадии.

В соответствии с данным способом синтезировали изотиоцианаты общей формулы R_1NCS со следующими группами R_1 , первичные амины которых защищены трет-бутоксикарбонильной группой:



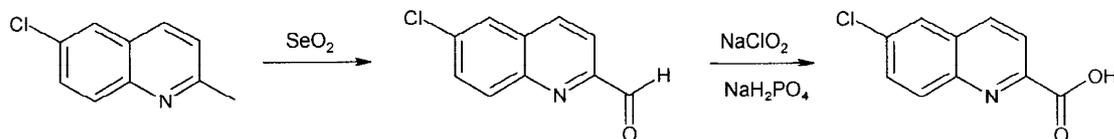
2. Получение гидразидов (4):



2.1 Получение карбоновых кислот (2):

В случае, когда они коммерчески недоступны, карбоновые кислоты общей формулы (2), где R_2 представляет собой группу арильного или гетероарильного типа, могут быть получены из соответствующего метилированного производного путем окисления до альдегида, например, диоксидом селена, затем вторичным окислением до карбоновой кислоты, используя, например, хлорит натрия (Bu, X.; Deady, L. W.; Finlay, G. J.; Baguley, B.C.; Denny, W. A. J. Med. Chem. 2001,44, 2004-2014).

Получение 3: 6-хлорхинолин-2-карбоновая кислота ($C_{10}H_6ClNO_2$, $M = 207,62$)



6-Хлор-2-метилхинолин (500 мг; 2,8 ммоль) добавляли к суспензии диоксида селена (1,87 г; 16,9 ммоль; 6 экв.) в диоксане (25 мл) при $80^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при кипячении с обратным холодильником, затем нерастворимое вещество фильтровали при нагревании. Затем диоксан упаривали при пониженном давлении и полученный альдегид использовали без очистки на следующей стадии.

ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 10,09 (с, 1H, CHO), 8,57-8,54 (м, 1H, аром. H), 8,27-

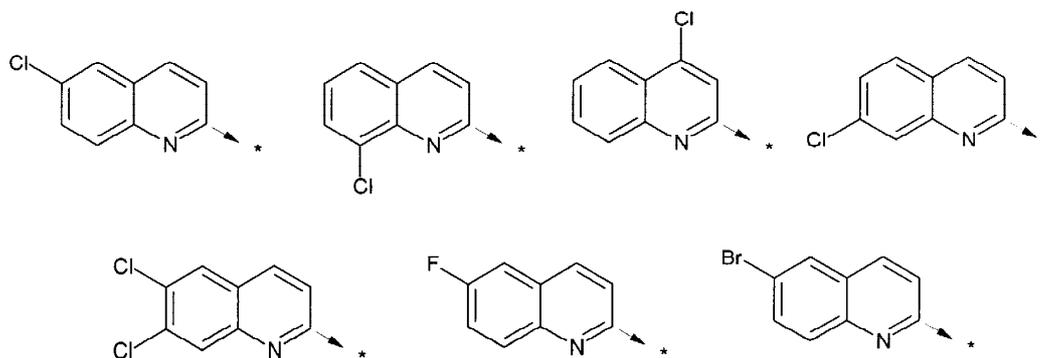
8,21 (м, 2H, аром. H), 8,02-8,00 (м, 1H, аром. H), 7,91-7,88 (м, 1H, аром. H).

Раствор хлорита натрия (2,4 г) и дигидрофосфата натрия (2,4 г) в воде (24 мл) добавляли к раствору 6-хлорхинолин-2-карбальдегида (536 мг; 2,8 ммоль) в трет-бутиловом спирте (56 мл) и 2-метилбут-2-ене (14 мл) в течение 5 минут.

Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Органические растворители упаривали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду (30 мл). Полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме в присутствии P_2O_5 . Получали 6-хлорхинолин-2-карбоновую кислоту в виде белого порошка (505 мг; выход = 87 %). MS/LC: $m/z = 208,01$ (M + H) rt(время удерживания) = 8,55 мин (условие 1).

ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ : 8,41-8,39 (м, 1H, аром. H), 8,20-8,11 (м, 3H, аром. H), 7,82-7,79 (м, 1H, аром. H).

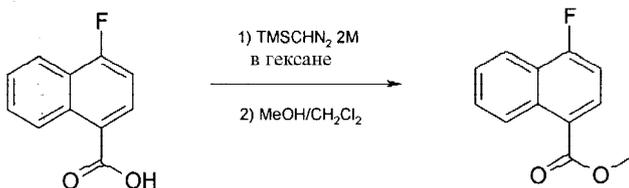
В соответствии с данным способом синтезировали карбоновые кислоты общей формулы R_2COOH со следующими группами R_2 :



2.2 Получение метиловых эфиров (3):

Сначала карбоновую кислоту преобразовывали в метиловый эфир, например, путем воздействия избытка диазометана или заменителя диазометана, такого как триметилсилилдиазометан, в метаноле в присутствии или в отсутствие апротонного растворителя, такого как диэтиловый эфир или дихлорметан (Caturla, F.; Najera, C; Varea, M. Tetrahedron Lett. 1999, 40 (32), 5957-5960). Избыток диазометана нейтрализовали добавлением карбоновой кислоты, такой как, например, уксусная кислота. Метиловые эфиры отделяли после экстракции и промывки и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

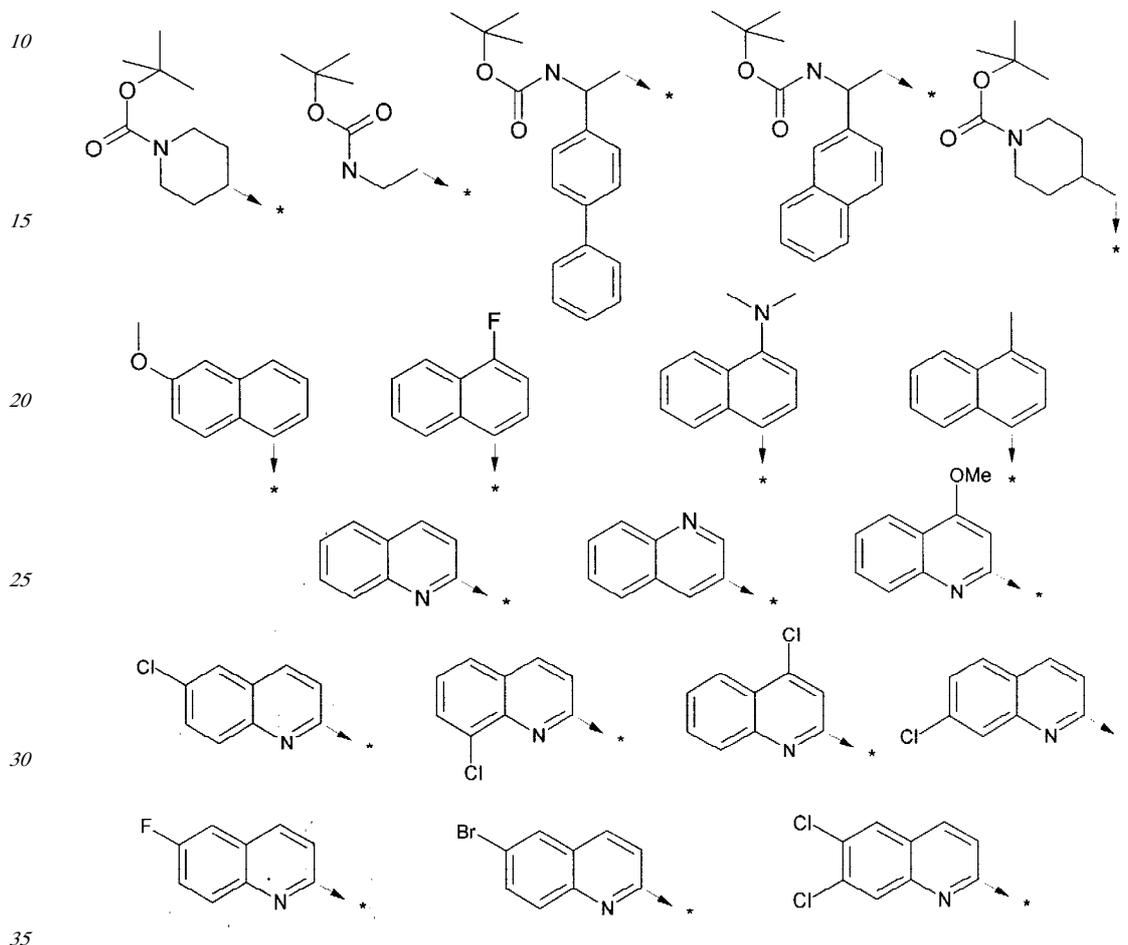
Получение 4: метил 4-фтор-1-нафтоат ($C_{12}H_9FO_2$, $M = 204,20$)



Раствор (триметилсилил)диазометана в гексане (6 мл, 2 моль/л) добавляли к 4-фтор-1-нафтойной кислоте (1 г; 5,3 ммоль), растворенной в смеси дихлорметана (10 мл) и метанола (15 мл) до тех пор, пока раствор сохранял светло-желтый цвет и не выделял больше газа. Избыток (триметилсилил)диазометана нейтрализовывали добавлением нескольких капель уксусной кислоты до обесцвечивания раствора. Реакционную смесь упаривали, затем растворяли в этилацетате (20 мл) и промывали

дистиллированной водой (10 мл), затем насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, затем упаривали и сушили в вакууме с получением белого порошка (0,78 г; выход = 73%). MS/LC: m/z = 205,23 (M + H) rt = 11,21 мин (условие 1).

5 Синтезировали метиловые эфиры формулы R₂COOMe со следующими R₂ группами, первичные и вторичные амины которых защищены трет-бутоксикарбонильной группой:

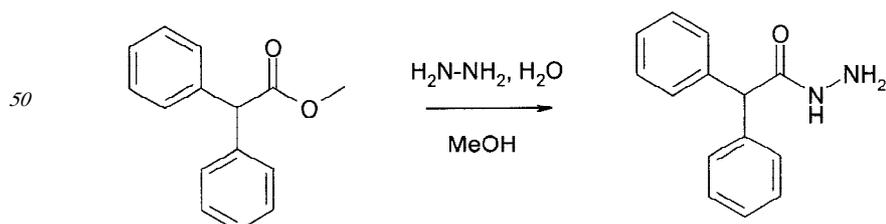


2.3 Получение гидразидов (4):

40 Гидразиды общей формулы (4) могут быть получены путем воздействия гидрата гидразина (3 - 10 экв.) на сложные эфиры общей формулы (3) в протонсодержащем полярном растворителе, таком как этанол или метанол (Leung, H. K.; Phillips, B. A.; Cromwell, N. H., J. Heterocycl. Chem. 1976, 13, 247-252). Реакционную смесь выдерживали в течение 18 - 96 часов при комнатной температуре или при 50°C. После упаривания реакционную среду помещали в растворитель, такой как этилацетат, затем промывали

45 водой. Гидразиды получали после упаривания органических фаз и затвердевания.

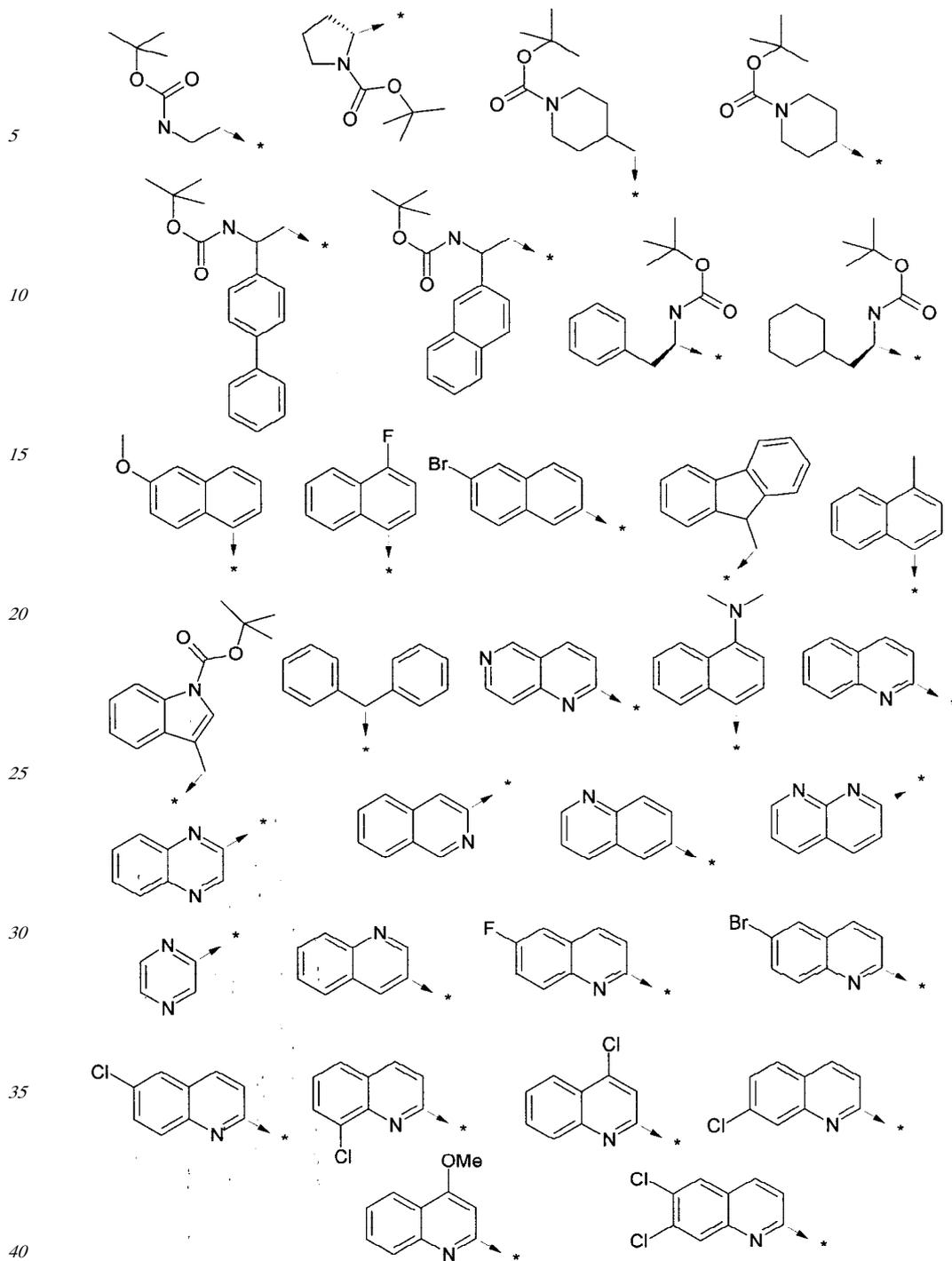
Получение 5: 2,2-дифенилацетогидразид (C₁₄H₁₄N₂O, M = 226,28)



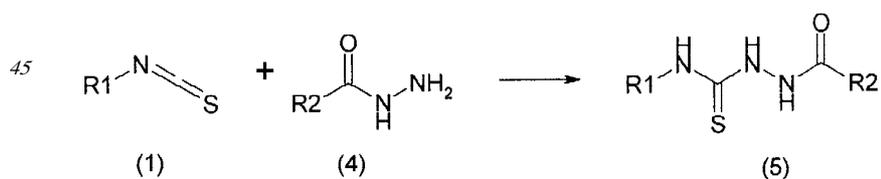
Гидразингидрат (7 мл; 50 ммоль) добавляли к метилдифенилацетату (1,19 г; 5 ммоль), растворенному в метаноле (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 часов, затем растворитель упаривали. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл), затем промывали дистиллированной водой (15 мл), далее насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, затем упаривали и сушили в вакууме с получением белого порошка (0,94 г; выход = 83 %).

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 9,44 (шир.с, 1H, NH), 7,33-7,20 (м, 10H, аром.), 4,82 (с, 1H, CH), 4,30 (шир. с, 2H, NH_2). MS/LC: $m/z=227,30$ (M+H), $rt=10,19$ мин (условие 1).

Получали гидразиды формулы $\text{R}_2\text{CONHNH}_2$ со следующими R_2 группами, первичные и вторичные амины которых защищены трет-бутоксикарбонильной группой:



3. Получение гидразинкарботиоамидов (5):

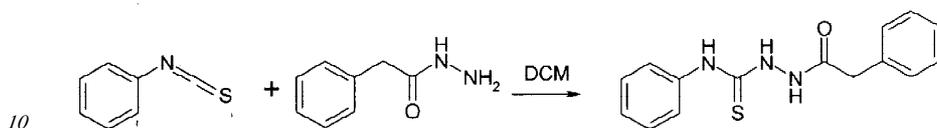


50

Изотиоцианаты общей формулы (1) (1,1 экв.) добавляли к гидразидам общей формулы (4) в апротонном растворителе, таком как дихлорметан или диметилформамид, и реакционную среду перемешивали при комнатной температуре в

течение 18-24 часов. Гидразинкарботиоамиды (5) получали после фильтрации или упаривания реакционной среды и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 5: N-фенил-2-(фенилацетил)гидразинкарботиоамид ($C_{15}H_{15}N_3OS$, $M = 285,37$)

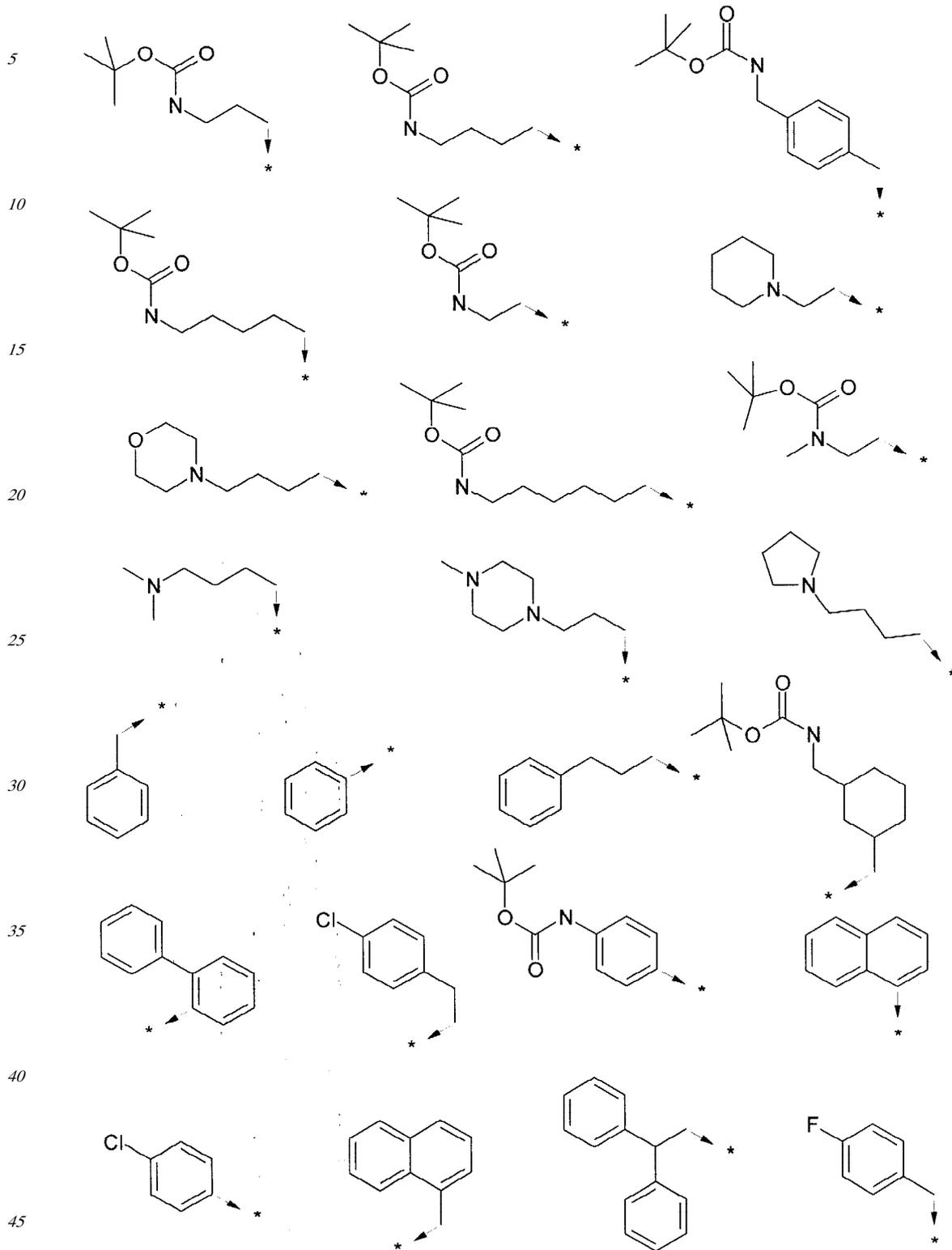


Фенилизотиоцианат (1,3 мл; 11 ммоль) добавляли к 2-фенилацетогидразиду (1,5 г; 10 ммоль), растворенному в дихлорметане (20 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре до осаждения продукта. Полученный твердый продукт фильтровали, затем промывали этиловым эфиром (10 мл) и сушили в вакууме (2,1 г; выход = 74 %).

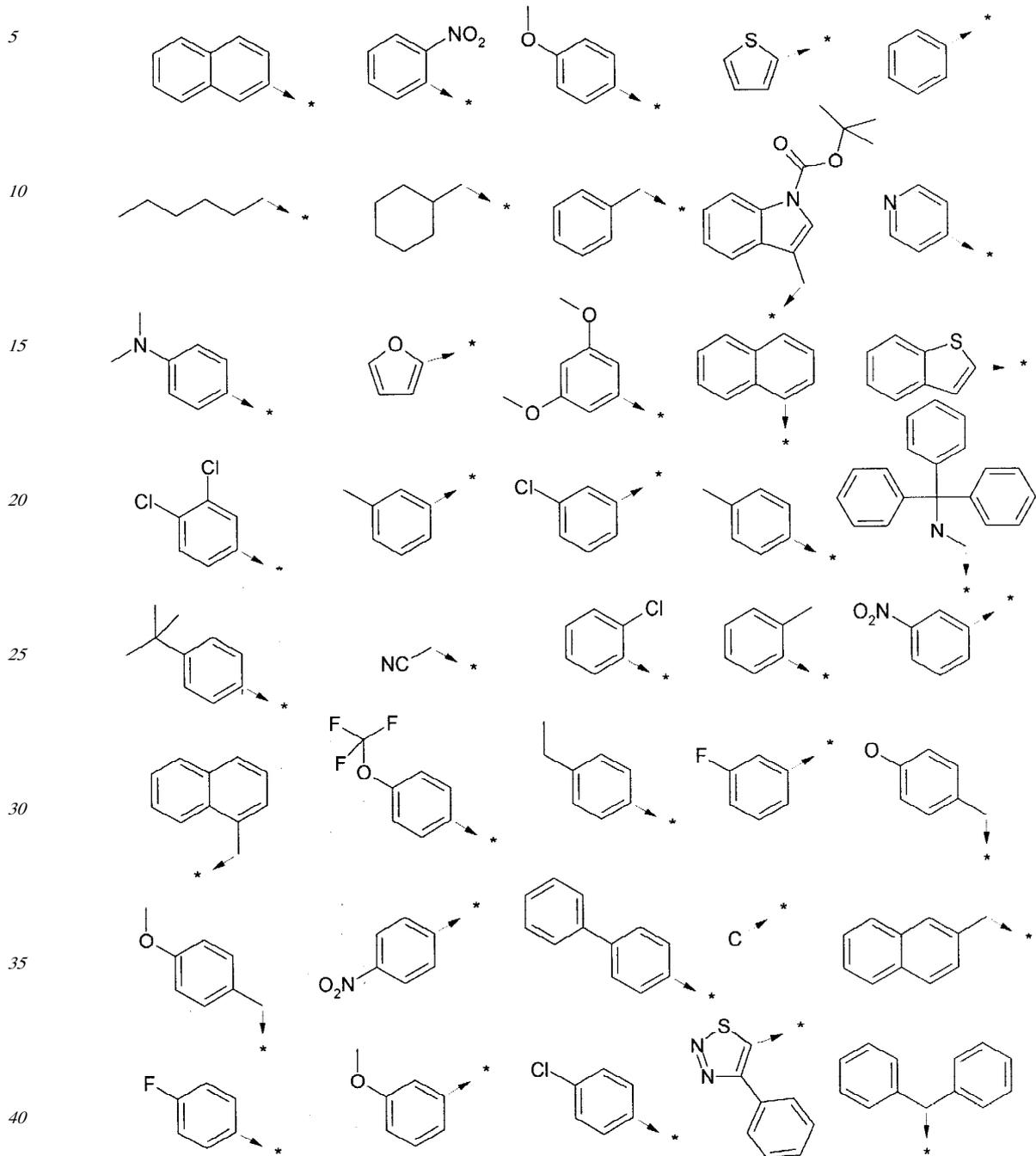
ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 10,15 (шир.с, 1H, NH), 9,59 (шир.с, 2H, NH₂), 7,44-7,42 (м, 2H, аром.), 7,35-7,28 (м, 5H, аром.), 7,25-7,22 (м, 2H, аром.), 7,18-7,14 (м, 1H, аром.), 3,52 (с, 2H, CH₂). MS/LC: $m/z = 286,26$ (M+H) $rt = 8,13$ мин (условие 1).

Гидразинкарботиоамиды общей формулы (5) синтезировали для получения соединений по изобретению со следующими R_1 и R_2 группами, первичные и вторичные амины которых защищены трет-бутоксикарбонильной группой:

R₁:

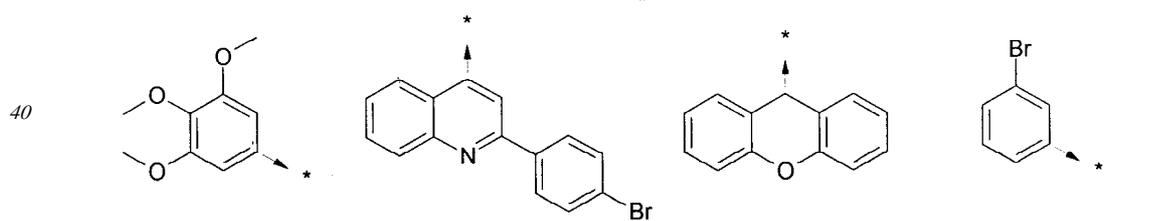
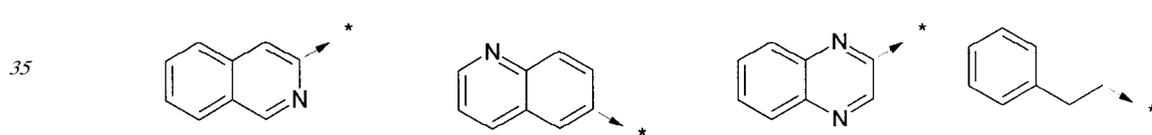
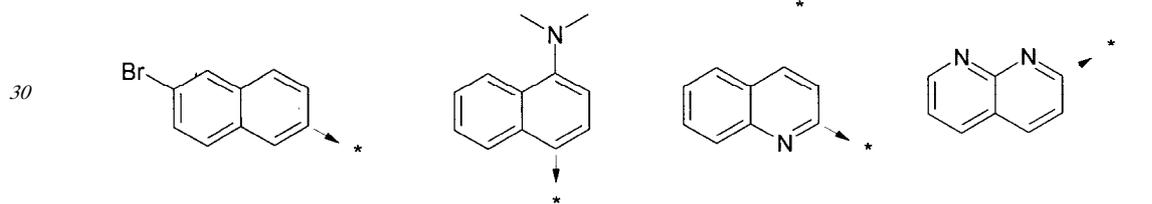
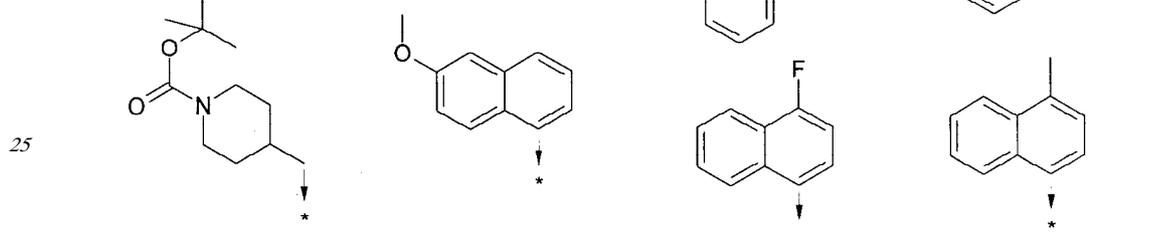
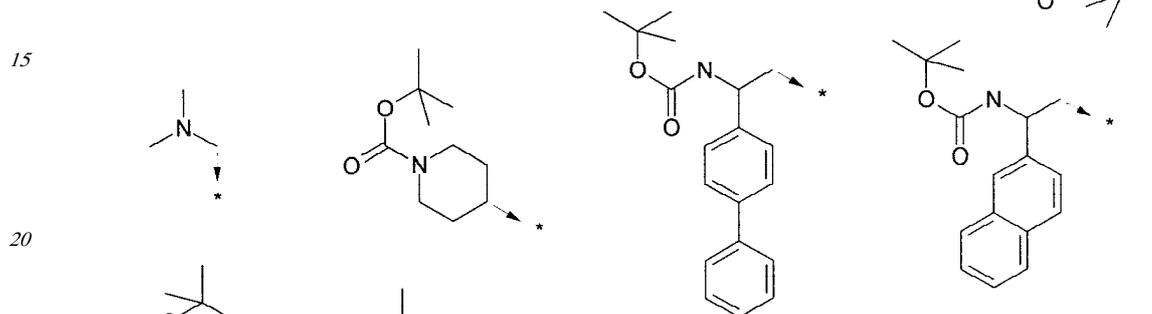
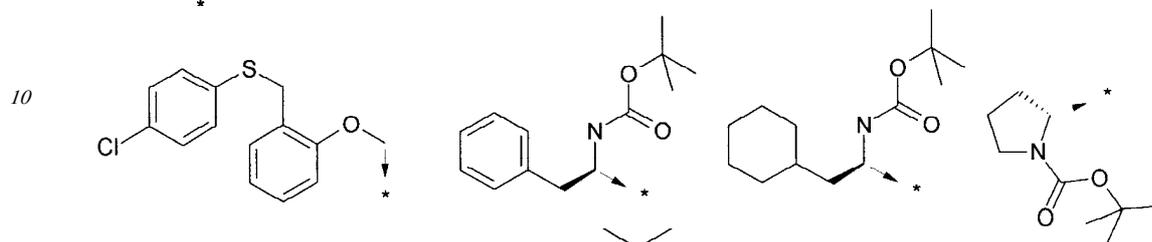
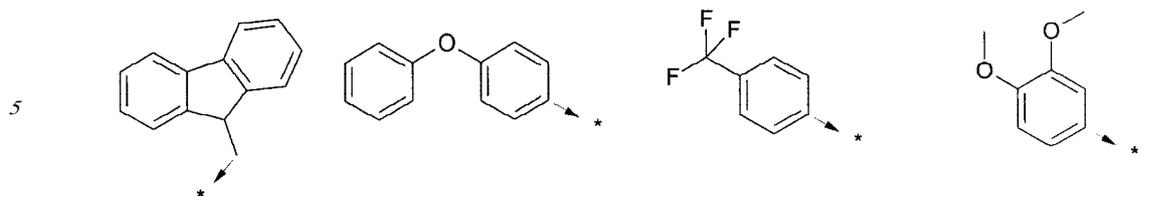


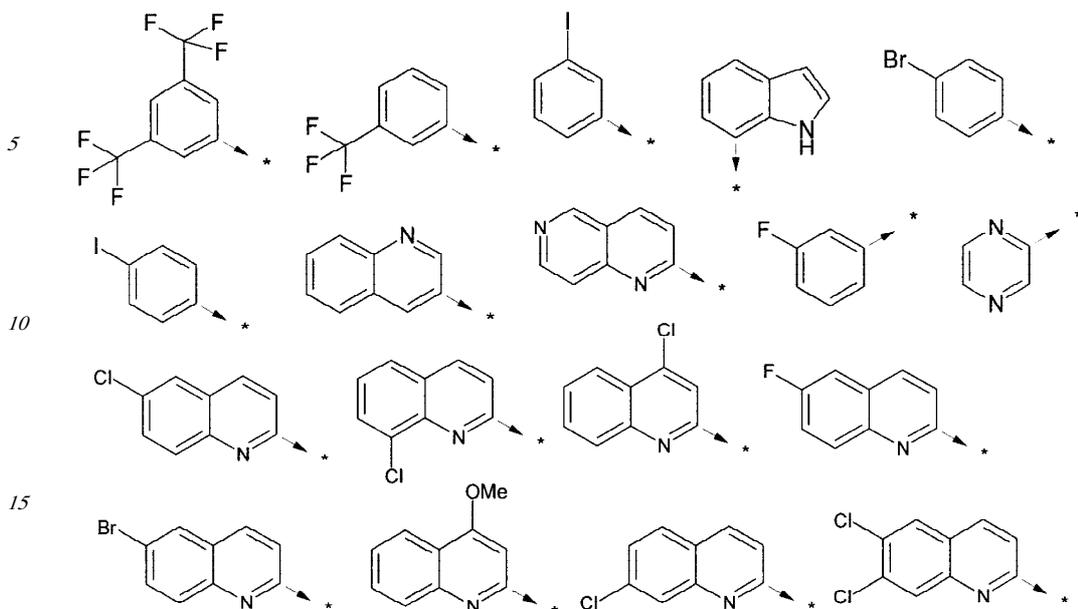
R₂:



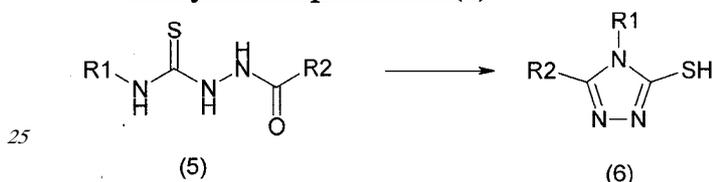
45

50



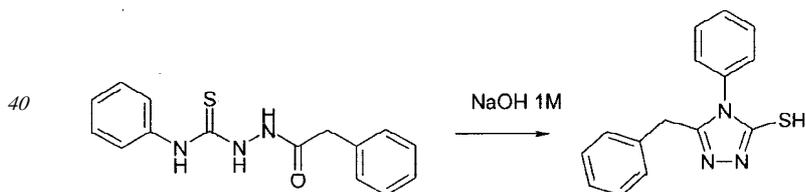


4. Получение триазолов (6):



30 После растворения гидразинтиокарбамида общей формулы (5) в растворителе типа диоксана или толуола осуществляли стадию циклизации в протонсодержащем растворителе, таком как этанол или метанол, в присутствии раствора соды (1М-4М) или поташа (1М-4М). Затем, после упаривания растворителей, реакционную смесь выдерживали при 85°C в течение времени от 4 часов до 18 часов, полученный тиолат преобразовывали в тиол (6), например, используя ионообменную смолу, такую как амберлитовую смолу IRN 77 (H+катион) (Prolabo). Смолу фильтровали и фильтрат концентрировали. Может быть выполнена очистка на колонке с силикагелем.

35 Получение 7: 5-бензил-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (C₁₅H₁₃N₃S, M = 267,35)



45 Нормальный водный раствор гидроксида натрия (20 мл) добавляли к N-фенил-2-(фенилацетил)гидразинарботиоамиду (3,7 г; 13 ммоль), растворенному в смеси диоксана (30 мл) и метанола (10 мл). Раствор перемешивали и нагревали при 85°C в течение 4 часов. Растворители упаривали и остаток растворяли в метаноле (25 мл). Ионообменную смолу, предварительно промытую метанолом, (Амберлит IRN 77, 50 г, Prolabo) добавляли к раствору, затем перемешивали в течение 15 минут, затем фильтровали. Фильтрат упаривали, затем сушили в вакууме (3,4 г; выход = 98 %).

50 ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 13,78 (шир.с, 1H, SH), 7,48-7,46 (м, 3H, аром.), 7,23-7,17 (м, 5H, аром.), 6,92-6,90 (м, 2H, аром.), 3,85 (с, 2H, CH₂). MS/LC: m/z=268,23 (M+H)

rt=5,72 мин (условие 2).

Триазолы общей формулы (6) получали с такими же группами R_1 и R_2 , как описаны выше для получения гидразинкарботиоамидов (5).

5. Получение бромированных промежуточных соединений (8):

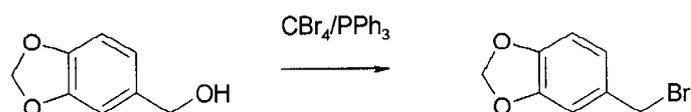
5.1 Получение бензилбромидов (8a):

5.1.1 Общий метод:



Бензилбромиды общей формулы (8a) могут быть получены из соответствующих спиртов (7a) в соответствии со способами, описанными в литературе, например обработкой водной бромисто-водородной кислотой при кипячении с обратным холодильником (Kinoshita, T.; Okunaka, T.; Ohwada, H.; Furukawa, S. J. Heterocycl. Chem. 1991, 28 (8), 1901-1909), или галогенангидридом неорганической кислоты, таким как PBr_3 или SOBr_2 (Nagle, A. S.; Salvatore, R. N.; Chong, B.-D.; Jung, K. W. Tetrahedron Lett 2000, 41 (17), 3011-3014), или также смесью N-бромсукцинимиды или CBr_4 и трифенилфосфин в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран или дихлорметан (Amici, R.; Pevarello, P.; Colombo, M.; Varasi, M. Synthesis 1996, (10), 1177-1179, Campbell, J.A.; Rapoport, H. J. Org. Chem. 1996, 61 (18), 6313-6325).

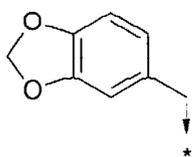
Получение 8: 5-(бромметил)-1,3-бензодиоксол ($\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_2$, $M=215,05$)



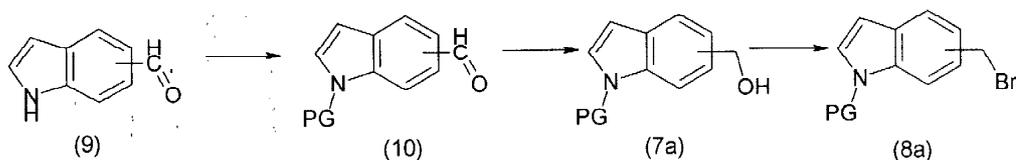
Тетрабромид углерода (3,8 г; 11,5 ммоль) добавляли к 5-(метанол)-1,3-бензодиоксолу (1,5 г; 10 ммоль), растворенному в дихлорметане (30 мл); смесь охлаждали до 0°C . Частями добавляли трифенилфосфин (3,0 г; 11,5 ммоль), раствор перемешивали в течение двух часов при комнатной температуре. Растворитель упаривали и полученное твердое вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гептан/этилацетат: 3/1). Фракции упаривали и полученный твердый продукт сушили в вакууме (2,1 г; выход = 97%).

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 7,02-6,98 (м, 1H, аром.), 6,96-6,93 (м, 1H, аром.), 6,88-6,86 (м, 1H, аром.), 6,02 (с, 2H, CH_2), 4,66 (с, 2H, CH_2).

Синтезировали бензилбромид формулы R_3Br со следующей R_3 группой:



5.1.2 Частный случай получения метилиндол бромидов (8a):

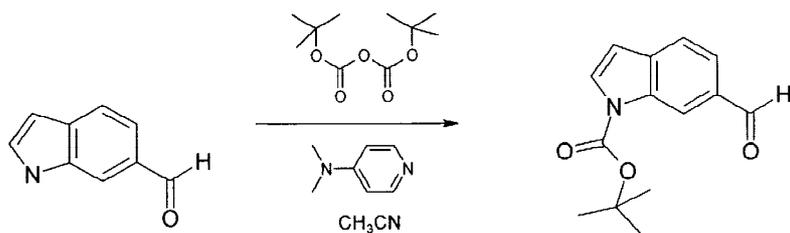


В случае, когда бромированные промежуточные соединения общей формулы (8a) имеют вид метилиндола, они могут быть получены в 3 стадии из соответствующих индолкарбальдегидов, сначала защитой индола, затем восстановлением альдегидной группы и, наконец, последующим бромированием полученной таким образом

5.1.2.1 Защита индола:

Соответствующую защитную группу, такую как, например, группу карбаматного типа (например, трет-бутоксикарбонильная группа) вводили в индол стандартными способами, известными специалистам в данной области (P. J. Kocienski, Protecting Groups, 192 (Georg Thiem Verlag Stuttgart, 1994)), например, используя ди-трет-бутилдикарбонат в ацетонитриле или диметилформамиде при комнатной температуре в присутствии катализатора, такого как диметиламинопиридин.

Получение 9: трет-бутил 6-формил-1Н-индол-1-карбоксилат ($C_{14}H_{15}NO_3$, $M=245,28$)



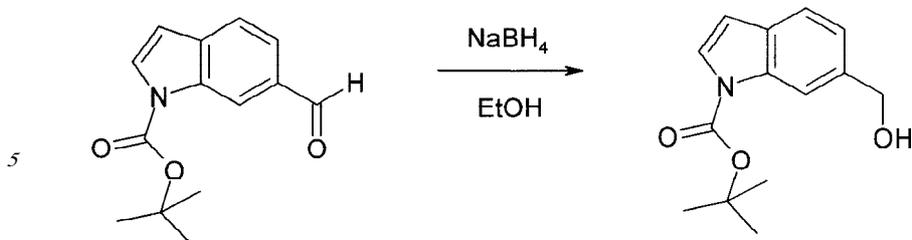
Ди-трет-бутилдикарбонат (0,827 г; 3,8 ммоль) и 4-N-диметиламинопиридин (0,19 ммоль; 21 мг) добавляли к 1Н-индол-6-карбальдегиду (0,5 г; 3,44 ммоль), растворенному в ацетонитриле (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Ацетонитрил упаривали; остаток, растворенный в этилацетате (30 мл), дважды промывали дистиллированной водой (20 мл), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, затем упаривали и сушили в вакууме. Желаемый продукт получали в виде белого твердого вещества (0,514 г; выход = 61%).

ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 10,06 (с, 1H, CHO), 8,60 (с, 1H, аром.), 7,92-7,91 (д, $J=3,7$ Гц, 1H, аром.), 7,81-7,75 (м, 2H, аром.), 6,84-6,83 (д, $J=3,7$ Гц, 1H, аром.), 1,65 (с, 9H, t-Bu). MS/LC: $m/z=268,23$ (M+H) $rt=5,72$ мин (условие 1).

5.1.2.2 Получение спиртов (7a):

Спирты общей формулы (7a) могут быть получены путем восстановления альдегидов общей формулы (10) стандартными способами, известными специалистам в данной области, такими как, например, действием системы: $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ -Zn в смеси вода/ДМФ при комнатной температуре (Baruah, R. N. Tetrahedron Lett. 1992, 33 (37), 5417-5418) или путем использования $NaBH_4$ в этаноле при комнатной температуре (Cho, Y. J.; Lee, S. H.; Bae, J. W.; Pyun, H. J.; Yoon, C. M. Tetrahedron Lett. 2000, 41 (20), 3915-3917) или также использованием Bu_3SnH в протонсодержащем растворителе, таком как, например, метанол (Kamiura, K.; Wada, M. Tetrahedron Lett. 1999, 40 (51), 9059-9062).

Получение 10: трет-бутил 6-(гидроксиметил)-1Н-индол-1-карбоксилат ($C_{14}H_{17}NO_3$; $M = 247,30$)



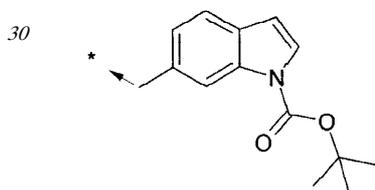
Трет-бутил 6-формил-1Н-индол-1-карбоксилат (0,514 г; 2,1 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл), затем медленно добавляли боргидрид натрия (0,159 г; 4,2 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель упаривали и остаток, вновь растворенный в этиловом эфире (20 мл), промывали раствором гидроксида натрия (1 н; 10 мл), затем насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, затем упаривали и сушили в вакууме. Спирт получали в виде белого твердого вещества (0,48 г, выход = 93%).

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 8,09 (с, 1Н, аром.), 7,61-7,60 (д, J=3,6 Гц, 1Н, аром.), 7,54-7,52 (д, J=8 Гц, 1Н, аром.), 7,18-7,16 (д, J=8 Гц, 1Н, аром.), 6,66-6,65 (д, J=3,6 Гц, 1Н, аром.), 5,22-5,19 (т, J=5,7 Гц, 1Н, ОН), 4,60-4,59 (д, J=5,7 Гц, 2Н, CH_2), 1,62 (с, 9Н, t-Bu). MS/LC: m/z=фрагментированный; rt=10,28 мин (условие 1).

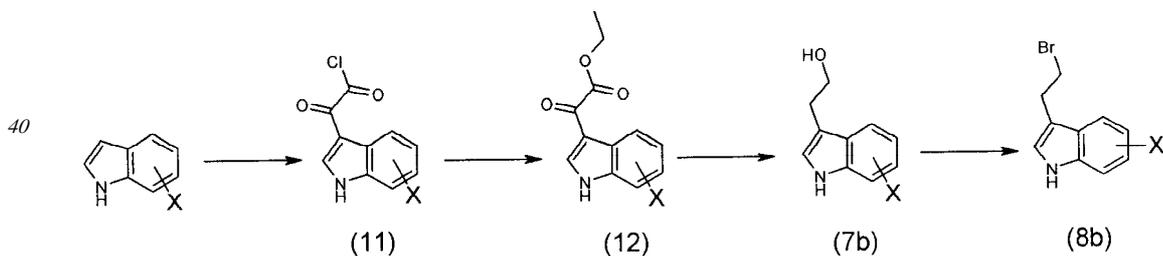
5.1.2.3 Получение метилиндолбромидов (8a):

Метилиндолбромиды общей формулы (8a) получали из спиртов общей формулы (7a) в соответствии с общими способами бромирования, описанными выше для получения бензилбромидов.

Синтезировали метилиндолбромид формулы R_3Br со следующей группой R_3 :



5.2 Получение этилиндолбромидов (8b):



В случае, когда бромированные промежуточные соединения общей формулы (8) имеют вид этилиндола, они могут быть получены в 4 стадии из соответствующих индолов, сначала путем преобразования в хлорангидрид α -кетокислоты (11), затем преобразованием в α -кетозэфир (12), далее восстановлением до спирта (7b) с получением, наконец, бромированного промежуточного соединения (8b).

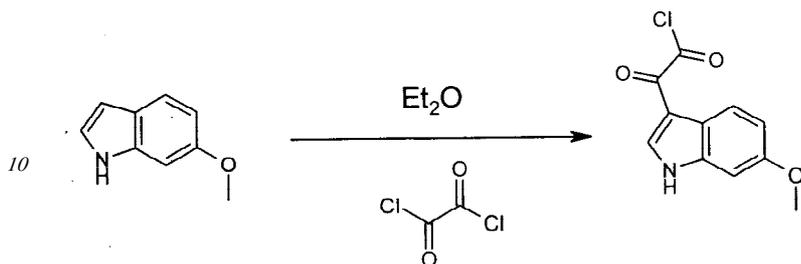
5.2.1 Получение хлорангидридов α -кетокислот (11):

Хлорангидриды α -кетокислот (11) могут быть получены путем воздействия оксалил хлорида в аполярном апротонном растворителе, таком как, например, диэтиловый

эфир, при комнатной температуре (Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. Tetrahedron 1952 2,1).

Получение 11: (6-метокси-1H-индол-3-ил)(оксо)ацетилхлорид (C₁₁H₈ClNO₃, M = 237,64).

5



15

5-Метоксииндол (1 г; 6,8 ммоль), растворенный в этиловом эфире (25 мл), охлаждали до 0°C. По каплям добавляли оксалилхлорид (8,8 ммоль; 0,77 мл) в атмосфере аргона и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение трех часов. Желаемый продукт получали в виде желтого порошка после фильтрации и промывания этиловым эфиром (1,44 г, выход = 89 %).

20

ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 12,19 (с, 1H, NH), 8,27 (с, 1H, аром.), 8,01-7,99 (д, J=8,7 Гц, 1H, аром.), 7,02 (с, 1H, аром.), 6,90-6,87 (д, J=8,7 Гц, 1H, аром.), 3,79 (с, 1H, OCH₃).

25

Получали хлорангидриды α-кетокислот формулы R₃C(O)C(O)Cl со следующими индольными группами R₃:

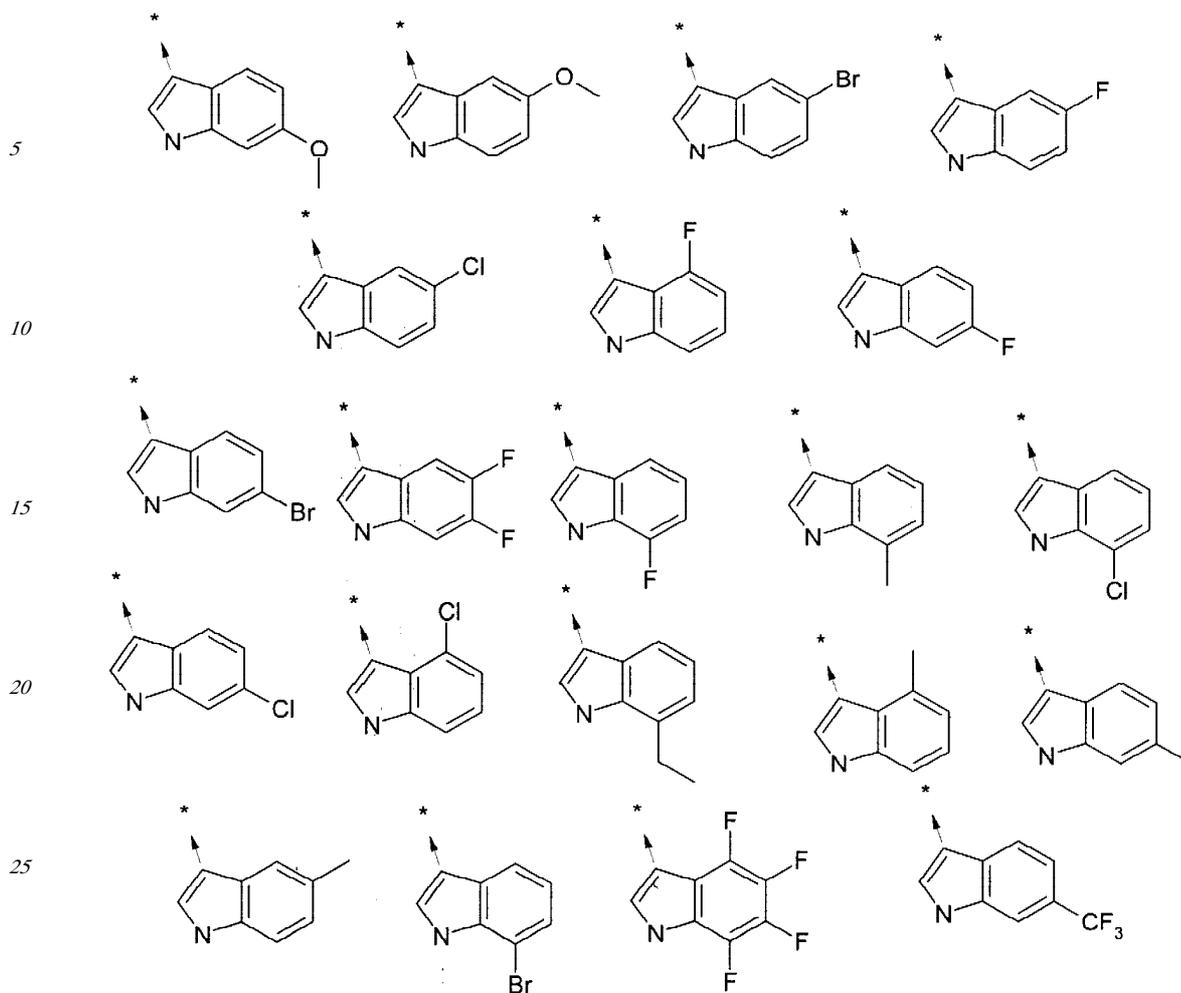
30

35

40

45

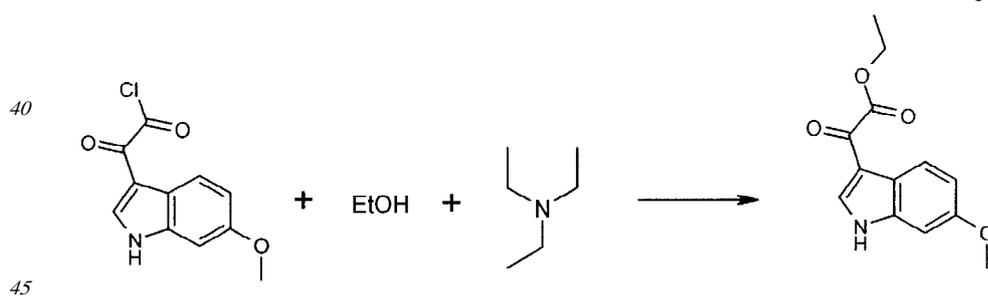
50



30 5.2.2 Этерификация хлорангидридов α -кетокислот (11) в сложные α -кетоефиры (12):

Индольные сложные α -кетоефиры (12) получали обычными способами этерификации, известными специалистам в данной области, такими как, например, обработкой соответствующих хлорангидридов α -кетоефиров спиртом (таким как метанол или этанол) в присутствии органического основания, такого как, например, триэтиламин или диизопропилэтиламин.

35 Получение 12: этил (6-метокси-1H-индол-3-ил)(оксо)ацетат ($C_{13}H_{13}NO_4$, $M = 247,25$)

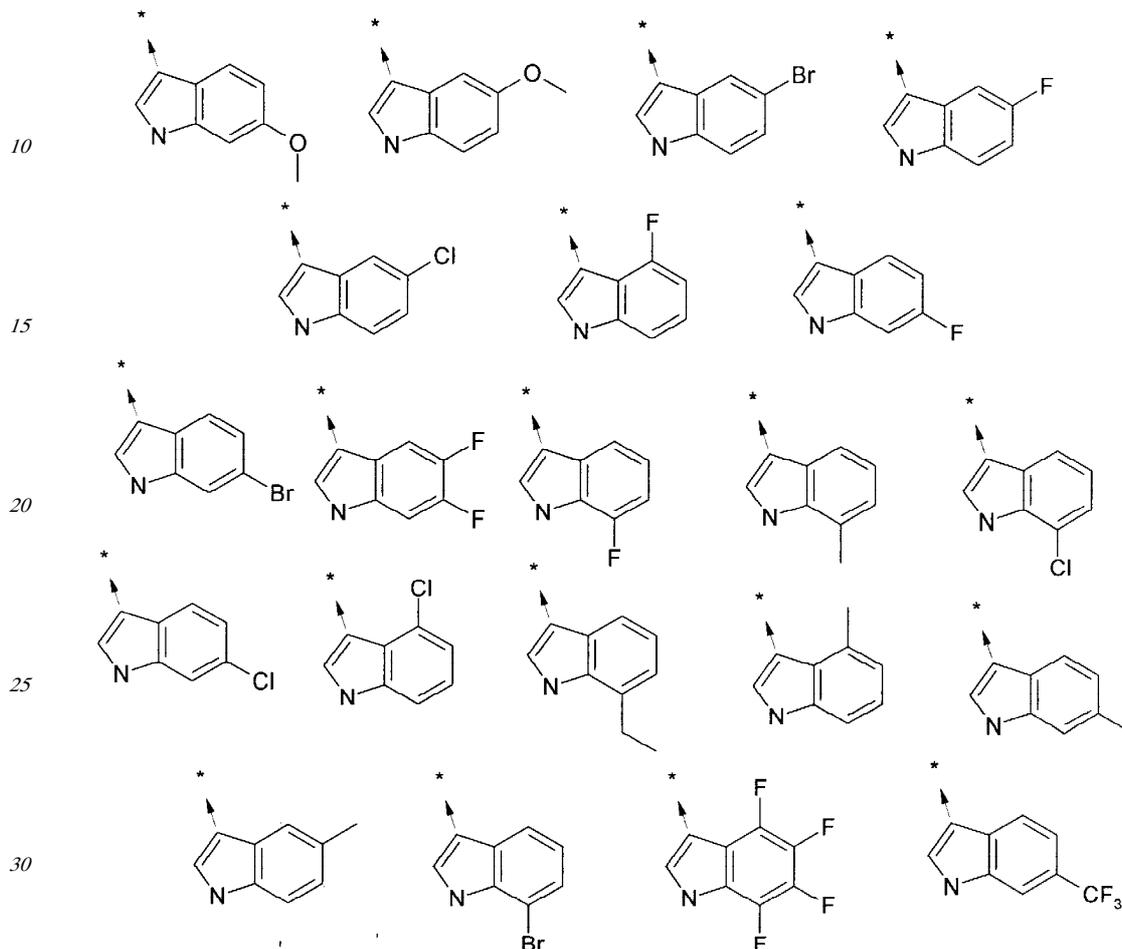


(6-Метокси-1H-индол-3-ил)(оксо)ацетилхлорид (1,44 г; 6,06 ммоль), растворенный в этаноле (15 мл), охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли триэтиламин (1,04 мл; 7,5 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течении 2 часов. Осадок 50 фильтровали, затем промывали этанолом (5 мл) и этиловым эфиром (5 мл), затем сушили в вакууме. Желаемый продукт получали в виде желтого порошка (1,36 г; выход = 91%).

ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 12,16 (с, 1H, NH), 8,28 (с, 1H, аром.), 8,00-7,98 (д, J=

8,6 Гц, 1H, аром.), 7,02 (с, 1H, аром.), 6,91-6,88 (д, J=8,6 Гц, 1H, аром.), 4,37-4,31 (кв., J=7 Гц, OCH₂), 3,79 (с, 3H, OCH₃), 1,34-1,31 (т, J=7 Гц, 3H, CH₃).

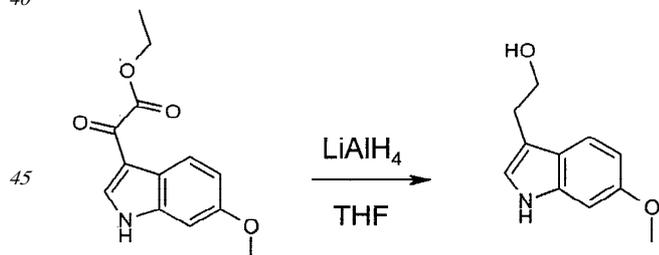
Получали сложные α-кетоефиры формулы R₃C(O)C(O)OEt со следующими индольными группами R₃:



5.2.3 Восстановление сложных α-кетоефиров (12) до спиртов этилиндола (7b):

Сложные α-кетоефиры общей формулы (12) могут быть восстановлены до этиловых спиртов общей формулы (7b) путем обработки, например, гидридом лития и алюминия в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран при кипячении с обратным холодильником (Feldman, P. L.; Rapoport, H. Synthesis 1986 (9), 735-737).

Получение 13: 2-(6-метокси-1H-индол-3-ил)этанол (C₁₁H₁₃NO₂, M= 191,23).

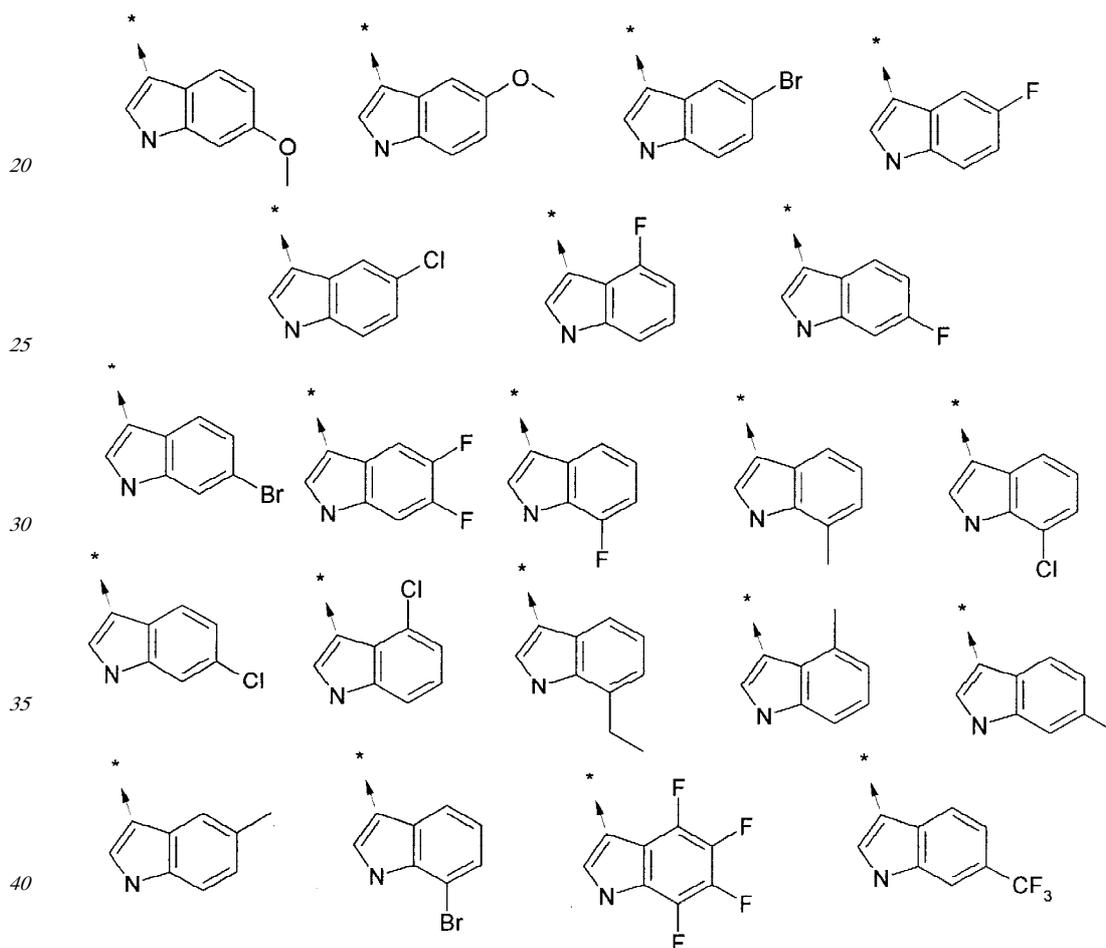


Этил (6-метокси-1H-индол-3-ил)(оксо) ацетат (1,36 г; 5,5 ммоль), растворенный в тетрагидрофуране (15 мл), охлаждали до 0°C. Затем медленно добавляли гидрид лития и алюминия в растворе в тетрагидрофуране (1M; 16,5 мл; 16,5 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 2 часов. Избыток гидрида лития и алюминия нейтрализовывали добавлением этилацетата (1

мл) и дистиллированной воды (1 мл). Еще теплую реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали метанолом (10 мл). Упаренный фильтрат вновь растворяли в этилацетате (25 мл), промывали водным раствором соляной кислоты (0,1 М; 15 мл), затем насыщенным раствором хлорида натрия (15 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, далее упаривали, затем сушили в вакууме. Желаемый продукт получали в виде светло-желтого масла (0,815 г, выход = 78 %).

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 10,54 (с, 1Н, NH), 7,36-7,34 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н, аром.), 6,96 (с, 1Н, аром.), 6,82 (с, 1Н, аром.), 6,63-6,60 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н, аром.), 4,57-5,54 (т, $J=5,4$ Гц, 1Н, OH), 3,74 (с, 3Н, OCH_3), 3,64-3,59 (м, $J=7,4$ Гц и $J'=5,4$ Гц, 2Н, CH_2), 2,80-2,76 (т, $J=7,4$ Гц, 2Н, CH_2). MS/LC: $m/z=$ 192,17 (M+H) $t_r=8,27$ мин (условие 2).

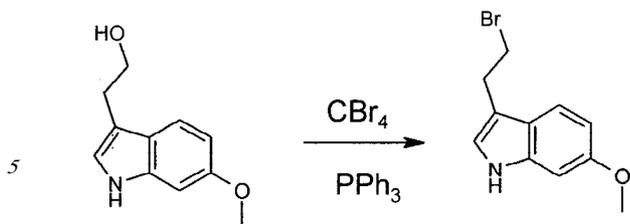
Получали спирты этилиндолов формулы $\text{R}_3\text{-(CH}_2)_2\text{OH}$ со следующими индольными группами R_3 :



5.2.4 Получение бромидов этилиндолов (8b):

Бромиды этилиндолов общей формулы (8b) могут быть получены бромированием соответствующих спиртов (7b) в соответствии с общими способами, описанными выше для получения бензилбромидов.

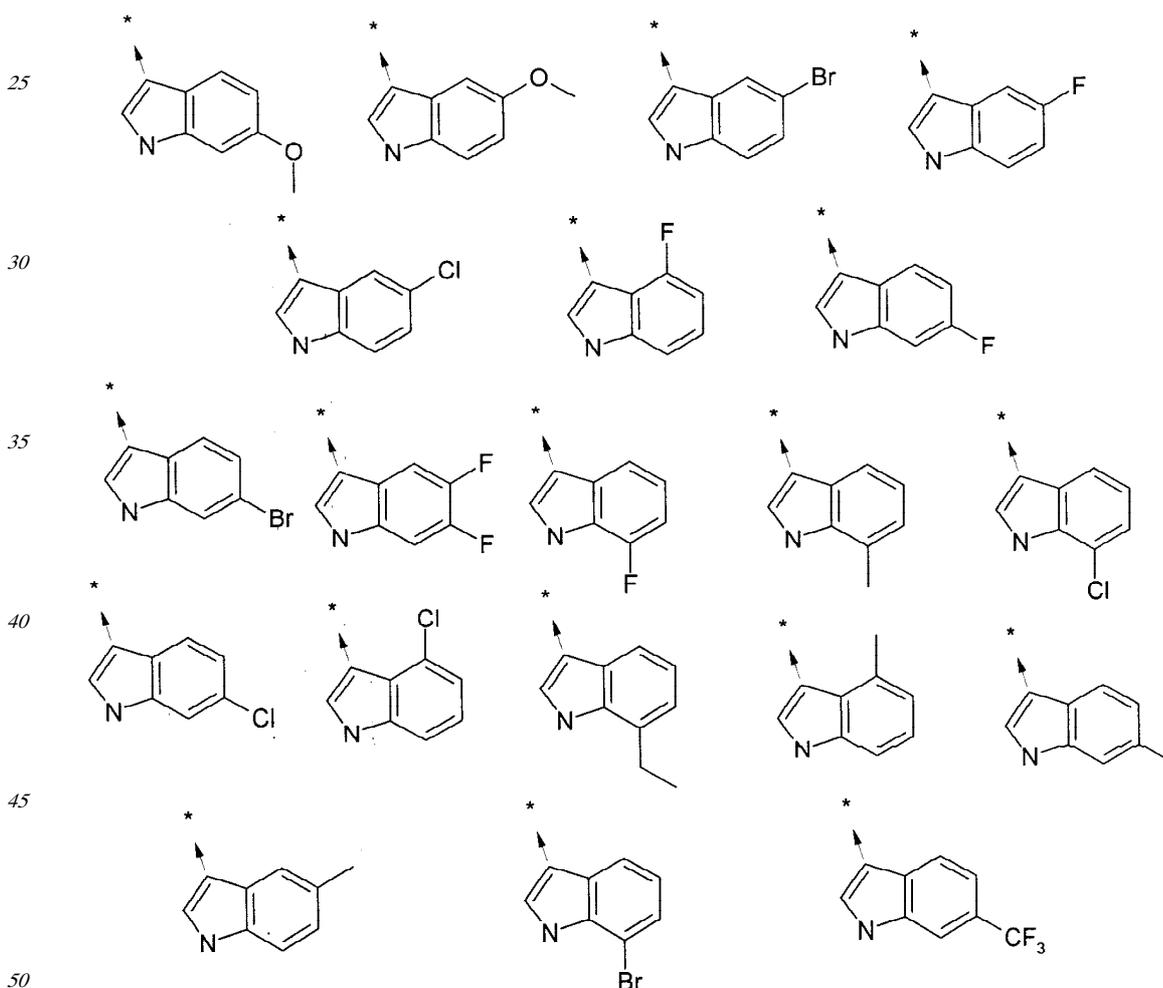
Получение 14: 3-(2-бромэтил)-6-метокси-1H-индол ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}$, $M = 254,13$)



10 2-(6-Метокси-1Н-индол-3-ил)этанол (0,815 г, 4,3 ммоль) и тетрабромид углерода (1,6 г; 5 ммоль), растворенный в дихлорметане (25 мл), охлаждали до 0°C . Добавляли трифенилфосфин (1,3 г; 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Дихлорметан упаривали и полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (элюент: гептан/этилацетат: 3/1). Фракции упаривали и полученное твердое вещество сушили в вакууме (0,69 г; выход = 63 %).

15 ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 10,69 (с, 1Н, NH), 7,42-7,39 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н, аром.), 7,08 (с, 1Н, аром.), 6,84 (с, 1Н, аром.), 6,65-6,62 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н, аром.), 3,74 (с, 3Н, OCH_3), 3,71-3,68 (т, $J=7,6$ Гц, 2Н, CH_2), 3,21-3,17 (т, $J=7,6$ Гц, 2Н, CH_2). MS/LC: $m/z=254,04$ (M+H) $t_r=10,56$ мин (условие 2).

20 Получали бромиды индолов формулы $\text{R}_3(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ со следующими индольными группами R_3 :

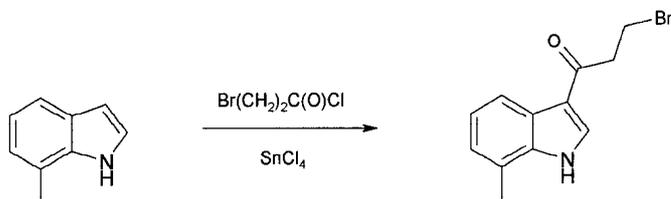


5.3. Получение бромированных производных общей формулы (8d):

Бромированные производные общей формулы $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n\cdot[\text{Q}]_p\cdot[\text{C}(\text{X}')(\text{Y}')]_m\cdot\text{Z}'$, где Q'

представляет собой C(O), p' равно 0 или 1, m' равно 0, Z' представляет собой индолильную группу и (CH₂)_n, имеет указанное выше значение, (8d), могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области, например путем ацилирования индола (O. Ottoni et al. Org. Lett, 2001, 3(7), 1005-1007) с последующим или без такового восстановлением карбонильной группы (E. Wenkert et al. J. Org. Chem. 1986, 51(12), 2343-2351).

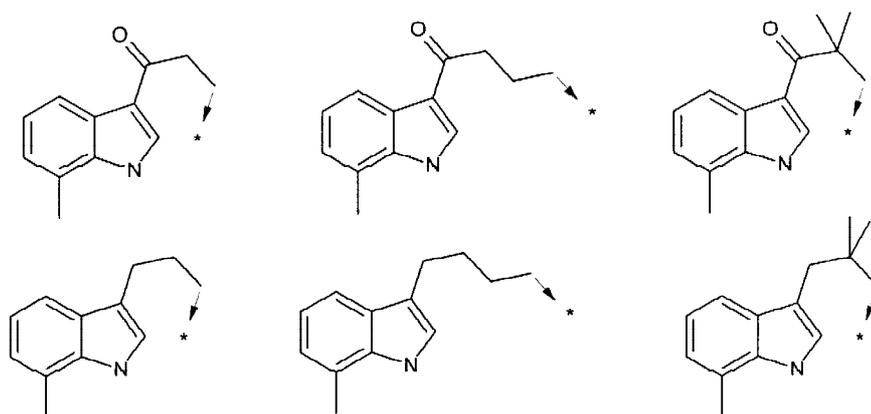
Получение 15: 3-бром-1-(7-метил-1H-индол-3-ил)пропан-1-он (C₁₂H₁₂BrNO, M = 266,14).



7-Метил-1H-индол (131 мг; 1 ммоль) помещали в раствор 2 мл дихлорметана при 0°C. Добавляли при 0°C молярный раствор тетраоксида олова в дихлорметане (1,2 мл; 1,2 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Далее к реакционной среде добавляли 3-бромпропионилхлорид (101 мкл; 1 ммоль) и нитрометан (1,5 мл) и реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение 24 часов. Затем добавляли 5 мл воды и продукт экстрагировали 3 раза по 5 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и растворители упаривали. Полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении (21,5 мг; выход = 8%).

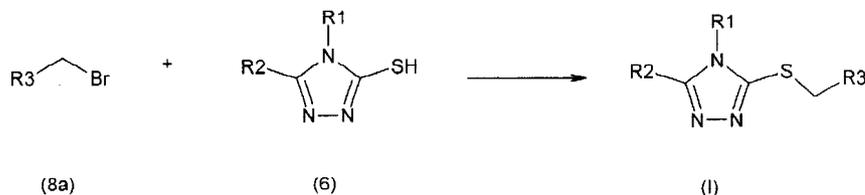
ЯМР ¹H (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 8,39-8,38 (м, 1H, аром.), 8,03-8,01 (д, 1H, аром.), 7,09-7,07 (т, 1H, аром.), 7,02-7,01 (д, 1H, аром.), 3,82-3,79 (т, 2H, CH₂), 3,51-3,48 (т, 2H, CH₂), 2,43 (с, 3H, CH₃). MS/LC:m/z= 266,03 rt=9,84 мин (условие 1).

Получали бромированные производные общей формулы (8d) со следующими группами -(CH₂)_n, [Q]_p, [C(X')(Y')]_m, Z':



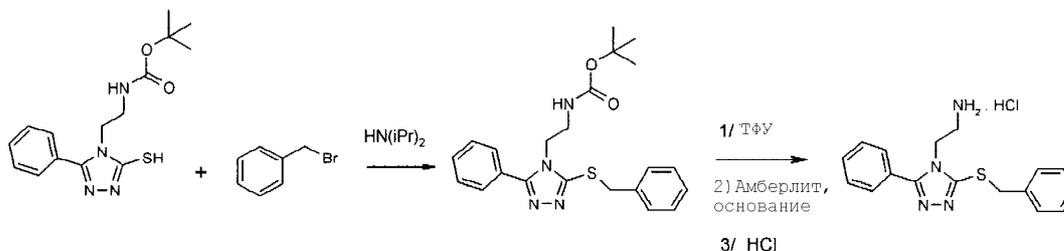
6. Получение соединений общей формулы (I):

6.1. Замещение тиолов (6) бензилбромидами (8a):



Тиолы общей формулы (6) могут быть замещены бензилбромидами общей формулы (8a) после активации атома серы основанием, таким как NaOAc, KOH, K₂CO₃ в протонсодержащем растворителе, таком как метанол или этанол (Shetgiri, N. P.; Kokitkar, S. V. Indian J. Chem, Sect B: Org Chem Incl Med Chem 2001, 40 (2), 163-166), или органическим основанием, таким как триэтиламин или диизопропиламин, в аполлярном растворителе, таком как ацетон или дихлорметан, или также основанием на основе смолы, такой как морфолинометил полистирольная смола (Novabiochem) или 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4,4,0]дец-5-ен полистирольная смола (Novabiochem), после набухания смолы в апротонном растворителе, таком как дихлорметан. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение времени от 12 до 36 часов. Избыточный реагент общей формулы (8a) может быть удален добавлением, например, тиофенольной смолы (Argonaut) и перемешиванием в течение 4-8 часов. Суспензию фильтровали, фильтрат упаривали, затем очищали хроматографией на колонке с силикагелем. В случае, когда группа амина, присутствующая на молекуле, защищена группой карбаматного типа (такой как, например, трет-бутоксикарбонильная группа), остаток обрабатывали кислотой, такой как трифторуксусная кислота, в течение 10-30 минут или молярным раствором соляной кислоты в этиловом эфире в течение 16-20 часов. Конечный продукт затем получали в виде осадка и в случае трифторацетата соль обрабатывали основной смолой по типу Амберлита, затем вновь переосаждали молярным раствором соляной кислоты в апротонном растворителе, таком как этиловый эфир, этилацетат или диоксан.

30 **Пример А:** 2-[3-(бензил-5-ил)-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]этиламин гидрохлорид (C₁₇H₁₉N₄SCl, M = 346,88)



Диизопропиламин (0,14 мл; 1 ммоль), затем бензил бромид (0,12 мл; 1 ммоль) добавляли к трет-бутил 2-(3-фенил-5-сульфанил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)этилкарбамату (320 мг; 1 ммоль), растворенному в тетрагидрофуране (5 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем растворитель упаривали. Добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Растворители упаривали, соединение, вновь растворенное в метаноле, пропускали сквозь основную смолу Амберлита с получением амина в виде свободного основания, затем очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: этилацетат/метанол: 1/1). Фракции упаривали и гидрохлорид амина выделяли обработкой молярным раствором соляной кислоты в этиловом эфире (1 мл; 1 ммоль). Полученный осадок фильтровали, затем

промывали этиловым эфиром, затем сушили в вакууме (80 мг; выход = 23%).

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 8,22 (шир.с, 3H, NH_3^+), 7,66-7,63 (м, 2H, аром.), 7,58-7,56 (м, 3H, аром.), 7,41-7,40 (м, 2H, аром.), 7,35-7,29 (м, 3H, аром.), 4,46 (с, 2H, CH_2), 4,16 (т, $J=8,3$ Гц, 2H, CH_2), 2,88-2,82 (м, $J=2$ и $8,3$ Гц, 2H, CH_2). MS/LC: $m/z= 311,13$ (M+H) $rt=6,51$ мин (условие 1).

Использовали бензильные бромиды (8a) общей формулы R_3Br со следующими группами R_3 :

10

15

20

25

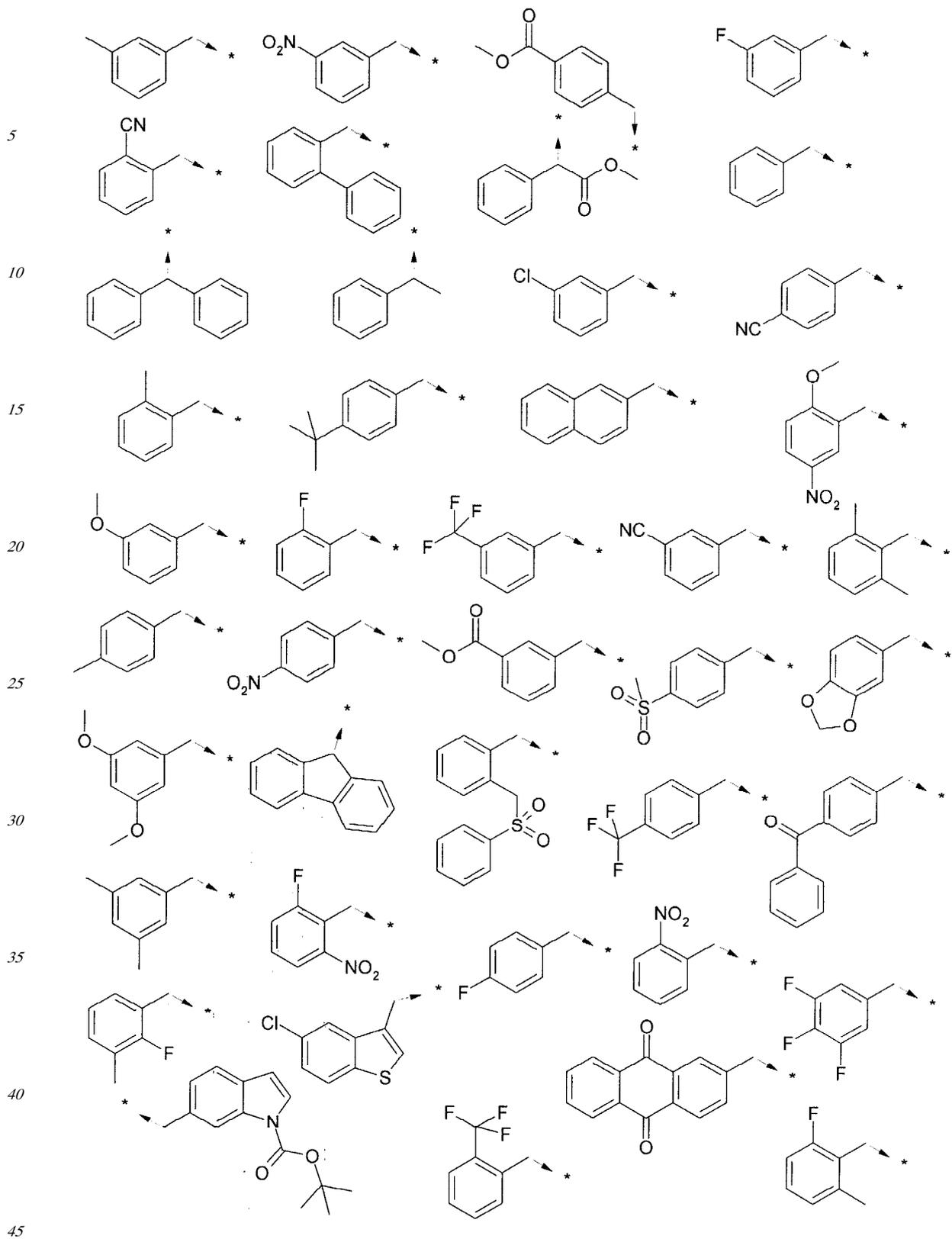
30

35

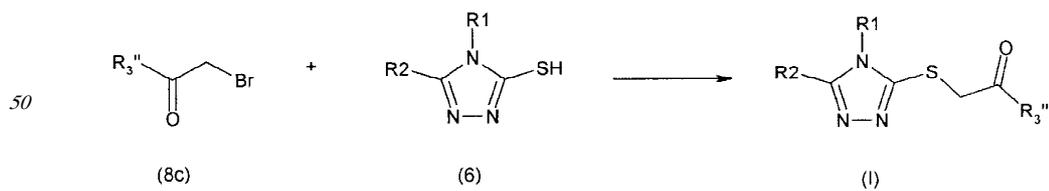
40

45

50



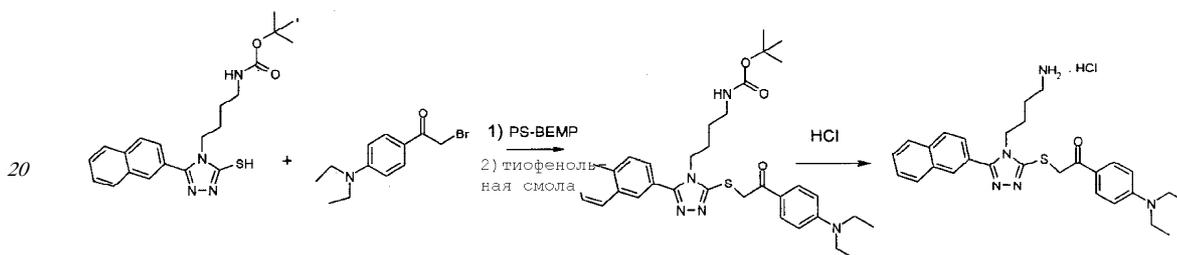
6.2. Замещение тиолов (6) α-бромкетонами (8с):



Тиолы общей формулы (6) могут быть замещены α-бромкетонами общей

формулы (8с) после активации атома серы в тех же условиях, как описано ранее. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение времени от 12 до 24 часов. Избыточный реагент общей формулы (8с) может быть удален добавлением, например, тиофенольной смолы (Argonaut) или смолы по типу
 5 аминотетраметил-полистирола (Novabiochem), и перемешивание проводили в течение 4-8 часов. Суспензию фильтровали, фильтрат упаривали и очищали на колонке с силикагелем. В случае, когда группа амина, присутствующая на молекуле, защищена
 10 группой карбаматного типа (такой как, например, трет-бутоксикарбонильная группа), остаток обрабатывали молярным раствором соляной кислоты в этиловом эфире в течение 16-20 часов. Затем, после очистки на колонке с силикагелем, если необходимо, получали конечный продукт в виде гидрохлорида.

Пример В: 2-{[4-(6-аминогексил)-5-(2-нафтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}-1-[4-(диэтиламино)фенил]этанон гидрохлорид ($C_{30}H_{38}N_5OSCl$, $M = 552,19$)

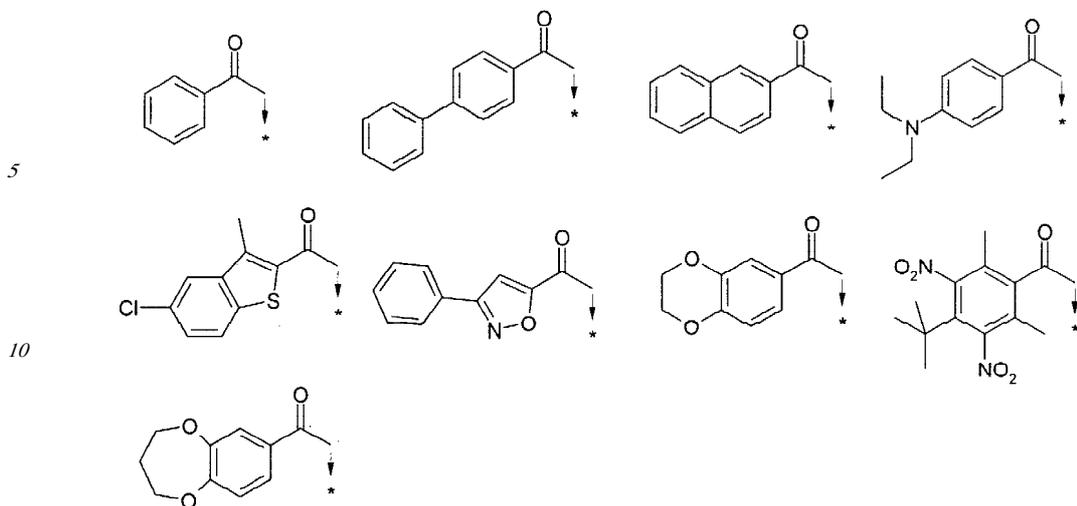


25 2-трет-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметил-пергидро-1,3,2-диазофосфорин на полистирольной смоле добавляли к трет-бутил
 6-[3-(2-нафтил)-5-сульфанил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]гексилкарбамату (30 мг; 0,07 ммоль), растворенному в тетрагидрофуране (1 мл). Суспензию перемешивали при
 комнатной температуре в течение 30 минут, затем к реакционной среде добавляли
 2-бром-1-[4-(диэтиламино)фенил]этанон (22 мг; 0,08 ммоль). Смесь перемешивали при
 30 комнатной температуре в течение 16 часов. Избыток
 2-бром-1-[4-(диэтиламино)фенил]этанола удаляли добавлением тиофенольной
 смолы (70 мг, 0,1 ммоль, Argonaut) и перемешивали в течение 6 часов. Суспензию
 фильтровали и фильтрат упаривали. Для удаления защитной группы амина, фильтрат
 35 растворяли в метаноле (0,5 ммоль), затем добавляли молярный раствор соляной
 кислоты в этиловом эфире (2 мл; 2 ммоль). Раствор перемешивали в течение 16 часов,
 затем упаривали. Полученное твердое вещество сушили в вакууме (28 мг; выход =
 63%). MS/LC: $m/z = 516,40$ ($M + H$) $rt = 8,60$ мин (условие 1).

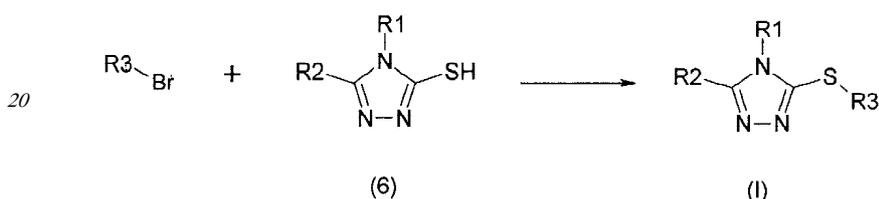
40 Использовали бромкетоны (8с) общей формулы R_3Br со следующими группами R_3 :

45

50



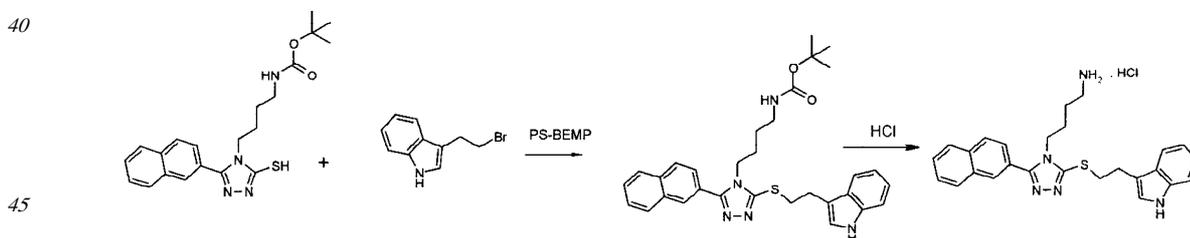
6.3. Замещение тиолов (6) алифатическими галогенидами, бромидами этилиндолов (8b) или бромированными производными общей формулы (8d):



25 Тиолы общей формулы (6) могут быть замещены алифатическими галогенидами, или бромидами этилиндолов общей формулы (8b), или бромированными производными общей формулы (8d) после активации атома серы 2-трет-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметил-пергидро-1,3,2-диаза-фосфорин на полистирольной смоле (Fluka). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение времени, равного от 3 до 6 часов. Суспензию фильтровали, фильтрат упаривали и очищали на колонке с силикагелем. В случае, когда аминогруппа, присутствующая на молекуле, защищена группой карбаматного типа (такой как, например, трет-бутоксикарбонильная группа), остаток обрабатывали молярным раствором соляной кислоты в этиловом эфире в течение 16-20 часов. Затем получали конечный продукт в виде гидрохлорида.

35 Пример С:

3[3-{[2-(1H-индол-3-ил)этил]сульфанил}-5-(2-нафтил)-4H-1,2,4-триазол-4-ил]пропиламин гидрохлорид ($C_{26}H_{28}N_5SCl$, $M = 478,06$)



Стадия 1: Трет-бутил-3[3-{[2-(1H-индол-3-ил)этил]сульфанил}-5-(2-нафтил)-4H-1,2,4-триазол-4-ил]пропилкарбамат ($C_{31}H_{35}N_5O_2S$, $M = 541,72$)

50 2-Трет-бутилиино-2-диэтиламино-1,3-диметил-пергидро-1,3,2-диазафосфорин на полистирольной смоле (0,91 г, 2 ммоль, 2,2 ммоль/г, Fluka) добавляли к 265 мг (0,66 ммоль) трет-бутил 4-[3-(2-нафтил)-5-сульфанил-4H-1,2,4-триазол-4-ил]бутилкарбамату в безводном тетрагидрофуране (15 мл). Суспензию перемешивали в течение 10 минут

при комнатной температуре, затем добавляли 3-(2-бромметил)индол (149 мг, 0,66 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем фильтровали. Упаренный фильтрат очищали
 5 флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гептан 2:1). Фракции вновь объединяли, затем упаривали и белый остаток сушили в вакууме (249 мг, выход = 70%).

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 8,41 (шир.с, 1H, NH), 8,01 (с, 1H, аром.), 7,99-7,96 (м, 1H, аром.), 7,92-7,91 (м, 2H, аром.), 7,69-7,65 (м, 2H, аром.), 7,60-7,57 (м, 2H, аром.), 7,39-7,37 (м, 1H, аром.), 7,22-7,20 (м, 1H, аром.), 7,14-7,11 (м, 2H, аром.), 4,44 (шир.с, 1H, NH), 3,91 (т, J=8 Гц, 2H, CH_2), 3,70 (т, J=5,9 Гц, 2H, CH_2), 3,33 (т, J=5,9 Гц, 2H, CH_2), 2,99-2,97 (м, 2H, CH_2), 1,61-1,57 (м, 2H, CH_2), 1,42 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1,36-1,27 (м, 2H, CH_2). MS/LC:m/z= 542,36 (M+H) t_r =11,07 мин (условие 1).

15 Стадия 2:

3[3-{{2-(1H-индол-3-ил)этил}сульфанил}-5-(2-нафтил)-4H-1,2,4-триазол-4-ил]пропиламин гидрохлорид ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{SCl}$, M = 478,06)

Полученный ранее

20 трет-бутил-3[3-{{2-(1H-индол-3-ил)этил}сульфанил}-5-(2-нафтил)-4H-1,2,4-триазол-4-ил]пропилкарбамат растворяли в безводном дихлорметане (3 мл) и метаноле (2 мл), затем к раствору добавляли молярный раствор соляной кислоты в этиловом эфире (3,1 мл). Смесь перемешивали в течение 45 минут, затем упаривали и полученное серовато-желтое твердое вещество сушили в вакууме (188 мг, выход =
 25 94%).

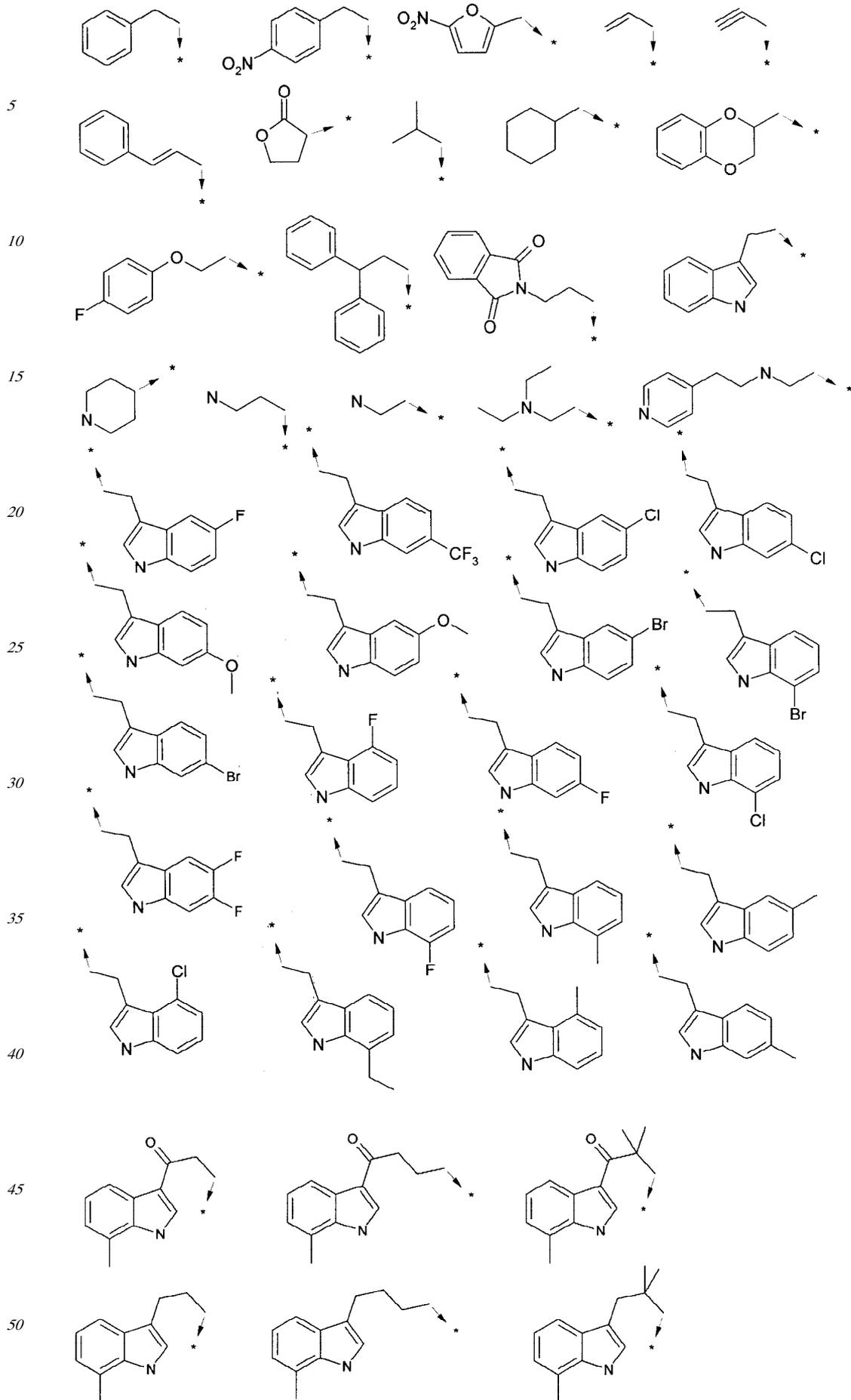
ЯМР ^1H (D_2O , 77°C, 400 МГц) δ : 8,59-8,56 (м, 1H, аром.), 8,51-8,49 (м, 2H, аром.), 8,41 (с, 1H, аром.), 8,19-8,16 (м, 2H, аром.), 8,04-8,02 (м, 1H, аром.), 7,96-7,93 (м, 1H, аром.), 7,87-7,84 (м, 1H, аром.), 7,68 (с, 1H, аром.), 7,65-7,63 (м, 1H, аром.), 7,58-7,56 (м, 1H, аром.), 4,28 (т, J=8,3 Гц, 2H, CH_2), 4,17 (т, J=5,5 Гц, 2H, CH_2), 3,72 (т, J=5,5 Гц, 2H, CH_2), 3,14 (т, J=8,3 Гц, 2H, CH_2), 1,92-1,85 (м, J=8,3 Гц и 7 Гц, 2H, CH_2), 1,82-1,74 (м, J=8,3 Гц и 7 Гц, 2H, CH_2). MS/LC:m/z= 442,26 (M+H) t_r =8,14 мин (условие 1).

Использовали алифатические галогениды, бромированные производные (8b)
 35 или (8d) общей формулы R_3Br со следующими группами R_3 :

40

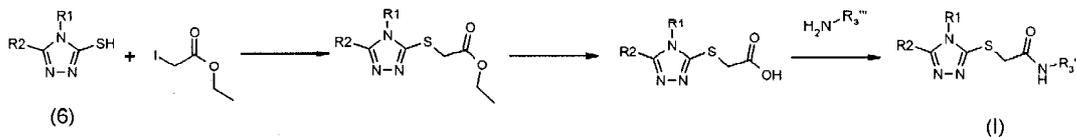
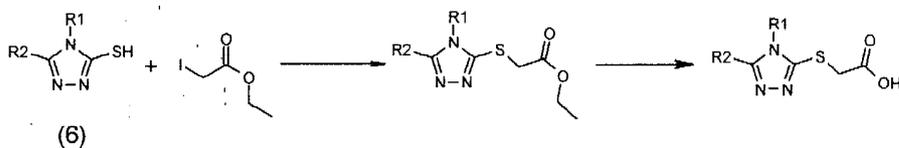
45

50



6.4. Частный случай, когда R_3 включает амидную группу:

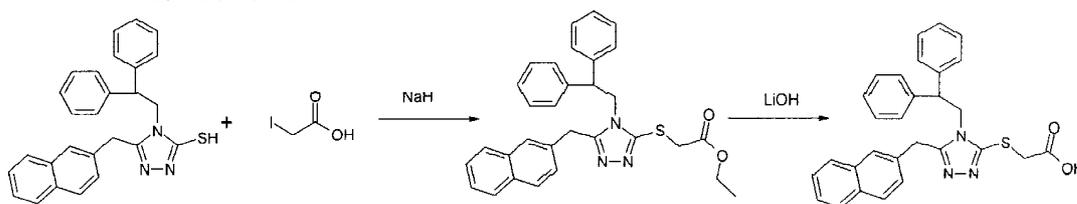
Соединения общей формулы (I), такие, где R_3 представляет собой радикал формулы $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{NXY}$, где m , X и Y являются такими, как указано выше, могут быть получены в 3 стадии, исходя из тиола общей формулы (6).

6.4.1. Замещение серы и гидролиз сложного эфира:

Тиолы общей формулы (6) могут быть замещены этилоацетатом после активации атома серы основанием, таким как NaN , или используя 2-трет-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметил-пергидро-1,3,2-диазафосфорин на полистирольной смоле (Fluka) в апротонном растворителе, таком как дихлорметан или диметилформамид. Взаимодействие проводили при комнатной температуре в течение времени от 12 до 24 часов, затем реакционную смесь промывали, далее концентрировали в вакууме. Затем сложный эфир гидролизировали путем обработки основанием, таким как, например, водный раствор KOH или гидроксид лития, в присутствии апротонного растворителя, такого как тетрагидрофуран, при комнатной температуре в течение времени, равном от 3 до 6 часов (Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Ramcharitar, S. N.J Chem Soc, Chem Commun 1991 (14), 940-942). Соответствующую кислоту получали после упаривания растворителей, нейтрализации водным раствором соляной кислоты, экстрагирования органическим растворителем, таким как этилацетат, и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 16:

{[4-(2,2-дифенилэтил)-5-(2-нафтилметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}уксусная кислота ($\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, $M = 479,61$)

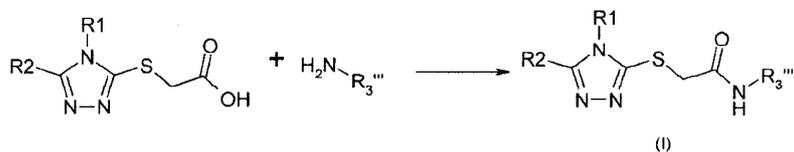


Гидрид натрия (0,4 г; 10 ммоль) добавляли к 4-(2,2-дифенилэтил)-5-(2-нафтилметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолу (4 г; 9,5 ммоль), растворенному в дихлорметане (100 мл); раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли этилоацетат (1,2 мл; 10 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь промывали дистиллированной водой (50 мл), затем насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл). Органическую фазу упаривали. Кислоту получали путем гидролиза: гидроксид лития (1,1 г; 27 ммоль), растворенный в дистиллированной водой (40 мл), добавляли к остатку, растворенному в тетрагидрофуране (80 мл), и данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворители упаривали, затем добавляли нормальный раствор соляной кислоты до тех пор, пока pH стал немного кислым. Данный раствор дважды

экстрагировали этилацетатом (50 мл), органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали, упаривали и полученное твердое вещество сушили в вакууме (2 г, выход = 44%) перед использованием его на следующей стадии.

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 12,92 (шир.с, 1H, C(O)-OH), 7,92-7,90 (м, 1H, аром.), 7,83-7,81 (м, 1H, аром.), 7,55-7,37 (м, 4H, аром.), 7,34-7,23 (м, 10H, аром.), 7,11-7,09 (м, 1H, аром.), 4,64 (д, $J=9$ Гц, 2H, CH_2), 4,38 (т, $J=9$ Гц, 1H, CH), 3,96 (с, 2H, CH_2), 3,92 (м, 2H, CH_2). MS/LC: $m/z= 480,28$ (M+H), $rt=10,75$ мин (условие 1).

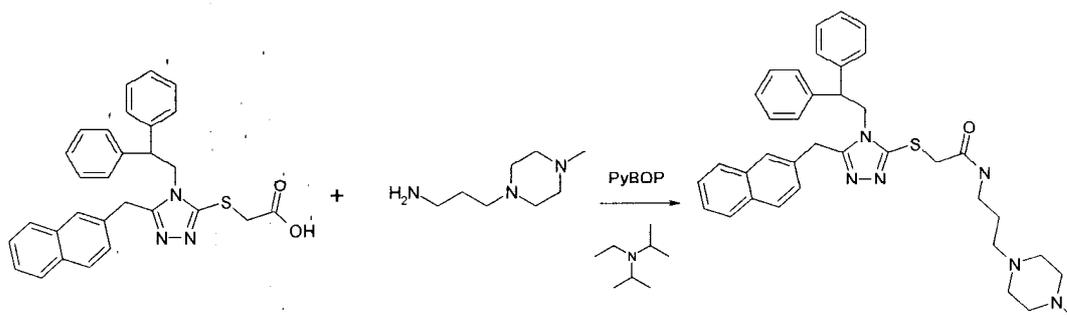
6.4.2. Пептидное связывание:



Соединения общей формулы (I), такие, где R_3 представляет собой радикал формулы $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{NXY}$, где m , X и Y являются такими, как указано выше, могут быть получены стандартными способами пептидного синтеза (M. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, 145(Springer-Verlag, 1984)), например, в тетрагидрофуране, дихлорметане или диметилформамиде, в присутствии связующего реагента, такого как циклогексилкарбодимид (DCC), 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI) (J. Med. Chem. 1992,35 (23), 4464-4472), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид гидрохлорид (EDC или WSCI) (John Jones, the chemical synthesis of peptides, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)) или бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидино-фосфоний гексафторфосфат (PyBOP) (Coste, J.; The-Nguyen, D.; Castro, B.; Tetrahedron Lett 1990, 31, 205). Соединение общей формулы (I) получали после очистки на колонке с силикагелем.

Пример D:

2-{[4-(2,2-дифенилэтил)-5-(2-нафтилметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}-N-[3-(4-метил-1-пиперазинил)пропил]ацетамид ($\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{OS}$, $M = 618,85$)



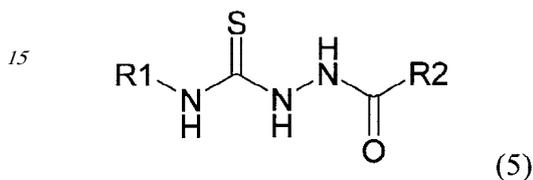
Бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидино-фосфоний гексафторфосфат (52 мг; 0,1 ммоль) добавляли к {[4-(2,2-дифенилэтил)-5-(2-нафтилметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]сульфанил}уксусной кислоте (48 мг; 0,1 ммоль), растворенной в дихлорметане (5 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли диизопропил-этил-амин (38 мкл; 0,22 ммоль) и 3-(4-метил-1-пиперазинил)пропиламин (20 мкл; 0,12 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворители упаривали и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: дихлорметан/метанол 95/5). После упаривания фракций полученное твердое вещество

сушили в вакууме (7 мг, выход = 11%). MS/LC: $m/z = 619,41$ (M + H), $t_r = 8,37$ мин (условие 1).

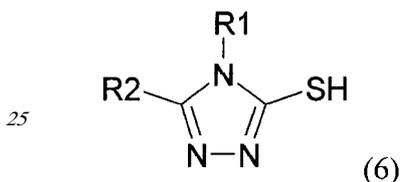
Использовали следующие группы по типу R_3''' :



10 Объектом изобретения также является способ получения в жидкой фазе соединений формулы I по изобретению, заключающийся в том, что он включает взаимодействие изотиоцианатов формулы R_1-NCS с гидразидами формулы $R_2-C(O)-NH-NH_2$, где R_1 и R_2 имеют указанное выше значение, с получением соединений формулы (5)



20 и соединения формулы (5) могут быть подвергнуты обработке основанием с получением соответствующих соединений формулы (6)



и соединения формулы (6) подвергают взаимодействию

30 А) либо с соединением формулы $Br-(CH_2)_n \cdot [Q]_p \cdot [C(X')(Y')]_m \cdot Z'$, где $n' = 1$, $p' = m' = 0$ и Z' имеет указанное выше значение, с получением после удаления аминозащитной группы, присутствующей на молекуле, соответствующего соединения формулы (I),

35 В) либо с соединением формулы $Br-(CH_2)_n \cdot [Q']_p \cdot [C(X')(Y')]_m \cdot Z'$, где $n' = 1$, $Q' = -C(O)-$, $m' = 0$ и Z' имеет указанное выше значение, с получением после удаления защитной функции амина, присутствующей на молекуле, соответствующего соединения формулы (I),

40 С) либо с соединением формулы $Br-(CH_2)_n \cdot [Q]_p \cdot [C(X')(Y')]_m \cdot Z'$, где Q' , X' , Y' , Z' , n' , p' и m' имеют указанное выше значение, с получением после удаления защитной функции амина, присутствующей на молекуле, соответствующего соединения формулы (I).

45 Соединения I по настоящему изобретению обладают полезными фармакологическими свойствами. Так было обнаружено, что соединения I по настоящему изобретению обладают высокой аффинностью в отношении одного (или нескольких) рецептор(ов) соматостатина. Они могут быть использованы в качестве непептидных агонистов или антагонистов соматостатина селективным или неселективным образом.

50 Следовательно, соединения по настоящему изобретению могут иметь различные терапевтические применения. Их может быть удобно использовать при лечении патологических состояний или заболеваний, таких как указаны выше и в которых задействованы один (или несколько) рецептор(ов) соматостатина.

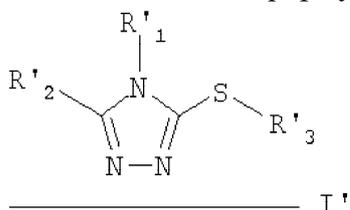
Иллюстрации фармакологических свойств соединений по изобретению представлены далее в экспериментальной части.

Соединения по изобретению также являются аналогами уротензина II и поэтому особенно эффективны при лечении патологических состояний или заболеваний в которых задействован уротензин II.

Объектом настоящей заявки также являются фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного компонента, по крайней мере, один из продуктов формулы 1, как указано выше, а также соли присоединения фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот указанных продуктов формулы I, объединенные с фармацевтически приемлемым носителем.

Соединения формулы I, где либо R_1 представляет собой $(CH_2)_2-W$ и W представляет собой морфолино или пиперазинил, R_2 фенил, м-хлорфенил или 4-пиридил, и R_3 атом водорода, либо R_1 представляет собой $(CH_2)_2-W$ и W представляет собой пирролидинил, R_2 п-хлорфенил и R_3 атом водорода, были описаны в Phosphorus, Sulfur and Silicon, 2000, vol.164 pp.67-81, но только в качестве промежуточных соединений синтеза, и терапевтическая активность для этих соединений не рассматривалась.

Следовательно, объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного компонента, объединенного с фармацевтически приемлемым носителем, по крайней мере, одно соединение общей формулы



в рацемической, энантиомерной форме или все комбинации этих форм, где один из радикалов R'_1 , R'_2 или R'_3 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n-[Q]$ $-(CH_2)_m-NXY$ или $-(CH_2)_n-W$, где

W представляет собой гетероциклоалкил, содержащий, по крайней мере, один атом азота;

Q представляет собой $-O-$, $-S-$, $-C(O)-NH-$, $-C(Z_q)(Z'_q)-$, арил или (C_3-C_7) циклоалкил;

Z_q и Z'_q , независимо, представляют собой атом водорода, арил, необязательно замещенный арилом, (C_3-C_7) циклоалкил-алкилом, арилалкилом, $-C(O)O-R$ или $-C(O)-NH-R'$;

R представляет собой (C_1-C_6) алкил, арильный или аралкильный радикал, где арил и аралкил необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: (C_1-C_6) алкокси, гидроксид, галоген, нитро, циано, амино, (C_1-C_6) алкиламино и ди $((C_1-C_6)$ алкил)амино;

R' представляет собой (C_1-C_6) алкильный, арильный, аралкильный, гетероарильный или гетероарил-алкильный радикал, где арильный, аралкильный, гетероарильный и гетероарил-алкильный радикалы необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из: (C_1-C_6) алкокси, гидроксид, галоген, нитро, циано, амино, (C_1-C_6) алкиламино, ди $((C_1-C_6)$ алкил)амино;

X и Y независимо представляют собой атом водорода, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси-карбонил или гетероарил-алкил, или X и Y , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно

замещенный (C₁-C₆)алкилом;

р равно 0 или 1; n и m равны, независимо, целому числу от 0 до 6;

и два других радикала независимо представляют собой радикал формулы

5 $-(\text{CH}_2)_n[\text{Q}']_p[\text{C}(\text{X}')(\text{Y}')]_m\text{Z}'$, где

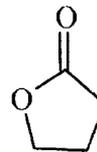
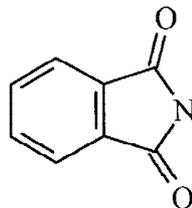
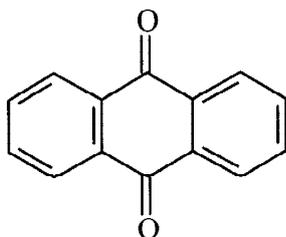
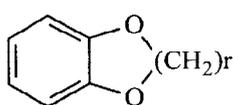
Q' представляет собой -O-, -S-, -C(O)-, -NH-, -CH=CH- или -C=C-;

X', Y' и Z' независимо представляют собой атом водорода, (C₁-C₆)алкил,

(C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси-карбонил, циано, амина, (C₁-C₆)алкиламино,

10 ди((C₁-C₆)алкил)амино, (C₃-C₇)циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил,

или радикал формулы



20 r = 1, 2 или 3

где (C₃-C₇)циклоалкильный, гетероциклоалкильный, арильный и гетероарильный радикалы необязательно замещены одним или несколькими одинаковыми или

25 различными заместителями, выбранными из: $-(\text{CH}_2)_q$, -X''-Y'', гидроксид, галоген,

нитро, циано, амина, (C₁-C₆)алкиламино и ди((C₁-C₆)алкил)амино;

X'' представляет собой -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO₂- или ковалентную связь;

Y'' представляет собой (C₁-C₆)алкильный радикал, необязательно замещенный

30 одним или несколькими одинаковыми или различными галоген радикалами; или арил

или гетероарил, необязательно замещенные одним или несколькими одинаковыми или

различными заместителями, выбранными из: (C₁-C₆)алкокси, гидроксид, галоген,

нитро, циано, амина, (C₁-C₆)алкиламино и ди((C₁-C₆)алкил)амино;

р' равно 0 или 1, и n', m' и q' равны, независимо, целому числу от 0 до 6.

35 Фармацевтическая композиция по изобретению может быть в виде твердого

вещества, например порошков, гранул, таблеток, желатиновых капсул или

суппозиториев. Соответствующими твердыми основаниями могут быть, например,

40 целлюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметил целлюлоза натрия, поливинилпирролидин

и воск.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение по изобретению, также

могут быть представлены в жидком виде, например растворы, эмульсии, суспензии

или сиропы.

45 Соответствующими жидкими основаниями могут быть, например, вода,

органические растворители, такие как глицерин или гликоли, а также их смеси, в

различных пропорциях, в воде с добавлением фармацевтически приемлемых масел или

жиров. Стерильные жидкие композиции могут быть использованы для

50 внутримышечных, внутривенных или подкожных инъекций, и стерильные

композиции также могут вводиться внутривенно.

Все технические и научные термины, используемые в настоящем тексте, имеют

значение, известное специалисту в данной области. Более того, все патенты (или

патентные заявки), а также другие библиографические ссылки включены здесь в качестве ссылки.

Экспериментальная часть:

Другие соединения по изобретению, полученные в соответствии со способами примеров А, В, С и D, описанных ранее, приведены в таблице ниже.

Соединения характеризовались их временем удержания (вр.уд.), выраженным в минутах, определяемым жидкостной хроматографией (LC), и их молекулярным пиком (M+N)⁺, определяемым с помощью масс-спектрометрии (MS). Для масс-спектрометрии единичный квадрупольный масс-спектрометр (Micromass, Platform model), снабженный источником электрораспыления, использовался с разрешением 0,8 Da при 50% valley.

Условиями, для представленных примеров, являются следующие: Элюент: А: вода + 0,02% трифторуксусная кислота; В: Ацетонитрил

Условие 1 (C1):

Т (мин)	А (%)	В(%)
0	95	5
8,5	10	90
10,5	10	90
10,6	95	5
15	95	5

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Инъекция: 10 мкл

Комнатная температура

Длина волны (% УФ): 220 нм

Колонка: Urtisphere HDO 3 мкм 75* 4,6 мм i.d.

Условие 2(C2):

Т (мин)	А(%)	В(%)
0	100	0
6	20	80
8	20	80
8,1	100	0
10	100	0

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Инъекция: 5 мкл

Комнатная температура

Длина волны (% УФ): 220 нм

Колонка: Urtisphere ODS 3 мкм 50 * 4,6 мм i.d

Условиями в соответствии с примерами являются следующие:

Примеры	Условия	Примеры	Условия	Примеры	Условия
1-15	1	163-164	1	374-466	1
16-30	2	165-191	2	467-489	2
31-45	1	192-210	1	490	1
46-59	2	211-213	2	491-495	2
60	1	214	1	496-533	1
61-81	2	215-234	2	534-537	2
82-98	1	235-236	1	538-551	1
99-145	2	237-260	2	552	2
146-151	1	261	1	553-582	1

152-153	2	262-269	2	583-638	1
155	1	270-368	1	639-708	1
155-162	2	369-373	2		

5 Данные примеры представлены для иллюстрации вышеуказанных способов и не должны рассматриваться в качестве ограничения области изобретения.

В каждой иллюстрации радикалы R_1 , R_2 и R_3 , радикалы X_1 , X_2 и X_3 представляют соответственно оставшуюся часть соединения формулы (I).

10

15

20

25

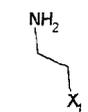
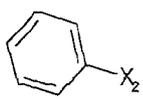
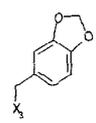
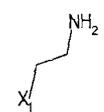
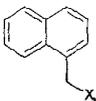
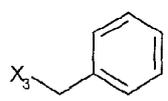
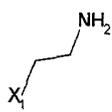
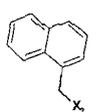
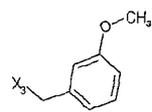
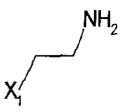
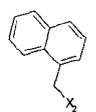
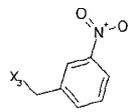
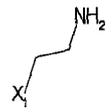
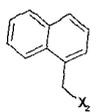
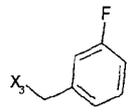
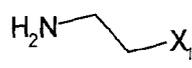
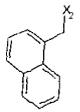
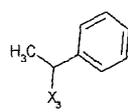
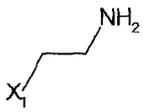
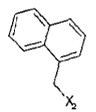
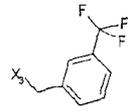
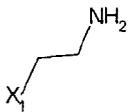
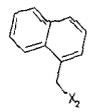
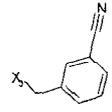
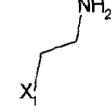
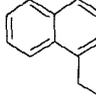
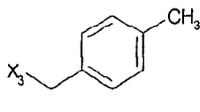
30

35

40

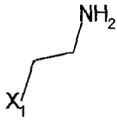
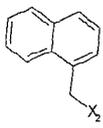
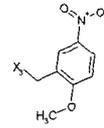
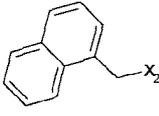
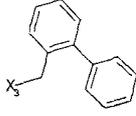
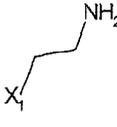
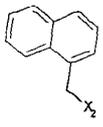
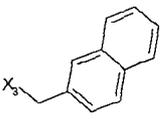
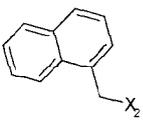
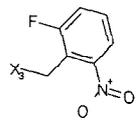
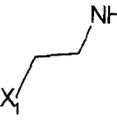
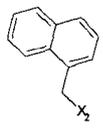
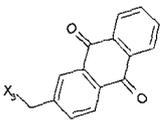
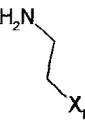
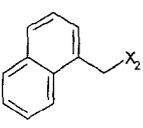
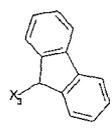
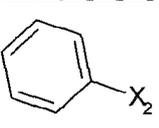
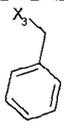
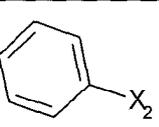
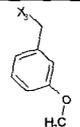
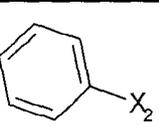
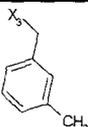
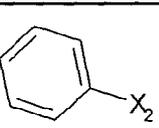
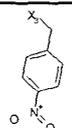
45

50

	R1	R2	R3	RT	MH+
5				7.46	355.23
10				7.39	375.27
15				7.11	405.33
20				7.17	420.33
25				7.29	393.21
30				7.26	389.36
35				7.70	443.21
40				7.02	400.33
45				7.30	389.29

50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

10				7.22	450.35
11				7.72	451.36
12				7.50	425.35
13				7.14	438.32
14				7.56	505.32
15				7.75	449.37
16				3.71	311.24
17				3.84	341.21
18				3.97	325.24
19				3.86	356.20

5

10

15

20

25

30

35

40

45

20				3.82	356.20
21				3.82	369.21
22				3.82	329.20
23				3.62	336.22
24				3.79	329.17
25				4.60	367.20
26				3.37	389.16
27				3.99	325.25
28				3.90	386.10
29				4.36	379.18

50

5	30				3.90	371.23
10	31				7.31	361.28
15	32				7.03	391.31
20	33				7.09	406.32
25	34				7.21	379.21
30	35				7.11	375.38
35	36				7.61	429.18
40	37				6.92	386.32
45	38				7.27	375.30
50	39				7.13	436.32

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

40				7.64	437.33
41				7.41	411.33
42				7.45	389.37
43				7.04	424.30
44				7.48	491.29
45				7.73	435.35
46				3.87	341.25
47				3.95	371.28
48				4.02	386.18
49				3.98	386.18

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

50				3.96	399.20
51				3.96	399.20
52				3.98	359.21
53				4.02	355.24
54				4.20	375.18
55				3.90	359.20
56				4.83	397.26
57				4.49	409.17
58				3.54	419.23
59				4.14	355.24

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

60				7.57	385.23
61				4.09	345.08
62				4.16	375.05
63				4.31	359.06
64				4.23	390.03
65				4.19	390.04
66				4.20	403.19
67				4.17	403.02
68				4.02	370.06
69				4.43	379.16

5	70				4.62	413.00
10	71				4.03	370.06
15	72				4.25	420.05
20	73				4.68	413.00
25	74				4.83	421.07
30	75				4.59	395.04
35	76				4.26	359.06
40	77				4.55	373.07
45	78				4.40	377.10
50	79				4.12	390.04

5	80				4.08	407.99
10	81				4.54	413.17
15	82				7.74	389.16
20	83				6.55	401.32
25	84				6.62	416.31
30	85				6.70	389.20
35	86				6.64	385.37
40	87				7.11	439.21
45	88				6.47	396.30
50	89				6.79	385.29

5

10

15

20

25

30

35

40

45

90				6.68	446.32
91				7.21	447.33
92				6.96	421.32
93				6.97	399.37
94				6.57	434.30
95				6.73	371.28
96				7.23	445.36
97				6.99	376.33
98				7.65	407.36
99				4.18	369.31

50

5

10

15

20

25

30

35

40

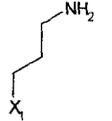
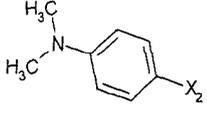
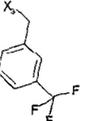
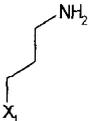
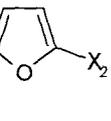
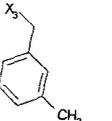
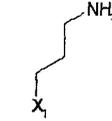
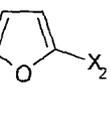
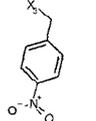
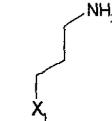
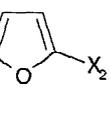
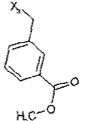
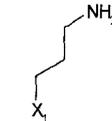
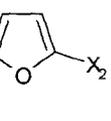
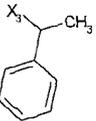
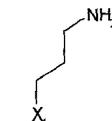
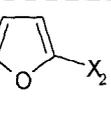
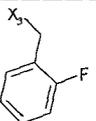
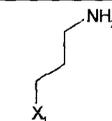
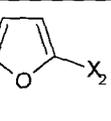
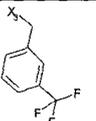
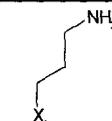
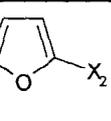
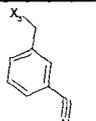
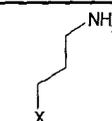
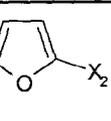
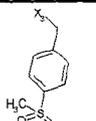
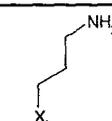
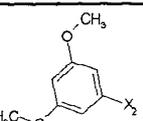
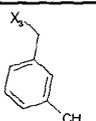
45

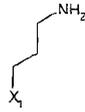
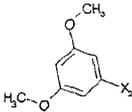
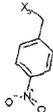
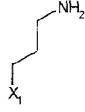
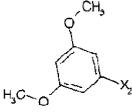
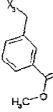
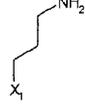
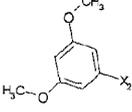
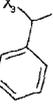
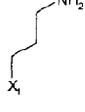
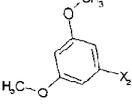
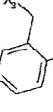
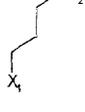
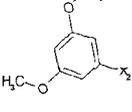
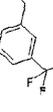
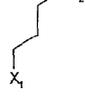
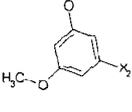
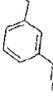
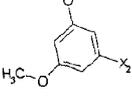
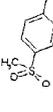
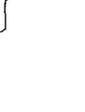
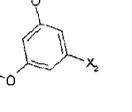
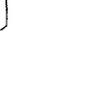
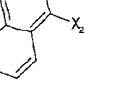
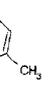
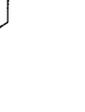
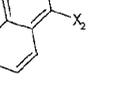
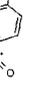
50

100				4.07	345.27
101				4.08	339.31
102				4.21	365.21
103				3.82	356.23
104				4.87	387.26
105				4.45	381.23
106				4.61	347.36
107				4.55	359.34
108				5.01	421.33
109				3.54	383.19

5	110				4.23	353.31
10	111				4.65	389.27
15	112				4.51	420.24
20	113				4.47	433.25
25	114				4.53	393.24
30	115				4.33	400.25
35	116				4.22	359.22
40	117				4.34	382.30
45	118				4.27	382.30
50	119				4.14	386.29

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

120				4.66	436.29
121				4.13	329.29
122				3.96	360.27
123				3.94	373.26
124				4.04	329.29
125				3.91	333.27
126				4.47	383.24
127				3.78	340.29
128				3.47	393.23
129				4.45	399.31

5	130				4.35	430.30
10	131				4.29	443.32
15	132				4.37	399.31
20	133				4.26	403.27
25	134				4.76	453.29
30	135				4.16	410.28
35	136				3.90	463.28
40	137				4.48	399.31
45	138				4.57	389.31
50	139				4.46	420.28

5

10

15

20

25

30

35

40

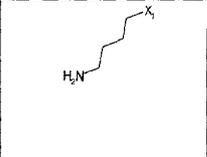
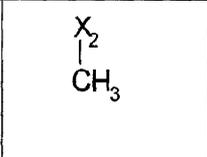
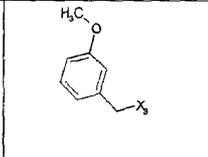
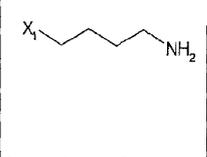
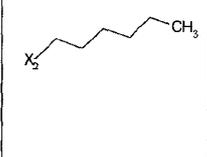
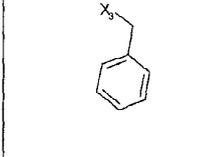
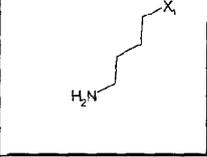
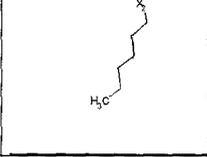
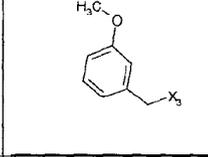
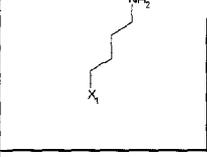
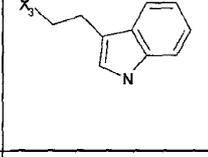
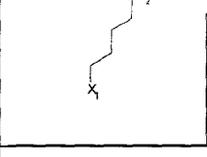
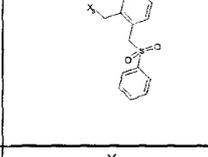
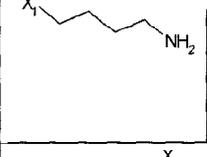
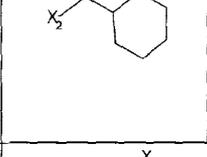
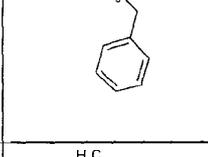
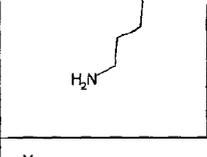
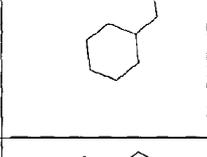
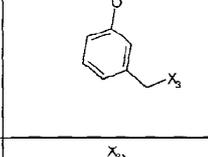
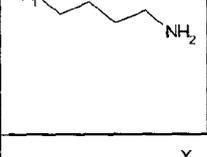
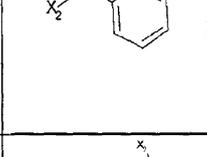
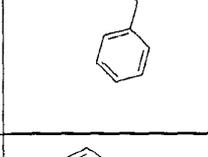
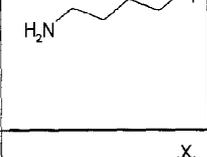
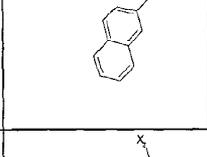
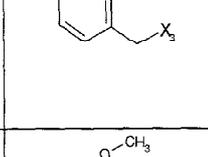
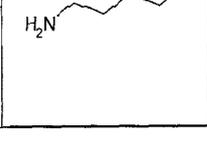
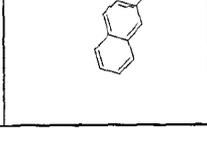
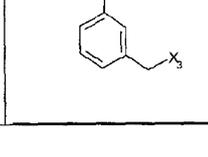
45

140				4.40	433.29
141				4.51	389.31
142				4.39	393.28
143				4.87	443.30
144				4.28	400.28
145				4.01	453.26
146				6.11	346.28
147				6.50	334.35
148				6.37	354.30
149				6.17	328.30

50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

150				5.73	336.28
151				6.30	352.30
152				3.52	383.19
153				3.58	413.18
154				7.99	523.30
155				3.60	384.15
156				3.66	414.14
157				3.35	345.16
158				3.40	375.14
159				2.74	277.19

5	160				2.84	307.18
10	161				3.93	347.26
15	162				3.94	377.25
20	163				8.04	400.37
25	164				8.25	501.33
30	165				3.85	359.25
35	166				3.87	389.25
40	167				3.50	353.21
45	168				3.94	403.18
50	169				3.98	433.21

5

10

15

20

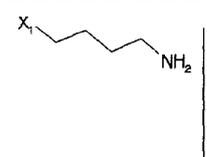
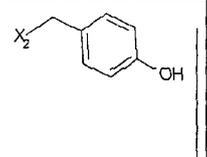
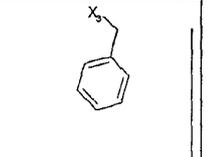
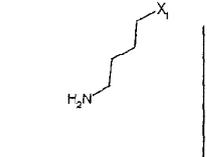
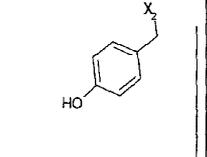
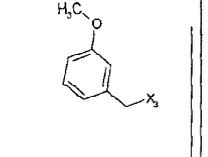
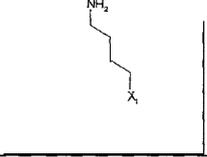
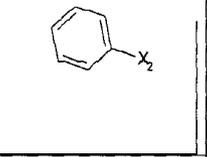
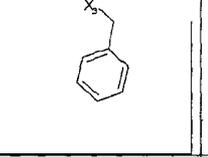
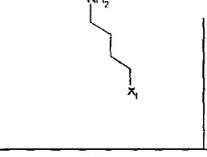
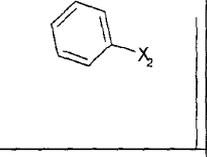
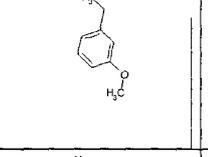
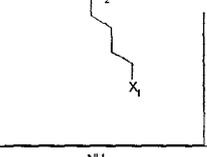
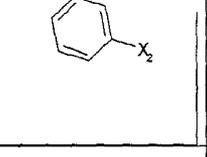
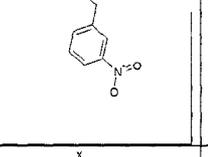
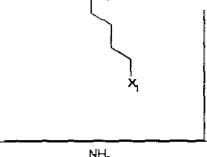
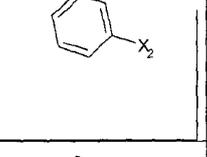
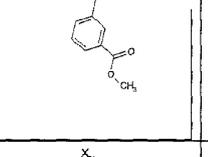
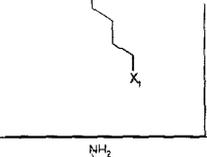
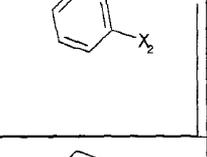
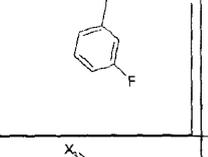
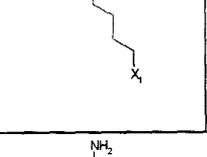
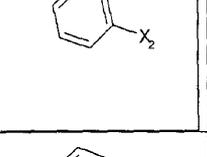
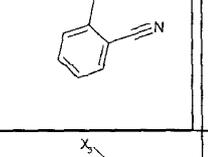
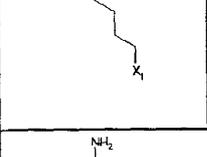
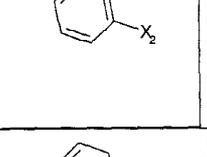
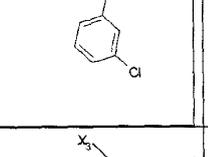
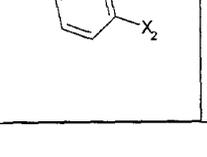
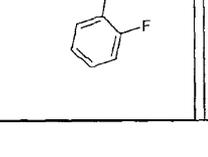
25

30

35

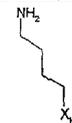
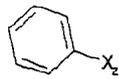
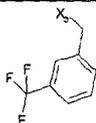
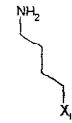
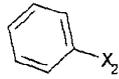
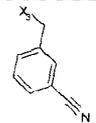
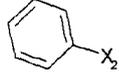
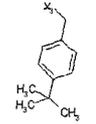
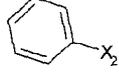
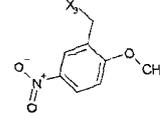
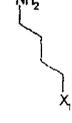
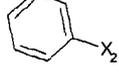
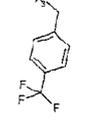
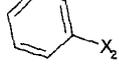
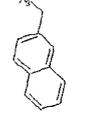
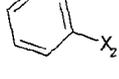
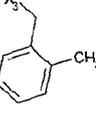
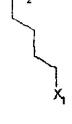
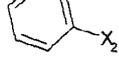
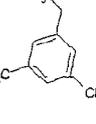
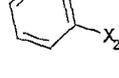
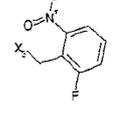
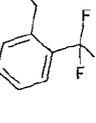
40

45

170				3.04	369.20
171				3.12	399.18
172				3.90	339.20
173				4.07	369.16
174				4.08	384.10
175				4.08	397.11
176				4.12	357.14
177				3.90	364.13
178				4.32	373.08
179				4.06	357.15

50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

180				4.54	407.25
181				3.94	364.30
182				4.94	395.17
183				4.14	414.09
184				4.58	407.08
185				4.51	389.12
186				4.22	353.17
187				4.51	367.17
188				4.00	402.06
189				4.47	407.25

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

190				4.14	357.29
191				4.31	371.14
192				7.96	433.90
193				7.80	413.93
194				8.01	402.95
195				8.15	422.88
196				7.83	413.93
197				8.28	456.90
198				7.83	413.92
199				8.57	445.02

5

10

15

20

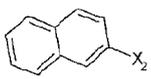
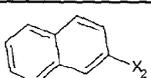
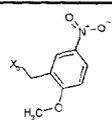
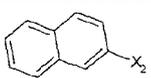
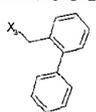
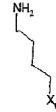
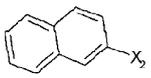
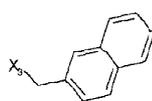
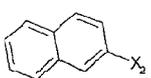
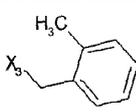
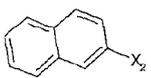
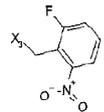
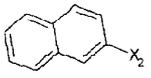
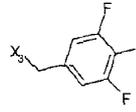
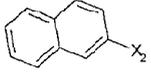
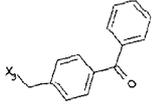
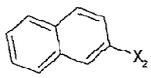
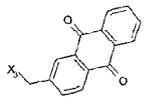
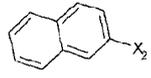
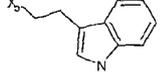
25

30

35

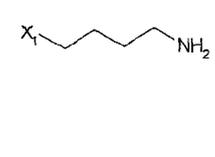
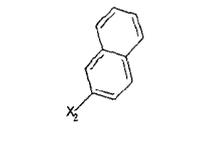
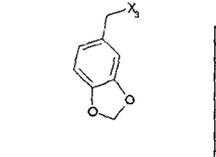
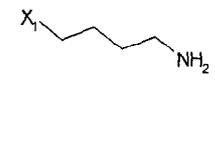
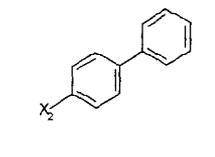
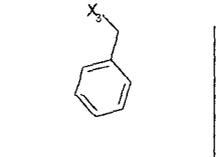
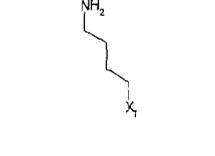
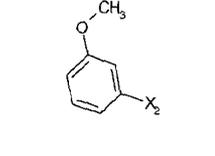
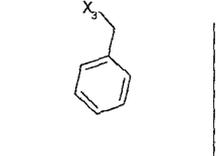
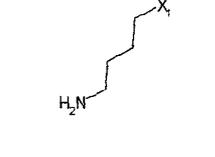
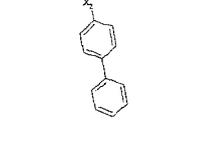
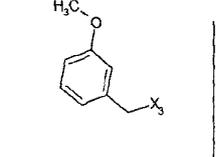
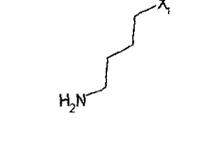
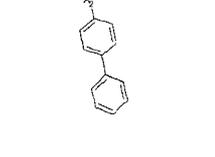
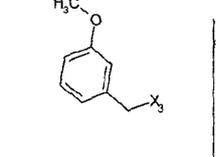
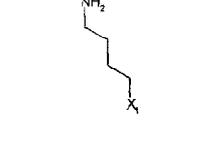
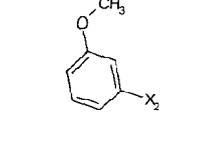
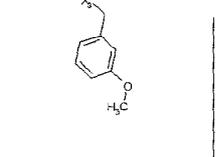
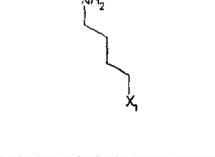
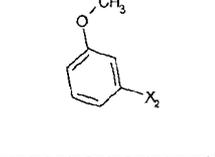
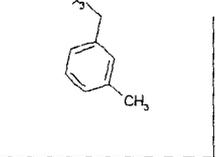
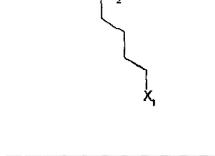
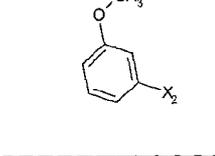
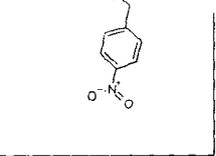
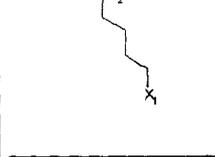
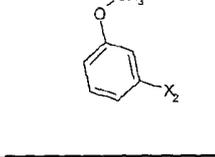
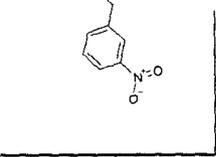
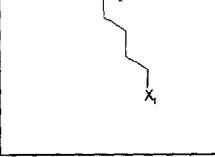
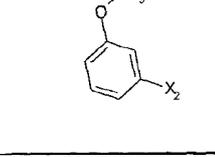
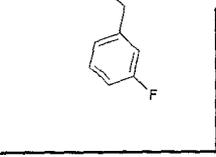
40

45

200				8.03	403.02
201				7.99	463.90
202				8.51	464.93
203				8.25	438.94
204				8.04	402.96
205				7.89	451.88
206				8.13	442.95
207				8.23	492.96
208				8.33	518.86
209				8.20	442.20

50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

210				8.03	433.25
211				4.22	415.18
212				4.16	369.24
213				4.24	445.21
214				8.19	444.94
215				4.21	399.23
216				4.38	383.23
217				4.25	414.20
218				4.20	414.19
219				4.24	387.20

5

10

15

20

25

30

35

40

45

220				4.05	394.22
221				4.31	383.23
222				4.06	394.22
223				4.19	387.20
224				4.62	437.21
225				5.01	425.28
226				4.28	444.24
227				4.68	437.21
228				4.84	445.27
229				4.60	419.25

50

5

10

15

20

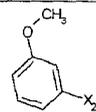
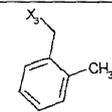
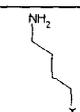
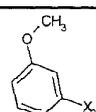
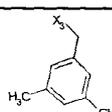
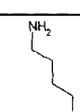
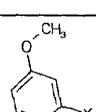
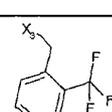
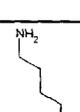
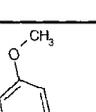
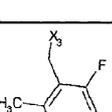
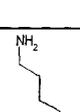
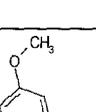
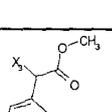
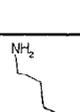
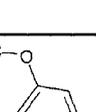
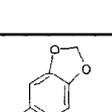
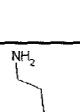
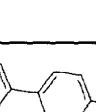
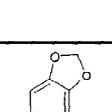
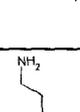
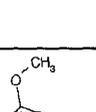
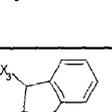
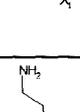
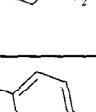
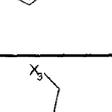
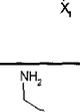
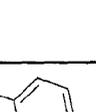
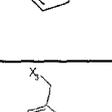
25

30

35

40

45

230				4.32	383.23
231				4.60	397.24
232				4.56	437.21
233				4.42	401.21
234				4.28	427.22
235				7.73	413.24
236				8.26	459.27
237				4.84	443.26
238				4.34	373.18
239				4.39	403.16

50

5

10

15

20

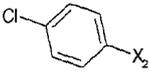
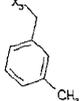
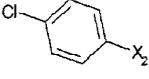
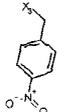
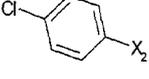
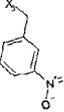
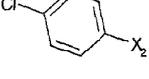
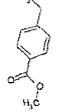
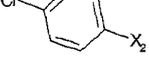
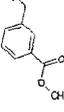
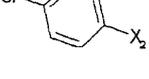
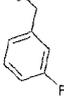
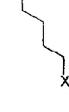
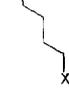
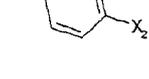
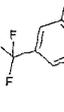
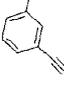
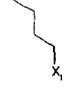
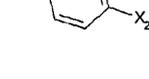
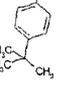
25

30

35

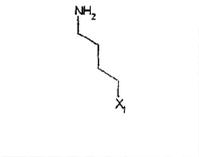
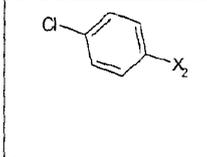
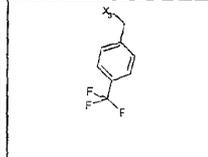
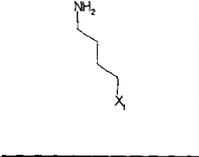
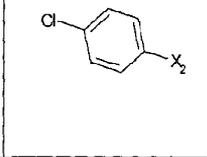
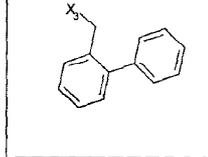
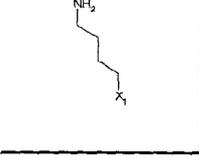
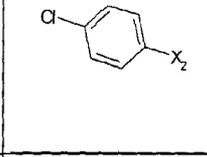
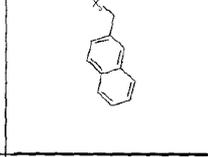
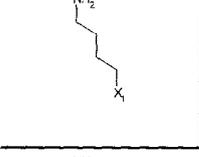
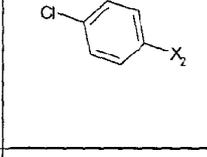
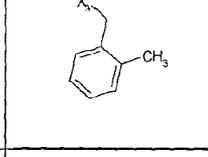
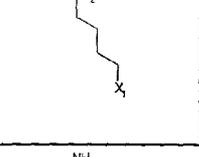
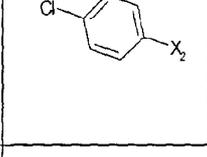
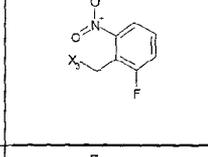
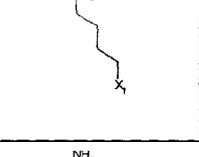
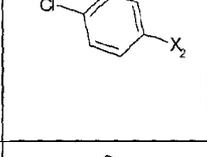
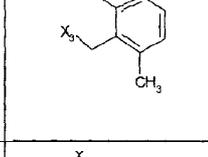
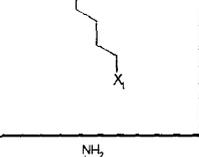
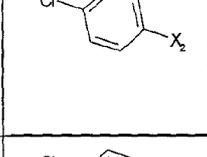
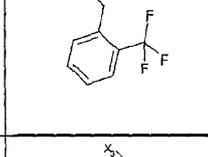
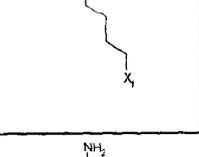
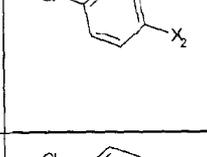
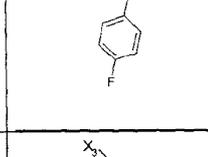
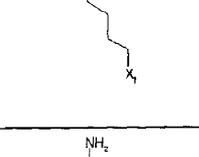
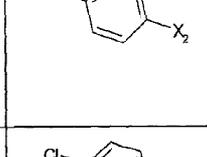
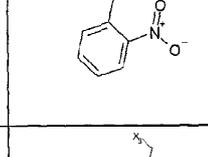
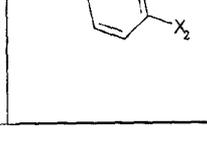
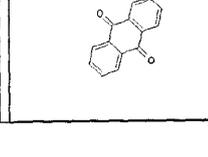
40

45

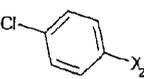
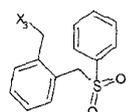
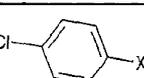
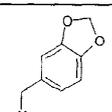
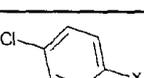
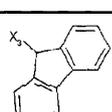
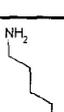
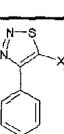
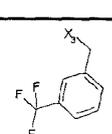
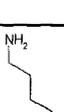
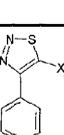
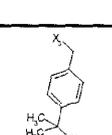
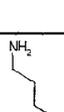
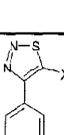
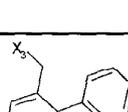
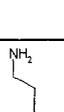
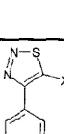
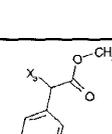
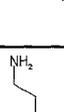
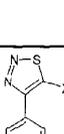
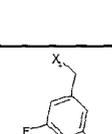
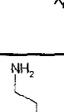
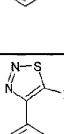
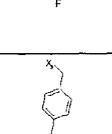
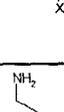
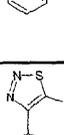
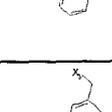
240				4.56	387.17
241				4.44	418.14
242				4.40	418.14
243				4.37	431.17
244				4.38	431.18
245				4.44	391.17
246				4.25	398.15
247				4.80	441.14
248				4.26	398.14
249				5.17	429.24

50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

250				4.86	441.14
251				4.99	449.22
252				4.77	423.18
253				4.50	387.18
254				4.32	436.14
255				4.59	405.17
256				4.72	441.15
257				4.44	391.17
258				4.36	418.15
259				4.86	503.21

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

260				4.50	448.20
261				7.90	417.19
262				5.00	447.19
263				4.93	491.19
264				5.29	479.27
265				5.13	499.24
266				4.62	481.21
267				4.83	477.18
268				4.93	527.24
269				4.97	553.19

5

10

15

20

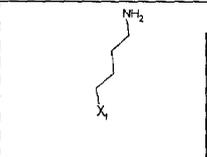
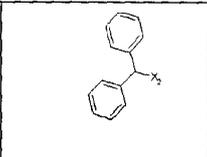
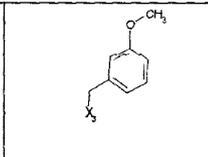
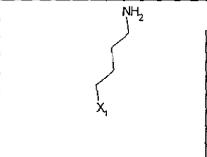
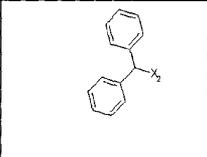
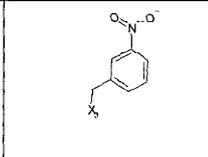
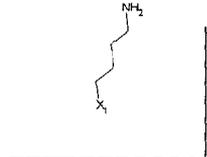
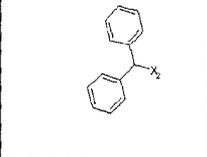
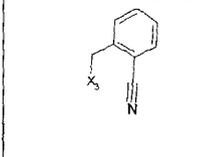
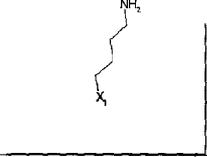
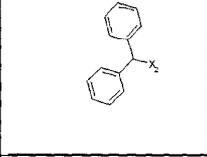
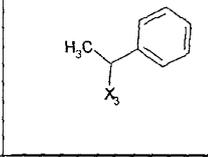
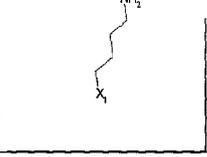
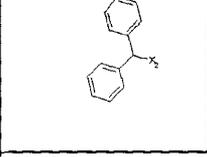
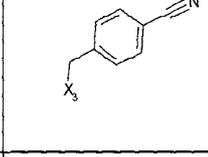
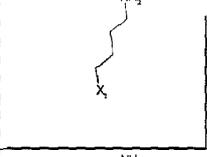
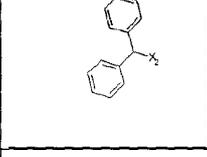
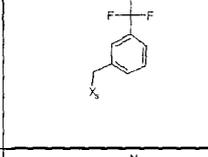
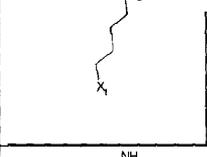
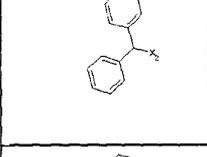
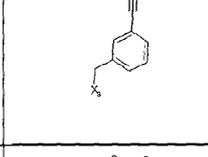
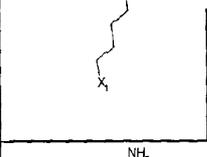
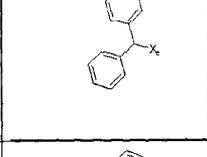
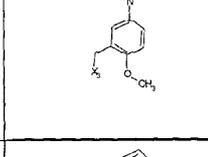
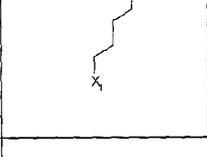
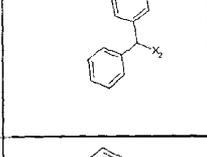
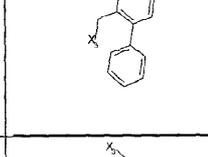
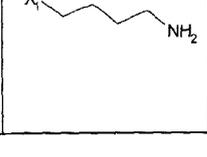
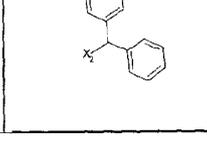
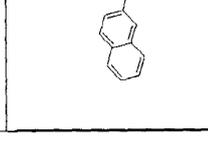
25

30

35

40

45

270				8.10	458.96
271				8.13	473.89
272				7.98	453.96
273				8.19	442.97
274				7.97	453.95
275				8.49	496.91
276				7.98	453.94
277				8.17	503.91
278				8.70	504.95
279				8.43	478.96

50

5

10

15

20

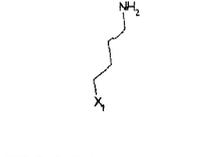
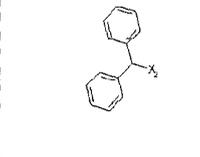
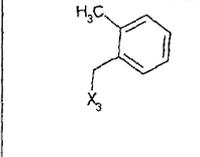
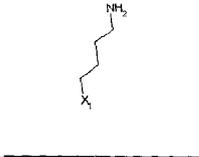
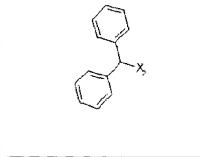
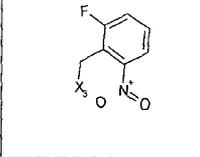
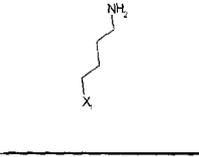
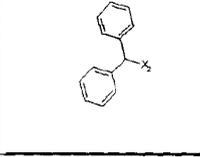
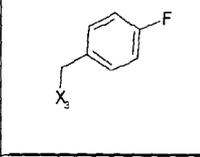
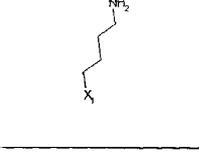
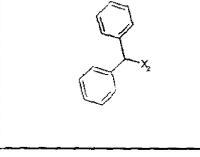
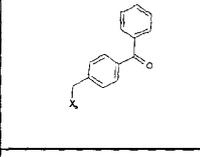
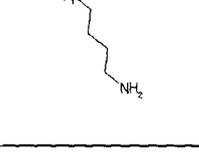
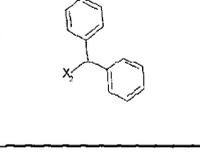
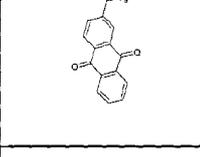
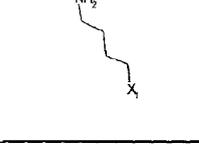
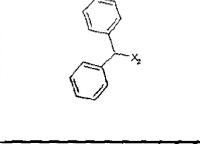
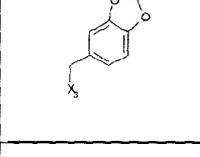
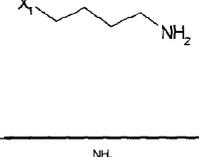
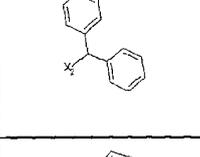
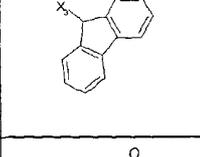
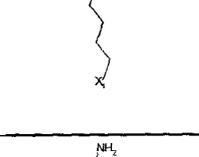
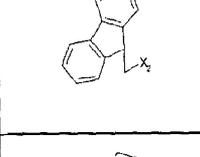
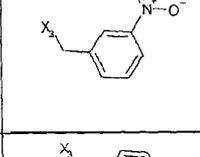
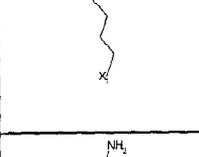
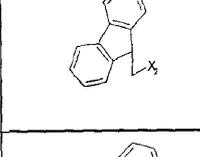
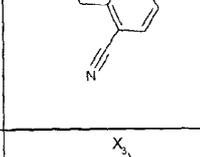
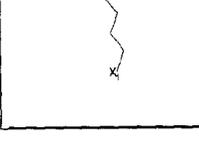
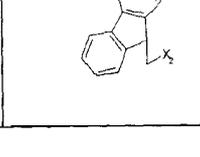
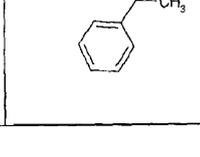
25

30

35

40

45

280				8.18	442.97
281				8.07	491.89
282				8.14	446.92
283				8.46	532.87
284				8.51	558.83
285				8.17	473.28
286				8.71	502.91
287				8.33	485.89
288				8.21	465.93
289				8.41	454.95

50

5	290				8.55	474.88
10	291				8.17	465.93
15	292				8.69	511.31
20	293				8.19	465.93
25	294				8.50	455.00
30	295				8.36	515.87
35	296				8.92	516.91
40	297				8.67	490.91
45	298				8.31	503.87
50	299				8.59	494.88

5

10

15

20

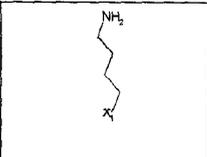
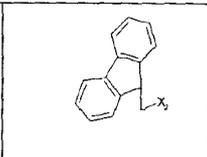
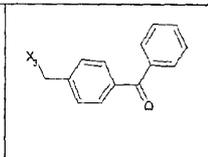
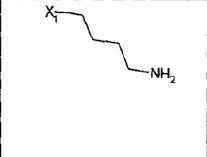
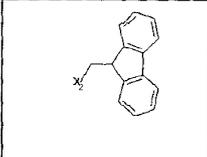
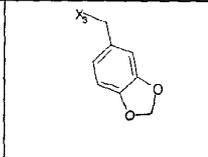
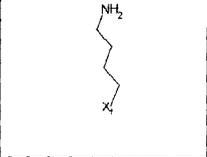
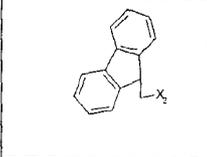
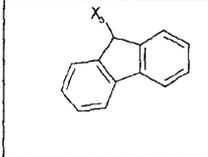
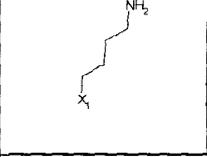
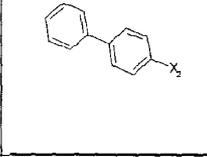
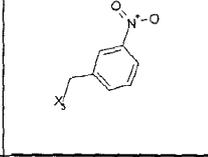
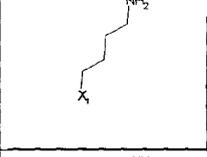
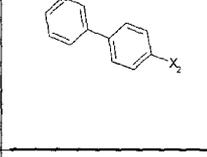
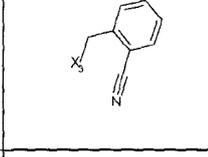
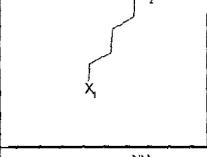
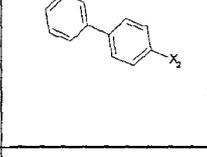
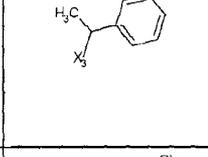
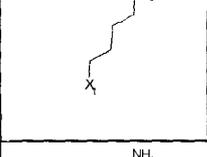
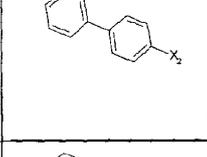
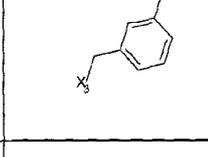
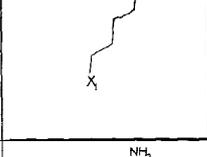
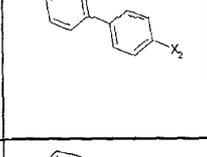
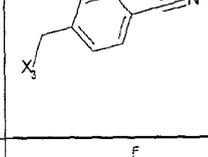
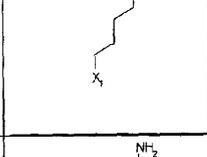
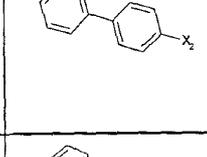
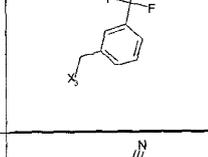
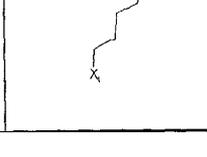
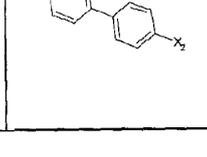
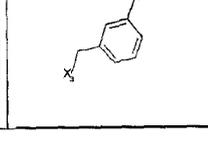
25

30

35

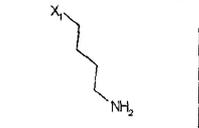
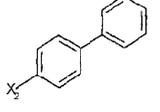
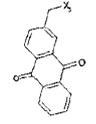
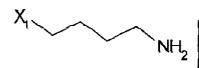
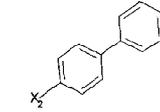
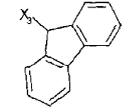
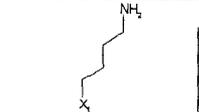
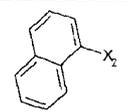
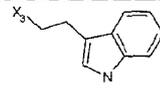
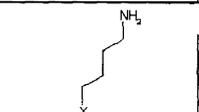
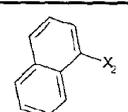
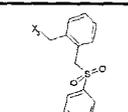
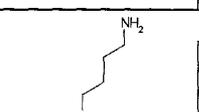
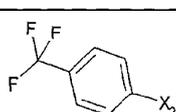
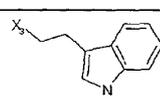
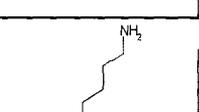
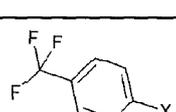
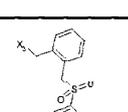
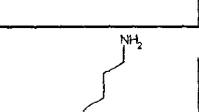
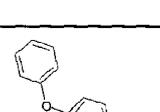
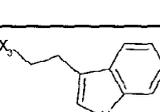
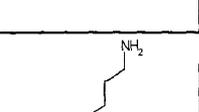
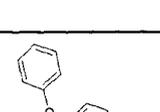
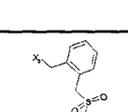
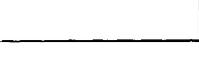
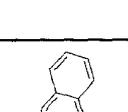
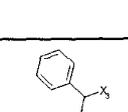
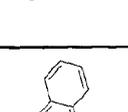
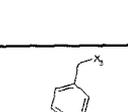
40

45

300				8.65	544.86
301				8.37	485.29
302				8.92	514.89
303				8.23	459.91
304				8.07	439.94
305				8.30	428.97
306				8.41	448.90
307				8.08	439.94
308				8.54	482.90
309				8.09	439.94

50

5	310				8.94	470.96
10	311				8.36	428.97
15	312				8.24	489.91
20	313				8.77	490.93
25	314				8.54	464.94
30	315				8.31	428.98
35	316				8.18	477.89
40	317				8.22	432.95
45	318				8.46	468.89
50	319				8.59	518.90

5	320				8.60	544.85
10	321				8.79	488.96
15	322				8.07	442.30
20	323				8.19	543.29
25	324				8.20	460.29
30	325				8.34	561.26
35	326				8.40	484.34
40	327				8.54	585.30
45	328				8.64	479.36
50	329				8.81	459.36

5

10

15

20

25

30

35

40

45

330				8.18	478.30
331				8.51	471.28
332				8.65	479.37
333				8.41	453.32
334				8.48	507.34
335				8.12	466.29
336				8.50	502.40
337				8.51	533.30
338				8.30	456.30
339				8.41	557.30

50

5

10

15

20

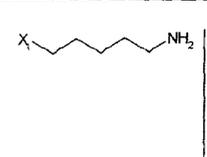
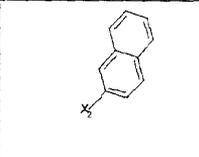
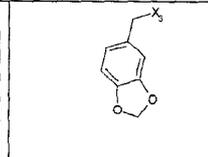
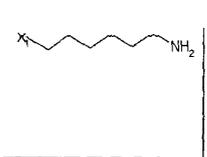
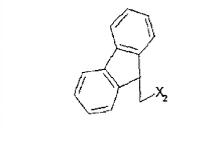
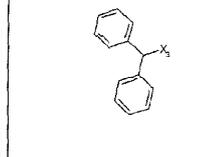
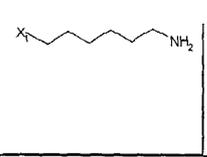
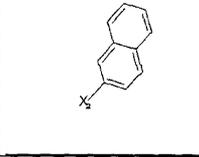
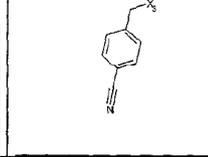
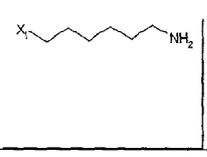
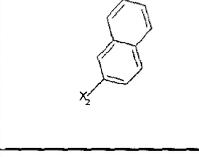
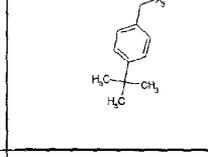
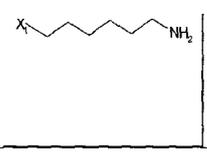
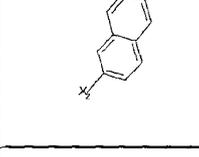
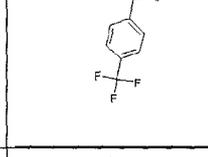
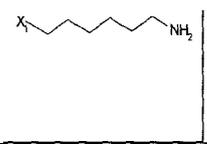
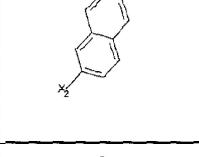
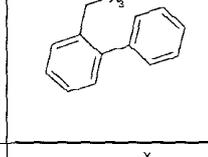
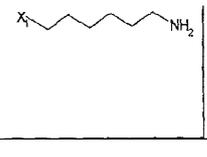
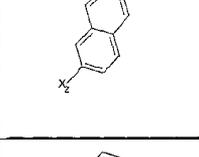
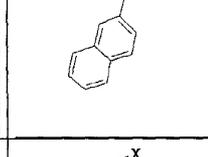
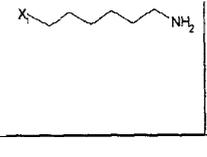
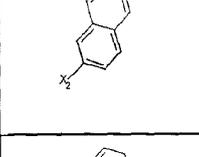
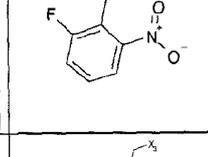
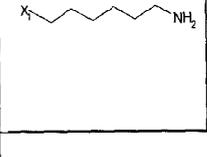
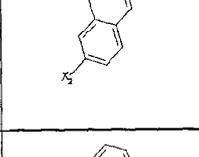
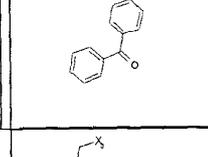
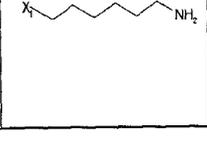
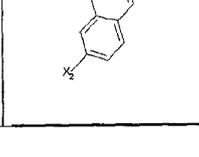
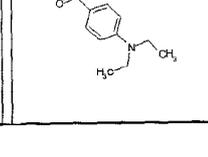
25

30

35

40

45

340				8.10	447.27
341				8.78	493.36
342				8.14	442.29
343				8.94	473.36
344				8.61	485.31
345				8.79	493.36
346				8.55	467.32
347				8.24	480.30
348				8.61	521.35
349				8.60	516.40

50

5	350				8.61	547.30
10	351				8.40	470.30
15	352				8.48	571.30
20	353				8.23	461.28
25	354				7.56	429.26
30	355				7.39	459.39
35	356				7.45	474.39
40	357				7.59	447.27
45	358				7.54	443.43
50	359				8.03	497.25

5

10

15

20

25

30

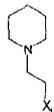
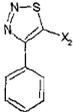
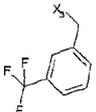
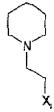
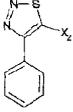
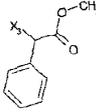
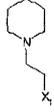
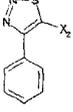
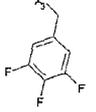
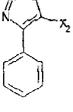
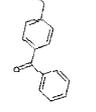
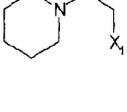
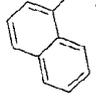
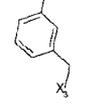
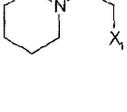
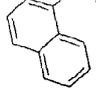
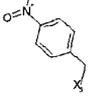
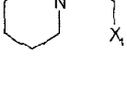
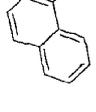
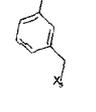
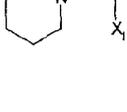
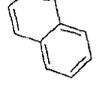
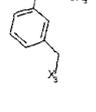
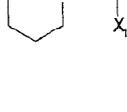
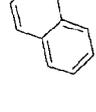
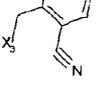
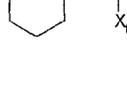
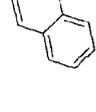
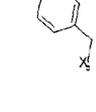
35

40

45

360				7.29	454.40
361				7.59	443.38
362				7.50	504.41
363				8.07	505.42
364				7.78	479.43
365				7.84	457.43
366				7.45	492.38
367				7.55	447.39
368				8.18	503.46
369				4.76	508.21

50

5	370				5.18	531.21
10	371				4.85	521.22
15	372				5.07	517.21
20	373				5.17	567.23
25	374				7.56	457.26
30	375				10.90	488.31
35	376				7.48	488.21
40	377				7.38	501.23
45	378				12.40	465.28
50	379				7.25	468.24

5

10

15

20

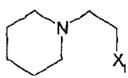
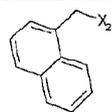
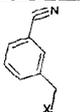
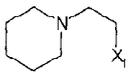
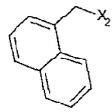
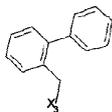
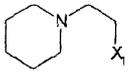
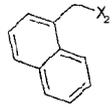
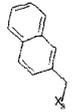
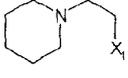
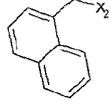
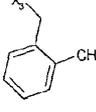
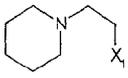
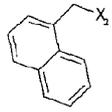
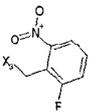
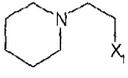
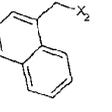
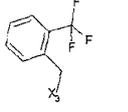
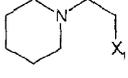
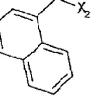
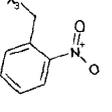
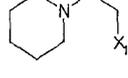
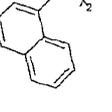
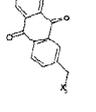
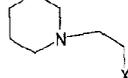
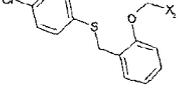
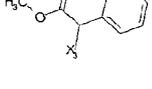
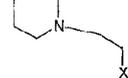
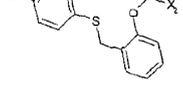
25

30

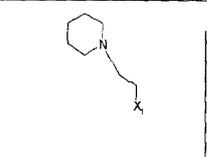
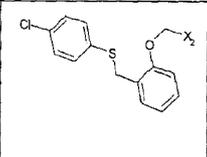
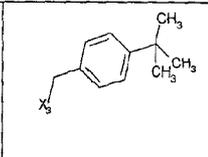
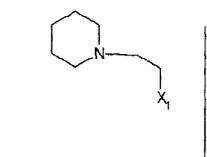
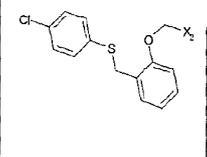
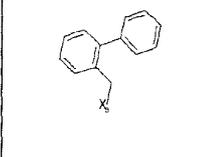
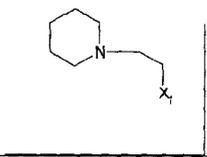
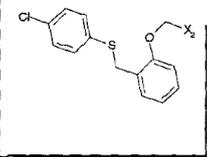
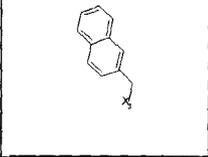
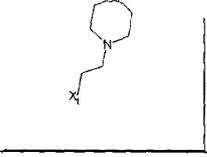
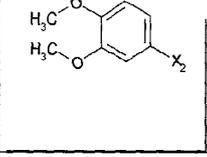
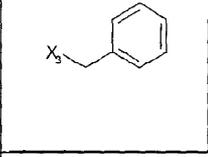
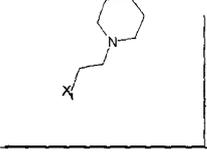
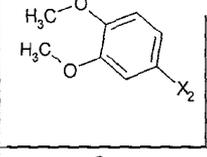
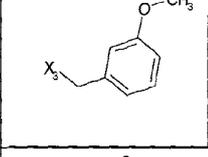
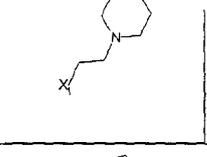
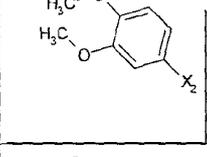
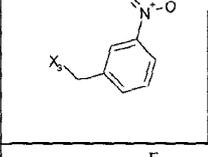
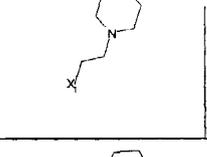
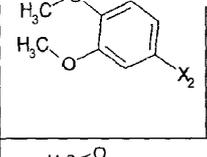
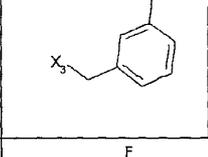
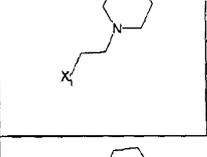
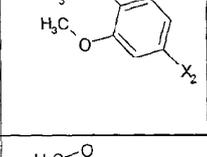
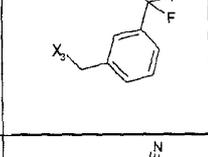
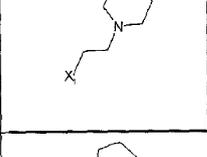
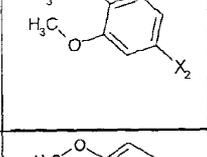
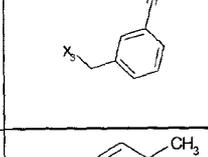
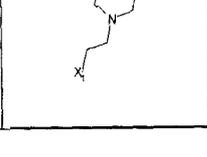
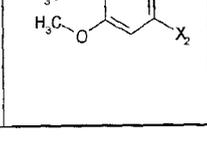
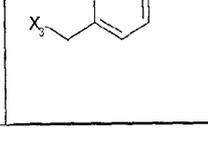
35

40

45

380				7.30	468.24
381				8.12	519.26
382				7.84	493.34
383				7.48	457.26
384				7.40	506.23
385				11.16	511.31
386				7.42	488.23
387				7.89	573.20
388				8.98	623.35
389				9.29	633.34

50

390				9.77	621.41
391				9.52	641.39
392				9.28	615.35
393				6.95	439.28
394				6.86	469.39
395				6.91	484.42
396				7.01	457.29
397				7.45	507.26
398				6.76	464.41
399				7.08	453.39

5	400				7.01	514.40
10	401				7.59	515.41
15	402				7.28	489.44
20	403				6.90	502.40
25	404				6.98	457.41
30	405				7.43	569.36
35	406				7.67	435.22
40	407				7.49	465.36
45	408				7.58	480.37
50	409				7.70	453.27

5

10

15

20

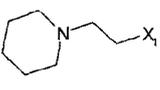
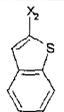
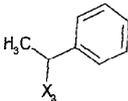
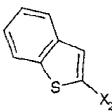
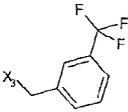
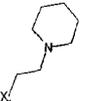
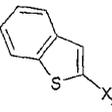
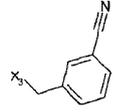
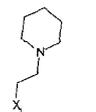
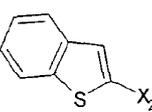
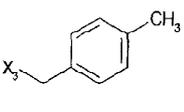
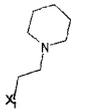
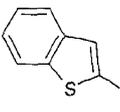
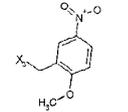
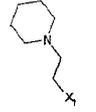
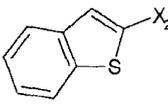
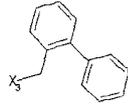
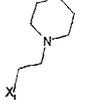
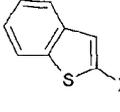
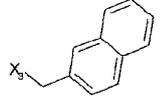
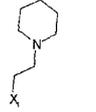
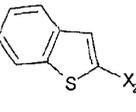
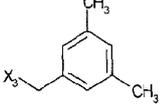
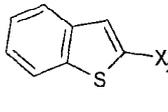
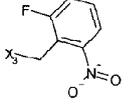
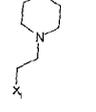
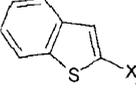
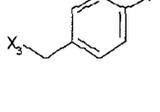
25

30

35

40

45

410				7.69	449.38
411				8.16	503.23
412				7.40	460.35
413				7.71	449.33
414				7.60	510.35
415				8.16	511.37
416				7.94	485.38
417				7.99	463.40
418				7.59	498.34
419				7.68	453.36

50

5

10

15

20

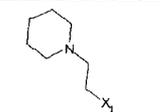
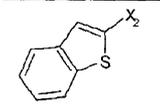
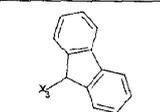
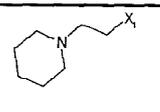
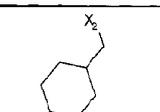
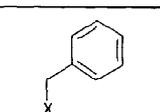
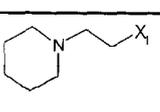
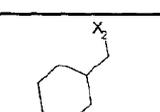
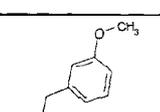
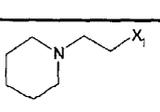
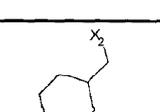
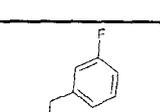
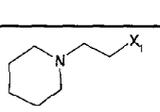
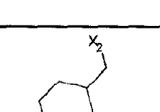
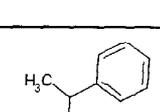
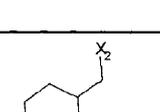
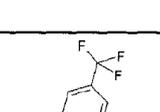
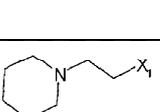
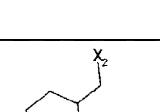
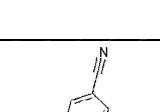
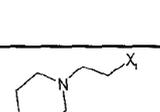
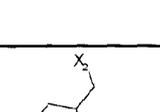
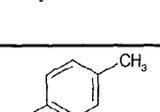
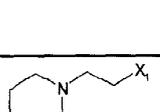
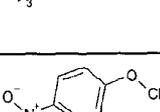
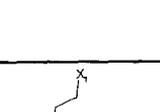
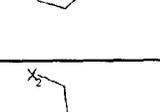
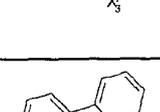
25

30

35

40

45

420				8.38	509.41
421				7.43	399.31
422				7.30	429.44
423				7.46	417.33
424				7.49	413.45
425				7.92	467.31
426				7.19	424.45
427				7.48	413.40
428				7.39	474.44
429				8.01	475.47

50

5

10

15

20

25

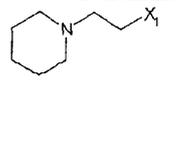
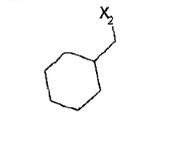
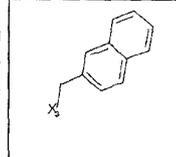
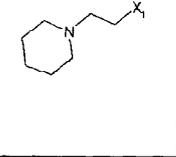
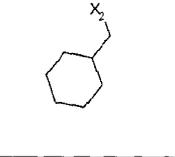
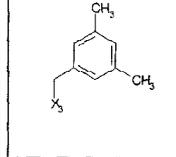
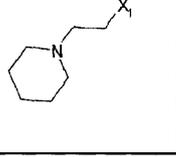
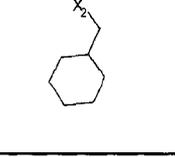
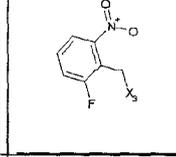
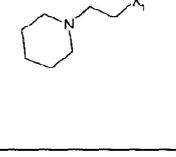
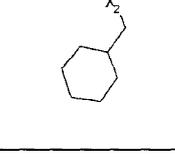
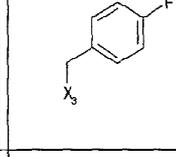
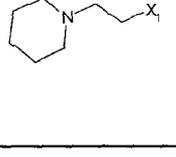
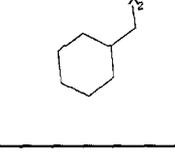
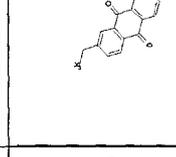
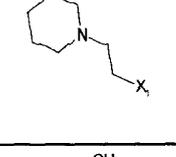
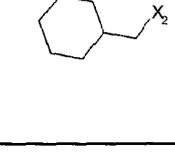
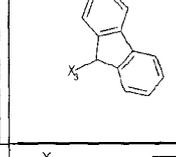
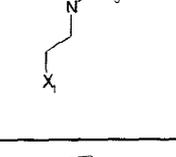
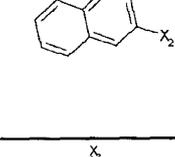
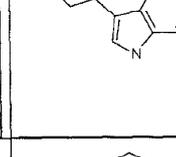
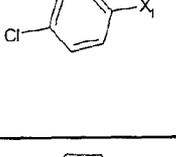
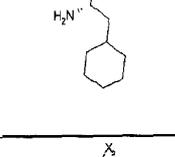
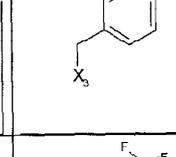
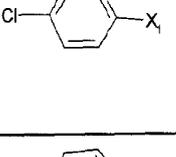
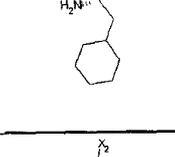
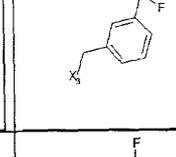
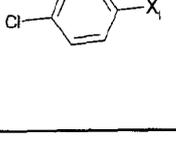
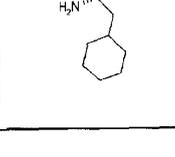
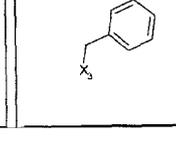
30

35

40

45

50

430				7.70	449.45
431				7.79	427.46
432				7.37	462.42
433				7.45	417.43
434				7.79	529.46
435				8.03	473.48
436				8.10	428.20
437				8.97	427.28
438				9.02	495.23
439				8.62	445.21

5

10

15

20

25

30

35

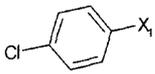
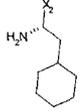
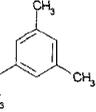
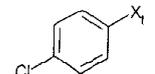
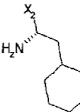
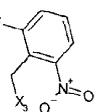
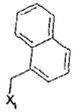
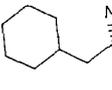
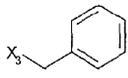
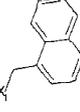
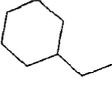
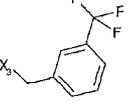
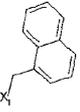
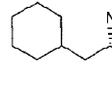
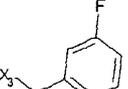
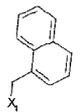
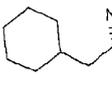
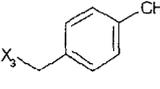
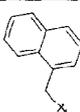
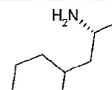
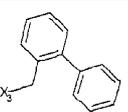
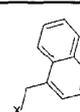
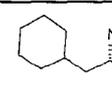
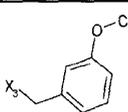
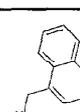
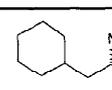
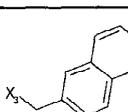
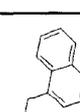
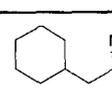
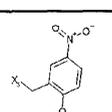
40

45

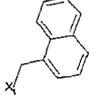
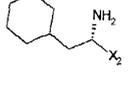
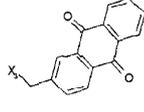
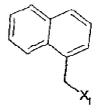
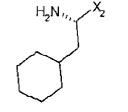
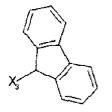
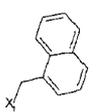
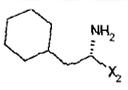
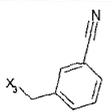
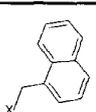
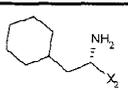
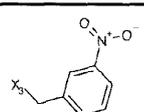
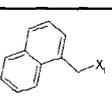
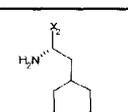
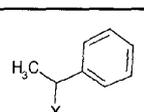
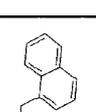
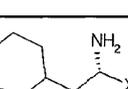
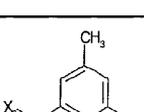
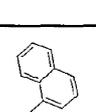
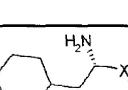
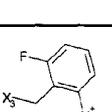
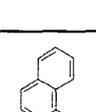
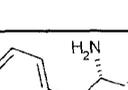
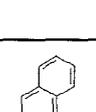
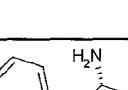
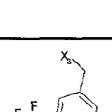
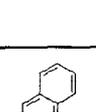
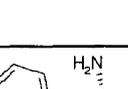
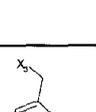
440				8.68	441.31
441				9.07	503.39
442				8.34	457.36
443				8.84	477.40
444				8.35	502.38
445				9.25	501.39
446				8.14	452.37
447				8.31	472.35
448				8.64	441.37
449				8.50	445.33

50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

450				9.02	455.39
451				8.35	490.35
452				9.27	457.35
453				9.23	525.26
454				8.84	475.30
455				8.91	471.39
456				9.33	533.42
457				8.55	487.42
458				9.01	507.45
459				8.53	532.43

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

460				8.88	587.37
461				9.53	531.47
462				8.34	482.43
463				8.48	502.46
464				8.91	471.44
465				9.24	485.47
466				8.58	520.40
467				5.49	451.23
468				5.81	519.22
469				5.52	469.23

5

10

15

20

25

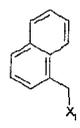
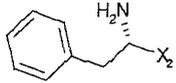
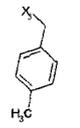
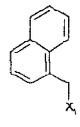
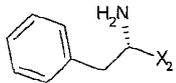
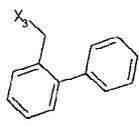
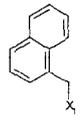
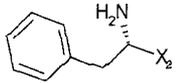
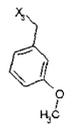
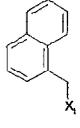
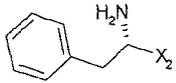
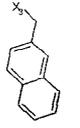
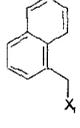
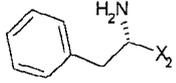
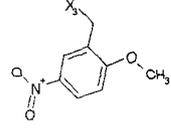
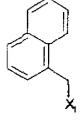
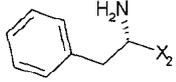
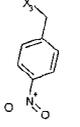
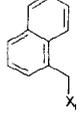
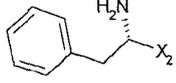
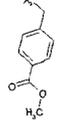
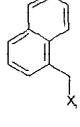
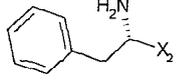
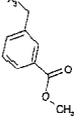
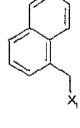
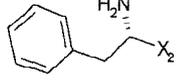
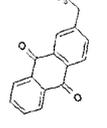
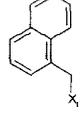
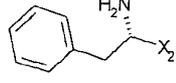
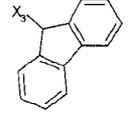
30

35

40

45

50

470				5.67	465.25
471				6.05	527.28
472				5.46	481.25
473				5.83	501.27
474				5.43	526.25
475				5.39	496.22
476				5.37	509.26
477				5.39	509.26
478				5.71	581.22
479				6.06	525.26

5

10

15

20

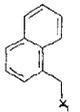
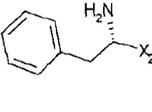
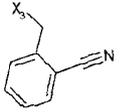
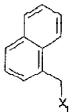
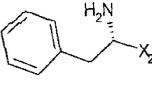
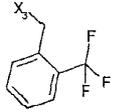
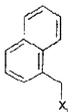
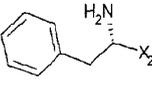
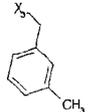
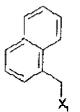
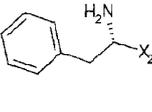
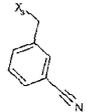
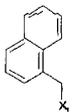
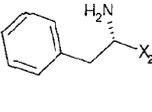
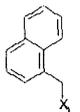
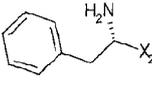
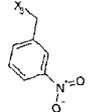
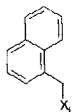
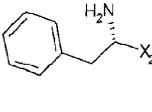
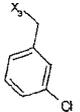
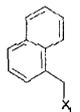
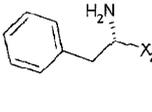
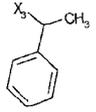
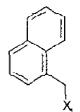
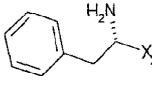
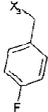
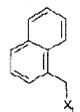
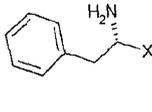
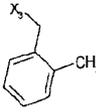
25

30

35

40

45

480				5.26	476.24
481				5.79	519.23
482				5.68	465.25
483				5.25	476.25
484				5.25	476.25
485				5.39	496.23
486				5.71	485.21
487				5.66	465.25
488				5.51	469.24
489				5.65	465.24

50

5	490				11.53	511.31
10	491				5.91	479.28
15	492				5.38	514.23
20	493				5.70	483.28
25	494				5.53	509.26
30	495				5.39	496.24
35	496				9.20	469.12
40	497				8.87	419.10
45	498				9.09	415.14
50	499				9.55	477.18

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

500				8.82	431.14
501				9.25	451.15
502				8.85	476.15
503				8.81	446.11
504				8.75	459.14
505				9.18	531.14
506				8.61	426.13
507				9.21	469.11
508				8.64	426.13
509				8.64	426.13

5

10

15

20

25

30

35

40

45

510				8.77	446.11
511				9.01	415.14
512				8.74	464.11
513				9.11	433.14
514				9.77	457.21
515				9.28	469.12
516				8.77	446.11
517				9.09	455.09
518				9.25	505.17
519				9.56	497.37

50

5

10

15

20

25

30

35

40

45

520				9.51	565.28
521				9.11	515.32
522				9.15	511.44
523				9.58	573.42
524				8.83	527.44
525				9.24	547.45
526				8.83	572.42
527				9.78	571.48
528				8.61	522.47
529				8.80	542.45

50

5

10

15

20

25

30

35

40

45

530				9.12	511.51
531				9.00	515.46
532				9.49	525.49
533				8.90	560.41
534				4.74	401.2
535				4.67	387.2
536				5.43	455.18
537				5.46	437.21
538				8.40	461.29
539				7.63	432.24

50

5

10

15

20

25

30

35

40

45

540				8.62	435.39
541				9.46	511.45
542				8.63	465.43
543				9.08	485.44
544				8.59	510.40
545				9.40	509.43
546				8.54	480.41
547				8.62	453.41
548				8.52	498.39
549				9.51	570.89

50

5

10

15

20

25

30

35

40

45

550				9.21	544.90
551				9.51	568.87
552				3.70	325.20
553				8.09	520.34
554				8.50	479.30
555				8.90	521.30
556				8.95	465.33
557				7.90	458.20
558				8.40	619.30
559				8.39	401.31

50

5

10

15

20

25

30

35

40

45

560				8.71	443.35
561				8.30	461.30
562				8.70	493.30
563				8.80	437.29
564				8.21	542.33
565				9.50	505.20
566				8.74	462.93
567				9.10	463.30
568				8.40	554.20
569				8.38	554.33

50

5

10

15

20

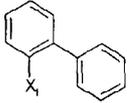
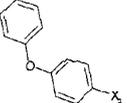
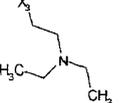
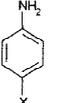
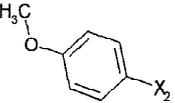
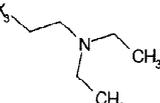
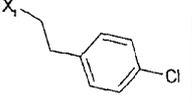
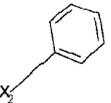
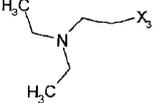
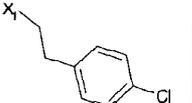
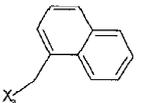
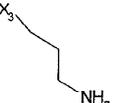
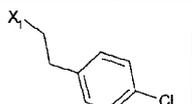
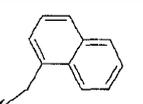
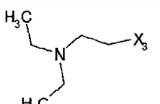
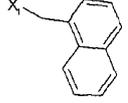
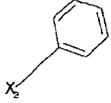
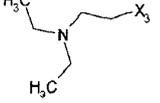
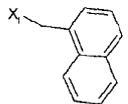
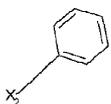
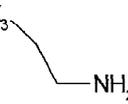
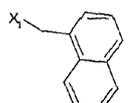
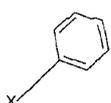
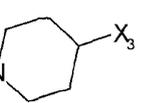
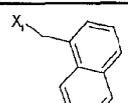
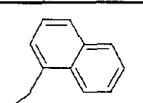
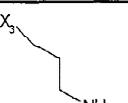
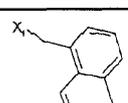
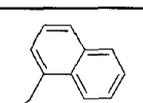
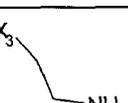
25

30

35

40

45

570				9.40	521.20
571				6.90	398.20
572				8.68	429.30
573				8.72	437.26
574				9.05	479.34
575				8.62	431.34
576				8.31	375.31
577				8.37	415.29
578				8.72	439.31
579				8.68	425.29

50

5	580				8.16	530.37
10	581				9.02	473.29
15	582				8.90	487.20
20	583				7.84	422.16
25	584				7.95	420.18
30	585				7.90	482.20
35	586				8.35	448.21
40	587				8.22	460.08
45	588				8.22	448.13
50	589				7.81	435.19

5

10

15

20

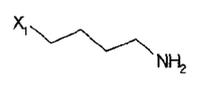
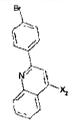
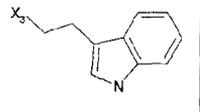
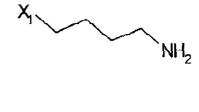
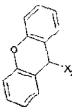
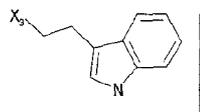
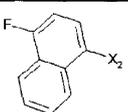
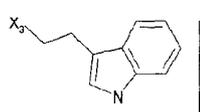
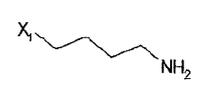
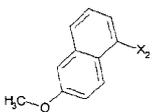
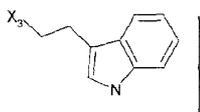
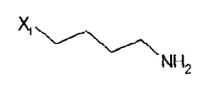
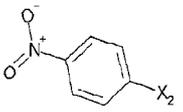
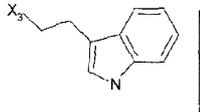
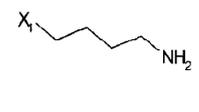
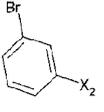
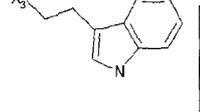
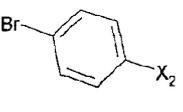
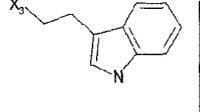
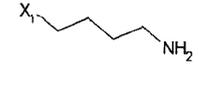
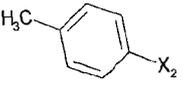
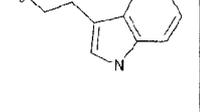
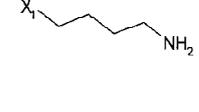
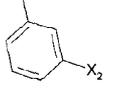
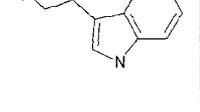
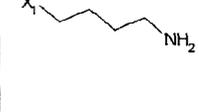
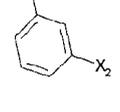
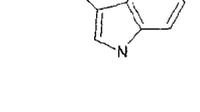
25

30

35

40

45

590				8.90	597.10
591				8.30	496.20
592				8.30	460.00
593				8.30	486.20
594				7.98	437.15
595				8.07	470.06
596				8.07	470.08
597				7.91	406.20
598				8.02	426.13
599				7.93	406.19

50

5	600				8.00	437.20
10	601				7.80	452.20
15	602				8.58	528.16
20	603				7.88	410.16
25	604				8.27	476.17
30	605				8.19	460.15
35	606				8.09	420.20
40	607				7.99	452.19
45	608				8.14	518.07
50	609				8.15	518.07

5

10

15

20

25

30

35

40

45

610				8.20	472.20
611				8.20	456.20
612				8.00	485.20
613				8.20	460.20
614				8.50	520.09
615				7.90	445.20
616				8.16	443.18
617				7.55	443.18
618				7.90	443.20
619				8.00	443.20

50

5

10

15

20

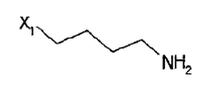
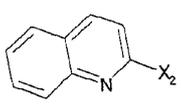
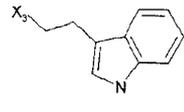
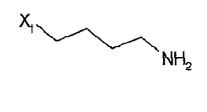
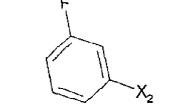
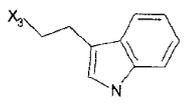
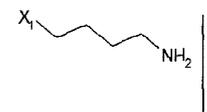
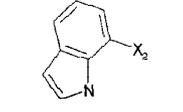
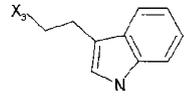
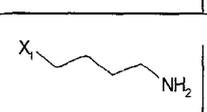
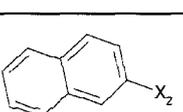
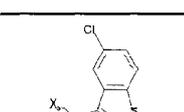
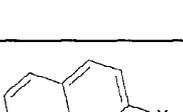
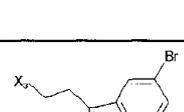
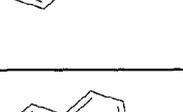
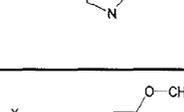
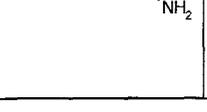
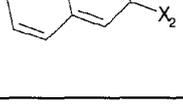
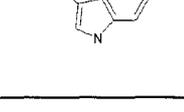
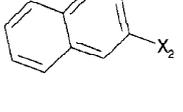
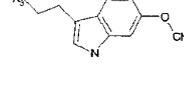
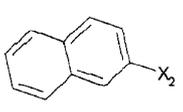
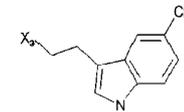
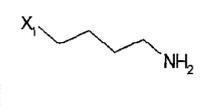
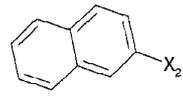
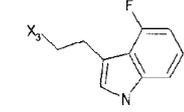
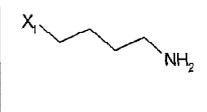
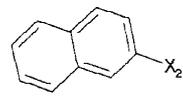
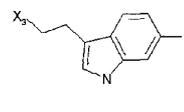
25

30

35

40

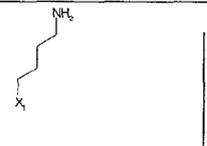
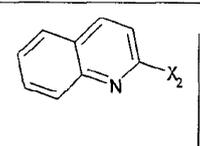
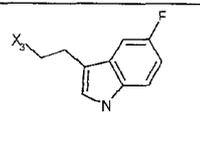
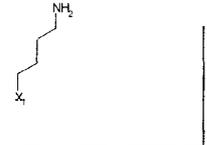
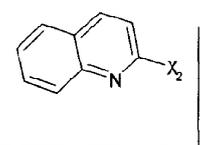
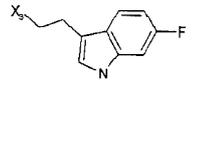
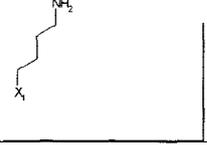
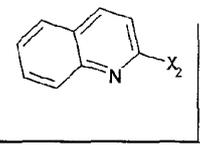
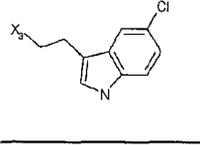
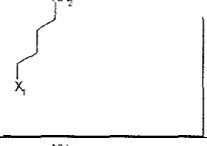
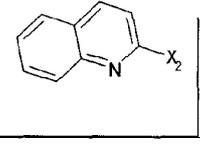
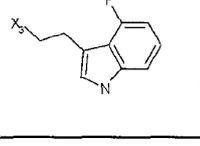
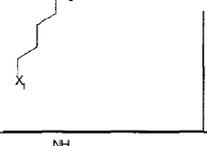
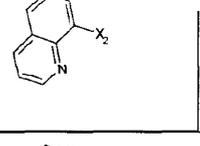
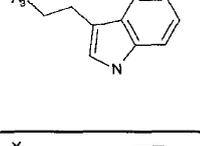
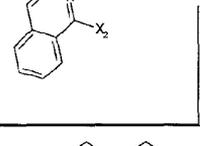
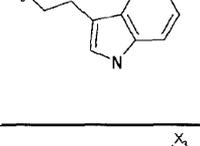
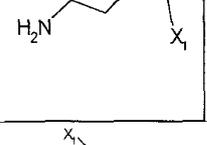
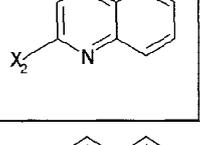
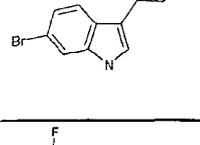
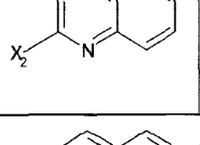
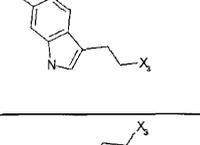
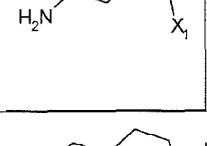
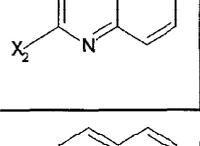
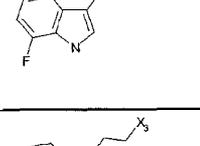
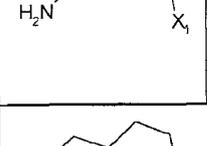
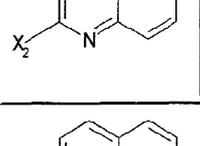
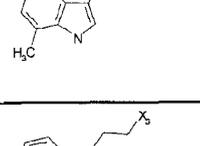
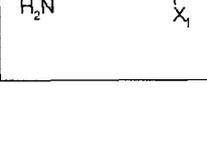
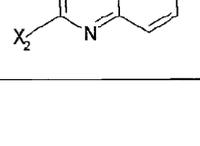
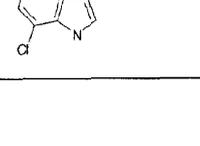
45

620				8.30	443.20
621				8.60	410.10
622				8.10	431.10
623				8.50	479.10
624				8.40	520.10
625				8.10	472.20
626				8.10	472.10
627				8.50	476.20
628				8.30	460.10
629				8.43	460.19
630				8.20	460.10

50

5 631				8.19	474.11
10 632				8.60	522.07
15 633				8.38	462.16
20 634				8.38	462.18
25 635				8.40	478.10
30 636				8.13	444.16
35 637				8.20	462.20
40 638				8.50	496.20
45 639				8.31	473.03
50 640				8.70	520.93

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

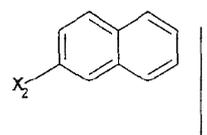
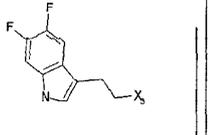
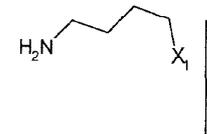
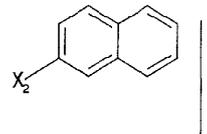
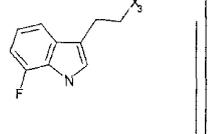
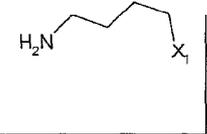
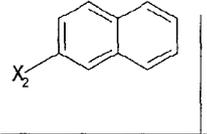
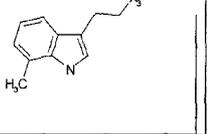
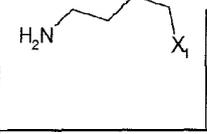
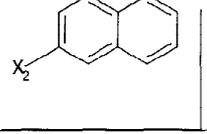
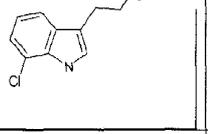
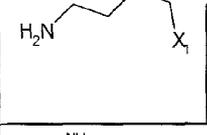
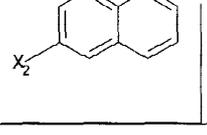
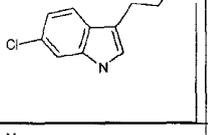
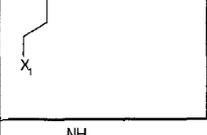
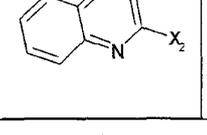
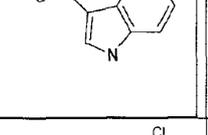
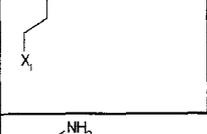
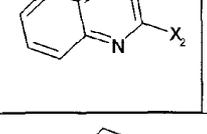
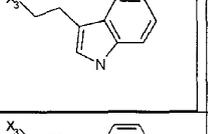
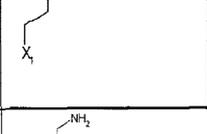
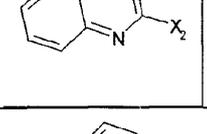
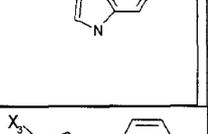
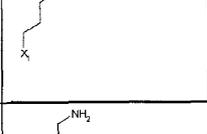
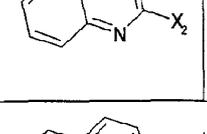
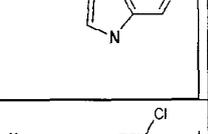
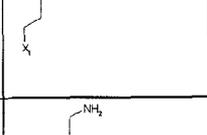
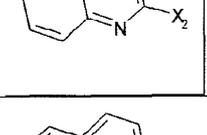
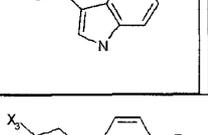
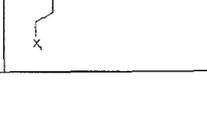
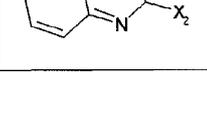
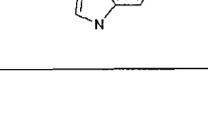
641				8.46	461.02
642				8.48	461.02
643				8.64	477.02
644				8.43	461.02
645				7.80	443.20
646				8.10	443.10
647				8.74	521.03
648				8.58	479.16
649				8.49	461.13
650				8.56	457.12
651				8.66	477.13

5

652				8.67	477.09
653				8.62	477.06
654				8.50	522.06
655				8.39	480.11
656				8.24	462.13
657				8.30	458.10
658				8.39	478.09
659				8.45	478.09
660				8.42	478.09
661				8.57	520.06

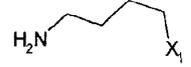
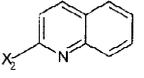
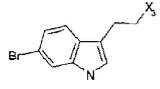
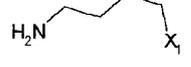
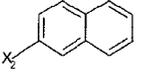
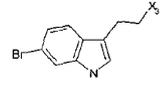
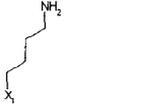
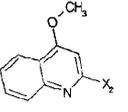
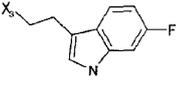
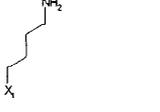
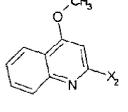
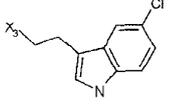
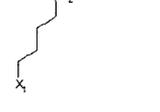
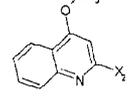
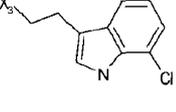
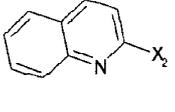
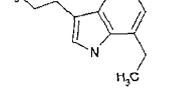
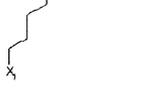
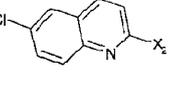
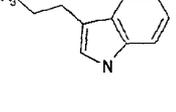
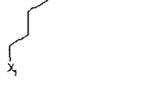
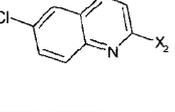
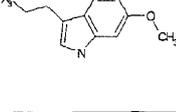
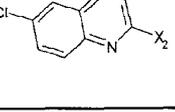
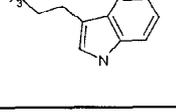
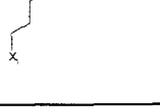
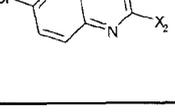
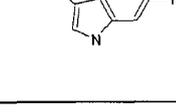
50

5

662				8.41	478.14
663				8.31	460.13
664				8.37	456.16
665				8.46	476.10
666				8.50	476.10
667				7.77	429.09
668				8.05	463.05
669				7.91	447.08
670				7.92	457.13
671				8.17	491.07
672				8.03	475.12

50

5

673				8.7	521.01
674				8.52	520.02
675				8.66	491.09
676				8.83	507.11
677				8.77	507.11
678				8.73	471.19
679				8.68	477.20
680				8.62	507.22
681				8.94	511.17
682				8.77	495.22

50

5

10

15

20

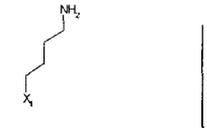
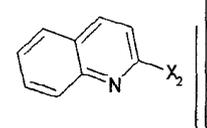
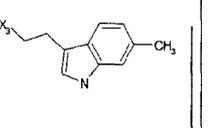
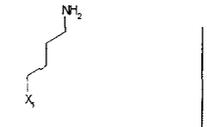
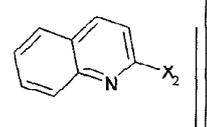
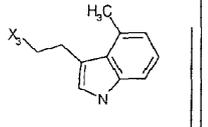
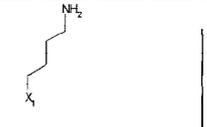
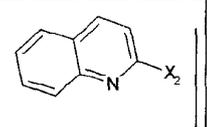
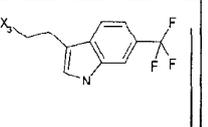
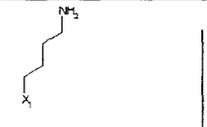
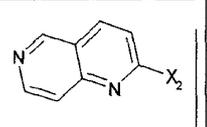
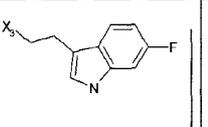
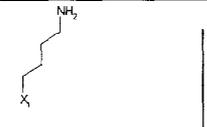
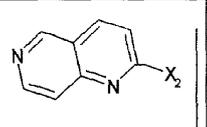
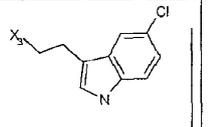
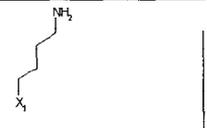
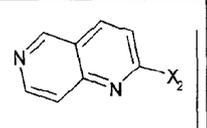
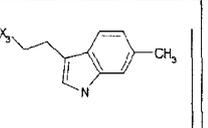
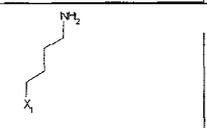
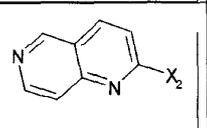
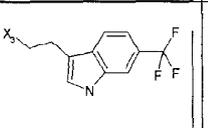
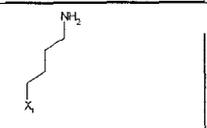
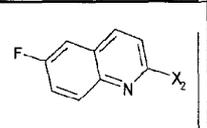
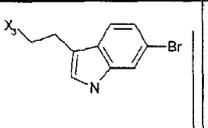
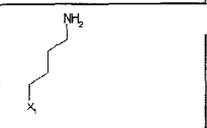
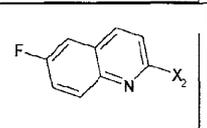
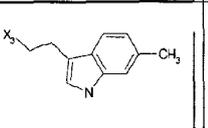
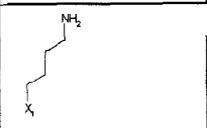
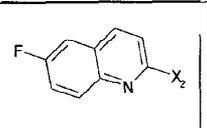
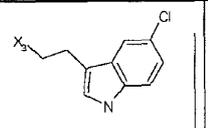
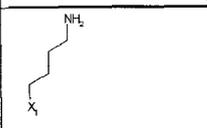
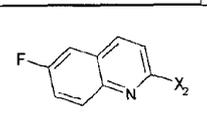
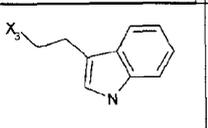
25

30

35

40

45

683				8.5	457.20
684				8.5	457.20
685				8.77	511.08
686				7.77	462.08
687				7.91	478.03
688				7.83	458.14
689				8.08	512.13
690				8.79	539.06
691				8.64	475.17
692				8.72	495.13
693				8.48	461.16

50

5

10

15

20

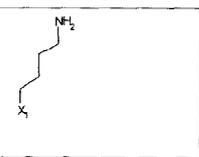
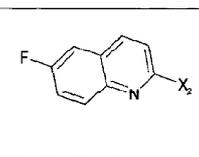
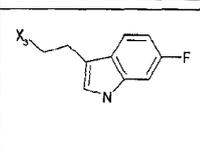
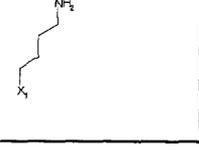
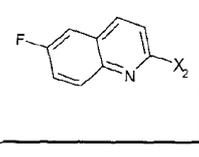
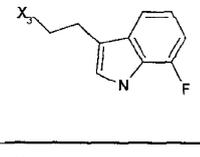
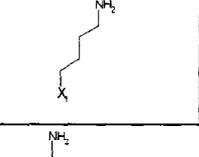
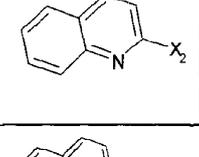
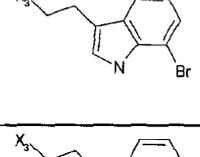
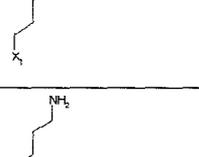
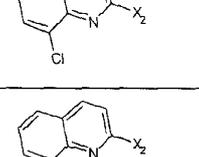
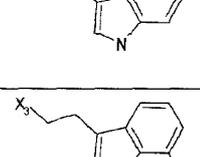
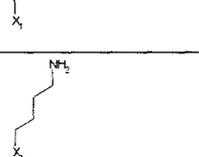
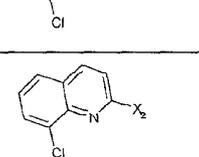
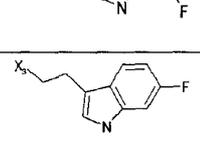
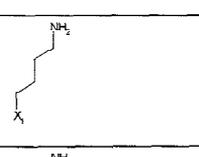
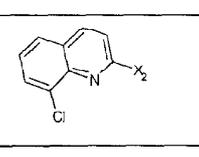
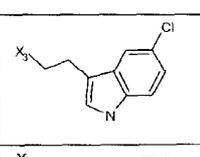
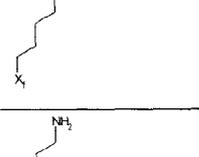
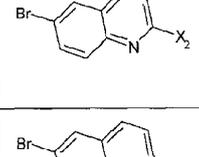
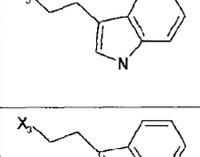
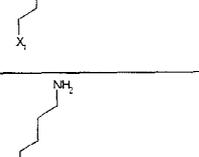
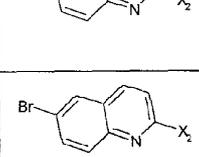
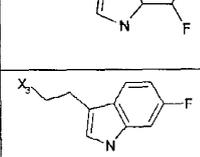
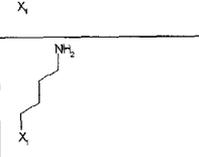
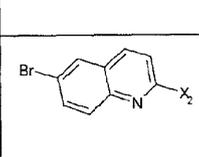
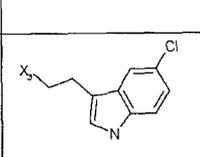
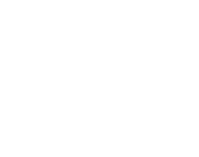
25

30

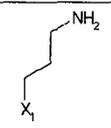
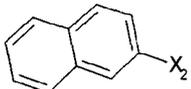
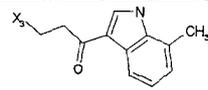
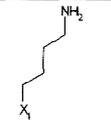
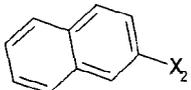
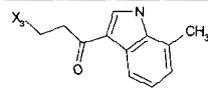
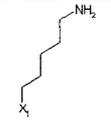
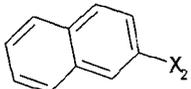
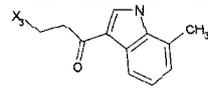
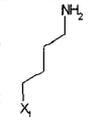
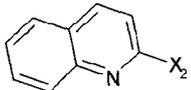
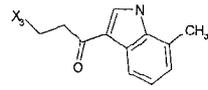
35

40

45

694				8.56	479.15
695				8.55	479.17
696				8.6	521.00
697				8.60	477.11
698				8.66	495.13
699				8.67	495.11
700				8.83	511.08
701				8.77	521.03
702				8.86	539.02
703				8.85	539.04
704				9.03	555.01

50

5	705				8.62	470.16
10	706				8.64	484.15
15	707				8.73	498.20
	708				8.72	485.13

20 Фармакологическое исследование

Соединения по настоящему изобретению тестировали на их аффинность к различным подтипам рецепторов соматостатина в соответствии со способами, описанными ниже.

Исследование аффинности к подтипам рецепторов соматостатина человека:

25 Аффинность соединения по изобретению к 2-му подтипу рецептора соматостатина определяли измерением ингибирования присоединения [^{125}I -Тур 11]SRIF-14 к трансфицированным CHO-K1 клеткам. Соединения, обладающие аффинностью, тестировали в отношении других подтипов и необязательно подвергали
30 функциональному исследованию их ингибирующего действия в отношении синтеза внутриклеточного цАМФ.

Ген рецептора соматостатина человека sst_1 клонировали как фрагмент генома.

35 Сегмент *PstI-XmnI* 1,5 Kb, содержащий 100 п.н. нетранскрибируемой 5' области, полностью 1,17 Kb кодируемую область и 230 п.н. нетранскрибируемой 3' области, модифицировали добавлением линкера *BglII*. Полученный фрагмент ДНК субклонировали в сайт *BamHI* pCMV-81 для получения плазмиды, экспрессирующей в клетках млекопитающих (предоставлена Dr. Graeme Bell, Univ. Chicago).

40 Клонированную линию клеток, стабильно экспрессирующую рецептор sst_1 , получали путем трансфекции клеток CHO-K1 (ATCC), используя способ осаждения фосфатом кальция. В качестве селективного маркера использовали плазмиду pRSV-нео (ATCC). Линии клонированных клеток селектировали в среде RPMI 1640, содержащей 0,5 мг/мл G418 (Gibco), затем циркуляторно клонировали и мультиплицировали в
45 культуре.

Ген рецептора соматостатина человека sst_2 , выделенный в виде фрагмента генома ДНК 1,7 Kb *BamHI-HindIII* и субклонированный в плазмидном векторе pGEM3Z (Promega), был предоставлен Dr. G. Bell (Чикагский Университет). Экспрессирующий в
50 клетках млекопитающих вектор был сконструирован путем введения 1,7 кВ фрагмента *BamHI-HindIII* в сайты эндонуклеазной рестрикции, совместимые с плазмидой pCMV5. Клонированную линию клеток получали путем трансфекции клеток CHO-K1, используя способ осаждения фосфатом кальция. В качестве селективного маркера

использовали плазмиду pRSV-нео.

Рецептор *sst*₃ выделяли в виде фрагмента генома, а полная кодирующая последовательность входила в состав 2,4 Кб фрагмента BamHI/HindIII.

Экспрессирующая в клетках млекопитающих плазида pCMV-h3 была сконструирована путем введения 2,0 Кб фрагмента *NcoI-HindIII* в сайт EcoR1 вектора pCMV после модификации концов и добавления линкеров EcoR1.

Клонированную линию клеток, стабильно экспрессирующую рецептор *sst*₃, получали путем трансфекции клеток CHO-K1 (ATCC) с помощью способа осаждения фосфатом кальция. В качестве селективного маркера использовали плазмиду pRSV-нео (ATCC). Клонированную линию клеток селектировали в среде RPMI 1640, содержащей 0,5 мг/мл G418 (Gibco), затем циркуляционно клонировали и мультиплицировали в культуре.

Плазида pCMV-NX, экспрессирующая рецептор *sst*₄ человека, была предоставлена Dr. Graeme Bell (Чикагский Университет). Этот вектор содержит фрагмент генома, кодирующий рецептора *sst*₄ человека, 1,4 Кб *NheI-NheI*, 456 п.н. нетранскрибируемой 5' области и 200 п.н. нетранскрибирующей 3' области, клонированный в сайты XbaI/EcoR1 pCMV-NX. Клонированную линию клеток, стабильно экспрессирующую рецептор *sst*₄, получали путем трансфекции клеток CHO-K1 (ATCC) способом осаждения фосфата кальция. В качестве селективного маркера использовали плазмиду pRSV-нео (ATCC). Клонированные линии клеток селектировали в среде RPMI 1640, содержащей 0,5 мг/мл G418 (Gibco), затем циркуляторно клонировали и мультиплицировали в культуре.

Ген, соответствующий рецептору *sst*₅ человека, полученный путем ПЦР с использованием в качестве зонда геномного λ клона, был предоставлен Dr. Graeme Bell (Чикагский университет). Полученный с помощью ПЦР 1,2 Кб фрагмент содержит 21 пару оснований нетранскрибируемой 5' области, полностью кодирующую область и 55 п.н. нетранскрибируемой 3' области. Клон вставляли в сайт EcoR1 плазмиды pBSSK(+). Вставку восстанавливали в виде HindIII-XbaI фрагмента 1,2 Кб для субклонирования в вектор pCVM5, экспрессирующий в клетках млекопитающих. Клонированную линию клеток, стабильно экспрессирующую рецептор *sst*₅, получали трансфекцией клеток CHO-K1 (ATCC) способом осаждения фосфата кальция. В качестве селективного маркера использовали плазмиду pRSV-нео (ATCC). Клонированные линии клеток селектировали в среде RPMI 1640, содержащей 0,5 мг/мл G418 (Gibco), затем циркуляторно клонировали и мультиплицировали в культуре.

Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие рецептор *sst* человека, культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки и 0,4 мг/мл генетицина. Клетки собирали с помощью 0,5 мМ ЭДТА и центрифугировали при 500 g в течение приблизительно 5 минут при приблизительно 4°C. Осадок ресуспендировали в 50 мМ буфере при pH 7,4 и дважды центрифугировали при 500 g в течение приблизительно 5 минут при приблизительно 4°C. Клетки лизировали ультразвуком, затем центрифугировали при 39000 g в течение приблизительно 10 минут при 4°C. Осадок ресуспендировали в том же буфере и центрифугировали при 50000 g в течение приблизительно 10 минут при приблизительно 4°C и полученные в центрифугате мембраны хранили при -80°C.

Эксперимент по конкурентному ингибированию связывания [¹²⁵I-Тур¹¹]SRIF-14 проводили в 96-луночных полипропиленовых плашках, дублируя их. Клеточные

5 мембраны инкубировали с [$^{125}\text{I-Tyr}^{11}$]SRIF-14 в течение приблизительно 60 минут при приблизительно 37°C в 50 mM HEPES буфере (pH 7,4), содержащем 0,2% БСА, 5 mM MgCl_2 , 200 Ед/мл трасилола, 0,02 мг/мл бацитрицина и 0,02 мг/мл фенилметилсульфонил фторида.

10 Связавшийся [$^{125}\text{I-Tyr}^{11}$]SRIF-14 отделяли от свободного [$^{125}\text{I-Tyr}^{11}$]SRIF-14 немедленной фильтрацией через пластины фильтра из стеклянных волокон GF/C (Unifilter, Packard), заранее обработанные 0,1% полиэтиленгликолем (P.E.G.), используя Filtermate 196 (Packard). Фильтры промывали 50 mM буфером HEPES при приблизительно 0-4°C в течение приблизительно 4 секунд и их радиоактивность определяли, используя счетчик (Packard Top Count).

Специфичное связывание определяли путем вычитания неспецифичного связывания (определяли в присутствии 0,1 мкМ SRIF-14) от общего связывания.

15 Данные по связыванию анализировали для расчета процента ингибирования при заданной концентрации или для определения значений константы ингибирования (K_i) в соответствии с экспериментом.

Используя эксперимент, описанный ниже, определяли, является ли соединение по настоящему изобретению агонистом или антагонистом.

20 *Функциональный эксперимент: ингибирование синтеза внутриклеточного цАМФ:*

25 Клетки CHO-K1, экспрессирующие субтипы рецептора соматостатинного рецептора человека (SRIF-14), культивировали в 24-луночных планках в среде RPMI 1640 с 10% эмбриональной бычьей сывороткой и 0,4 мг/мл генетицина. Среду меняли за день до проведения эксперимента.

30 Клетки в количестве 10^5 клеток/луночку дважды промывали 0,5 мл свежей среды RPMI, содержащей 0,2% БСА с добавлением 0,5 mM 3-изобутил-1-метилксантина (IBMX) и инкубировали в течение приблизительно 5 минут при приблизительно 37°C,

- синтез циклического АМФ стимулировался добавлением 1 мкМ форсколина (FSK) в течение 15-30 минут при приблизительно 37°C,

35 - ингибирующий эффект соматостатина в отношении соединения измеряли путем одновременного добавления FSK (1 мкМ) и тестируемого соединения (от 10^{-10} М до 10^{-5} М),

- антагонизм соединения измеряли путем одновременного добавления FSK (1 мкМ), SRIF-14 (1 нМ) и тестируемого соединения (от 10^{-10} М до 10^{-5} М).

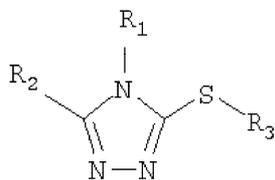
40 Реакционную среду удаляли и добавляли 200 мкл 0,1 н HCl. Количество цАМФ измеряли радиоиммунологическим исследованием (FlashPlate SMP001A набор, New England Nuclear).

Результаты

45 Исследования, которые проводили в соответствии с протоколами, описанными выше, дали возможность показать, что продукты общей формулы (I), определенные настоящими заявителями, обладают хорошей аффинностью в отношении, по крайней мере, одного подтипа рецепторов соматостатина, константа ингибирования K_i была ниже микромолярной константы определенных соединений, используемых в качестве примеров.

Формула изобретения

1. Триазольные производные общей формулы (I)

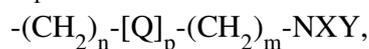


5

I

в рацемической, энантиомерной форме или все комбинации этих форм, в которых:
 R_1 представляет собой радикал формулы

10



где X и Y представляют собой независимо атом водорода или (C_1-C_6) алкил,
или

15

X и Y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют
 C_{4-6} гетероциклоалкил, при этом p и m равны 0, а n означает целое число от 1 до 6, или
X и Y означает водород;

Q представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил; p, n и m равны 1;

20

R_2 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_{n'}Z'$,

в которой n' означает 0, 1 или 2;

Z' представляет собой (C_1-C_6) алкил, амина, (C_3-C_7) циклоалкил, фенил, возможно 1-3
замещенный гидроксильной группой, галогеном, нитро, амина, C_1-C_6 алкиламино,

ди- C_1-C_6 алкиламино, (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси, фенилом, фенилокси,

25

трифторметилом или трифторметиоксигруппой; нафтил, возможно однократно
замещенный галогеном, (C_1-C_6) алкилом, ди- C_1-C_6 алкиламино или (C_1-C_6) алкокси
группой; флуоренил, индолил, тиенил, фурил, тиадиазолил, замещенный фенилом,
бензотиенил, хиолинил, возможно замещенный галогеном, (C_1-C_6) алкокси или

30

фенилом, который в свою очередь замещен галогеном, ксантенил, нафтиридилил,
изохиолинил, хиноксалил;

или

R_2 представляет собой радикал формулы $-C(X')(Y')Z'$,

35

где X' представляет собой водород,

Y' представляет собой фенил,

Z' представляет собой фенил,

или

R_2 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_{n'}-[Q']_pZ'$,

40

где Q означает -O-,

n' и p' означают 1;

Z' означает фенил, замещенный группой $-(CH_2)_{q'}-X''-Y''$;

q' означает 1;

45

X'' представляет собой -S-;

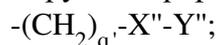
Y'' представляет собой фенил, замещенный галогеном;

R_3 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_{n'}Z'$, где

n' равно 0, 1 или 2;

50

Z' представляет собой нафтил, флуоренил, фенил, возможно 1-3 замещенный
галогеном, нитро, фенилом, циано, (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси, трифторалкилом
или группой формулы



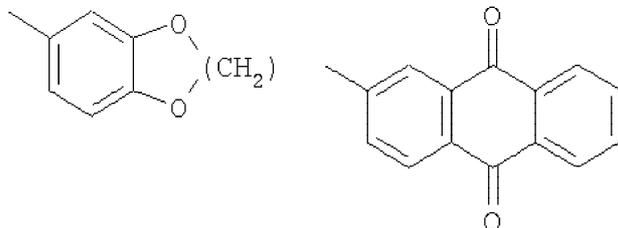
где q' означает 0 или 1;

X'' представляет собой $-C(O)-$ или $-SO_2-$;

Y'' представляет собой фенил, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) алкокси; или

Z' представляет собой индолил, возможно 1-2 замещенный галогеном, (C_1-C_6) алкилом, трифторметилом или (C_1-C_6) алкокси, бензотиенил, замещенный галогеном,

радикал формулы



или R_3 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n-[Q']_p Z'$,

где n' означает 1 или 2, p' означает 1;

Q' означает $-C(O)-$;

Z' означает фенил, замещенный ди (C_1-C_6) алкиламиногруппой, или индолил, замещенный C_1-C_6 алкилом,

или

R_3 представляет собой радикал формулы $-C(X')(Y')-Z'$,

где X' представляет собой водород,

Y' представляет (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкоксикарбонил или фенил,

Z' представляет собой фенил,

или их соли присоединения с фармацевтически приемлемыми минеральными или органическими кислотами.

2. Соединения общей формулы I по п.1, отличающиеся тем, что (C_3-C_7) циклоалкил в значении радикала Q представляет собой циклогексильный радикал;

гетероциклоалкил, образованный X и Y, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляет собой пиперидил;

(C_3-C_7) циклоалкил в значении радикала Z' представляет собой циклогексильный радикал.

3. Соединения общей формулы I по любому из пп.1 и 2, отличающиеся тем, что:

R_1 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$, в которой

X и Y представляют собой, независимо, атом водорода или (C_1-C_6) алкил; или X и Y вместе с атомом азота к которому они присоединены, образуют C_{4-6} гетероциклоалкил,

Q представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил, p, n и m равны 1;

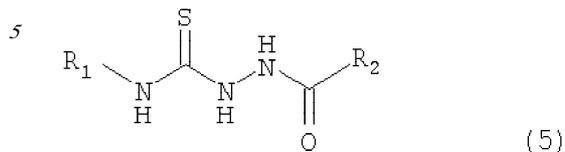
R_2 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n Z'$,

в которой n' означает 0, 1 или 2;

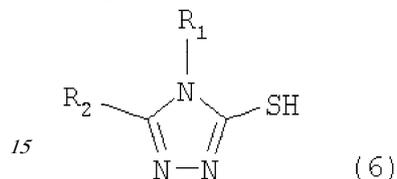
Z' представляет собой нафтил, возможно однократно замещенный галогеном, (C_1-C_6) алкилом, ди C_1-C_6 алкиламино или (C_1-C_6) алкоксигруппой; флуоренил, индолил, бензотиенил, хинолинил, возможно замещенный галогеном, (C_1-C_6) алкокси или фенилом, который в свою очередь замещен галогеном, ксантенил, нафтиридилил, изохинолинил, хиноксалил;

R_3 представляет собой радикал формулы $-(CH_2)_n Z'$, где

в жидкой фазе изотиоцианата формулы R_1-NCS и гидразида формулы $R_2-C(O)-NH-NH_2$, где R_1 и R_2 имеют значения, указанные в п.1, и полученное соединение формулы (5)



10 подвергают обработке основанием с получением соответствующего соединения формулы (6)



которое затем подвергают взаимодействию с соединением формулы $Br-(CH_2)_n-C(O)-Z'$, где Z' и n' имеют значения, указанные в п.1, с последующим удалением присутствующих аминозащитных групп.

20 9. Фармацевтические композиции для лечения патологических состояний или заболеваний, в которые вовлечены подтип SST2 и/или SST5 соматостатиновых рецепторов, содержащие в качестве активного компонента, по крайней мере, одно из соединений, определенных в одном из пп.1-6, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

25

30

35

40

45

50